

**PENGARUH ANTI-DIABETIK EKSTRAK ETANOL KOPI CERI
TERHADAP GAMBARAN HISTOPATOLOGI DAN
INTERLEUKIN-6 PADA TIKUS MODEL
DIABETES MELITUS TIPE 2**



Oleh:

dr. Tengku Soraya Putri

2208330007

**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

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

LEMBAR PERSETUJUAN PEMBIMBING

Nama : dr. Tengku Soraya Putri
NPM : 2208330007
Prodi/Bagian : Magister Ilmu Biomedis
Judul Tesis : Pengaruh Anti-diabetik Ekstrak Etanol Kopi Ceri terhadap Interleukin-6 serta Gambaran Histopatologi Hepar pada Model Tikus Diabetes Melitus Tipe 2

**Disetujui untuk disampaikan kepada panitia ujian
 Medan,**

Pembimbing 1,

Pembimbing 2,

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

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

NIDN: 0012097003

NIDN:011507740

UMSU
 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. Tengku Soraya Putri
NPM : 2208330007
Judul Tesis : Pengaruh Anti-diabetik Ekstrak Etanol Kopi Ceri terhadap Gambaran Histopatologi Hepar dan Interleukin-6 pada Tikus Model Diabetes Melitus Tipe 2

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

Medan, 15 Maret 2025

Materai

(dr. Tengku Soraya Putri)

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

Tesis ini diajukan oleh

Nama : dr. Tengku Soraya Putri
NPM : 2208330007
Judul Tesis : Pengaruh Anti-diabetik Ekstrak Etanol Kopi Ceri terhadap Gambaran Histopatologi Hepar dan Interleukin-6 pada Tikus Model Diabetes Melitus Tipe 2

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,

Pembimbing 2,

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

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

Penguji 1,

Penguji 2,

(dr. Zulham Yamamoto, M. Biomed, P.hD)

(Dr. Emni Purwoningsih, M.Kes)

Dekan FK UMSU

Mengetahui,

Ketua Program Studi Magister Ilmu
Biomedis FK UMSU

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

(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 dan dr. Isra Thirsty, M.Biomed selaku Sekretaris Program Studi Magister Ilmu Biomedis.
- 3) Assoc.Prof Dr.dr. Nurfadly, MKT, selaku Dosen Pembimbing I yang telah menyediakan waktu, tenaga, dan ilmu untuk mengarahkan saya dalam penyusunan tesis ini serta memotivasi untuk saya agar dapat menyelesaikan program studi magister ilmu biomedis ini dengan baik;
- 4) Assoc. Prof. Dr. dr. Humairah Medina Liza Lubis., M.Ked (PA), Sp.PA, selaku Dosen Pembimbing II yang telah menyediakan waktu, tenaga, dan ilmu untuk mengarahkan saya dalam penyusunan tesis ini serta memotivasi untuk saya agar dapat menyelesaikan program studi magister ilmu biomedis ini dengan baik;
- 5) dr. Zulham Yamamoto, M.Biomed, Ph.D selaku Penguji I yang banyak memberikan masukan serta arahan dalam melengkapi kekurangan pada tulisan tesis saya ini agar saya dapat lebih maju dan berkembang lagi serta dapat menyelesaikan program studi ini dengan baik;
- 6) Dr. Emni Purwoningsih, M.Kes selaku Penguji II yang selalu memberikan arahan dan masukan serta dorongan motivasi untuk saya agar dapat menyelesaikan program studi magister ini dengan baik dan kompeten;
- 7) Orang tua saya, Bapak H. Tengku Zulman dan Ibu Hj. Ida Ruhiya, S.Keb serta

Mertua saya Bapak Jafar dan Ibu Kusmiati yang telah memberikan bantuan dukungan material dan moral selama saya menempuh pendidikan ini dan selalu memotivasi saya untuk segera menyelesaikan pendidikan S2 ini dengan baik.

- 8) Suami saya, dr. Juandri Irama Jafar Chaniago, yang selalu memberikan dukungan tanpa lelah serta kedua anak saya Malika Dzakira Bushra dan Noushad Abiyas Andraya yang menjadi inspirasi, penyejuk hati dan penyemangat saya dalam menyelesaikan tesis ini.
- 9) Abang, kakak dan adik-adik saya, dr. Tengku Wahyudi, dr. Tengku Adinda, kembaran saya Tengku Rahmat Putra, S.H dan adik saya Tengku Nona Safira, Apt.Farm yang selalu mendukung saya untuk dapat segera menyelesaikan Pendidikan S2 ini.
- 10) Kerabat kerja sekaligus yang saya anggap kakak saya dan adik saya dr. Nungki Puspita Dewi dan dr. Nurlina Setiadi yang menjadi tempat curahan hati, selalu menjadi tempat bertukar ilmu dan memberikan dukungan saya untuk dapat menyelesaikan tesis ini.
- 11) Teman seperjuangan sekaligus adik saya dr. Fathinia yang selalu mendukung dan menemani dikala suka dan duka dalam menyusun tesis ini, dan teman magister lainnya dr. Karina, dr. Imas, dr. Zulfadhli dan dr. Riyanda.
- 12) Pihak lain yang telah banyak membantu dalam usaha memperoleh data yang saya perlukan, Animal House Biologi USU, Lab PA USU, FK UMSU dan RisetMu yang telah mendanai penelitian 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.

**PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI TESIS UNTUK
KEPENTINGAN AKADEMIS**

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

Nama : dr. Tengku Soraya Putri
NPM : 2208330007
Fakultas : Pengaruh Anti-diabetik Ekstrak Etanol Kopi Ceri terhadap
Gambaran Histopatologi Hepar dan Interleukin-6 pada Tikus
Model Diabetes Melitus Tipe 2

demikian pengembangan ilmu pengetahuan, menyetujui untuk memberikan kepada Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara Hak Bebas Royalti Noneksklusif atas tesis saya yang berjudul: Pengaruh Anti-diabetik Ekstrak Etanol Kopi Ceri terhadap Gambaran Histopatologi Hepar dan Interleukin-6 pada Tikus Model Diabetes Melitus Tipe 2 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 : 28 April 2025

Yang menyatakan

(dr. Tengku Soraya Putri)

ABSTRAK

Latar Belakang: Diabetes melitus tipe 2 (DMT2) merupakan gangguan metabolik yang ditandai dengan hiperglikemia kronis akibat terjadinya resistensi insulin dan disfungsi sel β pankreas. Proses hiperglikemia kronis akan memicu stres oksidatif dan meningkatkan inflamasi yang memicu tingginya kadar *interleukin-6* (IL-6) sehingga berpengaruh pada kerusakan hati. Potensi ekstrak etanol kopi ceri sebagai aktivitas antioksidan dan antiinflamasi dapat dijadikan pilihan terapi DMT2. **Tujuan:** Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi efek ekstrak etanol kopi ceri terhadap histopatologi hepar dan ekspresi IL-6 pada tikus model DMT2. **Metode:** Penelitian ini menggunakan 28 ekor tikus Wistar jantan, dibagi menjadi 7 kelompok dengan masing-masing kelompok berjumlah 4 ekor, dengan pemberian ekstrak etanol kopi ceri dengan dosis 100mg/kgBB dan 200mg/kgBB/hari/oral. **Hasil:** Hasil penelitian menunjukkan bahwa pemberian ekstrak etanol kopi ceri menunjukkan adanya perbaikan pada struktur hepatosit, penurunan infiltrasi inflamasi, serta penurunan akumulasi lemak di jaringan hepar yang dibandingkan pada kelompok DMT2 tanpa perlakuan ($p < 0.05$). Hal ini menyatakan bahwa terjadi penurunan ekspresi IL-6 di hepar ($p < 0,05$). **Kesimpulan:** Ekstrak etanol kopi ceri berpotensi sebagai terapi tambahan dalam memperlambat progresi komplikasi DMT2 pada hepar. Studi lebih lanjut diperlukan untuk mengonfirmasi efektivitas, mekanisme kerja, dan efek jangka Panjang pada manusia. **Kata kunci:** Diabetes melitus tipe 2, ekstrak etanol kopi ceri, histopatologi hepar, interleukin-6, stres oksidatif.

ABSTRACT

Background: Type 2 diabetes mellitus (T2DM) is a metabolic disorder characterized by chronic hyperglycemia due to insulin resistance and pancreatic β -cell dysfunction. Chronic hyperglycemia triggers oxidative stress and increases inflammation, leading to elevated interleukin-6 (IL-6) levels, which contribute to liver damage. The potential of cherry coffee extract as an antioxidant and anti-inflammatory agent could be a therapeutic option for T2DM. **Objective:** This study aims to evaluate the effects of cherry coffee extract on liver histopathology and IL-6 expression in a T2DM rats model. **Methods:** This study used 28 male Wistar rats, divided into 7 groups of 4 rats each, administered coffee cherry extract at doses of 100 mg/kg body weight and 200 mg/kg body weight per day orally. **Results:** The results showed that cherry coffee extract administration improved hepatocyte structure, reduced inflammatory infiltration, and decreased fat accumulation in liver tissue compared to the untreated DMT2 group ($p < 0.05$). This indicates a reduction in IL-6 expression in the liver ($p < 0.05$). **Conclusion:** Coffee cherry extract has potential as an adjunct therapy to slow the progression of DMT2 complications especially liver. Further studies are needed to confirm efficacy, mechanism of action, and long-term effects in humans. **Keywords:** Type 2 diabetes mellitus, coffee cherry extract, liver histopathology, interleukin-6, oxidative stress.

DAFTAR ISI

SAMPUL	i
Lembar Persetujuan Pembimbing	ii
Halaman Pernyataan Orisinalitas	iii
Halaman Pengesahan.....	iv
Kata Pengantar	v
Pernyataan Persetujuan Publikasi Tesis	vii
ABSTRAK	viii
<i>ABSTRACT</i>.....	viii
DAFTAR ISI	xi
DAFTAR TABEL	xiv
DAFTAR GAMBAR	xv
DAFTAR LAMPIRAN.....	xvi
DAFTAR SINGKATAN.....	xvii
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	3
1.3 Tujuan Umum	3
1.4 Tujuan Khusus	3
1.5 Manfaat Praktis	4
1.5.1 Bagi Peneliti	4
1.5.2 Bagi Institusi	4
1.5.3 Bagi Masyarakat.....	4
1.5.4 Bagi Peneliti Selanjutnya	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	5
2.1 Diabetes Melitus Tipe 2	5
2.1.1 Epidemiologi.....	5
2.1.2 Faktor Risiko.....	6
2.1.3 Manifestasi Klinis	6
2.1.4 Patofisiologi	7
2.1.5 Diagnosis.....	8

2.1.6 Penatalaksanaan	9
2.2 Peran Sitokin Interleukin-6 pada Hepar.....	9
2.3 Kopi Ceri.....	11
2.3.1 Struktur Kopi Ceri.....	11
2.3.2 Kandungan Kopi Ceri	11
2.3.3 Manfaat Kopi Ceri	13
2.4 Streptozotosin	13
2.5 Pakan Tinggi Lemak	14
2.6 Histologi Hepar	14
2.7 Kerangka Teori	17
2.8 Kerangka Konsep.....	18
BAB III METODE PENELITIAN	19
3.1 Rancangan Penelitian.....	19
3.2 Etika Penelitian.....	19
3.3 Waktu dan Tempat Penelitian.....	19
3.4 Sampel Penelitian	19
3.5 Variabel Penelitian.....	21
3.5.1 Variabel Independen.....	21
3.5.2 Variabel Dependen	21
3.6 Definisi Operasional	22
3.7 Instrumen Penelitian (Alat dan Bahan).....	23
3.8 Prosedur Penelitian	25
3.8.1 Proses Maserasi Ekstrak etanol kopi ceri	25
3.8.2 Pembuatan Tikus Model Diabetes Melitus Tipe 2	25
3.8.3 Terminasi Tikus.....	25
3.8.4 Pembuatan Preparat Histologi	26
3.8.5 Prosedur Imunohistokimia.....	27
3.9 Analisa Data	27
3.10 Alur Penelitian.....	28
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	29
4.1 Hasil Penelitian.....	29

4.1.1 Kadar Glukosa Darah Tikus Model Diabetes Melitus Tipe 2	29
4.1.2 Gambaran Histopatologi dari Organ Hepar	30
4.1.3 Gambaran Imunohistokimia Ekspresi IL-6 di Organ Hepar	32
4.1.4 Perbandingan Ekspresi IL-6 pada Kelompok Tikus Model DMT2	33
4.2 Pembahasan	36
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN	41
5.1 Kesimpulan	41
5.2 Saran	41
5.2.1 Penelitian Lanjutan	41
5.2.2 Uji Klinis pada Manusia	41
5.2.3 Evaluasi Efek Jangka Panjang	42
5.2.4 Studi Komparatif dengan Terapi Lain	42
5.2.4 Aplikasi dalam Pengembangan Obat	42
5.2.5 Keterbatasan	42
DAFTAR PUSTAKA	43
LAMPIRAN	51

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1 Prevalensi DMT2 di Asia Pasifik	6
Tabel 2.2 Kriteria Diagnosis DMT2	9
Tabel 2.3 Skoring <i>Allred</i> IL-6 di Hepar.....	10
Tabel 3.1 Pembagian Kelompok Hewan Coba Model DMT2.....	20
Tabel 3.2 Kriteria Skoring Kerusakan Hepar menurut <i>Utomo</i>	26
Tabel 4.1 Rerata Hasil KGD Tikus.....	30
Tabel 4.2 Rerata Hasil Skoring Kerusakan Hepar	31
Tabel 4.3 Hasil Penilaian Histopatologi Kerusakan Hepar	33
Tabel 4.4 Rerata Ekspresi IL-6 di Hepar	33
Tabel 4.5 Rerata Perbandingan Ekspresi IL-6 di Hepar	34
Tabel 4.6 Hasil Penilaian Imunohistokimia Ekspresi IL-6.....	35

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Patofisiologi DMT2	7
Gambar 2.2 Kopi Ceri.....	11
Gambar 2.3 Struktur Anatomi Kopi Ceri.....	12
Gambar 2.4 Histologi Hepar	15
Gambar 2.5 Kerangka Teori	17
Gambar 3.1 Alur Penelitian	28
Gambar 4.1 Gambaran Histopatologi Kerusakan Hepar	32
Gambar 4.2 Gambaran Imunohistokimia IL-6 di Hepar.....	35

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1	Surat Keterangan Lolos Uji Etik.....	51
Lampiran 2	Surat Keterangan Tikus Penelitian	52
Lampiran 3	Surat Peminjaman Laboratorium Biokimia	53
Lampiran 4	Surat Selesai Penelitian DI FMIPA USU	54
Lampiran 5	Surat Selesai Penelitian di Bagian Patologi Anatomi FK USUs	55
Lampiran 6	Hasil Data KGD Tikus.....	56
Lampiran 7	Prosedur Maserasi Ekstrak etanol kopi ceri.....	57
Lampiran 8	Prosedur Pembuatan Preparat Histopatologi Jaringan Hepar.....	58
Lampiran 9	Proses Perlakuan Tikus Penelitian.....	62
Lampiran 10	Hasil Pengamatan Mikroskopis Imunohistokimia IL-6 di Hepar	63
Lampiran 11	Hasil Pengamatan Mikroskopis Histopatologi Hepar.....	64
Lampiran 12	Data Statistik SPSS	65

DAFTAR SINGKATAN

AChE	: Asetilkolinesterase
cAMP	: <i>cyclic adenosine monophosphate</i>
DMT2	: Diabetes Melitus Tipe 2
FFA	: <i>Free Fatty Acid</i>
HLA	: <i>Human Leukocyte Antigen</i>
IDF	: <i>International Diabetes Federation</i>
IL-6	: <i>Interleukin 6</i>
IL-10	: <i>Interleukin 10</i>
IRS	: <i>Insulin Receptor Substrate</i>
JAK	: Janus kinase
KGD	: Kadar Glukosa Darah
NEFA	: <i>Non- esterified Fatty Acid</i>
STAT	: <i>Signal transducer and activator of transcription</i>
ROS	: <i>Reactive Oxygen Species</i>
STZ	: Streptozotocin
TNF- α	: <i>Tumor Necrosis Factor-α</i>
WHO	: <i>World Health Organization</i>
WCCE	: <i>Whole Coffee Cherry Extract</i>

BAB I

Pendahuluan

1.1 Latar Belakang

Diabetes melitus tipe 2 (DMT2) adalah kelainan metabolik yang ditandai dengan ketidakmampuan tubuh dalam menggunakan insulin secara efektif, yang menyebabkan peningkatan kadar glukosa darah secara kronis dan dapat menimbulkan berbagai komplikasi serius.¹ Jumlah penderita diabetes sekitar 537 juta, dengan prediksi jumlah ini akan meningkat menjadi 643 juta pada tahun 2030 dan 783 juta orang dewasa berusia 20-79 tahun pada tahun 2045.² Peningkatan ini diprediksi sebesar 42% di negara maju dan 170% di negara berkembang sehingga secara global DMT2 masih menjadi beban bagi setiap negara karena angka morbiditas dan mortalitas yang terus meningkat setiap tahunnya.²⁻⁴

Faktor risiko utama yang berkontribusi terhadap kejadian DMT2 meliputi faktor genetik, riwayat keluarga, obesitas, kurangnya aktivitas fisik, merokok, konsumsi alkohol, dan perubahan gaya hidup.⁵ Secara genetik, individu dengan riwayat keluarga DMT2, terutama jika orang tua atau saudara kandung mengidap penyakit ini, memiliki risiko 2–3 kali lebih tinggi untuk mengembangkan DMT2 dibandingkan populasi umum.⁶ Selain itu, obesitas menjadi faktor risiko utama karena berperan dalam meningkatkan resistensi insulin, yang merupakan mekanisme utama dalam patogenesis DMT2.⁷

Gangguan sekresi insulin dan penurunan sensitivitas jaringan terhadap insulin, atau yang disebut resistensi insulin, menjadi penyebab DMT2.^{8,9} Insulin diproduksi oleh sel β pulau Langerhans pankreas untuk mengatur kadar glukosa dalam aliran darah dan menginduksi penyimpanan glukosa dalam hepar, otot, dan jaringan adiposa.¹⁰ Pada DMT2, terjadi disfungsi dan pengurangan massa sel β pankreas yang sebagian besar dikaitkan dengan peningkatan sitokin, asam lemak bebas (*free fatty acid*; FFA) dan hiperglikemia persisten.¹¹⁻¹³ Akibatnya, paparan kronis terhadap mediator-mediator ini menghasilkan radikal bebas sehingga memicu stress oksidatif yang memicu produksi *reactive oxygen species* (ROS) dan memperburuk resistensi insulin.^{14,15}

Stres oksidatif dan proses peradangan berkontribusi pada progresi kerusakan hepar pada penderita DMT2.^{16,17} Kerusakan ini menyebabkan apoptosis hepatosit, peroksidasi lipid, dan peningkatan sirkulasi asam lemak bebas, yang kemudian menyebabkan akumulasi lemak di hepar, dikenal sebagai steatosis.^{16,18,19} Selain steatosis, terdapat tanda-tanda peradangan seperti infiltrasi sel-sel inflamasi (limfosit dan makrofag) di sinusoid hepar jika berlangsung dalam waktu lama akan meninggalkan jaringan parut/fibrosis pada hepar.¹⁹⁻²¹ Kombinasi dari semua proses tersebut tidak hanya bisa merusak hepar namun dapat memperburuk terjadinya komplikasi lain yang disebabkan DMT2 akibat proses peradangan.^{16,22}

Proses peradangan yang diakibatkan oleh hiperglikemia dan hiperinsulinemia kronis menghasilkan sitokin pro-inflamasi, terutama *interleukin-6* (IL-6). Peningkatan kadar IL-6 berkontribusi terhadap resistensi insulin dan perkembangan DMT2.²³ IL-6 mengganggu pensinyalan insulin dengan mengaktifkan jalur sinyal *Janus Kinase/ Signal Transducer and Activator Transcription* (JAK/STAT) yang menghambat *Insulin Receptor Substrate* (IRS) di dalam sel, sehingga mengurangi efek insulin.^{23,24} IL-6 juga berperan dalam memperburuk komplikasi kardiovaskular pada pasien DMT2.²⁵ Kerusakan sel β pankreas pada DMT2 juga berdampak pada pengurangan sekresi dan sensitifitas insulin akibat IL-6.^{26,27}

Dalam pengobatan DMT2, beberapa pasien memilih untuk mengonsumsi obat tradisional sebagai pelengkap terapi. Indonesia memiliki keanekaragaman sumber daya hayati, termasuk tumbuhan yang memiliki banyak manfaat farmakologi, salah satunya adalah kopi ceri (*cherry coffee/berry coffee*).²⁸ Kopi ceri merupakan salah satu minuman yang paling banyak dikonsumsi di dunia dan memiliki dampak yang signifikan pada metabolisme glukosa.²⁹⁻³¹ Berbagai penelitian telah melaporkan efek menguntungkan dari ekstrak etanol kopi ceri secara keseluruhan (*Whole Coffee Cherry Extract; WCCE*) yang dapat menurunkan risiko DMT2 serta komplikasi terkait.³⁰⁻³²

Ekstrak etanol kopi ceri selain kaya akan kafein juga mengandung asam klorogenat yaitu senyawa polifenol yang memiliki aktivitas antioksidan yang tinggi dan efek antiinflamasi.³³⁻³⁵ Kandungan asam klorogenat yang tinggi terdapat pada biji kopi hijau (*green bean*).³⁶ Pada kasus DMT2 dan komplikasinya, asam klorogenat menjadi potensi terapi dalam memperbaiki resistensi insulin.³⁷ Ekstrak etanol kopi ceri juga menunjukkan efek positif dalam mengurangi stres oksidatif di hepar, menghambat pembentukan ROS, serta meningkatkan fungsi hepar pada model hewan coba.^{38,39}

Oleh karena itu, penelitian ini dilakukan untuk mengetahui apakah pengaruh anti-diabetik ekstrak etanol kopi ceri terhadap histopatologi hepar dan IL-6 pada tikus model DMT2.

1.2 Perumusan Masalah

Masalah penelitian ini adalah mengetahui pengaruh ekstrak etanol kopi ceri terhadap gambaran histopatologi hepar yang terjadi setelah pemberian ekstrak etanol kopi ceri dan pengaruh ekstrak etanol kopi ceri sebagai antioksidan terhadap IL-6 pada tikus model DMT2.

1.3 Tujuan Umum

Untuk mengetahui pengaruh antidiabetik ekstrak etanol kopi ceri terhadap gambaran histopatologi hepar dan interleukin-6 pada tikus model DMT2.

1.4 Tujuan Khusus

- a. Mengevaluasi gambaran histopatologi dari organ hepar sesudah pemberian ekstrak etanol kopi ceri sebagai antidiabetes pada tikus model DMT2 yang diinduksi streptozotosin (STZ) dan pakan tinggi lemak.
- b. Membandingkan ekspresi IL-6 sesudah pemberian ekstrak etanol kopi ceri sebagai antidiabetes pada tikus model DMT2 yang diinduksi streptozotosin (STZ) dan pakan tinggi lemak.

1.5 Manfaat Praktis

1.5.1 Bagi Peneliti

Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi referensi bagi penelitian lanjutan, terutama dalam mengeksplorasi potensi asam klorogenat pada ekstrak etanol kopi ceri sebagai agen antidiabetik dan antiinflamasi, serta mekanisme kerja senyawa bioaktif yang terkandung di dalamnya.

1.5.2 Bagi Institusi

Dapat menjadi sumber masukan untuk pengembangan informasi penelitian mengenai peran ekstrak etanol kopi ceri sebagai antidiabetes dan antiinflamasi pada tikus model DMT2 yang diinduksi STZ.

1.5.3 Bagi Masyarakat

Dapat menjadi pemahaman baru yang berguna mengenai efek ekstrak etanol kopi ceri sebagai antidiabetik dan pilihan tambahan dalam pengobatan DMT2.

1.5.4 Bagi Peneliti Selanjutnya

Hasil penelitian ini dapat menjadi sumber referensi dan menjadi bahan untuk penelitian selanjutnya yang serupa mengenai peran ekstrak etanol kopi ceri sebagai antidiabetik pada hewan tikus model DMT2 yang diinduksi STZ.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Diabetes Melitus Tipe 2

DMT2 merupakan penyakit metabolik yang ditandai dengan kadar gula darah tinggi akibat masalah dalam produksi, fungsi insulin, atau keduanya.¹ Kadar gula darah tinggi yang berlangsung lama pada diabetes dapat menyebabkan kerusakan jangka panjang, gangguan fungsi, dan kegagalan berbagai organ, terutama mata, ginjal, saraf, jantung dan hepar.^{22,40} Glukosa darah adalah sumber energi utama dan insulin merupakan hormon yang diproduksi oleh pankreas, membantu glukosa masuk ke sel untuk digunakan sebagai energi.¹⁰

Pada DMT2 tubuh tidak dapat menghasilkan insulin yang cukup atau tidak dapat menggunakan insulin dengan baik sehingga terlalu banyak glukosa yang menetap di dalam darah, dan tidak mencapai sel-sel target, hal ini yang disebut dengan keadaan hiperglikemia.⁴¹ Beberapa faktor yang dapat mengakibatkan kondisi hiperglikemia yaitu, gangguan metabolik yang terjadi pada DMT2 yang 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.^{41,42}

2.1.1 Epidemiologi

Pada akhir tahun 2021, diabetes termasuk salah satu di antara kegawatdaruratan kesehatan global dengan pertumbuhan paling cepat di abad ke-21 ini.⁴ Dan telah dilaporkan 537 juta orang telah menderita diabetes. Penderita DMT2 diprediksi jumlahnya akan mencapai 643 juta pada tahun 2030, dan 783 juta pada tahun 2045.² Diabetes memberikan konsekuensi angka kematian yang tinggi yaitu diperkirakan lebih dari 6,7 juta pada kelompok orang dewasa berusia antara 20-79 tahun.^{2,4}

Prevalensi DMT2 bervariasi di antara negara-negara karena perbedaan tingkat urbanisasi yang tinggi, perubahan gaya hidup, dan kebiasaan makan yang

tidak sehat.³ IDF menyebutkan bahwa di Indonesia, diperkirakan populasi diabetes yang berusia antara 20-79 tahun adalah sebanyak 19,5 juta penderita setara dengan 10,6% (Gambar 2.2).² Dengan kata lain, 1 dari 9 orang di Indonesia menderita diabetes.²

Indonesia berada pada peringkat ke-2 setelah China yang memperoleh penderita DMT2 terbanyak se-Asia, diikuti dengan Jepang, Thailand dan Malaysia seperti table 2.1.

Tabel 2.1 Prevalensi DMT2 di Asia Pasifik²

Negara	Tahun	
	2011	2021
China	90	140,9
Indonesia	7,3	19,5
Jepang	10,7	11
Thailand	4	6,1
Malaysia	2	4,4

2.1.2 Faktor Risiko

Faktor risiko utama meliputi resistensi insulin dan disfungsi sel beta pankreas yang berkontribusi terhadap hiperglikemia kronis.¹⁰ Faktor genetik berperan penting, di mana riwayat keluarga dengan DMT2 meningkatkan risiko penyakit ini.⁶ Selain itu, faktor lingkungan dan gaya hidup, seperti pola makan tinggi kalori, konsumsi lemak jenuh berlebih, serta kurangnya aktivitas fisik, berkontribusi terhadap obesitas sentral yang merupakan pemicu utama resistensi insulin.¹² Faktor lain, seperti usia lanjut, sindrom metabolik, hipertensi, dislipidemia, dan stres kronis, juga dapat memperburuk kondisi metabolik.¹³ Dengan memahami faktor risiko ini, upaya pencegahan melalui perubahan gaya hidup sehat dan deteksi dini menjadi strategi utama dalam menurunkan insidensi DMT2.⁵

2.1.3 Manifestasi Klinis

Gejala DMT2 bervariasi pada setiap penderita bahkan mungkin tidak

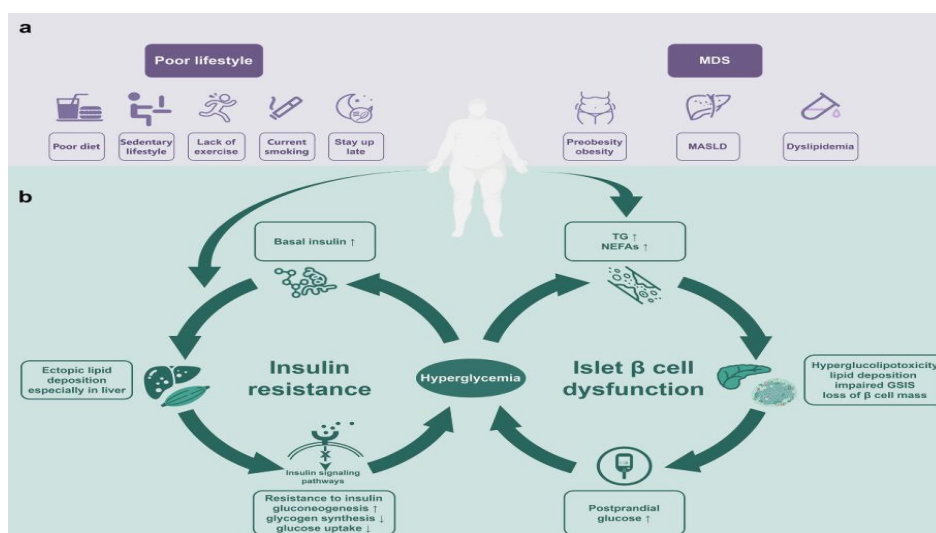
menunjukkan gejala apapun sampai saat tertentu.³⁸ Permulaan gejala atau yang sering disebut dengan gejala klasik dari DM meliputi lapar yang berlebihan atau makan banyak (polifagia), sering merasa haus (polidipsi), Jumlah urine yang dikeluarkan banyak (poliuri).⁴²

Seseorang dapat dikatakan menderita DM apabila menderita dua dari tiga gejala yaitu terdapat gejala klasik, kadar glukosa darah pada waktu puasa >120 mg/dl atau kadar glukosa darah dua jam sesudah makan ≥ 200 mg/dl.^{42,43}

2.1.4 Patofisiologi

DMT2 biasanya disertai dengan manifestasi sindroma metabolik yang merupakan penyakit metabolik yang kompleks dengan berbagai mekanisme yang mendasari yang belum sepenuhnya dipahami, sementara resistensi insulin dan disfungsi sel β pankreas adalah dua mekanisme patofisiologi DMT2⁴⁶ (Gambar 2.2). Resistensi insulin dan DMT2 dikaitkan dengan hiperlipidemia dan obesitas.³⁵

Resistensi insulin pada tingkat sel beta mungkin berperan dalam patogenesis defek pelepasan insulin sehingga berkurangnya pelepasan insulin mengganggu metabolisme adiposit, yang menyebabkan peningkatan lipolisis dan peningkatan kadar *Non-esterifikasi Fatty Acid* (NEFA).^{35,36} Peningkatan NEFA dan glukosa bekerja sama untuk mengganggu keseimbangan islet dan kerja insulin. Oleh karena itu, proses ini dapat perlahan-lahan menjadi keadaan DMT2.³⁷



Gambar 2.1 Patofisiologi DMT2⁴³

Keterangan: Gaya hidup yang buruk dan/atau sindrom disfungsi metabolik /*Metabolic Dysfunction Syndrome* (MDS) menyebabkan peningkatan kadar trigliserida dan asam lemak non-esterifikasi (NEFAs) (a). Lipid yang berlebihan disimpan dalam jaringan non-adiposa, yang menghambat jalur sinyal insulin dan menyebabkan resistensi insulin, terutama di hepar. Hal ini meningkatkan produksi glukosa oleh hepar dan menurunkan penyerapan glukosa, sehingga kadar glukosa darah dan insulin basal meningkat. Peningkatan insulin ini semakin mendorong deposisi lipid, memperburuk resistensi insulin, dan membentuk siklus berulang yang merugikan(b).

Sebagai tambahan, resistensi insulin secara independen terkait dengan masing-masing komplikasi makrovaskular dan mikrovaskular diabetes.³⁸ Komplikasi diabetes dapat dibagi menjadi mikrovaskular dan makrovaskuler. Komplikasi mikrovaskuler termasuk kerusakan sistem saraf (neuropati), kerusakan sistem ginjal (nefropati) dan kerusakan mata (retinopati).^{38,40}

2.1.5 Diagnosis

Dalam menegakkan diagnosis DMT2 harus memenuhi kriteria gejala klasik diabetes melitus yaitu poliuria, polidipsia, polifagia dan penurunan berat yang tidak dapat dijelaskan sebabnya. Keluhan lain: lemah badan, kesemutan gata, gatal, mata kabur, dan disfungsi ereksi pada pria, serta pruritus vulva pada wanita.^{43,45}

Dan selain adanya keluhan klasik dapat berupa pengecekan plasma glukosa puasa atau dengan pemeriksaan Tes Toleransi Glukosa Oral (TTGO) atau Kadar Glukosa Darah (KGD) sewaktu dan pemeriksaan HbA1c yang tertera pada tabel 2.2.^{43,45}

Tabel. 2.2 Kriteria Diagnosis Diabetes Melitus⁴²

Pemeriksaan glukosa plasma puasa ≥ 126 mg/dL. Puasa adalah kondisi tidak ada asupan kalori minimal 8 jam, atau
Pemeriksaan glukosa plasma ≥ 200 mg/dL 2-jam setelah TTGO dengan beban glukosa 75 gram, atau
Pemeriksaan glukosa plasma sewaktu ≥ 200 mg/dL dengan keluhan klasik atau krisis hiperglikemia, atau
Pemeriksaan HbA1c $\geq 6,5\%$

2.1.6 Penatalaksanaan

Manajemen penatalaksanaan yang efektif sangat penting untuk mencegah komplikasi dan meningkatkan kualitas hidup. Tatalaksana farmakologis yang diberikan untuk menurunkan kadar glukosa darah pasien hingga mencapai target yang dapat dilihat dari HbA1C selama 3 bulan pasca terapi. Tujuan akhir pengelolaan terapi yang diberikan adalah turunya morbiditas dan mortalitas penderita DMT2.¹¹⁻¹²

Pendekatan utama meliputi modifikasi gaya hidup, seperti pengaturan pola makan seimbang, aktivitas fisik teratur, dan pengendalian berat badan. Jika perubahan gaya hidup tidak cukup, terapi farmakologis diberikan, dengan metformin sebagai lini pertama. Obat lain, seperti sulfonilurea, inhibitor SGLT-2, atau agonis GLP-1, dapat ditambahkan sesuai kondisi pasien. Pada kasus tertentu, terapi insulin diperlukan untuk mencapai kontrol glikemik yang optimal. Pemantauan rutin kadar glukosa darah, tekanan darah, serta pemeriksaan komplikasi kronis juga menjadi bagian penting dalam manajemen DMT2.^{43,46}

2.2 Peran Sitokin Interleukin-6 pada Hepar

Interleukin-6 (IL-6) adalah salah satu sitokin proinflamasi utama, itu terutama terlibat dalam berbagai proses inflamasi dengan mengendalikan diferensiasi, migrasi, proliferasi, dan apoptosis sel.⁴⁷ Sejumlah penelitian menunjukkan bahwa pada pasien DMT2, ditemukan peningkatan kadar berbagai mediator inflamasi, termasuk kadar *c-reactive protein* (CRP) yang dikaitkan dengan kelebihan berat badan karena adiposit memproduksi faktor nekrosis tumor α (TNF- α) dan interleukin 6 (IL-6), yang merupakan faktor penting untuk stimulasi CRP.⁴⁸

Peningkatan konsentrasi sitokin pro-inflamasi seperti *tumor necrosis factor- α* (TNF- α), IL-6, dan CRP berperan dalam mengaktifkan sistem kekebalan bawaan pada pasien DMT2.⁴⁹ Pada pasien DMT2, kadar berbagai sitokin dan kemokin proinflamasi dalam sirkulasi meningkat.²⁷ Sayangnya, derajat dan luas inflamasi pada jaringan tertentu tidak dapat diprediksi hanya dengan mengamati kadar

mediator proinflamasi yang bersirkulasi, yang dapat merusak sel β dan menyebabkan disfungsi sel β .⁵⁰

IL-6 juga mengganggu metabolisme lipid, meningkatkan lipolisis, dan mengakibatkan peningkatan kadar asam lemak bebas (*Free Fatty Acid*; FFA) yang juga berkontribusi pada resistensi insulin.⁴⁷ Proses tersebut mengurangi pengambilan glukosa di otot dan jaringan adiposa dan meningkatkan produksi glukosa di hepar.²⁷ IL-6 mengaktifkan jalur JAK/STAT, yang meningkatkan ekspresi *suppressor of cytokine signaling-3* (SOCS3) dengan menghambat fosforilasi reseptor insulin dan IRS-1, yang mengganggu jalur pensinyalan insulin.⁵¹ Akibatnya, hepar tidak merespon insulin dengan baik, sehingga terjadi peningkatan produksi glukosa (glukoneogenesis) meskipun kadar insulin tinggi.^{52,53} IL-6 pada hepar dapat dinilai menggunakan Skor *Allred*. Sistem penilaian *Allred* guna mengevaluasi ekspresi imunohistokimia dengan penjumlahan skor proporsi (SP) dan Skor intensitas (IS).⁵⁴

Tabel 2.3 Skoring *Allred* IL-6 di Hepar.⁸³

Skor	Proporsi	Intensitas
0	Tidak tampak sama sekali	<i>Negatif</i>
1	1% lapangan pandang	Intensitas warna ringan
2	1-10% lapangan pandang	Intensitas warna sedang
3	10-33% lapangan pandang	Intensitas warna berat/kuat
4	33-66% lapangan pandang	
5	66-100% lapangan pandang	

Keterangan: Pada penilaian total dari skor *allred* didapatkan berdasarkan penjumlahan antara skor proporsional dengan skor intensitas. Penilaian skor proporsi dan skor intensitas. Skor intensitas merupakan derajat intensitas ekspresi warna coklat yang dinilai dengan melihat kepadatan warna pada sel yang mengekspresikan protein tersebut. Evaluasi dilaksanakan pada 10 lapangan (pembesaran 400x) pada setiap slide.

Interpretasi pada skor *Allred* jika didapatkan rentang skor 0-1 menandakan bahwa tidak ada ekspresi, skor 2-3 menandakan positif ringan, skor 4-6 menandakan positif sedang dan skor 7-8 menandakan positif kuat.

2.3 Kopi Ceri

Kopi ceri adalah buah dari tanaman kopi (*Coffea sp.*) yang mengandung biji kopi di dalamnya. Buah ini disebut "ceri" karena bentuknya yang bulat dan berubah

menjadi merah saat matang, menyerupai buah ceri (Gambar 2.3). Kopi ceri merupakan hasil panen utama dalam budidaya kopi, dan kualitasnya sangat menentukan hasil akhir biji kopi yang dikonsumsi.



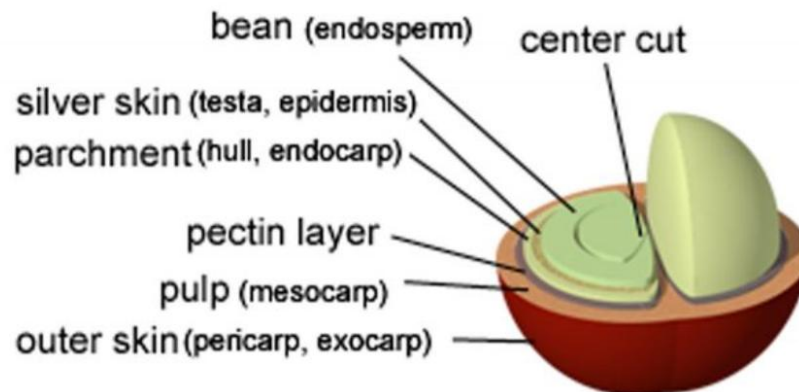
Gambar 2.2 Kopi Ceri (*Cherry Coffee/Berry Coffee*)⁵⁷

Keterangan : Buah kopi ini sering disebut sebagai kopi Ceri/*cherry coffee*, yang berwarna merah saat matang dan hijau atau kuning saat masih mentah.

Buah kopi atau kopi *cherry/berry* adalah salah satu komoditas pertanian terpenting di dunia dan diproduksi oleh lebih dari 50 negara tropis dan subtropis di dunia.⁵⁵ Secara internasional diperdagangkan sebagai biji kopi hijau, yang diproduksi dengan metode pengeringan di bawah sinar matahari atau pengolahan basah.⁵⁶ Secara historis, buah kopi telah lama dikenal sebagai sumber nutrisi, stimulan, dan khasiat untuk meningkatkan kesehatan manusia.⁵⁷ Dengan perbedaan budaya dan tradisi, kopi dikonsumsi sebagai kopi yang diseduh, minuman, dan suplemen dengan atau tanpa pemanggangan.²⁸ Sebagian besar minuman kopi yang dikonsumsi di seluruh dunia dihasilkan dari *Coffea arabica* (Arabika) dan *Coffea canephora* (Robusta). *Coffea arabica* lebih unggul karena sifat sensoriknya dan, oleh karena itu, tetap diminati di pasar kopi global.

2.3.1 Struktur Kopi Ceri

Kopi Ceri 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) yang terlihat pada gambar 2.4.⁵⁸



Gambar 2.3 Struktur Anatomi Kopi Ceri⁵⁸

Keterangan: Gambar ini menunjukkan lapisan-lapisan penyusun kopi ceri mulai dari kulit luar hingga biji kopi yang sangat kaya akan senyawa bioaktif.

Setiap lapisan memiliki peran penting dalam proses pertumbuhan, perlindungan, serta kualitas akhir biji kopi. Pemahaman mengenai struktur ini sangat krusial dalam menentukan metode pengolahan yang tepat, sehingga dapat menghasilkan kopi dengan karakter rasa dan aroma yang optimal.⁵⁹

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.⁵⁶ Bagian luarnya merupakan bagian terbesar yang mengandung karbohidrat (50%), protein (10%), serat (20%), lemak (2,5%), kafein (1,3%), dan senyawa fenolik.⁵⁸ Asam fenolik dalam kopi ceri dapat dirinci sebagai berikut; asam hidro-benzoat, asam klorogenat, asam ferulat, asam kafeik, asam siringat, asam galat, vanila asam, dan asam cumara. Biji kopi mengandung mineral 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 Manfaat Kopi Ceri

Ekstrak etanol kopi ceri mengandung berbagai senyawa bioaktif, seperti polifenol, flavonoid, asam klorogenat, dan kafein, yang memiliki potensi manfaat bagi penderita DMT2.³⁰ Kopi ceri yang kaya akan asam klorogenat (*CGA*) dan kafein yang menunjukkan potensi aktivitas antioksidan dan efek penghambatan enzim dari kopi ceri utuh terhadap aktivitas α -amilase, α -glukosidase dan asetilkolinesterase (*AChE*), yang menjadi sasaran pengendalian penyakit diabetes.⁶⁰

Penelitian lain menggunakan roti yang terbuat dari kulit kopi ceri yang bebas gluten, dan membawa antioksidan sebagai penghambat α glukosidase yang berpotensi menurunkan penyakit kronis, stres oksidatif, kadar kolesterol, dan kadar glukosa darah post prandial.²⁹ Konsumsi kopi mengurangi kerusakan hepar pada model hewan steatohepatitis yang disebabkan oleh modulasi jalur yang terlibat dalam poros usus-hepar untuk membantu mengurangi akumulasi lemak hepar dan stres oksidatif.⁶¹

Kopi ceri telah terbukti aman pada penggunaan dosis 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 DMT2 dan komplikasi terkait.⁵⁷

2.4 Streptozotosin

STZ atau 2-deoksi-2-(3-metil-nitrosourea)-1-D glukopiranosida 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*.⁶²

STZ bersifat sitotoksik terhadap sel β pankreas dan efeknya dapat terlihat 72 jam setelah pemberian STZ dan tergantung pada dosis pemberian. STZ 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 STZ dosis tinggi (>65 mg/kg.BB), injeksi berulang dosis rendah (<35 mg/kg.BB) atau kombinasi STZ dengan diet tinggi lemak.^{62,63}

2.5 Pakan Tinggi Lemak

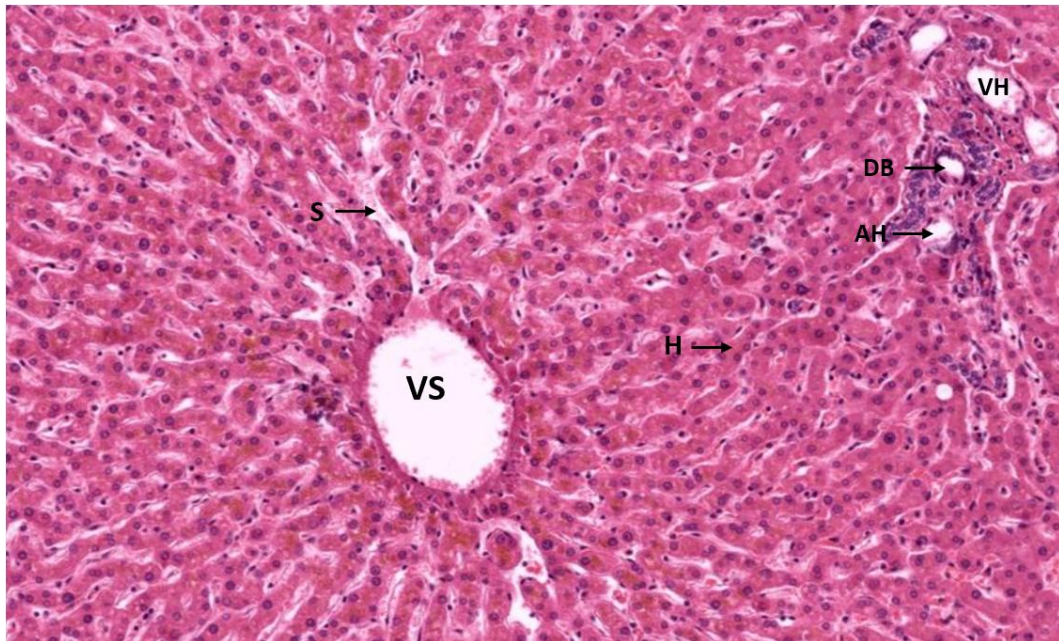
Pakan tinggi lemak adalah makanan yang terdiri dari 30-60% lemak jenuh maupun lemak tak jenuh, biasanya digunakan untuk menginduksi *non-alcoholic fatty liver disease* (NAFLD) yang relevan pada manusia maupun hewan coba.⁶⁴ Tikus yang diberi diet tinggi lemak secara luas digunakan sebagai model hewan percobaan untuk studi hiperlipidemia dan hiperglikemia.⁶⁵

Makanan dengan kandungan lemak tinggi diracik dengan mencampurkan 200g pakan standar, 100g terigu, 8g kuning telur bebek, 20g minyak, dan 71,2 mL air. Pemberian makanan maksimum untuk setiap tikus adalah 15g per hari hingga kadar glukosa darah mencapai lebih dari 200 mg/dL, disertai dengan pemberian sukrosa sebanyak 1,8g/kilogram berat badan tikus secara oral.⁶³

2.6 Histologi Hepar

Hepar merupakan organ pencernaan yang terbesar dan penting di dalam tubuh manusia. Sel parenkim hepar terdiri atas hepatosit. Hepar dibagi menjadi lobus dan dibagi lagi menjadi lobulus oleh jaringan ikat yang disebut kapsula Gibson. Setiap lobulus dipisahkan oleh septum interlobaris, Lobulus hepar terdiri dari beberapa sinusoid bersatu pada vena sentralis di bagian tengah. Vena sentralis ini tersusun atas sel-sel endotel. Di dalam sinusoid terdapat sel makrofag yang disebut sel kupffer. Di daerah antara lobulus dapat ditemukan trias porta yang terdiri atas vena porta, arteri hepatis dan duktus biliaris. Hepatosit berbentuk polyhedral dengan diameter 20-30 μm dengan susunan dari perifer ke medial menuju vena sentralis.⁸⁶ Diantara dua barisan hepatosit terbentuk sebuah saluran yang disebut kanalikuli biliaris. Kanalikuli ini tidak memiliki endotel. Hepatosit memiliki nukleus yang

berbentuk bulat dan besar yang letaknya di tengah sel. Hepar memiliki suplai darah ganda: suplai vena melalui vena porta hepatica dan suplai arteri melalui arteri hepatica yang ditunjukkan pada gambar 2.5.⁸⁴



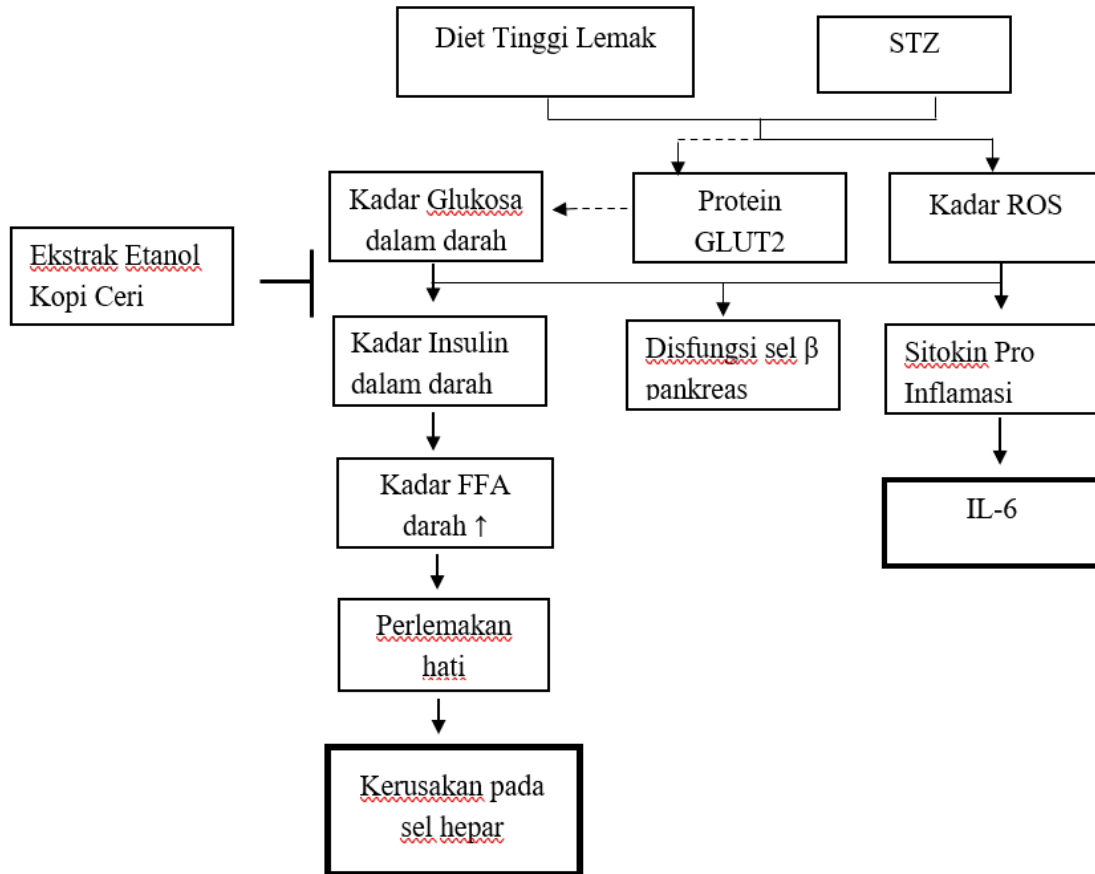
Gambar 2.4 Histologi Hepar⁸⁴

Keterangan: Hepar Hepar memiliki vena sentralis (VS) yang terletak di tengah lobulus dan dikelilingi oleh sel hepatosit (H) dan terdapat sinusoid (S) yang berperan memberi nutrisi ke sel hepatosit, serta triad porta yang berada di pinggir lobulus yang terdiri vena hepatica (VH), arteri hepatica (AH) dan Duktus Biliaris (DB). Pembesaran 100X. Pewarnaan H&E.

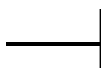


Penilaian kerusakan hepar dapat menggunakan Skor Utomo pada pemeriksaan histopatologi. Skor ini menilai kerusakan struktur hepatosit ditandai dengan adanya perubahan degeneratif yang terdiri dari degenerasi hidropik, degenerasi lipid, dan nekrosis. Degenerasi hidropik merupakan tingkat kerusakan hepatosit yang ditandai dengan sitoplasma mengalami vakuolisasi, vakuola-vakuola tampak jernih dan terjadi peningkatan pemasukan air ke dalam sel, kemudian memasuki vakuola-vakuola tersebut.^{87,88} Degenerasi lipid merupakan tingkat kerusakan hepatosit yang ditandai dengan di dalam sitoplasma hepatosit terbentuk satu vakuola besar yang berisi lemak, sehingga nukleus terdesak ke tepi sel. Nekrosis merupakan tingkat kerusakan hepatosit yang ditandai dengan nukleus mengkerut

(piknotis), nukleus pecah menjadi fragmen-fragmen (karyoreksis), nukleus lisis (karyolisis), membran sel mengalami lisis sehingga batas antar sel tidak nampak jelas.^{85,87}

2.7 Kerangka Teori

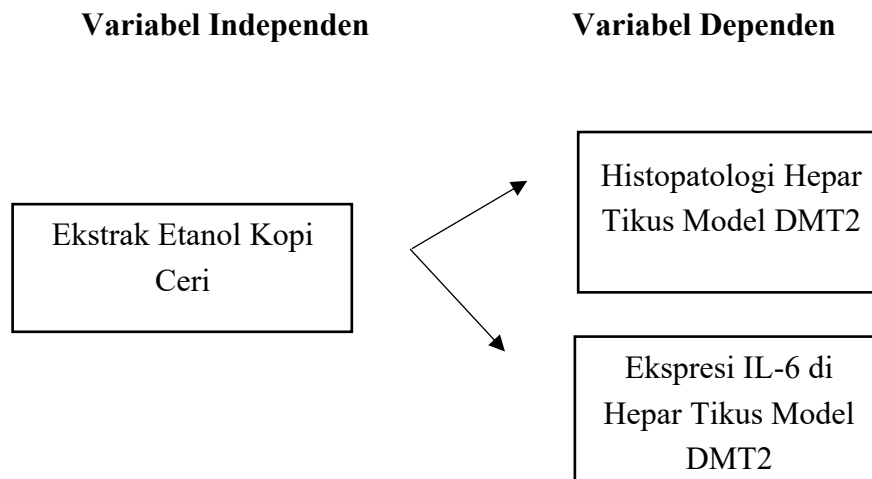


Keterangan :

-  : Menghambat
-  : Yang diperiksa
-  : Berpengaruh

Gambar 2.5 Kerangka Teori Penelitian

2.8 Kerangka Konsep



BAB III

METODE PENELITIAN

3.1 Rancangan Penelitian

Penelitian ini dilakukan untuk melihat peran ekstrak etanol kopi ceri sebagai antidiabetes pada tikus yang diinduksi STZ dengan menilai dan melihat kadar glukosa darah (KGD) sebelum dan sesudah perlakuan, gambaran histopatologi organ hepar dan imunohistokimia organ hepar pada kelompok tikus normal dan kelompok tikus perlakuan. Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental dengan *posttest control* desain.

3.2 Etika Penelitian

Etika penelitian ini diperoleh dari Komite Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara dengan Nomer Surat: 1322/KEPK/FKUMSU/2024.

3.3 Waktu dan Tempat Penelitian

Penelitian ini dilakukan pada bulan Oktober 2024 hingga Januari 2025 yang bertempat di:

1. Laboratorium Hewan Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara untuk melakukan persiapan, perlakuan, terminasi dan mengambil sampel.
2. Laboratorium Biokimia Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara untuk membuat ekstrak etanol kopi ceri.
3. Laboratorium Patologi Anatomi Universitas Sumatera Utara untuk membuat preparat histologi dan menilai histopatologi hepar tikus dan imunohistokimia IL-6 di hepar tikus.

3.4 Sampel Penelitian

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

$$(n-1)(7-1) \geq 15 \quad (n-1)6 \geq 15$$

$$6n-6 \geq 15$$

$$n \geq 21/6 \quad n \geq 3,5 \quad n=4$$

Berdasarkan perhitungan rumus 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 *simple random sampling* (acak). 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 175-200g, aktif dan KGD dalam batas normal. Jumlah sampel perkelompok adalah 4 ekor (Tabel 3.1).

Tabel 3.1 Pembagian kelompok hewan coba tikus model DMT2

Kelompok 1 (Kontrol normal)	Tikus normal (tikus yang diberi makanan & minum ad libitum).
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 15gram/hari/oral + aquadest
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 etanol kopi ceri 100 mg/ hari/oral
Kelompok 7	Tikus normal + streptozotosin 30mg/kgBB/dosis tunggal/intraperitoneal + pakan tinggi lemak 15 gram/hari/oral + ekstrak etanol kopi ceri 200 mg/ hari/oral

3.5 Variabel Penelitian

3.5.1 Variabel Independen

Variabel independent pada penelitian adalah ekstrak etanol kopi ceri dengan konsentrasi 100 dan 200 mg/hari/oral dan pengukuran kadar glukosa darah.

3.5.2 Variabel Dependen

Variabel dependent pada penelitian ini adalah gambaran histopatologi hepar dan ekspresi IL-6 di hepar tikus model DMT2.

3.6 Definisi Operasional

Variabel	Definisi	Alat Ukur	Hasil Ukur	Skala Ukur
Ekstrak Etanol Kopi Ceri	Bahan yang dibuat dari kopi ceri yang di ekstrak dengan cara maserasi dengan pelarut 70(%) hingga didapatkan pasta	Timbangan digital	Ekstrak etanol kopi ceri dengan dosis 100mg/ hari/oral dan 200mg/hari/oral	Rasio
Ekspresi IL-6	IL-6 ditandai dengan warna coklat pada hepar setelah inkubasi primary Ab terhadap IL-6 dan rangkaian deteksi	Pewarnaan Immunohistokimia indirek	<i>Skor Allred</i> Skor 0–1: Tidak ada 2–3: Ringan; 4–6: Sedang 7–8: Berat	Ordinal
Histopatologi Hepar	Gambaran kerusakan struktur sel hepatosit pada tikus model DMT2 dengan Pewarnaan HE	Pemeriksaan slide dengan mikroskop	<i>Metode skoring Utomo et. al</i> Skor 0: Tidak terjadi kerusakan hepatosit Skor 1: Kerusakan hepatosit mencapai 0,1-5% Skor 2: Kerusakan hepatosit mencapai 6-25% Skor 3: Kerusakan hepatosit mencapai 50% Skor 4: Kerusakan hepatosit mencapai lebih dari 50%	Ordinal

3.7 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) Mold
 - f) *Tissue cassette* blok dan *microtome blade*
 - g) Lampu spiritus
 - h) Label untuk memasang nomer registrasi
4. Alat untuk pemotongan dengan mikrotom
 - a) Mikrotom Thermo Scientific
 - b) *Water bath*
 - c) Kaca objek
 - d) Pensil kaca
 - e) Kaca pembersih
 - f) Jarum
 - g) Map karton
5. Alat untuk inkubasi
 - a) Hot plate
 - b) Kertas merang
6. Alat untuk pewarnaan otomatis Shandon Varistain 24-4
7. Mikroskop cahaya merk Olympus CX22
8. Optilab

b. Bahan

1. Mentega putih
2. Pakan tinggi lemak
3. Pakan standar
4. Sekam
5. Air
6. Cairan *Neutral Buffered* Formalin 10% untuk fiksasi
7. Alkohol
8. Bahan untuk pemrosesan jaringan :
 - a) Alkohol 70%, 80%, 95%, Absolut I, absolut II, absolut III
 - b) Xylol I, II, III
 - c) 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 hematoxylin
 - b) Larutan Eosin
 - c) Alkohol 100%, 95%, 80%, 70%
 - d) Xylol
 - e) Entelan
11. Bahan imunohistokimia
 - a) Mouse reactive anti-IL-6 primary antibody (ABIN7427093, *Company: Antibodies Online*)

3.8 Prosedur Penelitian

3.8.1 Prosedur Maserasi Ekstrak etanol kopi ceri

Kopi ceri yang diperoleh dan dikeringkan hingga kadar air $\pm 10\%$ kemudian disangrai ringan, lalu dihaluskan menggunakan blender hingga menjadi serbuk kasar. Sebanyak 100 g serbuk kopi dimaserasi dengan 500 mL etanol 70% dalam erlenmeyer tertutup, kemudian disimpan selama 3×24 jam pada suhu ruang dan dikocok sesekali. Setelah itu, larutan disaring menggunakan kertas saring Whatman No. 1. Filtrat yang diperoleh diuapkan menggunakan *rotary evaporator* pada suhu 40–50 °C hingga diperoleh ekstrak kental. Ekstrak disimpan dalam botol gelap pada suhu 4 °C (lampiran 7).

3.8.2 Pembuatan Tikus Model Diabetes Melitus Tipe 2

a. Aklimatisasi

Sebanyak 42 ekor tikus dipilih secara acak, dengan akses bebas terhadap makanan dan minuman. Tikus dibiarkan untuk penyesuaian terhadap suatu lingkungan (aklimatisasi) selama 7 hari.

b. Induksi Hiperglikemia

Untuk menginduksi DMT2, kelompok 2, 4, 5, 6 dan 7 diberikan injeksi STZ intraperitoneal (30 mg/kg berat badan).

c. Pemberian Pakan Tinggi Lemak

Untuk menginduksi DMT2, tikus pada kelompok 3, 4, 5, 6 dan 7 menerima pakan tinggi lemak selama 4 minggu, yang terdiri dari 15,5% protein, 38,8% lemak, dan 45,7% karbohidrat berdasarkan kalori.

3.8.3 Terminasi Tikus

Tikus pada penelitian diterminasi dengan cara menggunakan campuran ketamine 35 mg/kgBB dan xylazine 5mg/kgBB. Setelah diterminasi, kemudian dilakukan pengambilan darah dan organ hepar pada setiap tikus. Organ-organ ini kemudian disimpan dalam cairan *neutral buffered formalin* 10% untuk persiapan pembuatan preparat histologi.

3.8.4 Pembuatan Preparat Histologi

Teknik pengambilan sampel histologi yaitu dengan cara mengambil hepar dari tikus yang sebelumnya sudah diterminasi dan abdomen dibuka. Setelah pengambilan organ, sampel difiksasi selama 24 jam dalam larutan *Neutral Buffered Formalin* 10%. Setelah direndam dalam larutan *neutral buffered formalin* 10% selama 24 jam, organ hepar direndam menggunakan alkohol 70%. Organ hepar kemudian dikirim ke bagian Laboratorium Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara untuk pembuatan preparat histologi. Setelah hepar diterima maka dilakukan beberapa proses hingga terbentuk preparat yang diinginkan. Preparat yang ada selanjutnya dilakukan beberapa pemeriksaan, tahapannya adalah sebagai berikut:

a. Pemeriksaan Makroskopis

Pemeriksaan makroskopis dilakukan oleh ahli patologi anatomi atau residen dan dibantu oleh petugas laboratorium. Persiapan pewarnaan slide jaringan hepar dengan hematoksilin dan eosin yang telah selesai kemudian diperiksa di bawah mikroskop. Ahli patologi anatomi yang berpengalaman mengevaluasi bagian dan tingkat keparahan histologis kerusakan hepar dinilai menggunakan metode skor utomo *et al* yang dinilai dari 0 hingga 4 (Tabel 3.2).

Tabel 3.2 Kriteria Kerusakan Hepar menggunakan Skor Utomo *et al*⁸⁵

Skor	Kriteria
0	Tidak terjadi kerusakan hepatosit
1	Kerusakan hepatosit mencapai 0,1-5%
2	Kerusakan hepatosit mencapai 6-25%
3	Kerusakan hepatosit mencapai 50%
4	Kerusakan hepatosit mencapai > 50%

Untuk penilaian kerusakan hepar, observer melakukan penilaian pada 5 lapangan pandang dalam pembesaran 100x.

3.8.5 Proses Imunohistokimia

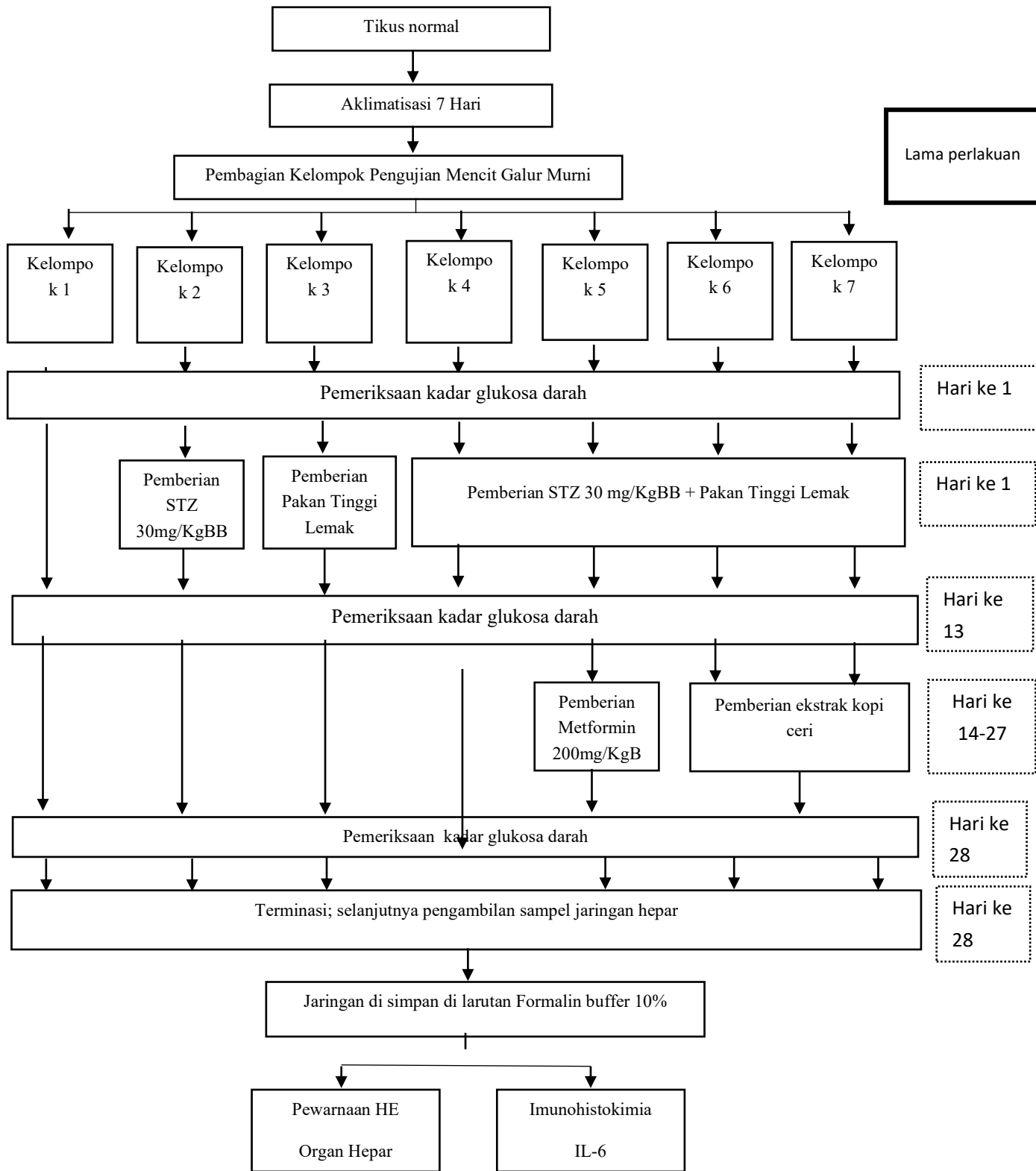
Ekspresi sitokin proinflamasi interleukin 6 (IL-6) pada jaringan hepar diuji menggunakan metode pewarnaan imunohistokimia (IHC). Preparat ditetesi dengan

antibodi primer anti-IL-6 reaktif mencit (No. Katalog: ABIN7427093, *Company: Antibodies Online*), dan BSA yang dicampurkan dengan perbandingan 1:1000 lalu diinkubasi selama 1 jam. Setelah itu preparat dicuci menggunakan *Phosphat Buffer Saline* (PBS). Persiapan pewarnaan antibodi sekunder dilakukan dengan mencampurkan antibodi sekunder antitikus berlabel *Flourescein Isothiocyanate* (FITC), antibodi sekunder anti-mencit berlabel rhodamin, dan *Bovine Serum Albumin* (BSA) dengan perbandingan 1:1:1500 kemudian diinkubasi selama 1 jam. Preparat kemudian dicuci menggunakan PBS dikeringkan dengan tissue pada bagian tepinya, lalu ditutup menggunakan kaca penutup. Preparat yang sudah diwarnai menggunakan metode IHC double staining tersebut diamati dibawah mikroskop cahaya (FSX 100, Olympus, Jepang) untuk diukur intensitasnya.

3.9 Analisis Data

Analisis statistik dilakukan dengan menggunakan program komputer *Statistical Program Service Solution* (SPSS) versi 29 untuk Windows (*SPSS Inc., Illinois, AS*). Data di uji Kruskal Wallis, selanjutnya di uji post hoc Mann-Whitney U dilakukan untuk mengetahui perbedaan antar kelompok. Signifikansi ditentukan bila $p < 0.05$

3.10 Alur Penelitian



Gambar 3.1 Alur Penelitian

BAB IV

HASIL DAN PEMBAHASAN

4.1 Hasil Penelitian

Penelitian ini dilakukan selama 4 bulan, yaitu dimulai dari bulan Oktober 2024 hingga Januari 2025. Jumlah sampel 28 ekor tikus sesuai dengan kriteria inklusi dan kriteria eksklusi. Pengumpulan data dilakukan pada semua sampel penelitian.

4.1.1 Kadar Glukosa Darah Tikus Model DMT2

Hasil pemeriksaan kadar glukosa darah tikus model DMT2 pada semua sampel di setiap kelompok (Tabel 4.1).

Tabel. 4.1 Rerata Hasil KGD Tikus

Kelompok	n	Rerata	p-value
1	4	108.2	
2	4	195.2	
3	4	122.5	
4	4	254.7	<0.001*
5	4	130.5	
6	4	128.2	
7	4	126.0	

*Nilai $p < 0.05$, data tidak terdistribusi normal.

Hasil KGD tikus dari 28 sampel menunjukkan bahwa pada kelompok 4 (STZ dengan Pakan Tinggi Lemak) didapatkan hasil rerata paling tinggi 254.7 dibandingkan kelompok lain. Pada kelompok 2 (STZ) didapatkan rerata hasil 195.2, menandakan bahwa dengan induksi STZ kadar glukosa darah tikus meningkat. Pada kelompok 3 (Pakan Tinggi Lemak) didapatkan rerata hasil 122.5 lebih tinggi dari kelompok normal yang didapatkan rerata hasil 108.2. Hasil KGD dari kelompok perlakuan juga mengalami penurunan, kelompok 4 perlakuan dengan metformin didapatkan penurunan kadar glukosa darah dan didapatkan rerata hasil 130.5, serta

kelompok 6 dan 7 yang diberi perlakuan memberikan penurunan KGD dengan hasil rerata 128.2 dan 126.0 yang menandakan ekstrak etanol kopi ceri dengan dosis tinggi mampu menurunkan KGD tikus model DMT2 secara signifikan.

4.1.2 Gambaran Histopatologi dari Organ Hepar

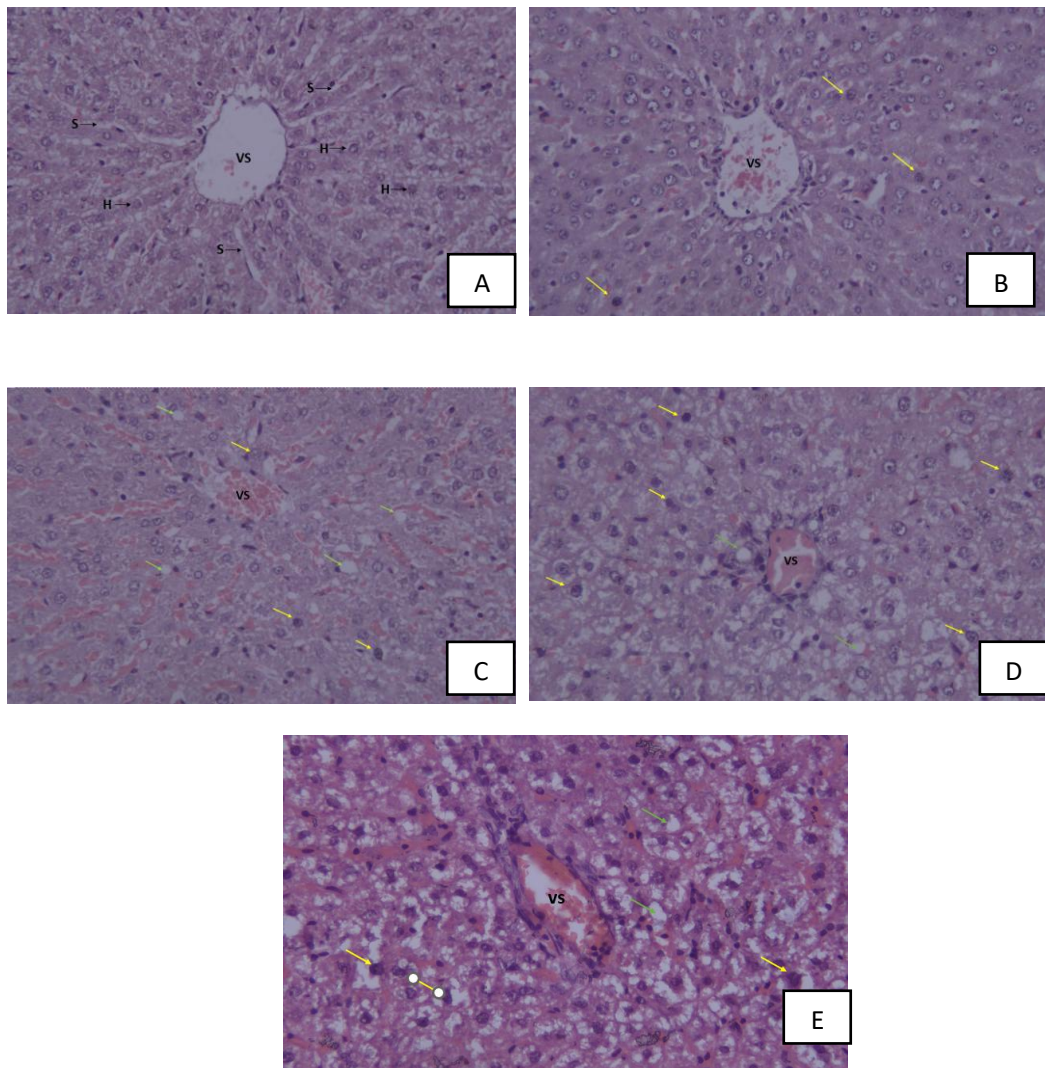
Hasil penilaian kerusakan hepar tikus model DMT2 pada semua sampel di setiap kelompok (Tabel 4.2).

Tabel 4.2 Rerata Hasil Skoring Kerusakan Hepar

Kelompok	Rerata Kerusakan Hepar	p-value
1	0.00	
2	2.25	
3	3.00	
4	4.00	0.000*
5	2.00	
6	2.25	
7	1.25	

Tabel 4.2 menunjukkan bahwa kerusakan hepar paling tinggi ada pada kelompok 4 ($p < 0.05$) yang menandakan adanya perbedaan yang signifikan dengan kelompok 4. Pada kelompok perlakuan K5 didapatkan rerata 2.00 sedangkan dibanding dengan K6 dan K7 kerusakan hepar jauh lebih rendah dengan rerata K6 hasilnya 2.25 dan K7 hasilnya 1.25.

Metode pewarnaan Hematoksilin-Eosin (HE) digunakan dalam penelitian ini untuk mengamati perubahan histopatologi pada jaringan hepar tikus setelah diberikan berbagai perlakuan. Pewarnaan HE memungkinkan visualisasi detail struktur seluler, termasuk kerusakan hepatosit, peradangan, dan perubahan morfologi jaringan (Gambar 4.1) akibat diabetes melitus serta efek terapi yang diberikan.



Gambar 4.1 Gambaran Histopatologi Kerusakan Hepar

Gambaran histopatologi hepar dijumpai hepatosit (H), sinusoid (S), vena sentralis (VS), nekrosis sel hepatosit (panah kuning) berupa piknotik, karyoreksis, degenerasi lipid (panah hijau). (A) Skor 0 tampak pada kelompok normal, (B) Skor 1 tampak pada perlakuan (K5 dan K7) menandakan kerusakan hepar yang tampak sebesar 0,1-5%, (C) Skor 2 tampak pada K6 menandakan kerusakan hepar sebesar 6-25%, (D) Skor 3 tampak pada K2 dan K3 menunjukkan Kerusakan hepar mencapai 50%, (E) Skor 4 tampak pada K4 menunjukkan kerusakan hepar >50 %, (H) hepatosit, (S) sinusoid, (VS) vena sentralis, nekrosis sel hepatosit (panah kuning) berupa piknotik, karyoreksis, degenerasi lipid (panah hijau), Pewarnaan HE. Pembesaran 100x.

Setelah dilakukan penilaian skoring kerusakan hepar oleh observer, selanjutnya dilakukan uji *Cohen's Kappa* untuk mengetahui tingkat kesepakatan antara dua observer yang dapat dilihat pada tabel 4.3.

Tabel 4.3 Penilaian Histopatologi Kerusakan Hepar

Kelompok	Observer Histopatologis		Kappa-value	p-value
	Observer 1	Observer 2		
1	0.00	0.00	0.667	0.00
2	2.25	2.25		
3	2.00	2.00		
4	4.00	4.25		
5	3.75	3.50		
6	3.25	3.00		
7	2.00	2.25		

Tabel 4.3 menunjukkan bahwa tingkat kesepakatan antara dua observer dalam menilai histopatologi memiliki nilai kappa sebesar 0.667, yang mengindikasikan kesepakatan substansional. Nilai ini menunjukkan bahwa kedua observer memiliki tingkat konsistensi yang sangat tinggi dalam penilaiannya. Nilai p-value <0.05 mengindikasikan bahwa kesepakatan antar-observer ini sangat signifikan secara statistik, 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 histopatologi hewan uji.

4.1.3 Gambaran Imunohistokimia Ekspresi IL-6 di Organ Hepar

Berdasarkan hasil pemeriksaan imunohistokimia untuk menilai ekspresi IL-6 dapat dilihat pada tabel 4.2.

Tabel 4.4 Rerata Ekspresi IL-6 di Hepar

Kelompok	Rerata Ekspresi IL-6	p-value
1	2.50	0.000
2	22.63	
3	13.75	
4	26.38	
5	11.00	
6	16.50	
7	8.71	

*Uji Kruskal Wallis didapatkan hasil signifikan, p-value <0.05

Tabel 4.4 Hasil uji Kruskal Wallis didapatkan perbedaan yang bermakna dikarenakan hasil p-value <0.05. Kelompok 1 didapatkan rerata terendah (2.50), menunjukkan ekspresi IL-6 paling rendah. Kelompok 2 memiliki rerata tinggi (22.63). Kelompok 3 menunjukkan peningkatan IL-6 dengan rerata (13.75). Kelompok 4 memiliki rerata tertinggi (26.38), meningkat hampir 9 kali. Kelompok

5 menunjukkan penurunan IL-6 dengan rerata hasil 11.00. Kelompok 6 memiliki rerata 16.50, menunjukkan penurunan IL-6 dibanding kelompok 4, tetapi masih lebih tinggi dibanding kelompok metformin. Kelompok 7 memiliki rerata 8.71, lebih rendah dibanding kelompok metformin.

Selanjutnya untuk mengetahui rerata kelompok yang berbeda maka dilakukan uji lanjut (post hoc test) dengan menggunakan uji Mann Whitney.

4.1.3 Perbandingan Ekspresi IL-6 pada Kelompok Tikus Model DMT2

Penelitian ini dilakukan untuk melihat perbedaan hasil ekspresi IL-6 pada setiap kelompok.

Tabel 4.5 Rerata Perbandingan Ekspresi IL-6 di Hepar

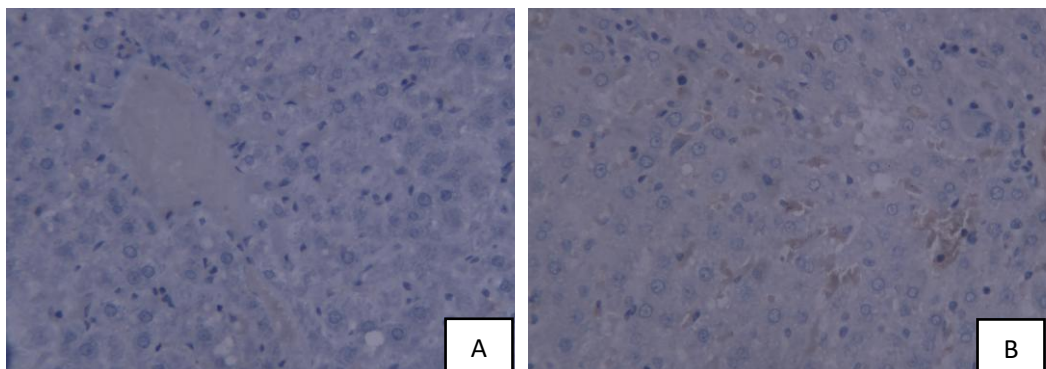
Kelompok	Ekspresi IL-6	
	Rerata	<i>p-value</i>
K1 vs K2	2.50 vs 6.50	0.019
K1 vs K3	2.50 vs 6.50	0.019
K1 vs K4	2.50 vs 6.50	0.019
K1 vs K5	2.50 vs 6.50	0.018
K1 vs K6	2.50 vs 6.50	0.018
K1 vs K7	2.50 vs 6.50	0.019
K2 vs K3	6.50 vs 2.50	0.019
K2 vs K4	2.63 vs 6.38	0.027
K2 vs K5	6.50 vs 2.50	0.019
K2 vs K6	6.50 vs 2.50	0.019
K2 vs K7	6.50 vs 2.50	0.019
K3 vs K4	2.50 vs 6.50	0.190
K3 vs K5	5.25 vs 3.75	0.343
K3 vs K6	3.75 vs 5.25	0.343
K3 vs K7	5.75 vs 3.25	0.129
K4 vs K5	6.50 vs 2.50	0.190
K4 vs K6	6.50 vs 2.50	0.190
K4 vs K7	6.50 vs 2.50	0.190
K5 vs K6	3.00 vs 6.00	0.061
K5 vs K7	5.25 vs 3.75	0.343
K6 vs K7	6.25 vs 2.75	0.036

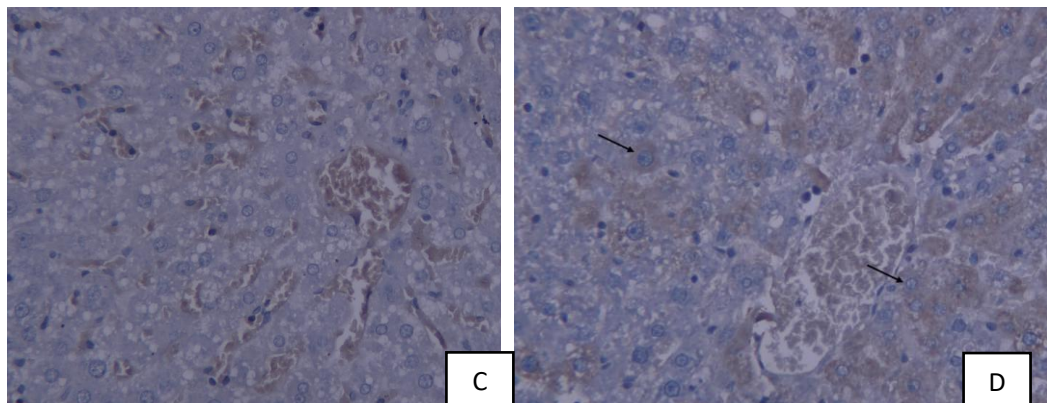
Keterangan: K1: Tikus Normal. K2: Tikus normal + streptozotosin 30mg/kgBB/dosis tunggal /intraperitoneal. K3: Tikus normal + pakan tinggi lemak

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 etanol kopi ceri 100 mg/ hari/oral. K7: Tikus normal + streptozotosin 30mg/kgBB/dosis tunggal /intraperitoneal + pakan tinggi lemak 15 gram per hari + ekstrak etanol kopi ceri 200 mg/ hari/oral.

Tabel 4.5 menunjukkan bahwa terdapat perbedaan signifikan ($p < 0.05$) antara kelompok kontrol normal (K1) dan seluruh kelompok perlakuan lainnya (K2-K7), yang menandakan adanya peningkatan IL-6 akibat induksi diabetes dan diet tinggi lemak. Selain itu, kelompok diabetes tanpa pengobatan (K2 dan K4) memiliki ekspresi IL-6 yang lebih tinggi dibanding kelompok lainnya, dengan p-value yang signifikan saat dibandingkan dengan kelompok kontrol (K1). Perbandingan antara kelompok yang menerima terapi (K5, K6, dan K7) menunjukkan bahwa kelompok kopi ceri 200 mg/kgBB (K7) memiliki penurunan IL-6 yang signifikan dibanding kelompok tanpa terapi (K4) dan kelompok kopi ceri dosis lebih rendah (K6), dengan p-value 0.036 untuk K6 vs K7. Hal ini mengindikasikan bahwa ekstrak etanol kopi ceri dosis tinggi memiliki efek antiinflamasi yang lebih kuat dibandingkan dosis rendah. Sementara itu, perbedaan antara kelompok terapi metformin (K5) dan kopi ceri dosis tinggi (K7) tidak menunjukkan perbedaan yang signifikan ($p = 0.343$), yang mengindikasikan bahwa efek kopi ceri dosis tinggi dalam menurunkan IL-6 hampir setara dengan metformin.

Secara keseluruhan, hasil ini menunjukkan bahwa ekstrak etanol kopi ceri, terutama pada dosis 200 mg/kgBB, memiliki potensi yang signifikan dalam menurunkan ekspresi IL-6 pada tikus model DMT2 yang dapat dilihat pada Gambar 4.2.





Gambar 4.2 Ekspresi IL-6 di Hepar

Keterangan: Bagian hepar yang diwarnai dengan imunohistokimia untuk IL6 menunjukkan ekspresi IL6 yang padat sebagai pewarnaan sitoplasma kecoklatan pada hepatosit (panah hitam). (A) mewakili K1 (normal) menunjukkan skor 0-1 yang menandakan bahwa ekspresi IL-6 negatif, (B) mewakili kelompok perlakuan (K5, K7) menunjukkan skor 2-3 yang menandakan bahwa ekspresi IL-6 ringan, (C) mewakili K2, K3, K6 menunjukkan skor 4-6 menandakan ekspresi IL-6 sedang, (D) mewakili K4 menunjukkan skor 7-8 menandakan ekspresi IL-6 yang kuat.

Data yang didapatkan kemudian dilakukan uji *Cohen's Kappa* untuk menentukan nilai kesepakatan antara dua pengamat dalam menilai ekspresi IL-6 pada proses imunohistokimia pada organ hepar tikus model DMT2.

Tabel 4.6 Hasil Penilaian Imunohistokimia Ekspresi IL-6

Kelompok	Observer Allred IL-6		Kappa-value	p-value
	Observer 1	Observer 2		
1	0.00	0.00	0.533	0.000
2	2.25	2.25		
3	2.00	2.00		
4	5.00	5.50		
5	4.00	3.75		
6	3.25	3.00		
7	1.00	1.00		

Tabel 4.6 menunjukkan bahwa tingkat kesepakatan antara dua observer dalam menilai IL-6 uji memiliki nilai kappa sebesar 0.533, 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 IL-6 hewan uji.

4.2 Pembahasan

Pada penilaian histopatologi kerusakan hepar didapatkan hasil dari gambaran histopatologi kelompok perlakuan mengalami perbaikan dibandingkan dengan kelompok positif, kerusakan hepar minimal mungkin masih ada tapi lebih rendah dengan kelompok positif. Perbandingan antara kelompok perlakuan didapatkan hasil yang signifikan pada dosis ekstrak yang paling tinggi. Pada kelompok perlakuan dengan metformin juga mengalami perbaikan namun tidak sebaik dengan ekstrak 200mg. Jadi, jika perbandingan dengan metformin (obat standart) dan ekstrak 200mg sama-sama memiliki efek yang sama dalam perbaikan hepar maka pilihan herbal lebih baik karna toksisitas dari obat sintetis lebih rendah

Inflamasi kronis memainkan peran penting dalam perkembangan DMT2, terutama melalui peningkatan ekspresi sitokin proinflamasi seperti Interleukin-6 (IL-6).⁶¹ Penelitian terbaru menunjukkan bahwa kadar IL-6 yang tinggi berhubungan erat dengan penurunan fungsi ginjal pada pasien DMT2. Dalam studi ini, kelompok kontrol normal (kelompok 1) memiliki rerata IL-6 terendah (2,50), mencerminkan kondisi fisiologis tanpa peradangan. Sebaliknya, kelompok yang diinduksi streptozotosin (STZ) dosis tunggal (30 mg/kgBB) (kelompok 2) menunjukkan peningkatan signifikan dalam ekspresi IL-6 (rerata 22,63), sejalan dengan temuan bahwa STZ dapat merusak sel beta pankreas, menyebabkan hiperglikemia, dan memicu respons inflamasi sistemik.⁶²

Diet tinggi lemak juga berkontribusi terhadap peningkatan inflamasi, sebagaimana terlihat pada kelompok 3 (rerata 13,75). Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa konsumsi kopi jangka panjang, yang kaya akan senyawa bioaktif, dapat menurunkan risiko DMT2 dan komplikasinya.⁶³ Kombinasi STZ dan diet tinggi lemak (kelompok 4, rerata 26,38) menghasilkan ekspresi IL-6 tertinggi dalam penelitian ini, menunjukkan bahwa DMT2 yang tidak terkontrol dapat memperburuk inflamasi sistemik.

Sebagai terapi standar, metformin (kelompok 5, rerata 11,00) terbukti mampu menurunkan ekspresi IL-6 secara signifikan. Efek antiinflamasi juga diamati pada kelompok yang diberi ekstrak etanol kopi ceri (kelompok 6; rerata 16,50 dan kelompok 7; rerata 8,71). Senyawa bioaktif dalam kopi, seperti asam klorogenat dan trigonelin, diketahui memiliki efek antioksidan dan antiinflamasi yang dapat meningkatkan sensitivitas insulin. Menariknya, kelompok yang menerima ekstrak etanol kopi ceri dosis 200 mg/kgBB (kelompok 7, rerata 8,71) menunjukkan ekspresi IL-6 yang lebih rendah dibandingkan dengan metformin, mengindikasikan potensi ekstrak etanol kopi ceri sebagai agen antiinflamasi yang efektif. Dengan demikian, hasil penelitian ini mendukung hipotesis bahwa ekstrak etanol kopi ceri berpotensi sebagai terapi alternatif dalam menekan inflamasi yang terkait dengan resistensi insulin pada DMT2.

Interleukin-6 (IL-6) adalah sitokin proinflamasi yang berperan penting dalam patogenesis DMT2. Peningkatan kadar IL-6 sering dikaitkan dengan resistensi insulin dan komplikasi kardiovaskular serta ginjal pada pasien DMT2.⁶⁴ Dalam penelitian ini, analisis ekspresi IL-6 pada berbagai kelompok perlakuan menunjukkan perbedaan yang signifikan. Kelompok kontrol normal (K1) memiliki ekspresi IL-6 terendah, sementara kelompok yang diinduksi diabetes tanpa pengobatan (K2 dan K4) menunjukkan peningkatan ekspresi IL-6 yang signifikan. Hal ini sejalan dengan temuan bahwa pasien DMT2 memiliki kadar IL-6 yang lebih tinggi dibandingkan individu sehat.⁶⁵

Pemberian metformin pada kelompok K5 berhasil menurunkan ekspresi IL-6 secara signifikan. Metformin dikenal memiliki efek antiinflamasi yang dapat mengurangi kadar IL-6 pada pasien DMT2.⁶⁵ Menariknya, pemberian ekstrak etanol kopi ceri pada dosis 200 mg/kgBB (K7) menunjukkan penurunan ekspresi IL-6 yang lebih signifikan dibandingkan dosis 100 mg/kgBB (K6). Meskipun penelitian spesifik mengenai efek ekstrak etanol kopi ceri terhadap IL-6 pada model DMT2 masih terbatas, beberapa studi telah melaporkan bahwa senyawa polifenol dalam kopi memiliki sifat antiinflamasi yang dapat berkontribusi pada penurunan kadar IL-6.⁶⁵

Secara keseluruhan, hasil penelitian ini mengindikasikan bahwa ekstrak etanol kopi ceri, terutama pada dosis 200 mg/kgBB, memiliki potensi sebagai agen antiinflamasi dalam pengelolaan DMT2, dengan efektivitas yang mendekati metformin dalam menurunkan ekspresi IL-6. Namun, diperlukan penelitian lebih lanjut untuk mengkonfirmasi temuan ini dan memahami mekanisme kerja ekstrak etanol kopi ceri dalam modulasi respon inflamasi pada DMT2.

Berdasarkan hasil imunohistokimia (IHK) IL-6 pada jaringan hepar tikus yang ditampilkan dalam Gambar 4.2, dapat diamati bahwa ekspresi IL-6 bervariasi di antara kelompok perlakuan. Kelompok normal (K1) menunjukkan ekspresi IL-6 yang sangat rendah atau tidak terdeteksi (skor 0), baik pada perbesaran 100x maupun 200x. Hal ini mengindikasikan bahwa jaringan hepar dalam kondisi normal tanpa adanya inflamasi signifikan. Temuan ini sejalan dengan penelitian terbaru yang menyatakan bahwa IL-6 merupakan salah satu biomarker utama dalam inflamasi hepar, di mana kadar rendah IL-6 mengindikasikan jaringan yang sehat tanpa adanya stres oksidatif atau gangguan metabolik.⁶⁶

Pada kelompok yang diinduksi diabetes (K2 dan K4), terjadi peningkatan ekspresi IL-6 yang ditandai dengan pewarnaan yang lebih intens dibandingkan kelompok kontrol. Kelompok K2 (STZ tanpa terapi) memiliki ekspresi IL-6 dengan skor +1, sementara kelompok K4 (STZ dengan diet tinggi lemak) menunjukkan ekspresi IL-6 yang lebih tinggi dengan skor +3, yang menegaskan bahwa kombinasi hiperglikemia dan diet tinggi lemak meningkatkan peradangan pada jaringan hepar. Hal ini sejalan dengan penelitian terbaru yang menunjukkan bahwa DMT2 yang tidak terkontrol dapat meningkatkan produksi IL-6 sebagai respons terhadap stres oksidatif dan resistensi insulin, yang berkontribusi terhadap inflamasi sistemik dan disfungsi hepatosit.⁶⁷

Pada kelompok yang menerima metformin (K5), ekspresi IL-6 tetap tinggi dengan skor +3. Meskipun metformin dikenal memiliki efek antiinflamasi, dalam penelitian ini ekspresi IL-6 pada jaringan hepar masih menunjukkan tanda peradangan yang signifikan. Hal ini mungkin berkaitan dengan mekanisme kerja metformin yang lebih berfokus pada regulasi metabolisme glukosa dibandingkan efek langsung terhadap jalur inflamasi IL-6.⁶⁸ Namun, kelompok yang menerima

ekstrak etanol kopi ceri dosis 100 mg/kgBB (K6) menunjukkan penurunan ekspresi IL-6 dengan skor +2, menandakan adanya efek protektif dari kopi ceri terhadap inflamasi hepar.

Menariknya, kelompok yang menerima ekstrak etanol kopi ceri dosis 200 mg/kgBB (K7) menunjukkan ekspresi IL-6 yang sangat rendah (skor 0 pada perbesaran 100x), yang mendekati hasil kelompok kontrol normal. Hal ini menunjukkan bahwa dosis tinggi ekstrak etanol kopi ceri memiliki efek antiinflamasi yang kuat, bahkan lebih baik dibandingkan metformin dalam menurunkan ekspresi IL-6.⁶⁹ Efek ini kemungkinan besar disebabkan oleh kandungan antioksidan dan polifenol dalam kopi ceri yang diketahui mampu menghambat jalur inflamasi melalui regulasi sitokin proinflamasi dan aktivitas enzim antioksidan.⁷⁰

Ekstrak etanol kopi ceri kaya akan polifenol, seperti asam klorogenat, yang memiliki sifat antioksidan dan antiinflamasi.⁷¹ Sebagai antioksidan, polifenol ini berperan dalam menetralkan radikal bebas, mencegah kerusakan oksidatif pada sel-sel hepar (hepatosit), dan mendukung regenerasi jaringan hepar yang rusak.⁷² Selain itu, sifat antiinflamasi polifenol mampu menghambat produksi sitokin proinflamasi, seperti interleukin-6 (IL-6) dan tumor necrosis factor-alpha (TNF- α), sehingga mengurangi peradangan dan kerusakan lebih lanjut pada hepar.⁷³ Meskipun penelitian spesifik mengenai efek ekstrak etanol kopi ceri terhadap IL-6 dan kerusakan hepar pada tikus model DMT2 masih terbatas, studi lain menunjukkan bahwa konsumsi makanan kaya polifenol dapat menurunkan produksi TNF- α dan IL-6, serta meningkatkan kadar interleukin-10 (IL-10), sebuah sitokin antiinflamasi.⁷⁴ Oleh karena itu, ekstrak etanol kopi ceri berpotensi sebagai agen terapeutik dalam mengurangi peradangan dan memperbaiki kerusakan hepar melalui mekanisme antioksidan dan antiinflamasi.⁷⁵

Mekanisme kerja antioksidan dan antiinflamasi dalam memperbaiki kerusakan hepar dan menurunkan kadar interleukin-6 (IL-6) melibatkan berbagai proses penting yang saling berkaitan.⁷⁶ Sebagai antioksidan, senyawa seperti flavonoid dan asam fenolat berperan dalam menetralkan radikal bebas yang dapat menyebabkan stres oksidatif pada sel hepatosit.⁷⁷ Dengan berkurangnya stres

oksidatif, struktur dan fungsi membran sel serta organel di dalamnya dapat terlindungi dari kerusakan lebih lanjut, sehingga mempercepat proses regenerasi jaringan hepar yang rusak.⁷⁸ Selain itu, efek antiinflamasi dari senyawa bioaktif ini bekerja dengan cara menghambat produksi sitokin proinflamasi seperti IL-6, IL-1 β , dan TNF- α yang berperan dalam proses peradangan dan kerusakan jaringan hepar.⁷⁹

Penurunan produksi sitokin ini juga mengurangi aktivitas makrofag yang berkontribusi terhadap peradangan kronis, sehingga mempercepat proses penyembuhan jaringan hepar.⁸⁰ Lebih lanjut, interaksi antara efek antioksidan dan antiinflamasi menciptakan sinergi dalam menekan jalur inflamasi yang dipicu oleh stres oksidatif, yang pada akhirnya dapat menurunkan kadar IL-6 serta memperbaiki fungsi hepar.⁸¹ Dengan demikian, penggunaan senyawa yang memiliki aktivitas antioksidan dan antiinflamasi dapat menjadi strategi efektif dalam mengurangi peradangan, memperbaiki kerusakan hepar, serta menormalkan kembali fungsi hepar pada kondisi yang mengalami gangguan akibat stres oksidatif dan peradangan berlebih.⁸²

Secara keseluruhan, hasil penelitian ini menunjukkan bahwa ekstrak etanol kopi ceri, terutama pada dosis 200 mg/kgBB, berpotensi sebagai terapi alternatif yang efektif dalam mengurangi inflamasi pada jaringan hepar akibat DMT2. Efektivitasnya yang mendekati atau bahkan lebih baik daripada metformin menunjukkan bahwa ekstrak etanol kopi ceri dapat menjadi pilihan terapi yang lebih aman dengan risiko toksisitas yang lebih rendah dibandingkan obat sintesis. Namun, penelitian lebih lanjut masih diperlukan untuk memahami mekanisme kerja ekstrak etanol kopi ceri secara lebih mendalam serta mengevaluasi efek jangka panjangnya terhadap fungsi hepar.

BAB V

KESIMPULAN DAN SARAN

5.1 Kesimpulan

Ekstrak etanol kopi ceri dapat mengurangi kerusakan histopatologi hepar akibat diabetes, dengan dosis 200 mg/kgBB. Efektivitasnya yang sebanding atau bahkan lebih baik dibandingkan metformin menjadikan ekstrak etanol kopi ceri sebagai alternatif terapi herbal yang potensial, dengan toksisitas yang lebih rendah dibandingkan obat sintesis.

Ekstrak etanol kopi ceri berpotensi sebagai agen antiinflamasi yang menurunkan ekspresi IL-6 pada tikus model DMT2 yang diinduksi STZ dan pakan tinggi lemak. Efek antiinflamasi ini bergantung pada dosis, di mana dosis 200 mg/kgBB menunjukkan hasil yang lebih baik dibandingkan metformin.

5.2 Saran

5.2.1 Penelitian Lanjutan

Penelitian lebih lanjut perlu dilakukan untuk mengonfirmasi mekanisme kerja ekstrak etanol kopi ceri dalam mengurangi inflamasi pada jaringan hepar, termasuk studi pada tingkat molekuler untuk melihat jalur spesifik yang terlibat dalam penurunan IL-6.

5.2.2 Uji Klinis pada Manusia

Untuk mendukung potensi ekstrak etanol kopi ceri sebagai terapi alternatif diabetes melitus, diperlukan uji klinis pada manusia guna memastikan efektivitas dan keamanannya, serta untuk menentukan dosis optimal yang dapat digunakan dalam terapi.

5.2.3 Evaluasi Efek Jangka Panjang

Meskipun hasil penelitian ini menunjukkan efek positif dari ekstrak etanol kopi ceri terhadap inflamasi hepar, penelitian jangka panjang masih diperlukan untuk mengevaluasi kemungkinan efek samping atau toksisitas jika digunakan dalam periode yang lebih lama.

5.2.4 Studi Komparatif dengan Terapi Lain

Perbandingan ekstrak etanol kopi ceri dengan agen terapi alami lainnya, seperti kurkumin atau flavonoid dari tanaman lain, dapat membantu menentukan apakah kopi ceri memiliki keunggulan terapeutik yang lebih baik dalam mengatasi inflamasi terkait diabetes.

5.2.5 Aplikasi dalam Pengembangan Obat atau Suplemen

Jika hasil penelitian lebih lanjut menunjukkan efektivitas yang konsisten, ekstrak etanol kopi ceri dapat dikembangkan sebagai suplemen alami atau fitofarmaka untuk membantu pengelolaan DM2 dengan efek samping yang lebih minimal dibandingkan obat sintesis.

5.2.6 Keterbatasan

Keterbatasan dalam penelitian ini disebabkan oleh tidak dilakukan uji fitokimia, yang berperan dalam mengidentifikasi dan mengkarakterisasi senyawa aktif dalam sampel ekstrak. Tanpa uji fitokimia, sulit untuk memastikan komponen bioaktif yang bertanggung jawab terhadap efek yang diamati, sehingga dapat memengaruhi validitas hasil penelitian. Durasi pemberian waktu induksi yang harus diperhitungkan lebih lama untuk mendapatkan hasil kerusakan organ hepar yang maksimal. Oleh karena itu, analisis fitokimia dan lama perlakuan perlu dipertimbangkan pada penelitian selanjutnya, guna memperoleh data yang lebih komprehensif dan mendukung kesimpulan secara ilmiah.

DAFTAR PUSTAKA

1. World Health Organization. Diabetes. Published 2023. Accessed July 9, 2024. https://www.who.int/health-topics/diabetes#tab=tab_1
2. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. 10th ed. International Diabetes Federation; 2021. Accessed July 9, 2024. <https://www.diabetesatlas.org>
3. Khan MAB, Hashim MJ, King JK, Govender RD, Mustafa H, Al Kaabi J. *Epidemiology of type 2 diabetes: global burden of disease and forecasted trends*. Journal of Epidemiology Global Health. 2019;10(1):107. doi:10.2991/jegh.k.191028.001
4. IDF Diabetes Atlas Group. *Update of mortality attributable to diabetes for the IDF Diabetes Atlas: Estimates for the year 2011*. Diabetes Research and Clinical Practice. 2013;100(2):277-279.
5. Wu Y, Ding Y, Tanaka Y, Zhang W. *Risk factors contributing to type 2 diabetes and recent advances in the treatment and prevention*. International Journal of Medical Sciences. 2014;11(11):1185-1200. doi:10.7150/ijms.10001
6. Meigs JB, Cupples LA, Wilson PW. *Parental transmission of type 2 diabetes: The Framingham Offspring Study*. Diabetes. 2000;49(12):2201-2207. doi:10.2337/diabetes.49.12.2201
7. Wondmkun YT. *Obesity, insulin resistance, and type 2 diabetes: Associations and therapeutic implications*. Diabetes Metabolic Syndrome and Obesity. 2020;13:3611-3616. doi:10.2147/DMSO.S275898
8. Banday MZ, Sameer AS, Nissar S. *Pathophysiology of diabetes: An overview*. Avicenna Journal of Medicine. 2020;10(4):174-188. doi:10.4103/ajm.ajm_53_20
9. Galicia-Garcia U, Benito-Vicente A, Jebari S, et al. *Pathophysiology of type 2 diabetes mellitus*. International Journal of Molecular Sciences 2020;21(17):6275. doi:10.3390/ijms21176275
10. Rahman MS, Hossain KS, Das S, et al. *Role of insulin in health and disease: An update*. International Journal of Molecular Sciences. 2021;22(12):6403. doi:10.3390/ijms22126403
11. Asmat U, Abad K, Ismail K. *Diabetes mellitus and oxidative stress—A concise review*. Saudi Pharmaceutical Journal. 2016;24(5):547-553. doi:10.1016/j.jsps.2015.03.013
12. Banday MZ, Sameer AS, Nissar S. *Pathophysiology of diabetes: An overview*. Avicenna Journal of Medicine. 2020;10(4):174-188. doi:10.4103/ajm.ajm_53_20
13. Goyal R. Type 2 diabetes. In: Singhal M, ed. StatPearls. StatPearls Publishing; 2023. Accessed August 6, 2024. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK513253/>

14. Mohamed J, Nazratun Nafizah AH, Zariyantey H, Budin SB. *Mechanisms of diabetes-induced liver damage: the role of oxidative stress and inflammation*. Sultan Qaboos University Medical Journal. 2016;16(2):e132-e141. doi:10.18295/squmj.2016.16.02.002
15. Ghasemi-Dehnoo M, Amini-Khoei H, Lorigooini Z, Rafieian-Kopaei M. *Oxidative stress and antioxidants in diabetes mellitus*. Asian Pacific Journal of Tropical Medicine. 2020;13(10):431. doi:10.4103/1995-7645.291036
16. Oguntibeju OO. *Type 2 diabetes mellitus, oxidative stress, and inflammation*. Advances in Experimental Medicine and Biology. 2019;1083:3-14. doi:10.1007/978-3-319-99220-4_1
17. Doycheva I, Patel N, Peterson M, Loomba R. *Prognostic implication of liver histology in patients with nonalcoholic fatty liver disease in diabetes*. Journal of Diabetes and its Complications. 2013;27(3):293-300. doi:10.1016/j.jdiacomp.2012.10.008
18. Ryan MC, Wilson AM, Slavin J, Best JD, Jenkins AJ, Desmond PV. *Associations between liver histology and severity of the metabolic syndrome in subjects with nonalcoholic fatty liver disease*. Diabetes Care. 2005;28(5):1222-1224. doi:10.2337/diacare.28.5.1222
19. Bilal HM, Riaz F, Munir K, Saqib A, Sarwar MR. *Histological changes in the liver of diabetic rats: A review of the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease in type 1 diabetes mellitus*. Cogent Med. 2016;3(1):1275415. doi:10.1080/2331205X.2016.1275415
20. Papatheodorou K, Banach M, Bekiari E, Rizzo M, Edmonds M. *Complications of diabetes 2017*. Journal of Diabetes Research. 2018;2018:3086167. doi:10.1155/2018/3086167
21. Rehman K, Akash MSH, Liaqat A, Kamal S, Qadir MI, Rasul A. *Role of interleukin-6 in development of insulin resistance and type 2 diabetes mellitus*. Critical Reviews in Eukaryotic Gene Expression. 2017;27(3):229-236. doi:10.1615/CritRevEukaryotGeneExpr.2017019712
22. Akbari M, Hassan-Zadeh V. *IL-6 signalling pathways and the development of type 2 diabetes*. Inflammopharmacology. 2018;26(3):685-698. doi:10.1007/s10787-018-0458-0
23. Qu D, Liu J, Lau CW, Huang Y. *IL-6 in diabetes and cardiovascular complications*. British Journal of Pharmacology. 2014;171(15):3595-3603. doi:10.1111/bph.12713
24. Wang C, Guan Y, Yang J. *Cytokines in the progression of pancreatic β -cell dysfunction*. International Journal of Endocrinology. 2010;2010:515136. doi:10.1155/2010/515136

25. Harder-Lauridsen NM, Krogh-Madsen R, Holst JJ, et al. *Effect of IL-6 on insulin sensitivity in patients with type 2 diabetes*. American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism. 2014;306(7):E769-E778. doi:10.1152/ajpendo.00571.2013
26. Esquivel P, Jiménez VM. *Functional properties of coffee and coffee by-products*. Food Research International. 2012;46(2):488-495. doi:10.1016/j.foodres.2011.05.028
27. 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*. F1000Research. 2023;12:12. doi:10.12688/f1000research.126762.2
28. 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 (Basel). 2023;13(1):10. doi:10.3390/antiox13010010
29. Zhu S, Wang C, Meng ZX. *Coffee pulp improves glucose and lipid metabolism disorder in high-fat diet-induced diabetic mice*. Metabolism Open. 2024;23:100303. doi:10.1016/j.metop.2024.100303
30. Mohamed AI, Erukainure OL, Salau VF, Islam MS. *Impact of coffee and its bioactive compounds on the risks of type 2 diabetes and its complications: A comprehensive review*. Diabetes and Metabolic Syndrome: Clinical Research and Reviews. 2024;18(7):103075. doi:10.1016/j.dsx.2024.103075
31. 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
32. Bhupathiraju SN, Pan A, Malik VS, et al. *Caffeinated and caffeine-free beverages and risk of type 2 diabetes*. The American Journal of Clinical Nutrition. 2013;97(1):155-166. doi:10.3945/ajcn.112.048603
33. 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
34. Awwad S, Issa R, Alnsour L, Albals D, Al-Momani I. *Quantification of caffeine and chlorogenic acid in green and roasted coffee samples using HPLC-DAD and evaluation of the effect of degree of roasting on their levels*. Molecules. 2021;26(24):7502. doi:10.3390/molecules26247502

35. Yan Y, Zhou X, Guo K, Zhou F, Yang H. *Use of chlorogenic acid against diabetes mellitus and its complications*. Journal of Immunology Research. 2020;2020:9680508. doi:10.1155/2020/9680508
36. Nemzer B, Abshiru N, Al-Taher F. *Identification of phytochemical compounds in Coffea arabica whole coffee cherries and their extracts by LC-MS/MS*. Journal of Agricultural and Food Chemistry. 2021;69(11):3430-3438. doi:10.1021/acs.jafc.0c05937
37. Van der Werf R, Walter C, Bietiger W, et al. *Beneficial effects of cherry consumption as a dietary intervention for metabolic, hepatic, and vascular complications in type 2 diabetic rats*. Cardiovascular Diabetology. 2018;17(1):104. doi:10.1186/s12933-018-0744-6
38. DeFronzo RA, Ferrannini E, Groop L, et al. Type 2 diabetes mellitus. Nat Rev Dis Primers. 2015;1(1):15019. doi:10.1038/nrdp.2015.19
39. Galicia-Garcia U, Benito-Vicente A, Jebari S, et al. *Pathophysiology of type 2 diabetes mellitus*. International Journal of Molecular Sciences. 2020;21(17):6275. doi:10.3390/ijms21176275
40. American Diabetes Association. *Diagnosis and classification of diabetes mellitus*. Diabetes Care. 2014;37(suppl 1):S81-S90. doi:10.2337/dc14-S081
41. Zheng Y, Ley SH, Hu FB. *Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications*. Nature Reviews Endocrinology. 2018;14(2):88-98. doi:10.1038/nrendo.2017.151
42. PERKENI. *Pedoman Pengelolaan dan Pencegahan Diabetes Mellitus Tipe 2 Dewasa di Indonesia*. PB PERKENI; 2021.
43. Lu X, Xie Q, Pan X, et al. *Type 2 diabetes mellitus in adults: pathogenesis, prevention, and therapy*. Signal Transduction and Targeted Therapy. 2024;9(1):262. doi:10.1038/s41392-024-01951-9.
44. Schmidt-Arras D, Rose-John S. *IL-6 pathway in the liver: from physiopathology to therapy*. Journal of Hepatology. 2016;64(6):1403-1415. doi:10.1016/j.jhep.2016.02.004
45. Stanimirovic J, Radovanovic J, Banjac K, et al. *Role of C-reactive protein in diabetic inflammation*. Mediators of Inflammation. 2022;2022:3706508. doi:10.1155/2022/3706508.
46. Phosat C, Panprathip P, Chumpathat N, et al. *Elevated C-reactive protein, interleukin-6, tumor necrosis factor-alpha, and glycemic load associated with type 2 diabetes mellitus in rural Thais: a cross-sectional study*. BMC Endocrine Disorders. 2017;17(1):44. doi:10.1186/s12902-017-0189-z

47. Bashir H, Hayat Bhat M, Majid S. *Molecular pathogenesis of inflammatory cytokines in insulin resistance diabetes mellitus*. In: Insights on Antimicrobial Peptides. IntechOpen; 2022. doi:10.5772/intechopen.100971
48. Zhang Y, Lin C, Chen R, et al. *Association analysis of SOCS3, JAK2, and STAT3 gene polymorphisms and genetic susceptibility to type 2 diabetes mellitus in the Chinese population*. Diabetology & Metabolic Syndrome. 2022;14(1):4. doi:10.1186/s13098-021-00774-w
49. Lachenmeier DW, Teipel J, Scharinger A, et al. *Fully Automated Identification of Coffee Species and Simultaneous Quantification of Furfuryl Alcohol Using NMR Spectroscopy*. Journal of AOAC International 2020;103(2):306-314. doi:10.1093/jaoacint/qs2020
50. 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
51. Heimbach JT, Marone PA, Hunter JM, Nemzer BV, Stanley SM, Kennepohl E. *Safety studies on products from whole coffee fruit*. Food and Chemical Toxicology 2010;48(8-9):2517-2525. doi:10.1016/j.fct.2010.06.025
52. 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
53. de Melo Pereira GV, de Carvalho Neto DP, Magalhães Júnior AI, et al. *Chemical composition and health properties of coffee and coffee by-products*. In: Advances in Food and Nutrition Research. Vol 91. Academic Press; 2020:65-96. doi:10.1016/bs.afnr.2019.10.002
54. Mullen W, Nemzer B, Ou B, et al. *The antioxidant and chlorogenic acid profiles of whole coffee fruits are influenced by the extraction procedures*. Journal of Agricultural and Food Chemistry. 2011;59(8):3754-3762. doi:10.1021/jf200122m
55. Vitaglione P, Mazzone G, Lembo V, et al. *Coffee prevents fatty liver disease induced by a high-fat diet by modulating pathways of the gut-liver axis*. Journal of Nutritional Science 2019;8:e15. doi:10.1017/jns.2019.10
56. Ghasemi A, Jeddi S. *Streptozotocin as a tool for induction of rat models of diabetes: a practical guide*. EXCLI Journal. 2023;22:274-294. doi:10.17179/excli2022-5720
57. Shiyan S, Herlina H, Arsela D, Latifa E. *Aktivitas antidiabetes ekstrak etanolik daun kopi robusta (Coffea canephora) pada tikus diabetes tipe 2 yang diberi diet lemak tinggi dan sukrosa*. Jurnal Farmasi dan Sains Praktis. 2017;3(2):39-46. doi:10.31603/pharmacy.v3i2.1730

58. Speakman JR. *Use of high-fat diets to study rodent obesity as a model of human obesity.* International Journal of Obesity. 2019;43(8):1491-1492. doi:10.1038/s41366-019-0363-7
59. Prasad M, Rajagopal P, Devarajan N, et al. *A comprehensive review on high-fat diet-induced diabetes mellitus: an epigenetic view.* The Journal of Nutritional Biochemistry. 2022;107:109037. doi:10.1016/j.jnutbio.2022.109037
60. Ahmad Fauzi MF, Wan Ahmad WSHM, Jamaluddin MF, et al. *Allred scoring of ER-IHC stained whole-slide images for hormone receptor status in breast carcinoma.* Diagnostics (Basel). 2022;12(12):3093. doi:10.3390/diagnostics12123093
61. Zhang L, Xu F, Hou L. *IL-6 and diabetic kidney disease.* Frontiers in Immunology. 2024;15:1465625. doi:10.3389/fimmu.2024.1465625
62. Zhu BT. *Pathogenic mechanism of autoimmune diabetes mellitus in humans: potential role of streptozotocin-induced selective autoimmunity against human islet β -cells.* Cells. 2022;11(3):492. doi:10.3390/cells11030492
63. Mohamed AI, Erukainure OL, Salau VF, Islam MS. *Impact of coffee and its bioactive compounds on the risks of type 2 diabetes and its complications: a comprehensive review.* Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews. 2024;18(7):103075. doi:10.1016/j.dsx.2024.103075
64. Koshino A, Schechter M, Sen T, et al. *Interleukin-6 and cardiovascular and kidney outcomes in patients with type 2 diabetes: new insights from canvas.* Diabetes Care. 2022;45(11):2644-2652. doi:10.2337/dc22-0866
65. Kreiner FF, Kraaijenhof JM, von Herrath M, Hovingh GK, von Scholten BJ. *Interleukin 6 in diabetes, chronic kidney disease, and cardiovascular disease: mechanisms and therapeutic perspectives.* Expert Review of Clinical Immunology. 2022;18(4):377-389. doi:10.1080/1744666X.2022.2045952
66. Han MS, White A, Perry RJ, et al. *Regulation of adipose tissue inflammation by interleukin 6.* Proceedings of the National Academy of Sciences. 2020;117(6):2751-2760. doi:10.1073/pnas.1920004117
67. Gunes A, Schmitt C, Bilodeau L, et al. *IL-6 trans-signaling is increased in diabetes, impacted by glucolipotoxicity, and associated with liver stiffness and fibrosis in fatty liver disease.* Diabetes. 2023;72(12):1820-1834. doi:10.2337/db23-0171.
68. Sakata N. *The anti-inflammatory effect of metformin: The molecular targets.* Genes Cells. 2024;29(3):183-191. doi:10.1111/gtc.13098
69. 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 (Basel). 2024;13(1):1-25. doi:10.3390/antiox13010010

70. Naz R, Saqib F, Awadallah S, et al. *Food polyphenols and type II diabetes mellitus: Pharmacology and mechanisms*. *Molecules*. 2023;28(10). doi:10.3390/molecules28103996
71. Solikhati A, Sukoharjanti BT, Rusidah Y. Potensi ekstrak kopi (*Coffea sp.*) sebagai antioksidan: ReviewJurnal Medika Indonesia. 2023;4(2):30-38.
72. Park JS, Rustamov N, Roh YS. *The roles of NFR2-regulated oxidative stress and mitochondrial quality control in chronic liver diseases*. *Antioxidants (Basel)*. 2023;12(11). doi:10.3390/antiox12111928
73. Singh A, Yau YF, Leung KS, El-Nezami H, Lee JCY. *Interaction of polyphenols as antioxidant and anti-inflammatory compounds in brain–liver–gut axis*. *Antioxidants (Basel)*. 2020;9(8):1-20. doi:10.3390/antiox9080669
74. Chapple B, Woodfin S, Moore W. *The perfect cup, Coffee-derived polyphenols and their roles in mitigating factors affecting type 2 diabetes pathogenesis*. *Molecules*. 2024;29(4). doi:10.3390/molecules29040751
75. Beconcini D, Felice F, Fabiano A, Sarmento B, Zambito Y, Di Stefano R. *Antioxidant and anti-inflammatory properties of cherry extract: Nanosystems-based strategies to improve endothelial function and intestinal absorption*. *Foods*. 2020;9(2). doi:10.3390/foods9020207
76. Rafaqat S, Gluscevic S, Mercantepe F, Rafaqat S, Klisic A. *Interleukins: Pathogenesis in non-alcoholic fatty liver disease*. *Metabolites*. 2024;14(3). doi:10.3390/metabo14030153
77. Zahra M, Abrahamse H, George BP. *Flavonoids: Antioxidant powerhouses and their role in nanomedicine*. *Antioxidants (Basel)*. 2024;13(8). doi:10.3390/antiox13080922
78. Zuñiga-Aguilar E, Ramírez-Fernández O. *Fibrosis and hepatic regeneration mechanism*. *Translational Gastroenterology and Hepatology*. 2022;7:1-23. doi:10.21037/tgh.2020.02.21
79. Khursheed M, Ghelani H, Jan RK, Adrian TE. *Anti-Inflammatory Effects of Bioactive Compounds from Seaweeds, Bryozoans, Jellyfish, Shellfish and Peanut Worms*. *Mar Drugs*. 2023;21(10). doi:10.3390/md21100524
80. Jiang Y, Cai R, Huang Y, et al. *Macrophages in organ fibrosis: From pathogenesis to therapeutic targets* *Cell Death Discovery*. 2024;10(1). doi:10.1038/s41420-024-02247-1
81. Santacroce L, Bottalico L, Charitos IA, et al. *Exploitation of Natural By-Products for the Promotion of Healthy Outcomes in Humans: Special Focus on Antioxidant and Anti-Inflammatory Mechanisms and Modulation of the Gut Microbiota*.

Antioxidants. 2024;13(7). doi:10.3390/antiox13070796

82. Zhang CY, Liu S, Yang M. *Antioxidant and anti-inflammatory agents in chronic liver diseases: Molecular mechanisms and therapy*. *World Journal of Hepatology* 2023;15(2):180-200. doi:10.4254/wjh.v15.i2.180
83. Niknami Z, Muhammadnejad A, Ebrahimi A, Harsani Z, Shirkoohi R. *Significance of e-cadherin and vimentin as epithelial-mesenchymal transition markers in colorectal carcinoma prognosis*. *EXCLI Journal*. 2020;19:917-926. doi:10.17179/excli2020-1946
84. Brelje, T. C., & Sorenson, R. L. (2005–2024). *Histology Guide: MH 126b Liver*. Diakses pada 5 Maret 2025, dari <https://histologyguide.com/slideview/MH-126b-liver/15-slide-1.html>
85. Y Utomo, A Hidayat. *Studi Histopatologi Hati Mencit (Mus Musculus L.) Yang Diinduksi Pemanis Buatan*. *Jurnal Mipa Unnes*. 2012.
86. Eroschenko VP. *DiFiore's Atlas of Histology with Functional Correlations*. 12th ed. Wolters Kluwer; 2017.
87. Ross MH, Pawlina W. *Histology: A Text and Atlas: With Correlated Cell and Molecular Biology*. 8th ed. Wolters Kluwer; 2020.
88. Mescher AL. *Junqueira's Basic Histology: Text and Atlas*. 16th ed. McGraw-Hill Education; 2021.

Lampiran 1

Surat Keterangan Lolos Kaji Etik


UMSU
Majalah | 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 : 1322/KEPK/FKUMSU/2024

Protokol penelitian yang diusulkan oleh :
The Research protocol proposed by

Peneliti Utama : dr. Tengku Soraya Putri
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

"PENGARUH ANTI-DIABETIK EKSTRAK KOPI CERI TERHADAP INTERLEUKIN-6 SERTA GAMBARAN HISTOPATOLOGI HEPAR PADA MODEL TIKUS DIABETES MELITUS TIPE 2"

"ANTI-DIABETIC EFFECT OF COFFEE CHERRY EXTRACT ON INTERLEUKIN-6 AND HISTOPATHOLOGIC FEATURES OF HEPAR IN TYPE 2 DIABETES MELLITUS RAT MODEL"

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

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

Pernyataan Laik Etik ini berlaku selama kurun waktu tanggal 11 Oktober 2024 sampai dengan tanggal 11 Oktober 2025
The declaration of ethics applies during the periode Oktober 11, 2024 until Oktober 11, 2025


Medan, 11 Oktober 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

Analisis



apt. Riwandi Yusuf Siregar, S. Farm.

Lampiran 3

Surat Peminjaman Laboratorium Biokimia

 UMSU Unggul Cerdas Terpercaya <small>Bila mendapat surat ini agar dibuktikan nomor dan tanggalnya</small>	<p>MAJELIS PENDIDIKAN TINGGI PENELITIAN & PENGEMBANGAN PIMPINAN PUSAT MUHAMMADIYAH</p> <p>UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SUMATERA UTARA</p> <p>FAKULTAS KEDOKTERAN</p> <p>UMSU Terakreditasi A Berdasarkan Keputusan Badan Akreditasi Nasional Perguruan Tinggi No. 89/SK/BAN-PT/Akred/PT/8/2019 Jl. Gedung Arca No. 53 Medan, 20217 Telp. (061) - 7350163, 7333162, Fax. (061) - 7363488</p> <p>https://fk.umsu.ac.id fk@umsu.ac.id umsumedan umsumedan umsumedan umsumedan</p>
Nomor : 1627/II.3.AU/UMSU-08/F/2024 Lampiran : - Perihal : Peminjaman Tempat Penelitian	Medan, <u>11 Rabi'ul Awal</u> 1446 H <u>14 Oktober</u> 2024 M
Kepada Yth. Kepala Bagian Lab.Biokimia Fakultas Kedokteran UMSU di- Tempat	
<i>Assalamu'alaikum warahmatullahi wabarakatuh</i>	
Sehubungan dengan surat permohonan peminjaman tempat untuk melakukan penelitian pada Laboratorium di Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara, yaitu :	
Nama : Tengku Soraya Putri NPM : 2208330007 Judul Penelitian : Pengaruh Anti-diabetik Ekstrak Kopi Ceri terhadap Interleukin-6 serta Gambaran Histopatologi Hepar pada Model Tikus Diabetes Melitus Tipe-2	
maka kami memberikan izin kepada yang bersangkutan, untuk melakukan penelitian di Laboratorium Biokimia Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara. Selama proses pemakaian laboratorium, jika terdapat pemakaian alat yang rusak maka akan menjadi tanggungjawab peneliti dan pemakaian Bahan Habis Pakai (BHP) ditanggung oleh peneliti. Peneliti wajib mengikuti peraturan yang berlaku di Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara.	
Demikian kami sampaikan, atas perhatian kami ucapkan terima kasih.	
<i>Wassalamu'alaikum warahmatullahi wabarakatuh</i>	
	Dekan,  dr. Siti Masliana Siregar, Sp.THT-KL(K) NIDN.0106098201 
Tembusan Yth : 1. Petinggal	

Lampiran 4

Surat Selesai Penelitian di 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 : 0130/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. Tengku Soraya Putri
NIM : 2208330007
Mahasiswa : Program Studi Magister Ilmu Biomedis - Fakultas Kedokteran
Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara, Medan

adalah benar telah menyelesaikan penelitiannya yang berjudul **"Pengaruh Anti-diabetik Ekstrak Kopi Ceri terhadap Interleukin-6 dan Gambaran Histopatologi Hepar pada Model Tikus Diabetes Melitus Tipe 2"** 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 5

Surat Selesai Penelitian di Bagian 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 : 01/UNS.2.1.1.1.8/PPM/2025

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

Nama	: Tengku Soraya Putri
NIM	: 2208330007
Institusi	: Magister Ilmu Biomedis FK UMSU
Judul Penelitian	: Pengaruh Anti-diabetik Ekstrak Kopi Ceri terhadap Interleukin-6 serta Gambaran Histopatologi pada Model Tikus Diabetes Melitus Tipe-2.

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

Demikianlah surat keterangan ini dibuat 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: 197601102008122002

Lampiran 6

Hasil Data KGD Tikus

Tikus	Kelompok 1	Kelompok 2	Kelompok 3	Kelompok 4	Kelompok 5	Kelompok 6	Kelompok 7
I	90	201	130	255	140	122	128
II	100	190	130	263	140	140	130
III	123	180	114	245	122	113	125
VI	120	210	116	256	120	130	129

Lampiran 7

Prosedur Maserasi Ekstrak etanol kopi ceri

1. Tujuan : Untuk memperoleh ekstrak etanol kopi ceri menggunakan metode maserasi yang optimal dalam kondisi laboratorium.
2. Bahan dan Alat
 - Kopi ceri kering (*Coffea spp.*) : 100 gram
 - Pelarut (etanol 70%) : 500 mL
 - Akuades : secukupnya untuk pencucian
 - Wadah maserasi (gelas beaker 1 L atau botol kaca)
 - Pengaduk kaca atau magnetic stirrer
 - Kain saring atau kertas saring Whatman No. 1
 - Rotavapor (evaporator vakum)
 - Water bath
 - Botol penyimpanan ekstrak
 - Timbangan analitik
 - pH meter (opsional)
 - Termometer
3. Prosedur
 - a. Persiapan Bahan

Timbang 100 g kopi ceri kering menggunakan timbangan analitik. Bersihkan kopi ceri dengan akuades untuk menghilangkan kotoran dan debu, lalu keringkan pada suhu ruang. Haluskan kopi ceri menggunakan blender atau alat penghancur hingga berbentuk serbuk kasar.
 - b. Proses Maserasi
 1. Serbuk kopi ceri dimasukkan ke dalam wadah maserasi.
 2. Tambahkan 500 mL etanol 70% sebagai pelarut.
 3. Aduk campuran selama 5 menit menggunakan pengaduk kaca atau magnetic stirrer.
 4. Tutup wadah dan simpan dalam kondisi terlindung dari cahaya (misalnya dalam lemari gelap) pada suhu ruang selama 48 jam.

5. Kocok atau aduk campuran setiap 12 jam untuk meningkatkan efisiensi ekstraksi.

c. Filtrasi dan Konsentrasi Ekstrak

1. Setelah 48 jam, saring campuran menggunakan kertas saring Whatman No. 1.
2. Kumpulkan filtrat dan ulangi proses maserasi dengan residu menggunakan pelarut baru (250 mL etanol 70%) selama 24 jam.
3. Gabungkan semua filtrat dan konsentrasikan menggunakan rotavapor pada suhu 40-50°C hingga diperoleh ekstrak kental.
4. Jika masih terdapat pelarut, lanjutkan penguapan menggunakan water bath pada suhu 40°C.
5. Simpan ekstrak dalam botol kaca gelap pada suhu 4°C hingga digunakan.

Lampiran 8

Prosedur Pembuatan Preparat Histopatologi Jaringan Hepar

Tujuan : Untuk menyiapkan preparat histopatologi jaringan hepar guna analisis mikroskopis dengan metode pewarnaan hematoksilin-eosin (HE).

1. Bahan dan Alat

a. Bahan:

- Sampel jaringan hepar: $\pm 1 \text{ cm}^3$
- Larutan fiksatif formalin 10%: 50 mL
- Akuades: secukupnya
- Etanol bertingkat (70%, 80%, 90%, 96%, 100%): masing-masing 50 mL
- Xylol: 50 mL
- Parafin cair: secukupnya
- Pewarna hematoksilin: 50 mL
- Pewarna eosin: 50 mL
- Balsam kanada

b. Alat:

- Pisau bedah
- Pinset jaringan
- Cawan Petri
- Tabung atau wadah fiksasi
- Jaringan kasa atau kertas saring
- Prosesor jaringan otomatis/manual
- Cetakan parafin dan oven inkubator (60°C)
- Mikrotom
- Water bath (40-45°C)
- Kaca objek dan kaca penutup
- Rak pewarnaan
- Mikroskop cahaya

3. Prosedur

a. Fiksasi Jaringan

- Ambil jaringan hepar dengan ukuran $\pm 1 \text{ cm}^3$ menggunakan pisau bedah.
- Segera masukkan jaringan ke dalam larutan formalin 10% sebanyak 50 mL untuk fiksasi selama 24-48 jam pada suhu ruang.
- Bilas jaringan dengan akuades selama 10 menit untuk menghilangkan residu formalin.

b. Dehidrasi Jaringan

Rendam jaringan secara bertahap dalam etanol bertingkat:

- Etanol 70% selama 1 jam
- Etanol 80% selama 1 jam
- Etanol 90% selama 1 jam
- Etanol 96% selama 1 jam
- Etanol absolut (100%) selama 2 kali masing-masing 1 jam

c. Clearing (Penjernihan)

Rendam jaringan dalam xylol selama 2 kali masing-masing 30 menit hingga jaringan menjadi transparan.

d. Infiltrasi dan Perendaman Parafin

- Rendam jaringan dalam parafin cair pada suhu 60°C selama 2 kali masing-masing 1 jam.
- Letakkan jaringan dalam cetakan parafin dan biarkan membeku pada suhu ruang atau dalam lemari pendingin.

e. Pemotongan Jaringan (*Sectioning*)

- Potong blok parafin menggunakan mikrotom dengan ketebalan 4-5 μm .
- Apungkan irisan jaringan di water bath bersuhu $40-45^\circ\text{C}$.
- Ambil irisan jaringan dan tempelkan pada kaca objek, lalu keringkan dan sisa air dibersihkan menggunakan tisu kering.

f. Pewarnaan Hematoksilin-Eosin (HE)

- Deparafinisasi dengan xylol selama 2 kali masing-masing 5 menit.
- Rehidrasi bertahap dengan etanol absolut, 96%, 90%, 80%, 70% masing-masing 2 menit, kemudian bilas dengan akuades.

- Celupkan preparat dalam hematoksilin selama 5 menit, lalu bilas dengan air mengalir.
- Celupkan dalam larutan diferensiasi asam (asam asetat 1%) selama 5 detik, lalu bilas dengan akuades.
- Celupkan dalam larutan eosin selama 2 menit, lalu bilas dengan akuades.
- Dehidrasi kembali dengan etanol bertingkat (70%, 80%, 90%, 96%, absolut) masing-masing 2 menit.
- Clearing dengan xylol selama 2 kali masing-masing 5 menit.

g. Mounting dan Pengamatan

- Teteskan balsam kanada di atas jaringan dan tutup dengan kaca penutup.
- Biarkan mengering selama 24 jam.
- Amati preparat di bawah mikroskop dengan perbesaran 10x dan 40x.

Lampiran 9

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

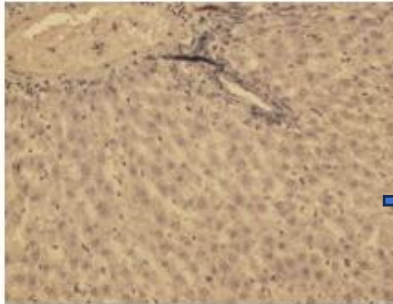


Penimbangan organ hepar tikus

Lampiran 10

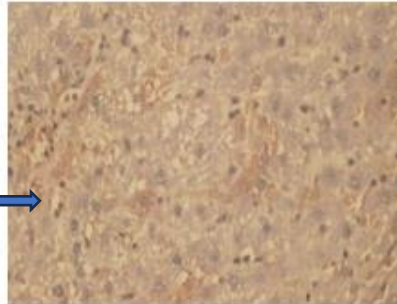
Hasil Pengamatan Mikroskopis Imunohistokimia IL-6 di Hepar

Kelompok 1



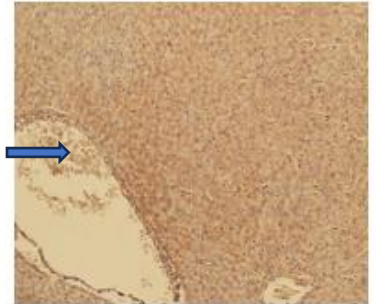
*IHK IL-6, 200x, no expression
(0)*

Kelompok 2



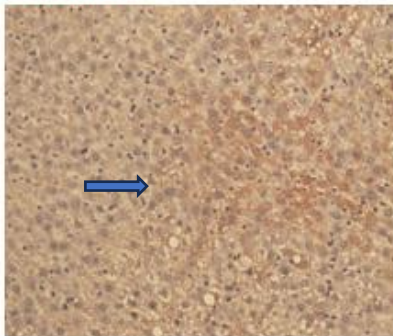
IHK IL-6, 40x +1

Kelompok 3



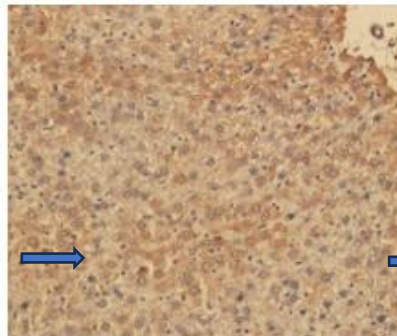
IHK IL-6, 200x, +2

Kelompok 4



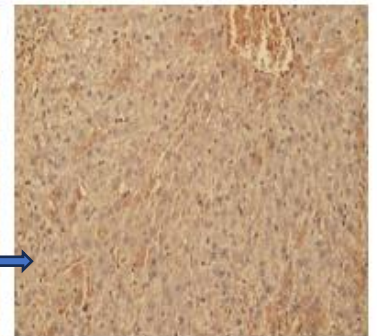
IHK IL-6, 40x, +3

Kelompok 5



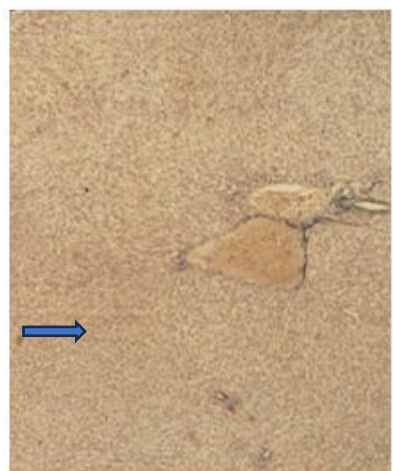
IHK IL-6, 200x, +2

Kelompok 6



IHK IL-6, 200x, +2

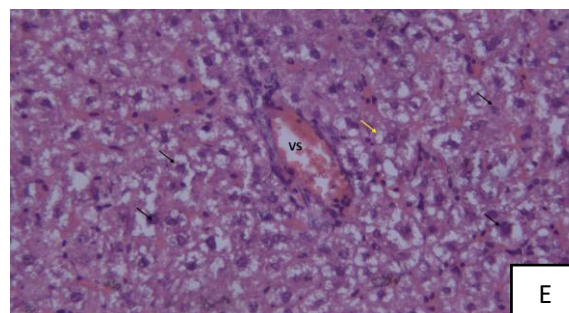
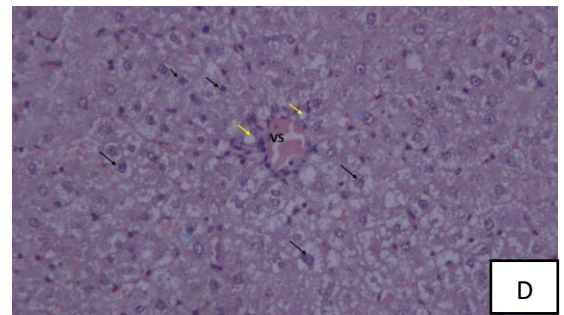
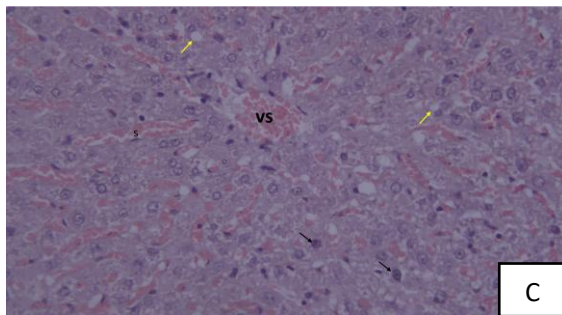
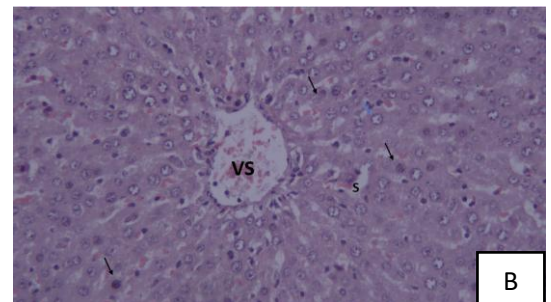
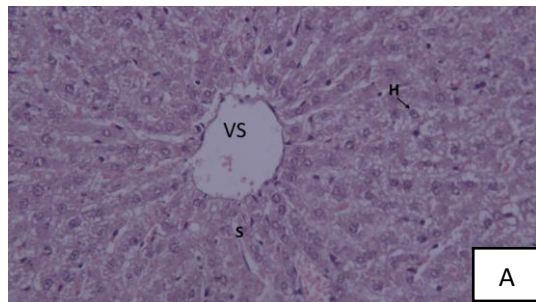
Kelompok 7



IHK IL-6, 100x +1

Lampiran 11

Hasil Pengamatan Mikroskopis Histopatologi Hepar



Lampiran 12

Test Statistics KGD

Kelompok	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
K1	4	108.25	15.882	7.941
K2	4	195.25	13.048	6.524
K3	4	122.50	8.699	4.349
K4	4	254.75	7.411	3.705
K5	4	130.50	11.000	5.500
K6	4	128.25	11.500	5.750
K7	4	126.00	2.160	1.080

Ranks

	Kelompok	N	Rerata
IL6	1	4	2.50
	2	4	22.63
	3	4	13.75
	4	4	26.38
	5	4	11.00
	6	4	16.50
	7	4	8.75
	Total	28	

Test Statistics^{a,b}

	IL6
Chi-Square	24.263
df	6
Asymp. Sig.	.000

a. Kruskal Wallis Test

b. Grouping Variable: Kelompok

Ranks

	Kelompok	N	Rerata	Sum of Ranks
	1	4	2.50	10.00
IL6	3	4	6.50	26.00
	Total	8		

Test Statistics^a

	IL6
Mann-Whitney U	.000
Wilcoxon W	10.000
Z	-2.352
Asymp. Sig. (2-tailed)	.019
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.029 ^b

a. Grouping Variable: Kelompok

b. Not corrected for ties.

Ranks

	Kelompok	N	Rerata	Sum of Ranks
	1	4	2.50	10.00
IL6	4	4	6.50	26.00
	Total	8		

Test Statistics^a

	IL6
Mann-Whitney U	.000
Wilcoxon W	10.000
Z	-2.352
Asymp. Sig. (2-tailed)	.019
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.029 ^b

a. Grouping Variable: Kelompok

b. Not corrected for ties.

Ranks

	Kelompok	N	Rerata	Sum of Ranks
	1	4	2.50	10.00
IL6	5	4	6.50	26.00
	Total	8		

Test Statistics^a

	IL6
Mann-Whitney U	.000
Wilcoxon W	10.000
Z	-2.366
Asymp. Sig. (2-tailed)	.018
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.029 ^b

a. Grouping Variable: Kelompok

b. Not corrected for ties.

Ranks

	Kelompok	N	Rerata	Sum of Ranks
	1	4	2.50	10.00
IL6	6	4	6.50	26.00
	Total	8		

Test Statistics^a

	IL6
Mann-Whitney U	.000
Wilcoxon W	10.000
Z	-2.366
Asymp. Sig. (2-tailed)	.018
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.029 ^b

a. Grouping Variable: Kelompok

b. Not corrected for ties.

Ranks

	Kelompok	N	Rerata	Sum of Ranks
	1	4	2.50	10.00
IL6	7	4	6.50	26.00
	Total	8		

Test Statistics^a

	IL6
Mann-Whitney U	.000
Wilcoxon W	10.000
Z	-2.352
Asymp. Sig. (2-tailed)	.019
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.029 ^b

a. Grouping Variable: Kelompok

b. Not corrected for ties.

Ranks

	Kelompok	N	Rerata	Sum of Ranks
	2	4	6.50	26.00
IL6	3	4	2.50	10.00
	Total	8		

Test Statistics^a

	IL6
Mann-Whitney U	.000
Wilcoxon W	10.000
Z	-2.337
Asymp. Sig. (2-tailed)	.019
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.029 ^b

a. Grouping Variable: Kelompok

b. Not corrected for ties.

Ranks

	Kelompok	N	Rerata	Sum of Ranks
	2	4	2.63	10.50
IL6	4	4	6.38	25.50
	Total	8		

Test Statistics^a

	IL6
Mann-Whitney U	.500
Wilcoxon W	10.500
Z	-2.205
Asymp. Sig. (2-tailed)	.027
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.029 ^b

a. Grouping Variable: Kelompok

b. Not corrected for ties.

Ranks

	Kelompok	N	Rerata	Sum of Ranks
	2	4	6.50	26.00
IL6	5	4	2.50	10.00
	Total	8		

Test Statistics^a

	IL6
Mann-Whitney U	.000
Wilcoxon W	10.000
Z	-2.352
Asymp. Sig. (2-tailed)	.019
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.029 ^b

a. Grouping Variable: Kelompok

b. Not corrected for ties.

Ranks

	Kelompok	N	Rerata	Sum of Ranks
	2	4	6.50	26.00
IL6	6	4	2.50	10.00
	Total	8		

Test Statistics^a

	IL6
Mann-Whitney U	.000
Wilcoxon W	10.000
Z	-2.352
Asymp. Sig. (2-tailed)	.019
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.029 ^b

a. Grouping Variable: Kelompok

b. Not corrected for ties.

Ranks

	Kelompok	N	Rerata	Sum of Ranks
	2	4	6.50	26.00
IL6	7	4	2.50	10.00
	Total	8		

Test Statistics^a

	IL6
Mann-Whitney U	.000
Wilcoxon W	10.000
Z	-2.337
Asymp. Sig. (2-tailed)	.019
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.029 ^b

a. Grouping Variable: Kelompok

b. Not corrected for ties.

Ranks

	Kelompok	N	Rerata	Sum of Ranks
IL6	3	4	2.50	10.00
	4	4	6.50	26.00
	Total	8		

Test Statistics^a

	IL6
Mann-Whitney U	.000
Wilcoxon W	10.000
Z	-2.337
Asymp. Sig. (2-tailed)	.019
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.029 ^b

a. Grouping Variable: Kelompok

b. Not corrected for ties.

Ranks

	Kelompok	N	Rerata	Sum of Ranks
IL6	3	4	5.25	21.00
	5	4	3.75	15.00
	Total	8		

Test Statistics^a

	IL6
Mann-Whitney U	5.000
Wilcoxon W	15.000
Z	-.949
Asymp. Sig. (2-tailed)	.343
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.486 ^b

a. Grouping Variable: Kelompok

b. Not corrected for ties.

Ranks

	Kelompok	N	Rerata	Sum of Ranks
	3	4	3.75	15.00
IL6	6	4	5.25	21.00
	Total	8		

Test Statistics^a

	IL6
Mann-Whitney U	5.000
Wilcoxon W	15.000
Z	-.949
Asymp. Sig. (2-tailed)	.343
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.486 ^b

a. Grouping Variable: Kelompok

b. Not corrected for ties.

Ranks

	Kelompok	N	Rerata	Sum of Ranks
	3	4	5.75	23.00
IL6	7	4	3.25	13.00
	Total	8		

Test Statistics^a

	IL6
Mann-Whitney U	3.000
Wilcoxon W	13.000
Z	-1.517
Asymp. Sig. (2-tailed)	.129
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.200 ^b

a. Grouping Variable: Kelompok

b. Not corrected for ties.

Ranks

	Kelompok	N	Rerata	Sum of Ranks
IL6	4	4	6.50	26.00
	5	4	2.50	10.00
	Total	8		

Test Statistics^a

	IL6
Mann-Whitney U	.000
Wilcoxon W	10.000
Z	-2.352
Asymp. Sig. (2-tailed)	.019
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.029 ^b

a. Grouping Variable: Kelompok

b. Not corrected for ties.

Ranks

	Kelompok	N	Rerata	Sum of Ranks
IL6	4	4	6.50	26.00
	6	4	2.50	10.00
	Total	8		

Test Statistics^a

	IL6
Mann-Whitney U	.000
Wilcoxon W	10.000
Z	-2.352
Asymp. Sig. (2-tailed)	.019
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.029 ^b

a. Grouping Variable: Kelompok

b. Not corrected for ties.

Ranks

	Kelompok	N	Rerata	Sum of Ranks
	4	4	6.50	26.00
IL6	7	4	2.50	10.00
	Total	8		

Test Statistics^a

	IL6
Mann-Whitney U	.000
Wilcoxon W	10.000
Z	-2.337
Asymp. Sig. (2-tailed)	.019
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.029 ^b

a. Grouping Variable: Kelompok

b. Not corrected for ties.

Ranks

	Kelompok	N	Rerata	Sum of Ranks
	5	4	3.00	12.00
IL6	6	4	6.00	24.00
	Total	8		

Test Statistics^a

	IL6
Mann-Whitney U	2.000
Wilcoxon W	12.000
Z	-1.871
Asymp. Sig. (2-tailed)	.061
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.114 ^b

a. Grouping Variable: Kelompok

b. Not corrected for ties.

Ranks

	Kelompok	N	Rerata	Sum of Ranks
	5	4	5.25	21.00
IL6	7	4	3.75	15.00
	Total	8		

Test Statistics^a

	IL6
Mann-Whitney U	5.000
Wilcoxon W	15.000
Z	-.949
Asymp. Sig. (2-tailed)	.343
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.486 ^b

a. Grouping Variable: Kelompok

b. Not corrected for ties.

Ranks

	Kelompok	N	Rerata	Sum of Ranks
	6	4	6.25	25.00
IL6	7	4	2.75	11.00
	Total	8		

Test Statistics^a

	IL6
Mann-Whitney U	1.000
Wilcoxon W	11.000
Z	-2.097
Asymp. Sig. (2-tailed)	.036
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.057 ^b

a. Grouping Variable: Kelompok

b. Not corrected for ties.

Case Processing Summary

	Cases					
	Valid		Missing		Total	
	N	Percent	N	Percent	N	Percent
Allred IL-6 * Histopatologi	7	100.0%	0	0.0%	7	100.0%

Allred IL-6 * Histopatologi Crosstabulation

Count

		Histopatologi						Total
		.00	1.00	1.50	1.75	2.00	2.75	
Allred IL-6	.00	1	0	0	0	0	0	1
	1.00	0	1	0	0	0	0	1
	2.00	0	0	0	1	0	0	1
	2.25	0	0	1	0	0	0	1
	3.25	0	0	0	1	0	0	1
	4.00	0	0	0	0	1	0	1
	5.00	0	0	0	0	0	1	1
Total		1	1	1	2	1	1	7

Symmetric Measures

		Value	Asymp. Std. Error ^a	Approx. T ^b	Approx. Sig.
Measure of Agreement	Kappa	.239	.151	2.726	.006
N of Valid Cases		7			

a. Not assuming the null hypothesis.

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

Test Statistics^a

Kelompok	N	Mean KGD	Std. Deviation	Std. Error Mean
K1	4	108.25	15.882	7.941
K2	4	195.25	13.048	6.524
K3	4	122.50	8.699	4.349
K4	4	254.75	7.411	3.705
K5	4	130.50	11.000	5.500
K6	4	128.25	11.500	5.750
K7	4	126.00	2.160	1.080

Test Statistics^a

	Test Value = 0					
	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
					Lower	Upper
satu	13.631	3	.001	108.250	82.98	133.52
dua	29.928	3	.000	195.250	174.49	216.01
tiga	28.165	3	.000	122.500	108.66	136.34
empat	68.753	3	.000	254.750	242.96	266.54
lima	23.727	3	.000	130.500	113.00	148.00
enam	21.957	3	.000	128.250	107.95	144.55
Tujuh	118.505	3	.000	126.000	124.56	131.44