

**EFEK PEMBERIAN REBUSAN KULIT MARKISA UNGU  
(*Passiflora edulis*) SEBAGAI ANTIDIABETIK TERHADAP  
GAMBARAN HISTOPATOLOGI PANKREAS TIKUS YANG  
DIINDUKSI STREPTOZOTOSIN**

**SKRIPSI**



**UMSU**

Unggul | Cerdas | Terpercaya

Oleh :

**USWATUL KHOIROT**

**1508260041**

**FAKULTAS KEDOKTERAN**

**UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SUMATERA UTARA**

**MEDAN**

**2019**

**EFEK PEMBERIAN REBUSAN KULIT MARKISA UNGU  
(*Passiflora edulis*) SEBAGAI ANTIDIABETIK TERHADAP  
GAMBARAN HISTOPATOLOGI PANKREAS TIKUS YANG  
DIINDUKSI STREPTOZOTOSIN**

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



**UMSU**

Unggul | Cerdas | Terpercaya

**Oleh :**

**USWATUL KHOIROT**

**1508260041**

**FAKULTAS KEDOKTERAN**

**UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SUMATERA UTARA**

**MEDAN**

**2019**

## HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS

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

Nama : USWATUL KHOIROT

NPM : 1508260041

Judul Skripsi : EFEK PEMBERIAN REBUSAN KULIT MARKISA UNGU  
(*Passiflora edulis*) SEBAGAI ANTIDIABETIK TERHADAP  
GAMBARAN HISTOPATOLOGI PANKREAS TIKUS YANG  
DIINDUKSI STREPTOZOTOSIN

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

Medan, 13 Februari 2019



(Uswatul Khoirot)



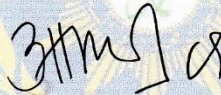
**HALAMAN PENGESAHAN**

Skripsi ini diajukan oleh

Nama : USWATUL KHOIROT  
NPM : 1508260041  
Judul : EFEK PEMBERIAN REBUSAN KULIT MARKISA  
UNGU (*Passiflora edulis*) SEBAGAI ANTIDIABETIK  
TERHADAP GAMBARAN HISTOPATOLOGI  
PANKREAS TIKUS YANG DIINDUKSI  
STREPTOZOTOSIN

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

DEWAN PENGUJI  
Pembimbing,



(Emni Purwoningsih, S. Pd, M. Kes)

NIDN : 0105048103

Penguji 1



(dr. Humairah Medina Liza M. Ked (PA) Sp. PA)  
Mengetahui,

Penguji 2



(dr. Lita Septina Sp. PD-KEMD)

Dekan FK UMSU



(Prof. Dr. H. Gusbani Rusip, M.Sc.,PKK.,AIFM)  
NIP : 1957081719900311002

Ketua Program Studi Pendidikan Dokter

FK UMSU



(dr. Hendra Sutysna, M.Biomed)

NIDN : 0109048203

Ditetapkan di : Medan  
Tanggal : 13 Februari 2019

## **KATA PENGANTAR**

Puji syukur penulis ucapkan kepada Allah SWT karena berkat rahmat-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini dalam rangka memenuhi salah satu syarat untuk memperoleh gelar Sarjana Kedokteran pada Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara. Penulis menyadari bahwa tanpa bantuan dan bimbingan dari berbagai pihak, sangatlah sulit untuk menyelesaikan skripsi ini. Oleh karena itu, penulis mengucapkan terima kasih kepada :

1. Ayahanda H. Ramli Pulungan dan Ibunda Hj. Azizah Nasution tercinta, terimakasih atas kasih sayang yang tidak ternilai, yang telah memberikan doa dan dukungan baik secara moril maupun materil sehingga saya dapat menyelesaikan skripsi ini.
2. Abang-abang saya Ahmad Parwis, Mulyadi Arya, Ahmad Dorani dan Ahmad Suheil, dan kakak-kakak saya Heffi Ropikoh dan Ita Purnama Sari yang turut memberi semangat serta bantuan pada saat pengerjaan skripsi.
3. Prof. Dr. H. Gusbakti Rusif, M.Sc.,PKK.,AIFM, selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara.
4. Emni Purwoningsih, S. Pd, M. Kes, sebagai pembimbing yang telah meluangkan banyak waktunya untuk memberikan bimbingan, saran dan motivasi bagi penulis.
5. dr. Humairah Medina Liza M. Ked (PA) Sp. PA, selaku penguji pertama yang telah memberikan nasehat, koreksi, kritik beserta saran untuk menyempurnakan skripsi ini.
6. dr. Lita Septina Sp. PD, selaku penguji kedua yang telah memberikan nasehat, koreksi, kritik beserta saran untuk menyempurnakan skripsi ini.
7. dr. Meizly Andina, M. Biomed, selaku dosen Pembimbing Akademik yang selalu memberikan motivasi dan arahan kepada saya.
8. Teman-teman tim penelitian saya Ariq Mufih Halim Hasibuan dan Raden Febrian Dwi Cahyo Edi Prabowo yang telah bekerja sama dan membantu saya dalam menjalankan penelitian ini setiap hari sampai selesai.

9. Sahabat-sahabat saya Ida Nuyani, Nahda Rizkina, Ummi Hani, Rahma Mardian Tini, Inayah Putri Marito, Shafira, Vici Vitricia Melja, Rizky Khairuliani, Pujhi Meisya Sonia, Dian Annisa Rahim, Zahir Husni, Arif Azhari, Reza Fahlevi Y.P, Masyithah Pratiwi, Rizkitha Martono Putri, Tisya Amanah Pramesti, Fadhila Al Izza, Iswary Halwadini, Dewi Kartika Mubela, Dinda Syari, Nuryani, Yufi Yuwarditra, Yelly Nursakinah, Nova Anggraini Dalimunthe, Fahrul Fadhli, Taufik, Lufty Dwi Hutagalung dan Rido Rais yang selalu mendukung dan menghibur.
10. Seluruh teman-teman seperjuangan angkatan 2015 Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera yang telah memberikan dukungan, kebahagiaan, motivasi, dan warna-warni kehidupan perkuliahan pendidikan dokter ini.
11. Staf laboratorium biokimia dan farmakologi yang telah membantu dalam pengerjaan penelitian.
12. Serta pihak-pihak yang tidak bisa saya sebutkan satu per satu yang telah ikut serta dalam membantu skripsi saya.

Akhir kata, penulis berharap Allah SWT berkenan membalas segala kebaikan semua pihak yang telah membantu penulis. Semoga skripsi ini membawa manfaat bagi pengembangan ilmu.

**HALAMAN PERSETUJUAN PUBLIKASI**  
**SKRIPSI UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS**

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

Nama : Uswatul Khoirot

NPM : 1508260041

Fakultas : Kedokteran

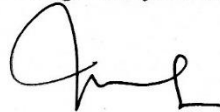
Demi pengembangan ilmu pengetahuan, menyetujui untuk memberikan kepada Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara Hak Bebas Royalti Noneksklusif atas skripsi saya yang berjudul **“EFEK PEMBERIAN REBUSAN KULIT MARKISA UNGU (*Passiflora edulis*) SEBAGAI ANTIDIABETIK TERHADAP GAMBARAN HISTOPATOLOGI PANKREAS TIKUS YANG DIINDUKSI STREPTOZOTOSIN”**, beserta perangkat yang ada (jika diperlukan). Dengan Hak Bebas Royalti Noneksklusif ini Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara berhak menyimpan, mengalih media/formatkan tulisan, akhir saya selama tetap mencantumkan nama saya sebagai penulis/pencipta dan sebagai pemilik Hak Cipta.

Demikian pernyataan ini saya perbuat dengan sebenarnya-benarnya.

Dibuat di : Medan

Pada Tanggal : 13 Februari 2019

Yang Menyatakan



Uswatul Khoirot

## ABSTRAK

**Pendahuluan:** Diabetes Melitus (DM) termasuk ke dalam salah satu masalah kesehatan yang besar di dunia. Dewasa ini sudah banyak penelitian yang membuktikan tanaman dengan kandungan antioksidan dapat berperan sebagai antidiabetik. Antioksidan dapat memperbaiki stres oksidatif pada sel beta pankreas sehingga kerusakan jaringan pankreas dapat diatasi. Salah satu tanaman yang kaya akan antioksidan adalah markisa ungu (*Passiflora edulis*). **Metode:** Penelitian ini merupakan penelitian *True Experimental*, dengan rancangan penelitian yang digunakan adalah *Post Test Only Control Group Design*, yaitu jenis penelitian yang hanya melakukan pengamatan terhadap kelompok kontrol dan perlakuan setelah diberi suatu tindakan. Sampel penelitian yang digunakan dalam penelitian ini adalah tikus jantan galur wistar putih (*Rattus norvegicus L.*). **Hasil:** Uji statistik yang digunakan adalah Kruskal Wallis dilanjutkan dengan Mann-Whitney dengan taraf kemaknaan  $p < 0,05$  karena data tidak berdistribusi normal. Perbaikan histopatologi pankreas pada kelompok perlakuan 1 menunjukkan perbedaan yang tidak bermakna dibandingkan dengan kelompok kontrol positif ( $p > 0,05$ ). Perbaikan histopatologi pankreas pada kelompok perlakuan 2 menunjukkan perbedaan yang bermakna dibandingkan dengan kelompok kontrol positif ( $p < 0,05$ ). Perbaikan histopatologi pankreas pada kelompok perlakuan 1 menunjukkan perbedaan yang bermakna dibandingkan dengan kelompok perlakuan 2 ( $p < 0,05$ ). **Kesimpulan:** Terdapat efek pemberian rebusan kulit markisa ungu (*Passiflora edulis*) sebagai antidiabetik terhadap gambaran histopatologi pankreas tikus yang diinduksi streptozotosin.

**Kata kunci :** Diabetes Melitus, Histopatologi Pankreas, Streptozotosin, Kulit Markisa Ungu



## ABSTRACT

**Background:** Diabetes Melitus (DM) is one of the greatest health problems around the world. Nowadays, we found many studies proved many plants which contain antioxidant have a potential as antidiabetic. Antioxidants are able to repair oxidative stress in pancreatic beta cells that overcome pancreatic tissues damage. One of the plant that contains rich antioxidant is purple passion fruit (*Passiflora edulis*). **Method:** this study used True Experimental method, with Post –Test Only Control Group Design, which only gave an observation to a control group after being given a treatment. The sample of this study was white Wister strain male rats (*Rattus norvegicus* L). **Result:** The statistic study of this research used Kruskal Wallis and Mann-Whitney with a significance level of  $p > 0,05$ , because the data were not normally distributed. Pancreatic histopathology improvement in the first treatment group showed a non- significant difference compared with positive controlled group ( $p < 0, 05$ ). Pancreatic histopathology improvement in the second treatment group showed a significant different compared with positive controlled group ( $p < 0, 05$ ). **Conclusion:** there was an effect of giving purple passion fruit skin decoction (*Passiflora edulis*) as anti-diabetic to the rat pancreas histopathology that inducted by streptozotosin.

**Keyword :** Diabetes Melitus, Pancreatic Histopathology, Streptozotocin, Purple Passion Fruit Skin

## DAFTAR ISI

	Halaman
<b>HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS .....</b>	<b>ii</b>
<b>HALAMAN PENGESAHAN .....</b>	<b>iii</b>
<b>KATA PENGANTAR.....</b>	<b>iv</b>
<b>HALAMAN PERSETUJUAN PUBLIKASI .....</b>	<b>vi</b>
<b>ABSTRAK .....</b>	<b>vii</b>
<b>DAFTAR ISI.....</b>	<b>ix</b>
<b>DAFTAR TABEL .....</b>	<b>xi</b>
<b>DAFTAR GAMBAR.....</b>	<b>xii</b>
<b>DAFTAR LAMPIRAN .....</b>	<b>xiii</b>
<b>BAB 1 PENDAHULUAN .....</b>	<b>1</b>
1.1 Latar Belakang .....	1
1.2 Rumusan Masalah .....	4
1.3 Tujuan Penelitian.....	5
1.3.1 Tujuan umum.....	5
1.3.2 Tujuan khusus.....	5
1.4 Manfaat Penelitian.....	5
<b>BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA.....</b>	<b>6</b>
2.1 Pankreas.....	6
2.1.1 Anatomi pankreas .....	6
2.1.2 Histologi pankreas .....	8
2.1.3 Fisiologi pankreas.....	9
2.1.4 Histopatologi pankreas .....	10
2.2 Tanaman Markisa Ungu .....	12
2.2.1 Taksonomi tanaman markisa ungu.....	12
2.2.2 Morfologi tanaman markisa ungu.....	13
2.2.3 Kandungan tanaman markisa ungu.....	14
2.3 Diabetes Melitus.....	15
2.3.1 Definisi Diabetes Melitus .....	15
2.3.2 Patofisiologi Diabetes Melitus.....	15
2.3.3 Klasifikasi Diabetes Melitus.....	16
2.3.4 Penatalaksanaan Diabetes Melitus.....	18
2.4 Streptozotosin.....	21
2.5 Kerangka Teori.....	24
2.6 Kerangka Konsep .....	24
<b>BAB 3 METODE PENELITIAN.....</b>	<b>30</b>
3.1 Definisi Operasional.....	30
3.2 Jenis Penelitian .....	31
3.3 Waktu dan Tempat Penelitian .....	31
3.3.1 Waktu penelitian.....	31
3.3.2 Tempat penelitian .....	31
3.4 Populasi dan Sampel Penelitian .....	32

3.4.1	Populasi penelitian.....	32
3.4.2	Sampel penelitian .....	32
3.4.3	Besar sampel .....	32
3.5	Teknik Pengumpulan Data .....	33
3.5.1	Pengambilan tanaman.....	34
3.5.2	Identifikasi tanaman .....	34
3.5.3	Persiapan bahan uji .....	34
3.5.4	Pembagian kelompok penelitian.....	35
3.5.5	Prosedur penelitian .....	35
3.5.5.1	Alat dan bahan .....	35
3.5.5.2	Persiapan hewan coba.....	37
3.5.5.3	Pembuatan preparat pankreas dengan metode parafin.....	37
3.5.5.4	Sistem skoring.....	40
3.6	Pengolahan dan Analisis Data .....	41
3.6.1	Pengolahan data .....	41
3.6.2	Analisis data .....	42
3.6.3	Alur penelitian .....	43
<b>BAB 4</b>	<b>HASIL DAN PEMBAHASAN.....</b>	<b>44</b>
4.1	Hasil Penelitian .....	44
4.2	Analisa Data .....	47
4.3	Pembahasan .....	48
<b>BAB 5</b>	<b>KESIMPULAN DAN SARAN .....</b>	<b>53</b>
5.1	Kesimpulan .....	53
5.2	Saran.....	53
	<b>DAFTAR PUSTAKA .....</b>	<b>55</b>
	<b>LAMPIRAN.....</b>	<b>58</b>

## DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 2.1 Klasifikasi Diabetes Melitus .....	18
Tabel 3.1 Definisi Operasional .....	30
Tabel 3.2 Waktu Penelitian .....	31
Tabel 4.1 Data Histopatologi Pankreas Tikus .....	46
Tabel 4.2 Uji <i>Mann-Whitney</i> .....	47

## DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 2.1 Anatomi Pankreas .....	7
Gambar 2.2 Anatomi Tikus.....	8
Gambar 2.3 Gambaran Histopatologi Pankreas pada DM tipe1 .....	11
Gambar 2.4 Gambaran Histopatologi Pankreas pada DM tipe 2.....	12
Gambar 2.5 Markisa Ungu.....	13
Gambar 2.6 Struktur Kimiawi Streptozotosin.....	23
Gambar 2.7 Kerangka Teori.....	24
Gambar 2.8 Kerangka Konsep .....	24
Gambar 3.1 Bagan Alur Penelitian .....	43
Gambar 4.1 Histopatologi Jaringan Pankreas Tikus Skor 0 .....	44
Gambar 4.2 Histopatologi Jaringan Pankreas Tikus Skor 2 .....	45
Gambar 4.3 Histopatologi Jaringan Pankreas Tikus Skor 3 .....	45
Gambar 4.4 Histopatologi Jaringan Pankreas Tikus Skor 4 .....	46



## DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran 1. Identifikasi Tanaman Markisa Ungu .....	58
Lampiran 2. <i>Etical Clearance</i> .....	59
Lampiran 3. Uji Fitokimia.....	60
Lampiran 4. Hasil Uji Statistik.....	61
Lampiran 5. Dokumentasi Penelitian .....	68
Lampiran 6. Daftar Riwayat Hidup.....	70
Lampiran 7. Artikel.....	71

## **BAB 1**

### **PENDAHULUAN**

#### **1.1 Latar belakang**

Diabetes Melitus (DM) termasuk ke dalam salah satu masalah kesehatan yang besar di dunia. Penyakit ini adalah empat dari lima penyebab kematian terbanyak di negara maju dan sudah menjadi epidemi bagi negara berkembang. *International Diabetes Federation* (IDF) memperkirakan pada tahun 2014 lebih dari 387 juta orang di dunia sudah menderita DM.<sup>1</sup> Sementara data dari *World Health Organization* (WHO) menyebutkan pada tahun 2012, DM penyebab kematian utama sebanyak 1,5 juta kematian di dunia. Lebih 80% angka kematian tersebut terjadi di negara berpenghasilan rendah dan menengah. Pada tahun 2014 diperkirakan sebanyak 422 juta penderita diabetes dimana penderita DM 9% dari orang dewasa usia 18 tahun ke atas. Sehingga pada tahun 2030 DM akan menjadi urutan ketujuh penyebab utama kematian di dunia dan pada tahun 2035 jumlah penderita DM di dunia adalah sebanyak 592 juta orang.<sup>2</sup>

Penderita DM di Indonesia juga mengalami peningkatan dari tahun ke tahun. Pada tahun 2014 terdapat sebanyak 9 juta kasus DM yang terjadi di Indonesia. Jumlah kematian sebanyak 175,93 juta orang pada usia dewasa. Sementara penderita DM pada rentang usia 20-79 tahun juga cukup banyak yaitu sebanyak 9,116 juta orang.<sup>1</sup> Prevalensi DM akan terus meningkat sebanyak dua kali lipat pada tahun 2030 dibandingkan pada tahun 2007. Dari data Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS) 2013 didapati prevalensi penyakit ditentukan berdasarkan hasil wawancara yang berupa gabungan kasus penyakit yang pernah didiagnosis

dokter/tenaga kesehatan atau kasus yang mempunyai riwayat gejala penyakit tidak menular (berdasarkan diagnosis atau gejala). Prevalensi DM di Indonesia berdasarkan yang pernah terdiagnosis dokter di Indonesia sebesar 1,5%. Diabetes Melitus berdasarkan diagnosis atau gejala sebesar 2,1%. Sementara di Sumatera Utara, prevalensi DM berdasarkan diagnosis sebesar 1,8% dan berdasarkan diagnosis atau gejala sebesar 2,3%. Penelitian ini dilakukan pada orang usia di atas 15 tahun. Prevalensi DM meningkat sesuai dengan bertambahnya usia, namun mulai umur di atas 65 tahun cenderung menurun. Prevalensi DM cenderung lebih tinggi pada masyarakat dengan tingkat pendidikan tinggi dan sosial ekonomi menengah ke atas.<sup>3</sup>

Diabetes Melitus merupakan penyakit metabolik dengan karakteristik berupa hiperglikemia yang disebabkan oleh gangguan pada sekresi insulin, kerja insulin atau keduanya.<sup>4</sup> Insulin adalah suatu hormon yang diproduksi oleh sel beta pankreas. Insulin berperan pada metabolisme karbohidrat sebagai hormon pengatur glukosa yang digunakan sebagai sumber energi. Sehingga gangguan insulin pada DM menyebabkan perubahan metabolisme karbohidrat. Perubahan metabolisme tersebut menimbulkan keadaan hiperglikemia pada DM.<sup>5</sup> Selain itu juga terjadi peningkatan pembentukan *Reactive Oxygen Species* (ROS) yang mengakibatkan terjadinya stres oksidatif dan menurunkan sistem pertahanan antioksidan pada penderita DM. Pembentukan ROS menyebabkan perubahan progresif terhadap struktur sel beta pankreas.<sup>6</sup> Perubahan histopatologi yang terjadi adalah jumlah dan ukuran islet pankreas, infiltrasi leukosit di islet dan pergantian amiloid dari pulau

*Langerhans*, berwarna merah muda, badan amorf berada di dalam, di sekitar kapiler dan di antara sel.<sup>7</sup>

Terapi yang sering diberikan pada penderita DM adalah intervensi farmakologik berupa obat antihiperqlikemik oral yang mempengaruhi reseptor insulin pada sel beta pankreas atau penggunaan terapi pengganti insulin.<sup>8</sup> Akan tetapi pengobatan tersebut butuh biaya mahal dan menimbulkan efek samping yang kurang nyaman bagi penderita. Sehingga perlu dicari suatu jenis obat yang lebih efektif, efek samping minimal dan biaya murah. Salah satu cara untuk mencapai hal tersebut adalah dengan pemanfaatan tanaman sebagai pengobatan alternatif.<sup>9</sup>

Indonesia memiliki berbagai jenis tanaman yang dapat dimanfaatkan. Sebanyak 7.500 jenis tanaman obat yang ada di Indonesia tetapi hingga saat ini baru 940 spesies tanaman yang dimanfaatkan sebagai tanaman obat.<sup>10</sup> Terkait terjadinya penurunan antioksidan pada DM maka diharapkan zat antioksidan yang banyak terdapat pada beberapa jenis tanaman dapat dimanfaatkan sebagai antidiabetik. Dewasa ini sudah banyak penelitian yang membuktikan tanaman dengan kandungan antioksidan dapat berperan sebagai antidiabetik.<sup>6</sup>

Antioksidan berpotensi sebagai antidiabetik dengan memperbaiki stres oksidatif pada sel beta pankreas sehingga keadaan hiperglikemia maupun kerusakan jaringan pankreas dapat diatasi.<sup>6</sup> Aktivitas antioksidan tersebut memungkinkan untuk menangkap atau menetralkan radikal bebas (seperti ROS).<sup>7</sup> Antioksidan yang sudah banyak diteliti memiliki efek antidiabetik adalah flavonoid, tanin dan polifenol.<sup>11</sup> Flavonoid dilaporkan memiliki efek antidiabetik yang mampu

meregenerasi sel pada pulau *Langerhans*.<sup>12</sup> Tanin dan polifenol dapat mengurangi kerusakan pada sel beta pankreas dengan mencegah terjadinya stres oksidatif.<sup>13,14</sup>

Salah satu tanaman yang kaya akan antioksidan adalah markisa ungu (*Passiflora edulis*). Akan tetapi selama melakukan studi literatur, penulis belum menemukan penelitian tentang kulit markisa ungu yang diberikan pada tikus diabetik. Penelitian yang sudah dilakukan adalah sari buah markisa ungu memiliki kandungan antioksidan yang cukup tinggi diantaranya vitamin A, vitamin C,  $\beta$  karoten, komponen flavonoid dan fiber. Jenis antioksidan yang paling banyak terdapat pada markisa ungu adalah  $\beta$  karoten. Terdapat 1.070  $\mu\text{g}$   $\beta$  karoten dalam 100 ml sari buah markisa ungu.<sup>15</sup> Pada penelitian lain yang meneliti aktivitas antioksidan pada ekstrak buah markisa ungu, flavonoid merupakan antioksidan tertinggi yang terdapat pada ekstrak tersebut.<sup>16,17</sup>

Berdasarkan data di atas penulis tertarik untuk melakukan penelitian tentang efek pemberian rebusan kulit markisa ungu sebagai antidiabetik terhadap gambaran histopatologi pankreas yang diinduksi streptozotosin.

## **1.2 Rumusan masalah**

Bagaimana efek pemberian rebusan kulit markisa ungu (*Passiflora edulis*) sebagai antidiabetik terhadap gambaran histopatologi pankreas tikus yang diinduksi streptozotosin?



### **1.3 Tujuan penelitian**

#### **1.3.1 Tujuan umum**

Untuk menjelaskan efek pemberian rebusan kulit markisa ungu (*Passiflora edulis*) sebagai antidiabetik terhadap gambaran histopatologi pankreas tikus yang diinduksi streptozotosin.

#### **1.3.2 Tujuan khusus**

Melihat gambaran histopatologi jaringan pankreas pada tikus putih diabetik yang diberi rebusan kulit markisa ungu (*Passiflora edulis*) dengan dosis 40 mg/kgBB pada konsentrasi 60% dan 80% sebanyak 1 ml selama 14 hari.

### **1.4 Manfaat penelitian**

1. Bagi pembaca. Penelitian ini diharapkan dapat menambah pengetahuan masyarakat tentang manfaat kulit markisa ungu untuk diabetes.
2. Bagi peneliti. Memperoleh data dan informasi tentang gambaran histologi pankreas tikus diabetik yang diberi rebusan kulit markisa ungu pada berbagai konsentrasi.

## BAB 2

### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2.1 Pankreas

##### 2.1.1 Anatomi pankreas

Pankreas merupakan suatu kelenjar yang terletak melintang di sisi posterior dari lambung. Kelenjar ini membentang di antara duodenum, di sebelah kanan, dan limpa di sebelah kiri. Pankreas terdiri dari dua bagian yaitu bagian eksokrin dan endokrin.<sup>18,19</sup>

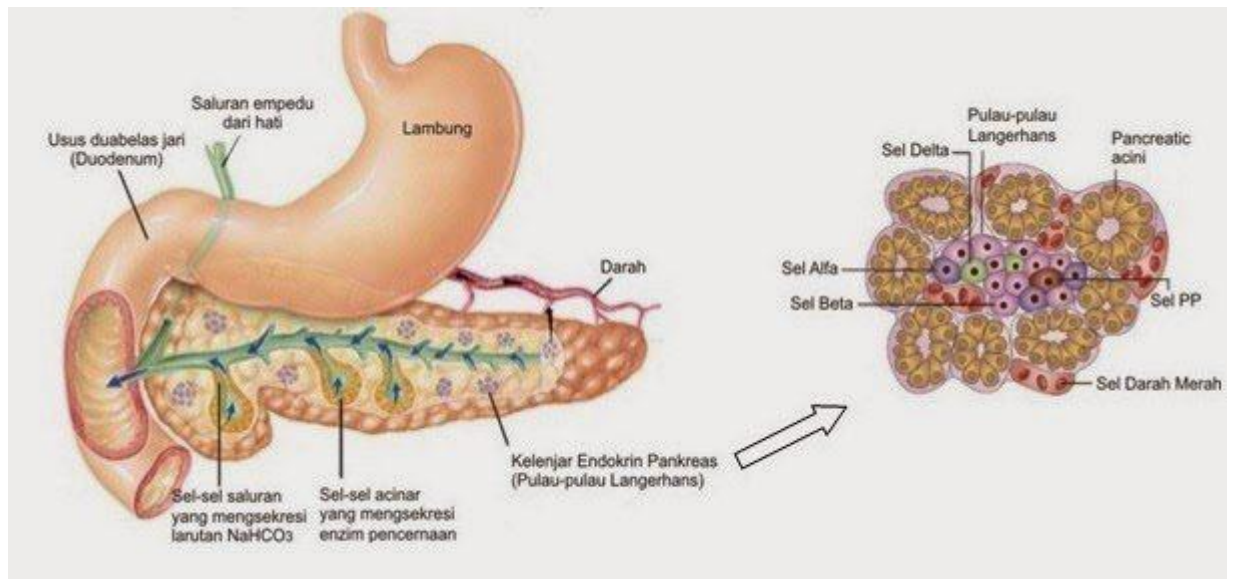
1. Bagian eksokrin berfungsi untuk produksi enzim pencernaan dan sekresi getah pankreas melalui duktus pankreatikus menuju duodenum.<sup>18,19</sup>
2. Bagian endokrin memproduksi beberapa hormon (glukagon dan insulin) yang dialirkan langsung ke darah.<sup>18,19</sup>

Bagian organ pankreas terdiri dari :<sup>18,19</sup>

1. *Caput pancreatis* terletak di lengkungan duodenum dan berbentuk huruf C.
2. *Collum pancreatis* terletak di sisi anterior dari pembuluh *mesenterica superior*. Permukaan ventralnya tertutup oleh peritoneum dan berbatas pada *pylorus*.
3. *Corpus pancreatis* meluas ke kiri dengan melintasi aorta dan vertebra L2, dorsal dari bursa *omentalis*.
4. *Cauda pancreatis* terletak antara kedua lembar ligamentum *splenorenale (lienorenale)* bersama pembuluh *splenica (lienalis)*.

Pankreas terdiri dari dua jenis jaringan utama<sup>20</sup> :

1. Asini untuk sekresi getah pencernaan ke dalam duodenum.
2. Pulau-pulau *Langerhans* untuk sekresi insulin dan glukagon ke dalam darah.

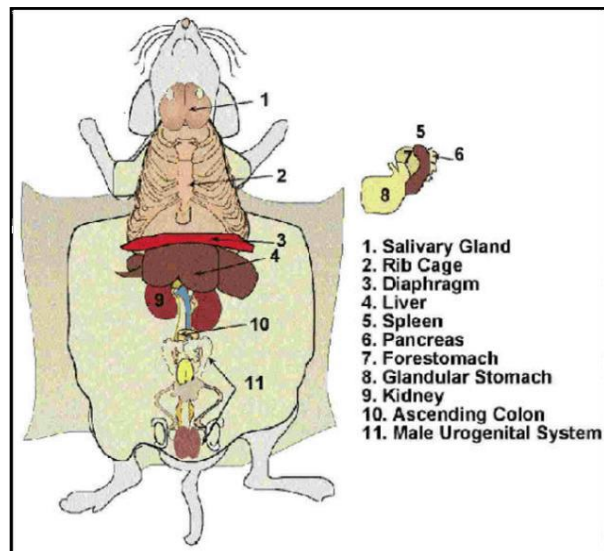


**Gambar 2.1** Anatomi pankreas (Sumber : Agur, Anne M.R. & Arthur FD. *Grant's Atlas Anatomy* 12<sup>th</sup> ed. Wolters Kluwer. Canada. 2009. Hal. 135)

Pankreas manusia mempunyai 1-2 juta pulau *Langerhans*. Setiap pulau *Langerhans* berdiameter 0,3 mm dan tersusun mengelilingi pembuluh kapiler kecil yang merupakan tempat penampungan hormon yang disekresikan oleh sel-sel tersebut. Pulau *Langerhans* memiliki tiga jenis sel utama, yakni sel alfa, beta dan delta, yang dapat dibedakan satu sama lain melalui ciri morfologi dan pewarnaannya.<sup>20</sup>

Pada tikus, pankreas tidak bisa didefinisikan organ secara seutuhnya. Perbedaan dengan pankreas manusia, pankreas tikus tersebar di dalam mesenterium di bagian proksimal usus kecil. Secara makroskopis, terdapat 3 bagian yang dapat dibedakan yaitu lobus duodenal, lobus gastrik dan lobus limpa. Lobus yang paling

besar adalah lobus limpa. Lobus ini meluas secara horizontal antara duodenum dan limpa. Lobus duodenal berada didalam mesenterium dan berada pada sekitar duodenum. Lobus yang terkecil adalah lobus gastrik. Lobus ini bisa berada pada sebagian dari lobus spleen.<sup>21</sup>



**Gambar 2.2** Posisi kelenjar pankreas dan organ dalam/internal lainnya yang terdapat pada mencit/tikus. Ilustrasi dikutip dari Ward dan Parsonault, 2012

### 2.1.2 Histologi sel pankreas

Pankreas memiliki unsur eksokrin maupun endokrin yang menempati sebagian besar kelenjar.<sup>22,23</sup> Pankreas eksokrin yang merupakan bagian terbesar dari kelenjar, terdiri dari asini serosa yang berhimpitan tersusun dalam lobulus kecil. Lobuli dikelilingi septa intralobular dan interlobular dengan pembuluh darah, duktus, saraf dan kadang-kadang badan *Pacini*. Di dalam massa asini serosa terdapat pulau *Langerhans* yang terisolasi. Pulau ini adalah bagian endokrin pankreas dan merupakan ciri khas pankreas.<sup>22</sup>

Pulau *Langerhans* adalah massa sel endokrin berbentuk bulat dengan berbagai ukuran yang dipisahkan dari jaringan asini eksokrin di sekelilingnya oleh

selapis serat retikular halus. Pulau *Langerhans* lebih besar dari asini dan tampak sebagai kelompok padat sel-sel epitelial yang ditembus oleh banyak kapiler. Sel-sel endokrin pulau tersusun berderet atau dalam kelompok kecil dan diantaranya terdapat serat-serat jaringan ikat halus dan anyaman kapiler luas. Simpai jaringan ikat tipis memisahkan pankreas endokrin dari asini serosa eksokrin. Pulau *Langerhans* memiliki beberapa jenis sel penghasil hormon yang hanya dapat terlihat pada pulasan khusus.<sup>22</sup>

Pulasan khusus digunakan untuk dapat membedakan sel alfa penghasil glukagon dan sel beta penghasil insulin. Umumnya sel alfa terletak di tepi pulau dan sel beta di bagian lebih dalam atau lebih di pusat pulau. Sel beta juga lebih banyak pada pulau dan merupakan 70% dari massanya. Sel delta tidak tampak pada pulau. Sel ini paling sedikit dan mungkin terdapat pada bagian mana saja dari pulau pankreas. Tampak jelas banyak kapiler di sekitar sel-sel endokrin yang berbeda, menandakan pulau *Langerhans* kaya vaskularisasi.<sup>22</sup>

### **2.1.3 Fisiologi pankreas**

Pankreas adalah suatu organ yang terdiri dari jaringan eksokrin dan endokrin. Bagian eksokrin mengeluarkan larutan encer alkalis serta enzim pencernaan melalui duktus pankreatikus ke dalam lumen saluran cerna. Pada bagian endokrin terdapat istilah pulau yang dikenal dengan pulau *Langerhans*. Pulau *Langerhans* membentuk 1-2% total massa pankreas. Sel endokrin pankreas yang terbanyak adalah sel beta, tempat sintesis dan sekresi insulin dan juga merupakan 60% massa total dari pulau *Langerhans*. Sel alfa menghasilkan hormon glukagon dan merupakan 25% massa pulau. Sel delta menghasilkan hormon somatostatin.<sup>20</sup>



Insulin memiliki efek penting pada metabolisme karbohidrat, lemak, dan protein. Hormon ini menurunkan kadar glukosa, asam lemak, dan asam amino darah serta mendorong penyimpanan bahan-bahan tersebut. Sewaktu molekul nutrien masuk ke dalam keadaan absorptif, insulin mendorong penyerapan bahan-bahan ini oleh sel dan pengubahannya masing-masing menjadi glikogen, trigliserida dan protein. Insulin juga mempunyai fungsi untuk mengubah transpor nutrien darah spesifik dan masuk ke dalam sel atau mengubah aktifitas enzim-enzim yang berperan dalam jalur metabolik tertentu.<sup>20</sup>

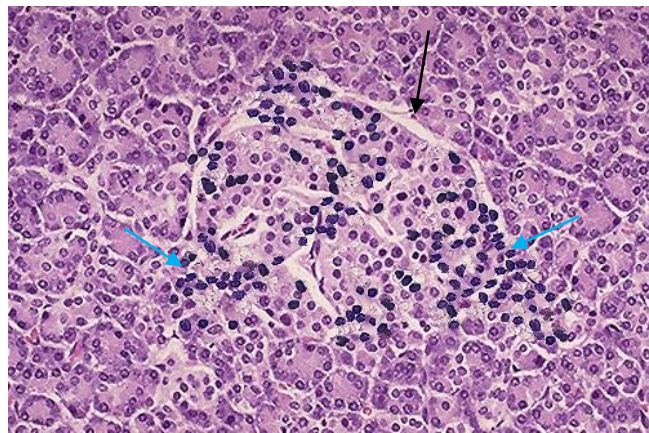
Efek insulin terhadap penurunan kadar glukosa darah dan mendorong penyimpanan karbohidrat antara lain :<sup>20</sup>

1. Insulin mempermudah transpor glukosa ke dalam sebagian besar sel.
2. Insulin merangsang glikogenesis, pembentukan glikogen dari glukosa, di otot rangka dan hati.
3. Insulin menghambat glikogenolisis, penguraian glikogen menjadi glukosa.
4. Insulin menghambat glukoneogenesis, perubahan asam amino menjadi glukosa di hati.

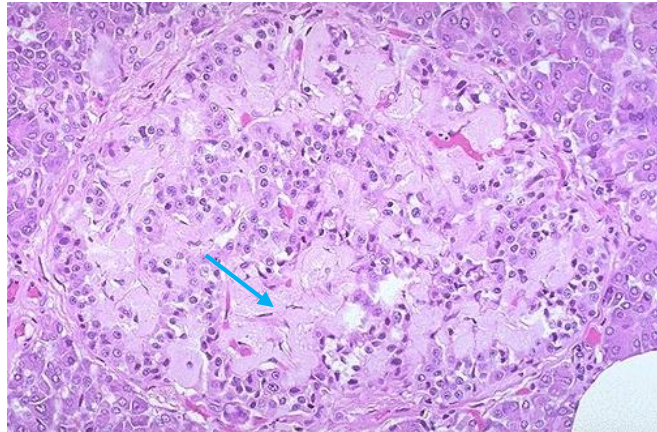
#### **2.1.4 Histopatologi pankreas**

Perubahan histologi pada pankreas itu sering dilihat pada komplikasi dari diabetes. Paling sering ditemukan di arteri, pembuluh darah kapiler, ginjal, retina dan saraf. Pada perubahan histopatologi pankreas salah satu dari perubahan ini akan ditemukan :<sup>24</sup>

1. Pengurangan jumlah dan ukuran islet pankreas. Perubahan ini paling sering terjadi pada DM tipe 1. Biasanya islet tersebut kecil, tidak mencolok dan sulit dideteksi.
2. Infiltrasi leukosit di islet. Terdiri dari sel mononuklear (limfosit dan makrofag). Dapat ditemukan pada DM tipe 1 dan juga tipe 2, tetapi paling sering dilihat pada DM tipe 1.
3. Pergantian amilod dari pulau *Langerhans*, bewarna merah muda, badan amorf berada di dalam, di sekitar kapiler dan di antara sel. Pada tahap lanjut DM tipe 2 pulau *Langerhans* sudah mulai tidak terlihat. Fibrosis juga dapat ditemukan. Pada tahap awal DM tipe 2 inflamasi pada pulau pankreas juga dapat ditemukan.



**Gambar 2.3** Gambaran Histopatologi Pankreas pada DM tipe 1. Tanda panah biru menunjukkan adanya infiltrasi leukosit dan pada tanda panah hitam menunjukkan terjadinya penurunan ukuran islet pankreas.



**Gambar 2.4** Gambaran Histopatologi Pankreas pada DM tipe 2. Tanda panah biru menunjukkan adanya pembentukan amiloid.

## 2.2 Tanaman markisa ungu

### 2.2.1 Taksonomi tanaman markisa ungu

- Kingdom : *Plantae*  
Divisi : *Spermatophyta*  
Kelas : *Dicotyledoneae*  
Bangsa : *Malpighiales*  
Suku : *Passifloraceae*  
Marga : *Passiflora*  
Jenis : *Passiflora edulis Sims.*  
Nama lokal : Markisa ungu<sup>17</sup>



**Gambar 2.5** Markisa ungu

### **2.2.2 Morfologi tanaman markisa ungu**

Tanaman markisa merupakan tanaman yang dapat hidup menahun (*perennial*) dan termasuk jenis tumbuhan semak. Batang tanaman ini bersulur yang dapat merambat hingga sepanjang 20 m atau lebih. Batang tanaman juga sedikit berkayu dan memiliki banyak percabangan yang terkadang tumbuh tumpang tindih. Cabang tanaman berwarna hijau saat muda dan pada tanaman tua berubah menjadi hijau kecoklatan. Daun tanaman tumbuh secara bergantian pada batang atau cabang dan sangat rimbun. Bentuk daun menjari, bergerigi, berwarna hijau mengkilap. Ukuran daun adalah panjang tangkai 2-3 cm, panjang daun 9-12 cm dan lebar 7-9 cm.<sup>25</sup>

Bentuk bunga markisa seperti mangkuk dengan dasar bunga yang meninggi untuk mendukung benang sari dan putik di atasnya. Bunga markisa dengan diameter 5-7 cm, memiliki 5 daun kelopak yang berwarna putih kehijauan, 5 mahkota bunga berwarna putih yang di atasnya terdapat dua baris mahkota tambahan berbentuk benang-benang yang melingkar dengan panjang 2-3 cm berwarna putih dengan

dasar ungu, juga memiliki 3 putik bercabang tiga dan 5 benang sari dengan kepala sari yang besar.<sup>25</sup>

Sementara buah markisa ungu berbentuk bulat atau bulat oval dengan panjang 4-6 cm. Saat buahnya masih muda, kulit buah berwarna hijau muda dan berubah menjadi ungu gelap setelah matang. Kulitnya agak keras dan tebal dengan lapisan (*endocarp*) berwarna putih di dalamnya. Biji berbentuk gepeng, berwarna hitam, berisi sari buah berwarna kuning jingga yang dibungkus oleh selaput. Sari buah tersebut memberikan rasa asam dengan aroma khas yang kuat pada markisa.<sup>25</sup>

### **2.2.3 Kandungan tanaman markisa ungu**

Kandungan dari buah markisa ungu antara lain air, protein, lemak, karbohidrat, berbagai mineral (kalsium, zat besi, magnesium, kalium, natrium) dan berbagai vitamin (tiamin, riboflavin, niasin, asam askorbat), serta asam organik seperti asam sitrat dan asam malat.<sup>17</sup> Selain itu juga terdapat kandungan antioksidan yang cukup tinggi berupa senyawa fenolik yaitu flavonoid. Jenis flavonoid seperti isoorientin dan luteolin merupakan antioksidan terbanyak yang ditemukan pada ekstrak buah markisa ungu.<sup>16</sup>

### **2.2.4 Pembuatan rebusan kulit markisa ungu**

Infusa dibuat dengan cara 100 gram serbuk simplisia kulit markisa ungu dimasukkan ke dalam 100 ml akuades dalam Erlenmeyer sehingga diperoleh konsentrasi 100%. Erlenmeyer diletakkan dalam gelas beker berisi air dan dipanaskan di atas *hot plate* selama 15 menit dihitung mulai suhu 95°C sambil sesekali diaduk. Setelah 15 menit, air rebusan yang telah dingin disaring dengan menggunakan kain flanel steril ke dalam erlenmeyer steril. Untuk mencukupi



kekurangan air, ditambahkan akuades steril yang mendidih melalui ampasnya hingga volume mencapai 100 ml.<sup>26</sup>

Selanjutnya dibuat rebusan kulit markisa ungu yang diencerkan dengan mengambil 8 ml kemudian ditambah aquades sampai volumenya 10 ml ini ekuivalen konsentrasi 80 %, demikian pula untuk ekuivalen konsentrasi 60 %. kemudian masing – masing konsentrasi dibuat dalam dosis 40 mg/KgBB sebanyak 1ml.<sup>26</sup>

## **2.3 Diabetes Melitus**

### **2.3.1 Definisi Diabetes Melitus**

Diabetes Melitus termasuk ke dalam penyakit metabolik dengan karakteristik berupa hiperglikemia dan intoleransi terhadap glukosa yang disebabkan oleh defisiensi insulin, gangguan efektivitas insulin atau keduanya.<sup>4</sup> Diabetes Melitus ditandai dengan hiperglikemia saat puasa maupun *postprandial* yang dapat menimbulkan komplikasi kronik berupa mikrovaskular maupun makrovaskular.<sup>27</sup>

### **2.3.2 Patofisiologi Diabetes Melitus tipe 2**

Diabetes Melitus adalah penyakit yang disebabkan karena kekurangan insulin secara relatif maupun absolut. Defisiensi insulin dapat terjadi melalui 3 mekanisme, yaitu:

1. Rusaknya sel-sel beta pankreas
2. Penurunan reseptor glukosa pada kelenjar pankreas
3. Kerusakan reseptor insulin di jaringan perifer

Beberapa keadaan yang berperan dalam patofisiologi DM tipe 2, yaitu :

1. Resistensi insulin
2. Disfungsi sel beta pankreas

Diabetes Melitus tipe 2 disebabkan karena sel sel sasaran insulin gagal atau tidak mampu merespon insulin secara normal. Keadaan ini disebut sebagai resistensi insulin. Pada penderita DM tipe 2 dapat juga terjadi produksi glukosa hepatic yang berlebihan namun tidak terjadi pengrusakan sel beta pankreas secara autoimun seperti DM tipe 1. Defisiensi insulin pada penderita DM tipe 2 hanya bersifat relatif dan tidak absolut.<sup>28,29</sup>

Pada awal perkembangan DM tipe 2, sel beta pankreas menunjukkan gangguan pada sekresi insulin fase pertama dimana sekresi insulin gagal mengkompensasi resistensi insulin. Jika tidak ditangani dengan baik akan terjadi kerusakan sel-sel pankreas pada perkembangan selanjutnya. Kerusakan sel beta pankreas akan terjadi secara progresif yang seringkali akan menyebabkan defisiensi insulin. Hal ini menyebabkan penderita memerlukan insulin eksogen. Pada penderita DM tipe 2 umumnya dapat ditemukan kedua faktor tersebut, yaitu resistensi insulin dan defisiensi insulin.<sup>24</sup>

### **2.3.3 Klasifikasi Diabetes Melitus**

Klasifikasi Diabetes Melitus dan kategori lain intoleransi glukosa berdasarkan *National Diabetes Data Group of the National Institutes of Health* adalah:

1. Diabetes Melitus (DM)<sup>4</sup>
  - a. Diabetes Melitus tipe 1 tergantung insulin (DMT1)

Penderita tipe ini umumnya timbul pada masa kanak-kanak. Pada Diabetes Melitus tipe 1 terdapat destruksi dari sel-sel beta pankreas, sehingga tidak memproduksi insulin lagi dengan akibat sel-sel tidak bisa menyerap glukosa dan glukosa akan tetap berada di dalam pembuluh darah yang artinya kadar glukosa darah akan meningkat.

b. Diabetes Melitus tipe 2 tidak tergantung insulin (DMT2)

Diabetes Melitus tipe 2 lebih sering dijumpai dibandingkan dengan DM tipe 1 dan biasanya penderita berusia di atas 40 tahun dan disertai obesitas. Pada DM tipe 2 terjadi resistensi insulin dimana jumlah insulin yang diproduksi normal tetapi jumlah reseptor insulin yang terdapat pada permukaan sel sedikit sehingga sel akan kekurangan glukosa dan glukosa di dalam pembuluh darah meningkat menyebabkan terjadinya hiperglikemia.

c. Diabetes Melitus tipe lain

Diabetes Melitus tipe lain yang berkaitan dengan sindroma tertentu seperti penyakit pankreas, penyakit hormonal, obat/bahan kimia dan kelainan reseptor.

2. Gangguan toleransi glukosa

- a. Gangguan toleransi glukosa pada orang yang tidak gemuk
- b. Gangguan toleransi glukosa pada orang yang gemuk
- c. Gangguan toleransi glukosa yang berkaitan dengan sindroma tertentu

3. Diabetes Melitus pada kehamilan

Diabetes Melitus Gestasional (DMG) adalah keadaan diabetes atau intoleransi glukosa yang timbul selama masa kehamilan dan biasanya berlangsung hanya sementara atau temporer. Sekitar 4-5% wanita hamil diketahui menderita DMG dan umumnya terdeteksi pada atau setelah trimester kedua. Kebanyakan kembali normal setelah melahirkan, tetapi 30%-50% berkembang menjadi DM tipe 2 atau intoleransi glukosa. Kontrol metabolisme yang ketat dapat mengurangi risiko tersebut.<sup>30</sup>

Berdasarkan etiologinya Diabetes Melitus diklasifikasikan sebagai berikut :

**Tabel 2.1** Klasifikasi Diabetes Melitus<sup>31</sup>

<b>Diabetes Melitus Tipe 1</b>	<b>Destruksi sel beta, umumnya menjurus ke defisiensi insulin absolut</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Autoimun</li> <li>• Idiopatik</li> </ul>
<b>Diabetes Melitus Tipe 2</b>	Bervariasi mulai yang dominan resistensi insulin disertai defisiensi insulin relatif sampai yang dominan defek sekresi insulin disertai resistensi insulin
<b>Diabetes Melitus Tipe Lain</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Defek Genetik fungsi sel beta</li> <li>• Defek genetik kerja insulin</li> <li>• Penyakit eksokrin pankreas</li> <li>• Endokrinopati</li> <li>• Karena obat atau zat kimia</li> <li>• Infeksi</li> <li>• Sebab imunologi yang jarang</li> <li>• Sindrom genetik lain yang berkaitan dengan DM</li> </ul>
<b>Diabetes Melitus Gestasional</b>	

Sumber: PERKENI, 2015

#### 2.3.4 Penatalaksanaan Diabetes Melitus

Tujuan penatalaksanaan secara umum adalah meningkatkan kualitas hidup penyandang diabetes. Tujuan penatalaksanaan meliputi :<sup>31</sup>

1. Jangka pendek : hilangnya keluhan dan tanda DM, mempertahankan rasa nyaman dan tercapainya target pengendalian glukosa darah.
2. Jangka panjang : tercegah dan terhambatnya progresivitas penyulit mikroangiopati, makroangiopati dan neuropati.
3. Tujuan akhir pengelolaan adalah turunnya morbiditas dan mortalitas DM.

Untuk mencapai tujuan tersebut perlu dilakukan pengendalian glukosa darah, tekanan darah, berat badan dan profil lipid, melalui pengelolaan pasien secara holistik dengan mengajarkan perawatan mandiri dan perubahan perilaku.<sup>31</sup>

1. Diet<sup>31,32,29</sup>

Prinsip pengaturan makan pada penyandang diabetes hampir sama dengan anjuran makan untuk masyarakat umum yaitu makanan yang seimbang dan sesuai dengan kebutuhan kalori dan zat gizi masing-masing individu. Pada penyandang diabetes perlu ditekankan pentingnya keteraturan makan dalam hal jadwal makan, jenis dan jumlah makanan, terutama pada mereka yang menggunakan obat penurun glukosa darah atau insulin. Standar yang dianjurkan adalah makanan dengan komposisi yang seimbang dalam hal karbohidrat 60-70%, lemak 20-25% dan protein 10-15%. Untuk menentukan status gizi, dihitung dengan BMI (*Body Mass Index*). Indeks Massa Tubuh (IMT) atau *Body Mass Index* (BMI) merupakan alat atau cara yang sederhana untuk memantau status gizi orang dewasa, khususnya yang berkaitan dengan kekurangan dan kelebihan berat badan. Untuk mengetahui nilai IMT ini, dapat dihitung dengan rumus berikut:

$$\text{IMT} = \frac{\text{Berat Badan (Kg)}}{\text{Tinggi Badan (m}^2\text{)}}$$

2. *Exercise* (latihan fisik/olahraga)<sup>32</sup>

Kesehatan sekunder diberikan kepada kelompok pasien DM. Sedangkan pendidikan kesehatan untuk pencegahan tersier diberikan kepada pasien yang sudah mengidap DM dengan penyulit menahun.

3. Obat<sup>31,8</sup>

Jika pasien telah melakukan pengaturan makan dan latihan fisik tetapi tidak berhasil mengendalikan kadar gula darah maka dipertimbangkan pemakaian obat hipoglikemik atau pemakaian insulin.

a. Antidiabetik oral

Penatalaksanaan pasien DM dilakukan dengan menormalkan kadar gula darah dan mencegah komplikasi. Lebih khusus lagi dengan menghilangkan gejala, optimalisasi parameter metabolik dan mengontrol berat badan. Bagi pasien DM tipe 1 penggunaan insulin adalah terapi utama. Indikasi antidiabetik oral terutama ditujukan untuk penanganan pasien DM tipe 2 ringan sampai sedang yang gagal dikendalikan dengan pengaturan asupan energi dan karbohidrat serta olahraga. Obat golongan ini ditambahkan bila setelah 4-8 minggu upaya diet dan olahraga dilakukan, kadar gula darah tetap di atas 200 mg dan HbA1c di atas 8%. Jadi obat ini bukan menggantikan upaya diet, melainkan membantunya. Pemilihan obat antidiabetik oral yang tepat sangat menentukan keberhasilan terapi diabetes. Pemilihan terapi menggunakan antidiabetik oral dapat dilakukan dengan satu jenis obat atau kombinasi. Pemilihan dan penentuan regimen antidiabetik oral yang digunakan harus

mempertimbangkan tingkat keparahan penyakit DM serta kondisi kesehatan pasien secara umum termasuk penyakit-penyakit lain dan komplikasi yang ada. Dalam hal ini obat hipoglikemik oral adalah termasuk golongan sulfonilurea, biguanid, inhibitor alfa glukosidase dan insulin *sensitizing*.<sup>33</sup>

b. Insulin

Insulin merupakan protein kecil yang mengandung 51 asam amino yang tersusun dalam dua rantai yang dihubungkan dengan jembatan disulfida, terdapat perbedaan asam amino kedua rantai tersebut.<sup>33</sup> Untuk pasien yang tidak terkontrol dengan diet atau pemberian hipoglikemik oral, kombinasi insulin dan obat-obat lain bisa sangat efektif. Insulin kadangkala dijadikan pilihan sementara, misalnya selama kehamilan. Namun pada pasien DM tipe 2 yang memburuk, penggantian insulin total menjadi kebutuhan. Insulin merupakan hormon yang mempengaruhi metabolisme karbohidrat maupun metabolisme protein dan lemak. Fungsi insulin antara lain menaikkan pengambilan glukosa ke dalam sel-sel sebagian besar jaringan, menaikkan penguraian glukosa secara oksidatif, menaikkan pembentukan glikogen dalam hati dan otot serta mencegah penguraian glikogen, menstimulasi pembentukan protein dan lemak dari glukosa.<sup>8</sup>

#### 2.4 Streptozotosin

Streptozotosin adalah zat penginduksi diabetes. Zat ini disintesis oleh mikroorganisme tanah yaitu *Streptomyces achromogenes* (bakteri gram positif). Streptozotosin adalah senyawa aminoglikosida mengandung kelompok nitrosamin

yang ditemukan pada tahun 1959. Streptozotosin secara umum digunakan untuk menginduksi diabetes dengan cara menghambat *O-GlcNAcase* sel beta pankreas.<sup>34</sup>

Streptozotosin (*2-deoxy-2- [3-methyl-3-nitrosourea] 1-D-glucopyranose*) mempunyai dua bentuk anomerik yaitu bentuk  $\alpha$  dan  $\beta$ . Streptozotosin memiliki berat molekul 265 gr/mol, dengan rumus molekul  $C_8H_{15}N_3O_7$ .

Banyak sekali metode pemberian streptozotosin untuk menjadikan tikus dalam keadaan diabetik. Cara pemberian yang paling sering digunakan adalah dengan cara *intraperitoneal* dan juga intravena. Dosis yang sering digunakan itu adalah antara 40-60 mg/kgBB *intraperitoneal*.<sup>34</sup>

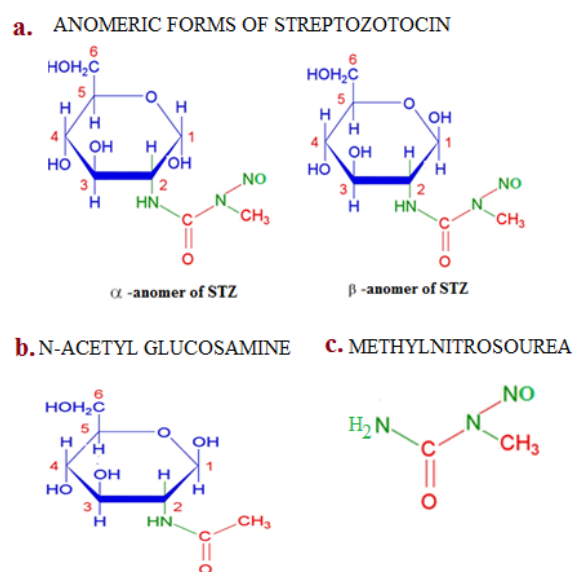
Mekanisme streptozotosin akan mengakibatkan kerusakan ireversibel sel beta pankreas sehingga hilangnya kapasitas dari pankreas untuk mengeluarkan insulin. Streptozotosin juga merupakan senyawa *glucosamine-nitrosourea* yang bersifat toksik karena dapat merusak DNA. Zat ini dapat masuk ke dalam sel beta pankreas dengan bantuan GLUT-2 sehingga terjadinya proses dari alkilasi DNA yang dapat menyebabkan nekrosis sel beta pankreas.<sup>35</sup>

Aksi streptozotosin pada sel beta itu disertai dengan perubahan konsentrasi insulin dan glikasi di darah. Setelah 6 jam diinjeksi, akan terjadi keadaan hipoglikemia dengan peningkatan kadar insulin di dalam darah. Akhirnya, terjadilah penurunan kadar insulin di dalam darah dan akan menyebabkan hiperglikemia. Streptozotosin merusak oksidasi glukosa dan menurunkan sintesis dan sekresi dari insulin.<sup>34</sup>

Ketika streptozotosin berada pada pankreas, zat ini meningkatkan aktifitas dari guanilil siklase dan menambah formasi eGMP dan membebaskan nitrit oksida.



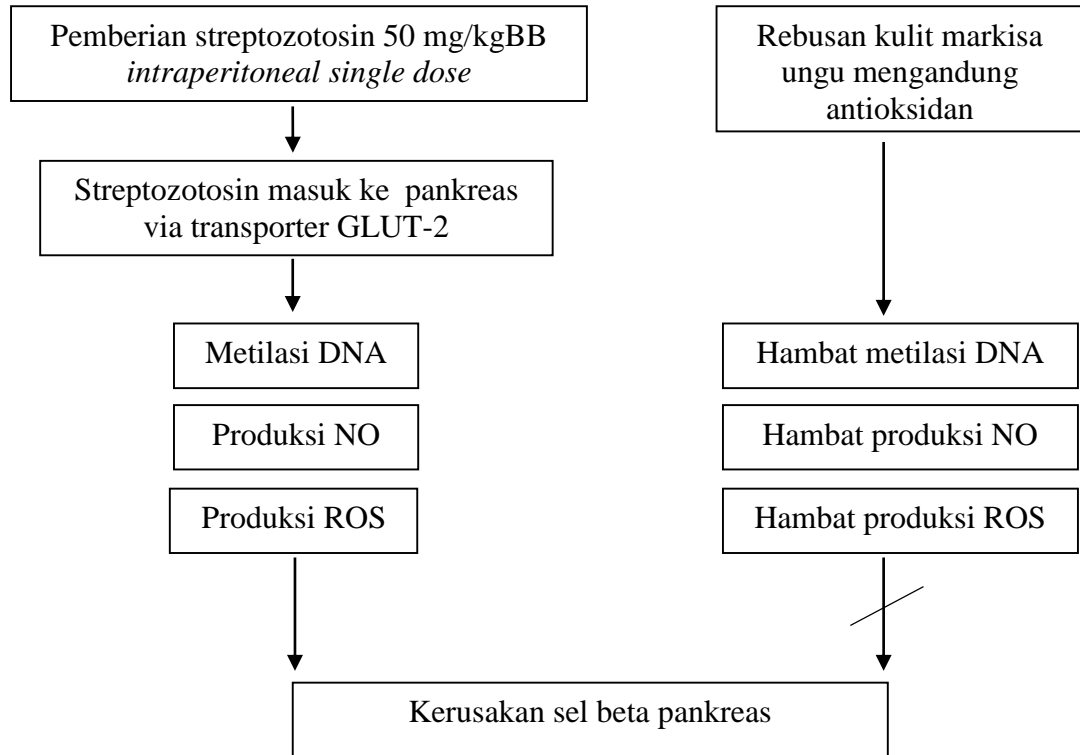
Nitrit oksida merupakan stres oksidatif yang dapat merusak sel. Kemudian adanya defosforilasi ATP meningkatkan substrat enzim xantin oksidase dimana sel beta pankreas sangat peka terhadap enzim ini. Enzim xantin oksidase akan memproduksi hidrogen peroksida dan radikal hidroksil. Gabungan dari nitrit oksidase dan berbagai macam zat oksigen yang reaktif akan menyebabkan fragmentasi dari DNA.<sup>34</sup>



**Gambar 2.6** Struktur kimiawi streptozotocin

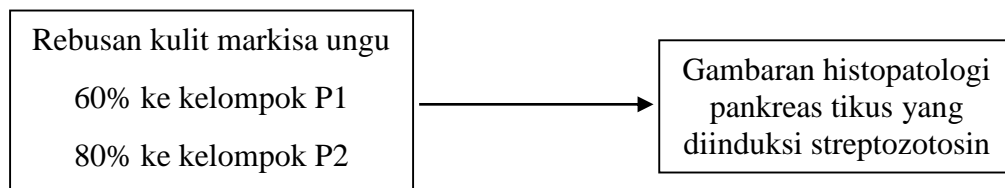
Streptozotocin secara spesifik membunuh sel-sel islet pankreas dengan menghambat *O-GlcNAcase* (OGA). *O-GlcNAcase* adalah enzim hidrolase glikosida yang membelah *GlcNAc beta-O-linked* {*N-acetyl glucosamine* (O-GlcNAc)} dari protein yang sudah dimodifikasi oleh sitosol sel beta ketika modifikasi dari protein yang sudah ditranslasi untuk pembentukan dari protein yang aman. Penghambatan enzim OGA ini akan menyebabkan terjadinya pembentukan protein yang berbahaya dan menyebabkan terjadinya proses apoptosis dari sel beta pankreas.<sup>35</sup>

## 2.5 Kerangka teori



**Gambar 2.7** Kerangka teori

## 2.6 Kerangka konsep



**Gambar 2.8** Kerangka konsep

## BAB 3

### METODOLOGI PENELITIAN

#### 3.1 Definisi operasional

**Tabel 3.1** Defenisi Operasional

Variabel	Definisi Operasional	Alat Ukur	Cara Ukur	Skala Ukur	Hasil Ukur
<b>Variabel Independen</b>					
Rebusan kulit markisa ungu	Rebusan yang berasal dari kulit markisa ungu yang diiris dan dikeringkan kemudian direbus dengan air volumenya 100 ml dalam 15 menit. Dinginkan rebusan kulit markisa ungu hingga suhu kamar. Kemudian membuat dengan dosis 40 mg/kgBB pada konsentrasi 60% dan 80 %, kemudian diberikan sebanyak 1 ml.	Gelas ukur	Rebusan kulit markisa ungu diukur dengan menggunakan gelas ukur	Nominal	40 mg/kgBB dengan konsentrasi 60% dan 80%
Tikus diabetik	Tikus jantan galur wistar putih ( <i>Rattus novergicus L.</i> ) yang diinduksi streptozotosin dengan dosis 50 mg/kgBB intraperitoneal <i>single dose</i> .	Cek darah otomatis ( <i>Easy Touch GCU</i> : NESCO <i>multicheck</i> )	Mengukur kadar gula darah puasa tikus 6 jam menggunakan cek darah otomatis ( <i>Easy Touch GCU</i> )	Interval	Nilai Glukosa darah yang berada $\geq$ 200 mg/dL
<b>Variabel Dependen</b>					
Gambaran histopatologi pankreas setelah diberi perlakuan	Gambaran mikroskopik dari pankreas tikus pada kelompok kontrol dan perlakuan	Mikroskop Cahaya	Melihat dengan mikroskop masing masing pada lima lapangan pandang dan perbesaran 40x dan 100x	Ordinal	Perubahan gambaran histopatologi pankreas tikus

### 3.2 Jenis penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian *True Experimental*, dengan rancangan penelitian yang digunakan adalah *Post Test Only Control Group Design*, yaitu jenis penelitian yang hanya melakukan pengamatan terhadap kelompok kontrol dan perlakuan setelah diberi suatu tindakan.

### 3.3 Waktu dan tempat penelitian

#### 3.3.1 Waktu penelitian

Penelitian ini dilaksanakan pada bulan April 2018 hingga bulan Desember 2018.

**Tabel 3.2** Waktu Penelitian

No.	Jenis kegiatan	Tahun 2017									
		Bulan									
		4	5	6	7	8	9	10	11	12	
1	Studi literatur										
2	Mempersiapkan alat dan bahan penelitian										
3	Aklimatisasi hewan coba										
4	Eksperimen										
5	Pemeriksaan hasil eksperimen										
6	Analisis data										
7	Penyusunan laporan										

#### 3.3.2 Tempat penelitian

Penelitian ini dilaksanakan di Unit Pengelola Hewan Laboratorium (UPHL) Departemen Farmakologi Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara, Laboratorium Biokimia Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara dan Laboratorium Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara.

### 3.4 Populasi dan sampel penelitian

#### 3.4.1 Populasi penelitian

Populasi penelitian adalah tikus jantan galur wistar putih (*Rattus norvegicus L.*) yang didapatkan dari Laboratorium Hewan Biokimia Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada dan Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Sumatera Utara.

#### 3.4.2 Sampel penelitian

Sampel penelitian yang digunakan dalam penelitian ini adalah tikus jantan galur wistar putih (*Rattus norvegicus L.*) yang memenuhi kriteria sebagai berikut :

1. Kriteria inklusi :
  - a. Tikus jantan
  - b. Usia tikus 7 – 8 minggu
  - c. Berat badan tikus 200-300 gr
  - d. Kadar glukosa darah  $\geq 200$  mg/dl
  - e. Tikus dengan kondisi fisik yang sehat dan aktif
  - f. Tidak ada kelainan anatomis
  - g. Belum pernah digunakan sebagai sampel penelitian sebelumnya
2. Kriteria eksklusi :
  - a. Tikus yang mati selama masa percobaan
  - b. Tikus yang cacat selama masa percobaan

#### 3.4.3 Besar sampel

Penentuan besar sampel dihitung menggunakan rumus Federer yaitu :

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

Keterangan :

k = jumlah kelompok perlakuan

n = jumlah hewan coba tiap kelompok

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

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

$$5n-5 \geq 15$$

$$n \geq 20/5$$

$$n \geq 4$$

Berdasarkan hasil perhitungan tersebut, jumlah hewan coba tiap kelompok penelitian yang dibutuhkan minimal 4 ekor tikus jantan galur wistar putih (*Rattus norvegicus L.*). Jadi total tikus jantan galur wistar putih (*Rattus norvegicus L.*) yang dijadikan sampel adalah 24 ekor. Penelitian ini merupakan bagian dari penelitian bersama dimana jumlah kelompok perlakuan adalah 6. Akan tetapi jumlah kelompok yang digunakan pada penelitian ini adalah 4 kelompok.

### **3.5 Teknik pengumpulan data**

Teknik pengumpulan data dilakukan dengan cara memberikan perlakuan kepada hewan coba tikus jantan galur wistar putih (*Rattus novergicus L.*), yaitu tikus tersebut dibuat dalam keadaan diabetik dengan diinduksi streptozotosin. Data yang digunakan adalah data primer.

### 3.5.1 Pengambilan tanaman

Pengambilan tanaman markisa ungu dari pasar di Jalan Pancing, Kelurahan Indra Kasih, Kecamatan Medan Tembung, Kota Medan, Sumatera Utara.

### 3.5.2 Identifikasi tanaman

Tanaman markisa ungu akan diidentifikasi di laboratorium tanaman Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Sumatera Utara untuk memastikan tanaman tersebut adalah spesies *Passiflora edulis*.

### 3.5.3 Persiapan bahan uji

Buah markisa ungu dipilih yang tua kemudian dibelah untuk dipisahkan antara biji dengan kulitnya. Sebanyak 1-2 kg buah markisa ungu yang dibutuhkan. Setelah itu kulitnya dicuci di air mengalir, diiris dan dibiarkan kering. Selanjutnya menimbang dan membuat dosis perlakuan.

Infusa dibuat dengan cara 100 gr serbuk simplisia kulit markisa ungu dimasukkan ke dalam *erlenmeyer* berisi 100 ml *aquadest* sehingga diperoleh konsentrasi 100%. *Erlenmeyer* diletakkan dalam *beaker glass* berisi air dan dipanaskan di atas *hotplate* selama 15 menit sampai mencapai suhu 95°C sambil sesekali diaduk. Setelah 15 menit, air rebusan yang telah dingin disaring dengan menggunakan kain flanel steril ke dalam *erlenmeyer* steril. Untuk mencukupi kekurangan air, ditambahkan *aquadest* steril yang mendidih melalui ampasnya hingga volume mencapai 100 ml.<sup>26</sup>

Selanjutnya dibuat rebusan kulit markisa ungu yang diencerkan dengan mengambil 8 ml kemudian ditambah *aquadest* sampai volumenya 10 ml.

Pengenceran ini ekuivalen konsentrasi 80%, demikian pula untuk ekuivalen konsentrasi 60%.<sup>36</sup> Kemudian masing-masing konsentrasi dibuat dalam dosis 40 mg/kgBB.

#### **3.5.4 Pembagian kelompok penelitian**

Seluruh sampel tikus yang tersedia dibagi menjadi 4 kelompok penelitian dengan teknik *Simple Random Sampling*. Dalam penelitian ini ada 1 kelompok kontrol negatif (K1), 1 kelompok kontrol positif (K2) dan 2 kelompok perlakuan (P1, P2) sebagai berikut :

1. Kontrol negatif (K1) : Kelompok tikus (*Rattus norvegicus L.*) yang diberi *citrate buffer* 0,1 M, pH 4,5.
2. Kontrol positif (K2) : Kelompok tikus (*Rattus norvegicus L.*) yang diinduksi streptozotosin 50 mg/kgBB *intraperitoneal single dose*.
3. Perlakuan 1 (P1) : Kelompok tikus (*Rattus norvegicus L.*) yang diberi rebusan kulit markisa ungu dengan dosis 40 mg/kgBB pada konsentrasi 60% sebanyak 1 ml secara oral selama 14 hari.
4. Perlakuan 2 (P2) : Kelompok tikus (*Rattus norvegicus L.*) yang diberi rebusan kulit markisa ungu dengan dosis 40 mg/kgBB pada konsentrasi 80% sebanyak 1 ml secara oral selama 14 hari.

#### **3.5.5 Prosedur penelitian**

##### **3.5.5.1 Alat dan bahan**

1. Alat
  - a. Kertas saring
  - b. Kandang tikus



- c. Wadah pakan standar
- d. Wadah air minum
- e. Wadah tikus berukuran sedang
- f. Sarung tangan steril
- g. Masker
- h. Korek api
- i. Alat tulis
- j. Sonde lambung
- k. *Spuid* 3 cc
- l. *Spuid* 1 cc
- m. Spidol permanen
- n. Timbangan
- o. *Minor set*
- p. Bak bedah
- q. *Object glass*
- r. *Cover glass*
- s. Mikroskop
- t. Kotak preparat
- u. Pot penyimpanan organ pankreas
- v. Kapas
- w. Kertas label

## 2. Bahan

- a. Pakan tikus
- b. Sekam tikus
- c. *Aquadest*
- d. Rebusan kulit markisa ungu
- e. Organ pankreas tikus jantan galur wistar putih (*Rattus norvegicus L.*)
- f. NaCl
- g. Alkohol
- h. Formalin

### 3.5.5.2 Persiapan hewan coba

Hewan uji yang digunakan dalam penelitian ini adalah tikus jantan galur wistar putih (*Rattus norvegicus L.*), dengan kisaran berat badan 200-300 gr dan sehat, diperoleh dari Laboratorium Hewan Biokimia Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada dan Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Sumatera Utara.

Sebelum perlakuan tikus terlebih dahulu diaklimatisasi selama seminggu. Tikus dipelihara dalam kandang yang diberi alas sekam dan anyaman kawat sebagai penutup. Pemberian pakan dilakukan setiap hari secara *ad libitum*. Selanjutnya secara acak tikus dimasukkan ke dalam tiap kandang terpisah yang sudah diberi tanda sesuai dengan perlakuan.

### 3.5.5.3 Pembuatan preparat pankreas dengan metode parafin

Pembuatan preparat yang dilakukan dengan metode parafin adalah sebagai berikut :<sup>37</sup>

1. Fiksasi

Tikus jantan galur wistar putih (*Rattus norvegicus L.*) didislokasi dan dibedah. Diambil organ pankreas, ditimbang dan dicuci dengan larutan NaCl 0,9% kemudian difiksasi selama 1 malam dengan larutan formalin.

2. *Washing*

Setelah difiksasi, pankreas dicuci dengan alkohol 70% dengan cara *dishaker* sampai benar-benar dan direndam dalam alkohol 70% 1 malam.

3. Dehidrasi

Dehidrasi dilakukan dengan merendam organ pankreas sambil *dishaker* menggunakan alkohol bertingkat yaitu 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 96% dan 100% (absolut) selama 1 jam masing-masing konsentrasi.

4. *Clearing* (Penjernihan)

*Clearing* dilakukan dengan merendam organ pankreas ke dalam *xylol* selama 1 jam.

5. Infiltrasi

Infiltrasi dilakukan dengan merendam organ pankreas kedalam *xylol* selama 1 jam pada suhu kamar kemudian dipindahkan lagi ke dalam *xylol* yang berada di dalam oven pada suhu 56°C selama 1 jam, lalu dilanjutkan lagi dengan merendam ginjal kedalam parafin murni I, II, III masing-masing selama 1 jam pada suhu kamar 56°C, yang selama proses pengerjaan dilakukan di dalam oven.

6. *Embeding* (Penanaman)

*Embeding* dilakukan dengan meletakkan pankreas pada kotak berbentuk segi empat yang telah dipersiapkan sebelumnya sebagai cetakan. Setelah itu, dituangkan dalam parafin yang telah cair ke dalam kotak tersebut, kemudian pankreas ditanam dalam kotak yang telah berisi parafin dan diatur posisinya lalu diberi label dibiarkan sampai dingin sehingga membentuk blok parafin dan dimasukkan ke dalam *freezer*. Kemudian blok-blok tersebut dirapikan dan dilakukan penempelan blok-blok parafin pada *holder* yang dibuat dari kayu berukuran 1×1 cm yang berbentuk persegi.

7. *Cutting* (Pemotongan)

*Cutting* dilakukan dengan memotong blok-blok parafin yang telah di *holder* pada mikrotom sehingga membentuk pita-pita parafin dengan ukuran ketebalan 6  $\mu\text{m}$ .

8. *Attaching* (Penempelan)

*Attaching* dilakukan dengan mengambil beberapa pita parafin, kemudian diletakkan pada *object glass* dan dicelupkan pada air dingin dan kemudian pada air hangat. Lalu diletakkan di atas *hotplate* beberapa detik untuk meletakkan pita air hangat. Lalu diletakkan di atas *hotplate* beberapa detik untuk melekatkan pita parafin pada *object glass* dan membersihkan sebagian parafin yang melekat pada organ.

9. Deparafinisasi

Deparafinisasi dilakukan dengan mencelupkan objek pada *xylol* sampai parafin habis kira-kira selama 5 menit.

#### 10. Dealkoholisasi

Dealkoholisasi dilakukan dengan mencelupkan *object glass* ke dalam alkohol bertingkat ke alkohol konsentrasi menurun, yaitu dari alkohol absolut, 96%, 80%, 70%, 60%, 50%, 40%, 30% dan kemudian kedalam *aquadest*. Dimana masing-masing konsentrasi dicelupkan lebih kurang 3-5 detik.

#### 11. Pewarnaan

Pewarnaan sediaan pankreas diwarnai dengan menggunakan *hematoxylin eosin*. Pewarnaan dilakukan dengan cara *object glass* dimasukkan ke dalam larutan pewarnaan *hematoxylin erlich* selama 3 menit, lalu dicuci dengan air mengalir lebih kurang selama 2 menit, kemudian dimasukkan ke dalam alkohol 30%, 50%, 70% lalu dimasukkan ke dalam *aquadest* dan kemudian preparat dimasukkan berturut-turut ke dalam alkohol 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 96% dan alkohol absolut. Setelah itu, dikeringkan dengan kertas penghisap. Lalu preparat dimasukkan ke *xylol*.

#### 12. Mounting

*Mounting* dilakukan dengan menutup preparat dengan *Canada balsam*, diusahakan tidak ada gelembung udara.

#### 13. Diberi label dan diamati

### 3.5.5.4 Sistem Skoring

Sistem skoring dilihat dengan menggunakan mikroskop cahaya dengan perbesaran 40x dan 100x masing-masing pada lima lapangan pandang.

Sistem skoring yang digunakan berdasarkan kerusakan pankreas yaitu :<sup>11</sup>

1. Skor 0 = Normal tidak ada perubahan dari batas organ pulau *Langerhans*, jumlah sel, nekrotik sel dan bentuk sel.
2. Skor 1 = Batas jelas, jumlah sel mulai berkurang, nekrotik sel belum terlihat hanya degenerasi sel dan bentuk sel normal.
3. Skor 2 = Batas mulai tidak jelas, jumlah sel berkurang, degenerasi sel dan bentuk sel ada yang tidak normal.
4. Skor 3 = Batas tidak jelas, jumlah sel berkurang, nekrotik sel terlihat dan bentuk sel banyak tidak normal.
5. Skor 4 = Batas sangat tidak jelas, jumlah sel banyak berkurang dan sel hampir keseluruhan nekrotik dan bentuk sel tidak normal.

### **3.6 Pengolahan dan analisis data**

#### **3.6.1 Pengolahan data**

Langkah-langkah dalam pengolahan data adalah :

1. Pemeriksaan data (*Editing*)

Pemeriksaan data (*Editing*) dilakukan untuk memeriksa ketepatan dan kelengkapan data yang telah dikumpulkan, apabila data belum lengkap ataupun terdapat kesalahan data.

2. Pemberian kode (*Coding*)

Pemberian kode (*Coding*) data dilakukan apabila data sudah terkumpul kemudian dikoreksi ketepatan dan kelengkapannya. Selanjutnya data diberikan kode oleh peneliti secara manual sebelum diolah ke dalam komputer.

3. Memasukkan data (*Entry*)

Data yang telah dibersihkan kemudian dimasukkan ke dalam program komputer.

4. Pembersihan data (*Cleaning*)

Pemeriksaan semua data yang telah dimasukkan ke dalam komputer guna menghindari terjadinya kesalahan dalam pemasukan data.

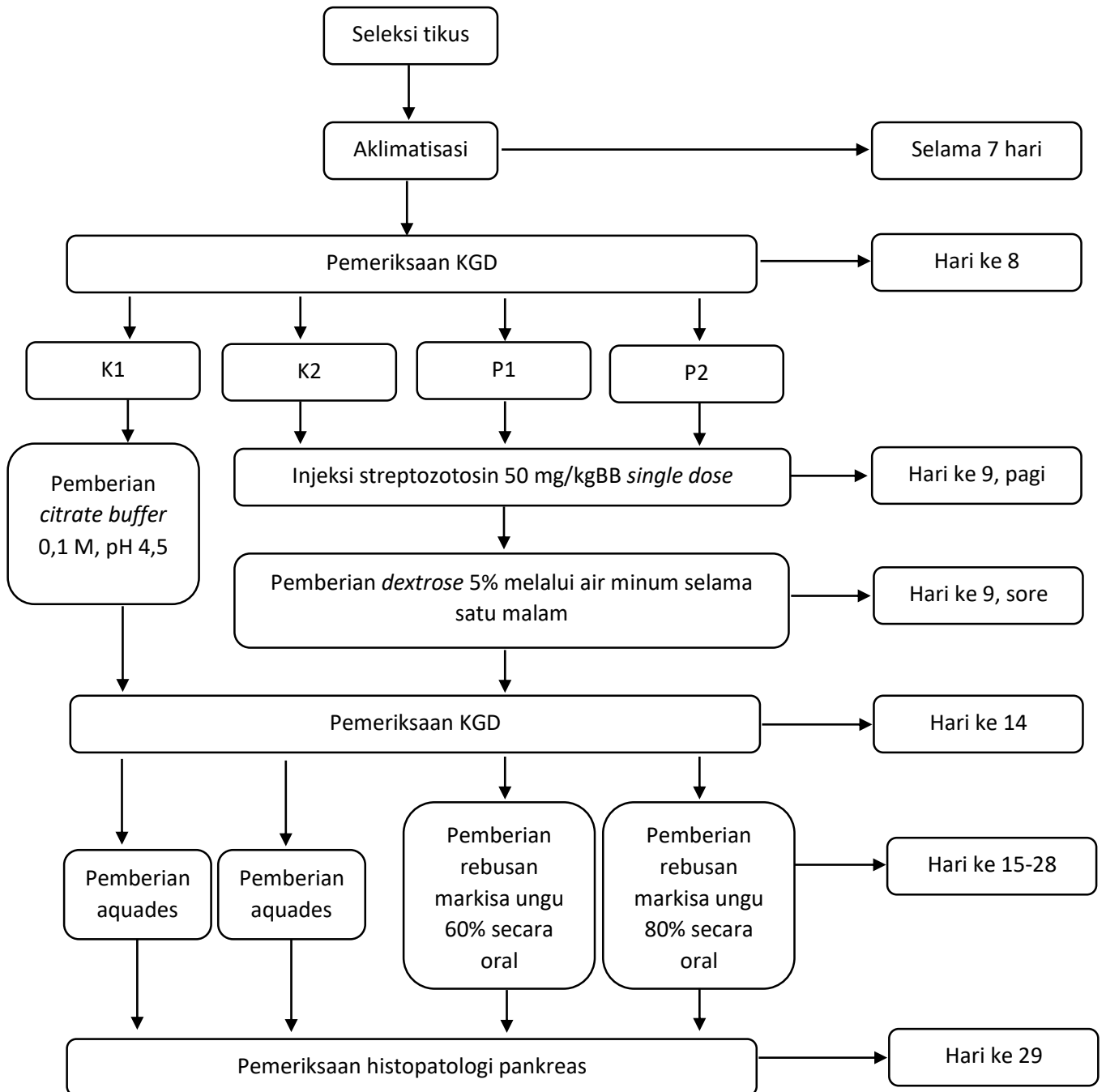
5. Menyimpan data (*Saving*)

Menyimpan data untuk siap dianalisis.

### **3.6.2 Analisis data**

Data dari hasil pengamatan histopatologis yang telah dikumpulkan, dan diskoring kemudian dianalisis. Analisis data dilakukan pada data hasil pemeriksaan mikroskopik. Tahap pertama dilakukan uji normalitas dan homogenitas data kemudian dianalisis secara statistik menggunakan uji *nonparametric* yaitu *Kruskal-Wallis* dan dilanjutkan dengan *post hoc Mann-Whitney* untuk mengetahui perbedaan antar semua kelompok perlakuan.

### 3.6.3 Alur penelitian



**Gambar 3.1.**Bagan alur penelitian



## BAB 4

### HASIL DAN PEMBAHASAN

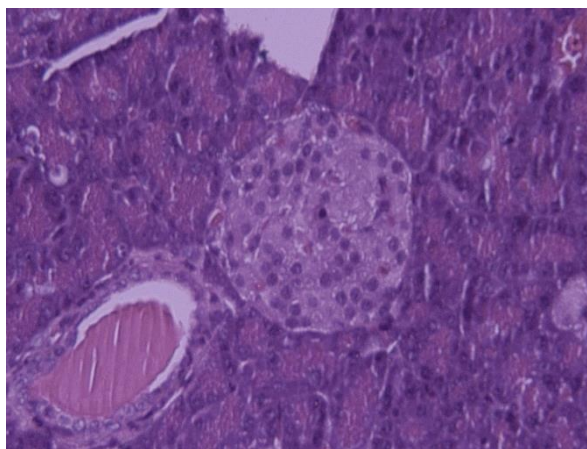
#### 4.1 Hasil penelitian

Penelitian ini mendapat persetujuan etik penelitian kesehatan dari Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara No.108/KEPK/FKUMSU/2018 (Lampiran 2) untuk menggunakan hewan sebagai subjek penelitian. Penelitian ini merupakan penelitian *True Experimental*, dengan rancangan penelitian yang digunakan adalah *Post Test Only Control Group Design*.

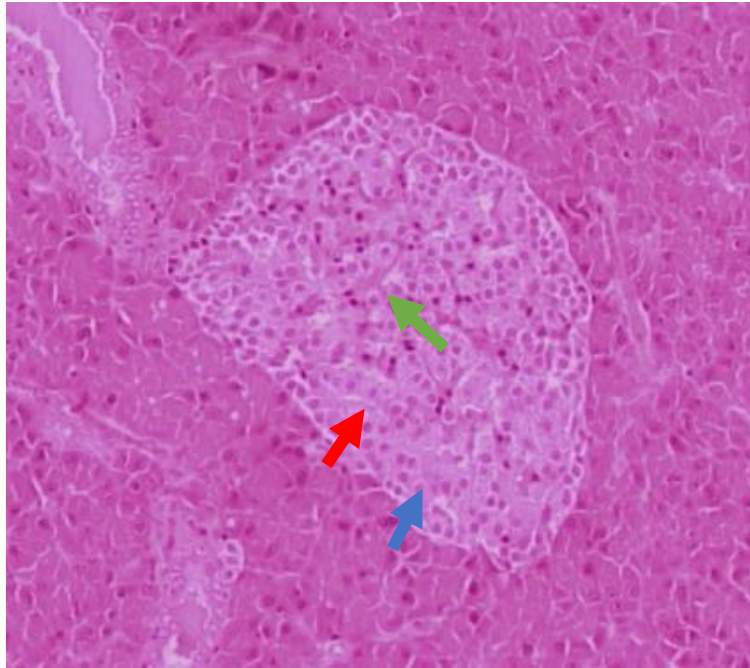
Pengukuran pada penelitian ini dilakukan dengan membandingkan tingkat perbaikan gambaran histopatologi jaringan pankreas antara kelompok kontrol dan kelompok perlakuan, setelah dilakukan percobaan selama 14 hari, menggunakan mikroskop cahaya.

Berdasarkan hasil uji fitokimia yang dilakukan peneliti pada rebusan kulit markisa ungu memiliki kandungan *flavonoid*, *tanin*, dan *polifenol* (lampiran 3).

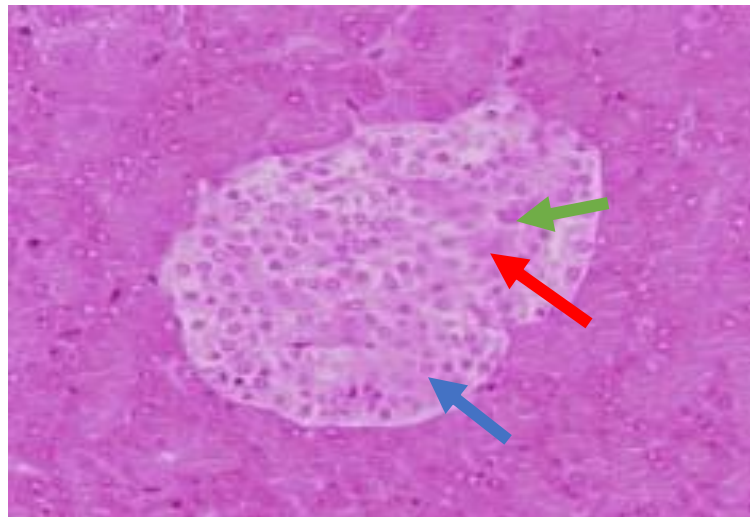
Hasil pengamatan pada jaringan pankreas dari setiap kelompok dan hasil penilaian skoring dapat dilihat di bawah ini.



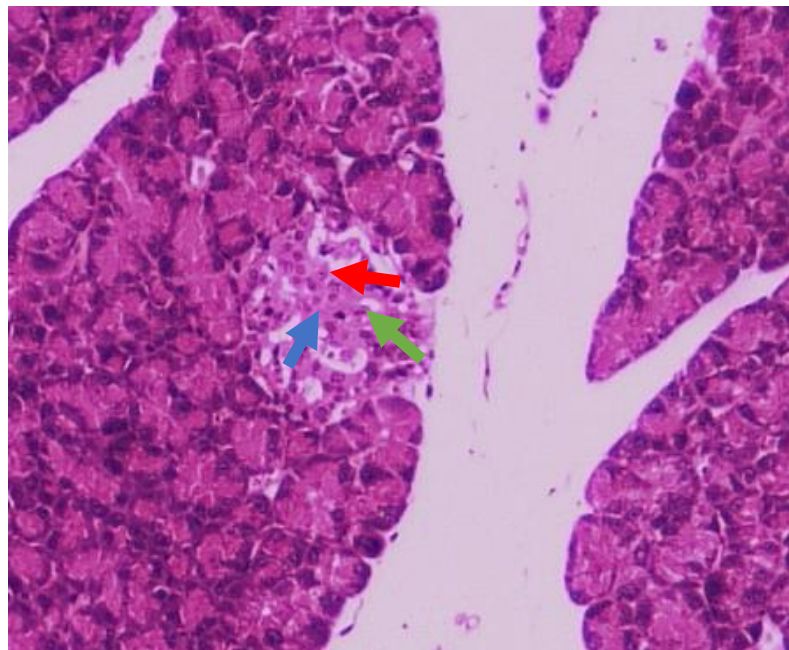
**Gambar 4.1** Histopatologi jaringan pankreas tikus skor 0 pada kontrol negatif



**Gambar 4.2** Histopatologi jaringan pankreas tikus skor 2  
Keterangan : Pulau *Langerhans* dengan tingkat nekrosis 25-50%, pada gambar di atas batas sel mulai tidak jelas (merah), jumlah sel berkurang (biru), degenerasi sel dan bentuk sel ada yang tidak normal (hijau).



**Gambar 4.3** Histopatologi jaringan pankreas tikus skor 3  
Keterangan : Pulau *Langerhans* dengan tingkat nekrosis 50-75%, pada gambar di atas batas tidak jelas (merah), jumlah sel berkurang (biru), nekrotik sel terlihat dan bentuk sel banyak tidak normal (hijau).



**Gambar 4.4** Histopatologi jaringan pankreas tikus skor 4  
Keterangan : Pulau *Langerhans* dengan tingkat nekrosis >75%, pada gambar di atas batas sangat tidak jelas (merah), jumlah sel banyak berkurang (biru) dan hampir keseluruhan nekrotik dan bentuk sel tidak normal (hijau).

Hasil penilaian histopatologi pada masing-masing kelompok ditampilkan pada tabel di bawah ini :

**Tabel 4.1** Data Histopatologi Pankreas Tikus pada Masing-masing Kelompok

Kelompok	Nomor sampel	Skor
<b>Kontrol negatif</b>	K1.1	0
	K1.2	0
	K1.3	0
	K1.4	0
<b>Kontrol positif</b>	K2.1	4
	K2.2	4
	K2.3	4
	K2.4	4
<b>Perlakuan 1</b>	P1.1	4
	P1.2	4
	P1.3	3
	P1.4	3
<b>Perlakuan 2</b>	P2.1	2
	P2.2	2
	P2.3	2
	P2.4	2

Dari tabel di atas, terdapat perbedaan gambaran histopatologi pankreas pada tikus di setiap kelompok. Pada kelompok kontrol negatif (K1) gambaran histopatologi pankreas tikus masih normal, namun pada kelompok kontrol positif (K2), perlakuan 1 (P1), dan perlakuan 2 (P2) terdapat perubahan gambaran histologi pankreas dengan tingkatan yang berbeda. Pada kelompok P1, batas sangat tidak jelas, jumlah sel banyak berkurang dan sel hampir keseluruhan nekrotik dan bentuk sel tidak normal. Pada kelompok P2, batas mulai tidak jelas, jumlah sel berkurang, degenerasi sel dan bentuk sel ada yang tidak normal.

#### 4.2 Analisa data

Berdasarkan data gambaran histopatologi pankreas tikus tersebut, dilakukan uji normalitas, data berdistribusi normal jika  $p$  hitung  $>0,05$ . Oleh karena  $p$  hitung  $<0,05$ , maka tidak berdistribusi normal. Analisis data dilanjutkan dengan menggunakan uji *nonparametric* yaitu *Kruskal-Wallis*.

Setelah dilakukan uji *Kruskal-Wallis*, didapatkan  $p = 0,002$  ( $p < 0,05$ ) artinya terdapat perbedaan bermakna terhadap perbaikan histopatologi pankreas pada antara kelompok penelitian, data dapat dilihat pada lampiran 4. Selanjutnya, dilakukan uji *post hoc Mann-Whitney* untuk mengetahui perbaikan gambaran histopatologi pankreas dengan konsentrasi 60% dengan 80%, kelompok mana yang memiliki perbedaan perbaikan gambaran histopatologi pankreas.

**Tabel 4.2** Uji *Mann-Whitney* Kelompok K1, K2, P1 dan P2

Kelompok	Sig.	P	Kemaknaan
K1 vs K2	0,008	$<0,05$	Signifikan
K1 vs P1	0,011	$<0,05$	Signifikan
K1 vs P2	0,008	$<0,05$	Signifikan
K2 vs P1	0,317	$>0,05$	Tidak signifikan
K2 vs P2	0,008	$<0,05$	Signifikan
P1 vs P2	0,011	$<0,05$	Signifikan

Dari tabel di atas, didapatkan hasil bahwa terdapat perbedaan yang signifikan antara kelompok kontrol negatif (K1) dengan kelompok kontrol positif (K2), kelompok perlakuan 1 (P1), dan kelompok perlakuan 2 (P2). Hal ini menunjukkan bahwa terdapat efek pemberian rebusan kulit markisa ungu terhadap gambaran histopatologi pankreas tikus diabetes.

Kelompok perlakuan 1 tidak dijumpai perbedaan gambaran histopatologi pankreas tikus yang signifikan terhadap kelompok kontrol positif, namun kelompok perlakuan 2 terdapat perbedaan yang signifikan terhadap kelompok kontrol positif. Hal ini menunjukkan pemberian rebusan kulit markisa dengan konsentrasi 80% menunjukkan perbedaan yang lebih signifikan dibandingkan dengan pemberian rebusan kulit markisa dengan konsentrasi 60%.

Selain itu terdapat perbedaan yang signifikan antara kelompok perlakuan 1 dan perlakuan 2. Hal ini menunjukkan ada pengaruh perbedaan pemberian konsentrasi dari rebusan kulit markisa ungu terhadap gambaran histopatologi pankreas.

### **4.3 Pembahasan**

Berdasarkan hasil pengamatan gambaran histopatologi pankreas tikus dapat diketahui bahwa pada kelompok kontrol negatif (K1) batas sel masih terlihat jelas, jumlah sel normal serta tidak terdapat nekrosis dan sel-sel yang mengalami degenerasi. Keadaan ini mengindikasikan bahwa pulau *Langerhans* dalam keadaan normal atau tidak terjadi kerusakan.

Hal yang berbeda terjadi pada gambaran histopatologi kelompok kontrol positif (K2). Pada K2 terlihat batas sel sangat tidak jelas, jumlah sel banyak

berkurang, dan sel hampir keseluruhan nekrotik serta bentuk sel tidak normal sehingga membuktikan bahwa pemberian streptozotosin dapat merusak sel beta pankreas. Pemberian streptozotosin mengakibatkan adanya gangguan metabolisme insulin pada pankreas yang dibuktikan dengan adanya penurunan jumlah sel beta dalam pulau *Langerhans*.<sup>13</sup>

Pada kelompok perlakuan 1 (P1) masih ditemukan nekrosis maupun degenerasi sel akan tetapi gambaran ini lebih baik jika dibandingkan dengan kelompok kontrol positif (K2). Sebagian gambaran menunjukkan batas sel sudah mulai terlihat jelas dan adanya peningkatan jumlah sel. Akan tetapi jika dibandingkan dengan kelompok perlakuan 2 (P2) tidak terjadi perubahan morfologi secara berarti.

Pada kelompok perlakuan 2 (P2) terjadi perbaikan pulau *Langerhans* yang cukup berarti hal ini dilihat dari nekrosis dan degenerasi sel yang sudah mulai berkurang dibandingkan dengan K2. Batas sel juga sudah mulai terlihat jelas. Akan tetapi keadaan pulau *Langerhans* masih belum sampai seperti keadaan normal.

Kelompok perlakuan 2 (P2) dengan pemberian rebusan kulit markisa ungu 80% menunjukkan perbaikan yang lebih baik dibandingkan kelompok perlakuan 1 (P1) dengan pemberian rebusan kulit markisa ungu 60%.

Perbaikan pada kelompok perlakuan diperkirakan karena kandungan antioksidan yang terdapat pada rebusan kulit markisa ungu yang dapat memperbaiki kerusakan sel beta pankreas akibat pemberian streptozotosin. Aktivitas antioksidan dalam memperbaiki kerusakan pankreas adalah dengan memperbaiki keadaan stres oksidatif yang disebabkan oleh streptozotosin.<sup>6</sup> Hal ini sesuai dengan penelitian

yang menyatakan bahwa kandungan antioksidan yang terdapat pada ekstrak buah *Aegle marmelos* pada pemberian dosis 125 mg/kgBB dan 250 mg/kgBB dapat menstimulasi sekresi insulin, meningkatkan proliferasi sel beta pankreas dan mengurangi stres oksidatif pada tikus diabetik yang diinduksi streptozotosin dengan dosis 45 mg/kgBB.<sup>38</sup>

Pada penelitian ini telah dilakukan uji fitokimia secara kualitatif yang menunjukkan bahwa terdapat kandungan antioksidan pada rebusan kulit markisa ungu, namun perbedaan konsentrasi menunjukkan perbedaan antioksidan yang terdapat pada rebusan kulit markisa ungu. Rebusan kulit markisa ungu dengan konsentrasi 60% menunjukkan adanya kandungan flavonoid dan polifenol. Sementara rebusan kulit markisa ungu dengan konsentrasi 80% menunjukkan adanya kandungan polifenol dan tanin. Hal ini belum pernah diteliti sebelumnya.

Kandungan antioksidan berupa flavonoid dan polifenol berperan pada perbaikan kerusakan pankreas tikus yang diberi rebusan kulit markisa ungu 60% sementara pada tikus yang diberi rebusan kulit markisa ungu 80% maka antioksidan yang berperan adalah polifenol dan tanin.

Flavonoid berperan sebagai antioksidan yang dapat menghambat pembentukan radikal bebas dengan menetralkan peningkatan *Reactive Oxygen Species* (ROS) akibat diabetes dan mampu meregenerasi sel-sel beta pankreas yang rusak sehingga defisiensi insulin dapat diatasi.<sup>39</sup>

Polifenol dapat mengurangi kerusakan oksidatif pada penderita diabetes.<sup>40</sup> Polifenol juga bersifat sebagai antioksidan yang dapat menstabilkan radikal bebas

dengan melengkapi kekurangan elektron dan menghambat terjadinya reaksi berantai dari pembentukan radikal bebas.<sup>14</sup>

Tanin juga mempunyai aktivitas hipoglikemik yaitu dengan meningkatkan glikogenesis dan sebagai *astringent* atau pengkelat yang dapat mengerutkan membran epitel usus halus. Hal tersebut dapat mengurangi penyerapan sari makanan sehingga menghambat asupan glukosa dan laju peningkatan glukosa darah tidak terlalu tinggi. Sebagai akibatnya dapat mencegah terjadinya stres oksidatif pada sel beta pankreas akibat keadaan hiperglikemia.<sup>13</sup>

Penelitian ini sejalan dengan penelitian sebelumnya pada ekstrak etanol daun sukun (*Artocarpus altilis* (Parkinson Ex F.A.Zorn) yang menyebutkan kandungan senyawa metabolit sekunder berupa alkaloid, flavonid, saponin, tanin, dan polifenol pada ekstrak tersebut dapat memperbaiki pulau *Langerhans* pada tikus putih jantan hiperkolesterolemia-diabetes.<sup>41</sup> Penelitian lainnya dengan ekstrak kulit umbi bawang putih (*Allium sativum* L) menyatakan kandungan senyawa aktif alkaloid, kuinon, flavonoid, saponin, dan polifenol yang memiliki kemampuan menurunkan kadar glukosa darah pada tikus putih yang diinduksi aloksan dengan penurunan bermakna pada pemberian dosis 800 mg/200gBB. Kemampuan senyawa aktif tersebut dalam menurunkan kadar glukosa darah yaitu dengan memperbaiki kerusakan sel beta pankreas dari efek toksik radikal bebas.<sup>42</sup>

Penelitian lain juga menyebutkan senyawa aktif dalam ekstrak daun *Moringa oleifera* berupa flavonoid mempunyai efek positif di dalam memperbaiki kerusakan sel beta pankreas akibat induksi streptozotosin.<sup>43</sup> Penelitian yang menggunakan ekstrak buah *Muraya koenigii* menunjukkan terdapat kandungan



antioksidan yang besar pada ekstrak berupa flavonoid yang dapat digunakan sebagai penangkal radikal bebas.<sup>44</sup> Hal ini juga sejalan dengan penelitian yang menggunakan ekstrak air daun pandan wangi yang diberikan pada tikus diabetik dengan dosis 600 mg/kgBB dan 300 mg/kgBB terbukti dapat menurunkan kadar glukosa darah dan memperbaiki kerusakan jaringan pankreas akibat senyawa diabetogenik aloksan. Senyawa bioaktif pada ekstrak tersebut yang berperan dalam memperbaiki kerusakan pankreas adalah tanin, alkaloid, flavonoid, dan polifenol.<sup>13</sup>

Keterbatasan penelitian ini adalah hanya melakukan uji fitokimia secara kualitatif yang hanya dapat menentukan ada atau tidaknya antioksidan yang terdapat pada rebusan kulit markisa ungu dan penelitian ini menggunakan pewarnaan *Hematoxylin Eosin* sehingga gambaran sel beta pankreas tidak dapat dilihat secara spesifik.

## **BAB 5**

### **KESIMPULAN DAN SARAN**

#### **5.1 Kesimpulan**

1. Terdapat perbaikan gambaran histopatologi pankreas tikus putih yang diinduksi streptozotosin pada kelompok perlakuan 1 dimana batas sel sedikit yang jelas, nekrosis dan degenerasi sel juga belum banyak yang berkurang dengan pemberian rebusan markisa ungu dengan dosis 40 mg/KgBB sebanyak 1 ml secara oral pada konsentrasi 60% selama 14 hari.
2. Terdapat perbaikan gambaran histopatologi pankreas tikus putih yang diinduksi streptozotosin pada kelompok perlakuan 2 dimana batas sel sudah mulai jelas, nekrosis dan degenerasi sel juga sudah mulai berkurang dengan pemberian rebusan kulit markisa ungu dengan dosis 40 mg/KgBB sebanyak 1 ml secara oral pada konsentrasi 80% selama 14 hari.
3. Pemberian rebusan kulit markisa ungu 80% lebih baik daripada pemberian rebusan kulit markisa ungu 60% pada perbaikan gambaran histopatologi pankreas tikus putih.

#### **5.2 Saran**

1. Perlu dilakukan uji fitokimia pada rebusan kulit markisa ungu secara kuantitatif.
2. Perlu dilakukan penelitian gambaran histopatologi sel beta pankreas selanjutnya dengan menggunakan pewarnaan histokimia untuk dapat melihat gambaran sel beta pankreas secara spesifik.

3. Perlu memperbanyak jumlah sampel agar mendapatkan hasil yang tidak beragam.

### DAFTAR PUSTAKA

1. International Diabetes Federation. *Internasional Diabetes Federation Diabetes Atlas*. Sixth edit.; 2013.
2. World Health Organization. *Global Report on Diabetes*. Switzerland: Geneva; 2016. doi:10.1016/j.dss.2003.08.004
3. Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Kementerian Kesehatan RI. Riset Kesehatan Dasar. 2013:87-89.
4. American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 2010;33(SUPPL. 1). doi:10.2337/dc10-S062
5. Manaf A. Insulin : Mekanisme Sekresi dan Aspek Metabolisme. In: *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam*. 4th ed. Jakarta: Interna Publishing; 2014:2350-2352.
6. Widowati W. Potensi Antioksidan sebagai Antidiabetes. . 2008;7:3-7.
7. Kumar V, Abbas AK AJ. *Robbins Basic Pathology International Edition*. Ninth Edit. Canada: Elsevier; 2013.
8. Soegondo S. Farmakoterapi pada Pengendalian Hiperglikemia Diabetes Melitus Tipe 2. In: *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam*. 5th ed. Jakarta: Interna Publishing; 2009:2328-2335.
9. Widowati L. Tanaman Obat untuk Diabetes Mellitus. *Cermin Dunia Kedokt*. 1997;116:53.
10. Kementerian Lingkungan Hidup. Peluncuran Buku Status Kekinian Keanekaragaman Hayati Indonesia. 2014. <http://www.menlh.go.id/peluncuran-buku-status-kekinian-keanekaragaman-hayati-indonesia/>.
11. Joni Tandi, Moh Rizky RM. Uji Efek Ekstrak Etanol Daun Sukun (*Artocarpus altilis* (Parkinson Ex F.A.Zorn) terhadap Penurunan Kadar Glukosa Darah, Kolesterol Total dan Gambaran Histopatologi Pankreas Tikus Putih Jantan (*Rattus norvegicus*) Hiperkolesterolemiadiabetes. 2017;1:384-396.
12. H.K.Sandhar, P. S. Prashes, M. Salhan Tiwari, Sharma P. A Review of Phytochemistry and Pharmacology of Flavonoids. *Int Pharm Sci*. 2011;Vol1(Issue 1).
13. Okky Meidiana Prameswari SBW. Uji Efek Ekstrak Air Daun Pandan Wangi terhadap Penurunan Kadar Glukosa Darah dan Histopatologi Tikus Diabetes Mellitus. *J Pangan dan Agroindustri*. 2014;2(2):16-27.
14. Silalahi M. Senyawa Metabolit Sekunder Pada *Etilingera elatior* (Jack) R. M. Smith. :41-47.

15. Kusumastuty I. Sari Buah Markisa Ungu Mencegah Peningkatan MDA Serum Tikus dengan Diet Aterogenik. *Indones J Hum Nutr.* 2014;1:50-56.
16. Luiza M, Serteyn D, Deby-dupont G, et al. Evaluation of the Antioxidant Activity of Passion Fruit ( *Passiflora edulis* and *Passiflora alata* ) Extracts on Stimulated Neutrophils and Myeloperoxidase Activity Assays. *Food Chem.* 2011;128(2):259-265. doi:10.1016/j.foodchem.2011.03.001
17. Octavia M. Skrining Fitokimia dan Uji Aktivitas serta Kapasitas Antioksidan Total Sari Buah Markisa Ungu (*Passiflora Edulis* Sims) dan Sari Buah Markisa Konyal (*Passiflora Ligularis* Juss). *Univ Sumatera Utara.* 2014:0-1.
18. Moore KL. *Anatomi Klinis Dasar.* Jakarta: Hipokrates; 2002.
19. Snell R. *Anatomi Klinis Untuk Mahasiswa Kedokteran.* 6th ed. Jakarta: EGC; 2006.
20. Arthur C. Guyton JEH. *Buku Ajar Fisiologi Kedokteran.* 11th ed. Jakarta: EGC; 2007.
21. Dolen J, Rupnik MS. Structural similarities and differences between the human and the mouse pancreas. 2015;(January):2-9.
22. VP E. *Atlas Histologi DiFiore Dengan Korelasi Fungsional.* 11th ed. Jakarta: EGC; 2010.
23. AL M. *Buku Histologi Dasar Janqueira Teks & Atlas.* 12th ed. Jakarta: EGC; 2012.
24. Kumar V, Cotran RS RS. *Buku Ajar Patologi.* 7th ed. Jakarta: EGC; 2010.
25. Rukmana R. *Usaha Tani Markisa.* Yogyakarta: Kanisius; 2003.
26. Muhammad Rheza, Siti Khotimah DFL. Uji Aktivitas Antibakteri Infusa Daun Mangga Bacang (*Mangifera foetida* L.) terhadap Pertumbuhan *Shigella Flexneri.* *Univ Tanjungpura.* 2015:5.
27. Wilson S and PS. *Patofisiologi Konsep Klinis Proses-Proses Penyakit.* 6th ed. Jakarta: EGC; 2005.
28. Hastuti RT. Faktor-Faktor Risiko Ulkus Diabetika pada Penderita Diabetes Mellitus (Studi Kasus di Rsud Dr. Moewardi Surakarta). *Progr Stud Magister Epidemiol Progr Pasca Sarj Univ Diponegoro Semarang.* 2008.
29. Harding A, Day NE, Khaw K, et al. Dietary Fat and the Risk of Clinical Type 2 Diabetes The European Prospective Investigation of Cancer-Norfolk Study. 2004;159(1):73-82. doi:10.1093/aje/kwh004
30. National Diabetes Data Group. Classification and Diagnosis of Diabetes Mellitus and Other Categories of Glucose Intolerance. 1979;28:1041-1043.
31. Soebagijo Adi Soelistijo, Hermina Novida, Achmad Rudijanto, Pradana Soewondo, Ketut Suastika, Asman Manaf, Harsinen Sanusi DL. *Konsensus Pengelolaan Dan Pencegahan Diabetes Melitus Tipe 2 Di Indonesia 2015.*

- Pengurus Besar Perkumpulan Endokrinologi Indonesia (PB PERKENI) Dilarang; 2015.
32. Tjokroprawiro A. Terapi Nonfarmakologi pada Diabetes Melitus. In: *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam*. 5th ed. Jakarta: Interna Publishing; 2009:2336-2343.
  33. S A. *Farmakologi Dan Terapi*. 5th ed. Departemen Farmakologi dan Terapeutik Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia; 2007.
  34. Szkudelski T. The Mechanism of Alloxan and Streptozotocin Action in B Cells of the Rat Pancreas. *Physiol Research*. 2001;50:540-541. doi:10.1111/j.1464-5491.2005.01499.x
  35. Lenzen S. The Mechanisms of Alloxan- and Streptozotocin-induced Diabetes. *Diabetologia*. 2008;222-223. doi:10.1007/s00125-007-0886-7
  36. Santoso H. Uji Anti Hiperglikemik Rebusan Kulit Batang Cananga odorata L. Terhadap Tikus Diabetes. *e-Jurnal Ilm BIOSAIN TROPIS*. 2017;3(1):3.
  37. Suntoro H. *Metode Pewarnaan : Histologi Dan Histokimia. Bagian Anatomi Dan Mikroteknik Hewan Fakultas Biologi UGM*. Jakarta: Bhiratara Karya Aksara; 1983.
  38. Kamalakkannan N, Prince PSM. The Effect of Aegle marmelos Fruit Extract in Streptozotocin Diabetes : A Histopathological Study. 5(3):87-96. doi:10.1300/J157v05n03
  39. Suhardinata F. Pengaruh Bubuk Daun Kenikir ( *Cosmos caudatus* ) Terhadap Kadar Malondialdehyde Plasma Tikur. 2015.
  40. Widowati S. Karakteristik Beras Instan Fungsional dan Peranannya dalam Menghambat Kerusakan Pankreas. 2008;(52):51-60.
  41. Joni Tandi, Moh Rizky, Rio Mariani FA. Uji Efek Ekstrak Etanol Daun Sukun (*Artocarpus altilis* (Parkinson Ex F.A.Zorn) Terhadap Penurunan Kadar Glukosa Darah, Kolesterol Total Dan Gambaran Histopatologi Pankreas Tikus Putih Jantan (*Rattus norvegicus*) Hiperkolesterolemiadiabetes. 2017;1(8):384-396.
  42. Wijayanti R, Rosyid A, Studi P, et al. Efek Ekstrak Kulit Umbi Bawang Putih (*Allium sativum* L.) Terhadap Penurunan Kadar Glukosa Darah Pada Tikus Putih Jantan Galur Wistar Yang Diinduksi Aloksan. :47-52.
  43. Sulistyorini R, Johan A, Djamiatun K, et al. Pengaruh Ekstrak Etanol Daun Kelor ( *Moringa oleifera* ) pada Ekspresi Insulin dan Insulitis Tikus Diabetes Melitus Effect of Ethanol Extract of *Moringa oleifera* Leaves on Insulin Expression and Insulitis in Diabetes Mellitus Rats. 2013;47(22):69-76.
  44. Purwoningsih E. Efektifitas Antioksidan Ekstrak Buah Kari ( *Muraya koenigii* ) terhadap Kadar Gula Darah Tikus Putih Diabetik. 2017;17(2):62-66. doi:10.18196/mm.170201

## Lampiran 1 : Identifikasi Tanaman



**HERBARIUM MEDANENSE**  
**(MEDA)**  
**UNIVERSITAS SUMATERA UTARA**

Jl. Bioteknologi No.1 Kampus USU, Medan – 20155  
Telp. 061 – 8223564 Fax. 061 – 8214290 E-mail. [nursaharapasaribu@yahoo.com](mailto:nursaharapasaribu@yahoo.com)

Medan, 23 April 2018

No. : 1999/MEDA/2018  
Lamp. : -  
Hal : Hasil Identifikasi

Kepada YTH,  
Sdr/i : Emmi Purwoningsih, S.Pd,M.Kes  
Instansi : Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara

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

Kingdom : Plantae  
Divisi : Spermatophyta  
Kelas : Dicotyledoneae  
Ordo : Fabales  
Famili : Mimosaceae  
Genus : Archidendron  
Spesies : *Archidendron pauciflorum* (Benth.) I. C. Nielsen  
Nama Lokal : Jengkol

Demikian, semoga berguna bagi saudara.



Kepala Herbarium Medanense.

*Nursahara Pasaribu*  
Dr. Nursahara Pasaribu, M.Sc  
NIP. 1963 01 23 1990 03 2001

## Lampiran 2 : Ethical Clearance



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 : 108/ KEPK/FKUMSU/2018

Protokol penelitian yang diusulkan oleh :  
*The Research protocol proposed by*

Peneliti Utama : Emni Purwoningsih, S.Pd, M.Kes  
*Principal In Investigator*

Anggota : dr. Fani Ade Irma, M.Ked (ClinPath) Sp.K  
*Member* : dr. Isra Thristy, M.Biomed  
Uswatul Khoiroth  
Ariq Muflih Hasibuan  
Raden Febrian Dwi Cahyo Edi Prabowo

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

Dengan Judul  
*Title*

**"PERBANDINGAN EFEK ANTIDIABETIK REBUSAN KULIT JENGKOL (*ARCHIDENDRON PUCIFLORUM*) DENGAN KULIT MARKISAH UNGU (*PASSIFLORA EDULIS*) PADA TIKUS DIABETIK YANG DIINDUKSI STREPTOZOTOSIN "**


**"COMPARISON ANTIDIABETIC EFFECT OF ARCHIDENDRON PAUCIFLORUM SHELL WITH PASSIFLORA EDULIS SHELL ON THE DIABETIC RAT WITH STREPTOZOTOSIN INDUCED "**

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

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

Pernyataan Laik Etik ini berlaku selama kurun waktu tanggal 02 April 2018 sampai dengan tanggal 02 April 2019

*The declaration of ethics applies during the periode April 02, 2018 until April 02, 2019*



Medan, 02 April 2018  
Ketua  
Dr. dr. Nurfadly, MKT



### Lampiran 3 : Uji Fitokimia



MAJELIS PENDIDIKAN TINGGI PENELITIAN & PENGEMBANGAN  
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SUMATERA UTARA  
FAKULTAS KEDOKTERAN

Biro Administrasi : Jl. Gedung Arca No. 53 Medan 20238 Telp. 061 – 7350163 Ext. 11 Fax. 061-7363488  
Email : fk.umsu@yahoo.com

**Perihal** : Hasil Uji Fitokimia Infusa Kulit Jengkol dan Kulit Markisa Ungu

**Penelitian** :

**Ketua** : Emni Purwoningsih, M. Kes

**Anggota** : 1. Ariq Muflih Halim Hasibuan (1508260026)  
2. Uswatul Khoirot (1508260041)  
3. Raden Febrian Dwi Cahyo Edi Prabowo (1508260072)

**Judul Penelitian** : Perbandingan Efek Antidiabetik Rebusan Kulit Jengkol (*Archidendron fauciflorum*) dengan Kulit Markisa Ungu (*Passiflora edulis*) pada Tikus Diabetik yang Diinduksi Streptozotosin

**Tempat Penelitian** : Laboratorium Biokimia FK UMSU

**Sampel Penelitian** : Infusa Kulit Jengkol dan Kulit Markisa Ungu

**Hasil Penelitian** :

#### Hasil Uji Fitokimia dari Infusa Kulit Jengkol dan Kulit Markisa Ungu 60% dan 80%

No.	Parameter Uji	Pengamatan (+)	Jengkol 60%	Jengkol 80%	Markisa Ungu 60%	Markisa Ungu 80%	Metode Pengujian
1.	Uji Flavonoid	Kuning	+	+	+	-	Kualitatif
2.	Uji Saponin	Berbusa (Tidak Hilang)	+	+	-	-	
3.	Uji Polifenol	Hijau Kehitaman	+	+	+	+	
4.	Uji Tanin	Hijau	+	+	-	+	

Medan, 22 November 2018

Mengetahui,  
Kepala Bagian Biokimia

Pelaksana,

## Lampiran 4 : Hasil Uji Statistik

### Kruskal-Wallis Test

Ranks

Group	N	Mean Rank
SkorHistopat Kontrol Negatif	4	2,50
Kontrol Positif	4	13,00
Markisa 60%	4	12,00
Markisa 80	4	6,50
Total	16	

Test Statistics<sup>a,b</sup>

	SkorHistopat
Chi-Square	14,404
df	3
Asymp. Sig.	,002

a. Kruskal Wallis Test

b. Grouping Variable: Group

### Mann-Whitney Test

## Ranks

Group		N	Mean Rank	Sum of Ranks
SkorHistopat	Kontrol Negatif	4	2,50	10,00
	Kontrol Positif	4	6,50	26,00
	Total	8		

Test Statistics<sup>a</sup>

	SkorHistopat
Mann-Whitney U	,000
Wilcoxon W	10,000
Z	-2,646
Asymp. Sig. (2-tailed)	,008
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,029 <sup>b</sup>
Exact Sig. (2-tailed)	,029
Exact Sig. (1-tailed)	,014
Point Probability	,014

a. Grouping Variable: Group

b. Not corrected for ties.

## Mann-Whitney Test

## Ranks

Group		N	Mean Rank	Sum of Ranks
SkorHistopat	Kontrol Negatif	4	2,50	10,00
	Markisa 60%	4	6,50	26,00
	Total	8		

Test Statistics<sup>a</sup>

	SkorHistopat
Mann-Whitney U	,000
Wilcoxon W	10,000
Z	-2,530
Asymp. Sig. (2-tailed)	,011
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,029 <sup>b</sup>
Exact Sig. (2-tailed)	,029
Exact Sig. (1-tailed)	,014
Point Probability	,014

a. Grouping Variable: Group

b. Not corrected for ties.

## Mann-Whitney Test

## Ranks

Group		N	Mean Rank	Sum of Ranks
SkorHistopat	Kontrol Negatif	4	2,50	10,00
	Markisa 80	4	6,50	26,00
	Total	8		

Test Statistics<sup>a</sup>

	SkorHistopat
Mann-Whitney U	,000
Wilcoxon W	10,000
Z	-2,646
Asymp. Sig. (2-tailed)	,008
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,029 <sup>b</sup>
Exact Sig. (2-tailed)	,029
Exact Sig. (1-tailed)	,014
Point Probability	,014

a. Grouping Variable: Group

b. Not corrected for ties.

## Mann-Whitney Test

## Ranks

Group		N	Mean Rank	Sum of Ranks
SkorHistopat	Kontrol Positif	4	5,00	20,00
	Markisa 60%	4	4,00	16,00
	Total	8		

Test Statistics<sup>a</sup>

	SkorHistopat
Mann-Whitney U	6,000
Wilcoxon W	16,000
Z	-1,000
Asymp. Sig. (2-tailed)	,317
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,686 <sup>b</sup>
Exact Sig. (2-tailed)	1,000
Exact Sig. (1-tailed)	,500
Point Probability	,500

a. Grouping Variable: Group

b. Not corrected for ties.

## Mann-Whitney Test

## Ranks

Group	N	Mean Rank	Sum of Ranks
SkorHistopat Kontrol Positif	4	6,50	26,00
Markisa 80	4	2,50	10,00
Total	8		

Test Statistics<sup>a</sup>

	SkorHistopat
Mann-Whitney U	,000
Wilcoxon W	10,000
Z	-2,646
Asymp. Sig. (2-tailed)	,008
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,029 <sup>b</sup>
Exact Sig. (2-tailed)	,029
Exact Sig. (1-tailed)	,014
Point Probability	,014

a. Grouping Variable: Group

b. Not corrected for ties.

## Mann-Whitney Test

## Ranks

Group	N	Mean Rank	Sum of Ranks
SkorHistopat Markisa 60%	4	6,50	26,00
Markisa 80	4	2,50	10,00
Total	8		

Test Statistics<sup>a</sup>

	SkorHistopat
Mann-Whitney U	,000
Wilcoxon W	10,000
Z	-2,530
Asymp. Sig. (2-tailed)	,011
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,029 <sup>b</sup>
Exact Sig. (2-tailed)	,029
Exact Sig. (1-tailed)	,014
Point Probability	,014





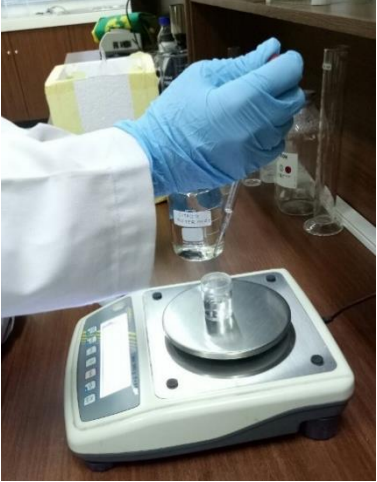

a. Grouping Variable: Group

b. Not corrected for ties.



## Lampiran 5 : Dokumentasi Penelitian

## DOKUMENTASI PENELITIAN

	
<p style="text-align: center;"><b>Aklimatisasi Tikus</b></p>	<p style="text-align: center;"><b>Pembuatan Rebusan Kulit Markisa Ungu</b></p>
	
<p style="text-align: center;"><b>Streptozotocin (STZ)</b></p>	<p style="text-align: center;"><b>Proses penimbangan STZ</b></p>
	
<p style="text-align: center;"><b>Pencampuran STZ dengan Buffer</b></p>	<p style="text-align: center;"><b>Injeksi STZ</b></p>



## Lampiran 6 : Daftar Riwayat Hidup



Nama : Uswatul Khoirot  
 Jenis Kelamin : Perempuan  
 Tempat/Tanggal Lahir : Pasar Hilir / 11 Desember 1997  
 Agama : Islam  
 Alamat : Jln. Halat, Gg. Tegel  
 Email : uswatulkhoirotpulungan@gmail.com  
 No. HP : 082364646788  
 Kebangsaan : Indonesia  
 Orangtua :  
     Ayah : H. Ramli  
     Ibu : Hj. Azizah Nasution  
 Riwayat Penelitian :  
 1. SD Negeri 8 Panyabungan : Tahun 2003-2009  
 2. SMP Negeri 2 Panyabungan : Tahun 2009-2012  
 3. SMA Negeri 1 Panyabungan : Tahun 2012-2015  
 4. Fakultas Kedokteran UMSU : Tahun 2015-sekarang

**EFEK PEMBERIAN REBUSAN KULIT MARKISA UNGU (*Passiflora edulis*) SEBAGAI ANTIDIABETIK TERHADAP GAMBARAN HISTOPATOLOGI PANKREAS TIKUS YANG DIINDUKSI STREPTOZOTOSIN**

Uswatul Khoirot<sup>1</sup>, Emni Purwoningsih<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara

<sup>2</sup>Departemen Biokimia Universitas Sumatera Muhammadiyah Sumatera Utara

Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara  
Jln. Gedung Arca No. 53, Medan-Sumatera Utara, 2019  
Telp: (061)7351063, Email : [uswatulkhoirotpulungan@gmail.com](mailto:uswatulkhoirotpulungan@gmail.com)

**ABSTRACT**

**Introduction:** DM is one of the greatest health problems around the world. Nowadays, we found many studies proved many plants which contain antioxidant have a potential as antidiabetic. Antioxidants are able to repair oxidative stress in pancreatic beta cells that overcome pancreatic tissues damage. One of the plant that contains rich antioxidant is purple passion fruit ( *Passiflora edulis*). **Method:** this study used True Experimental method, with Post –Test Only Control Group Design, which only gave an observation to a control group after being given a treatment. The sample of this study was white Wister strain male rats (*Rattus norvegicus* L.). **Result:** The statistic study of this research used Kruskal Wallis and Mann-Whitney with a significance level of  $p > 0,05$ , because the data were not normally distributed. Pancreatic histopathology improvement in the first treatment group showed a non- significant difference compared with positive controlled group ( $p < 0, 05$ ). Pancreatic histopathology improvement in the second treatment group showed a significant different compared with positive controlled group ( $p < 0, 05$ ). **Conclusion:** there was an effect of giving purple passion fruit skin decoction (*Passiflora edulis*) as anti-diabetic to the rat pancreas histopathology that inducted by streptozotosin.

**Keyword:** Diabetes Melitus, Pancreatic Histopathology, Streptozotocin, Purple Passion Fruit Skin

**PENDAHULUAN**

Diabetes Melitus (DM) termasuk ke dalam salah satu masalah kesehatan yang besar di dunia. Penyakit ini adalah empat dari lima penyebab kematian terbanyak di negara maju dan sudah menjadi epidemi bagi negara berkembang. *International Diabetes*

*Federation* (IDF) memperkirakan pada tahun 2014 lebih dari 387 juta orang di dunia sudah menderita DM.<sup>1</sup> Sementara data dari *World Health Organization* (WHO) menyebutkan pada tahun 2012, DM penyebab kematian utama sebanyak 1,5 juta kematian di dunia. Lebih 80% angka kematian tersebut terjadi di negara

berpenghasilan rendah dan menengah. Pada tahun 2014 diperkirakan sebanyak 422 juta penderita diabetes dimana penderita DM 9% dari orang dewasa usia 18 tahun ke atas. Sehingga pada tahun 2030 DM akan menjadi urutan ketujuh penyebab utama kematian di dunia dan pada tahun 2035 jumlah penderita DM di dunia adalah sebanyak 592 juta orang.<sup>2</sup>

Penderita DM di Indonesia juga mengalami peningkatan dari tahun ke tahun. Pada tahun 2014 terdapat sebanyak 9 juta kasus DM yang terjadi di Indonesia. Jumlah kematian sebanyak 175,93 juta orang pada usia dewasa. Sementara penderita DM pada rentang usia 20-79 tahun juga cukup banyak yaitu sebanyak 9,116 juta orang.<sup>1</sup> Prevalensi DM akan terus meningkat sebanyak dua kali lipat pada tahun 2030 dibandingkan pada tahun 2007. Dari data Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS) 2013 didapati prevalensi penyakit ditentukan berdasarkan hasil wawancara yang berupa gabungan kasus penyakit yang pernah didiagnosis dokter/tenaga kesehatan atau kasus yang mempunyai riwayat gejala penyakit tidak menular (berdasarkan diagnosis atau gejala). Prevalensi DM di Indonesia berdasarkan yang pernah terdiagnosis dokter di Indonesia sebesar 1,5%. Diabetes Melitus berdasarkan diagnosis atau gejala sebesar 2,1%. Sementara di Sumatera Utara, prevalensi DM berdasarkan diagnosis sebesar 1,8% dan berdasarkan diagnosis atau gejala sebesar 2,3%. Penelitian ini dilakukan pada orang usia di atas 15 tahun. Prevalensi DM meningkat sesuai dengan bertambahnya usia, namun mulai umur di atas 65 tahun cenderung menurun. Prevalensi DM cenderung lebih tinggi pada masyarakat dengan tingkat

pendidikan tinggi dan sosial ekonomi menengah ke atas.<sup>3</sup>

Diabetes Melitus merupakan penyakit metabolik dengan karakteristik berupa hiperglikemia yang disebabkan oleh gangguan pada sekresi insulin, kerja insulin atau keduanya.<sup>4</sup> Insulin adalah suatu hormon yang diproduksi oleh sel beta pankreas. Insulin berperan pada metabolisme karbohidrat sebagai hormon pengatur glukosa yang digunakan sebagai sumber energi. Sehingga gangguan insulin pada DM menyebabkan perubahan metabolisme karbohidrat. Perubahan metabolisme tersebut menimbulkan keadaan hiperglikemia pada DM.<sup>5</sup> Selain itu juga terjadi peningkatan pembentukan *Reactive Oxygen Species* (ROS) yang mengakibatkan terjadinya stres oksidatif dan menurunkan sistem pertahanan antioksidan pada penderita DM. Pembentukan ROS menyebabkan perubahan progresif terhadap struktur sel beta pankreas.<sup>6</sup> Perubahan histopatologi yang terjadi adalah jumlah dan ukuran islet pankreas, infiltrasi leukosit di islet dan pergantian amilod dari pulau *Langerhans*, berwarna merah muda, badan amorf berada di dalam, di sekitar kapiler dan di antara sel.<sup>7</sup>

Terapi yang sering diberikan pada penderita DM adalah intervensi farmakologik berupa obat antihiperglikemik oral yang mempengaruhi reseptor insulin pada sel beta pankreas atau penggunaan terapi pengganti insulin.<sup>8</sup> Akan tetapi pengobatan tersebut butuh biaya mahal dan menimbulkan efek samping yang kurang nyaman bagi penderita. Sehingga perlu dicari suatu jenis obat yang lebih efektif, efek samping minimal dan biaya murah. Salah satu cara untuk mencapai

hal tersebut adalah dengan pemanfaatan tanaman sebagai pengobatan alternatif.<sup>9</sup>

Indonesia memiliki berbagai jenis tanaman yang dapat dimanfaatkan. Sebanyak 7.500 jenis tanaman obat yang ada di Indonesia tetapi hingga saat ini baru 940 spesies tanaman yang dimanfaatkan sebagai tanaman obat.<sup>10</sup> Terkait terjadinya penurunan antioksidan pada DM maka diharapkan zat antioksidan yang banyak terdapat pada beberapa jenis tanaman dapat dimanfaatkan sebagai antidiabetik. Dewasa ini sudah banyak penelitian yang membuktikan tanaman dengan kandungan antioksidan dapat berperan sebagai antidiabetik.<sup>6</sup>

Antioksidan berpotensi sebagai antidiabetik dengan memperbaiki stres oksidatif pada sel beta pankreas sehingga keadaan hiperglikemia maupun kerusakan jaringan pankreas dapat diatasi.<sup>6</sup> Aktivitas antioksidan tersebut memungkinkan untuk menangkap atau menetralkan radikal bebas (seperti ROS).<sup>7</sup> Antioksidan yang sudah banyak diteliti memiliki efek antidiabetik adalah flavonoid, tanin dan polifenol.<sup>11</sup> Flavonoid dilaporkan memiliki efek antidiabetik yang mampu meregenerasi sel pada pulau *Langerhans*.<sup>12</sup> Tanin dan polifenol dapat mengurangi kerusakan pada sel beta pankreas dengan mencegah terjadinya stres oksidatif.<sup>13,14</sup>

Salah satu tanaman yang kaya akan antioksidan adalah markisa ungu (*Passiflora edulis*). Akan tetapi selama melakukan studi literatur, penulis belum menemukan penelitian tentang kulit markisa ungu yang diberikan pada tikus diabetik. Penelitian yang sudah dilakukan adalah sari buah markisa ungu memiliki kandungan antioksidan yang cukup tinggi diantaranya vitamin A,

vitamin C,  $\beta$  karoten, komponen flavonoid dan fiber. Jenis antioksidan yang paling banyak terdapat pada markisa ungu adalah  $\beta$  karoten. Terdapat 1.070  $\mu\text{g}$   $\beta$  karoten dalam 100 ml sari buah markisa ungu.<sup>12</sup> Pada penelitian lain yang meneliti aktivitas antioksidan pada ekstrak buah markisa ungu, flavonoid merupakan antioksidan tertinggi yang terdapat pada ekstrak tersebut.<sup>13,14</sup>

## METODE PENELITIAN

### Jenis Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian *True Experimental*, dengan rancangan penelitian yang digunakan adalah *Post Test Only Control Group Design*, yaitu jenis penelitian yang hanya melakukan pengamatan terhadap kelompok kontrol dan perlakuan setelah diberi suatu tindakan.

### Bahan

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah kulit markisa ungu untuk pembuatan rebusan, *aquadest*, NaCl, alkohol, streptozotisin.

### Alat

Kertas saring, Kandang tikus, Sonde lambung, *Spuid* 3 cc injeksi, Timbangan, *Minor set*, Bak bedah, *Object glass*, *Cover glass*, Mikroskop, Kotak preparat, Pot penyimpanan organ pankreas.

### Pembuatan Rebusan Kulit Markisa Ungu

Buah markisa ungu dipilih yang tua kemudian dibelah untuk dipisahkan antara biji dengan kulitnya. Sebanyak 1-2 kg buah markisa ungu yang dibutuhkan. Setelah itu kulitnya dicuci di air mengalir, diiris dan dibiarkan kering. Selanjutnya menimbang dan membuat dosis perlakuan.



Infusa dibuat dengan cara 100 gr serbuk simplisia kulit markisa ungu dimasukkan ke dalam *erlenmeyer* berisi 100 ml *aquadest* sehingga diperoleh konsentrasi 100%. *Erlenmeyer* diletakkan dalam *beaker glass* berisi air dan dipanaskan di atas *hotplate* selama 15 menit sampai mencapai suhu 95°C sambil sesekali diaduk. Setelah 15 menit, air rebusan yang telah dingin disaring dengan menggunakan kain flanel steril ke dalam *erlenmeyer* steril. Untuk mencukupi kekurangan air, ditambahkan *aquadest* steril yang mendidih melalui ampasnya hingga volume mencapai 100 ml.<sup>15</sup>

Selanjutnya dibuat rebusan kulit markisa ungu yang diencerkan dengan mengambil 8 ml kemudian ditambah *aquadest* sampai volumenya 10 ml. Pengenceran ini ekuivalen konsentrasi 80%, demikian pula untuk ekuivalen konsentrasi 60%.<sup>16</sup> Kemudian masing-masing konsentrasi dibuat dalam dosis 40 mg/kgBB.

### Skrining Fitokimia

Skrining fitokimia yang dilakukan meliputi : uji flavonoid, uji saponin, uji polifenol dan uji tanin.

### Sistem Skoring

Sistem skoring dilihat dengan menggunakan mikroskop cahaya dengan perbesaran 40x dan 100x masing-masing pada lima lapangan pandang.

Sistem skoring yang digunakan berdasarkan kerusakan pankreas yaitu:<sup>17</sup>

1. Skor 0 = Normal tidak ada perubahan dari batas organ P. *Langerhans*, jumlah sel, nekrotik sel dan bentuk sel.
2. Skor 1 = Batas jelas, jumlah sel mulai berkurang, nekrotik sel

belum terlihat hanya degenerasi sel, dan bentuk sel normal.

3. Skor 2 = Batas mulai tidak jelas, jumlah sel berkurang, degenerasi sel dan bentuk sel ada yang tidak normal.
4. Skor 3 = Batas tidak jelas, jumlah sel berkurang, nekrotik sel terlihat dan bentuk sel banyak tidak normal.
5. Skor 4 = Batas sangat tidak jelas, jumlah sel banyak berkurang dan sel hampir keseluruhan nekrotik dan bentuk sel tidak normal.

### Perlakuan Hewan Uji

Hewan uji yang digunakan dalam penelitian ini adalah tikus jantan galur wistar putih (*Rattus norvegicus L.*), dengan kisaran berat badan 200-300 gr dan sehat. Hewan uji (24 ekor) dibagi dalam 4 kelompok (masing-masing 4 ekor), yaitu kelompok kontrol negatif (K1) adalah kelompok yang diberi *citrate buffer* 0,1 M, pH 4,5, kelompok kontrol positif (K2) adalah kelompok yang diinduksi streptozotisin 50 mg/kgBB *intraperitoneal single dose*, kelompok perlakuan 1 (P1) adalah kelompok yang diinduksi streptozotisin 50 mg/kgBB *intraperitoneal single dose* kemudian diberi rebusan kulit markisa ungu dengan dosis 40 mg/kgBB pada konsentrasi 60% sebanyak 1 ml secara oral selama 14 hari dan kelompok perlakuan 2 (P2) adalah kelompok yang diinduksi streptozotisin 50 mg/kgBB *intraperitoneal single dose* kemudian diberi rebusan kulit markisa ungu dengan dosis 40 mg/kgBB pada konsentrasi 80% sebanyak 1 ml secara oral selama 14 hari.

### Teknik Pengumpulan Data

Teknik pengumpulan data dilakukan dengan cara memberikan perlakuan kepada hewan coba tikus jantan galur wistar putih (*Rattus*

*novergicus L.*), yaitu tikus tersebut dibuat dalam keadaan diabetik dengan diinduksi streptozotosin. Data yang digunakan adalah data primer.

### Analisis Data

Data skoring perbaikan gambaran histopatologi pankreas, dianalisis secara statistik menggunakan non parametrik *kruskall wallis test* dan di lanjutkan dengan *post hoc Mann-Whitney* untuk mengetahui perbedaan antar semua kelompok perlakuan.

### HASIL PENELITIAN

Penelitian ini mendapat persetujuan etik penelitian kesehatan dari Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara No.108/KEPK/FKUMSU/2018 (Lampiran 2) untuk menggunakan hewan sebagai subjek penelitian. Penelitian ini merupakan penelitian *True Experimental*, dengan rancangan penelitian yang digunakan adalah *Post Test Only Control Group Design*.

Pengukuran pada penelitian ini dilakukan dengan membandingkan tingkat perbaikan gambaran histopatologi jaringan pankreas antara kelompok kontrol dan kelompok perlakuan, setelah dilakukan percobaan selama 14 hari, menggunakan mikroskop cahaya.

Berdasarkan hasil uji fitokimia yang dilakukan peneliti pada rebusan kulit markisa ungu memiliki kandungan *flavonoid, tanin, dan polifenol*.

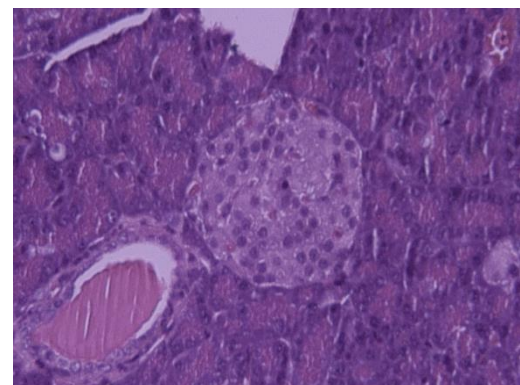
Hasil penilaian histopatologi pada masing-masing kelompok ditampilkan pada tabel di bawah ini :

**Tabel 1** Data Histopatologi Pankreas Tikus pada Masing-masing Kelompok

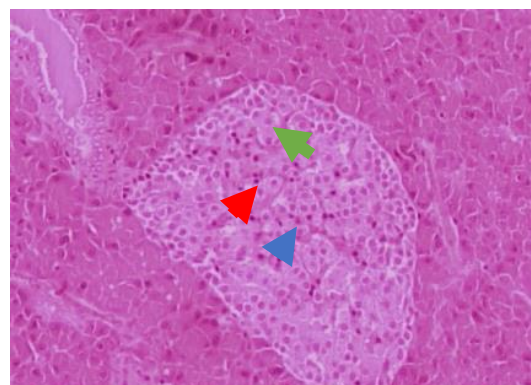
Kelompok	Nomor sampel	Skor
<b>Kontrol negatif</b>	K1.1	0
	K1.2	0
	K1.3	0
	K1.4	0

<b>Kontrol positif</b>	K2.1	4
	K2.2	4
	K2.3	4
	K2.4	4
<b>Perlakuan 1</b>	P1.1	4
	P1.2	4
	P1.3	3
	P1.4	3
<b>Perlakuan 2</b>	P2.1	2
	P2.2	2
	P2.3	2
	P2.4	2

Hasil pengamatan pada jaringan pankreas dari setiap kelompok dan hasil penilaian skoring dapat dilihat di bawah ini.



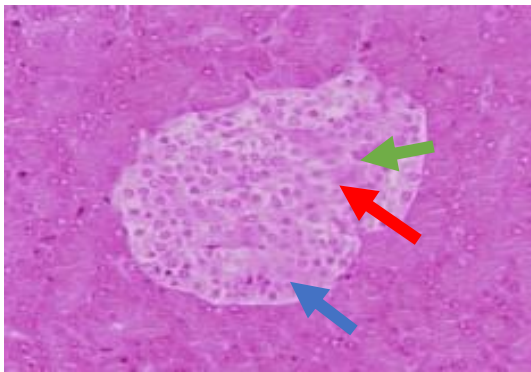
**Gambar 4.1** Histopatologi jaringan pankreas tikus skor 0 pada kontrol negatif



**Gambar 4.2** Histopatologi jaringan pankreas tikus skor 2

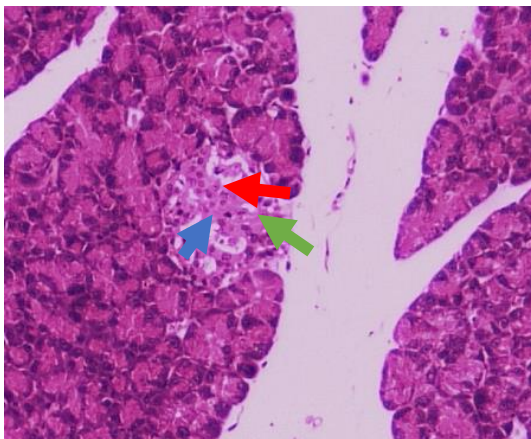
Keterangan : Pulau *Langerhans* dengan tingkat nekrosis 25-50%, pada gambar di atas batas sel mulai tidak jelas (merah), jumlah sel berkurang (biru), degenerasi sel dan bentuk sel ada yang tidak normal (hijau)





**Gambar 4.3** Histopatologi jaringan pankreas tikus skor 3

Keterangan : Pulau *Langerhans* dengan tingkat nekrosis 50-75%, pada gambar di atas batas tidak jelas (merah), jumlah sel berkurang (biru), nekrotik sel terlihat dan bentuk sel banyak tidak normal (hijau).



**Gambar 4.4** Histopatologi jaringan pankreas tikus skor 4

Keterangan : Pulau *Langerhans* dengan tingkat nekrosis >75%, pada gambar di atas batas sangat tidak jelas (merah), jumlah sel banyak berkurang (biru) dan hampir keseluruhan nekrotik dan bentuk sel tidak normal (hijau).

Berdasarkan data gambaran histopatologi pankreas tikus tersebut, dilakukan uji normalitas, data berdistribusi normal jika p hitung >0,05. Oleh karena p hitung <0,05, maka tidak berdistribusi normal. Analisis data dilanjutkan dengan menggunakan uji *nonparametric* yaitu *Kruskal-Wallis*.

Setelah dilakukan uji *Kruskal-Wallis*, didapatkan  $p = 0,002$  ( $p < 0,05$ )

artinya terdapat perbedaan bermakna terhadap perbaikan histopatologi pankreas pada antara kelompok penelitian. Selanjutnya, dilakukan uji *post hoc Mann-Whitney* untuk mengetahui perbaikan gambaran histopatologi pankreas dengan konsentrasi 60% dengan 80%, kelompok mana yang memiliki perbedaan perbaikan gambaran histopatologi pankreas.

**Tabel 2** Uji *Mann-Whitney* Kelompok K1, K2, P1 dan P2

Kelompok	Sig.	P	Kemaknaan
K1 vs K2	0,008	<0,05	Signifikan
K1 vs P1	0,011	<0,05	Signifikan
K1 vs P2	0,008	<0,05	Signifikan
K2 vs P1	0,317	>0,05	Tidak signifikan
K2 vs P2	0,008	<0,05	Signifikan
P1 vs P2	0,011	<0,05	Signifikan

Dari tabel di atas, didapatkan hasil bahwa terdapat perbedaan yang signifikan antara kelompok kontrol negatif (K1) dengan kelompok kontrol positif (K2), kelompok perlakuan 1 (P1), dan kelompok perlakuan 2 (P2). Hal ini menunjukkan bahwa terdapat efek pemberian rebusan kulit markisa ungu terhadap gambaran histopatologi pankreas tikus diabetes.

Kelompok perlakuan 1 tidak dijumpai perbedaan gambaran histopatologi pankreas tikus yang signifikan terhadap kelompok kontrol positif, namun kelompok perlakuan 2 terdapat perbedaan yang signifikan terhadap kelompok kontrol positif. Hal ini menunjukkan pemberian rebusan kulit markisa dengan konsentrasi 80% menunjukkan perbedaan yang lebih signifikan dibandingkan dengan pemberian rebusan kulit markisa dengan konsentrasi 60%.

Selain itu terdapat perbedaan yang signifikan antara kelompok perlakuan 1 dan perlakuan 2. Hal ini menunjukkan ada pengaruh perbedaan pemberian konsentrasi dari rebusan kulit markisa ungu terhadap gambaran histopatologi pankreas.

## PEMBAHASAN

Berdasarkan hasil pengamatan gambaran histopatologi pankreas tikus dapat diketahui bahwa pada kelompok kontrol negatif (K1) batas sel masih terlihat jelas, jumlah sel normal serta tidak terdapat nekrosis dan sel-sel yang mengalami degenerasi. Keadaan ini mengindikasikan bahwa pulau *Langerhans* dalam keadaan normal atau tidak terjadi kerusakan.

Hal yang berbeda terjadi pada gambaran histopatologi kelompok kontrol positif (K2). Pada K2 terlihat batas sel sangat tidak jelas, jumlah sel banyak berkurang, dan sel hampir keseluruhan nekrotik serta bentuk sel tidak normal sehingga membuktikan bahwa pemberian streptozotosin dapat merusak sel beta pankreas. Pemberian streptozotosin mengakibatkan adanya gangguan metabolisme insulin pada pankreas yang dibuktikan dengan adanya penurunan jumlah sel beta dalam pulau *Langerhans*.<sup>13</sup>

Pada kelompok perlakuan 1 (P1) masih ditemukan nekrosis maupun degenerasi sel akan tetapi gambaran ini lebih baik jika dibandingkan dengan kelompok kontrol positif (K2). Sebagian gambaran menunjukkan batas sel sudah mulai terlihat jelas dan adanya peningkatan jumlah sel. Akan tetapi jika dibandingkan dengan kelompok perlakuan 2 (P2) tidak terjadi perubahan morfologi secara berarti.

Pada kelompok perlakuan 2 (P2) terjadi perbaikan pulau *Langerhans* yang cukup berarti hal ini dilihat dari nekrosis dan degenerasi sel yang sudah mulai berkurang dibandingkan dengan K2. Batas sel juga sudah mulai terlihat jelas.

Akan tetapi keadaan pulau *Langerhans* masih belum sampai seperti keadaan normal.

Kelompok perlakuan 2 (P2) dengan pemberian rebusan kulit markisa ungu 80% menunjukkan perbaikan yang lebih baik dibandingkan kelompok perlakuan 1 (P1) dengan pemberian rebusan kulit markisa ungu 60%.

Perbaikan pada kelompok perlakuan diperkirakan karena kandungan antioksidan yang terdapat pada rebusan kulit markisa ungu yang dapat memperbaiki kerusakan sel beta pankreas akibat pemberian streptozotosin. Aktivitas antioksidan dalam memperbaiki kerusakan pankreas adalah dengan memperbaiki keadaan stres oksidatif yang disebabkan oleh streptozotosin.<sup>6</sup> Hal ini sesuai dengan penelitian yang menyatakan bahwa kandungan antioksidan yang terdapat pada ekstrak buah *Aegle marmelos* pada pemberian dosis 125 mg/kgBB dan 250 mg/kgBB dapat menstimulasi sekresi insulin, meningkatkan proliferasi sel beta pankreas dan mengurangi stres oksidatif pada tikus diabetik yang diinduksi streptozotosin dengan dosis 45 mg/kgBB.<sup>17</sup>

Pada penelitian ini telah dilakukan uji fitokimia secara kualitatif yang menunjukkan bahwa terdapat kandungan antioksidan pada rebusan kulit markisa ungu, namun perbedaan konsentrasi menunjukkan perbedaan antioksidan yang terdapat pada rebusan kulit markisa ungu. Rebusan kulit markisa ungu dengan konsentrasi 60% menunjukkan adanya kandungan flavonoid dan polifenol. Sementara rebusan kulit markisa ungu dengan konsentrasi 80% menunjukkan adanya kandungan polifenol dan tanin. Hal ini belum pernah diteliti sebelumnya.

Kandungan antioksidan berupa flavonoid dan polifenol berperan pada perbaikan kerusakan pankreas tikus yang diberi rebusan kulit markisa ungu 60% sementara pada tikus yang diberi rebusan

kulit markisa ungu 80% maka antioksidan yang berperan adalah polifenol dan tanin.

Flavonoid berperan sebagai antioksidan yang dapat menghambat pembentukan radikal bebas dengan menetralkan peningkatan *Reactive Oxygen Species* (ROS) akibat diabetes dan mampu meregenerasi sel-sel beta pankreas yang rusak sehingga defisiensi insulin dapat diatasi.<sup>18</sup>

Polifenol dapat mengurangi kerusakan oksidatif pada penderita diabetes.<sup>19</sup> Polifenol juga bersifat sebagai antioksidan yang dapat menstabilkan radikal bebas dengan melengkapi kekurangan elektron dan menghambat terjadinya reaksi berantai dari pembentukan radikal bebas.<sup>14</sup>

Tanin juga mempunyai aktivitas hipoglikemik yaitu dengan meningkatkan glikogenesis dan sebagai *astringent* atau pengkelat yang dapat mengerutkan membran epitel usus halus. Hal tersebut dapat mengurangi penyerapan sari makanan sehingga menghambat asupan glukosa dan laju peningkatan glukosa darah tidak terlalu tinggi. Sebagai akibatnya dapat mencegah terjadinya stres oksidatif pada sel beta pankreas akibat keadaan hiperglikemia.<sup>13</sup>

Penelitian ini sejalan dengan penelitian sebelumnya pada ekstrak etanol daun sukun (*Artocarpus altilis* (Parkinson Ex F.A.Zorn) yang menyebutkan kandungan senyawa metabolit sekunder berupa alkaloid, flavonid, saponin, tanin, dan polifenol pada ekstrak tersebut dapat memperbaiki pulau *Langerhans* pada tikus putih jantan hiperkolesterolemia-diabetes.<sup>20</sup>

Penelitian lainnya dengan ekstrak kulit umbi bawang putih (*Allium sativum* L) menyatakan kandungan senyawa aktif alkaloid, kuinon, flavonoid, saponin, dan polifenol yang memiliki kemampuan menurunkan kadar glukosa darah pada tikus putih yang diinduksi aloksan dengan penurunan bermakna pada

pemberian dosis 800 mg/200gBB. Kemampuan senyawa aktif tersebut dalam menurunkan kadar glukosa darah yaitu dengan memperbaiki kerusakan sel beta pankreas dari efek toksik radikal bebas.<sup>21</sup>

Penelitian lain juga menyebutkan senyawa aktif dalam ekstrak daun *Moringa oleifera* berupa flavonoid mempunyai efek positif di dalam memperbaiki kerusakan sel beta pankreas akibat induksi streptozotisin.<sup>22</sup> Penelitian yang menggunakan ekstrak buah *Muraya koenigii* menunjukkan terdapat kandungan antioksidan yang besar pada ekstrak berupa flavonoid yang dapat digunakan sebagai penangkal radikal bebas.<sup>23</sup> Hal ini juga sejalan dengan penelitian yang menggunakan ekstrak air daun pandan wangi yang diberikan pada tikus diabetik dengan dosis 600 mg/kgBB dan 300 mg/kgBB terbukti dapat menurunkan kadar glukosa darah dan memperbaiki kerusakan jaringan pankreas akibat senyawa diabetogenik aloksan. Senyawa bioaktif pada ekstrak tersebut yang berperan dalam memperbaiki kerusakan pankreas adalah tanin, alkaloid, flavonoid, dan polifenol.<sup>13</sup>

## KESIMPULAN

1. Terdapat perbaikan gambaran histopatologi pankreas tikus putih yang diinduksi streptozotisin pada kelompok perlakuan 1 dimana batas sel sedikit yang jelas, nekrosis dan degenerasi sel juga belum banyak yang berkurang dengan pemberian rebusan markisa ungu dengan dosis 40 mg/KgBB sebanyak 1 ml secara oral pada konsentrasi 60% selama 14 hari.
2. Terdapat perbaikan gambaran histopatologi pankreas tikus putih yang diinduksi streptozotisin pada kelompok perlakuan 2 dimana batas sel sudah mulai jelas, nekrosis dan

- degenerasi sel juga sudah mulai berkurang dengan pemberian rebusan kulit markisa ungu dengan dosis 40 mg/KgBB sebanyak 1 ml secara oral pada konsentrasi 80% selama 14 hari.
3. Pemberian rebusan kulit markisa ungu 80% lebih baik daripada pemberian rebusan kulit markisa ungu 60% pada perbaikan gambaran histopatologi pankreas tikus putih.

#### REFERENSI

1. International Diabetes Federation. *Internasional Diabetes Federation Diabetes Atlas*. Sixth edit.; 2013.
2. World Health Organization. *Global Report on Diabetes*. Switzerland: Geneva; 2016. doi:10.1016/j.dss.2003.08.004
3. Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Kementerian Kesehatan RI. Riset Kesehatan Dasar. 2013:87-89.
4. American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 2010;33(SUPPL. 1). doi:10.2337/dc10-S062
5. Manaf A. Insulin: Mekanisme Sekresi dan Aspek Metabolisme. In: *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam*. 4th ed. Jakarta: Interna Publishing; 2014:2350-2352.
6. Widowati W. Potensi Antioksidan sebagai Antidiabetes. *JKM*. 2008;7:3-7.
7. Kumar V, Abbas AK AJ. *Robbins Basic Pathology International Edition*. Ninth Edit. Canada: Elsevier; 2013.
8. Soegondo S. Farmakoterapi pada Pengendalian Hiperglikemia Diabetes Melitus Tipe 2. In: *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam*. 5th ed. Jakarta: Interna Publishing; 2009:2328-2335.
9. Widowati L. Tanaman Obat untuk Diabetes Mellitus. *Cermin Dunia Kedokt*. 1997;116:53.
10. Kementerian Lingkungan Hidup. Peluncuran Buku Status Kekinian Keanekaragaman Hayati Indonesia. 2014. <http://www.menlh.go.id/peluncuran-buku-status-kekinian-keanekaragaman-hayati-indonesia/>.
11. Joni Tandi, Moh Rizky RM. Uji Efek Ekstrak Etanol Daun Sukun (*Artocarpus altilis* (Parkinson Ex F.A.Zorn) terhadap Penurunan Kadar Glukosa Darah, Kolesterol Total dan Gambaran Histopatologi Pankreas Tikus Putih Jantan (*Rattus norvegicus*) Hiperkolesterolemiadiabetes. 2017;1:384-396.
12. H.K.Sandhar, P. S. Prashes, M. Salhan Tiwari, Sharma P. A Review of Phytochemistry and Pharmacology of Flavonoids. *Int Pharm Sci*. 2011;Vol1(Issue 1).
13. Okky Meidiana Prameswari SBW. Uji Efek Ekstrak Air Daun Pandan Wangi terhadap Penurunan Kadar Glukosa Darah dan Histopatologi Tikus Diabetes Mellitus. *J Pangan dan Agroindustri*. 2014;2(2):16-27.
14. Silalahi M. Senyawa Metabolit Sekunder Pada *Etilingera elatior* (Jack) R. M. Smith. :41-47.
15. Muhammad Rheza, Siti Khotimah DFL. Uji Aktivitas Antibakteri Infusa Daun Mangga Bacang (*Mangifera foetida* L.) terhadap Pertumbuhan *Shigella Flexneri*. *Univ Tanjungpura*. 2015:5.
16. Santoso H. Uji Anti Hiperglikemik Rebusan Kulit Batang *Cananga odorata* L. Terhadap Tikus Diabetes. *e-Jurnal Ilm BIOSAIN TROPIS*. 2017;3(1):3.
17. Kamalakkannan N, Prince PSM.

- The Effect of Aegle marmelos Fruit Extract in Streptozotocin Diabetes : A Histopathological Study. 5(3):87-96. doi:10.1300/J157v05n03
18. Suhardinata F. Pengaruh Bubuk Daun Kenikir ( *Cosmos caudatus* ) Terhadap Kadar Malondialdehyde Plasma Tikur. 2015.
  19. Widowati S. Karakteristik Beras Instan Fungsional dan Peranannya dalam Menghambat Kerusakan Pankreas. 2008;(52):51-60.
  20. Joni Tandi, Moh Rizky, Rio Mariani FA. Uji Efek Ekstrak Etanol Daun Sukun (*Artocarpus altilis* (Parkinson Ex F.A.Zorn) Terhadap Penurunan Kadar Glukosa Darah, Kolesterol Total Dan Gambaran Histopatologi Pankreas Tikus Putih Jantan (*Rattus norvegicus*) Hiperkolesterolemiadiabetes. 2017;1(8):384-396.
  21. Wijayanti R, Rosyid A, Studi P, et al. Efek Ekstrak Kulit Umbi Bawang Putih (*Allium sativum* L.) Terhadap Penurunan Kadar Glukosa Darah Pada Tikus Putih Jantan Galur Wistar Yang Diinduksi Aloksan. :47-52.
  22. Sulistyorini R, Johan A, Djamiatun K, et al. Pengaruh Ekstrak Etanol Daun Kelor ( *Moringa oleifera* ) pada Ekspresi Insulin dan Insulitis Tikus Diabetes Melitus Effect of Ethanol Extract of *Moringa oleifera* Leaves on Insulin Expression and Insulitis in Diabetes Mellitus Rats. 2013;47(22):69-76.
  23. Purwoningsih E. Efektifitas Antioksidan Ekstrak Buah Kari ( *Muraya koenigii* ) terhadap Kadar Gula Darah Tikus Putih Diabetik. 2017;17(2):62-66. doi:10.18196/mm.170201

