

**EFEK ANTI-DIABETIK EKSTRAK KOPI CERI PADA TIKUS
MODEL DM TIPE 2: ANALISIS GAMBARAN
HISTOPATOLOGI PANKREAS, EKSPRESI INSULIN
PANKREAS, DAN PROFIL LIPID DARAH**



Oleh:

dr. FATHINIA MASYULANI

2208330002

**PROGRAM STUDI MAGISTER ILMU BIOMEDIS
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SUMATERA UTARA
MEDAN
2025**

MAJELIS PENDIDIKAN TINGGI, PENELITIAN &
PENGEMBANGAN UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH
SUMATERA UTARA



FAKULTAS KEDOKTERAN

Jalan Gedung Arca No. 53 Medan 20217 Telp. (061) 7350163 – 7333162 Ext.
20 Fax. (061) 7363488
Website : fk@umsu.ac.id



LEMBAR PERSETUJUAN PEMBIMBING

Nama : dr. Fathinia Masyulani

NPM : 2208330002

Prodi/Bagian : Magister Ilmu Biomedis

Judul Tesis : Efek Anti-diabetik Ekstrak Kopi Ceri pada Tikus Model DM Tipe 2: Analisis Gambaran Histopatologi Pankreas, Ekspresi insulin Pankreas dan Profil Lipid Darah

Disetujui untuk disampaikan kepada panitia ujian

Medan,

Pembimbing 1,

Pembimbing 2,

**(Assoc. Prof. Dr. dr. Shahrul Rahman,
Sp.PD, FINASIM)
NIDN:0118067303**

**(Dr. Emni Purwoningsih, M.Kes)
NIDN:0105048103**

Unggul | Cerdas | Terpercaya

HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS

Saya yang bertandatangan dibawah ini menyatakan bahwa tesis ini adalah hasil karya saya sendiri dan semua sumber baik yang dikutip maupun dirujuk telah saya nyatakan dengan benar.

Nama : dr. Fathinia Masyulani

NPM : 2208330002

Judul Tesis : Efek Anti-diabetik Ekstrak Kopi Ceri pada Tikus Model DM Tipe
2: Analisis Gambaran Histopatologi Pankreas, Ekspresi insulin
Pankreas dan Profil Lipid Darah

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

Medan, 15 Maret 2025



(dr. Fathinia Masyulani)

MAJELIS PENDIDIKAN TINGGI, PENELITIAN &
PENGEMBANGAN UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH
SUMATERA UTARA



FAKULTAS KEDOKTERAN

Jalan Gedung Arca No. 53 Medan 20217 Telp. (061) 7350163 – 7333162 Ext.
20 Fax. (061) 7363488
Website : fk@umsu.ac.id

HALAMAN PENGESAHAN

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

Tesis ini diajukan oleh

Nama : dr. Fathinia Masyulani

NPM : 2208330002

Judul : Efek Anti-diabetik Ekstrak Kopi Ceri pada Tikus Model DM Tipe 2: Analisis Gambaran Histopatologi Pankreas, Ekspresi insulin Pankreas dan Profil Lipid Darah

Telah berhasil dipertahankan di hadapan Dewan Penguji dan diterima sebagai bagian persyaratan yang diperlukan untuk memperoleh gelar Magister Biomedis (Histologi)

Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara

DEWAN PENGUJI

Pembimbing 1,

(Assoc. Prof. Dr. dr. Shahrul Rahman, Sp.PD,
FINASIM)

Pembimbing 2,

(Dr. Emni Purwoningsih, M.Kes)

Penguji 1,

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

Penguji 2,

(Assoc. Prof. Dr. dr. Nurfadly, MKT)

Mengetahui,

Dekan FK UMSU



dr. Siti Masliana Sregar, Sp.T.H.T.B.K.L.,
Subsp. Rino (K)
NIDN: 0106098201

Ketua Program Studi Magister Ilmu
Biomedis FK UMSU

(Dr. Emni Purwoningsih, M.Kes)

NIDN: 0105048103

Ditetapkan di: Medan

Tanggal, 15 Maret 2025

KATA PENGANTAR

Puji syukur saya ucapkan kepada Allah *Subhanahu Wata'ala* karena berkat rahmatNya, saya dapat menyelesaikan tesis ini dalam rangka memenuhi salah satu syarat untuk memperoleh gelar Magister Biomedis pada Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara. Saya menyadari bahwa, tanpa bantuan dan bimbingan dari berbagai pihak, sangatlah sulit bagi saya untuk menyelesaikan tesis ini. Oleh karena itu, saya mengucapkan terima kasih kepada:

- 1) dr. Siti Masliana Siregar, Sp.T.H.T.B.K.L., Subsp.Rino (K) selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara.
- 2) Dr. Emni Purwoningsih, M.Kes selaku Ketua Program Studi Magister Ilmu Biomedis sekaligus Dosen Pembimbing II yang telah menyediakan waktu, tenaga, dan pikiran untuk mengarahkan saya dalam penyusunan tesis ini.
- 3) Assoc. Prof. Dr. dr. Shahrul Rahman, Sp.PD, FINASIM, selaku Dosen Pembimbing I yang telah menyediakan waktu, tenaga, dan pikiran untuk mengarahkan saya dalam penyusunan tesis ini;
- 4) Assoc. Prof. Dr. dr. Humairah Medina Liza Lubis, M.Ked (PA), Sp.PA selaku Penguji I yang telah menyediakan waktu, tenaga, dan pikiran untuk memberikan saran dan masukan dalam penyusunan tesis ini;
- 5) Assoc. Prof. Dr. dr. Nurfadly, MKT selaku Penguji II yang telah menyediakan waktu, tenaga, dan pikiran untuk memberikan saran dan masukan dalam penyusunan tesis ini;
- 6) Orang tua saya, Bapak Ir. H. Suriyanto Paelan dan Hj. Fauziah Meutia serta Bapak dan Ibu mertua saya, Pak Sagiran dan Ibu Boinem yang telah memberikan bantuan dukungan material dan moral.
- 7) Suami tersayang saya, dr. Suhendra yang telah memberikan dukungan dalam segala aspek tanpa lelah.
- 8) Kakak saya, dr. Mutiara Ayu Syifa, M.Ked (ClinPath), keponakan tersayang Nafisha dan Saffana yang selalu mendukung dan menenangkan.

- 9) Teman seperjuangan terutama dr. Soraya, yang selalu mendukung dan memberikan nasihat terbaik, dan teman magister lainnya dr. Nurlina, dr. Karina, dr. Imas, dr. Zulfadhli dan dr. Riyanda yang telah berjuang.
- 10) Pihak lain yang telah banyak membantu dalam usaha memperoleh data yang saya perlukan, Laboratorium Hewan Biologi USU, Laboratorium Patologi Anatomi USU, Laboratorium Kesehatan Daerah,
- 11) Kemendikbud Ristek DIKTI dan FK UMSU yang telah mendanai penelitian ini melalui hibah penelitian magister.

Saya menyadari bahwa penulisan tesis ini masih jauh dari kesempurnaan, untuk itu kritik dan saran demi kesempurnaan tulisan ini sangat saya harapkan. Akhir kata, saya berharap Allah SWT berkenan membalas segala kebaikan semua pihak yang telah membantu. Semoga tesis ini membawa manfaat bagi pengembangan ilmu.

Hormat saya



dr. Fathinia Masyulani

**PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI TESIS UNTUK
KEPENTINGAN AKADEMIS**

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

Nama : dr. Fathinia Masyulani

NPM : 2208330002

Fakultas : Efek Anti-diabetik Ekstrak Kopi Ceri pada Tikus Model DM Tipe
2: Analisis Gambaran Histopatologi Pankreas, Ekspresi insulin
Pankreas dan Profil Lipid Darah

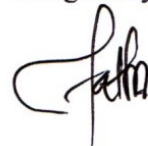
Demi pengembangan ilmu pengetahuan, menyetujui untuk memberikan kepada Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara Hak Bebas Royalti Noneksklusif atas tesis saya yang berjudul: Efek Anti-diabetik Ekstrak Kopi Ceri pada Tikus Model DM Tipe 2: Analisis Gambaran Histopatologi Pankreas, Ekspresi insulin Pankreas dan Profil Lipid Darah beserta perangkat yang ada (jika diperlukan). Dengan Hak Bebas Royalti Noneksklusif ini Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara berhak menyimpan, mengalihmedia/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 : 15 Maret 2025

Yang menyatakan



(dr. Fathinia Masyulani)

ABSTRAK

Latar belakang: Diabetes mellitus tipe 2 merupakan penyakit metabolik yang ditandai dengan resistensi insulin dan disfungsi sel β pankreas. Salah satu pendekatan potensial dalam pengelolaan diabetes adalah penggunaan bahan alami, seperti ekstrak kopi ceri, yang diketahui memiliki efek protektif terhadap pankreas. **Tujuan:** Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi efek ekstrak kopi ceri terhadap profil lipid, histopatologi, dan ekspresi insulin pankreas pada tikus model diabetes yang diinduksi streptozotosin dan pakan tinggi lemak. **Metode:** Penelitian ini menggunakan 28 tikus Wistar jantan, dibagi menjadi tujuh kelompok, masing-masing kelompok terdiri dari 4 ekor tikus, dengan pemberian ekstrak kopi ceri 100 mg/kg BB dan 200 mg/kg BB /hari/oral. **Hasil:** Hasil penelitian menunjukkan bahwa pemberian ekstrak kopi ceri dosis 100 mg/kgBB dan 200 mg/kgBB secara signifikan menurunkan kadar kolesterol total dan LDL serta meningkatkan kadar HDL. Selain itu, pemberian ekstrak kopi ceri juga memperbaiki struktur histopatologi pankreas, ditandai dengan peningkatan jumlah sel β yang lebih utuh serta ekspresi insulin yang lebih tinggi dibandingkan kelompok kontrol diabetes. **Kesimpulan:** Temuan ini menunjukkan bahwa ekstrak kopi ceri menjanjikan sebagai pengobatan pendukung untuk diabetes tipe 2, penelitian lebih lanjut diperlukan untuk mengoptimalkan dosisnya dan mengevaluasi efek jangka panjangnya.

Kata Kunci: Diabetes Mellitus, Ekstrak Kopi Ceri, Histopatologi Pankreas, Immunohistokimia Pankreas, Profil Lipid.

ABSTRACT

Background: Type 2 diabetes mellitus is a metabolic disease characterized by insulin resistance and pancreatic β -cell dysfunction. One potential approach in diabetes management is the use of natural compounds, such as coffee cherry extract, which is known for its protective effects on the pancreas. **Objective:** This study aims to evaluate the effects of coffee cherry extract on lipid profile, histopathology, and pancreatic immunohistochemistry in a streptozotocin-induced and high-fat diet-fed diabetic rat model. **Methods:** This study used 28 male Wistar rats. The rats were administered coffee cherry extract at doses of 100 mg/kg BW and 200 mg/kg BW per day orally. **Results:** The results showed that administration of coffee cherry extract at doses of 100 mg/kg BW and 200 mg/kg BW significantly reduced total cholesterol and LDL levels while increasing HDL levels. Additionally, coffee cherry extract improved pancreatic histopathology, as indicated by a higher number of intact β -cells and increased insulin expression compared to the diabetic control group. **Conclusion:** These findings suggest that coffee cherry extract shows promise as a supportive treatment for type 2 diabetes, further research is needed to optimize its dosage and evaluate its long-term effects.

Keywords: Type 2 Diabetes Mellitus, Coffee Cherry Extract, Pancreatic Histopathology, Pancreatic Immunohistochemistry, Lipid Profile.

DAFTAR ISI

HALAMAN SAMPUL	i
LEMBAR PERSETUJUAN PEMBIMBING	ii
HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS	iii
HALAMAN PENGESAHAN	iv
KATA PENGANTAR	v
PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI TESIS UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS	vii
ABSTRAK	viii
ABSTRACT	viii
DAFTAR ISI	ix
DAFTAR TABEL	xii
DAFTAR GAMBAR	xiii
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Perumusan Masalah	4
1.3 Tujuan Penelitian.....	5
1.4 Manfaat Penelitian	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	7
2.1 Diabetes Mellitus Tipe 2	7
2.1.1 Definisi.....	7
2.1.2 Epidemiologi.....	7
2.1.3 Etiologi & Faktor Resiko	8
2.1.4 Manifestasi Klinis	9
2.1.5 Patofisiologi	10
2.1.6 Penatalaksanaan ^{13,42}	10
2.2 Lipid	14
2.2.1 Kolesterol	15
2.2.2 Trigliserida	16
2.2.3 Lipoprotein.....	16

2.3	Kopi Ceri.....	17
2.3.1	Bagian Kopi Ceri.....	17
2.3.2	Kandungan Kopi Ceri	17
2.3.3	Kopi ceri sebagai Anti-diabetes	18
2.4	Streptozotosin (STZ).....	18
2.5	Pakan tinggi lemak.....	19
2.6	Histopatologi Pankreas.....	19
2.7	Ekspresi Insulin Pankreas	20
2.8	Kerangka Teori.....	22
2.9	Kerangka Konsep.....	23
BAB III	METODE PENELITIAN	24
3.1	Rancangan Penelitian.....	24
3.2	Waktu dan Tempat Penelitian.....	24
3.3	Populasi dan Sampel	24
3.4	Variabel Penelitian	26
3.4.1	Variabel Bebas.....	26
3.4.2	Variabel Terikat	26
3.5	Definisi Operasional.....	26
3.6	Instrumen Penelitian (Alat dan Bahan).....	28
3.7	Prosedur Penelitian.....	29
3.7.1	Pembuatan Tikus model Diabetes Mellitus tipe 2.....	29
3.7.1.1	Induksi STZ	29
3.7.1.2	Pemberian Pakan Tinggi Lemak.....	30
3.7.2	Analisis Serum Darah	30
3.7.3	Terminasi tikus	30
3.7.4	Pembuatan preparat histologi.....	30
3.7.5	Proses Imunohistokimia.....	34
3.8	Analisis Data.....	35
3.9	Etika Penelitian.....	35
3.10	Alur Penelitian.....	36
BAB IV	HASIL DAN PEMBAHASAN.....	37

4.1 Hasil Penelitian	37
4.1.1 Kadar Gula Darah	37
4.1.2 Profil Lipid Darah	37
4.1.3 Hasil Uji <i>Post Hoc</i> dengan Uji <i>Mann Whitney</i>	39
4.1.4 Uji Kappa	43
4.1.5 Gambaran Histopatologis dari Organ Pankreas Sesudah Pemberian Ekstrak Kopi Ceri Sebagai Anti Diabetes Pada Hewan Coba Tikus yang Diinduksi Streptozotosin dan Pakan Tinggi Lemak	44
4.1.6 Gambaran Ekspresi Insulin Organ Pankreas Sesudah Pemberian Ekstrak Kopi Ceri Sebagai Anti Diabetes pada Hewan Coba Tikus yang Diinduksi Streptozotosin dan Pakan Tinggi Lemak	47
4.2 Pembahasan.....	49
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN	53
5.1 Kesimpulan	53
5.1.1 Pengaruh terhadap Profil Lipid	53
5.1.2 Gambaran Histopatologi Organ Pankreas	53
5.1.3 Ekspresi Insulin.....	53
5.2 Saran.....	53
DAFTAR PUSTAKA.....	54
LAMPIRAN.....	64

DAFTAR TABEL

Tabel 2. 1 Skoring Allred ⁷⁶	21
Tabel 2. 2 Kerangka Teori	22
Tabel 2. 3 Kerangka Konsep	23
Tabel 3. 1 Definisi Operasional.....	26
Tabel 3. 2 Alur Penelitian.....	36
Tabel 4. 1 Rerata Hasil Kadar Gula Darah.....	37
Tabel 4. 2 Rerata Hasil Profil Lipid Darah	37
Tabel 4. 3 Kolesterol	39
Tabel 4. 4 Trigliserida	40
Tabel 4. 5 HDL.....	41
Tabel 4. 6 LDL	42
Tabel 4. 7 Uji Kappa Histopatologi Pankreas	43
Tabel 4. 8 Uji Kappa Imunohistokimia Pankreas.....	44
Tabel 4. 9 Skor Kerusakan Pulau Langerhans Pankreas Tikus	45
Tabel 4. 10 Allred Score Ekspresi insulin Pankreas.....	47

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2. 1 Kopi Ceri dan Bagiannya	17
Gambar 4. 1 Histopatologi Pankreas Tikus.....	46
Gambar 4. 2 Ekspresi insulin Pankreas.....	48

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Diabetes Mellitus (DM) tipe 2 merupakan penyakit gangguan metabolisme, terjadi penimbunan glukosa dalam darah.¹ Gejala umum yang dialami oleh penderita diabetes seperti, sering buang air kecil, sering merasa haus dan juga lapar.² DM tipe 2 merupakan salah satu jenis dari penyakit DM yang bisa terjadi jika pankreas tidak bisa membentuk insulin yang cukup atau ketidakmampuan tubuh untuk menggunakan insulin yang dihasilkan pankreas secara efektif.³ Adanya faktor yang dapat mengakibatkan kondisi hiperglikemia pada tubuh sehingga glukosa tertahan di dalam darah dan tidak dapat masuk ke sel yaitu, gangguan metabolik yang terjadi pada DM tipe 2 disebabkan oleh turunnya pembentukan insulin yang dilakukan oleh sel beta pankreas serta kondisi dimana terjadi penurunan respon sensitivitas jaringan terhadap insulin sering disebut resistensi insulin.⁴

Menurut *International Diabetes Federation (IDF)*, prevalensi diabetes terus meningkat secara global. Pada tahun 2021, diperkirakan ada sekitar 537 juta orang dewasa yang hidup dengan diabetes di seluruh dunia dan akan terus bertambah setiap tahunnya. Prevalensi diabetes bervariasi di antara negara-negara terakit dengan tingkat urbanisasi tinggi, perubahan gaya hidup, dan kebiasaan makan yang tidak sehat. Di Indonesia sendiri, diperkirakan prevalensi diabetes pada usia antara 20-79 tahun adalah 10,6%.⁵

Menurut *American Diabetes Association (ADA)*, DM tipe 2 dikarakteristikan dengan kombinasi dari tidak adekuatnya sekresi insulin karena kerusakan dari sel beta pankreas dan resistensi insulin.⁶ Terjadinya gangguan fungsi dari sel beta pankreas pada DM tipe 2, menghasilkan gejala dislipidemia, hiperglikemia, hipertensi, dan aterosklerosis, yang nantinya berkontribusi terhadap penurunan sensitivitas insulin.⁷ Rusaknya sel beta pankreas dan sekresi insulin yang tidak lagi cukup untuk mengkompensasi resistensi insulin akan mengganggu menghambat regenerasi sel beta pankreas yang baru, juga

mengganggu sintesis glikogen, meningkatkan lipogenesis, dan menyebabkan peningkatan sintesis protein proinflamasi, seperti *C-Reactive protein (CRP)*.^{6,8} Pada sistem saraf pusat (SSP) dapat mengarah ke obesitas, dikarenakan adanya peningkatan nafsu makan yang diakibatkan oleh aktivitas insulin di SSP.⁹ Pada jaringan lemak, resistensi insulin menyebabkan hiperlipidemia, karena tidak adanya insulin menyebabkan terhambatnya pengambilan glukosa dan diferensiasi adiposit sehingga lemak akan bertumpuk.¹⁰

Kerusakan sel beta pankreas akibat DM Tipe 2 akan menurunkan fungsinya dalam produksi insulin, yang dapat dinilai dengan pemeriksaan histopatologi dan ekspresi insulin. Pemeriksaan histopatologi pankreas dilakukan untuk menilai tingkat kerusakan jaringan pankreas, seperti perubahan morfologi pulau Langerhans.¹¹ Untuk ekspresi insulin, dapat dilakukan dengan teknik imunohistokimia, yang menggunakan antibodi spesifik terhadap insulin. Ekspresi insulin di sel beta pankreas terlokalisasi di sitoplasma, bukan di inti sel. Insulin diproduksi dalam bentuk proinsulin di retikulum endoplasma kasar, kemudian diproses dan disimpan dalam granula sekretorik di sitoplasma sebelum dilepaskan ke dalam darah sebagai respon terhadap peningkatan kadar glukosa.¹²

Menurut Perkumpulan Endokrin Indonesia (PERKENI), pengobatan DM tipe 2 terdiri atas empat pilar utama mencakup : edukasi, terapi nutrisi medis, latihan fisik dan terapi farmakologis. Edukasi dengan tujuan promosi hidup sehat dan pencegahan dari pengelolaan secara holistik. Kebutuhan nutrisi standar yang dianjurkan adalah makanan dengan komposisi gizi seimbang dalam hal karbohidrat, protein, dan lemak, sesuai dengan kecukupan gizi baik sebagai berikut: karbohidrat (45%-65%), protein (10%) dan lemak (20%-25%). Latihan jasmani selain untuk menjaga kebugaran juga dapat menurunkan berat badan dan memperbaiki sensitivitas insulin, sehingga akan memperbaiki kendali glukosa darah. Latihan jasmani sebaiknya disesuaikan dengan umur dan status kesegaran fisik. Terapi farmakologis berupa antihiperqlikemia oral seperti metformin, sulfonil urea, atau akarbose.¹³

Saat ini, terjadi peningkatan pencemaran lingkungan yang berdampak negatif pada kesehatan oleh karena adanya pelepasan radikal bebas. Radikal bebas

yang tidak terikat akan bereaksi dengan mengikat molekul sel-sel di dalam tubuh dan menyebabkan stress oksidatif.¹⁴ Stress oksidatif merupakan peningkatan radikal bebas *Reactive Oxygen Species* (ROS) dibandingkan dengan kemampuan perlindungan antioksidan alami tubuh. Radikal bebas sendiri memiliki sifat reaktif dan tidak stabil sehingga dibutuhkan sebuah substansi penting untuk mampu mengendalikannya yaitu antioksidan.¹⁵ Antioksidan dapat menurunkan stress oksidatif, sehingga komplikasi dapat di cegah. Sumber antioksidan bisa dari mana saja, tumbuhan, buah, maupun sayuran.

Tanaman kopi merupakan jenis tumbuhan yang banyak ditemukan di Indonesia. Salah satunya dataran tinggi Gayo di Kabupaten Aceh Tengah sebagai daerah penghasil utama kopi Arabika di Indonesia. Bagian tanaman kopi yang paling banyak diolah adalah biji nya. Secara global, biji kopi merupakan barang kedua yang paling banyak diperdagangkan, dan proses pembuatannya, menghasilkan produk sisa¹⁶ yaitu bagian ceri nya sebesar 45%.¹⁷ Sisa ceri yang tidak terpakai akan menjadi residu dan produk sisa atau ampas.¹⁷⁻¹⁹ Selama ini ampas kopi tersebut belum dimanfaatkan secara optimal. Memang, sejumlah kecil ampasnya telah digunakan langsung sebagai pupuk alami oleh beberapa petani. Namun, sebagian besarnya dibiarkan terakumulasi dan membusuk sehingga menimbulkan bau yang sangat tajam dan mengganggu lingkungan sekitar.²⁰

Kopi ceri atau ceri kopi atau "*coffee cherry*" adalah buah yang menjadi cangkang luar biji kopi, kaya akan nutrisi yang dapat digunakan untuk berbagai tujuan, seperti ekstraksi kafein dan polifenol.¹⁵ Kopi ceri juga memiliki senyawa-senyawa aktif yang menarik dalam konteks metabolisme glukosa.²¹ Senyawa yang terdapat dalam kopi ceri dan dapat mempengaruhi metabolisme glukosa antara lain seperti asam klorogenat dan antioksidan.^{22,23}

Beberapa penelitian telah meneliti kemanan penggunaan ekstrak buah kopi ceri secara utuh yang menunjukkan bahwa masing-masing 3446 dan 4087 mg/kg BB/hari untuk tikus jantan dan betina, tidak menimbulkan efek buruk, dan juga penelitian lain yang menyebutkan penggunaan dosis bertingkat ekstrak kopi beri yaitu masing-masing 100 mg/kgBB, 200 mg/kgBB, dan 400 mg/kgBB, dimana menunjukkan bahwa dosis oral yang tepat dari ekstrak kopi beri dapat

berfungsi sebagai terapi tambahan untuk mengendalikan DM tipe 2 dan komplikasi terkait.^{24,25} Penelitian pada hewan telah menunjukkan bahwa asam klorogenat dari kopi hijau menunjukkan sifat antilipidemik dengan memperbaiki efek resistensi insulin.²⁶ Penelitian lain menunjukkan kafein pada kandungan kopi dapat meningkatkan pensinyalan insulin di bawah tekanan retikulum endoplasma, dan sel β pankreas yang dilindungi asam klorogenat dengan meningkatkan ekspresi substrat reseptor insulin 2 melalui protein pengikat elemen respons siklik adenosin monofosfat dan mempromosikan pensinyalan insulin di hilir substrat reseptor insulin 2.²⁷ Penelitian selanjutnya dosis oral yang tepat dari ekstrak buah kopi utuh dapat berfungsi sebagai formulasi agen penyempurnaan atau bahan obat untuk mengendalikan diabetes tipe 2 dan komplikasi terkait.²⁸

Salah satu studi klinis menunjukkan bahwa suplementasi dengan buah kopi utuh bubuk 800 mg per hari selama 28 hari pada atlet perguruan tinggi meningkatkan kapasitas antioksidan tanpa efek samping.²⁹ Studi klinis lain, melakukan pemberian konsentrat jus kopi ceri secara langsung pada orang sehat selama 12 minggu yang menghasilkan perbaikan kadar glukosa dari pada kelompok kontrol. Hasil juga menunjukkan penurunan kadar kolesterol dengan penggunaan rutin selama 8 minggu berturut-turut.³⁰

Oleh karena itu, penelitian ini dilakukan untuk mengetahui efek anti-diabetik dari ekstrak kopi ceri pada tikus model DM tipe 2: analisis gambaran histopatologi pankreas, ekspresi insulin pankreas, dan profil lipid darah sehingga dapat memberikan informasi lebih lanjut tentang potensi penggunaan ekstrak ini sebagai terapi tambahan atau alternatif dalam penanganan diabetes.

1.2 Perumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang yang disusun, maka dirumuskan masalah, Bagaimana Efek Anti-diabetik Ekstrak Kopi Ceri pada Tikus Model DM tipe 2: Analisis Gambaran Histopatologi Pankreas, Ekspresi insulin Pankreas, dan Profil Lipid Darah?

1.3 Tujuan Penelitian

Tujuan Umum

Untuk mengetahui efek Anti-diabetik Ekstrak Kopi Ceri pada Tikus Model DM tipe 2: Analisis Gambaran Histopatologi Pankreas, Ekspresi insulin Pankreas, dan Profil Lipid Darah.

Tujuan Khusus

- a. Mengetahui pengaruh pemberian ekstrak kopi ceri sebagai anti diabetes pada hewan coba yang diinduksi streptozotosin (STZ) dan pakan tinggi lemak pada profil lipid darah.
- b. Mengetahui perubahan gambaran histopatologis dari organ pankreas sesudah pemberian ekstrak kopi ceri sebagai anti diabetes pada hewan coba tikus yang diinduksi streptozotosin dan pakan tinggi lemak.
- c. Mengetahui gambaran ekspresi insulin organ pankreas sesudah pemberian ekstrak kopi ceri sebagai anti diabetes pada hewan coba tikus yang diinduksi streptozotosin dan pakan tinggi lemak.

1.4 Manfaat Penelitian

Manfaat Teoritis

- a. Bagi Peneliti
Dapat dijadikan sebagai bahan masukan ilmu yang berguna dan sebagai bahan pembelajaran untuk memperkaya ilmu pengetahuan dari hasil penelitian.
- b. Bagi Institusi
Sebagai bahan masukan bagi pengembangan institusi dan mahasiswa tentang peran ekstrak kopi ceri sebagai antidiabetes pada hewan coba tikus yang diinduksi STZ.

Manfaat Praktis

- a. Bagi Masyarakat
Dapat menjadi ilmu pengetahuan yang berguna dan sebagai bahan pembelajaran untuk penggunaan bahan-bahan alam dalam mengobati suatu penyakit.

b. Bagi peneliti selanjutnya

Hasil penelitian ini dapat menjadi sumber referensi dan menjadi bahan untuk penelitian sebelumnya yang serupa mengenai peran ekstrak kopi ceri sebagai anti diabetes pada hewan coba tikus yang diinduksi STZ.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Diabetes Mellitus Tipe 2

2.1.1 Definisi

Diabetes mellitus (DM) tipe 2 merupakan salah satu jenis dari penyakit DM yang bisa terjadi jika pankreas tidak bisa membentuk insulin yang cukup atau ketidakmampuan tubuh untuk menggunakan insulin yang dihasilkan pankreas secara efektif.³¹ Adanya faktor yang dapat mengakibatkan kondisi hiperglikemia pada tubuh sehingga glukosa tertahan di dalam darah dan tidak dapat masuk ke sel yaitu, gangguan metabolik yang terjadi pada DM tipe 2 disebabkan oleh turunya pembentukan insulin yang dilakukan oleh sel beta pankreas serta kondisi dimana terjadi penurunan respon sensitivitas jaringan terhadap insulin sering disebut resistensi insulin.³²

2.1.2 Epidemiologi

Pada akhir tahun 2021, *International Diabetes Federation (IDF)* dalam Atlas edisi ke-10 mengkonfirmasi bahwa diabetes termasuk salah satu di antara kegawatdaruratan kesehatan global dengan pertumbuhan paling cepat di abad ke-21 ini. Pada tahun 2021, lebih dari setengah miliar manusia dari seluruh dunia hidup dengan diabetes, atau tepatnya 537 juta orang, dan jumlah ini diproyeksikan akan mencapai 643 juta pada tahun 2030, dan 783 juta pada tahun 2045. Selain jumlah penyandang diabetes yang besar, diperkirakan jumlah orang dengan kadar glukosa darah yang mulai meningkat atau pada fase prediabetes, yaitu toleransi glukosa terganggu pada tahun 2021 ini berjumlah sekitar 541 juta. Diabetes pada populasi ini juga memberikan konsekuensi angka kematian yang tinggi terkait dengan diabetes, yaitu diperkirakan lebih dari 6,7 juta pada kelompok orang dewasa berusia antara 20–79 tahun.³³

Prevalensi diabetes tipe 2 bervariasi di antara negara-negara terakit dengan tingkat urbanisasi tinggi, perubahan gaya hidup, dan kebiasaan makan yang tidak sehat. Di Indonesia sendiri, diperkirakan prevalensi diabetes tipe 2 pada usia antara 20-79 tahun adalah 10,6%.

2.1.3 Etiologi & Faktor Resiko

Mekanisme yang tepat yang dapat menyebabkan resistensi insulin dan gangguan sekresi insulin pada diabetes tipe 2 belum diketahui. Diabetes tipe ini adalah gangguan heterogen yang disebabkan oleh kombinasi faktor genetik yang terkait dengan gangguan sekresi insulin, retensi insulin, dan faktor lingkungan seperti obesitas, makan berlebihan, kurang olahraga, stress serta penuaan.³⁴ Selain itu terdapat beberapa faktor-faktor resiko tertentu yang berhubungan yaitu:³⁵

a. Usia

Umumnya manusia mengalami penurunan fisiologis yang secara drastis menurun dengan cepat pada usia setelah 40 tahun. Penurunan ini yang akan beresiko pada penurunan fungsi endokrin pankreas untuk memproduksi insulin.

b. Obesitas

Obesitas mengakibatkan sel-sel beta pankreas mengalami hipertropi yang akan berpengaruh terhadap penurunan produksi insulin. Hipertropi sel beta pankreas disebabkan karena peningkatan beban metabolisme glukosa pada penderita obesitas untuk mencukupi energi sel yang terlalu banyak.

c. Riwayat keluarga

Pada anggota keluarga dekat pasien diabetes tipe 2 (dan pada kembar non identik), resiko menderita penyakit ini 5 hingga 10 kali lebih besar daripada subjek (dengan usia dan berat yang sama) yang tidak memiliki riwayat penyakit dalam keluarganya. Tidak seperti diabetes tipe 1, penyakit ini tidak berkaitan dengan gen *Human Leukocyte Antigen (HLA)*.

d. Gaya hidup (stres)

Stres kronis cenderung membuat seseorang mencari makanan yang cepat saji yang kaya pengawet, lemak, dan gula. Makanan ini berpengaruh besar terhadap kerja pankreas. Stres juga akan meningkatkan kerja metabolisme dan meningkatkan kebutuhan akan sumber energi yang berakibat pada kenaikan kerja pankreas. Beban yang tinggi membuat pankreas mudah rusak hingga berdampak pada penurunan insulin.

2.1.4 Manifestasi Klinis

Menurut PERKENI gejala dan tanda DM dapat digolongkan menjadi 2 yaitu.¹³

1. Gejala akut penyakit DM Gejala penyakit DM bervariasi pada setiap bahkan mungkin tidak menunjukkan gejala apapun sampai saat tertentu. Permulaan gejala yang ditunjukkan meliputi:

- a. Lapar yang berlebihan atau makan banyak (poliphagi)

Pada diabetes, Insulin bermasalah karena pemasukan gula ke dalam sel-sel tubuh kurang sehingga energi yang dibentuk pun kurang itu sebabnya orang menjadi lemas. Oleh karena itu, tubuh berusaha meningkatkan asupan makanan dengan menimbulkan rasa lapar sehingga timbulah perasaan selalu ingin makan.

- b. Sering merasa haus (polidipsi)

Dengan banyaknya urine keluar, tubuh akan kekurangan air atau dehidrasi, untuk mengatasi hal tersebut timbulah rasa haus sehingga orang ingin selalu minum dan ingin minum manis, minuman manis akan sangat merugikan karena membuat kadar gula semakin tinggi.

- c. Jumlah urine yang dikeluarkan banyak (poliuri)

Jika kadar gula melebihi nilai normal, maka gula darah akan keluar bersama urine, untuk menjaga agar urine yang keluar mengandung gula tidak terlalu pekat, tubuh akan menarik air sebanyak mungkin ke dalam urine sehingga volume urin yang keluar banyak dan kencing pun sering.

Seseorang dapat dikatakan menderita diabetes mellitus apabila menderita dua dari tiga gejala yaitu:

- a. Keluhan utama: banyak minum, banyak kencing, dan penurunan berat badan.
- b. Kadar glukosa darah pada waktu puasa lebih dari 120 mg/dl.
- c. Kadar glukosa darah dua jam sesudah makan lebih dari 200 mg/dl.

2.1.5 Patofisiologi

DM tipe 2 ditandai dengan tidak adekuatnya sekresi insulin dari sel beta pankreas. Dalam kondisi normal, peningkatan pelepasan insulin oleh sel β pankreas tergantung dengan aksi insulin dan pertahanan toleransi glukosa normal.³⁶ Ada banyak bukti menunjukkan bahwa resistensi insulin dan DM tipe 2 dikaitkan dengan hiperlipidemia dan obesitas, hal ini dikarenakan adanya impuls peningkatan nafsu makan yang diakibatkan oleh aktivitas insulin di SSP.^{32,33} Terutama dengan proporsi lemak intra-abdominal dan intrahepatik yang tinggi, yang merupakan faktor paling penting yang berkontribusi terhadap munculnya penyakit metabolik.³⁷

Kejadian resistensi insulin pada tingkat sel beta mungkin berperan dalam patogenesis defek pelepasan insulin. Berkurangnya pelepasan insulin dapat mengganggu metabolisme adiposit, yang menyebabkan peningkatan lipolisis dan peningkatan kadar asam lemak non-esterifikasi (NEFA).^{37,38} Peningkatan NEFA dan glukosa dapat bekerja sama untuk mengganggu keseimbangan islet dan kerja insulin. Oleh karena itu, proses ini dapat perlahan-lahan menjadi keadaan DM tipe 2.³⁹

Sebagai tambahan, resistensi insulin secara independen terkait dengan masing-masing komplikasi makrovaskular dan mikrovaskular kronis dari diabetes.⁴⁰ Komplikasi diabetes dapat dibagi menjadi mikrovaskular dan makrovaskuler. Komplikasi mikrovaskuler termasuk kerusakan sistem saraf (neuropati), kerusakan sistem ginjal (nefropati) dan kerusakan mata (retinopati).^{40,41}

2.1.6 Penatalaksanaan^{13,42}

Tujuan penatalaksanaan secara umum adalah meningkatkan kualitas hidup pasien diabetes, yang meliputi tujuan jangka pendek yaitu menghilangkan keluhan DM, memperbaiki kualitas hidup, dan mengurangi risiko komplikasi akut; tujuan jangka panjang yaitu mencegah dan menghambat progresivitas penyulit mikroangiopati dan makroangiopati; dan tujuan akhir pengelolaan adalah turunya morbiditas dan mortalitas DM. Tujuan tersebut dapat dicapai dengan

melakukan pengendalian glukosa darah, tekanan darah, berat badan, dan profil lipid, melalui pengelolaan pasien secara komprehensif.

1. Langkah-langkah penatalaksanaan umum :

a. Riwayat penyakit

- 1) Usia dan karakteristik saat onset diabetes
- 2) Pola makan, status nutrisi, status aktifitas fisis, dan riwayat perubahan berat badan
- 3) Riwayat tumbuh kembang pada pasien anak/dewasa muda
- 4) Pengobatan yang pernah diperoleh sebelumnya secara lengkap, termasuk terapi gizi medis dan penyuluhan yang telah diperoleh tentang perawatan DM secara mandiri
- 5) Pengobatan yang sedang dijalani, termasuk obat yang digunakan, perencanaan makan dan program latihan fisis
- 6) Riwayat komplikasi akut (ketoasidosis diabetik, hiperosmolar hiperglikemia, hipoglikemia)
- 7) Riwayat infeksi sebelumnya, terutama infeksi pada kulit, gigi, saluran pernapasan, dan saluran kemih
- 8) Gejala dan riwayat pengobatan komplikasi kronik pada ginjal, mata, jantung dan pembuluh darah, kaki, saluran pencernaan, dan lain-lain
- 9) Pengobatan lain yang mungkin berpengaruh terhadap glukosa darah
- 10) Faktor risiko: merokok, hipertensi, riwayat penyakit jantung koroner, obesitas, dan riwayat penyakit keluarga (termasuk penyakit DM dan endokrin lain)
- 11) Riwayat penyakit dan pengobatan selain DM
- 12) Karakteristik budaya, psikososial, pendidikan, dan status ekonomi.

b. Pemeriksaan fisik

- 1) Pengukuran tinggi dan berat badan
- 2) Pengukuran tekanan darah, termasuk pengukuran tekanan darah dalam posisi berdiri untuk mencari kemungkinan adanya hipotensi ortostatik
- 3) Pemeriksaan rongga mulut dan kelenjar tiroid
- 4) Pemeriksaan jantung

- 5) Evaluasi nadi dan denyut jantung baik secara palpasi maupun dengan stetoskop
 - 6) Pemeriksaan kaki secara komprehensif: evaluasi kelainan vaskular, neuropati, dan adanya deformitas, pemeriksaan *anklebrachial indeks (ABI)* pada kedua tungkai untuk mengetahui adanya komplikasi ulkus maupun *peripheral arterial disease (PAD)*
 - 7) Pemeriksaan kulit (*achantosis nigricans*, bekas luka, hiperpigmentasi, *necrobiosis diabetorum*, kulit kering, dan bekas lokasi penyuntikan insulin)
 - 8) Pemeriksaan tingkat aktivitas fisik melalui kuesioner *International Physical Activity Questionnaire (IPAQ)*
 - 9) Tanda-tanda penyakit lainnya yang dapat disebabkan DM tipe lain
- c. Evaluasi laboratorium
- 1) Pemeriksaan kadar gula darah puasa dan 2 jam Tes Toleransi Glukosa Oral (TTGO)
 - 2) Pemeriksaan kadar HbA1c
- d. Penapisan komplikasi
- 1) Profil lemak (lipid) pada keadaan puasa
 - 2) Tes fungsi hati
 - 3) Tes fungsi ginjal: ureum serum, kreatinin serum dan laju filtrasi glomerulus (LFG)
 - 4) Tes urin: urinalisa rutin, albumin urin kuantitatif, rasio albumin kreatinin
 - 5) Elektrokardiografi (EKG)
 - 6) Foto toraks
 - 7) Pemeriksaan funduskopi dan atau foto fundus digital untuk melihat retinopati diabetik
 - 8) Pemeriksaan komposisi tubuh, salah satunya dengan menggunakan *bioelectric impedance analysis (BIA)* untuk mengetahui adanya komplikasi sarkopenia.

9) Pemeriksaan klinis neurologis dengan menggunakan *michigan neuropathy score*, *diabetic neuropathic symptom* dan pemeriksaan keseimbangan menggunakan *berg balance scale*.

e. Intervensi Farmakologis

Terapi farmakologis diberikan bersama dengan pengaturan makan dan latihan jasmani (gaya hidup sehat). Terapi farmakologis terdiri dari obat oral dan bentuk suntikan.

f. Obat antihyperglikemia oral

Berdasarkan cara kerjanya, obat antihyperglikemia oral dibagi menjadi beberapa golongan yaitu:

1) Peningkat sensitivitas terhadap insulin: metformin dan tiazolidinedion (TZD)

a) Metformin, Metformin mempunyai efek menurunkan glukosa darah dengan cara memperbaiki resistensi insulin, namun tanpa mempengaruhi sekresi insulin. Cara kerja metformin adalah mengurangi produksi glukosa hati (glukoneogenesis), dan memperbaiki ambilan glukosa perifer.

b) Tiazolidinedion (TZD) merupakan obat yang bekerja sebagai agonis dari enzim *peroxisome proliferator activated receptor gamma (PPAR- γ)*, yaitu reseptor insulin yang terdapat di sel otot, lemak, dan hati. Golongan obat ini mempunyai efek menurunkan resistensi insulin dengan meningkatkan jumlah protein pengangkut glukosa, sehingga meningkatkan ambilan glukosa di sel otot dan lemak, serta menurunkan produksi glukosa di hati.

2) Pemacu sekresi insulin (*insulin secretagogue*)

a) Sulfonilurea Sulfonilurea (SU) merupakan obat golongan insulin sekretagog yang bekerja memacu sekresi insulin oleh sel beta pankreas. Mekanisme kerja SU adalah menstimulasi sel beta pankreas untuk mensekresi insulin, dengan cara mengikat reseptor SU (SUR), yang merupakan subunit kanal kalium yang tergantung pada ATP

(potassium ATP dependent (KATP)) dan terdapat di membran sel beta pankreas.

b) Meglitinide (Glinid) merupakan obat yang cara kerjanya sama dengan sulfonilurea, dengan penekanan pada peningkatan sekresi insulin fase pertama. Golongan ini terdiri dari 2 macam obat yaitu repaglinid (derivat asam benzoat) dan nateglinid (derivat fenilalanin).

3) Penghambat absorpsi glukosa

Golongan inhibitor alfa glukosidase bekerja dengan cara memperlambat absorpsi karbohidrat pada saluran cerna, sehingga bermanfaat untuk menurunkan glukosa darah setelah makan. Contoh obat golongan ini adalah acarbose dan voglibose. Efikasi penurunan HbA1c dapat mencapai 0,5- 0,8%, dan lebih efektif bila diberikan dengan makanan tinggi serat.

4) Penghambat dipeptidil peptidase-4 (*dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitor*)

Merupakan suatu serin protease, yang didistribusikan secara luas dalam tubuh. Enzim ini memecah dua asam amino dari peptida yang mengandung alanine atau proline di posisi kedua peptida N-terminal. Enzim DPP-4 terekspresikan di berbagai organ tubuh, termasuk di usus dan membran brush border ginjal, di hepatosit, endotelium 28 vaskuler dari kapiler villi, dan dalam bentuk larut di dalam plasma.

2.2 Lipid

Lipid merupakan senyawa heterogen yang meliputi asam lemak dan turunannya, lemak netral, fosfolipid serta sterol.⁴³ Selain itu lipid juga merupakan makromolekul dengan gugus fungsional karboksil (-COOH) atau gugus ester (-COOR) yang tidak dapat larut di dalam air tetapi larut dalam senyawa non polar seperti aseton, aseton dan lain sebagainya. Lipid juga larut dalam pelarut organik seperti alkohol, aseton, kloroform dan eter.⁴⁴

Fungsi lipid dalam tubuh sebagai sumber energi, membantu pembentukan sel, sumber asam lemak essensial, alat pengangkut vitamin larut lemak, sebagai pelumas, dan menjaga suhu tubuh.⁴⁵

Lipid diklasifikasikan menjadi tiga kelompok, diantaranya:

a. Lipid sederhana

Lipid sederhana (*Simple Lipids*) merupakan ester gugus asam lemak (asil) dengan gliserol. Bentuk dari lipid sederhana diantaranya adalah monogliserida, trigliserida, dan trigliserida. Salah satu bentuk dari lipid yakni trigliserida merupakan lipid yang tersimpan dalam jaringan adiposa.

b. Lipid Kompleks

Lipid kompleks (*Complex Lipids*) merupakan ester gugus asam lemak dengan molekul alkohol, selain itu lipid ini juga berikatan dengan molekul yang lain misalnya asam fosfat dan senyawa nitrogen tertentu.

c. Turunan Lipid

Turunan lipid (*Derived Lipids*) merupakan bentuk transformasi metabolik menjadi senyawa-senyawa yang lain. Lipid golongan ini dikelompokkan menjadi beberapa kelompok seperti isoprenoid, eikosanoid, badan keton, dan sebagainya. Lemak yang diperoleh dari makanan dan lipid yang disintesis di hati perlu didistribusikan ke berbagai jaringan dan organ. Namun lipid yang tidak larut dalam air perlu dimodifikasi agar dapat bercampur dengan air sehingga dapat terdistribusi melalui darah. Lipid nonpolar (trigliserida dan ester kolesterol), lipid amfipatik (fosfolipid dan kolesterol), dan protein kemudian bergabung menjadi lipoprotein yang dapat bercampur dengan air.⁴⁶

2.2.1 Kolesterol

Kolesterol merupakan lipid amfipatik dan termasuk komponen struktural esensial pada membran dan lapisan luar dari protein plasma. Kolesterol adalah senyawa induk dari steroid yang sintesisnya berada di dalam tubuh. Sintesis kolesterol berasal dari asetil koA dan merupakan prekursor steroid yang berada di dalam tubuh termasuk hormone seks, asam empedu, kortikosteroid dan vitamin D. Pembuangan kolesterol terjadi melalui dua jalur utama, yakni konversi menjadi asam empedu dan ekskresi sterol netral dalam feses. Kolesterol tersebar di semua

sel tubuh, selain itu kolesterol bisa didapatkan dalam makanan seperti pada kuning telur, daging, dan hati.^{47,48} Kolesterol bersama dengan fosfolipid memiliki beberapa manfaat penting membentuk struktural khusus diseluruh sel tubuh, sebagian besar digunakan untuk pembentukan membran. Sebagian kecil kolesterol dipakai (a) oleh kelenjar adrenal, untuk membentuk hormon adenokortikoid, (b) ovarium, untuk pembentukkan hormon esterogen dan progesteron, (c) testis, untuk pembentukan hormon testosteron.⁴⁹

2.2.2 Trigliserida

Trigliserida atau triasilgliserol adalah ester dari tiga molekul asam lemak dan satu molekul gliserol. Trigliserida disintesis di dalam hati dan sebagian kecil lainnya disintesis di jaringan adiposa. Trigliserida berperan sebagai sumber energi, sejumlah kecil trigliserida digunakan dalam pembentukan membran. Selain diproduksi oleh tubuh, senyawa ini juga bisa diperoleh dari makanan terutama makanan kaya karbohidrat. Saat berada di dalam tubuh, trigliserida akan mengalami proses hidrolisis menjadi asam lemak dan gliserol.⁵⁰ Biosintesis trigliserida berawal dari dua molekul asil-KoA yang dibentuk melalui pengaktifan asam lemak oleh asil-KoA sintetase. Dua molekul asil-KoA yang terbentuk kemudian berikatan dengan gliserol-3-fosfat sehingga membentuk senyawa fosfatidat (1,2-diasilgliserol fosfat). Proses tersebut berlangsung dalam dua tahap, mula-mula dikatalisis gliserol-3-fosfat asiltransferase membentuk lisofosfatidat setelah itu dikatalisis oleh 1-asilgliserol-3-fosfat asiltransferase hingga membentuk senyawa fosfatidat. Fosfatidat ini kemudian dikatalisis oleh enzim fosfatidat fosfohidrolase membentuk senyawa 1,2 diasilgliserol, setelah itu diubah menjadi senyawa triasilgliserol oleh *diasilgliserol asiltransferase (DGAT)*.⁵¹

2.2.3 Lipoprotein

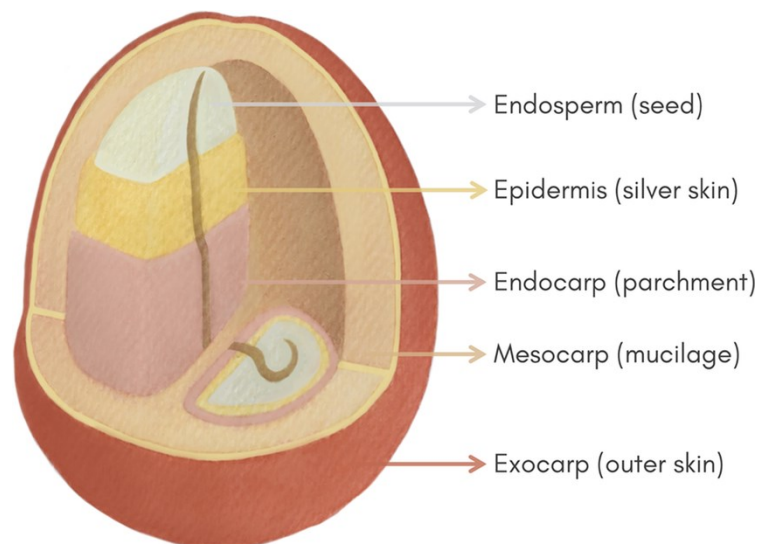
Lipoprotein merupakan kompleks antara lipid dengan protein yang mengandung kolesterol dalam bentuk bebas maupun trigliserida, fosfolipid, ester yang berikatan dengan protein yang disebut apolipoprotein.⁵¹ Dalam molekul lipoprotein lipid dapat larut dalam sirkulasi darah, sehingga dapat didistribusikan dari tempat sintesis menuju tempat yang lain dan jaringan tubuh.⁵² Metabolisme lipoprotein dibagi atas tiga jalur yakni jalur metabolisme eksogen, endogen dan

reverse cholesterol transport. Lipoprotein terdiri dari inti *non polar* (trigliserida dan ester kolesterol) dan dikelilingi oleh satu lapisan molekul kolesterol dan fosfolipid amfipatik. Terdapat empat kelompok utama dari lipoprotein plasma yang penting secara fisiologis dan dapat digunakan untuk diagnosis klinis, empat kelompok tersebut adalah kilomikron, VLDL (*Very Low Density Lipoprotein*), LDL (*Low Density Lipoprotein*), dan HDL (*High Density Lipoprotein*).⁵³

2.3 Kopi Ceri

2.3.1 Bagian Kopi Ceri

Buah kopi atau kopi *cherry/berry* terdiri dari beberapa bagian, mulai dari bagian luar hingga bagian tengahnya yaitu cherry terdiri dari kulit (bagian eksokarp), daging buah (bagian mesokarp), lendir, perkamen (bagian endokarp), kulit perak (epidermis), dan biji kopi (endosperm).⁵⁴



Gambar 2. 1 Kopi Ceri dan Bagiannya⁵⁴

2.3.2 Kandungan Kopi Ceri

Kopi ceri mengandung beberapa nutrisi seperti 35-50% karbohidrat, 5,2-10% protein, 20-30,8% serat, 3-10,7% mineral, 84,2% air, 4,1% gula, 2,5% lemak, 1,3% kafein, dan senyawa fenolik yaitu asam klorogenat, flavonol, antosianidin, katekin, rutin, tanin dan asam ferulat.⁵⁵ Bagian luarnya merupakan bagian terbesar yang mengandung karbohidrat (50%), protein (10%), serat (20%), lemak (2,5%), kafein (1,3%), dan senyawa fenolik.⁵⁶ Asam fenolik dalam kopi

ceri dapat dirinci sebagai berikut; asam hidro-benzoat, asam klorogenat, asam ferulat, asam kafeik, asam siringat, asam galat, vanilaasam, dan asam cumara.^{57,58} Sedangkan pada biji kopi nya besaran kandungan nutrisi seperti mineral yaitu 3-4%, kafein 9-10%, trigonelin 1%, lemak 12-18%, asam klorogenat 5,5-8%, asam alifatis 1,5-2%, oligosakarida 6-8%, asam amino 2% dan protein 11-13%.⁵⁹

2.3.3 Kopi ceri sebagai Anti-diabetes

Kopi ceri yang kaya akan asam klorogenat (*CGA*) dan kafein, dalam penelitian sebelumnya, menunjukkan potensi aktivitas antioksidan dan efek penghambatan enzim dari kopi ceri utuh (*WCC*) terhadap aktivitas α -amilase, α -glukosidase dan asetilkolinesterase (*AChE*), yang menjadi sasaran pengendalian penyakit diabetes.^{60,61}

Penelitian lain menggunakan roti yang terbuat dari kulit kopi ceri yang ternyata bebas gluten, dan membawa antioksidan sebagai penghambat α glukosidase yang berpotensi menurunkan penyakit kronis, stres oksidatif, kadar kolesterol, dan kadar glukosa darah post prandial.^{61,62} Daging buah kopi yang difermentasi memiliki senyawa fenolik yang tinggi serta memiliki tingkat pH dan total kadar asam.⁶³ Senyawa fenolik berguna dalam mengurangi kolesterol terkait peradangan melalui penghambatan adipogenesis.⁶⁴

2.4 Streptozotosin (STZ)

STZ atau 2-deoksi-2-(3-metil-nitrosourea)-1-D-glukopiranososa adalah senyawa yang alami terdapat pada bakteri *Streptomyces achromogenes* dan memiliki efek antibakteri spektrum luas. Berat molekul STZ adalah 265 g/mol dan strukturnya terdiri atas gugus nitrosourea dengan gugus metil terikat pada ujung yang satu dan molekul glukosa terikat pada ujung lainnya. STZ dapat menginduksi DM pada tikus, mencit, monyet, hamster, kelinci dan *guinea pig*.⁶⁵

STZ bersifat sitotoksik terhadap sel β pankreas dan efeknya dapat terlihat 72 jam setelah pemberian STZ dan tergantung pada dosis pemberian. Streptozotosin diinjeksi intraperitoneal dengan dosis 35- 65 mg/kg BB pada tikus dan 100-200 mg/kg BB pada mencit. Terdapat beberapa tingkatan dosis streptozotosin yang digunakan seperti injeksi tunggal streptozotosin dosis tinggi

(>65 mg/kg.BB), injeksi berulang dosis rendah (<35 mg/kg.BB) atau kombinasi streptozotosin dengan diet tinggi lemak.⁶⁶

2.5 Pakan tinggi lemak

Makanan dengan kandungan lemak tinggi disesuaikan dan mendapatkan sedikit modifikasi, disiapkan dengan mencampurkan 361 gram Maizena, 140 gram kasein, 100 gram sukrosa, 300 gram mentega, 50 gram alfa sel, 35 gram campuran mineral, 10 gram campuran vitamin, 1,8 gram metionin, dan 2,5 gram kolin klorid.⁶⁷ Pemberian makan maksimal untuk setiap tikus adalah 15 gram per hari per kilogram berat badan tikus secara oral.

2.6 Histopatologi Pankreas

Pankreas merupakan organ endokrin dan eksokrin yang berperan dalam metabolisme tubuh. Fungsi endokrin pankreas terutama dilakukan oleh pulau Langerhans, yang terdiri dari beberapa jenis sel, yaitu sel β (penghasil insulin), sel α (penghasil glukagon), sel δ (penghasil somatostatin), dan sel PP (penghasil polipeptida pankreas). Fungsi eksokrin pankreas melibatkan produksi enzim pencernaan, seperti amilase, lipase, dan protease, yang berperan dalam pemecahan nutrisi di saluran pencernaan. Perubahan histopatologi pankreas dapat terjadi akibat berbagai kondisi patologis, seperti diabetes melitus, pankreatitis, dan paparan zat toksik.⁶⁸

Skoring kerusakan pulau Langerhans dengan rentang nilai 0 hingga 4 merupakan metode yang digunakan untuk menilai tingkat kerusakan pada jaringan pankreas, khususnya pada pulau Langerhans.⁶⁹ Metode skoring ini telah diterapkan dalam berbagai penelitian histopatologi pankreas.

Skoring kerusakan pulau Langerhans menggunakan skor 0-4

1. Skor 0: pulau langerhans normal, tidak ada perubahan pada batas pulau langerhans, jumlah sel, nekrotik sel dan bentuk sel;
2. Skor 1: batas jelas, jumlah sel mulai berkurang, nekrotik sel belum terlihat hanya terjadi degenerasi sel, bentuk sel normal;
3. Skor 2: batas mulai tidak jelas, jumlah sel berkurang, terjadi degenerasi sel dan bentuk sel ada yang tidak normal;

4. Skor 3: batas tidak jelas, jumlah sel berkurang, nekrotik sel terlihat dan bentuk sel banyak tidak normal;
5. Skor 4: batas sangat tidak jelas, jumlah sel banyak yang berkurang dan hampir keseluruhan sel nekrotik dan bentuk sel tidak normal.

2.7 Ekspresi Insulin Pankreas

Ekspresi insulin menjadi indikator utama dalam memahami fungsi sel beta pankreas, terutama dalam kondisi seperti resistensi insulin dan penurunan sekresi insulin pada DM tipe 2. Pemeriksaan ekspresi insulin memberikan informasi mengenai kelangsungan hidup dan fungsi sel beta, apakah terjadi degenerasi atau kehilangan sel beta yang berkontribusi terhadap defisiensi insulin, dan dapat menilai efektivitas intervensi terapeutik, seperti pengaruh ekstrak kopi ceri terhadap regenerasi sel beta pankreas.⁷⁰

Ekspresi insulin dapat diperiksa dengan teknik imunohistokimia pada jaringan pankreas, khususnya pada pulau Langerhans, yang merupakan bagian pankreas tempat sel beta berada. Teknik imunohistokimia memungkinkan deteksi ekspresi insulin dengan menggunakan antibodi spesifik terhadap insulin dan pewarnaan yang dapat divisualisasikan di bawah mikroskop cahaya atau mikroskop fluoresensi.^{71,72}

Imunohistokimia berfungsi untuk memvisualisasikan distribusi dan lokalisasi komponen seluler tertentu dalam bagian jaringan atau sediaan sel yang diawetkan secara morfologis. Teknik ini menggabungkan morfologi histologis jaringan untuk mendeteksi distribusi antigen yang sebenarnya, spesifisitas interaksi antibodi-antigen untuk deteksi optimal, dan sensitivitas metode imunokimia untuk menilai jumlah antigen dalam jaringan.^{73,74}

Untuk mengevaluasi respon sensitivitas pada jaringan, digunakan skoring *Allred* yang menggabungkan persentase sel positif dan intensitas produk reaksi.⁷⁵ Perhitungan kuantitatif menggunakan sistem penilaian *Allred* guna mengevaluasi ekspresi ekspresi insulin dengan penjumlahan skor proporsi (SP) dan skor intensitas (IS). Skor intensitas (IS) merupakan derajat intensitas ekspresi warna coklat yang dinilai dengan melihat kepadatan warna pada sel yang mengekspresikan protein tersebut.

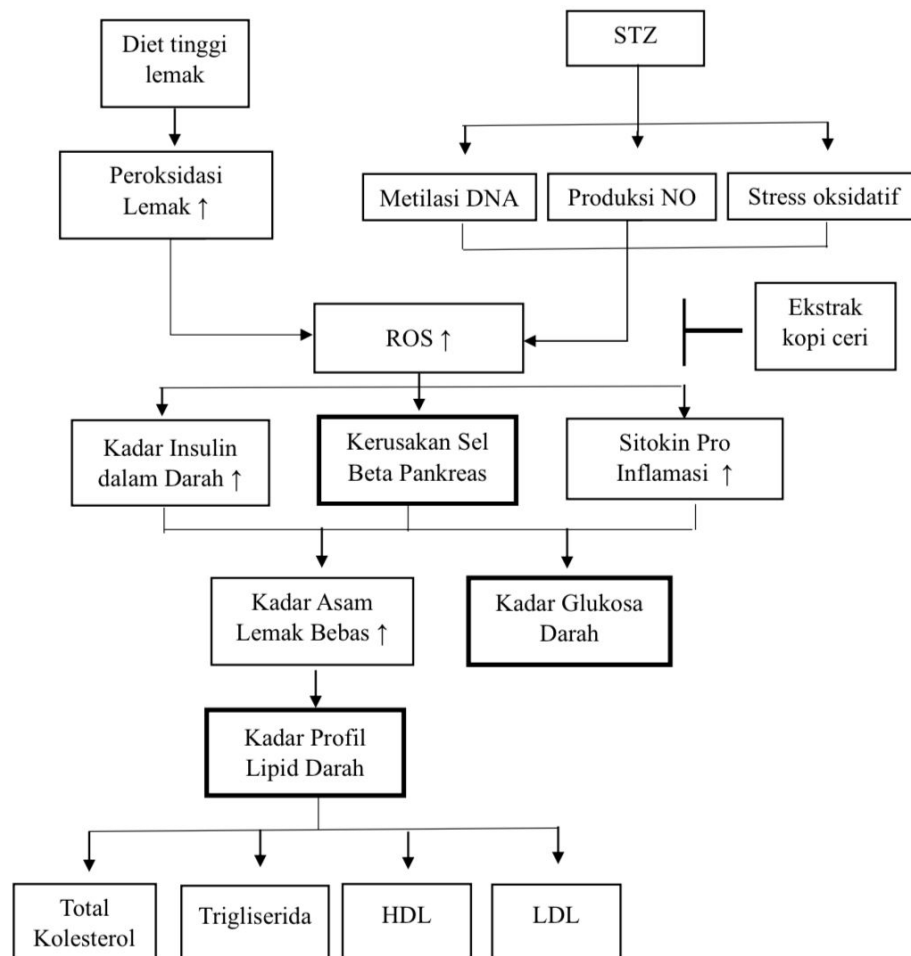
Tabel 2. 1 Skoring *Allred*⁷⁶

<i>Proportion Score A</i>	<i>Positive cells,%</i>	<i>Intensity</i>	<i>Intensity score B</i>
0	0	<i>None</i>	0
1	<1	<i>Weak</i>	1
2	1 to 10	<i>Intermediate</i>	2
3	11 to 33	<i>Strong</i>	3
4	34 to 66	<i>Final Score range (A+B)= 0-8</i>	
5	>67		

Keterangan: Skor proporsi (SP); Skor 0: tidak tampak sama sekali warna coklat; Skor 1: tampak positif warna coklat pada 1% lapangan pandang; Skor 2: tampak positif warna coklat pada 1-10% lapangan pandang; Skor 3: tampak positif warna coklat pada 10-33% lapangan pandang; Skor 4: tampak positif warna coklat pada 33-66% lapangan pandang, dan Skor 5: tampak positif warna coklat pada 66-100% lapangan pandang. Skor intensitas (IS) merupakan derajat intensitas ekspresi warna coklat yang dinilai dengan melihat kepadatan warna pada sel yang mengekspresikan protein tersebut; Skor 0: negatif; Skor 1: intensitas warna ringan, tipis; Skor 2: intensitas warna sedang, dan Skor 3: intensitas warna berat/kuat.

2.8 Kerangka Teori

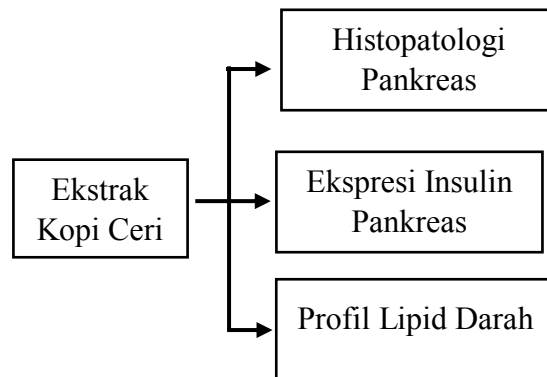
Tabel 2. 2 Kerangka Teori



Keterangan : —| : Menghambat
 □ : Yang diperiksa

2.9 Kerangka Konsep

Tabel 2.3 Kerangka Konsep



BAB III

METODE PENELITIAN

3.1 Rancangan Penelitian

Penelitian ini dilakukan untuk melihat peran ekstrak kopi ceri sebagai antidiabetes pada tikus yang diinduksi STZ dengan menilai dan melihat perbedaan berat badan sebelum dan sesudah perlakuan, profil lipid, dan gambaran histopatologi organ pankreas dan ekspresi insulin organ pankreas pada kelompok tikus kontrol dan kelompok tikus perlakuan. Perlakuan yang diberikan kepada tikus adalah dengan menjadikan tikus hiperglikemia dengan induksi pakan tinggi lemak dosis bertingkat dengan menggunakan STZ diberikan dengan cara injeksi intraperitoneal. Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental dengan *post test control* desain sehingga dapat melihat trigliserida serum (TG), kolesterol total (TC), lipoprotein densitas rendah (LDL), densitas tinggi lipoprotein (HDL), histopatologi organ pankreas dan ekspresi insulin organ pankreas pada tikus di setiap kelompok.

3.2 Waktu dan Tempat Penelitian

Penelitian eksperimental ini dilakukan dari bulan Juni 2024 hingga Desember 2024 yang bertempat di :

1. Laboratorium Hewan Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara untuk melakukan persiapan, perlakuan, terminasi dan mengambil sampel.
2. Laboratorium Biokimia Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara untuk membuat ekstrak kopi ceri, dan analisis profil lipid darah tikus.
3. Laboratorium Patologi Anatomi Universitas Sumatera Utara untuk membuat preparat histologi dan menilai histopatologi organ pankreas dan ekspresi insulin pankreas tikus.

3.3 Populasi dan Sampel Penelitian

Jumlah hewan coba dapat diperoleh menggunakan rumus Federer $(n-1)(t-1) \geq 15$ dengan $n =$ jumlah sampel tiap perlakuan, sedangkan t untuk jumlah perlakuan.

$$(n-1)(7-1) \geq 15$$

$$(n-1)6 \geq 15$$

$$6n-6 \geq 15$$

$$n \geq 21/6$$

$$n \geq 3,5$$

$$n=4$$

Berdasarkan perhitungan rumus Federer tersebut didapatkan jumlah sampel tiap perlakuan adalah ≥ 4 sehingga total hewan coba yang diperlukan untuk penelitian ini adalah 28 ekor tikus. Teknik pengambilan sampel yaitu dengan cara menggunakan teknik randomisasi (acak). Pertama, tikus di beri label. Lalu, membuat tabel kosong berisikan kolom yang berjumlah semua sampel penelitian yang terbagi dalam 7 kelompok, kemudian secara acak memasukan tikus tersebut ke dalam suatu kelompok dan memberi label pada tikus tersebut sesuai dengan kategori kelompok. Untuk cadangan setiap kelompok ditambah 2 ekor tikus sehingga total sampel setelah ditambah cadangan adalah 42.

Tikus yang digunakan saat penelitian ini adalah tikus putih jantan dengan berat badan 175-200gr, aktif, KGD dan profil lipid darah normal. Jumlah sampel perkelompok adalah 4 ekor, dengan pengelompokan sebagai berikut:

Kelompok 1	Tikus normal
Kelompok 2	Tikus normal + streptozotosin 30mg/kgBB/dosis tunggal /intraperitoneal
Kelompok 3	Tikus normal + pakan tinggi lemak 15 gram /hari/oral
Kelompok 4	Tikus normal + streptozotosin 30mg/kgBB/dosis tunggal /intraperitoneal + pakan tinggi lemak 15 gram/hari/oral
Kelompok 5	Tikus normal + streptozotosin 30mg/kgBB/dosis tunggal /intraperitoneal + pakan tinggi lemak 15 gram/hari/oral + metformin 200mg/kgBB/hari/oral

Kelompok 6	Tikus normal + streptozotosin 30mg/kgBB/dosis tunggal /intraperitoneal + pakan tinggi lemak 15 gram per hari + ekstrak kopi ceri 100 mg/ hari/oral
Kelompok 7	Tikus normal + streptozotosin 30mg/kgBB/dosis tunggal /intraperitoneal + pakan tinggi lemak 15 gram/hari/oral + ekstrak kopi ceri 200 mg/ hari/oral

3.4 Variabel Penelitian

3.4.1 Variabel Bebas

Variabel bebas adalah dosis ekstrak kopi ceri yaitu 100 dan 200 mg/ hari/oral.

3.4.2 Variabel Terikat

Penelitian eksperimental ini memiliki variabel terikat yaitu profil lipid darah, gambaran histopatologi organ pankreas dan ekspresi insulin organ pankreas tikus.

3.5. Definisi Operasional

Tabel 3. 1 Definisi Operasional

Variabel	Definisi	Alat Ukur	Skala Ukur	Hasil Ukur
Ekstrak kopi ceri	bahan yang dibuat dari kopi ceri yang di ekstrak dengan cara maserasi dengan pelarut etanol 70%	-	Ordinal	Diberikan sebanyak 100 mg/ hari/oral dan 200 mg/hari/oral
Profil Lipid Darah	Merupakan nilai trigliserida serum (TG), kolesterol total (TC), lipoprotein densitas rendah (LDL), dan lipoprotein densitas tinggi (HDL)	Spektrofotometer	Rasio	TG: 26-145mg/Dl TC: 40-130mg/Dl LDL: <100mg/Dl HDL: >35-85 mg/Dl
Histo-patologi pankreas	Gambaran kerusakan struktur sel-sel pankreas pada hewan coba tikus yang diberi perlakuan.	Skoring Kerusakan pankreas	Ordinal	• Skor 0: pulau langerhans normal, tidak ada perubahan pada batas pulau langerhans,

				<p>jumlah sel, nekrotik sel dan bentuk sel;</p> <ul style="list-style-type: none"> • Skor 1: batas jelas, jumlah sel mulai berkurang, nekrotik sel belum terlihat hanya terjadi degenerasi sel, bentuk sel normal; • Skor 2: batas mulai tidak jelas, jumlah sel berkurang, terjadi degenerasi sel dan bentuk sel ada yang tidak normal; • Skor 3: batas tidak jelas, jumlah sel berkurang, nekrotik sel terlihat dan bentuk sel banyak tidak normal; • Skor 4: batas sangat tidak jelas, jumlah sel banyak yang berkurang, dan hampir keseluruhan sel nekrotik dan bentuk sel tidak normal.
Ekspresi Insulin Pankreas	Penilaian pada irisan jaringan pankreas yang diwarnai dengan antibodi terhadap insulin dilakukan dengan menghitung ekspresi sel-sel	<i>Allred's Score</i>	Ordinal	<p>0-1 = tidak ada efek; 2-3 = sedikit, 20% perubahan; 4-6 = sedang, 50% perubahan; 7-8 = baik, 75% perubahan</p>

beta Langerhans
pankreas yang
imunoreaktif
terhadap insulin

3.6 Instrumen Penelitian (Alat dan Bahan)

a. Alat :

1. Sarung tangan
2. *Tissue processor automatic*
3. Alat untuk pengeblokan
 - a) Kompor pemanas dan oven untuk stok paraffin
 - b) Panci pemasak paraffin
 - c) Cawan wadah paraffin
 - d) Pinset, tungku pemanas
 - e) Cetakan blok *steinlessteel* / kuningan *letter L*
 - f) *Casset* blok dan pisau untuk men-triping blok
 - g) Lampu spiritus
 - h) Seng plat untuk memasang nomer registrasi
4. Alat untuk pemotongan dengan mikrotom
 - a) Mikrotom Thermo spesifik
 - b) *Water bath*
 - c) Kaca objek
 - d) Pensil kaca
 - e) Kaca pembersih
 - f) Jarum
5. Alat untuk inkubasi
 - a) *Hot plate*
 - b) Kertas merang
6. Alat untuk pewarnaan otomatis Shandon Varistain 24-4
7. Mikroskop cahaya merk Olympus
8. Optilab

b. Bahan

1. Pakan tinggi lemak
2. Pakan standar
3. Sekam
4. Air
5. Cairan formalin *buffer* 10% untuk fiksasi
6. Alkohol
7. Bahan untuk pemrosesan jaringan :
 - a) Cairan formalin *buffer* 10%
 - b) Alkohol 70%, 80%, 95%, Absolut I, absolut II, absolut III
 - c) Xylol I, II, III
 - d) Parafin Cair I, II
9. Bahan untuk pemotongan dengan mikrotom
 - a) Putih telur dan gliserin 1 : 1
 - b) Tymol
10. Bahan untuk pengecatan
 - a) Larutan Mayer Hematatoksilin
 - b) Larutan Eosin
 - c) Alkohol 100%, 95%, 80%, 70%
 - d) Xylol
 - e) Entelan
11. Bahan imunohistokimia
 - a) Antibodi primer *rabbit polyclonal anti-insulin*

3.7 Prosedur Penelitian**3.7.1 Pembuatan Tikus model Diabetes Mellitus tipe 2****3.7.1.1 Induksi STZ**

Sebanyak 28 ekor tikus dipilih secara acak. Tikus-tikus tersebut diberi siklus 12 jam siang/malam, dengan akses bebas terhadap makanan dan air minum. Tikus dibiarkan untuk penyesuaian terhadap suatu lingkungan (aklimatisasi) selama 7 hari. Tikus kelompok kontrol menerima makanan normal. Untuk

menginduksi DM Tipe 2, kelompok 2,4,5,6 dan 7 diberikan injeksi STZ intraperitoneal (30 mg/kg berat badan).

3.7.1.2 Pemberian Pakan Tinggi Lemak

Untuk menginduksi DM Tipe 2, tikus pada kelompok 3,4, 5, 6 dan 7 menerima pakan tinggi lemak selama 14 hari. Induksi DM tipe 2 pada tikus yang diberi makan pakan tinggi lemak didasarkan pada protokol yang diuraikan oleh penelitian sebelumnya. DM Tipe 2 dikonfirmasi setelah 1 minggu, karena kadar glukosa serum dan profil lipid meningkat.

3.7.2 Analisis Serum Darah

Kadar trigliserida serum (TG), kolesterol total (TC), lipoprotein densitas rendah (LDL), lipoprotein densitas tinggi (HDL) diukur menggunakan spektrofotometri.

3.7.3 Terminasi tikus

Tikus pada penelitian diterminasi dengan cara menggunakan campuran ketamine 35 mg/kgBB dan xylazine 5mg/kgBB. Setelah itu, kemudian dilakukan pengambilan darah, organ pankreas pada setiap tikus, kemudian disimpan dalam cairan formalin *buffer* 10% untuk persiapan pembuatan preparat histologis.

3.7.4 Pembuatan preparat histologi

Teknik pengambilan sampel histologi yaitu dengan cara mengambil pankreas dari tikus yang sebelumnya sudah diterminasi dan tulang rusuknya dibuka. Setelah pengambilan organ, sampel difiksasi selama 24 jam dalam larutan formalin *buffer* 10%. Cairan formalin *buffer* 10% mengandung *formaldehyde* 40%, *sodiumphospate monobasic*, *sodium phosphate dibasic*, dan akuades. Setelah direndam dalam larutan *formalin buffer* 10% selama 24 jam, organ pankreas direndam menggunakan alkohol 70%. Organ pankreas kemudian dikirim ke bagian Laboratorium Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara untuk dilakukan pembuatan preparat histologi. Setelah menerima jaringan maka akan dilakukan beberapa proses hingga terbentuk preparat yang diinginkan. Proses yang harus dilakukan adalah :

- a. Pemeriksaan makroskopis

Pemeriksaan makroskopis dilakukan oleh dokter ahli patologi anatomi atau residen dan dibantu oleh petugas laboratorium.

1. Jaringan dikeluarkan dari wadah dan ditempatkan pada tempat terbuka
2. Mengidentifikasi ukuran, bentuk, warna luar dan dalam, konsistensi dll
3. Dokter Patologi Anatomi mengambil satu atau beberapa kope dari satu atau beberapa tempat
4. Kope yang diambil masing-masing ukurannya 2 x 1,5 x 0,2-0,3 cm.
Apabila jaringan sedikit atau pecah belah \pm 3 cc diambil semua.

b. Pemrosesan jaringan

Pemrosesan jaringan membutuhkan waktu \pm 18,5 jam menggunakan alat tissue processor automatic yaitu melalui proses sebagai berikut :

1. Fiksasi

Fiksasi dilakukan dengan cara pemberian *formalin buffer* 10%. Hal ini dilakukan sekiranya pada proses fiksasi setelah terminasi tikus belum sempurna. Fiksasi dilakukan oleh alat ini sekitar 2 jam. Fiksasi yang sempurna akan mempermudah kerja alkohol saat proses dehidrasi dan mengurangi resiko infeksi bagi laboran. Fiksasi dilakukan dengan cara denaturasi dan presipitasi protein sehingga membentuk gambaran jala atau spon yang dapat menjaga keutuhan jaringan.

2. Dehidrasi

Dehidrasi dilakukan untuk menghilangkan kandungan air yang ada dalam jaringan dengan cara memberikan alkohol dengan konsentrasi 70% selama 1,5 jam, 80% selama 1,5 jam, 95% selama 1,5 jam, alkohol absolut I selama 1 jam, alkohol absolut II selama 1,5 jam, dan alkohol absolut III selama 2 jam.

3. *Clearing*

Clearing bertujuan untuk menghilangkan kadar alkohol yang terdapat dalam preparat karena sebelumnya pada saat proses dehidrasi menggunakan alkohol. Selain melunturkan alkohol proses ini berfungsi untuk menjernihkan preparat dan sebagai daya perantara masuknya

paraffin ke dalam rongga-rongga jaringan. Preparat diberikan xylol I selama 1 jam, xylol II selama 1,5 jam, dan xylol III selama 1,5 jam.

4. Infiltrasi paraffin

Infiltrasi paraffin cair berfungsi untuk mengisi rongga-rongga atau pori-pori jaringan. Infiltrasi paraffin cair I selama 1,5 jam dan infiltrasi paraffin II selama 2 jam pada suhu 57-59°C. Pada proses infiltrasi tidak boleh berlangsung lebih dari 4 jam dan suhu tidak boleh lebih dr 60°C karena jaringan menjadi keras dan saat pemotongan dengan mikrotom hasilnya pecah-pecah atau bergelombang, dan saat pengecatan preparat mungkin lepas dari *object glass*.

c. Pengeblokan / *embedding*

Jaringan yang telah diproses segera dimasukkan ke dalam cetakkan blok yang sebelumnya sudah diisi dengan paraffin cair dan nomer registrasinya ditempelkan di bagian pinggir. Setelah 20 menit cetakan dilepas dan nomor registrasinya diganti dengan yang permanen. Alat yang digunakan untuk pengeblokan adalah leica EG1160.

d. Pemotongan dengan mikrotom

Jaringan yang sudah selesai dilakukan pengeblokan/*embedding* akan terbentuk blok dan didinginkan dengan diberi es batu atau dimasukkan ke dalam plastik yang sebelumnya diberi air dan dimasukkan *freezer* \pm 15 menit sebelum dilakukan pemotongan dengan mikrotom. Blok dijepitkan pada mikrotom dan dengan kemiringan \pm 30° terhadap blok paraffin setebal \pm 2-5 mikron blok dipotong dengan pisau mikrotom yang dapat berupa pisau *disposable*, *cutter 22* atau *knife*. Pemotongan dengan mikrotom ini menghasilkan potongan yang berbentuk pita. Pita kemudian dimasukkan ke dalam *waterbath* yang telah diisi dengan air dan dihangatkan dengan suhu \pm 50°C. Pita yang dimasukkan ke dalam *waterbath* dapat direntangkan dengan cara memberikan alkohol 50 % di dalam *waterbath* sehingga menurunkan tegangan permukaan air. Pita kemudian diambil dan diletakkan ke *object glass* dan diberi nomer sesuai registrasi dengan menggunakan pensil setelah itu dilakukan inkubasi.

e. Inkubasi

Inkubasi dilakukan untuk menghilangkan air yang terbawa dari proses pemotongan atau pita sehingga jaringan dapat menempel dengan kuat pada object glass. Preparat diinkubasi \pm 15 menit diatas *hot plate* yang dialasi kertas merang dengan suhu \pm 50°C.

f. Pengecatan dengan *Hematoxylin Eosin* (HE)

Pengecatan menggunakan HE adalah cat paling umum yang digunakan dalam pewarnaan histopatologi. Proses pengecatan histologi yaitu :

1. Deparafinisasi

Deparafinisasi bertujuan untuk melarutkan paraffin yang terdapat dalam preparat. Preparat dimasukkan ke dalam xylol I, II, III yang masing-masing selama 3 menit.

2. Rehidrasi

Rehidrasi dilakukan dengan cara memasukkan preparat ke dalam alkohol 100%, 95%, 80%, 70% masing-masing selama 2 menit. Rehidrasi bertujuan untuk menghilangkan xylol dan memasukkan air ke dalam preparat.

3. Air mengalir

Preparat diairi dengan air mengalir selama 3 menit supaya sisa cat atau cairan yang terbawa sebelumnya larut.

4. Pengecatan inti

Selama 7 menit preparat dimasukkan ke dalam larutan mayer hematoksilin untuk memberikan warna biru pada inti sel.

5. Air mengalir

Selama 7 menit preparat diairi alir mengalir.

6. *Counter stain*

Selama setengah menit preparat dimasukkan ke dalam larutan eosin untuk memberikan warna merah pada sitoplasma, jaringan ikat dan lainnya.

7. Preparat masuk ke air

Preparat dimasukkan/dicelupkan ke air dalam wadah I,II,III masing-masing 3 celup.

8. Dehidrasi

Dehidrasi dilakukan dengan tujuan mengeluarkan air yang terbawa oleh preparat dengan memberikan alkohol 70%, 80%, 95%, 100%. Setelah itu dilap dengan kasaa di sekitar preparat.

9. *Clearing*

Preparat dimasukkan ke dalam xylol I,II masing-masing 2 menit bertujuan untuk melarutkan alcohol yang terbawa oleh preparat dan memberikan warna jernih pada preparat.

10. *Mounting*

Preparat diberikan 1 tetes entelan yang bersifat permanen sehingga memberikan preparat berwarna jernih dan tidak kusam serta mengawetkan preparat.

3.7.5 Proses Imunohistokimia

Berkenaan dengan imunohistokimia, bagian jaringan pankreas dideparafinasi dengan xylol I, xylol II, dan xylol III selama masing-masing 5 menit, dan diberikan dengan larutan alkohol absolut, 90%, 80% dan 70% untuk rehidrasi. Kemudian, sampel jaringan dicuci dengan air mengalir dan diberikan *antigen retrieval* dalam *RG-1* selama 30 menit lalu dinginkan. Setelah itu dicuci dengan PBS dua kali untuk memblokir peroksidase selama 15 menit. Lanjut dicuci dalam PBS dua kali lagi dan melakukan pemblokian *excell* selama 15 menit, setelah itu cuci kembali dengan PBS dua kali, lalu berikan *rabbit polyclonal anti-insulin primary antibody, uncojugated (bs-0056R)* (1:200; *Bioss Antibodies; USA*) selama 60 menit. Setelah itu, pencucian dengan PBS dua kali, lalu *excell link* selama 20 menit dan cuci lagi dengan PBS sebanyak dua kali, lanjut dengan *horseradish peroxidase-labeled streptavidinobak*, pengikatan antibodi divisualisasikan menggunakan diaminobenzidine, dan bagian-bagiannya diwarnai dengan pewarnaan hematoksilin. *Slide* jaringan divisualisasikan menggunakan mikroskop.

3.8 Analisis Data

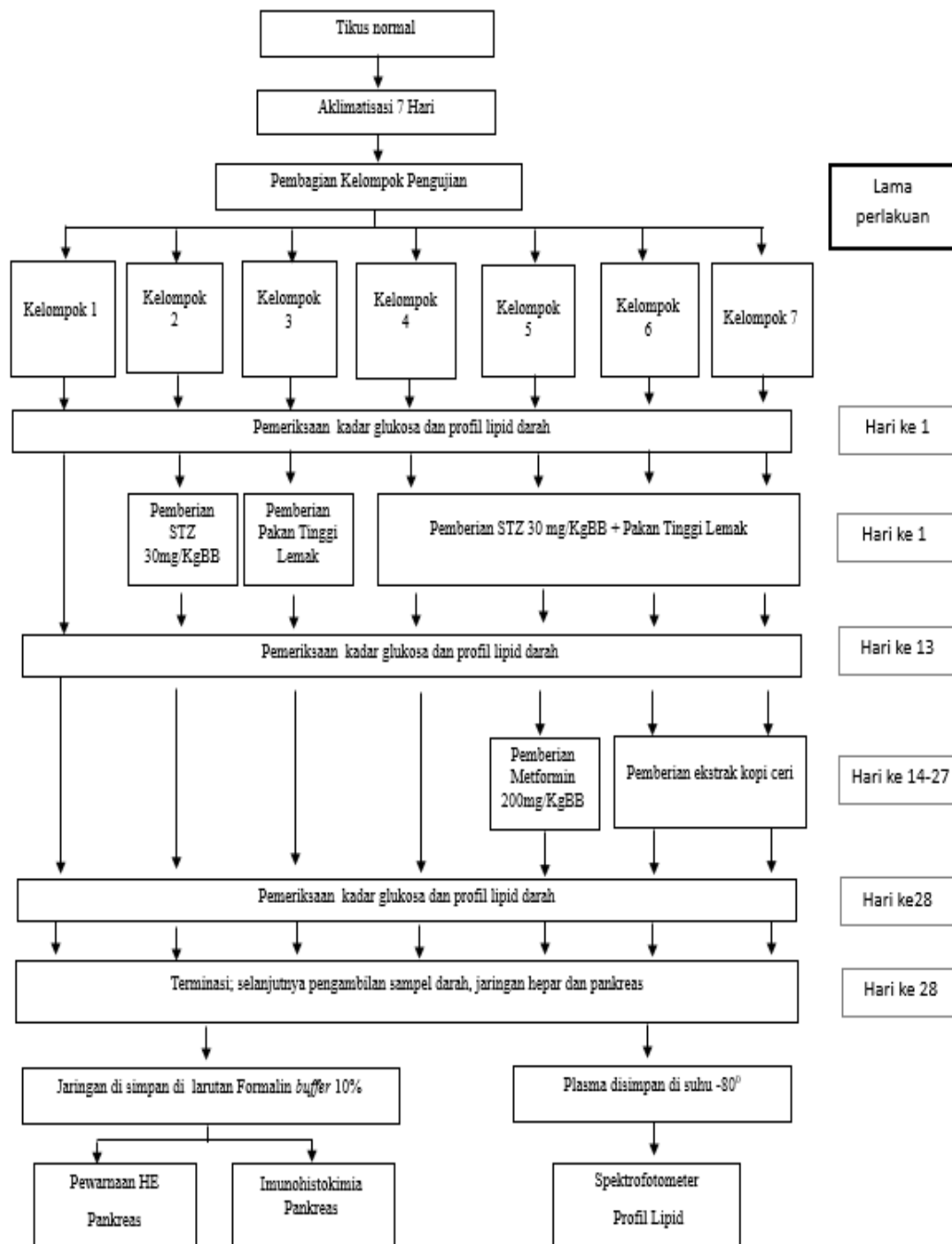
Hasil dinyatakan sebagai rata-rata \pm kesalahan standar untuk empat tikus independen per kelompok. Statistik signifikansi perbedaan antar kelompok dinilai menggunakan analisis varians dan analisis deskriptif *post hoc* dengan perangkat lunak SPSS untuk *Windows*, versi 11.5 (SPSS, Inc., Chicago, Illinois, AS). $P < 0,05$ dianggap menunjukkan perbedaan yang signifikan secara statistik.

3.9 Etika Penelitian

Etika penelitian diperoleh dari komite etik penelitian kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara.

3.10 Alur Penelitian

Tabel 3. 2 Alur Penelitian



BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN

4.1 Hasil Penelitian

4.1.1 Kadar Gula Darah

Pengukuran kadar glukosa darah pada hewan uji didapatkan hasil berikut

Tabel 4. 1 Rerata Hasil Kadar Gula Darah

Kelompok	Rerata	<i>p-Value</i>
1	132.00	
2	254.75	
3	122.50	
4	160.00	0.005*
5	130.50	
6	126.25	

Tabel 4.1 menunjukkan hasil rerata KGD masing-masing kelompok penelitian. Kelompok 1 memiliki rerata KGD sebesar 132,00 mg/dL, sedangkan kelompok 2 menunjukkan nilai tertinggi dengan rerata 254,75 mg/dL. Kelompok 3, 4, 5, 6, dan 7 masing-masing memiliki rerata KGD sebesar 122,50 mg/dL, 160,00 mg/dL, 130,50 mg/dL, 126,25 mg/dL, dan 128,00 mg/dL. Analisis statistik menunjukkan adanya perbedaan yang signifikan antara kelompok dengan nilai *p-value* sebesar 0,005 ($p < 0,05$), yang mengindikasikan adanya pengaruh perlakuan terhadap kadar glukosa darah tikus dalam penelitian ini.

4.1.2 Profil Lipid Darah

Hasil uji efek anti-diabetik ekstrak kopi ceri pada tikus model DM tipe 2 dalam profil lipid darah tikus putih jantan galur wistar (*Rattus novergus sp.*) dengan mengecek kadar kolesterol, trigliserid, HDL dan LDL.

Tabel 4. 2 Rerata Hasil Profil Lipid Darah

Parameter	Kelompok	Rerata	<i>p-Value</i>
Kolesterol	1	10.38	0.001*
	2	13.00	
	3	24.63	
	4	24.38	
	5	18.25	
	6	7.25	
	7	3.63	

Trigliserida	1	11.75	0.011*
	2	21.25	
	3	12.75	
	4	17.75	
	5	23.88	
	6	9.88	
	7	4.25	
HDL	1	11.63	0.027*
	2	13.50	
	3	26.50	
	4	17.75	
	5	13.00	
	6	13.13	
	7	6.00	
LDL	1	14.00	0.039*
	2	12.50	
	3	26.50	
	4	17.75	
	5	11.00	
	6	11.75	
	7	8.00	

Tabel 4.2 diatas menjelaskan tentang hasil uji efek ekstrak anti-diabetik kopi ceri pada tikus model DM tipe 2 dalam kadar profil lipid (kolesterol, trigliserida, HDL dan LDL) darah tikus putih jantan galur wistar (*Rattus novergius sp.*). Hasil penelitian menunjukkan kadar kolesterol pada setiap kelompok dengan rata-rata mulai dari 3.63 sampai dengan 24.63. Hasil uji statistik didapatkan *p-value* adalah 0.001 yang artinya terdapat perbedaan bermakna antar kelompok.

Kadar trigliserida ditemukan dengan rata-rata 4.27 sampai dengan 23.88 pada setiap kelompok. Hasil uji statistik didapatkan *p-value* adalah 0.011 dimana terdapat perbedaan yang bermakna antar kelompok. Kadar HDL menunjukkan rata-rata 6.00 sampai dengan 26.50 pada setiap kelompok dengan *p-value* 0.027, yang menunjukkan adanya perbedaan yang bermakna antar kelompok. Kadar LDL ditemukan rata-rata 8.00 sampai dengan 26.50 pada setiap kelompok dengan *p-value* 0.039 dimana adanya perbedaan yang bermakna antar kelompok.

4.1.3 Hasil Uji *Post Hoc* dengan Uji *Mann Whitney*

Penelitian ini menganalisis efek anti-diabetik ekstrak kopi ceri pada tikus model DM tipe 2 dalam profil lipid darah tikus putih jantan galur wistar (*Rattus novergus sp.*) dengan mengecek kadar Kolesterol Triglisericid, HDL dan LDL pada setiap kelompok.

Tabel 4. 3 Kolesterol

Kelompok	Mean Rank	p-value
K1 vs K2	3.50 vs 5.50	0.245
K1 vs K3	2.50 vs 6.50	0.021*
K1 vs K4	2.50 vs 6.50	0.021*
K1 vs K5	2.50 vs 6.50	0.021*
K1 vs K6	5.50 vs 3.50	0.248
K1 vs K7	6.38 vs 2.63	0.028*
K2 vs K3	2.50 vs 6.50	0.021*
K2 vs K4	2.50 vs 6.50	0.020*
K2 vs K5	2.75 vs 6.25	0.042*
K2 vs K6	6.00 vs 3.00	0.076*
K2 vs K7	6.25 vs 2.75	0.041*
K3 vs K4	4.63 vs 4.38	0.885
K3 vs K5	6.50 vs 2.50	0.021*
K3 vs K6	6.50 vs 2.50	0.021*
K3 vs K7	6.50 vs 2.50	0.020*
K4 vs K5	6.50 vs 2.50	0.021*
K4 vs K6	6.50 vs 2.50	0.021*
K4 vs K7	6.50 vs 2.50	0.020*
K5 vs K6	6.50 vs 2.50	0.021*
K5 vs K7	6.50 vs 2.50	0.020*
K6 vs K7	5.75 vs 3.25	0.146

Keterangan: K1: Tikus Normal. K2: Tikus normal + streptozotosin 30mg/kgBB/dosis tunggal /intraperitoneal. K3: Tikus normal + pakan tinggi lemak 15 gram /hari/oral. K4: Tikus normal + streptozotosin 30mg/kgBB/dosis tunggal /intraperitoneal + pakan tinggi lemak 15 gram/hari/oral. K5: Tikus normal + streptozotosin 30mg/kgBB/dosis tunggal /intraperitoneal + pakan tinggi lemak 15 gram/hari/oral + metformin 200mg/kgBB/hari/oral. K6: Tikus normal + streptozotosin 30mg/kgBB/dosis tunggal /intraperitoneal + pakan tinggi lemak 15 gram per hari + ekstrak kopi ceri 100 mg/ hari/oral. K7: Tikus normal + streptozotosin 30mg/kgBB/dosis tunggal /intraperitoneal + pakan tinggi lemak 15 gram per hari + ekstrak kopi ceri 200 mg/ hari/oral.

Hasil uji data menunjukkan bahwa terdapat perbedaan signifikan dalam beberapa parameter profil lipid darah tikus putih jantan galur Wistar yang diberi ekstrak kopi ceri sebagai agen anti-diabetik. Pada parameter kolesterol (Tabel

4.3), K1 menunjukkan perbedaan signifikan dibandingkan dengan K3, K4, dan K5 ($p=0.021$), serta K7 ($p=0.028$). Demikian pula, K2 menunjukkan perbedaan signifikan dengan K3 ($p=0.021$), K4 ($p=0.020$), K5 ($p=0.042$), dan K7 ($p=0.041$). Hasil ini menunjukkan bahwa ekstrak kopi ceri mungkin memiliki efek dalam menurunkan kadar kolesterol pada tikus model diabetes.

Tabel 4. 4 Trigliserida

Kelompok	Mean Rank	p-value
K1 vs K2	2.75 vs 6.25	0.043*
K1 vs K3	4.50 vs 4.50	1.000
K1 vs K4	3.25 vs 5.75	0.149
K1 vs K5	2.63 vs 6.38	0.029*
K1 vs K6	5.13 vs 3.88	0.468
K1 vs K7	6.00 vs 3.00	0.083*
K2 vs K3	5.50 vs 3.50	0.029*
K2 vs K4	5.25 vs 3.75	0.386
K2 vs K5	3.75 vs 5.25	0.386
K2 vs K6	6.50 vs 2.50	0.021*
K2 vs K7	6.50 vs 2.50	0.021*
K3 vs K4	4.25 vs 4.75	0.773
K3 vs K5	3.25 vs 5.75	0.149
K3 vs K6	4.50 vs 4.50	1.000
K3 vs K7	5.25 vs 3.75	0.386
K4 vs K5	3.00 vs 6.00	0.083
K4 vs K6	6.50 vs 2.50	0.021*
K4 vs K7	6.50 vs 2.50	0.021*
K5 vs K6	6.50 vs 2.50	0.021*
K5 vs K7	6.50 vs 2.50	0.021*
K6 vs K7	6.50 vs 2.50	0.021*

Keterangan: K1: Tikus Normal. K2: Tikus normal + streptozotisin 30mg/kgBB/dosis tunggal /intraperitoneal. K3: Tikus normal + pakan tinggi lemak 15 gram /hari/oral. K4: Tikus normal + streptozotisin 30mg/kgBB/dosis tunggal /intraperitoneal + pakan tinggi lemak 15 gram/hari/oral. K5: Tikus normal + streptozotisin 30mg/kgBB/dosis tunggal /intraperitoneal + pakan tinggi lemak 15 gram/hari/oral + metformin 200mg/kgBB/hari/oral. K6: Tikus normal + streptozotisin 30mg/kgBB/dosis tunggal /intraperitoneal + pakan tinggi lemak 15 gram per hari + ekstrak kopi ceri 100 mg/ hari/oral. K7: Tikus normal + streptozotisin 30mg/kgBB/dosis tunggal /intraperitoneal + pakan tinggi lemak 15 gram per hari + ekstrak kopi ceri 200 mg/ hari/oral.

Pada parameter trigliserida (Tabel 4.4), Hasil uji data menunjukkan bahwa terdapat perbedaan signifikan dalam beberapa kelompok berdasarkan kadar trigliserida. K1 menunjukkan perbedaan signifikan dibandingkan dengan K2 ($p = 0.043$) dan K5 ($p = 0.029$). Demikian pula, K2 menunjukkan perbedaan signifikan

dengan K3 ($p = 0.029$), K6 ($p = 0.021$), dan K7 ($p = 0.021$). Selain itu, K4 memiliki perbedaan signifikan dengan K6 ($p = 0.021$) dan K7 ($p = 0.021$), sementara K5 juga menunjukkan perbedaan signifikan dengan K6 ($p = 0.021$) dan K7 ($p = 0.021$). Perbandingan antara K6 dan K7 juga menunjukkan perbedaan signifikan ($p = 0.021$). Hasil ini mengindikasikan bahwa terdapat kelompok yang mengalami perubahan kadar trigliserida secara bermakna, yang mungkin dipengaruhi oleh perlakuan yang diberikan dalam penelitian ini. Hal ini mengindikasikan bahwa efek ekstrak kopi ceri dalam menurunkan kadar trigliserida bervariasi antar kelompok.

Tabel 4. 5 HDL

Kelompok	Mean Rank	p-value
K1 vs K2	4.25 vs 4.75	0.767
K1 vs K3	2.50 vs 6.50	0.021*
K1 vs K4	3.38 vs 5.63	0.191
K1 vs K5	4.13 vs 4.88	0.661
K1 vs K6	4.38 vs 4.63	0.885
K1 vs K7	5.50 vs 3.50	0.248
K2 vs K3	2.50 vs 6.50	0.661
K2 vs K4	3.50 vs 5.50	0.245
K2 vs K5	4.75 vs 4.25	0.770
K2 vs K6	4.75 vs 4.25	0.772
K2 vs K7	5.75 vs 3.25	0.146
K3 vs K4	6.50 vs 2.50	0.021*
K3 vs K5	6.50 vs 2.50	0.020*
K3 vs K6	6.50 vs 2.50	0.021*
K3 vs K7	6.50 vs 2.50	0.021*
K4 vs K5	5.25 vs 3.75	0.384
K4 vs K6	5.25 vs 3.75	0.381
K4 vs K7	6.13 vs 2.88	0.059
K5 vs K6	4.25 vs 4.75	0.772
K5 vs K7	5.88 vs 3.13	0.108
K6 vs K7	5.57 vs 3.25	0.149

Keterangan: K1: Tikus Normal. K2: Tikus normal + streptozotisin 30mg/kgBB/dosis tunggal /intraperitoneal. K3: Tikus normal + pakan tinggi lemak 15 gram /hari/oral. K4: Tikus normal + streptozotisin 30mg/kgBB/dosis tunggal /intraperitoneal + pakan tinggi lemak 15 gram/hari/oral. K5: Tikus normal + streptozotisin 30mg/kgBB/dosis tunggal /intraperitoneal + pakan tinggi lemak 15 gram/hari/oral + metformin 200mg/kgBB/hari/oral. K6: Tikus normal + streptozotisin 30mg/kgBB/dosis tunggal /intraperitoneal + pakan tinggi lemak 15 gram per hari + ekstrak kopi ceri 100 mg/ hari/oral. K7: Tikus normal + streptozotisin 30mg/kgBB/dosis tunggal /intraperitoneal + pakan tinggi lemak 15 gram per hari + ekstrak kopi ceri 200 mg/ hari/oral.

Hasil uji data kadar HDL (Tabel 4.5) menunjukkan bahwa terdapat perbedaan signifikan dalam beberapa kelompok berdasarkan kadar trigliserida. Pada perbandingan antar kelompok, K1 menunjukkan perbedaan signifikan dibandingkan dengan K3 ($p = 0.021$). Selain itu, K3 juga menunjukkan perbedaan signifikan dengan K4 ($p = 0.021$), K5 ($p = 0.020$), K6 ($p = 0.021$), dan K7 ($p = 0.021$). Perbandingan antar kelompok lainnya tidak menunjukkan perbedaan yang signifikan ($p \geq 0.05$), sehingga tidak dapat disimpulkan adanya perbedaan bermakna dalam kadar trigliserida di antara kelompok tersebut. Hasil ini mengindikasikan potensi ekstrak kopi ceri dalam meningkatkan kadar HDL.

Tabel 4. 6 LDL

Kelompok	Mean Rank	<i>p-value</i>
K1 vs K2	5.13 vs 3.88	0.442
K1 vs K3	2.50 vs 6.50	0.018*
K1 vs K4	3.63 vs 5.38	0.297
K1 vs K5	4.63 vs 4.38	0.881
K1 vs K6	5.13 vs 3.88	0.439
K1 vs K7	5.50 vs 3.50	0.234
K2 vs K3	2.50 vs 6.50	0.881
K2 vs K4	3.63 vs 5.38	0.309
K2 vs K5	4.75 vs 4.25	0.772
K2 vs K6	4.75 vs 4.25	0.765
K2 vs K7	5.50 vs 3.50	0.240
K3 vs K4	6.50 vs 2.50	0.021*
K3 vs K5	6.50 vs 2.50	0.020*
K3 vs K6	6.50 vs 2.50	0.020*
K3 vs K7	6.50 vs 2.50	0.020*
K4 vs K5	5.63 vs 3.38	0.189
K4 vs K6	5.50 vs 3.50	0.237
K4 vs K7	5.88 vs 3.13	0.108
K5 vs K6	4.25 vs 4.75	0.770
K5 vs K7	4.75 vs 4.25	0.758
K6 vs K7	5.38 vs 3.63	0.294

Keterangan: K1: Tikus Normal. K2: Tikus normal + streptozotosin 30mg/kgBB/dosis tunggal /intraperitoneal. K3: Tikus normal + pakan tinggi lemak 15 gram /hari/oral. K4: Tikus normal + streptozotosin 30mg/kgBB/dosis tunggal /intraperitoneal + pakan tinggi lemak 15 gram/hari/oral. K5: Tikus normal + streptozotosin 30mg/kgBB/dosis tunggal /intraperitoneal + pakan tinggi lemak 15 gram/hari/oral + metformin 200mg/kgBB/hari/oral. K6: Tikus normal + streptozotosin 30mg/kgBB/dosis tunggal /intraperitoneal + pakan tinggi lemak 15 gram per hari + ekstrak kopi ceri 100 mg/ hari/oral. K7: Tikus normal + streptozotosin 30mg/kgBB/dosis tunggal /intraperitoneal + pakan tinggi lemak 15 gram per hari + ekstrak kopi ceri 200 mg/ hari/oral.

Sedangkan untuk kadar LDL (Tabel 4.6), perbedaan signifikan ditemukan antara K1 dan K3 ($p=0.018$), K3 dan K4 ($p=0.021$), serta K3 dan K6 ($p=0.020$). Hal ini menunjukkan bahwa beberapa kelompok yang menerima perlakuan ekstrak kopi ceri mengalami perubahan kadar LDL yang berbeda-beda. Secara keseluruhan, hasil uji ini mengindikasikan bahwa ekstrak kopi ceri berpotensi mempengaruhi profil lipid darah, terutama dalam menurunkan kadar kolesterol total dan LDL serta meningkatkan kadar HDL, yang dapat mendukung perannya sebagai agen anti-diabetik potensial.

4.1.4 Uji Kappa

Pada penelitian ini telah dilakukan uji kappa untuk menentukan nilai kesepakatan antara dua pengamat dalam menilai gambaran histopatologi dan imunohistokimia pada organ pankreas hewan uji.

Tabel 4. 7 Uji Kappa Histopatologi Pankreas

Kelompok	Observer Histopatologis		Kappa-value	p-value
	Observer 1	Observer 2		
1	0.00	0.00		
2	3.25	3.25		
3	3.00	3.00		
4	4.00	4.00	0.674	0.000
5	1.75	1.50		
6	1.75	1.75		
7	1.00	0.50		

Tabel 4.7 menunjukkan bahwa tingkat kesepakatan antara dua observer dalam menilai histopatologi hewan uji memiliki nilai kappa sebesar 0.674, yang mengindikasikan kesepakatan substansial. Nilai ini menunjukkan bahwa kedua observer memiliki konsistensi yang cukup tinggi dalam penilaiannya. Nilai p-value 0.000 menunjukkan bahwa kesepakatan antar-observer ini sangat signifikan secara statistik ($p < 0.05$), sehingga kecil kemungkinan bahwa kesepakatan ini terjadi secara kebetulan. Secara keseluruhan, hasil ini menunjukkan bahwa kedua observer memiliki tingkat konsistensi yang tinggi dalam evaluasi histopatologi hewan uji.

Tabel 4. 8 Uji Kappa Imunohistokimia Pankreas

Kelompok	Observer Histopatologis		Kappa-value	p-value
	Observer 1	Observer 2		
1	1.00	0.00	0.837	0.000
2	2.00	2.00		
3	2.50	2.50		
4	3.75	3.75		
5	6.25	6.25		
6	5.50	5.50		
7	7.00	7.00		

Tabel 4.8 menunjukkan bahwa tingkat kesepakatan antara dua *observer* dalam menilai imunohistokimia ekspresi insulin memiliki nilai kappa sebesar 0.837, yang mengindikasikan kesepakatan hampir sempurna. Nilai ini menunjukkan bahwa kedua *observer* memiliki tingkat konsistensi yang sangat tinggi dalam penilaiannya. Nilai *p-value* 0.000 mengindikasikan bahwa kesepakatan antar-*observer* ini sangat signifikan secara statistik ($p < 0.05$), sehingga kecil kemungkinan bahwa kesepakatan ini terjadi secara kebetulan. Dengan demikian, hasil ini menunjukkan bahwa kedua *observer* memiliki tingkat kesepakatan yang hampir sempurna dalam evaluasi hasil penelitian.

4.1.5 Gambaran Histopatologis dari Organ Pankreas Sesudah Pemberian Ekstrak Kopi Ceri Sebagai Anti Diabetes Pada Hewan Coba Tikus yang Diinduksi Streptozotosin dan Pakan Tinggi Lemak

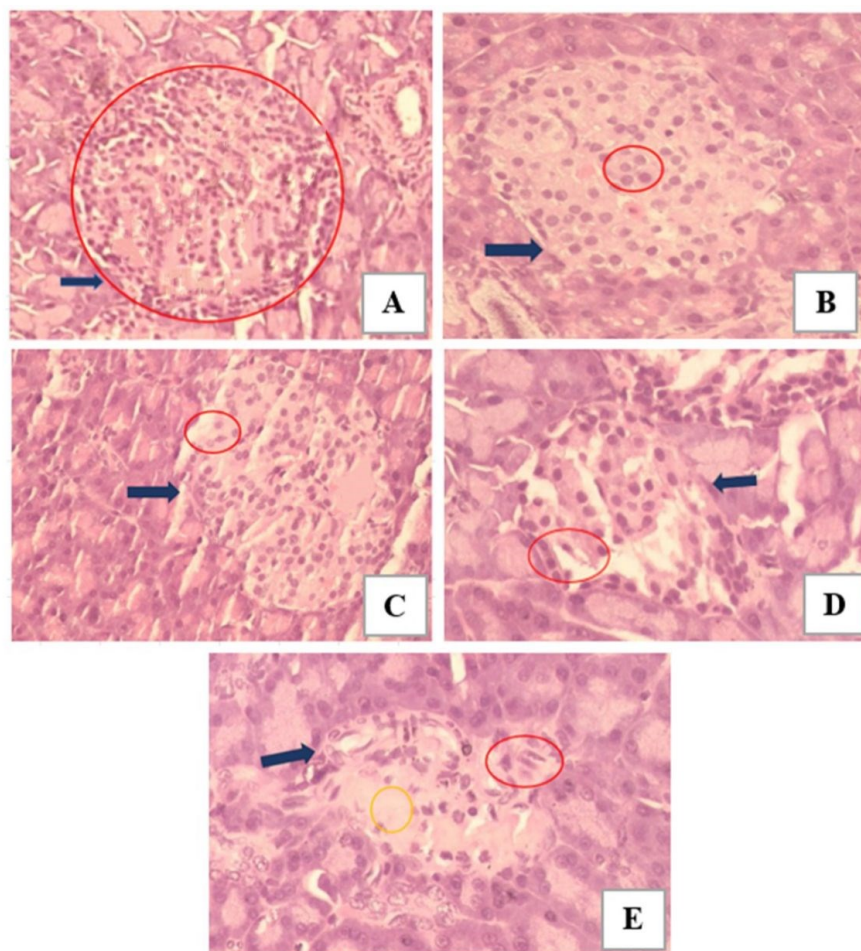
Penelitian ini menunjukkan bagaimana gambaran histopatologi dari organ pankreas sesudah pemberian ekstrak kopi ceri sebagai anti diabetes pada hewan coba tikus yang diinduksi streptozotosin dan pakan tinggi lemak pada setiap kelompok.

Tabel 4. 9 Skor Kerusakan Pulau Langerhans Pankreas Tikus

Kelompok	Mean Skor
1	0
2	2.25
3	3
4	4
5	1.75
6	1.75
7	1

Keterangan : skoring kerusakan pulau Langerhans, Skor 0: pulau langerhans normal, tidak ada perubahan pada batas pulau langerhans, jumlah sel, nekrotik sel dan bentuk sel; Skor 1: batas jelas, jumlah sel mulai berkurang, nekrotik sel belum terlihat hanya terjadi degenerasi sel, bentuk sel normal; Skor 2: batas mulai tidak jelas, jumlah sel berkurang, terjadi degenerasi sel dan bentuk sel ada yang tidak normal; Skor 3: batas tidak jelas, jumlah sel berkurang, nekrotik sel terlihat dan bentuk sel banyak tidak normal; dan Skor 4: batas sangat tidak jelas, jumlah sel banyak yang berkurang dan hampir keseluruhan sel nekrotik dan bentuk sel tidak normal.

Tabel 4.9 menunjukkan bahwa kelompok 1 memiliki skor 0, yang berarti Pulau Langerhans dalam kondisi normal tanpa perubahan struktural. Kelompok 2 dengan skor 2.25 menunjukkan batas pulau langerhans yang sudah tidak jelas dan jumlah sel mulai berkurang, Kelompok 3 menunjukkan tingkat kerusakan yang cukup parah dengan skor 3, yang ditandai dengan batas Pulau Langerhans yang tidak jelas, penurunan jumlah sel, serta adanya nekrosis dan bentuk sel yang tidak normal. Kelompok 4 memiliki skor tertinggi, yaitu 4, yang menunjukkan kerusakan paling parah dengan hampir seluruh sel mengalami nekrosis, bentuk sel yang abnormal, serta batas Pulau Langerhans yang sangat tidak jelas. Sementara itu, Kelompok 5 dan Kelompok 6 memiliki skor yang sama, yaitu 1.75, yang menunjukkan kerusakan ringan dengan jumlah sel yang mulai berkurang dan terjadi degenerasi, namun dengan nekrosis yang masih minimal dan batas Pulau Langerhans yang relatif terlihat. Kelompok 7 menunjukkan skor 1, yang berarti mengalami kerusakan paling ringan di antara kelompok yang mengalami gangguan, dengan batas Pulau Langerhans yang masih jelas dan degenerasi sel yang minimal tanpa nekrosis yang signifikan.



Gambar 4. 1 Histopatologi Pankreas Tikus

Keterangan: Gambaran mikroskopik pankreas tikus dengan pewarnaan Hematoxylin Eosin (HE), pembesaran 400x. **A.** Skor 0, batas pulau Langerhans masih normal (tanda panah biru) dan bentuk sel masih normal (lingkaran merah) pada kelompok 1. **B.** Skor 1, batas pulau Langerhans jelas, nekrotik sel belum terlihat (tanda panah biru), bentuk sel masih normal (lingkaran merah) pada kelompok 7. **C.** Skor 2, panah biru : batas Pulau Langerhans mulai tidak jelas (tanda panah biru), mulai terjadi degenerasi sel dan bentuk sel ada yang tidak normal (lingkaran merah) pada kelompok 2. **D.** Skor 3: batas pulau Langerhans tidak jelas (tanda panah biru), jumlah sel berkurang, nekrotik sel mulai terlihat dan bentuk sel ada yang tidak normal (lingkaran merah) pada kelompok 3. **E.** Skor 4: batas Pulau Langerhans sangat tidak jelas (tanda panah biru), bentuk sel tidak normal (lingkaran merah) jumlah sel banyak yang berkurang (lingkaran kuning) dan hampir keseluruhan sel nekrotik pada kelompok 4.

4.1.6 Gambaran Ekspresi Insulin Organ Pankreas Sesudah Pemberian Ekstrak Kopi Ceri Sebagai Anti Diabetes pada Hewan Coba Tikus yang Diinduksi Streptozotosin dan Pakan Tinggi Lemak

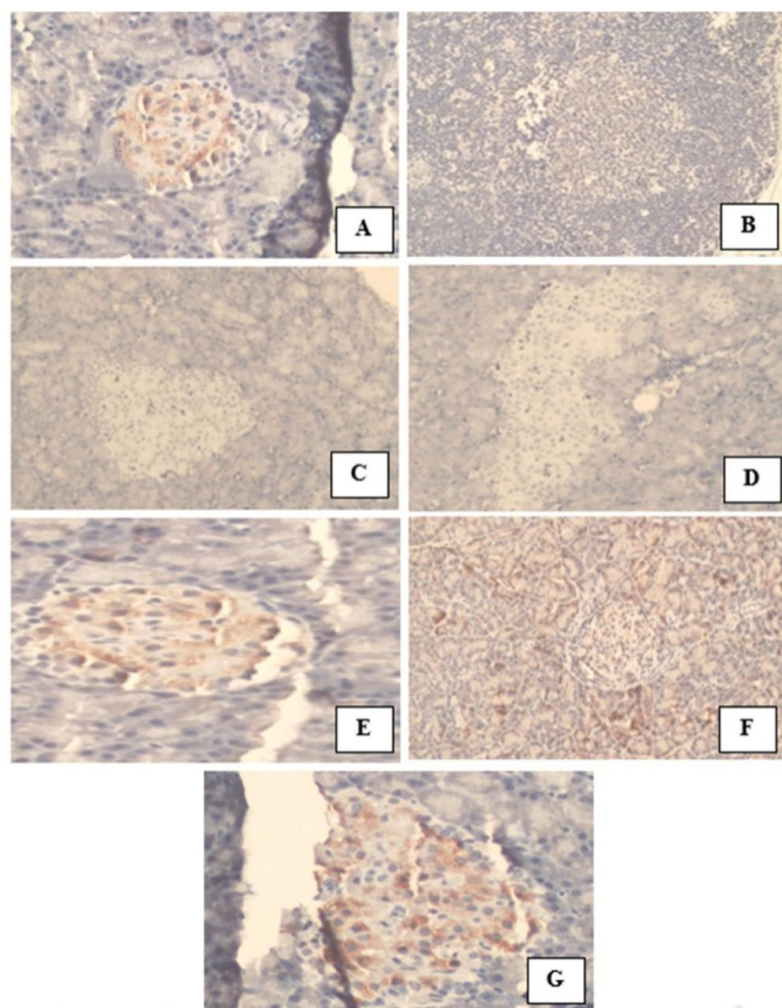
Penelitian ini menunjukkan gambaran ekspresi insulin organ pankreas sesudah pemberian ekstrak kopi ceri sebagai anti diabetes pada hewan coba tikus yang diinduksi streptozotosin dan pakan tinggi lemak pada setiap kelompok.

Tabel 4. 10 *Allred Score* Ekspresi insulin Pankreas

Kelompok	<i>Mean Allred score</i> pada ekspresi insulin insulin pada pankreas
1	7
2	2
3	2.25
4	3.75
5	6.25
6	5.5
7	7

Keterangan: Interpretasi *Allred Score* : 0-1 = tidak ada efek; 2-3 = sedikit, 20% perubahan; 4-6= sedang, 50% perubahan; 7-8 = baik, 75% perubahan.

Tabel 4.10 menunjukkan bahwa Kelompok 1 dan Kelompok 7 memiliki skor tertinggi, yaitu 7, yang menunjukkan ekspresi insulin yang baik di pankreas dengan perubahan positif sebesar 75%. Kelompok 2 dan kelompok 3 memiliki skor yang rendah, yaitu 2 dan 2.25, yang menunjukkan bahwa ekspresi insulin hanya mengalami sedikit peningkatan, sekitar 20%, yang mencerminkan kondisi diabetes yang tidak terkontrol dengan baik. Kelompok 4 memiliki skor 3.75, yang masih tergolong dalam kategori perubahan ringan namun sedikit lebih tinggi dibandingkan Kelompok 2 dan 3. Sementara itu, kelompok 5 dan kelompok 6 menunjukkan skor masing-masing 6.25 dan 5.5, yang tergolong dalam kategori perubahan sedang dengan peningkatan ekspresi insulin sekitar 50%.



Gambar 4. 2 Ekspresi Insulin Pankreas

Keterangan: Gambaran mikroskopis pankreas tikus dengan pengecatan Immunohistokimia dan pembesaran 400x. **A.** Kelompok 1 dengan skor intensitas ekspresi insulin +3 yang berarti tereskpresi berat/kuat ditandai dengan warna kecoklatan yang terang di sitoplasma. **B.** Kelompok 2 dengan skor intensitas ekspresi insulin +1 yang menandakan ekspresi ringan dan terlihat warna sangat tipis pada sitoplasma. **C.** Kelompok 3 dengan skor intensitas ekspresi insulin 0 yang artinya negatif atau tidak terekspresi ditandai dengan tidak berwarna bagian sitoplasma. **D.** Kelompok 4 dengan skor intensitas yang juga 0 atau tidak adanya ekspresi insulin. **E.** Kelompok 5 memiliki skor intensitas +3 sama seperti kelompok 1 yang berarti tereskpresi berat/kuat terlihat warna kecoklatan yang terang di sitoplasma. **F.** Kelompok 5 dengan skor intensitas +2 yang berarti ekspresi insulin sedang ditandai dengan warna kecoklatan yang tidak begitu terang pada sitoplasma. **G.** Kelompok 6 memiliki instensitas +3 dengan intensitas warna kuat ditunjukkan dengan terlihatnya warna kecoklatan yang terang di sitoplasma.

4.2 Pembahasan

Penelitian ini mengevaluasi efek ekstrak kopi ceri terhadap profil lipid pada tikus Wistar jantan dengan model diabetes melitus (DM) tipe 2. Hasil menunjukkan perbedaan bermakna pada kadar kolesterol total, trigliserida, HDL, dan LDL antar kelompok perlakuan, dengan nilai p masing-masing 0,001; 0,011; 0,027; dan 0,039.

Peningkatan kadar kolesterol total dan trigliserida pada kelompok yang diinduksi DM tipe 2 konsisten dengan literatur yang membuktikan bahwa diabetes sering disertai dengan dislipidemia, ditandai oleh peningkatan kolesterol total dan trigliserida.⁷⁷ Pemberian ekstrak kopi ceri pada dosis 100 mg/kgBB dan 200 mg/kgBB menunjukkan penurunan signifikan pada kedua parameter ini, sebanding dengan efek metformin. Kadar HDL yang lebih tinggi dan LDL yang lebih rendah pada kelompok yang menerima ekstrak kopi ceri menunjukkan perbaikan profil lipid.

Senyawa bioaktif dalam kopi, seperti asam klorogenat, diketahui memiliki efek hipolipidemik dengan meningkatkan kadar HDL dan menurunkan LDL.^{78,79} Mekanisme di balik efek hipolipidemik ekstrak kopi ceri mungkin terkait dengan mengurangi penyerapan lemak dengan menghambat aktivitas enzim lipase pankreas, yang berperan dalam pemecahan lemak di saluran pencernaan, juga dengan cara meningkatkan metabolisme lipid di hati.^{80,81} Asam klorogenat telah dilaporkan mengurangi penyerapan kolesterol di usus dan meningkatkan oksidasi asam lemak, yang berkontribusi pada penurunan kadar lipid darah.⁸²

Berdasarkan berbagai penelitian, kandungan asam klorogenat bervariasi pada bagian tanaman kopi yang berbeda. Biji kopi hijau memiliki kadar asam klorogenat antara 3,4% hingga 5,5%, namun jumlah ini berkurang secara signifikan setelah proses pemanggangan.⁸³ Daun kopi mengandung konsentrasi tertinggi, mencapai 10%, menjadikannya sumber potensial untuk aplikasi *nutraceutical*.⁸⁴ Sementara itu, ceri kopi memiliki kandungan asam klorogenat antara 2% hingga 4%, dengan variasi tergantung pada varietas dan kondisi pertumbuhan. Dengan demikian, pemanfaatan asam klorogenat dapat disesuaikan dengan sumber terbaik berdasarkan kebutuhan industri pangan dan kesehatan.⁸⁵

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa ekstrak kopi ceri memiliki efek positif dalam memperbaiki profil lipid pada tikus model DM tipe 2. Efek ini sebanding dengan metformin, menjadikan ekstrak kopi ceri sebagai kandidat potensial untuk terapi tambahan dalam pengelolaan dislipidemia pada diabetes melitus tipe 2.

Evaluasi histopatologi menunjukkan bahwa kelompok tikus yang diberi ekstrak kopi ceri mengalami perbaikan struktural pada Pulau Langerhans dibandingkan dengan kelompok yang tidak mendapat perlakuan. Berdasarkan hasil uji Kappa kelompok 3, nilai kappa sebesar 0.636 dengan p-value 0.046, sehingga dapat disimpulkan bahwa terdapat kesepakatan sedang hingga kuat antara kedua peneliti. Hal ini menunjukkan bahwa penilaian kedua pemeriksa memiliki tingkat kesepakatan yang tidak terjadi secara kebetulan. Pada kelompok 4, ditemukan kerusakan yang signifikan berupa batas pulau Langerhans yang tidak jelas, penurunan jumlah sel, dan nekrosis yang luas. Hal ini sesuai dengan penelitian sebelumnya dimana pemberian streptozotosin dan pakan tinggi lemak dapat menyebabkan kerusakan signifikan pada pankreas, yang ditandai dengan degenerasi sel β , inflamasi, dan nekrosis jaringan pankreas.^{86,87}

Studi lainnya mengindikasikan bahwa STZ menginduksi hiperglikemia pada tikus melalui peningkatan stres oksidatif dan inflamasi, yang menyebabkan apoptosis pada pulau Langerhans pankreas.⁸⁸ Studi berikutnya juga menunjukkan bahwa streptozotosin menginduksi fragmentasi DNA dan aktivasi jalur apoptosis, menyebabkan penurunan jumlah sel β dan gangguan sekresi insulin.⁸⁹ Selain itu, konsumsi pakan tinggi lemak juga memperburuk kondisi pankreas dengan meningkatkan resistensi insulin, menginduksi lipotoksitas, dan memicu peradangan kronis yang dapat merusak Pulau Langerhans secara progresif.⁹⁰ Kombinasi kedua faktor ini mempercepat degenerasi pankreas dan memperburuk patofisiologi diabetes melitus tipe 2.

Sebaliknya, pada kelompok yang menerima ekstrak kopi ceri, skor kerusakan Pulau Langerhans lebih rendah, menandakan adanya perlindungan terhadap degenerasi sel β pankreas. Beberapa penelitian mendukung temuan ini, di antaranya adalah penelitian yang menyatakan bahwa asam klorogenat dalam kopi robusta memiliki efek positif dalam memperbaiki kerusakan sel β pankreas

akibat induksi streptozotosin.⁹¹ Hal ini sejalan dengan penelitian lain, yang menunjukkan bahwa asam klorogenat berperan dalam menekan aktivasi jalur inflamasi yang sering dikaitkan dengan degenerasi pankreas pada kondisi diabetes.⁸⁷ Selain itu, penelitian lain melaporkan bahwa asam klorogenat dapat menurunkan apoptosis sel β pankreas dengan menghambat stres retikulum endoplasma (*ER*), bekerja dengan meningkatkan ekspresi *Insulin Receptor Substrate 2 (IRS2)* melalui aktivasi faktor transkripsi *cAMP response element-binding protein (CREB)*, yang akhirnya memperbaiki sinyal insulin dan fungsi sel β .⁹² Sementara penelitian lanjutan menemukan bahwa senyawa bioaktif lain dalam kopi khususnya kahweol, dapat mengurangi peradangan dan stres oksidatif, yang berkontribusi pada penurunan kerusakan sel β akibat streptozotosin, mekanisme ini melibatkan penekanan jalur *NF- κ B* dan peningkatan ekspresi protein anti-apoptotik seperti *Bcl-2*, serta peningkatan fosforilasi AKT.⁹³

Lebih lanjut, penelitian terbaru menunjukkan bahwa ekstrak tumbuhan alami, termasuk kopi ceri, memiliki efek protektif terhadap sel β melalui modulasi jalur *NF- κ B* dan *TLR-4*.⁹⁴ Temuan ini didukung oleh penelitian lain yang melaporkan bahwa konsumsi kopi hijau dapat memperbaiki resistensi insulin dan meningkatkan regenerasi sel β pankreas pada model diabetes eksperimental.⁹⁵ Studi berikutnya juga menunjukkan bahwa ekstrak biji mahoni, yang memiliki senyawa polifenol serupa dengan kopi ceri, mampu menurunkan stres oksidatif di pankreas.⁹⁶ Selain itu, hasil penelitian lain menemukan bahwa konsumsi asam klorogenat mampu menurunkan inflamasi dan meningkatkan ekspresi insulin pada pankreas tikus dengan diabetes, sementara sebuah penelitian yang baru juga menunjukkan bahwa ekstrak kopi ceri menurunkan kadar glukosa darah dengan meningkatkan fungsi sel β pankreas.^{97,98} Penelitian lainnya juga melaporkan bahwa konsumsi ekstrak kopi daun mampu meningkatkan sensitivitas insulin dan mengurangi kerusakan pankreas pada model diabetes.⁹⁹

Hasil analisis ekspresi insulin pankreas menunjukkan bahwa ekspresi insulin lebih tinggi atau kuat pada kelompok yang menerima ekstrak kopi ceri, terutama pada dosis 200 mg/kg BB/hari. Skor Allred menunjukkan ekspresi insulin yang signifikan pada kelompok ini dibandingkan dengan kelompok

kontrol positif. Mekanisme yang mendasari peningkatan ekspresi insulin ini kemungkinan terkait dengan peningkatan ekspresi faktor transkripsi yang berperan dalam diferensiasi dan fungsi sel β pankreas.¹⁰⁰ Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa ekstrak kopi dapat meningkatkan ekspresi faktor *Pdx-1* dan *MafA*, yang penting dalam regulasi ekspresi insulin.¹⁰¹

Pada kelompok yang hanya diberikan streptozotosin dan pakan tinggi lemak, ekspresi insulin menurun secara signifikan, yang mengindikasikan adanya kerusakan pada sel β pankreas. Seperti penjelasan sebelumnya, streptozotosin dikenal sebagai agen diabetogenik yang menyebabkan stres oksidatif tinggi dan peradangan pada sel β pankreas, yang pada akhirnya menyebabkan apoptosis dan penurunan sekresi insulin.¹⁰²

Pemberian pakan tinggi lemak juga diketahui memperburuk kondisi ini dengan menunjukkan akumulasi lemak dalam sel asinar pankreas, yang berhubungan dengan fibrosis pankreas dan kerusakan sel asinar.^{90,102} Temuan ini mengindikasikan bahwa diet tinggi lemak dapat menyebabkan perubahan struktural pada pankreas yang mempengaruhi fungsi endokrinnya. Penelitian yang mendukung temuan ini dengan menunjukkan bahwa diet tinggi lemak dapat menyebabkan perubahan struktural pada pankreas, seperti kerusakan sel asinar dan fibrosis, yang pada akhirnya mempengaruhi fungsi endokrin pankreas.^{103,104}

Berdasarkan hasil penelitian ini, ekstrak kopi memiliki potensi untuk digunakan sebagai terapi tambahan dalam pengelolaan diabetes melitus tipe 2. Efeknya dalam menurunkan kolesterol dan meningkatkan ekspresi insulin menunjukkan bahwa ekstrak ini tidak hanya membantu dalam kontrol glukosa darah tetapi juga dalam mengurangi risiko komplikasi metabolik akibat diabetes. Namun, penelitian lebih lanjut diperlukan untuk mengoptimalkan dosis dan memahami mekanisme kerjanya secara mendetail.

BAB V

KESIMPULAN DAN SARAN

5.1 Kesimpulan

5.1.1 Pengaruh terhadap Profil Lipid

Ekstrak kopi ceri menurunkan kadar kolesterol total dan LDL serta meningkatkan kadar HDL. Terdapat perbedaan signifikan antar kelompok, yang menunjukkan efek perlindungan terhadap dislipidemia pada tikus model diabetes.

5.1.2 Gambaran Histopatologi Organ Pankreas

Kelompok yang menerima ekstrak kopi ceri mengalami perbaikan kondisi Pulau Langerhans dibandingkan kelompok tanpa perlakuan. Tingkat kerusakan sel lebih rendah dengan batas Pulau Langerhans yang lebih jelas dan nekrosis yang lebih minimal.

5.1.3 Ekspresi Insulin

Ekstrak kopi ceri meningkatkan ekspresi insulin pada pankreas, dengan skor Allred yang lebih tinggi dibandingkan kelompok tanpa perlakuan. Peningkatan ekspresi insulin mengindikasikan efek protektif terhadap sel beta pankreas dalam menghasilkan insulin.

5.2 Saran

Penelitian selanjutnya melakukan pengukuran kadar HbA1c untuk mengevaluasi efektivitas ekstrak kopi ceri dalam mengontrol kadar glukosa darah dalam jangka panjang serta menentukan apakah ekstrak kopi ceri dapat membantu menjaga kestabilan gula darah dan mencegah komplikasi diabetes. Pengukuran kadar insulin untuk mengetahui sejauh mana ekstrak kopi ceri mempengaruhi sekresi insulin oleh pankreas dan memastikan apakah peningkatan ekspresi imunohistokimia insulin sejalan dengan peningkatan kadar insulin dalam darah.

DAFTAR PUSTAKA

1. Hardianto D. Telaah Komprehensif Diabetes Melitus: Klasifikasi, Gejala, Diagnosis, Pencegahan, Dan Pengobatan. *Jurnal Bioteknologi & Biosains Indonesia (JBBI)*. 2021;7(2):304-317. doi:10.29122/jbbi.v7i2.4209
2. HR, H.T., Pratiwi TF, Susanti N. *Cara Jitu Mengatasi Diabetes Mellitus Dengan Teknik Komplementer.*; 2021. Accessed March 8, 2025. <https://books.google.co.id/books?id=Uj1OEAAAQBAJ>
3. Widiyanti KR, Wijaya IMK, Suputra PA. Diabetes Melitus Tipe 2: Faktor Risiko, Diagnosis, Dan Tatalaksana. *Ganesha Medicine*. 2021;1(2):114. doi:10.23887/gm.v1i2.40006
4. Afandi MR, Marpaung FR. *Correlation Between Apoprotein B/Apoprotein A-I Ratio With Homa Ir Value (Homeostatic Model Assesment Insulin Resistance) In Type 2 Diabetes Mellitus. Journal of Vocational Health Studies*. 2019;3(2):78. doi:10.20473/jvhs.V3.I2.2019.78-82
5. International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas*. 10th edn.; 2021. Accessed March 8, 2025. <https://www.diabetesatlas.org/>
6. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 2014;37(Supplement_1):S81-S90. doi:10.2337/dc14-S081
7. Goyal R, Singhal M, Jialal I. *Type 2 Diabetes.*; 2025.
8. Galicia-Garcia U, Benito-Vicente A, Jebari S, et al. Pathophysiology of Type 2 Diabetes Mellitus. *Int J Mol Sci*. 2020;21(17). doi:10.3390/ijms21176275
9. Russo B, Menduni M, Borboni P, Picconi F, Frontoni S. Autonomic Nervous System in Obesity and Insulin-Resistance-The Complex Interplay between Leptin and Central Nervous System. *Int J Mol Sci*. 2021;22(10). doi:10.3390/ijms22105187
10. Bjornstad P, Eckel RH. Pathogenesis of Lipid Disorders in Insulin Resistance: a Brief Review. *Curr Diab Rep*. 2018;18(12):127. doi:10.1007/s11892-018-1101-6
11. Weir GC, Bonner-Weir S. Islet β cell mass in diabetes and how it relates to function, birth, and death. *Ann N Y Acad Sci*. 2013;1281(1):92-105. doi:10.1111/nyas.12031
12. Rutter GA, Pullen TJ, Hodson DJ, Martinez-Sanchez A. Pancreatic β -cell identity, glucose sensing and the control of insulin secretion. *Biochemical Journal*. 2015;466(2):203-218. doi:10.1042/BJ20141384

13. Endokrinologi Indonesia Pedoman Pengelolaan Dan Pencegahan Diabetes Melitus Tipe P. *Pedoman Pengelolaan Dan Pencegahan Diabetes Melitus Tipe 2 Dewasa Di Indonesia-2021 PERKENI i Penerbit PB. PERKENI.*
14. Tremellen K. Oxidative stress and male infertility—a clinical perspective. *Hum Reprod Update.* 2008;14(3):243-258. doi:10.1093/humupd/dmn004
15. Youngson R. Antioksidan : Manfaat Vitamin C & E Bagi Kesehatan. In: ; 2005. <https://api.semanticscholar.org/CorpusID:91597628>
16. Muzaifa M, Rahmi F, Syarifudin. Utilization of Coffee By-Products as Profitable Foods - A Mini Review. *IOP Conf Ser Earth Environ Sci.* 2021;672(1):012077. doi:10.1088/1755-1315/672/1/012077
17. Murthy PS, Madhava Naidu M. Sustainable management of coffee industry by-products and value addition—A review. *Resour Conserv Recycl.* 2012;66:45-58. doi:10.1016/j.resconrec.2012.06.005
18. Nabais JMV, Nunes P, Carrott PJM, Ribeiro Carrott MML, Garcia AM, Díaz-Díez MA. Production of activated carbons from coffee endocarp by CO₂ and steam activation. *Fuel Processing Technology.* 2008;89(3):262-268. doi:10.1016/j.fuproc.2007.11.030
19. Mussatto SI, Machado EMS, Martins S, Teixeira JA. Production, Composition, and Application of Coffee and Its Industrial Residues. *Food Bioproc Tech.* 2011;4(5):661-672. doi:10.1007/s11947-011-0565-z
20. Thagunna B, Pokhrel B, Bachya Magar S, Lamichhane B, Kau J. Study on Coffee Cherry Its Chemical Characteristics, Processing and Its By-Product Utilization in Food: A Review. *Malaysian Journal of Halal Research (MJHR).* 2023;6(2):34-38. doi:10.26480/mjhr.02.2023.34.38
21. Iriundo-DeHond A, Iriundo-DeHond M, Del Castillo MD. Applications of Compounds from Coffee Processing By-Products. *Biomolecules.* 2020;10(9). doi:10.3390/biom10091219
22. Lestari W, Hasballah K, Listiawan MY, Sofia S. Antioxidant and phytometabolite profiles of ethanolic extract from the cascara pulp of *Coffea arabica* collected from Gayo Highland: A study for potential anti-photoaging agent. *F1000Res.* 2023;12:12. doi:10.12688/f1000research.126762.2
23. Moon SM, Joo MJ, Lee YS, Kim MG. Effects of Coffee Consumption on Insulin Resistance and Sensitivity: A Meta-Analysis. *Nutrients.* 2021;13(11):3976. doi:10.3390/nu13113976

24. Heimbach JT, Marone PA, Hunter JM, Nemzer B V, Stanley SM, Kennepohl E. Safety studies on products from whole coffee fruit. *Food Chem Toxicol.* 2010;48(8-9):2517-2525. doi:10.1016/j.fct.2010.06.025
25. Bashir KMI, Kim JW, Park HR, et al. Validating the Health Benefits of Coffee Berry Pulp Extracts in Mice with High-Fat Diet-Induced Obesity and Diabetes. *Antioxidants.* 2023;13(1):10. doi:10.3390/antiox13010010
26. Yan Y, Li Q, Shen L, Guo K, Zhou X. Chlorogenic acid improves glucose tolerance, lipid metabolism, inflammation and microbiota composition in diabetic db/db mice. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022;13. doi:10.3389/fendo.2022.1042044
27. Khalili-Moghadam S, Hedayati M, Golzarand M, Mirmiran P. Effects of green coffee aqueous extract supplementation on glycemic indices, lipid profile, CRP, and malondialdehyde in patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Front Nutr.* 2023;10. doi:10.3389/fnut.2023.1241844
28. Ihara Y, Asahara SI, Inoue H, et al. Chlorogenic Acid and Caffeine in Coffee Restore Insulin Signaling in Pancreatic Beta Cells. *Kobe J Med Sci.* 2023;69(1):E1-E8.
29. Bashir KMI, Kim JW, Park HR, et al. Validating the Health Benefits of Coffee Berry Pulp Extracts in Mice with High-Fat Diet-Induced Obesity and Diabetes. *Antioxidants.* 2023;13(1):10. doi:10.3390/antiox13010010
30. Ostojic SM, Stojanovic MD, Djordjevic B, Jourkesh M, Vasiljevic N. The Effects of a 4-week Coffeeberry Supplementation on Antioxidant Status, Endurance, and Anaerobic Performance in College Athletes. *Research in Sports Medicine.* 2008;16(4):281-294. doi:10.1080/15438620802523345
31. Rungraung N, Muangpracha N, Trachootham D. Twelve-Week Safety and Potential Lipid Control Efficacy of Coffee Cherry Pulp Juice Concentrate in Healthy Volunteers. *Nutrients.* 2023;15(7):1602. doi:10.3390/nu15071602
32. Roglic Gojka. *Global Report on Diabetes.* World Health Organization; 2016.
33. Stefano GB, Challenger S, Kream RM. Hyperglycemia-associated alterations in cellular signaling and dysregulated mitochondrial bioenergetics in human metabolic disorders. *Eur J Nutr.* 2016;55(8):2339-2345. doi:10.1007/s00394-016-1212-2
34. Sunena, Mishra DN. Stress Etiology of Type 2 Diabetes. *Curr Diabetes Rev.* 2022;18(9). doi:10.2174/1573399818666220224140934

35. Diabetes Mellitus As A Risk Factor For Severity And Mortality Of Covid-19: A Meta-Analysis. doi:10.23917/biomedika.v13i1.13544
36. Nuraisyah F. Faktor Risiko Diabetes Mellitus Tipe 2. *Jurnal Kebidanan dan Keperawatan Aisyiyah*. 2018;13(2):120-127. doi:10.31101/jkk.395
37. Ling C, Rönn T. Epigenetics in Human Obesity and Type 2 Diabetes. *Cell Metab*. 2019;29(5):1028-1044. doi:10.1016/j.cmet.2019.03.009
38. Kahn SE, Hull RL, Utzschneider KM. Mechanisms linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. *Nature*. 2006;444(7121):840-846. doi:10.1038/nature05482
39. Myers MG, Olson DP. Central nervous system control of metabolism. *Nature*. 2012;491(7424):357-363. doi:10.1038/nature11705
40. Rattarasarn C. Dysregulated lipid storage and its relationship with insulin resistance and cardiovascular risk factors in non-obese Asian patients with type 2 diabetes. *Adipocyte*. Published online February 7, 2018:1-10. doi:10.1080/21623945.2018.1429784
41. Pop A, Clenciu D, Anghel M, et al. Insulin resistance is associated with all chronic complications in type 1 diabetes. *J Diabetes*. 2016;8(2):220-228. doi:10.1111/1753-0407.12283
42. Ismail Ta, Soliman Mm, Nassan Ma. Molecular and immunohistochemical effects of metformin in a rat model of type 2 diabetes mellitus. *Exp Ther Med*. 2015;9(5):1921-1930. doi:10.3892/etm.2015.2354
43. Keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor HK.01.07_MENKES_603_2020 Tentang Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Tata Laksana Diabetes Melitus Tipe 2 Dewasa .
44. Shattat GF. A Review Article on Hyperlipidemia: Types, Treatments and New Drug Targets. *Biomedical and Pharmacology Journal*. 2014;7(2):399-409. doi:10.13005/bpj/504
45. Copyright K. *UPT-Balai Informasi Teknologi LIPI*.; 2007.
46. Ganong WF. *Buku Ajar Fisiologi Kedokteran*. 22nd ed. EGC; 2008.
47. Bintang M. *Biokimia Teknik Penelitian*. Published online 2010.
48. Guyton AC. *Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology*. 12th edition.; 2006.
49. Santoso anwar. *Lipid Dan Penyakit Jantung Koroner*. PDSKI; 2009.
50. Robert K. Murray VWRDBKMBPAWPJK. *Harpers Illustrated Biochemistry* 28th Ed. Published online 2009.

51. Ma H, Shieh KJ. Cholesterol and Human Health. In: ; 2006. <https://api.semanticscholar.org/CorpusID:68061232>
52. Wood EJ. Marks' basic medical biochemistry: A clinical approach (second edition). *Biochemistry and Molecular Biology Education*. 2006;34(5):395-395. doi:10.1002/bmb.2006.494034052660
53. Dennis E. Vance DEV, and JEV. *Biochemistry of Lipids, Lipoproteins, and Membranes.*; 2002.
54. Almtsier S. Prinsip Dasar Ilmu Gizi. Published online 2002.
55. Pazmiño-Arteaga J, Gallardo C, González-Rodríguez T, Winkler R. Loss of Sensory Cup Quality: Physiological and Chemical Changes during Green Coffee Storage. *Plant Foods for Human Nutrition*. 2022;77(1):1-11. doi:10.1007/s11130-022-00953-8
56. Arpi N, Muzaiifa M, Sulaiman MI, Andini R, Kesuma SI. Chemical Characteristics of Cascara, Coffee Cherry Tea, Made of Various Coffee Pulp Treatments. *IOP Conf Ser Earth Environ Sci*. 2021;709(1):012030. doi:10.1088/1755-1315/709/1/012030
57. Pandey A, Soccol CR, Nigam P, Brand D, Mohan R, Roussos S. Biotechnological potential of coffee pulp and coffee husk for bioprocesses. *Biochem Eng J*. 2000;6(2):153-162. doi:10.1016/S1369-703X(00)00084-X
58. Klingel T, Kremer JI, Gottstein V, Rajcic de Rezende T, Schwarz S, Lachenmeier DW. A Review of Coffee By-Products Including Leaf, Flower, Cherry, Husk, Silver Skin, and Spent Grounds as Novel Foods within the European Union. *Foods*. 2020;9(5):665. doi:10.3390/foods9050665
59. Marcelinda A, Ridhay A. Aktivitas Antioksidan Ekstrak Limbah Kulit Ari Biji Kopi (*Coffea* sp) Berdasarkan Tingkat Kepolaran Pelarut The Atioxidant Activity Of Husk *Coffea* (*Coffea* sp) Extract Base On Various Levels Of Polar Solvent. *Online Jurnal of Natural Science*. 5(1):21-30.
60. Ridwansyah. Pengolahan Kopi. Published online 2003.
61. Nemzer B, Kalita D, Abshiru N. Quantification of Major Bioactive Constituents, Antioxidant Activity, and Enzyme Inhibitory Effects of Whole Coffee Cherries (*Coffea arabica*) and Their Extracts. *Molecules*. 2021;26(14):4306. doi:10.3390/molecules26144306
62. Guglielmetti A, Fernandez-Gomez B, Zeppa G, Del Castillo MD. Nutritional Quality, Potential Health Promoting Properties and Sensory Perception of an Improved Gluten-Free Bread Formulation Containing Inulin, Rice Protein and Bioactive Compounds Extracted from Coffee

- Byproducts. *Pol J Food Nutr Sci.* 2019;69(2):157-166. doi:10.31883/pjfn-2019-0012
63. Ontawong A, Duangjai A, Muanprasat C, et al. Lipid-lowering effects of *Coffea arabica* pulp aqueous extract in Caco-2 cells and hypercholesterolemic rats. *Phytomedicine.* 2019;52:187-197. doi:10.1016/j.phymed.2018.06.021
 64. Nurhayati N, Yuwanti S, Urbahillah A. Karakteristik Fisikokimia Dan Sensori Kombucha Cascara (Kulit Kopi Ranum). *Jurnal Teknologi dan Industri Pangan.* 2020;31(1):38-49. doi:10.6066/jtip.2020.31.1.38
 65. Rossini AA, Like AA, Chick WL, Appel MC, Cahill GF. Studies of streptozotocin-induced insulinitis and diabetes. *Proceedings of the National Academy of Sciences.* 1977;74(6):2485-2489. doi:10.1073/pnas.74.6.2485
 66. Husna F, Suyatna FD, Arozal W, Purwaningsih EH. Model Hewan Coba pada Penelitian Diabetes Animal Model in Diabetes Research. *Mini Review Article Pharmaceutical Sciences and Research (PSR).* 2019;6(3):131-141.
 67. Nastiti R. Berat Badan, Feed Conversion Ratio(Fcr),Dan Berat Jaringan Adiposa Pada Tikus Hiperkolesterolemia dengan Diet beras Hitam. *Jurnal Pangan dan Gizi.* 2020;10:73-84.
 68. Victor P. Eroschenko, Mariano S. H. di Fiore. *DiFiore's Atlas of Histology with Functional Correlations.*; 2013.
 69. Dian Batara E, Tandi J. Uji Efek Ekstrak Etanol Daun Jeruk Nipis Histopatologi Pankreas Tikus Putih Jantan Diinduksi Streptozotocin. *Farmakologika Jurnal Farmasi.* 2022;(1).
 70. Butler AE, Janson J, Bonner-Weir S, Ritzel R, Rizza RA, Butler PC. β -Cell Deficit and Increased β -Cell Apoptosis in Humans With Type 2 Diabetes. *Diabetes.* 2003;52(1):102-110. doi:10.2337/diabetes.52.1.102
 71. Alejandro EU, Gregg B, Blandino-Rosano M, Cras-Méneur C, Bernal-Mizrachi E. Natural history of β -cell adaptation and failure in type 2 diabetes. *Mol Aspects Med.* 2015;42:19-41. doi:10.1016/j.mam.2014.12.002
 72. Talchai C, Xuan S, Lin HV, Sussel L, Accili D. Pancreatic β Cell Dedifferentiation as a Mechanism of Diabetic β Cell Failure. *Cell.* 2012;150(6):1223-1234. doi:10.1016/j.cell.2012.07.029
 73. *Bancroft's Theory and Practice of Histological Techniques.* Elsevier; 2019. doi:10.1016/C2015-0-00143-5

74. H.G. Burkitt, B. Young, J.W. Heath. *Wheater's Functional Histology: A Text and Colour Atlas*. 2nd ed.; 1993.
75. Fitzgibbons PL, Dillon DA, Alsabeh R, et al. Template for Reporting Results of Biomarker Testing of Specimens From Patients With Carcinoma of the Breast. *Arch Pathol Lab Med*. 2014;138(5):595-601. doi:10.5858/arpa.2013-0566-CP
76. Fedchenko N, Reifenrath J. Different approaches for interpretation and reporting of immunohistochemistry analysis results in the bone tissue – a review. *Diagn Pathol*. 2014;9(1):221. doi:10.1186/s13000-014-0221-9
77. ZA MANH, Sri Wahyuni Gayatri, Sigit Dwi Pramono, Prema Hapsari Hidayati, Syamsu RF. Hubungan antara Dislipidemia dengan Diabetes Melitus Tipe 2 di Rumah Sakit Ibnu Sina Makassar. *Fakumi Medical Journal: Jurnal Mahasiswa Kedokteran*. 2022;2(9):668-677. doi:10.33096/fmj.v2i9.122
78. Nguyen V, Taine EG, Meng D, Cui T, Tan W. Chlorogenic Acid: A Systematic Review on the Biological Functions, Mechanistic Actions, and Therapeutic Potentials. *Nutrients*. 2024;16(7):924. doi:10.3390/nu16070924
79. Ding F, Ma B, Nazary-Vannani A, et al. The effects of green coffee bean extract supplementation on lipid profile in humans: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*. 2020;30(1):1-10. doi:10.1016/j.numecd.2019.10.002
80. Yan Y, Li Q, Shen L, Guo K, Zhou X. Chlorogenic acid improves glucose tolerance, lipid metabolism, inflammation and microbiota composition in diabetic db/db mice. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13. doi:10.3389/fendo.2022.1042044
81. Shi A, Li T, Zheng Y, et al. Chlorogenic Acid Improves NAFLD by Regulating gut Microbiota and GLP-1. *Front Pharmacol*. 2021;12. doi:10.3389/fphar.2021.693048
82. Fatimatuzzahro N, Prasetya RC. Efek Seduhan Kopi Robusta terhadap Profil Lipid Darah dan Berat Badan Tikus yang Diinduksi Diet Tinggi Lemak. *Jurnal Kedokteran Brawijaya*. Published online February 28, 2018:7-11. doi:10.21776/ub.jkb.2018.030.01.2
83. Jeszka-Skowron M, Sentkowska A, Pyrzyńska K, De Peña MP. Chlorogenic acids, caffeine content and antioxidant properties of green coffee extracts: influence of green coffee bean preparation. *European Food*

- Research and Technology*. 2016;242(8):1403-1409. doi:10.1007/s00217-016-2643-y
84. Rojas-González A, Figueroa-Hernández CY, González-Rios O, et al. Coffee Chlorogenic Acids Incorporation for Bioactivity Enhancement of Foods: A Review. *Molecules*. 2022;27(11):3400. doi:10.3390/molecules27113400
 85. Wang L, Pan X, Jiang L, et al. The Biological Activity Mechanism of Chlorogenic Acid and Its Applications in Food Industry: A Review. *Front Nutr*. 2022;9. doi:10.3389/fnut.2022.943911
 86. Bellenger J, Bellenger S, Bataille A, et al. High Pancreatic n-3 Fatty Acids Prevent STZ-Induced Diabetes in Fat-1 Mice: Inflammatory Pathway Inhibition. *Diabetes*. 2011;60(4):1090-1099. doi:10.2337/db10-0901
 87. Kaneto H, Kimura T, Shimoda M, et al. Molecular Mechanism of Pancreatic β -Cell Failure in Type 2 Diabetes Mellitus. *Biomedicines*. 2022;10(4):818. doi:10.3390/biomedicines10040818
 88. Das AK, Hossain U, Ghosh S, et al. Amelioration of oxidative stress mediated inflammation and apoptosis in pancreatic islets by Lupeol in STZ-induced hyperglycaemic mice. *Life Sci*. 2022;305:120769. doi:10.1016/j.lfs.2022.120769
 89. Perez-Serna AA, Guzman-Llorens D, Dos Santos RS, Marroqui L. Bcl-2 and Bcl-xL in Diabetes: Contributions to Endocrine Pancreas Viability and Function. *Biomedicines*. 2025;13(1):223. doi:10.3390/biomedicines13010223
 90. Khin PP, Lee JH, Jun HS. Pancreatic Beta-cell Dysfunction in Type 2 Diabetes. *Eur J Inflamm*. 2023;21. doi:10.1177/1721727X231154152
 91. Sofyanita EN, Syanubari SP, Afriansya R. Pengaruh Pemberian Seduhan Kopi Robusta (*Coffea Canephora*) Terhadap Jumlah Sel Beta Pankreas (Studi Eksperimen Pada Tikus Putih (*Rattus Norvegicus*) Yang Diinduksi Streptozotocin). *Jurnal Analis Laboratorium Medik*. 2024;9(1):7-13. doi:10.51544/jalm.v9i1.4998
 92. Ihara Y, Asahara SI, Inoue H, et al. Chlorogenic Acid and Caffeine in Coffee Restore Insulin Signaling in Pancreatic Beta Cells. *Kobe J Med Sci*. 2023;69(1):E1-E8.
 93. El-Huneidi W, Anjum S, Bajbouj K, Abu-Gharbieh E, Taneera J. The Coffee Diterpene, Kahweol, Ameliorates Pancreatic β -Cell Function in Streptozotocin (STZ)-Treated Rat INS-1 Cells through NF-kB and p-AKT/Bcl-2 Pathways. *Molecules*. 2021;26(17):5167. doi:10.3390/molecules26175167


94. Ali SI, Elkhalifa AME, Nabi SU, et al. Aged garlic extract preserves beta-cell functioning via modulation of nuclear factor kappa-B (NF- κ B)/Toll-like receptor (TLR)-4 and sarco endoplasmic reticulum calcium ATPase (SERCA)/Ca²⁺ in diabetes mellitus. *Diabetol Metab Syndr.* 2024;16(1):110. doi:10.1186/s13098-024-01350-8
95. Meshkani M, Saedisomeolia A, Yekaninejad M, Mousavi SA, Ildarabadi A, Vahid-Dastjerdi M. The Effect of Green Coffee Supplementation on Lipid Profile, Glycemic Indices, Inflammatory Biomarkers and Anthropometric Indices in Iranian Women With Polycystic Ovary Syndrome: A Randomized Clinical Trial. *Clin Nutr Res.* 2022;11(4):241. doi:10.7762/cnr.2022.11.4.241
96. Isdadiyanto S, Sitasiwi AJ, Mardiati SM. Profil Lipid Tikus (*Rattus norvegicus* L.) Hiperlipidemia Setelah Terpapar Ekstrak Etanol Biji Mahoni (*Swietenia mahagoni*). *Buletin Anatomi dan Fisiologi.* 2024;9(1):85-92. doi:10.14710/baf.9.1.2024.85-92
97. Yan Y, Li Q, Shen L, Guo K, Zhou X. Chlorogenic acid improves glucose tolerance, lipid metabolism, inflammation and microbiota composition in diabetic db/db mice. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022;13. doi:10.3389/fendo.2022.1042044
98. Masyulani F, Rahman S, Purwoningsih E. Anti-Diabetes dari Ekstrak Kopi Ceri pada Tikus Model DM Tipe 2 : Analisis Kadar Glukosa Darah dan Berat Badan . *Jurnal Impelementa Husada.* Published online 2025.
99. Sansri V, Sroyraya M, Phisalprapa P, et al. Suppressive Effect of Coffee Leaves on Lipid Digestion and Absorption In Vitro. *Foods.* 2024;13(15):2445. doi:10.3390/foods13152445
100. Banjarnahor E, Wangko S. Sel Beta Pankreas Sintesis Dan Sekresi Insulin. *Jurnal Biomedik (JBM).* 2013;4(3). doi:10.35790/jbm.4.3.2012.795
101. Flores-López L, Enríquez-Flores S, De La Mora-De La Mora I, et al. Pancreatic β -cell apoptosis in type 2 diabetes is related to post-translational modifications of p53 (Review). *Mol Med Rep.* 2024;30(5):193. doi:10.3892/mmr.2024.13317
102. Matsuda A, Makino N, Tozawa T, et al. Pancreatic Fat Accumulation, Fibrosis, and Acinar Cell Injury in the Zucker Diabetic Fatty Rat Fed a Chronic High-Fat Diet. *Pancreas.* 2014;43(5):735-743. doi:10.1097/MPA.000000000000129
103. Verlaan M. Assessment of oxidative stress in chronic pancreatitis patients. *World J Gastroenterol.* 2006;12(35):5705. doi:10.3748/wjg.v12.i35.5705

104. Nuraini P, Witjaksono FI, Lestari W. Analisis Asupan Makronutrien Terhadap Resistensi Insulin. *Prepotif: Jurnal Kesehatan Masyarakat*. 2022;6(2):1878-1883. doi:10.31004/prepotif.v6i2.5383

LAMPIRAN

LAMPIRAN 1

Surat Keterangan Lolos Kaji Etik



UMSU
Inggil | Cerdas | Terpercaya

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 : 1236/KEPK/FKUMSU/2024

Protokol penelitian yang diusulkan oleh :
The Research protocol proposed by

Peneliti Utama : dr. Fathinia Masyulani
Principal in 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


**"EFEK ANTI-DIABETIK EKSTRAK KOPI CERI PADA TIKUS MODEL DM TIPE 2 : ANALISIS GAMBARAN HISTOPATOLOGI
 HEPAR, IMUNOHISTOKIMIA PANKREAS DAN PROFIL LIPID DARAH"**

**"ANTI-DIABETIC EFFECT OF COFFEE CHERRY EXTRACT IN RAT MODEL OF TYPE 2 DM: ANALYSIS OF LIVER
 HISTOPATHOLOGY, PANCREATIC IMMUNOHISTOCHEMISTRY AND BLOOD LIPID PROFILE"**

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
 Assesment and Benefits, 4) Risks, 5) Persuasion / Exploitation, 6) Confidentiality and Privacy, and 7) Informed Consent, referring to the 2016
 CIOMS Guadelines. This is as indicated by the fulfillment of the indicator of each standard*

Pernyataan Laik Etik ini berlaku selama kurun waktu tanggal 09 Juli 2024 sampai dengan tanggal 09 Juli 2025
The declaration of ethics applies during the periode July 09, 2024 until July 09, 2025



Medan, 09 Juli 2024
Ketua
Assoc. Prof. Dr. dr. Nurfadly, MKT

LAMPIRAN 2

Surat Keterangan Tikus Penelitian



LABORATORIUM PENELITIAN

SURAT KETERANGAN
No. 901/ESL/SK/IX/2024

Saya yang bertandatangan di bawah ini :

Nama : apt. Riwandi Yusuf Siregar, S. Farm.
Jabatan : Analis CV. Ellio Sains Laboratorium

Melalui surat ini memberikan keterangan bahwa:

Nama : Assoc. Prof. Dr. dr. Shahrul Rahman, Sp.PD FINASIM
Institusi : Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara

Sesuai dengan Surat Kepala Laboratorium Identifikasi Hewan Departemen Biologi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Sumatera Utara no. 23/UN5.2.1.11/KRK/2018 tanggal 11 mei 2018, Menerangkan bahwa tikus putih yang digunakan adalah Spesies *Rattus norvegicus galur wistar* (Berkenhout, 1769).

Pada tanggal 02 September 2024 telah membeli Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur wistar dengan taksonomi sebagai berikut:

Kingdom : Animalia
Filum : Chordata
Sub Filum : Vertebrata
Class : Mamalia
Ordo : Rodentia
Sub Ordo : Myomorpha
Family : Muridae
Genus : Rattus
Species : *Rattus norvegicus*

(*American Fancy Rat and Mouse Association, 2004*)

Demikian Surat Keterangan ini dibuat dengan sebenarnya untuk dapat dipergunakan sebagaimana mestinya.

Medan, 02 September 2024

Analis



apt. Riwandi Yusuf Siregar, S. Farm.

LAMPIRAN 3

Surat Keterangan Selesai Penelitian Rumah Hewan FMIPA USU



KEMENTERIAN PENDIDIKAN, KEBUDAYAAN, RISET
DAN TEKNOLOGI
UNIVERSITAS SUMATERA UTARA
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
Jl. Bioteknologi No. 1, Kampus USU Padang Bulan, Medan - 20155

SURAT KETERANGAN

Nomor : 0131/KEPH-FMIPA/2024

Ketua Komite Etik Penelitian Hewan (*Animal Research Ethics Committees/AREC*)
Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Sumatera Utara, Medan;

Nama : Prof.Dr. Syafruddin Ilyas, M.Biomed.
NIP 196602091992031003
Pangkat/Gol. : Pembina Utama – IV/e
Jabatan Fungsional : Guru Besar

menerangkan bahwa;

Nama : dr. Fathinia Masyulani
NIM 2208330002
Mahasiswa : Program Studi Magister Ilmu Biomedis - Fakultas Kedokteran
Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara, Medan

adalah benar telah menyelesaikan penelitiannya yang berjudul "**Efek Anti-diabetik Ekstrak Kopi Ceri pada Tikus Model DM Tipe 2 : Analisis Gambaran Histopatologi Pankreas, Ekspresi Insulin Pankreas dan Profil Lipid Darah**" dan telah melaksanakan kewajibannya di laboratorium Fisiologi dan Rumah Hewan FMIPA USU (*Animal House*).

Demikian surat keterangan ini dibuat, agar dapat dipergunakan sebagaimana mestinya.

Medan, 23 Desember 2024
Ketua
Komite Etik Penelitian Hewan FMIPA USU
(*Animal Research Ethics Committees/AREC*)



Prof.Dr. Syafruddin Ilyas, M.Biomed.
NIP. 196602091992031003

LAMPIRAN 4

Surat Keterangan Selesai Penelitian Laboratorium Patologi Anatomi FK USU



Universitas Sumatera Utara
FAKULTAS KEDOKTERAN
DEPARTEMEN PATOLOGI
ANATOMIK

Alamat:
 Jalan Universitas No. 1
 Gedung Abdul Hakim
 Kampus USU Medan,
 Kota Medan, Sumatera Utara
 20155

Email : pa_fkusu@yahoo.com
 Telepon : (061) 8211746

SURAT KETERANGAN
TELAH MELAKUKAN PENELITIAN
 Nomor : 02/UN5.2.1.1.1.8/PPM/2025

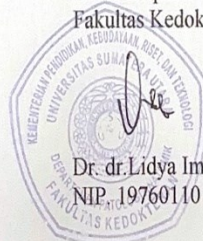
Yang bertanda tangan di bawah ini Ketua Departemen Laboratorium Patologi Anatomi FK USU Medan, menerangkan bahwa :

Nama	: Fathinia Masyulani
NIM	: 2208330002
Institusi	: Magister Ilmu Biomedis FK UMSU
Judul Penelitian	: Efek Anti-diabetik Ekstrak Kopi Ceri pada Model Tikus Diabetes Melitus Tipe-2. : Analisis Gambaran Histopatologi Pankreas, Imunohistokimia Pankreas dan Profil Lipid Darah.

Adalah benar telah melakukan penelitian organ Pankreas dari Tikus putih (*Rattus norvegicus*) di Laboratorium Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran USU.

Demikianlah surat keterangan ini diperbuat dengan sebenarnya, untuk dapat dipergunakan seperlunya.

Medan, 24 Januari 2025
 Ketua Departemen Patologi Anatomi
 Fakultas Kedokteran USU



Dr. dr. Lidya Imelda Laksmi, M.Ked(PA), Sp.PA, Subsp U.R.L(K)
 NIP. 19760110 200812 2 002

LAMPIRAN 5

Uji Statistik

Rata-rata Kadar Gula Darah

Descriptive Statistics

Kelompok	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
1	4	125	145	132.00	8.907
2	4	245	263	254.75	7.411
3	4	114	130	122.50	8.699
4	4	131	224	160.00	43.443
5	4	120	140	130.50	11.000
6	4	113	140	126.25	11.500
7	4	125	130	128.00	2.160
Valid N (listwise)	4				

One-Sample Test

	Test Value = 0					
	T	Df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
					Lower	Upper
satu	29.640	3	.000	132.000	117.83	146.17
dua	68.753	3	.000	254.750	242.96	266.54
tiga	28.165	3	.000	122.500	108.66	136.34
empat	7.366	3	.005	160.000	90.87	229.13
lima	23.727	3	.000	130.500	113.00	148.00
enam	21.957	3	.000	126.250	107.95	144.55
tujuh	118.505	3	.000	128.000	124.56	131.44

Normalitas Profil Lipid

Tests of Normality

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistic	Df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Chol	.174	28	.029	.898	28	.010
TG	.126	28	.200*	.955	28	.264
HDL	.186	28	.014	.828	28	.000
LDL	.285	28	.000	.707	28	.000

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

a. Lilliefors Significance Correction

Homogenitas Profil Lipid

Test of Homogeneity of Variances

	Levene Statistic	df1	df2	Sig.
Chol	3.577	6	21	.013
TG	3.104	6	21	.025
HDL	.672	6	21	.673
LDL	6.005	6	21	.001

Rata-rata Profil Lipid

Ranks

	Kelompok	N	Mean Rank
Chol	1	4	10.38
	2	4	13.00
	3	4	24.63
	4	4	24.38
	5	4	18.25
	6	4	7.25
	7	4	3.63
	Total	28	
TG	1	4	11.75
	2	4	21.25
	3	4	12.75
	4	4	17.75
	5	4	23.88
	6	4	9.88
	7	4	4.25
	Total	28	
HDL	1	4	11.63
	2	4	13.50
	3	4	26.50
	4	4	17.75
	5	4	13.00
	6	4	13.13
	7	4	6.00
	Total	28	
LDL	1	4	14.00
	2	4	12.50

3	4	26.50
4	4	17.75
5	4	11.00
6	4	11.75
7	4	8.00
Total	28	

Test Statistics^{a,b}

	Chol	TG	HDL	LDL
Chi-Square	23.939	16.625	14.251	13.267
df	6	6	6	6
Asymp. Sig.	.001	.011	.027	.039

a. Kruskal Wallis Test

b. Grouping Variable: Kelompok

K1 dan K2

Ranks

	Kelompok	N	Mean Rank	Sum of Ranks
Chol	1	4	3.50	14.00
	2	4	5.50	22.00
	Total	8		
TG	1	4	2.75	11.00
	2	4	6.25	25.00
	Total	8		
HDL	1	4	4.25	17.00
	2	4	4.75	19.00
	Total	8		
LDL	1	4	5.13	20.50
	2	4	3.88	15.50
	Total	8		

Test Statistics^a

	Chol	TG	HDL	LDL
Mann-Whitney U	4.000	1.000	7.000	5.500
Wilcoxon W	14.000	11.000	17.000	15.500
Z	-1.162	-2.021	-.296	-.769
Asymp. Sig. (2-tailed)	.245	.043	.767	.442

Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.343 ^b	.057 ^b	.886 ^b	.486 ^b
--------------------------------	-------------------	-------------------	-------------------	-------------------

a. Grouping Variable: Kelompok

b. Not corrected for ties.

K1 dan K3

Ranks				
	Kelompok	N	Mean Rank	Sum of Ranks
Chol	1	4	2.50	10.00
	3	4	6.50	26.00
	Total	8		
TG	1	4	4.50	18.00
	3	4	4.50	18.00
	Total	8		
HDL	1	4	2.50	10.00
	3	4	6.50	26.00
	Total	8		
LDL	1	4	2.50	10.00
	3	4	6.50	26.00
	Total	8		

Test Statistics ^a				
	Chol	TG	HDL	LDL
Mann-Whitney U	.000	8.000	.000	.000
Wilcoxon W	10.000	18.000	10.000	10.000
Z	-2.309	.000	-2.309	-2.366
Asymp. Sig. (2-tailed)	.021	1.000	.021	.018
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.029 ^b	1.000 ^b	.029 ^b	.029 ^b

a. Grouping Variable: Kelompok

b. Not corrected for ties.

K1 dan K4

Ranks				
	Kelompok	N	Mean Rank	Sum of Ranks
Chol	1	4	2.50	10.00
	4	4	6.50	26.00
	Total	8		
TG	1	4	3.25	13.00
	4	4	5.75	23.00

Total	8		
1	4	3.38	13.50
HDL	4	5.63	22.50
Total	8		
1	4	3.63	14.50
LDL	4	5.38	21.50
Total	8		

Test Statistics^a

	Chol	TG	HDL	LDL
Mann-Whitney U	.000	3.000	3.500	4.500
Wilcoxon W	10.000	13.000	13.500	14.500
Z	-2.309	-1.443	-1.307	-1.042
Asymp. Sig. (2-tailed)	.021	.149	.191	.297
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.029 ^b	.200 ^b	.200 ^b	.343 ^b

a. Grouping Variable: Kelompok

b. Not corrected for ties.

K1 dan K5

Ranks

	Kelompok	N	Mean Rank	Sum of Ranks
Chol	1	4	2.50	10.00
	5	4	6.50	26.00
	Total	8		
TG	1	4	2.63	10.50
	5	4	6.38	25.50
	Total	8		
HDL	1	4	4.13	16.50
	5	4	4.88	19.50
	Total	8		
LDL	1	4	4.63	18.50
	5	4	4.38	17.50
	Total	8		

Test Statistics^a

	Chol	TG	HDL	LDL
Mann-Whitney U	.000	.500	6.500	7.500
Wilcoxon W	10.000	10.500	16.500	17.500
Z	-2.309	-2.178	-.438	-.150
Asymp. Sig. (2-tailed)	.021	.029	.661	.881

Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.029 ^b	.029 ^b	.686 ^b	.886 ^b
--------------------------------	-------------------	-------------------	-------------------	-------------------

a. Grouping Variable: Kelompok

b. Not corrected for ties.

K1 dan K6

Ranks

	Kelompok	N	Mean Rank	Sum of Ranks
Chol	1	4	5.50	22.00
	6	4	3.50	14.00
	Total	8		
TG	1	4	5.13	20.50
	6	4	3.88	15.50
	Total	8		
HDL	1	4	4.38	17.50
	6	4	4.63	18.50
	Total	8		
LDL	1	4	5.13	20.50
	6	4	3.88	15.50
	Total	8		

Test Statistics^a

	Chol	TG	HDL	LDL
Mann-Whitney U	4.000	5.500	7.500	5.500
Wilcoxon W	14.000	15.500	17.500	15.500
Z	-1.155	-.726	-.145	-.774
Asymp. Sig. (2-tailed)	.248	.468	.885	.439
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.343 ^b	.486 ^b	.886 ^b	.486 ^b

a. Grouping Variable: Kelompok

b. Not corrected for ties.

K1 dan K7

Ranks

	Kelompok	N	Mean Rank	Sum of Ranks
Chol	1	4	6.38	25.50
	7	4	2.63	10.50
	Total	8		
TG	1	4	6.00	24.00
	7	4	3.00	12.00

Total	8		
1	4	5.50	22.00
HDL 7	4	3.50	14.00
Total	8		
1	4	5.50	22.00
LDL 7	4	3.50	14.00
Total	8		

Test Statistics^a

	Chol	TG	HDL	LDL
Mann-Whitney U	.500	2.000	4.000	4.000
Wilcoxon W	10.500	12.000	14.000	14.000
Z	-2.191	-1.732	-1.155	-1.191
Asymp. Sig. (2-tailed)	.028	.083	.248	.234
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.029 ^b	.114 ^b	.343 ^b	.343 ^b

a. Grouping Variable: Kelompok

b. Not corrected for ties.

K2 dan K3

Ranks

	Kelompok	N	Mean Rank	Sum of Ranks
Chol	2	4	2.50	10.00
	3	4	6.50	26.00
	Total	8		
TG	2	4	5.50	22.00
	3	4	3.50	14.00
	Total	8		
HDL	2	4	2.50	10.00
	3	4	6.50	26.00
	Total	8		
LDL	2	4	2.50	10.00
	3	4	6.50	26.00
	Total	8		

Test Statistics^a

	Chol	TG	HDL	LDL
Mann-Whitney U	.000	4.000	.000	.000
Wilcoxon W	10.000	14.000	10.000	10.000

Z	-2.323	-1.155	-2.323	-2.309
Asymp. Sig. (2-tailed)	.020	.248	.020	.021
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.029 ^b	.343 ^b	.029 ^b	.029 ^b

a. Grouping Variable: Kelompok

b. Not corrected for ties.

K2 dan K4

Ranks

	Kelompok	N	Mean Rank	Sum of Ranks
Chol	2	4	2.50	10.00
	4	4	6.50	26.00
	Total	8		
TG	2	4	5.25	21.00
	4	4	3.75	15.00
	Total	8		
HDL	2	4	3.50	14.00
	4	4	5.50	22.00
	Total	8		
LDL	2	4	3.63	14.50
	4	4	5.38	21.50
	Total	8		

Test Statistics^a

	Chol	TG	HDL	LDL
Mann-Whitney U	.000	5.000	4.000	4.500
Wilcoxon W	10.000	15.000	14.000	14.500
Z	-2.323	-.866	-1.162	-1.016
Asymp. Sig. (2-tailed)	.020	.386	.245	.309
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.029 ^b	.486 ^b	.343 ^b	.343 ^b

a. Grouping Variable: Kelompok

b. Not corrected for ties.

Descriptive Statistics

	N	Mean	Std. Deviation	Minimum	Maximum
Chol	28	74.79	22.752	47	120
TG	28	138.86	46.018	72	252
HDL	28	38.61	11.908	26	69
LDL	28	7.64	7.395	2	33

Kelompok	28	4.00	2.037	1	7
----------	----	------	-------	---	---

K2 dan K5**Ranks**

	Kelompok	N	Mean Rank	Sum of Ranks
Chol	2	4	2.75	11.00
	5	4	6.25	25.00
	Total	8		
TG	2	4	3.75	15.00
	5	4	5.25	21.00
	Total	8		
HDL	2	4	4.75	19.00
	5	4	4.25	17.00
	Total	8		
LDL	2	4	4.75	19.00
	5	4	4.25	17.00
	Total	8		

K2 dan K6**Ranks**

	Kelompok	N	Mean Rank	Sum of Ranks
Chol	2	4	6.00	24.00
	6	4	3.00	12.00
	Total	8		
TG	2	4	6.50	26.00
	6	4	2.50	10.00
	Total	8		
HDL	2	4	4.75	19.00
	6	4	4.25	17.00
	Total	8		
LDL	2	4	4.75	19.00
	6	4	4.25	17.00
	Total	8		

Test Statistics^a

	Chol	TG	HDL	LDL
Mann-Whitney U	2.000	.000	7.000	7.000
Wilcoxon W	12.000	10.000	17.000	17.000

Z	-1.775	-2.309	-.290	-.300
Asymp. Sig. (2-tailed)	.076	.021	.772	.765
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.114 ^b	.029 ^b	.886 ^b	.886 ^b

a. Grouping Variable: Kelompok

b. Not corrected for ties.

K2 dan K7

Ranks

	Kelompok	N	Mean Rank	Sum of Ranks
Chol	2	4	6.25	25.00
	7	4	2.75	11.00
	Total	8		
TG	2	4	6.50	26.00
	7	4	2.50	10.00
	Total	8		
HDL	2	4	5.75	23.00
	7	4	3.25	13.00
	Total	8		
LDL	2	4	5.50	22.00
	7	4	3.50	14.00
	Total	8		

Test Statistics^a

	Chol	TG	HDL	LDL
Mann-Whitney U	1.000	.000	3.000	4.000
Wilcoxon W	11.000	10.000	13.000	14.000
Z	-2.045	-2.309	-1.452	-1.176
Asymp. Sig. (2-tailed)	.041	.021	.146	.240
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.057 ^b	.029 ^b	.200 ^b	.343 ^b

a. Grouping Variable: Kelompok

b. Not corrected for ties.

K3 dan K4

Ranks

	Kelompok	N	Mean Rank	Sum of Ranks
Chol	3	4	4.63	18.50
	4	4	4.38	17.50

	Total	8		
	3	4	4.25	17.00
TG	4	4	4.75	19.00
	Total	8		
	3	4	6.50	26.00
HDL	4	4	2.50	10.00
	Total	8		
	3	4	6.50	26.00
LDL	4	4	2.50	10.00
	Total	8		

Test Statistics^a

	Chol	TG	HDL	LDL
Mann-Whitney U	7.500	7.000	.000	.000
Wilcoxon W	17.500	17.000	10.000	10.000
Z	-.145	-.289	-2.309	-2.309
Asymp. Sig. (2-tailed)	.885	.773	.021	.021
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.886 ^b	.886 ^b	.029 ^b	.029 ^b

a. Grouping Variable: Kelompok

b. Not corrected for ties.

K3 dan K5

Ranks

	Kelompok	N	Mean Rank	Sum of Ranks
	3	4	6.50	26.00
Chol	5	4	2.50	10.00
	Total	8		
	3	4	3.25	13.00
TG	5	4	5.75	23.00
	Total	8		
	3	4	6.50	26.00
HDL	5	4	2.50	10.00
	Total	8		
	3	4	6.50	26.00
LDL	5	4	2.50	10.00
	Total	8		

Test Statistics^a

	Chol	TG	HDL	LDL
--	------	----	-----	-----

Mann-Whitney U	.000	3.000	.000	.000
Wilcoxon W	10.000	13.000	10.000	10.000
Z	-2.309	-1.443	-2.323	-2.323
Asymp. Sig. (2-tailed)	.021	.149	.020	.020
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.029 ^b	.200 ^b	.029 ^b	.029 ^b

a. Grouping Variable: Kelompok

b. Not corrected for ties.

K3 dan K6

Ranks

	Kelompok	N	Mean Rank	Sum of Ranks
Chol	3	4	6.50	26.00
	6	4	2.50	10.00
	Total	8		
TG	3	4	4.50	18.00
	6	4	4.50	18.00
	Total	8		
HDL	3	4	6.50	26.00
	6	4	2.50	10.00
	Total	8		
LDL	3	4	6.50	26.00
	6	4	2.50	10.00
	Total	8		

Test Statistics^a

	Chol	TG	HDL	LDL
Mann-Whitney U	.000	8.000	.000	.000
Wilcoxon W	10.000	18.000	10.000	10.000
Z	-2.309	.000	-2.309	-2.323
Asymp. Sig. (2-tailed)	.021	1.000	.021	.020
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.029 ^b	1.000 ^b	.029 ^b	.029 ^b

a. Grouping Variable: Kelompok

b. Not corrected for ties.

K3 dan K7

Ranks

	Kelompok	N	Mean Rank	Sum of Ranks
--	----------	---	-----------	--------------

	3	4	6.50	26.00
Chol	7	4	2.50	10.00
	Total	8		
	3	4	5.25	21.00
TG	7	4	3.75	15.00
	Total	8		
	3	4	6.50	26.00
HDL	7	4	2.50	10.00
	Total	8		
	3	4	6.50	26.00
LDL	7	4	2.50	10.00
	Total	8		

Test Statistics^a

	Chol	TG	HDL	LDL
Mann-Whitney U	.000	5.000	.000	.000
Wilcoxon W	10.000	15.000	10.000	10.000
Z	-2.323	-.866	-2.309	-2.323
Asymp. Sig. (2-tailed)	.020	.386	.021	.020
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.029 ^b	.486 ^b	.029 ^b	.029 ^b

a. Grouping Variable: Kelompok

b. Not corrected for ties.

K4 dan K5

Ranks

	Kelompok	N	Mean Rank	Sum of Ranks
	4	4	6.50	26.00
Chol	5	4	2.50	10.00
	Total	8		
	4	4	3.00	12.00
TG	5	4	6.00	24.00
	Total	8		
	4	4	5.25	21.00
HDL	5	4	3.75	15.00
	Total	8		
	4	4	5.63	22.50
LDL	5	4	3.38	13.50
	Total	8		

Test Statistics^a

	Chol	TG	HDL	LDL
Mann-Whitney U	.000	2.000	5.000	3.500
Wilcoxon W	10.000	12.000	15.000	13.500
Z	-2.309	-1.732	-.871	-1.315
Asymp. Sig. (2-tailed)	.021	.083	.384	.189
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.029 ^b	.114 ^b	.486 ^b	.200 ^b

a. Grouping Variable: Kelompok

b. Not corrected for ties.

K4 dan K6**Ranks**

	Kelompok	N	Mean Rank	Sum of Ranks
Chol	4	4	6.50	26.00
	6	4	2.50	10.00
	Total	8		
TG	4	4	6.50	26.00
	6	4	2.50	10.00
	Total	8		
HDL	4	4	5.25	21.00
	6	4	3.75	15.00
	Total	8		
LDL	4	4	5.50	22.00
	6	4	3.50	14.00
	Total	8		

Test Statistics^a

	Chol	TG	HDL	LDL
Mann-Whitney U	.000	.000	5.000	4.000
Wilcoxon W	10.000	10.000	15.000	14.000
Z	-2.309	-2.309	-.877	-1.183
Asymp. Sig. (2-tailed)	.021	.021	.381	.237
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.029 ^b	.029 ^b	.486 ^b	.343 ^b

a. Grouping Variable: Kelompok

b. Not corrected for ties.

K4 dan K7

Ranks				
	Kelompok	N	Mean Rank	Sum of Ranks
Chol	4	4	6.50	26.00
	7	4	2.50	10.00
	Total	8		
TG	4	4	6.50	26.00
	7	4	2.50	10.00
	Total	8		
HDL	4	4	6.13	24.50
	7	4	2.88	11.50
	Total	8		
LDL	4	4	5.88	23.50
	7	4	3.13	12.50
	Total	8		

Test Statistics ^a				
	Chol	TG	HDL	LDL
Mann-Whitney U	.000	.000	1.500	2.500
Wilcoxon W	10.000	10.000	11.500	12.500
Z	-2.323	-2.309	-1.888	-1.607
Asymp. Sig. (2-tailed)	.020	.021	.059	.108
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.029 ^b	.029 ^b	.057 ^b	.114 ^b

a. Grouping Variable: Kelompok

b. Not corrected for ties.

K5 dan K6

Ranks				
	Kelompok	N	Mean Rank	Sum of Ranks
Chol	5	4	6.50	26.00
	6	4	2.50	10.00
	Total	8		
TG	5	4	6.50	26.00
	6	4	2.50	10.00
	Total	8		

	5	4	4.25	17.00
HDL	6	4	4.75	19.00
	Total	8		
	5	4	4.25	17.00
LDL	6	4	4.75	19.00
	Total	8		

Test Statistics^a

	Chol	TG	HDL	LDL
Mann-Whitney U	.000	.000	7.000	7.000
Wilcoxon W	10.000	10.000	17.000	17.000
Z	-2.309	-2.309	-.290	-.292
Asymp. Sig. (2-tailed)	.021	.021	.772	.770
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.029 ^b	.029 ^b	.886 ^b	.886 ^b

a. Grouping Variable: Kelompok

b. Not corrected for ties.

K5 dan K7

Ranks

	Kelompok	N	Mean Rank	Sum of Ranks
	5	4	6.50	26.00
Chol	7	4	2.50	10.00
	Total	8		
	5	4	6.50	26.00
TG	7	4	2.50	10.00
	Total	8		
	5	4	5.88	23.50
HDL	7	4	3.13	12.50
	Total	8		
	5	4	4.75	19.00
LDL	7	4	4.25	17.00
	Total	8		

Test Statistics^a

	Chol	TG	HDL	LDL
Mann-Whitney U	.000	.000	2.500	7.000

Wilcoxon W	10.000	10.000	12.500	17.000
Z	-2.323	-2.309	-1.607	-.308
Asymp. Sig. (2-tailed)	.020	.021	.108	.758
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.029 ^b	.029 ^b	.114 ^b	.886 ^b

a. Grouping Variable: Kelompok

b. Not corrected for ties.

K6 dan K7

Ranks

	Kelompok	N	Mean Rank	Sum of Ranks
Chol	6	4	5.75	23.00
	7	4	3.25	13.00
	Total	8		
TG	6	4	6.50	26.00
	7	4	2.50	10.00
	Total	8		
HDL	6	4	5.75	23.00
	7	4	3.25	13.00
	Total	8		
LDL	6	4	5.38	21.50
	7	4	3.63	14.50
	Total	8		

Test Statistics^a

	Chol	TG	HDL	LDL
Mann-Whitney U	3.000	.000	3.000	4.500
Wilcoxon W	13.000	10.000	13.000	14.500
Z	-1.452	-2.309	-1.443	-1.049
Asymp. Sig. (2-tailed)	.146	.021	.149	.294
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.200 ^b	.029 ^b	.200 ^b	.343 ^b

a. Grouping Variable: Kelompok

b. Not corrected for ties.

LAMPIRAN 6

Uji Kappa

Kelompok 1

Case Processing Summary

	Cases					
	Valid		Missing		Total	
	N	Percent	N	Percent	N	Percent
Skor Penilai 1 * Skor Penilai 2	4	100.0%	0	0.0%	4	100.0%

Skor Penilai 1 * Skor Penilai 2 Crosstabulation

Count

	Skor Penilai 2	
	Normal	Total
Skor Penilai 1 normal	4	4
Total	4	4

Kelompok 2

Symmetric Measures

	Value
Measure of Agreement Kappa	^a
N of Valid Cases	4

a. No statistics are computed because Skor Penilai 1 and Skor Penilai 2 are constants.

Case Processing Summary

	Cases					
	Valid		Missing		Total	
	N	Percent	N	Percent	N	Percent

Skor Penilai 1 * Skor Penilai 2	4	100.0%	0	0.0%	4	100.0%
---------------------------------	---	--------	---	------	---	--------

Skor Penilai 1 * Skor Penilai 2 Crosstabulation

Count

	Skor Penilai 2			Total
	batas mulai tidak jelas	batas tidak jelas	batas sangat tidak jelas	
Skor Penilai 1 batas tidak jelas	1	1	1	3
batas sangat tidfak jelas	0	0	1	1
Total	1	1	2	4

Symmetric Measures

	Value	Asymp. Std. Error ^a	Approx. T ^b	Approx. Sig.
Measure of Agreement Kappa	.273	.241	1.044	.296
N of Valid Cases	4			

a. Not assuming the null hypothesis.

b. Using the asymptotic standard error assuming the null hypothesis.

Kelompok 3

Case Processing Summary

	Cases					
	Valid		Missing		Total	
	N	Percent	N	Percent	N	Percent
Skor Penilai 1 * Skor Penilai 2	4	100.0%	0	0.0%	4	100.0%

Skor Penilai 1 * Skor Penilai 2 Crosstabulation

Count

	Skor Penilai 2			Total
	batas mulai tidak jelas	batas tidak jelas	batas sangat tidak jelas	
Skor Penilai 1 batas mulai tidak jelas	1	1	0	2
batas tidak jelas	0	1	0	1
batas sangat tidak jelas	0	0	1	1
Total	1	2	1	4

Symmetric Measures

	Value	Asymp. Std. Error ^a	Approx. T ^b	Approx. Sig.
Measure of Agreement Kappa	.636	.297	2.000	.046
N of Valid Cases	4			

a. Not assuming the null hypothesis.

b. Using the asymptotic standard error assuming the null hypothesis.

K4

Case Processing Summary

	Cases					
	Valid		Missing		Total	
	N	Percent	N	Percent	N	Percent
Skor Penilai 1 * Skor Penilai 2	4	100.0%	0	0.0%	4	100.0%

Skor Penilai 1 * Skor Penilai 2 Crosstabulation

Count

	Skor Penilai 2	
	batas sangat tidak jelas	Total
Skor Penilai 1 batas tidak jelas	1	1
batas sangat tidak jelas	3	3
Total	4	4

Symmetric Measures

	Value	Asymp. Std. Error ^b	Approx. T ^c
Measure of Agreement Kappa	.000 ^a	.000	.
N of Valid Cases	4		

a. No statistics are computed because Skor Penilai 2 is a constant.

b. Not assuming the null hypothesis.

c. Using the asymptotic standard error assuming the null hypothesis.

K5

Case Processing Summary

	Cases					
	Valid		Missing		Total	
	N	Percent	N	Percent	N	Percent
Skor Penilai 1 * Skor Penilai 2	4	100.0%	0	0.0%	4	100.0%

LAMPIRAN 7**Proses Perlakuan Tikus Penelitian**

Proses aklimatisasi dan pemberian pakan tikus



Penimbangan berat badan tikus



Pengecekan Kadar gula darah tikus



Penyuntikan STZ pada tikus secara intraperitoneal



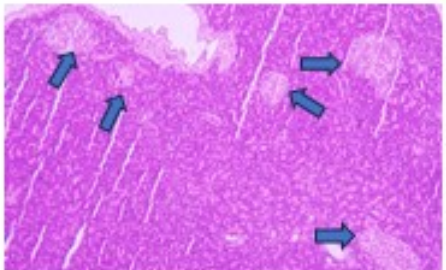
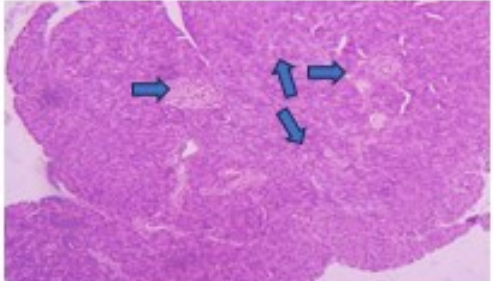
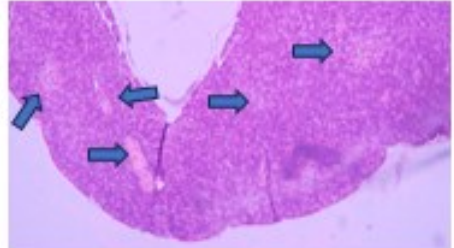
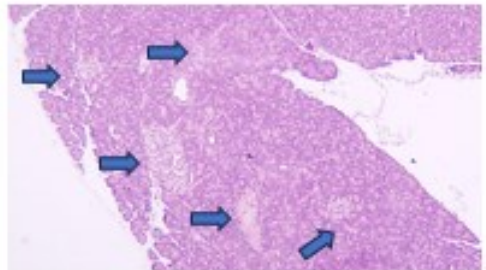
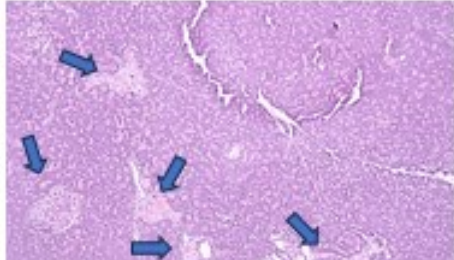
Pembedahan tikus untuk pengambilan sampel darah dan organ pankreas



Penimbangan organ pankreas tikus

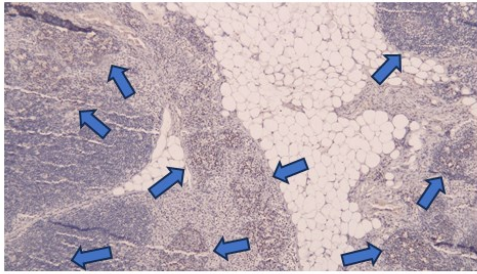
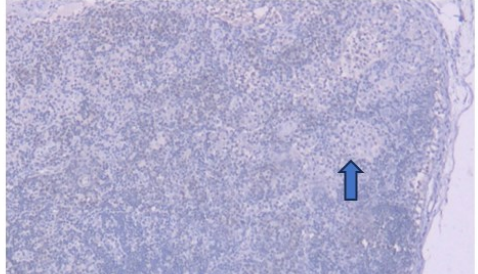
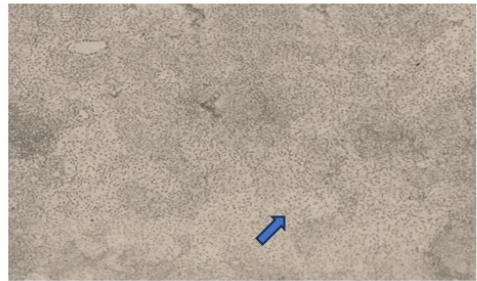
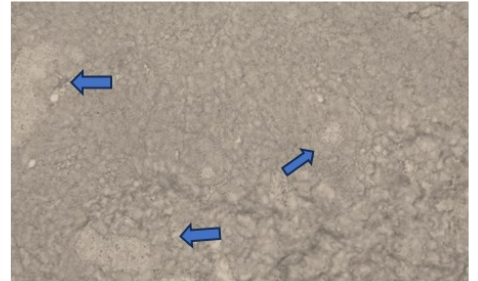
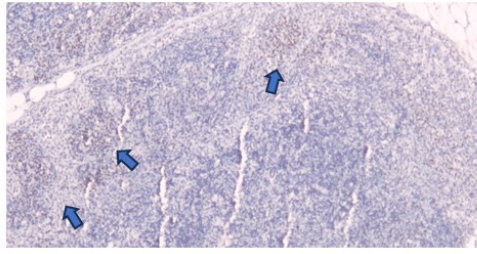
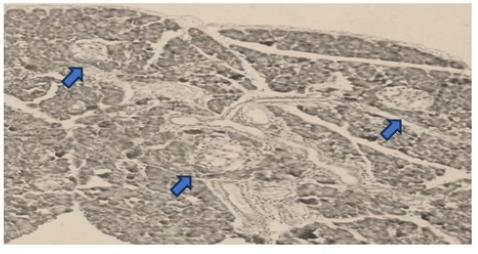
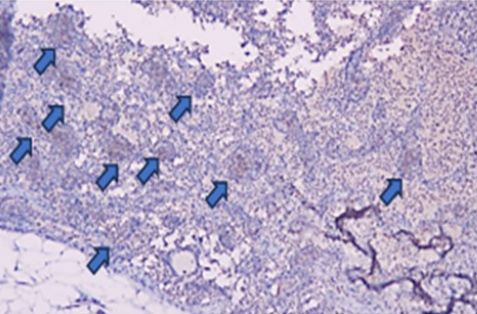
LAMPIRAN 8

HASIL GAMBARAN SKORING HISTOPATOLOGI PANKREAS

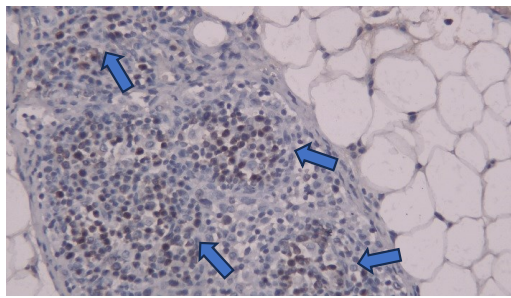
	
<p>Pankreas, HE, 100x, Skor 0 Keterangan: *panah biru: batas Pulau Langerhans masih normal dan bentuk sel masih normal</p>	<p>Pankreas, HE, 100x, Skor 1 Keterangan: *panah biru: batas jelas, nekrotik sel belum terlihat, bentuk sel normal</p>
	
<p>Pankreas, HE, 100x, Skor 2 Keterangan: *panah biru: batas Pulau Langerhans mulai tidak jelas, bentuk sel ada yang tidak normal</p>	<p>Pankreas, HE, 100x, Skor 3 Keterangan: *panah biru: batas kurang jelas dan bentuk sel banyak yang tidak normal</p>
	
<p>Pankreas, HE, 100x, Skor 4 Keterangan: *panah biru: batas Pulau Langerhans sangat tidak jelas, bentuk sel tidak normal & jumlah sel berkurang</p>	

LAMPIRAN 9

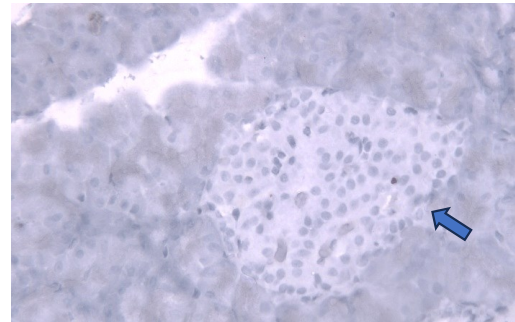
Hasil Pengamatan Mikroskopis Ekspresi insulin Pankreas

SKORING ALLRED IMUNOHISTOKIMIA PANKREAS	
	
Kelompok 1, IHK, 100X, Skor Proporsi 4, Intensitas +3	Kelompok 2, IHK, 100x, Skor Proporsi 1, Skor Intensitas +1
	
Kelompok 3, IHK, 100X, Skor Proporsi 1, Skor Intensitas 0	Kelompok 4, IHK, 100X, Skor Proporsi 2, Skor Intensitas 0
	
Kelompok 5, IHK, 100X, Skor Proporsi 4, Skor Intensitas +3	Kelompok 6, IHK, 100X, Skor Proporsi 4, Skor Intensitas +2
	
Kelompok 7, IHK, 100X, Skor Proporsi 5, Skor Intensitas +3	

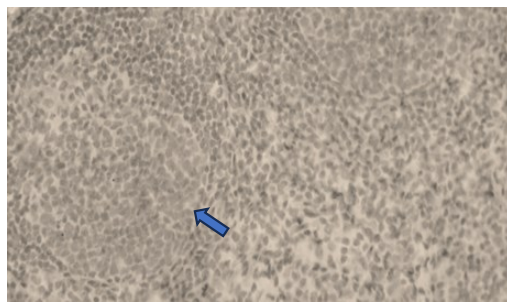
SKORING ALLRED IMUNOHISTOKIMIA PANKREAS



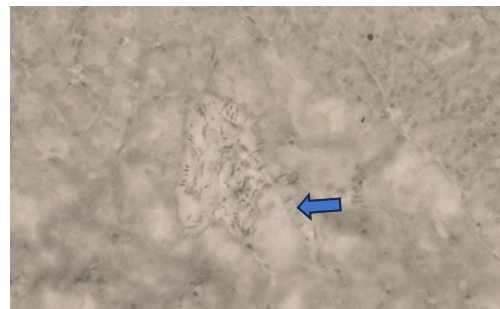
Kelompok 1, IHK, 400X, Skor Proporsi 4, Intensitas +3



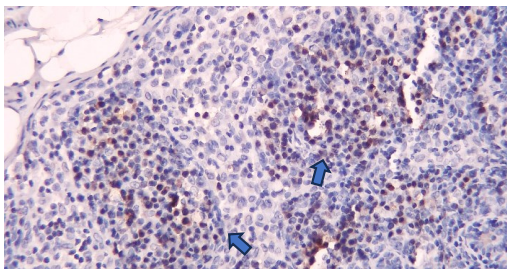
Kelompok 2, IHK, 400x, Skor Proporsi 1, Skor Intensitas +1



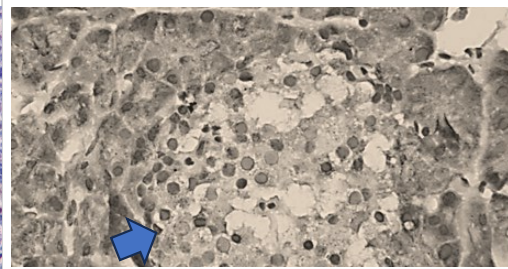
Kelompok 3, IHK, 400X, Skor Proporsi 1, Skor Intensitas 0



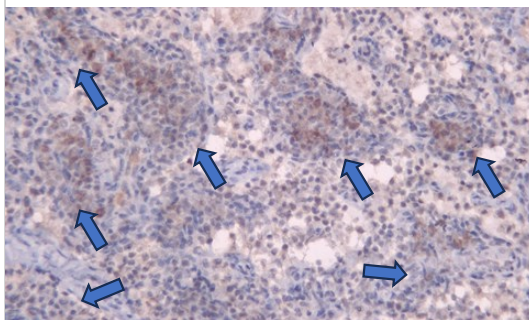
Kelompok 4, IHK, 400X, Skor Proporsi 2, Skor Intensitas 0



Kelompok 5, IHK, 400X, Skor Proporsi 4, Skor Intensitas +3



Kelompok 6, IHK, 400X, Skor Proporsi 4, Skor Intensitas +2



Kelompok 7, IHK, 400X, Skor Proporsi 5, Skor Intensitas +3

LAMPIRAN 10

KADAR GULA DARAH

Hari ke-	K1	K2	K3	K4	K5	K6	K7
0	89	98	88	102	100	101	98
	110	101	97	98	99	112	116
	126	112	80	116	102	98	87
	118	87	102	101	116	110	104
13	90	250	89	124	129	136	136
	110	240	95	146	130	130	145
	140	220	90	123	149	128	129
	115	215	100	202	137	142	130
28	95	255	89	131	126	112	128
	100	263	98	150	101	180	130
	135	245	100	135	122	113	125
	110	256	99	204	120	130	129