

**EFEK PEMBERIAN REBUSAN KULIT JENGKOL  
(*Archidendron fauciflorum*) SEBAGAI ANTIDIABETIK  
TERHADAP GAMBARAN HISTOPATOLOGI PANKREAS  
TIKUS PUTIH YANG DIINDUKSI STREPTOZOTOSIN**

**SKRIPSI**



**OLEH:**

**ARIQ MUFLIH HALIM HASIBUAN**

**1508260026**

**FAKULTAS KEDOKTERAN**

**UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SUMATERA UTARA**

**MEDAN**

**2019**

**EFEK PEMBERIAN REBUSAN KULIT JENGKOL  
(*Archidendron fauciflorum*) SEBAGAI ANTIDIABETIK  
TERHADAP GAMBARAN HISTOPATOLOGI PANKREAS  
TIKUS PUTIH YANG DIINDUKSI STREPTOZOTOSIN**

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



**OLEH:**

**ARIQ MUFLIH HALIM HASIBUAN**

**1508260026**

**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 : ARIQ MUFLIH HALIM HASIBUAN

NPM : 1508260026

Judul Skripsi : EFEK PEMBERIAN REBUSAN KULIT JENGKOL  
(*Archidendron fauciflorum*) SEBAGAI ANTIDIABETIK  
TERHADAP GAMBARAN HISTOPATOLOGI PANKREAS  
TIKUS YANG DIINDUKSI STREPTOZOTOSIN

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

Medan, 13 Februari 2019



(Ariq Muflih Halim Hasibuan)



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

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

**HALAMAN PENGESAHAN**

Skripsi ini diajukan oleh

Nama : ARIQ MUFLIH HALIM HASIBUAN  
NPM : 1508260026  
Judul : **EFEK PEMBERIAN REBUSAN KULIT JENGKOL  
(*Archidendron pauciflorum*) 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)

Penguji 1

Penguji 2

(dr. Lita Septina Sp.PD-KEMD)

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

Mengetahui,

Dekan FK UMSU

Ketua Program Studi Pendidikan Dokter  
FK UMSU



(Prof. Dr. Gusbakti Kusip, M.Sc.,PKK.,AIFM)

NIP : 1957081719900311002

(dr. Hendra Sutysna, M.Biomed)

NIDN : 0109048203

Ditetapkan di : Medan

Tanggal : 13 Februari 2019

## **KATA PENGANTAR**

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

1. Kepada Orang tua saya Baginda Hasibuan SE, M.Si dan Ibunda Aprilla Haslantini Siregar SH, MH tercinta yang telah memberikan saya doa, arahan, motivasi, materi dan selalu memberikan bantuan yang tak akan mungkin bisa dibalas oleh saya semuanya. Terima kasih Mama dan Papa ini untuk kalian.
2. Prof. Dr. H. Gusbakti Rusif, M.Sc.,PKK.,AIFM, selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara
3. Kepada Emni Purwoningsih S.Pd, M.Kes, sebagai pembimbing yang telah berkenan memberikan waktu bimbingan, saran dan motivasi bagi penulis
4. dr. Lita Septina Sp.PD-KEMD selaku penguji pertama yang telah memberikan nasehat, koreksi, kritik beserta saran untuk menyempurnakan skripsi ini
5. dr. Humairah Medina Liza Lubis, M.Ked (PA), Sp.PA, selaku penguji kedua yang telah memberikan nasehat, koreksi, kritik beserta saran untuk menyempurnakan skripsi ini
6. dr. Ilham Hariadji, M.Biomed, selaku dosen Pembimbing Akademik yang selalu memberikan motivasi dan arahan kepada saya
7. Teman tim penelitian saya Uswatul Khoirot yang telah bekerja sama dari hari pertama dan selalu membantu saya dalam penelitian ini setiap hari didalam menjalankan penelitian ini dari awal sampai selesai
8. Teman tim penelitian saya Raden Febrian yang telah berkerja dan saling membantu dalam penelitian ini walaupun berbeda doping tapi kita bersama.

9. Sahabat saya dari grup Z yaitu Mhd. Aditya Pratama, Reza Fahlevi, Zahir husni, Fahrul Fadhl, Mhd Verza, Rido Rais Hutabarat, Hafiz Muflih, Azhari Rangkuti, M. Teguh Syahputra, Lufthy Hutagalung, Arif Azhari dan Reza W.P.F yang selalu ada mensupport dari awal kuliah sampai akhir hayat nanti.
10. Sahabat saya grup X yaitu Arkana Warganda, Faris Zharfan, Andri Hadi, Aqib Asyraf, Fauzan Eka dan Jodhy Arya Winanta yang selalu mendukung dari semasa SMA sampai sekarang.
11. Teman Komplotan PKM Tisy Amanah Pramesti dan adek saya Atika Dwiyantri yang selalu memberi dukungan terus menerus dan juga sabar menghadapi saya yang selalu menyusahkan kalian
12. Kepada ketua geng Kita-Kita yaitu Rizkitha Marthono yang selalu mendengarkan keluh kesah yang saya alami tiap hari
13. Staf laboratorium Biokimia dan Farmkologi yang telah membantu dalam pengerjaan penelitian
14. Serta pihak-pihak yang tidak bisa saya sebutkan satu per satu yang telah ikut serta dalam membantu skripsi saya

Akhir kata, saya berharap Allah Subhanahu Wa Ta'ala berkenan membalas segala kebaikan semua pihak yang telah membantu saya. Semoga skripsi ini membawa manfaat bagi pengembang ilmu.

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

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

Nama : Ariq Muflih Halim Hasibuan

NPM : 1508260026

Fakultas : Kedokteran

Demikian 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 JENGKOL (*Archidendron fauciflorum*) 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



Ariq Muflih Halim Hasibuan

## ABSTRAK

**Pendahuluan:** Prevalensi Diabetes Melitus (DM) telah meningkat lebih cepat di negara-negara berkembang daripada negara maju. Saat ini banyak penelitian tentang tanaman yang berpotensi sebagai antidiabetik sudah banyak. Salah satunya adalah tumbuhan jengkol (*Archidendron pauciflorum*). Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efek pemberian rebusan kulit jengkol sebagai antidiabetik terhadap gambaran histopatologi pankreas tikus putih jantan galur wistar yang diinduksi streptozotosin. **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 uji Kruskal Wallis dan di lanjutkan dengan mann-whitney dengan taraf kemaknaan  $p < 0,05$ . Perbaikan gambaran histopatologi pankreas pada kelompok perlakuan 1 menunjukkan perbedaan bermakna dibandingkan kelompok kontrol positif ( $p < 0,005$ ). Perbaikan gambaran histopatologi pankreas pada kelompok perlakuan 2 menunjukkan perbedaan yang tidak bermakna dibandingkan kelompok kontrol positif ( $p > 0,005$ ), Perbaikan gambaran histopatologi pankreas pada kelompok perlakuan 1 menunjukkan perbedaan yang tidak bermakna dibandingkan kelompok perlakuan 2 ( $p > 0,005$ ). **Kesimpulan:** ada efek pemberian rebusan kulit jengkol (*Archidendron pauciflorum*) sebagai antidiabetik terhadap gambaran histopatologi pankreas tikus putih jantan galur wistar yang diinduksi streptozotosin.

**Kata Kunci:** Diabetes Melitus, Pankreas *Rattus norvegicus L.*, Streptozotosin, Jengkol



## **ABSTRACT**

**Introduction:** The prevalence of diabetes mellitus (DM) has increased more rapidly in developing countries than developed countries. At present there are many studies on plants that have the potential to be antidiabetic. One of them is Djengkol (*Archidendron pauciflorum*). This research aims to determine the effect of administration of jengkol skin decoction as antidiabetic on the histopathology of the pancreas of male white wistar strain streptozotosin-induced male rats. **Methods:** This research is True Experimental, with the design of the study is a Post Test Only Control Group Design, which is a type of research that only make observations on the control and treatment groups after being given an action. The research sample used in this study was male wistar white rats (*Rattus norvegicus L.*). **Results:** the statistical test used was the Kruskal Wallis test and continued with Mann-Whitney with a significance level of  $p < 0.05$ . Improvement of pancreatic histopathology in treatment group 1 showed a significant difference compared to the positive control group ( $p < 0.005$ ). Improvement of pancreatic histopathology in treatment group 2 showed no significant difference compared to the positive control group ( $p > 0.005$ ), Improvement of pancreatic histopathological picture in treatment group 1 showed no significant difference compared to treatment group 2 ( $p > 0.005$ ). **Conclusion:** there is an effect of giving jengkol (*Archidendron pauciflorum*) skin decoction as antidiabetic to the histopathology of the pancreas of male white wistar strains which are induced by streptozotosin.

**Keyword:** Diabetes Melitus, Pancreas *Rattus norvegicus L.*, Streptozotocin, Djengkol

## DAFTAR ISI

<b>HALAMAN JUDUL .....</b>	<b>i</b>
<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>BAB 1 PENDAHULUAN .....</b>	<b>1</b>
1.1 Latar Belakang .....	1
1.2 Rumusan Masalah .....	3
1.3 Tujuan Penelitian.....	3
1.3.1 Tujuan umum.....	3
1.3.2 Tujuan khusus.....	4
1.4 Manfaat Penelitian.....	4
<b>BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA.....</b>	<b>5</b>
2.1 Pankreas .....	5
2.1.1 Anatomi pankreas .....	5
2.1.2 Histologi pankreas .....	6
2.1.3 Fisiologi pankreas.....	7
2.1.4 Histopatologi pankreas .....	9
2.2 Diabetes Melitus.....	10
2.2.1 Definisi Diabetes Melitus .....	10
2.2.2 Klasifikasi Diabetes Melitus.....	11
2.2.3 Faktor resiko Diabetes Melitus.....	12
2.2.4 Patofisiologi Diabetes Melitus .....	14
2.3 Streptozotosin.....	16
2.4 Tanaman Jengkol.....	19
2.4.1 Taksonomi jengkol .....	19
2.4.2 Morfologi jengkol.....	20
2.4.3 Kandungan jengkol.....	21
2.5 Kerangka Teori.....	22
2.6 Kerangka Konsep .....	23
<b>BAB 3 METODE PENELITIAN.....</b>	<b>24</b>
3.1 Definisi Operasional.....	24
3.2 Jenis Penelitian .....	25
3.3 Waktu dan Tempat Penelitian .....	25
3.3.1 Waktu penelitian.....	25
3.3.2 Tempat penelitian .....	26
3.4 Populasi dan Sampel Penelitian .....	26
3.4.1 Populasi penelitian.....	26

3.4.2 Sampel penelitian .....	26
3.4.3 Besar sampel .....	27
3.5 Teknik Pengumpulan Data .....	28
3.5.1 Pengambilan tanaman.....	28
3.5.2 Identifikasi tanaman .....	28
3.5.3 Persiapan Bahan Uji .....	28
3.5.4 Pembagian Kelompok Penelitian .....	29
3.5.5 Prosedur Penelitian .....	30
3.5.5.1 Alat dan Bahan .....	30
3.5.5.2 Persiapan bahan coba .....	31
3.5.5.3 Persiapan hewan coba.....	32
3.5.5.4 Pembuatan preparat organ pankreas .....	32
3.5.5.5 Sistem skoring .....	35
3.6 Pengolahan dan Analisis Data .....	36
3.6.1 Pengolahan data .....	36
3.6.2 Analisis data .....	37
3.6.3 Alur penelitian .....	38
<b>BAB 4 HASIL DAN PEMBAHASAN .....</b>	<b>39</b>
4.1 Hasil penelitian.....	39
4.2 Analisa data .....	43
4.3 Pembahasan .....	44
4.4 Keterbatasan penelitian .....	49
<b>BAB 5 KESIMPULAN DAN SARAN .....</b>	<b>50</b>
5.1 Kesimpulan.....	50
5.2 Saran .....	50
<b>DAFTAR PUSTAKA .....</b>	<b>52</b>
<b>LAMPIRAN.....</b>	<b>55</b>

## DAFTAR TABEL

Tabel 2.1 Klasifikasi Diabetes Melitus .....	12
Tabel 3.1 Definisi Operasional .....	24
Tabel 3.2 Waktu penelitian .....	25
Tabel 4.1 Data Histopatologi pankreas tikus pada masing - masing kelompok ...	40
Tabel 4.2 Hasil Uji <i>Mann-Whitney</i> kelompok KN, KP, P1, P2.....	43

## DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Pankreas .....	6
Gambar 2.2 Perbedaan pankreas manusia dan tikus .....	7
Gambar 2.3 Gambaran Histopatologi Pankreas pada DM tipe 1 .....	10
Gambar 2.4 Gambaran Histopatologi Pankreas pada DM tipe 2 .....	10
Gambar 2.5 Struktur Kimiawi Streptozotosin.....	17
Gambar 2.6 Tanaman Jengkol.....	19
Gambar 2.7 Kerangka Teori.....	22
Gambar 2.8 Kerangka Konsep .....	23
Gambar 3.1 Alur Penelitian.....	38
Gambar 4.1 Histopatologi Jaringan Pankreas tikus skor 0 .....	41
Gambar 4.2 Histopatologi Jaringan Pankreas tikus skor 2 .....	41
Gambar 4.3 Histopatologi Jaringan Pankreas tikus skor 3 .....	42
Gambar 4.4 Histopatologi Jaringan Pankreas tikus skor 4 .....	42

## BAB 1

### PENDAHULUAN

#### 1.1 Latar belakang

Beberapa tahun terakhir, prevalensi Diabetes Melitus (DM) telah meningkat lebih cepat di negara-negara berkembang daripada negara maju.<sup>1</sup> *World Health Organization* (WHO) memprediksi adanya kenaikan jumlah kasus DM di Indonesia dari 8,4 juta pada tahun 2000 menjadi sekitar 21,3 juta pada tahun 2030.<sup>2</sup> Prevalensi DM di Indonesia berdasarkan wawancara tahun 2013 adalah 2,1%. Angka meningkat dibanding dengan tahun 2007 yaitu 1,1%. Prevalensi kasus DM pada umur  $\geq 15$  tahun menurut diagnosis dokter/gejala hasil Riskesdas tahun 2013 di Provinsi Sumatera Utara adalah 2,3 %.<sup>3</sup>

Kasus DM di dunia masih sangat tinggi. Hal ini berdasarkan data dari WHO diperkirakan 422 juta orang dewasa hidup dengan DM pada tahun 2014 dibandingkan dengan pada tahun 1980 ada 108 juta orang dewasa yang menderita DM.<sup>1</sup> Estimasi terakhir dari *International Diabetes Federation* (IDF) tahun 2013 di dunia lebih dari 382 juta orang terkena DM, dan pada tahun 2035 jumlah tersebut diperkirakan akan meningkat menjadi 592 juta orang.<sup>4</sup>

Menurut *American Diabetes Association* (ADA), DM merupakan suatu kelompok penyakit metabolik yang terjadi akibat adanya keadaan hiperglikemia yang disebabkan oleh kekurangan secara absolut atau relatif dari kerja dan atau sekresi insulin. DM terbagi menjadi dua tipe yaitu DM tipe 1 dan DM tipe 2. DM tipe 1 disebabkan oleh reaksi autoimun terhadap sel beta *langerhans* pankreas, sehingga produksi insulin sangat sedikit. DM tipe 2 paling sering ditemukan,

terutama disebabkan oleh berkurangnya jumlah reseptor insulin pada permukaan sel.<sup>2,5,6,7</sup>

Salah satu gambaran patologi yang khas dan sering ditemukan pada pasien dan hewan model Diabetes Melitus adalah perubahan struktur histologis pankreas.<sup>8</sup> Menurut *Kumar et al*, perubahan histopatologi yang terjadi pada pankreas adalah pengurangan jumlah dan ukuran islet pankreas, infiltrasi leukosit di islet dan pergantian amiloid dari pulau pankreas, bewarna merah jambu, badan amorf berada di dalam, di sekitar kapiler dan di antara sel.<sup>9</sup> Pada penelitian *Omer Coskun*, tikus diabetik yang hanya diinduksi streptozotosin gambaran histopatologinya terdapat perubahan degenerasi dan nekrosis dari pulau pankreas.<sup>10</sup> Hal ini serupa dengan penelitian *Fizhda* dimana tikus diabetik yang diinduksi streptozotosin didapatkan morfologi pulau pankreas tersebut memiliki batas antar sel yang tidak jelas dengan bentuk sel yang tidak dapat teridentifikasi.<sup>6</sup>

Selama ini terapi yang diberikan adalah terapi pengganti insulin atau jenis obat-obatan yang mempengaruhi reseptor insulin pada sel beta pankreas. Saat ini banyak penelitian tentang tanaman yang berpotensi sebagai antidiabetik sudah banyak. Salah satunya adalah tumbuhan jengkol (*Archidendron pauciflorum*). Berdasarkan penelitian *Syafnir* ekstrak etanol pada kulit jengkol secara bermakna menurunkan kadar glukosa darah tikus putih yang diinduksi dengan *aloksan*, hal ini dimungkinkan karena dapat merangsang pelepasan insulin dalam sel yang tidak rusak sempurna. Efek penurunan kadar glukosa darah diduga melalui perbaikan sel-sel beta pulau *Langerhans* oleh komponen ekstrak etanol kulit jengkol, karena kandungan *flavonoid* dan senyawa *polifenol* bersifat antioksidan sehingga dapat

melindungi kerusakan sel-sel pankreas dari radikal bebas.<sup>11</sup> Cangkang dan kulit tanaman jengkol mempunyai kandungan antioksidan berupa *flavonoid*, *saponin* dan *monoterpen*.<sup>12</sup> Pada hasil skrining fitokimia terdapat senyawa lain yang terdeteksi yaitu *tanin* serta *quinon*. Diduga *tanin* juga ikut berperan dalam menurunkan kadar glukosa dan dapat mencegah terjadinya stres oksidatif pada sel beta pankreas akibat keadaan hiperglikemia.<sup>11</sup>

Berdasarkan analisis di atas peneliti ingin melakukan penelitian mengenai efek pemberian rebusan kulit jengkol sebagai antidiabetik terhadap gambaran histopatologi pankreas tikus yang diinduksi streptozotosin.

Untuk menimbulkan keadaan diabetik, tikus akan diinduksikan dengan zat streptozotosin (*2-deoxy-2-[3-methyl-3-nitrosourea]1-D-glucopyranose*) yang merupakan zat penginduksi diabetes.<sup>13,14</sup> Zat ini dapat masuk ke dalam sel  $\beta$  pankreas dengan bantuan GLUT-2 sehingga terjadinya proses dari kerusakan DNA yang dapat menyebabkan nekrosis sel  $\beta$  pankreas.<sup>14</sup>

## **1.2 Rumusan masalah**

Bagaimana efek pemberian rebusan kulit jengkol sebagai antidiabetik terhadap gambaran histopatologi pankreas tikus putih jantan galur wistar yang diinduksi streptozotosin?

## **1.3 Tujuan penelitian**

### **1.3.1 Tujuan umum**

Untuk mengetahui efek pemberian rebusan kulit jengkol sebagai antidiabetik terhadap gambaran histopatologi pankreas tikus putih jantan galur wistar yang diinduksi streptozotosin.



### **1.3.2 Tujuan khusus**

Melihat gambaran histopatologi jaringan pankreas pada tikus putih diabetik yang diberi rebusan kulit jengkol (*Archidendron pauciflorum*) dengan dosis 40 mg/KgBB sebanyak 1 ml pada konsentrasi 60% dan 80% sebanyak 1 ml selama 14 hari.

### **1.4 Manfaat penelitian**

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

## BAB 2

### TINJAUAN PUSTAKA

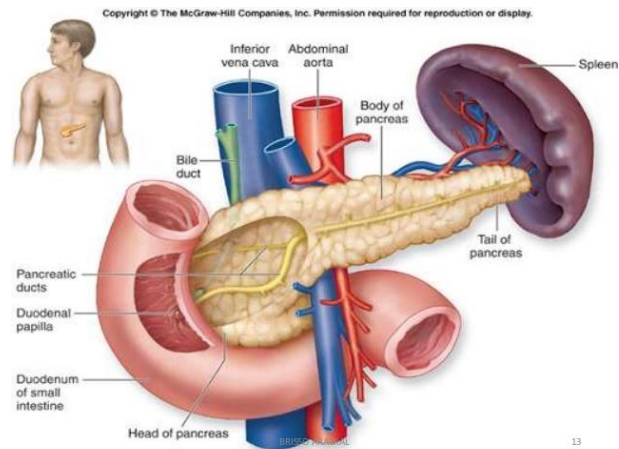
#### 2.1 Pankreas

##### 2.1.1 Anatomi pankreas

Pankreas adalah suatu kelenjar yang berbentuk pipih dan memanjang. Pankreas mempunyai panjang sekitar 12-20 cm dan berat sekitar 70-110 gram. Pankreas terletak di posterior gaster. Pankreas terbentang di sepanjang dinding posterior abdomen dari duodenum, di sisi kanan, sampai lien, di sisi kiri. Pankreas terletak di retroperitoneal kecuali sebagian kecil cauda pankreatis.<sup>15</sup>

Pankreas terdiri dari:<sup>16</sup>

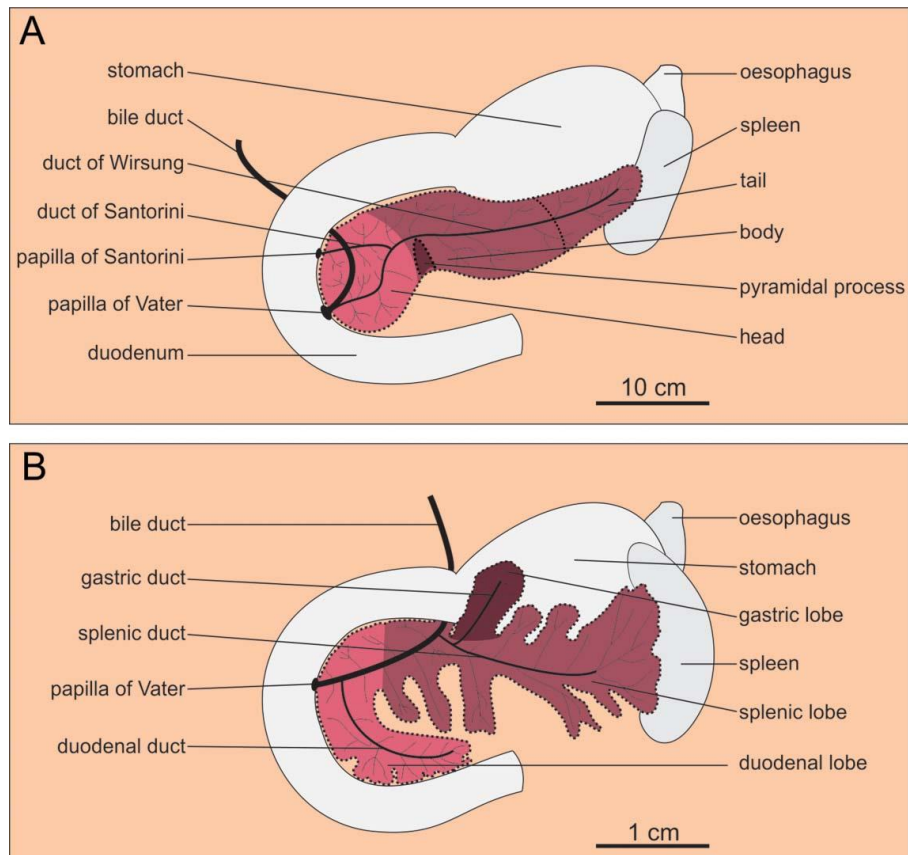
1. *Caput pancreatis* terletak didalam suatu cekungan dan berbentuk huruf C di duodenum.
2. *Collum pancreatis* terletak di anterior vasa mesenterica superior: di posterior *collum pancreatis*, vena mesenterica superior dan lienalis bergabung membentuk vena portae hepatis.
3. *Corpus pancreatis* memanjang dan terbentang dari collum hingga *cauda pancreatis*
4. *Cauda pancreatis* melintas di antara lapisan-lapisan ligamentum splenorenale.



**Gambar 2.1** Pankreas

Pankreas merupakan kelenjar eksokrin dan endokrin. Bagian kelenjar eksokrin menghasilkan sekret yang mengandung enzim yang dapat menghidrolisis protein, lemak, dan karbohidrat. Bagian kelenjar endokrin yaitu pulau – pulau pankreas (pulau *langerhans*), menghasilkan hormon insulin dan glukagon yang mempunyai peranan pada metabolisme karbohidrat.<sup>16</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>17</sup>



**Gambar 2.2** Perbedaan pankreas manusia (A) dan tikus (B)

### 2.1.2 Histologi pankreas

Pankreas adalah kelenjar campuran eksokrin – endokrin yang menghasilkan enzim pencernaan dan hormon. Suatu simpai tipis jaringan ikat melapisi pankreas dan menjulurkan septa ke dalamnya dan memisahkan lobulus pankreas. Asini sekretorik dikelilingi oleh suatu lamina basal yang disangga oleh selubung serat retikular halus dan suatu jalinan kapiler yang luas.<sup>18</sup>

Enzim digestif dihasilkan oleh sel bagian eksokrin dan hormon disintesis oleh kelompok sel epitel endokrin yang dikenal sebagai pulau *langerhans* (*insula pancreatica*). Pulau – pulau *langerhans* merupakan massa sferis padat jaringan endokrin yang terbenam dalam jaringan eksokrin asinar pankreas. Setiap pulau

terdiri atas sel-sel bulat atau poligonal pucat, yang lebih kecil dan lebih terpusas lemah ketimbang sel asinar di sekitarnya, tersusun berderet yang dipisahkan oleh suatu jalinan kapiler bertingkap.<sup>18</sup>

Pankreas dengan pewarnaan yang khusus digunakan untuk membedakan sel alfa penghasil glukagon dan sel beta penghasil insulin. Sitoplasma sel alfa bewarna merah muda sedangkan sitoplasma sel beta bewarna biru. Letak sel alfa lebih perifer didalam insula dan sel beta lebih di tengah. Sel beta lebih mendominasi sebanyak 70% dari insula pankreas. Sel delta merupakan sel yang paling sedikit dan membentuk bentuk sel yang bervariasi dan dapat ditemukan dimana saja dalam *insula pancreatica*.<sup>19</sup>

Pulau *langerhans* menghasilkan dua hormon utama yang mengatur kadar glukosa dan metabolisme glukosa. Sel alfa di pulau pankreas menghasilkan hormon glukagon, yang dibebaskan sebagai respons terhadap kadar glukosa darah yang rendah. Glukagon meningkatkan kadar glukosa darah dengan mempercepat perubahan glikogen, asam amino, dan asam lemak di hepatosit menjadi glukosa.

Sel beta menghasilkan hormon insulin, yang pembebasannya dirangsang oleh kadar glukosa darah yang meningkat setelah makan. Insulin menurunkan kadar glukosa darah dengan meningkatkan transpor membran glukosa ke dalam hepatosit, otot, dan sel adiposa. Insulin juga mempercepat konversi glukosa menjadi glikogen di hepatosit.<sup>16,19</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>

Peran insulin sangatlah penting dalam proses metabolisme glukosa, karena insulin berfungsi untuk memecah glukosa yang diserap ke dalam tubuh diubah menjadi glikogen untuk disimpan sebagai cadangan makanan. Insulin disintesis di dalam sel  $\beta$  pankreas tepatnya di retikulum endoplasma. Insulin akan dikeluarkan bila ada rangsangan berupa peningkatan kadar glukosa dalam darah. Kemudian akan berikatan dengan *Insulin receptors substrate* di membran sel jaringan perifer dan ikatan antara insulin dengan reseptor tersebut akan menghasilkan sinyal untuk regulasi dan proses metabolisme glukosa di dalam sel.<sup>6,21</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.<sup>20</sup>

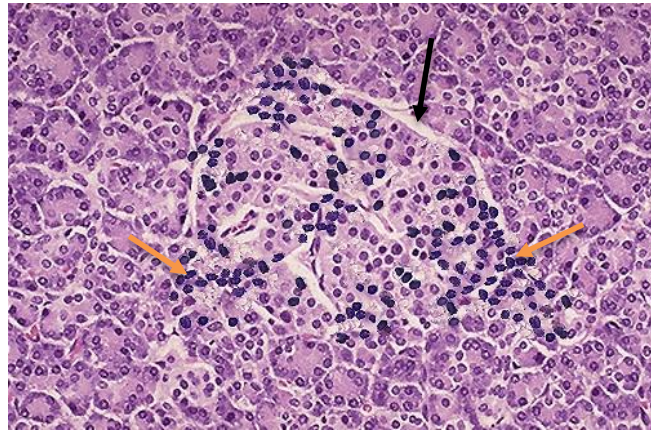
1. Insulin mempermudah transpor glukosa ke dalam sebagian besar sel.
2. Insulin merangsang glikogenesis, pembentukan glikogen dari glukosa, di otot rangka dan hati.
3. Insulin menghambat glikogenolisis, penguraian glikogen menjadi glukosa.
4. Insulin menghambat glukoneogenesis, perubahan asam amino menjadi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

#### **2.1.4 Histopatologi pankreas**

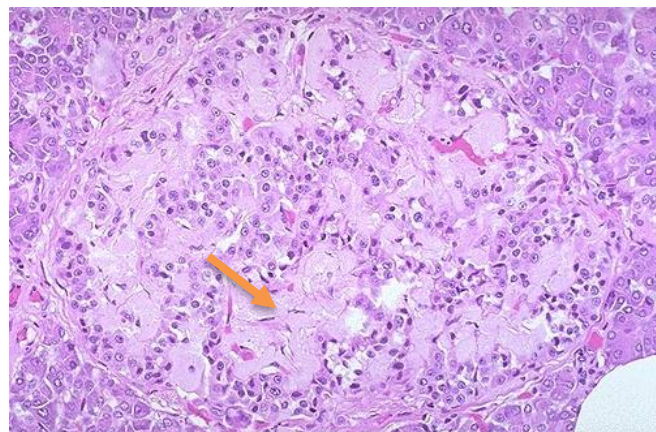
Perubahan histopatologi pada pankreas itu sering dilihat pada komplikasi dari DM. Paling sering ditemukan di arteri, pembuluh darah kapiler, ginjal, retina dan saraf. Pada pankreas sangat jarang untuk dijadikan sebagai salah satu kriteria diagnostik. Pada perubahan histopatologi pankreas salah satu dari perubahan ini akan ditemukan:<sup>9</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 amiloid dari pulau pankreas, berwarna merah muda, badan amorf berada di dalam, di sekitar kapiler dan di antara sel. Pada tahap lanjut DM tipe 2, pulau pankreas mulai sudah 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 oranye 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 oranye menunjukkan adanya pembentukan amiloid.

## 2.2 Diabetes Melitus

### 2.2.1 Definisi Diabetes Melitus

Diabetes Melitus merupakan suatu kelompok penyakit metabolik yang mempunyai karakteristik hiperglikemia yang disebabkan oleh kelainan sekresi insulin, kerja insulin atau kedua-duanya.<sup>2</sup> Diabetes Melitus adalah penyakit yang ditandai dengan terjadinya keadaan hiperglikemia dan gangguan metabolisme



karbohidrat, lemak, dan protein yang dihubungkan dengan kekurangan absolut atau relatif dari kerja atau fungsi hormon insulin.<sup>5</sup>

### 2.2.2 Klasifikasi Diabetes Melitus

Dalam klasifikasinya, Diabetes Melitus dibagi berdasarkan etiologinya yaitu:<sup>2</sup>

**Tabel 2.1** Klasifikasi Diabetes Melitus

Diabetes Melitus Tipe 1	Destruksi sel beta, umumnya menjurus ke defisiensi insulin absolut <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Autoimun</li> <li>2. Idiopatik</li> </ol>
Diabetes Melitus Tipe 2	Bervariasi mulai yang dominan resistensi insulin disertai defisiensi insulin relatif sampai yang dominan defek sekresi insulin disertai resistensi insulin
Diabetes Melitus Tipe Lain	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Defek Genetik fungsi sel beta</li> <li>2. Defek genetik kerja insulin</li> <li>3. Penyakit eksokrin pankreas</li> <li>4. Endokrinopati</li> <li>5. Karena obat atau zat kimia</li> <li>6. Infeksi</li> <li>7. Sebab imunologi yang jarang</li> <li>8. Sindrom genetik lain yang berkaitan dengan DM</li> </ol>
Diabetes Gestational	Melitus

Sumber: PERKENI, 2015

Diabetes Melitus Tipe 1 juga sering disebut *insulin dependent diabetes* atau *juvenile-onset diabetes* ini terjadi sebanyak 5-10% kasus pada DM.<sup>22</sup> DM tipe 1 ini sebagian besar terjadi karena adanya proses penghancuran sel beta pankreas yang disebabkan oleh *cellular-mediated autoimmune*.<sup>23</sup> DM tipe 1 ini bisa didefinisikan dengan adanya salah satu dari penanda autoimun termasuk sel islet autoantibodi, autoantibodi terhadap insulin, autoantibodi kepada GAD (GAD65), autoantibodi untuk fosforilasi tirosin IA-2 dan IA-2b, dan autoantibodi hingga *zinc transporter 8 (ZnT8)*. DM tipe 1 ini juga sangat berhubungan dengan *Human*

*Leukocyte Antigen (HLA)*. Beberapa jenis DM tipe 1 memiliki etiologi yang tidak diketahui. Beberapa pasien memiliki riwayat permanen insulinopenia dan rentan terhadap terjadinya ketoasidosis, tapi tidak memiliki bukti tentang autoimun. Bentuk DM ini tidak memiliki bukti imunologi – sel autoimun, dan tidak terkait dengan *HLA*. Terapi pemakaian insulin sangat dibutuhkan.<sup>22</sup>

Diabetes Melitus Tipe 2 ini bentuk DM yang menyumbang 90-95% dari segala jenis tipe DM, sebelumnya DM ini disebut sebagai *non-insulin dependent diabetes*, diabetes tipe 2, atau diabetes onset dewasa, DM ini meliputi pasien yang memiliki resistensi insulin dan biasanya relatif (bukan absolut) kekurangan insulin setidaknya pada awalnya, dan sering sepanjang hidup mereka. pasien ini tidak membutuhkan perawatan insulin untuk bertahan hidup. Ada beberapa penyebab untuk DM tipe 2. Meskipun etiologi secara spesifik tidak diketahui namun, kerusakan autoimun pada sel tidak terjadi dan pasien ini tidak memiliki salah satu penyebab DM lainnya.<sup>22</sup>

### **2.2.3 Faktor resiko Diabetes Melitus**

Peningkatan jumlah penderita DM yang sebagian besar pada DM tipe 2, berkaitan dengan dua faktor yaitu faktor risiko yang tidak dapat diubah dan faktor risiko yang dapat diubah. Menurut *American Diabetes Association (ADA)* bahwa DM berkaitan dengan faktor risiko yang tidak dapat diubah meliputi riwayat keluarga dengan DM (*first degree relative*), umur  $\geq 45$  tahun, etnik, riwayat melahirkan bayi dengan berat badan lahir bayi  $>4000$  gram atau riwayat pernah menderita DM gestasional dan riwayat lahir dengan berat badan rendah ( $<2,5$  kg). Faktor risiko yang dapat diubah meliputi obesitas berdasarkan IMT  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup> atau

lingkar perut  $\geq 80$  cm pada wanita dan  $\geq 90$  cm pada laki-laki, kurangnya aktivitas fisik, hipertensi, dislipidemi dan diet tidak sehat.

1. Obesitas

Terdapat korelasi bermakna antara obesitas dengan kadar glukosa darah, pada derajat kegemukan dengan  $IMT > 23$  dapat menyebabkan peningkatan kadar glukosa darah menjadi 200mg%.

2. Hipertensi

Peningkatan tekanan darah pada hipertensi berhubungan erat dengan tidak tepatnya penyimpanan garam dan air, atau meningkatnya tekanan dari dalam tubuh pada sirkulasi pembuluh darah perifer.

3. Riwayat Keluarga Diabetes Melitus

Seorang yang menderita Diabetes Melitus diduga mempunyai gen diabetes. Diduga bahwa bakat DM merupakan gen resesif. Hanya orang yang bersifat homozigot dengan gen resesif tersebut yang menderita diabetes melitus.

4. Dislipidemia

Dislipidemia adalah suatu keadaan yang ditandai dengan kenaikan kadar lemak darah (Trigliserida  $> 250$  mg/dl). Terdapat hubungan antara kenaikan plasma insulin dengan rendahnya HDL ( $< 35$  mg/dl) yang sering didapatkan pada pasien DM.

5. Umur

Berdasarkan penelitian yang dilakukan, usia yang sering terkena Diabetes Melitus adalah  $> 45$  tahun.

6. Riwayat persalinan

Riwayat abortus berulang, melahirkan bayi cacat atau berat badan bayi > 4000gram.

7. Faktor Genetik

DM tipe 2 berasal dari interaksi genetik dan berbagai faktor mental. Penyakit ini sudah lama dianggap berhubungan dengan agregasi familial. Risiko empiris dalam hal terjadinya DM tipe 2 akan meningkat dua sampai enam kali lipat jika orang tua atau saudara kandung mengalami penyakit ini.

8. Alkohol dan Rokok

Perubahan-perubahan dalam gaya hidup berhubungan dengan peningkatan frekuensi DM tipe 2. Walaupun kebanyakan peningkatan ini dihubungkan dengan peningkatan obesitas dan pengurangan ketidak aktifan fisik, faktor-faktor lain yang berhubungan dengan perubahan dari lingkungan tradisional kelingkungan kebarat- baratan yang meliputi perubahan-perubahan dalam konsumsi alkohol dan rokok, juga berperan dalam peningkatan DM tipe 2. Alkohol akan mengganggu metabolisme gula darah terutama pada penderita DM, sehingga akan mempersulit regulasi gula darah dan meningkatkan tekanan darah.<sup>5</sup>

#### **2.2.4 Patofisiologi Diabetes Melitus tipe 2**

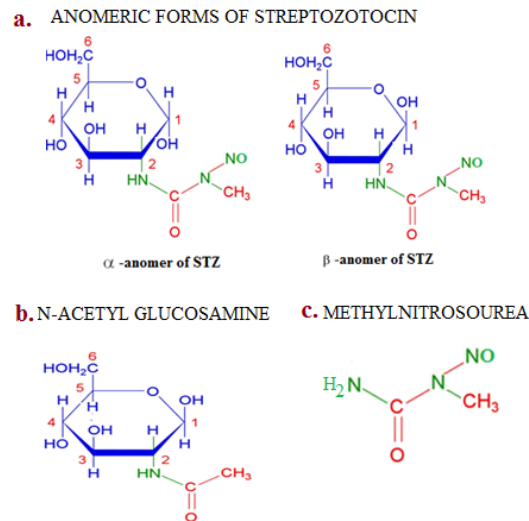
DM tipe 2 ditandai oleh terjadinya gangguan sekresi insulin, resistensi insulin, dan produksi glukosa hati yang berlebihan. Obesitas sangat sering ditemukan pada pasien DM tipe 2 karena adiposit menyekresikan produk biologis

seperti leptin, *TNF- $\alpha$* , asam lemak bebas, resistin dan adiponektin dimana produk tersebut berfungsi untuk memodulasi sekresi insulin, kerja insulin dan resistensi insulin. Resistensi insulin diakibatkan oleh adanya kerusakan pada sinyal *PI-3-Kinase*, dimana akan menurunkan translokasi GLUT-4 ke membran plasma. Resistensi insulin menyebabkan tubuh kita tidak dapat mengabsorpsi dan menggunakan glukosa yang masuk ke dalam tubuh sehingga menyebabkan kondisi hiperglikemia.<sup>6,24</sup>

### 2.3 Streptozotosin

Streptozotosin adalah zat penginduksi DM. Zat ini disintesis oleh mikroorganisme tanah yaitu *Streptomyces achromogenes* (bakteri gram positif).<sup>14</sup> Streptozotosin adalah senyawa aminoglikosida mengandung kelompok nitrosoamino yang ditemukan pada tahun 1959. Streptozotosin secara umum digunakan untuk menginduksi DM dengan cara menginhibisi *O-GlcNAcase* sel beta pankreas.<sup>14</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 g / mol, dengan rumus molekul C<sub>8</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub>.



**Gambar 2.5** Struktur Kimiawi Streptozotosin

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>13,14,25</sup>

Mekanisme streptozotosin akan mengakibatkan kerusakan ireversibel sel beta pankreas sehingga hilangnya kapasitas dari pankreas untuk mengeluarkan insulin.<sup>13</sup> Streptozotosin juga merupakan senyawa *glucosamine-nitrosurea* 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>14</sup>

Aksi streptozotosin pada sel beta itu disertai dengan perubahan konsentrasi insulin dan glukosa didalam darah. Setelah 6 jam pertama di injeksi streptozotosin, akan terjadi keadaan hipoglikemia dengan peningkatan kadar insulin didalam darah. Setelah 6 jam berikutnya terjadi penurunan kadar insulin didalam darah dan akan menyebabkan keadaan hiperglikemia pada tubuh. Perubahan keadaan konsentrasi

insulin dalam tubuh ini mencerminkan bahwasanya terjadi kerusakan sel beta pankreas akibat streptozotosin. Streptozotosin merusak oksidasi glukosa dan menurunkan sintesis dan sekresi dari insulin.<sup>25</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>6,25</sup>

Produksi *Reactive Oxygen Species* (ROS). Salah satu keterlibatan penting dari ROS selama metabolisme STZ adalah produksi asam urat sebagai produk akhir degradasi ATP dari hiposantin oleh xantin oksidase. Reaksi ini menghasilkan ROS seperti superoksida dan radikal hidroksil yang berasal dari dismutasi H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> selama metabolisme hipoksantin, ini dapat mempercepat proses dari kerusakan sel beta. Hal ini ditambah dengan fakta bahwa hilangnya katalase dan glutathion peroksidase dari sel beta pankreas. Hidrogen peroksida kemudian menghasilkan radikal bebas seperti O<sup>2-</sup> dan OH<sup>-</sup>. Peningkatan ROS produksi juga telah dilaporkan menghambat *aconitase*. *Aconitase* berperan melindungi degradasi *mitochondrial* DNA (mtDNA).<sup>26</sup>

Streptozotosin 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 di translansi 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>14</sup>

## 2.4 Tanaman jengkol

### 2.4.1 Taksonomi jengkol

Kedudukan tumbuhan jengkol dalam taksonomi tumbuhan adalah sebagai berikut<sup>27</sup>:

Kingdom : *Plantae*

Divisi : *Magnoliophyta*

Kelas : *Magnoliopsida*

Subkelas : *Rosidae*

Ordo : *Fabales*

Famili : *Leguminoceae*

Genus : *Pithecellobium*

Spesies : *Pithecellobium jiringa* (Jack) Prain ex King.



**Gambar 2.6** Tanaman Jengkol



#### 2.4.2 Morfologi jengkol

Tumbuhan jengkol atau sering dikenal dengan tumbuhan Jering adalah termasuk dalam famili *Fabaceae* (suku biji-bijian). Tumbuhan ini memiliki nama latin *Pithecellobium jiringa* dan mempunyai nama sinonimnya yaitu *A.Jiringa*, *Pithecellobium lobatum Benth.*, dan *Archidendron pauciflorum*. Tumbuhan ini merupakan tumbuhan khas di wilayah Asia Tenggara dengan ukuran pohon yang tinggi yaitu  $\pm 20\text{m}$ , tegak bulat berkayu, licin, percabangan simpodial, berwarna cokelat kotor. Bentuk majemuk, lonjong, berhadapan, panjang 10 – 20 cm, lebar 5 – 15 cm, tepi rata, ujung runcing, pangkal membulat, pertulangan agak menyirip, tangkai panjang 0,5 – 1 cm, warna hijau tua. Struktur majemuk, berbentuk seperti tandan, diujung dan ketiak daun, tangkai bulat, panjang  $\pm 3\text{ cm}$ , berwarna ungu kulitnya, bentuk buah menyerupai kelopak mangkok, benang sari kuning, putik silindris, kuning mahkota lonjong, putih kekuningan. Bulat pipih berwarna coklat kehitaman, berkeping dua dan berakar tunggang. Pohon Jengkol sangat bermanfaat dalam konservasi air di suatu tempat hal ini dikarenakan ukuran pohonnya yang sangat tinggi.<sup>28</sup> Infusa dibuat dengan cara 100 gram serbuk simplisia kulit jengkol (*Archidendron pauciflorum*) 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>29</sup>

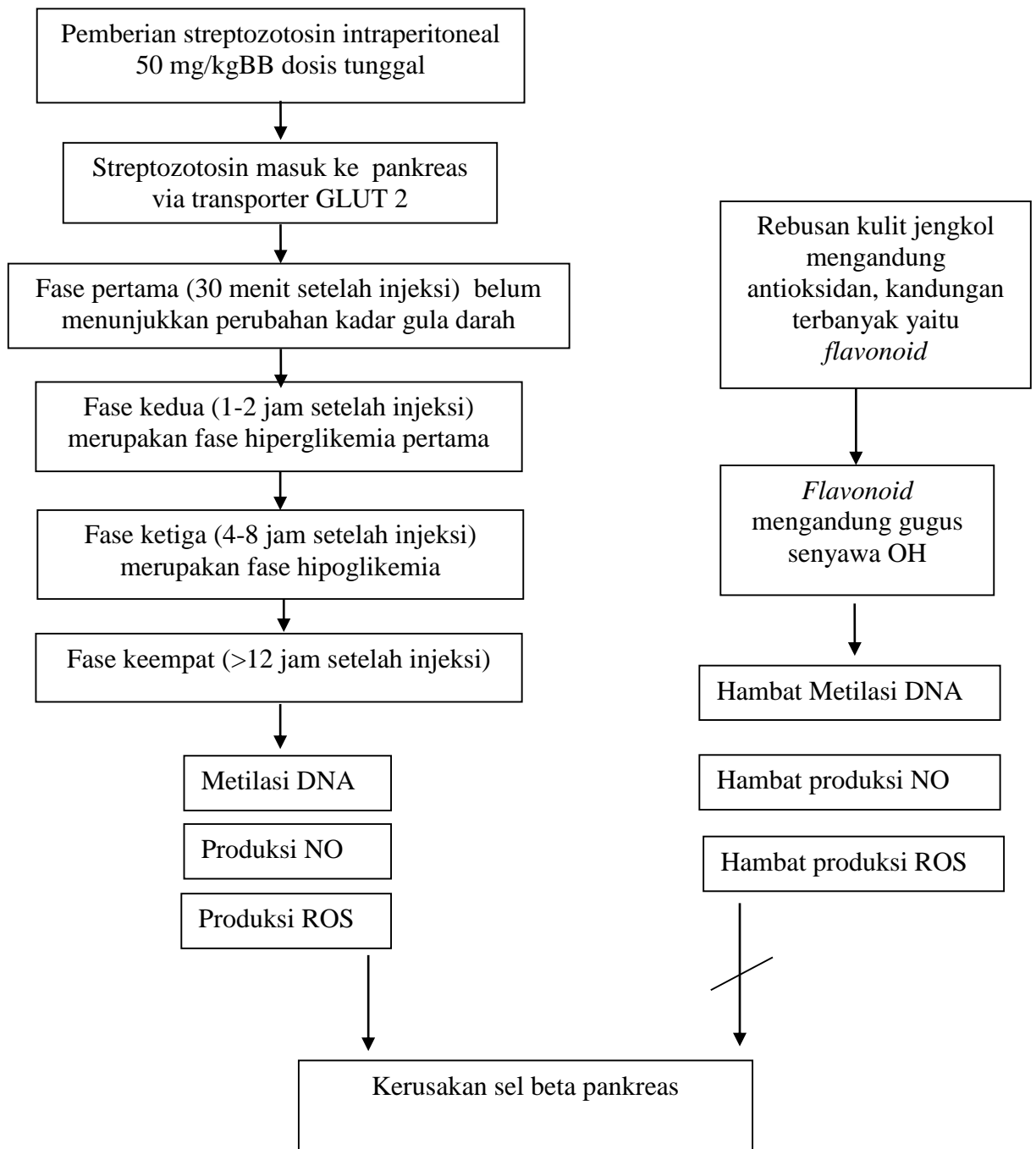
Selanjutnya dibuat rebusan kulit jengkol yang diencerkan dengan mengambil 8 ml kemudian ditambah aquades sampai volumenya 10 ml ini ekuivalen konsentrasi 80 %, demikian pula untuk ekuivalen konsentrasi 60 %. kemudian masing – masing konsentrasi dibuat dalam dosis 40 mg/KgBB sebanyak 1ml.<sup>30</sup>

### 2.4.3 Kandungan jengkol

Kulit, buah dan biji jengkol memiliki kandungan senyawa antioksidan yaitu *saponin*, *flavonoid*, dan *tanin*. *Saponin* menghambat absorpsi glukosa sehingga bisa berguna menjadi agen terapi Diabetes Melitus. *Tanin* diketahui memacu ambilan glukosa dengan meningkatkan sensitivitas jaringan terhadap insulin dan mencegah adipogenesis.<sup>31</sup>

*Flavonoid* adalah senyawa kimia yang mengandung gugus OH. *Flavonoid* berperan sebagai antioksidan yang dapat melindungi kerusakan progresif dari sel beta pankreas yang terjadi karena stress oksidatif, sehingga dapat menurunkan angka kejadian Diabetes Melitus tipe 2.<sup>32</sup> *Flavonoid* berperan dalam menghambat metilasi DNA, produksi NO dan produksi ROS dengan mengikat streptozotosin dengan cara melepaskan H<sup>+</sup>. Hal ini mencegah terjadinya kerusakan DNA, produksi NO dan produksi ROS.<sup>33,34,35</sup> Di samping itu peran dari *flavonoid* dalam menghambat produksi ROS adalah menghambat aktivitas enzim xantine oxidase.<sup>34</sup>

## 2.5 Kerangka teori

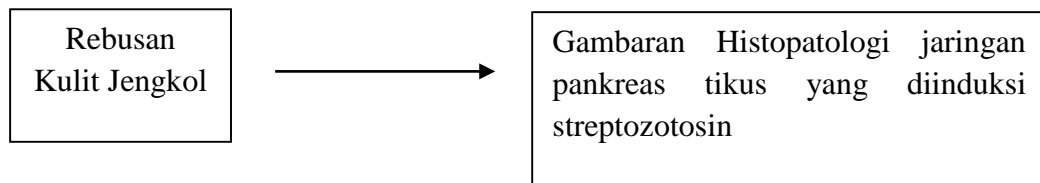


**Gambar 2.6** Kerangka Teori

## 2.6 Kerangka konsep

Variabel Independen

Variabel Dependen



**Gambar 2.7** Kerangka Konsep

## BAB 3

### METODOLOGI PENELITIAN

#### 3.1 Definisi operasional

**Tabel 3.1** Definisi Operasional

Variabel	Definisi Operasional	Alat Ukur	Cara Ukur	Skala Ukur	Hasil Ukur
<b>Variabel Independen</b>					
Rebusan Kulit Jengkol	Rebusan yang berasal dari kulit jengkol yang diiris dan dikeringkan kemudian direbus dengan air volumenya 300 ml dalam 30 menit. Dinginkan rebusan kulit jengkol hingga suhu kamar. Kemudian membuat dengan dosis 40 mg/kgBB pada konsentrasi 60% dan 80 %, kemudian diberikan sebanyak 1ml. <sup>30</sup>	Gelas ukur	Rebusan kulit jengkot 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 : NESCO multichack</i> )	Mengukur kadar gula darah puasa tikus 6 jam menggunakan cek darah otomatis ( <i>Easy Touch GCU : NESCO multichack</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 dengan 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

Waktu Penelitian ini dilaksanakan pada bulan April 2018 sampai Desember 2018

**Tabel 3.2** Waktu penelitian

No	Jenis kegiatan	Tahun 2018									
		Bulan									
		4	5	6	7	8	9	10	11	12	
1	Stuid 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, 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 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. Nilai Glukosa darah yang berada  $\geq 200$  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

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

$$5n-5 \geq 15$$

$$n \geq 20/5$$

$$n \geq 4$$

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, total jumlah kelompok perlakuan adalah 6 namun, 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 norvegicus L.*), yaitu tikus tersebut dibuat dalam keadaan hiperglikemia dengan diinduksi streptozotosin. Data yang digunakan adalah data primer

#### **3.5.1 Pengambilan tanaman**

Pengambilan tanaman jengkol yang tumbuh di desa sei musam pembangunan kecamatan bahorok kabupaten langkat.

#### **3.5.2 Identifikasi tanaman**

Tanaman jengkol akan diidentifikasi di laboratorium tanaman Fakultas MIPA Universitas Sumatera Utara untuk memastikan tanaman tersebut adalah species (*Archidendron pauciflorum*)

#### **3.5.3 Persiapan bahan uji**

Sebanyak 1-2 Kg kulit jengkol dibelah untuk dipisahkan dengan isinya, setelah itu kulit dicuci dengan air mengalir, dan dibiarkan kering. Setelah itu menimbang dan membuat dosis perlakuan. Infusa dibuat dengan cara 100 gram serbuk simplisia kulit jengkol (*Archidendron pauciflorum*) 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>29</sup>

Selanjutnya dibuat rebusan kulit jengkol yang diencerkan dengan mengambil 8 ml kemudian ditambah aquades sampai volumenya 10 ml ini ekuivalen konsentrasi 80 %, demikian pula untuk ekuivalen konsentrasi 60 %.<sup>30</sup> kemudian masing – masing konsentrasi dibuat dalam dosis 40 mg/KgBB sebanyak 1ml.

#### **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 sebanyak 1 ml secara *intraperitoneal single dose*.

2. Kontrol positif (K2)

Kelompok tikus (*Rattus norvegicus L.*) yang diinduksi streptozotosin 50mg/KgBB sebanyak 1ml secara *intraperitoneal single dose*.

3. Perlakuan 1 (P1)

Kelompok tikus (*Rattus norvegicus L.*) yang diberi rebusan kulit jengkol dengan dosis 40 mg/KgBB sebanyak 1 ml secara oral pada konsentrasi 60% selama 14 hari.

4. Perlakuan 2 (P2)

Kelompok tikus (*Rattus norvegicus L.*) yang diberi rebusan kulit jengkol dengan dosis 40 mg/KgBB sebanyak 1 ml secara oral pada konsentrasi 80% selama 14 hari.

### **3.5.5 Prosedur Penelitian**

#### **3.5.5.1 Alat dan Bahan**

##### **A. Alat**

1. Kertas saring
2. Kandang tikus
3. Wadah pakan standar
4. Wadah air minum
5. Wadah tikus berukuran sedang
6. Sarung tangan steril
7. Masker
8. Korek api
9. Alat tulis
10. Sonde lambung
11. Spuid 3cc
12. Spuid 1 cc
13. Spidol permanen
14. Timbangan
15. Minor set
16. Bak bedah
17. Scalpel

18. Object glass
19. Cover glass
20. Mikroskop
21. Kotak preparat

#### **B. Bahan**

1. Kulit jengkol
2. Pakan tikus
3. Sekam tikus
4. Aquadest
5. Rebusan Kulit Jengkol
6. Organ pankreas tikus galur Wistar putih
7. NaCl
8. Etanol
9. Formalin
10. Pot penyimpanan organ pankreas
11. Kapas
12. Kertas label

#### **3.5.5.2 Persiapan bahan coba**

##### **A. Material Tanaman**

Kulit jengkol diambil dari beberapa buah jengkol yang selanjutnya tumbuhan akan diidentifikasi oleh tim ahli botani dari Fakultas MIPA USU.

##### **B. Rebusan kulit jengkol**

Buah jengkol dipilih yang tua, kemudian dipisahkan antara biji dengan kulitnya. Kulit jengkol dibersihkan dengan mencuci di air yang mengalir, keringkan dengan mengangin-anginkan, selanjutnya menimbang dan membuat dosis untuk perlakuan. Rebusan kulit jengkol dibuat dalam konsentrasi 60%, dan 80%.

### **3.5.5.3 Persiapan hewan coba**

Hewan uji yang digunakan dalam penelitian ini adalah tikus putih, dengan kisaran berat badan 200-300 gr dan sehat, diperoleh dari unit pengelola hewan laboratorium (UPHL) FK UMSU. 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.

### **3.5.5.4 Pembuatan preparat organ pankreas dengan metode parafin**

Menurut Suntoro 1983, Pembuatan preparat yang dilakukan dengan metode parafin adalah sebagai berikut<sup>36</sup>:

1. Fiksasi

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

2. *Washing*

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

3. Dehidrasi

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

4. *Clearing* (penjernihan)

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

5. Infiltrasi

Infiltrasi dilakukan dengan merendam 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 pankreas kedalam paraffin 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 paraffin yang telah cair ke dalam kotak tersebut, kemudian pankreas ditanam dalam kotak yang telah berisi paraffin dan diatur posisinya lalu diberi label dibiarkan sampai dingin sehingga membentuk blok paraffin dan dimasukkan ke dalam *freezer*. Kemudian blok-blok tersebut dirapikan dan dilakukan penempelan blok-blok paraffin pada holder yang dibuat dari kayu berukuran 1x1 c yang berbentuk persegi.

7. *Cutting* (Pemotongan)

*Cutting* dilakukan dengan memotong blok-blok paraffin yang telah diholder pada mikrotom sehingga membentuk pita-pita paraffin dengan ukuran ketebalan 6 mikrometer.

8. *Attaching (Penempelan)*

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

9. *Deparafinisasi*

Deparafinisasi dilakukan dengan mencelupkan objek pada *cylol* sampai paraffin habis kira-kira selama 5 menit.

10. *Dealkoholisasi*

Dealkoholisasi dilakukan dengan mencelupkan *object glass* ke dalam alcohol bertingkat ke alcohol konsentrasi menurun, yaitu dari alcohol 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 *alcohol* 30%, 50%, 70% lalu dimasukkan ke dalam *aquadest* dan kemudian preparat dimasukkan berturut-turut ke dalam *alcohol* 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 96% dan *alcohol absolute*. 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.

### 3.5.5.5 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>37</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.



### **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*)

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

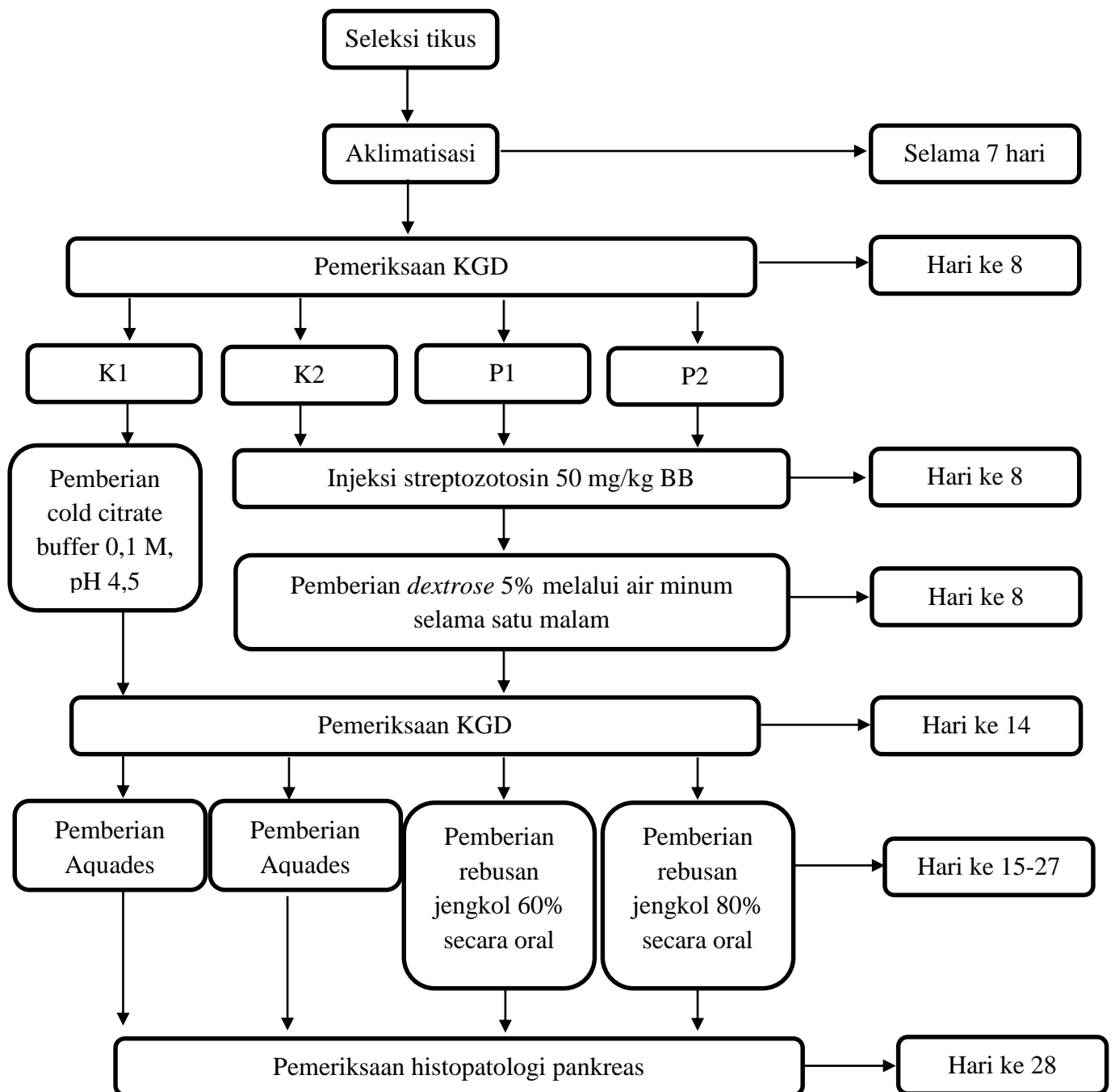
6. Menyimpan data (*Saving*)

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. Selanjutnya dilakukan uji non parametrik karena data tidak distribusi normal. Selanjutnya, dilakukan uji *post hoc Mann-Whitney* untuk mengetahui kelompok mana yang memiliki perbedaan perbaikan gambaran histopatologi pankreas.

### 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 1) untuk menggunakan hewan sebagai subjek penelitian. Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental dengan metode *Post Test Only with Control Group Design*. Pengukuran dilakukan dengan membandingkan tingkat perubahan histopatologi pankreas antara kelompok kontrol dan kelompok eksperimen.

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

Penelitian ini terdiri dari 4 kelompok yaitu kelompok kontrol negatif (KN), kelompok kontrol Positif (KP), Kelompok Perlakuan 1 (P1), dan kelompok perlakuan 2 (P2).

Hasil penilaian histopatologi pada masing–masing kelompok berdasarkan batas sel pulau langerhans, jumlah sel, nekrosis dari sel dan bentuk sel yang tidak normal.

Sistem skoring yang digunakan berdasarkan kerusakan pankreas yaitu:<sup>37</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.

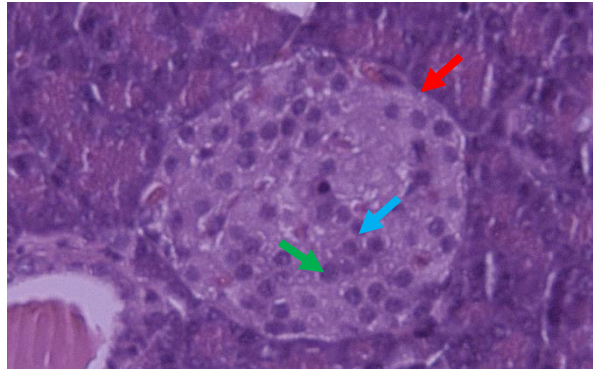
3. Skor 2 = Batas mulai tidak jelas, jumlah sel berkurang, degenerasi sel dan bentuk sel ada yang tidak normal.
4. Skor 3 = Batas tidak jelas, jumlah sel berkurang, nekrotik sel terlihat dan bentuk sel banyak tidak normal.
5. Skor 4 = Batas sangat tidak jelas, jumlah sel banyak berkurang dan sel hampir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

Hasil penilaian pada masing-masing kelompok ditampilkan berdasarkan pada tabel dibawah ini

**Tabel 4.1** Data Histopatologi pankreas tikus pada masing - masing kelompok

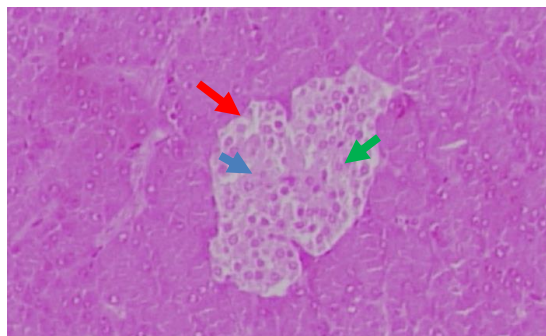
<b>Kelompok</b>	<b>Nomor Sampel</b>	<b>Skor</b>
<b>Kontrol Negatif</b>	KN1	0
	KN2	0
	KN3	0
	KN4	0
<b>Kontrol Positif</b>	KP1	4
	KP2	4
	KP3	4
	KP4	4
<b>Perlakuan 1</b>	J60T1	3
	J60T2	3
	J60T3	2
	J60T4	2
<b>Perlakuan 2</b>	J80T1	4
	J80T2	2
	J80T3	3
	J80T4	4

Berikut gambar histopatologi pankreas berdasarkan hasil penilaian histopatologi.



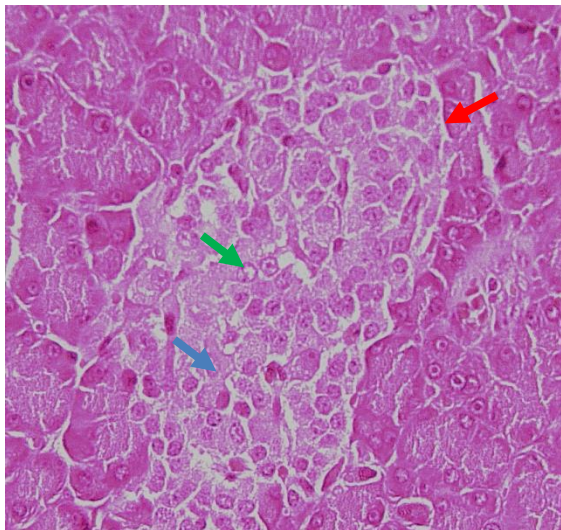
**Gambar 4.2** Histopatologi Jaringan Pankreas tikus skor 0 (Pewarnaan HE, pada perbesaran 40x)

Keterangan: pulau langerhans dengan tingkat nekrosis 0%, batas sel jelas (merah), jumlah sel tidak berkurang (biru), tidak ada degenarasi sel dan bentuk sel normal (hijau)



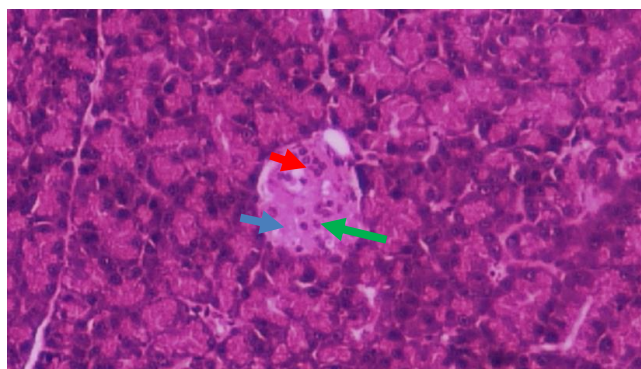
**Gambar 4.3** Histopatologi Jaringan Pankreas tikus Skor 2 (Pewarnaan HE, perbesaran 40x)

Keterangan: pulau langerhans dengan tingkat nekrosis 25-50%, batas sel mulai tidak jelas (merah), jumlah sel berkurang (biru), degenarasi sel dan bentuk sel ada yang tidak normal (hijau)



**Gambar 4.4** Histopatologi Jaringan Pankreas tikus Skor 3 (Pewarnaan HE perbesaran 40x)

Keterangan: pulau langerhans dengan tingkat nekrosis 50-75%, batas sel tidak jelas (merah), jumlah sel berkurang (biru), degenarasi sel dan bentuk sel banyak yang tidak normal (hijau)



**Gambar 4.4** Histopatologi Jaringan Pankreas tikus Skor 4 (Pewarnaan HE, perbesaran 40x)

Keterangan: pulau langerhans dengan tingkat nekrosis >75%, batas sel sangat tidak jelas (merah), jumlah sel banyak berkurang (biru), degenarasi sel dan bentuk sel tidak normal (hijau)

Dari tabel dan gambar di atas, terdapat perbedaan dalam hasil penilaian gambaran histopatologi pankreas pada tikus di setiap kelompok. Pada kelompok kontrol negatif (KN) gambaran histologi pankreas tikus masih normal dan pada kelompok kontrol positif terdapat kerusakan gambaran histopatologi dikarenakan

dari pemberian streptozotosin. Namun, pada kelompok perlakuan 1 dan juga perlakuan 2 terdapat perbaikan gambaran histopatologi pankreas dengan tingkatan yang berbeda.

#### 4.2 Analisa Data

Berdasarkan data gambaran histopatologi pankreas tikus tersebut, dilakukan uji normalitas data berdistribusi normal jika  $p$  hitung  $>0,05$ . Didapatkan hasil  $p < 0,05$  maka, data histopatologi pankreas tikus ini tidak berdistribusi normal. Analisis data di lanjutkan dengan menggunakan uji *nonparametric* yaitu *Kruskal-Wallis*. Data hasil analisis terlampir. (lampiran 4)

Setelah dilakukan uji *Kruskal Wallis*, didapatkan  $p = 0,006$  ( $p < 0,05$ ) yang bermakna bahwa terdapat perbedaan bermakna terhadap perbaikan histopatologi pankreas pada antara kelompok penelitian. Selanjutnya, dilakukan uji *post hoc Mann-Whitney* untuk mengetahui kelompok mana yang memiliki perbedaan perbaikan gambaran histopatologi pankreas.

**Tabel 4.2** Hasil Uji *Mann-Whitney* kelompok KN, KP, P1, P2

<b>Kelompok</b>	<b>Sig.</b>	<b>P</b>	<b>Kemaknaan</b>
KN vs KP	0,008	$<0,05$	Signifikan
KN vs P1	0,013	$<0,05$	Signifikan
KN vs P2	0,013	$<0,05$	Signifikan
KP vs P1	0,013	$<0,05$	Signifikan
KP vs P2	0,131	$>0,05$	Tidak signifikan
P1 vs P2	0,222	$>0,05$	Tidak signifikan

Dari tabel di atas, didapatkan hasil bahwa terdapat perbedaan yang signifikan antara kelompok kontrol negatif dengan kontrol positif, kelompok perlakuan 1, dan kelompok perlakuan 2. Hal ini menunjukkan bahwa terdapat



pengaruh pemberian rebusan kulit jengkol 60% dan 80% terhadap gambaran histopatologi pankreas tikus yang diinduksi streptozotosin.

Selain itu, terdapat perbedaan yang signifikan antara kelompok kontrol positif dengan kelompok perlakuan 1 dikarenakan ada perbedaan dari pemberian dosis rebusan kulit jengkol.

Tidak dijumpai perbedaan gambaran histopatologi pankreas tikus yang signifikan antara kelompok kontrol positif dengan kelompok perlakuan 2. Hal ini menunjukkan bahwa pemberian rebusan kulit jengkol 80% tidak menunjukkan perbedaan yang signifikan dibanding dengan rebusan kulit jengkol 60%.

Namun, tidak terdapat perbedaan yang signifikan antara kelompok perlakuan 1 dan perlakuan 2. Hal ini menunjukkan bahwa tidak ada pengaruh perbedaan pemberian rebusan kulit jengkol 60% dan 80% terhadap gambaran histopatologi pankreas tikus.

### **4.3 Pembahasan**

Berdasarkan hasil pengamatan histopatologi pankreas tikus dapat diketahui bahwa pada kelompok kontrol negatif (KN) tidak terjadi nekrosis, batas sel masih terlihat jelas, ukuran dan jumlah sel normal serta tidak terdapat sel-sel yang mengalami degenerasi sehingga mengindikasikan bahwa pulau langerhans dalam keadaan normal.

Pada hasil histopatologi kelompok kontrol positif (KP) terlihat adanya nekrosis, batas sel yang tidak jelas, penurunan ukuran dan jumlah sel serta terdapat sel-sel yang mengalami degenerasi sehingga mengindikasikan terjadi kerusakan pada pankreas.

Berdasarkan hasil data diatas streptozotosin memiliki peranan dalam kerusakan pada organ pankreas tikus. Pada kelompok kontrol terbukti ada kerusakan pada organ pankreas yang disebabkan oleh streptozotosin menyebabkan terjadinya jumlah sel banyak berkurang, batas sel tidak jelas bentuk sel tidak normal dan hampir keseluruhan sel mengalami nekrosis. Hal ini sesuai dengan penelitian sebelumnya dengan pemberian streptozotosin dosis 40-60 mg/kgBB secara intraperitoneal dapat menyebabkan terjadinya kerusakan pada organ pankreas.<sup>14</sup> Mekanisme streptozotosin dalam perubahan gambaran histopatologi pankreas adalah metilasi DNA dan pembentukan stres oksidatif yaitu pembentukan nitrit oksida dan ROS.<sup>6,14,25,26</sup> Proses metilasi DNA terjadi karena Efek dari streptozotosin dalam merusak DNA sel beta pankreas adalah alkilasi DNA, terutama dengan merubah posisi O<sup>6</sup> guanin. Akibat hal tersebut menimbulkan kerusakan DNA yang pada akhirnya terjadi nekrosis sel beta pankreas.<sup>38</sup> Pembentukan Nitrit oksida terjadi karena streptozotosin meningkatkan aktifitas dari guanilil siklase dan menambah formasi eGMP dan membebaskan nitrit oksida dan ini sesuai dengan penelitian fzhda baqarizqy dan T. Szkudelski.<sup>6,25</sup> Penelitian ini juga sesuai dengan penelitian sigurd lenzen karena pembentukan ROS terjadi karena reaksi ini menghasilkan ROS seperti superoksida dan radikal hidroksil yang berasal dari dismutasi H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> selama metabolisme hipoksantin, ini dapat mempercepat proses dari kerusakan sel beta. Hidrogen peroksida kemudian menghasilkan radikal bebas seperti O<sup>2-</sup> dan OH<sup>-</sup>.<sup>26</sup> Hasil penelitian ini juga sesuai dengan penelitian fzhda dimana streptozotosin dapat memberikan efek destruksi sel beta pankreas melalui proses nekrosis.<sup>6</sup>

Pada kelompok perlakuan 1 ditemukan dua sampel tikus mendapatkan skor 2. Pada sampel tikus yang mendapatkan skor 2 gambaran histopatologi pankreas masih ditemukan morfologi pulau langerhans belum sampai seperti keadaan normal akan tetapi dijumpai juga perbaikan yang cukup berarti dalam kelompok tersebut karena batas sel sudah mulai jelas, nekrosis dan degenerasi sel juga sudah mulai berkurang. Dua sampel tikus mendapatkan skor 3 pada gambaran histopatologi pankreas. Pada sampel tikus yang mendapatkan skor 3 gambaran histopatologi pankreas masih ditemukan morfologi pulau langerhans belum sampai seperti keadaan normal akan tetapi dijumpai juga perbaikan yang belum berarti dalam kelompok tersebut karena batas sel sedikit yang jelas, nekrosis dan degenerasi sel juga belum banyak yang berkurang.

Pada kelompok perlakuan 2 ditemukan satu sampel tikus mendapatkan skor 2. Pada sampel tikus yang mendapatkan skor 2 gambaran histopatologi pankreas masih ditemukan morfologi pulau langerhans belum sampai seperti keadaan normal akan tetapi dijumpai juga perbaikan yang cukup berarti dalam kelompok tersebut karena batas sel sudah mulai jelas, nekrosis dan degenerasi sel juga sudah mulai berkurang. satu sampel tikus mendapatkan skor 3 pada gambaran histopatologi pankreas. Pada sampel tikus yang mendapatkan skor 3 gambaran histopatologi pankreas masih ditemukan morfologi pulau langerhans belum sampai seperti keadaan normal akan tetapi dijumpai juga perbaikan yang belum berarti dalam kelompok tersebut karena batas sel sedikit yang jelas, nekrosis dan degenerasi sel juga belum banyak yang berkurang. Selain itu ada dua sampel tikus yang mendapat skor 4 pada gambaran histopatologi pankreas. Pada dua sampel

tikus ini masih dijumpai nekrosis maupun degenerasi sel, batas sel yang tidak jelas pada pulau langerhans organ pankreas.

Berdasarkan hasil analisa data yang diperoleh, terbukti ada pengaruh pemberian rebusan kulit jengkol terhadap gambaran histopatologi pankreas tikus. Pada kelompok perlakuan 1 dan 2 menunjukkan bahwa rebusan kulit jengkol 60 % dan 80 % memiliki peranan dalam perbaikan gambaran histopatologi pankreas yang diinduksi oleh streptozotosin.

Perubahan yang terjadi diduga karena adanya kandungan antioksidan pada rebusan kulit jengkol, antioksidan ini berfungsi melindungi sel beta pankreas dari kerusakan yang diakibatkan oleh streptozotosin. Hal ini sesuai dengan hasil pengamatan gambaran histopatologi mulai adanya perbaikan dari sel sel yang ada di pankreas. ditemukan batas sel yang lebih jelas pada kelompok perlakuan dibandingkan pada kelompok kontrol positif yang batas sel sudah tidak jelas. adanya terjadi perbaikan pada sel nekrosis yang ada pada kelompok perlakuan dibandingkan pada kelompok kontrol positif yang hampir keseluruhan sel mengalami nekrosis. bentuk sel nya juga masih banyak yang normal dibandingkan dengan kelompok kontrol positif.

Hasil penelitian ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan sebelumnya bahwa ditemukan adanya pengaruh pemberian 50 g jengkol selama 15 minggu pada tikus diabetik yang diinduksi oleh streptozotosin dimana jengkol melindungi sel beta pankreas atau regenerasi dari sel beta pankreas yang telah mengalami nekrosis.<sup>39</sup> Hasil lainnya tentang efek pemberian ekstrak etanol kulit jengkol selama 14 hari terhadap gambaran histopatologi jantung tikus yang diinduksi oleh

streptozotosin dimana dalam penelitiannya ekstrak kulit jengkol dapat memperbaiki kerusakan sel di jantung dengan menurunkan jumlah sel nekrosis yang ada pada organ jantung.<sup>40</sup>

Kandungan antioksidan memiliki kemungkinan untuk memperbaiki gambaran histopatologi pankreas. *Flavonoid* adalah senyawa yang mempunyai gugus OH, berperan sebagai antioksidan yang dapat melindungi kerusakan progresif dari sel beta pankreas yang terjadi karena stres oksidatif. Selain itu juga menghambat metilasi DNA, produksi NO dan produksi ROS dengan mengikat streptozotosin dengan cara melepaskan H. Hal ini mencegah terjadinya kerusakan DNA, produksi NO dan produksi ROS sehingga *flavonoid* menyebabkan terjadinya perbaikan gambaran histopatologi pankreas.<sup>34</sup>

Berdasarkan dari paragraf diatas hasil penelitian ini juga sesuai dengan penelitian yang dilakukan syafnir di UNISBA. *Flavonoid* dan *polifenol* dimana senyawa antioksidan ini melindungi kerusakan sel-sel pankreas dari radikal bebas.<sup>11</sup> Penelitian ini juga sesuai dengan penelitian yang dilakukan dengan menggunakan ekstrak air daun pandan wangi dijelaskan bahwasanya antioksidan yang ada pada ekstrak air daun pandan wangi 600 mg/KgBB dan 300 mg/KgBB mempunyai efek dalam proses perbaikan sel yang rusak sehingga pada gambaran histopatologi pankreas tampak adanya perbaikan.<sup>41</sup> Hal yang serupa juga ditemukan pada penelitian yang dilakukan dengan pemberian 250 mg/KgBB dan 500 mg/KgBB ekstrak etanol daun *Moringa oleifera* yang mengandung *flavonoid* terbukti dapat mempengaruhi perbaikan kerusakan pulau langerhans akibat induksi streptozotosin. Hasil ini sesuai dengan penelitian sebelumnya dimana pada tanaman

ekstrak buah kari (*Muraya koenigii*) lain yang mengandung *flavonoid* berfungsi sebagai penangkal radikal bebas.<sup>32</sup> Dimana *flavonoid* mempunyai kemampuan untuk mengikat atom atau sebagai *scavenging* bagi radikal bebas sehingga tidak terbentuk ROS berlebihan.<sup>42</sup>

Pemberian rebusan kulit jengkol dengan konsentrasi 60 % lebih baik daripada pemberian rebusan kulit jengkol dengan konsentrasi 80%. Hal ini dilihat dari skor gambaran histopatologi kelompok perlakuan 1 lebih baik dari kelompok perlakuan 2. Hal ini sesuai dengan penelitian sebelumnya dengan pemberian ekstrak daun sukun konsentrasi yang tinggi dapat menyebabkan terjadinya penurunan penyerapan ekstrak sehingga ekstrak tersebut tidak tereasorpsi dengan baik.<sup>37</sup>

#### **4.4 Keterbatasan Penelitian**

Adapun keterbatasan :

1. Pada penelitian ini menggunakan pewarnaan Hematoksin Eosin sehingga kerusakan sel beta langerhans tidak dapat dilihat secara spesifik.
2. Pada penelitian ini dilakukan uji fitokimia kualitatif kandungan antioksidan pada rebusan kulit jengkol, sehingga hanya dapat mendeteksi ada atau tidaknya *flavonoid, saponin, tanin dan polifenol*.
3. Jumlah sampel yang masih sedikit sehingga pada hasil gambaran histopatologi pankreas pada kelompok perlakuan masih beragam
4. Tidak melakukan uji toksisitas sehingga tidak mengetahui apa efek samping dari pemberian rebusan kulit jengkol.

## **BAB 5**

### **KESIMPULAN & SARAN**

#### **5.1 Kesimpulan**

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

#### **5.2 Saran**

1. Perlu dilakukan uji fitokimia pada rebusan kulit jengkol secara kuantitatif.
2. Perlu dilakukan penelitian gambaran histopatologi sel beta pankreas dengan menggunakan pewarnaan histokimia selanjutnya untuk melihat kerusakan yang lebih spesifik pada sel beta pankreas.

3. Perlu memperbanyak jumlah sampel agar mendapatkan hasil yang tidak beragam.
4. Perlu dilakukan uji toksisitas agar mengetahui apakah ada pemberian rebusan kulit jengkol mempunyai efek samping toksisitas.
5. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut dimana pemberian kulit jengkol diberikan dalam bentuk kemasan seperti kapsul, tablet dan lain lain.



## DAFTAR PUSTAKA

1. World Health Organization. Global Report on Diabetes. *Isbn*. 2016;978:88. doi:ISBN 978 92 4 156525 7
2. PERKENI. *Konsensus Pengendalian Dan Pencegahan Diabetes Melitus Tipe 2 Di Indonesia 2015.*; 2015. doi:10.1017/CBO9781107415324.004
3. Kementrian Kesehatan. *Profil Kesehatan Indonesia Tahun 2013.*; 2014. doi:351.770.212 Ind P
4. Ruben G, Rottie J, Karundeng MY. Pengaruh Senam Kaki Diabetes Terhadap Perubahan Kadar Gula Darah Pada pasien Diabetes Melitus Tipe 2. *eJournal Keperawatan*. 2016;4:1-5.
5. Fatimah RN. Diabetes Melitus Tipe 2. *Fak Kedokt Univ Lampung*. 2015;4:93-101. doi:10.2337/dc12-0698
6. Baqarizky F, Studi P, Dokter P, et al. Studi Awal : Gambaran Histopatologik Pankreas , Hepar Dan Ginjal Tikus Diabetes Mellitus Yang Diinduksi Streptozotocin. 2015.
7. Erwin, Etriwati, Muttaqien, Pangestiningih TW, Sitarina WIdyarini. Ekspresi Insulin Pada Pankreas Mencit ( Mus musculus) yang Diinduksi dengan Streptozotocin Berulang. *J Kedokt Hewan*. 1993:97-100.
8. Farid M, Darwin E, Sulastri D. Pengaruh Hiperglikemia terhadap Gambaran Histopatologis Pulau Langerhans Mencit. *J Kesehat Andalas*. 2014;3(3):420-428.
9. Kumar V, Abbas AK, Aster JC. *Robbins Basic Pathology International Edition*. Ninth Edit. Canada: Elsevier; 2013.
10. Coskun O, Kanter M, Korkmaz A, Oter S. Quercetin , a flavonoid antioxidant , prevents and protects streptozotocin-induced oxidative stress and  $\beta$ -cell damage in rat pancreas. 2005;51:117-123. doi:10.1016/j.phrs.2004.06.002
11. Syafnir L, Krishnamurti Y. Uji Aktivitas Antidiabetes Ekstrak Etanol Kulit Jengkol (Archidendron pauciflorum (Benth.) I.C.Nielsen). *Pros SNaPP2014 Sains, Teknol dan Kesehat*. 2015;4(1):65-72.
12. Ismail A, Rosniawaty S, Anjarsari D. Skrining fitokimia cangkang dan kulit batang tanaman jengkol asal Ciamis Jawa Barat sebagai inisiasi obat diabetes mellitus berbahan alam Phytochemical screening of jengkol shells and tree bark origin from ciamis west java as initiated of diabetic mellitu. 2015;14(2):71-74.
13. Nagarchi K, Ahmed S, Sabus A, Saheb SH. Effect of Streptozotocin on glucose levels in albino wister rats. *J Pharm Sci Res*. 2015;7(2):67-69.
14. Goud BJ, Dwarakanath V, Chikka swamy BK. Streptozotocin - A Diabetogenic Agent in Animal Models. *Hum Journals*. 2015;3(1):253-269.
15. Drake RL. *Dasar Dasar Anatomi Gray*. (Kalanjati V, ed.). Singapore: Elsevier; 2014.
16. Snell RS. *Anatomi Klinis Berdasarkan Sistem*. Jaka: EGC; 2011.
17. Dolen J, Rupnik MS. Structural similarities and differences between the human and the mouse pancreas. 2015;(January):2-9.
18. Mescher AL. *Histologi Dasar Junquiera: Teks & Atlas*. 12th ed. Jakarta: EGC; 2011.

19. Ereschenko VP. *Atlas Histologi DiFiore Dengan Korelasi Fungsional*. 11th ed. Jakarta: EGC; 2010.
20. Sherwood L. *Fisiologi Manusia Dari Sel Ke Sistem*. Edisi 8. Jakarta: EGC; 2014.
21. Setiati S. *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam Jilid II*. VI. Jakarta: Interna Publishing; 2015.
22. Tests D, Diabetes FOR. 2. Classification and diagnosis of diabetes. *Diabetes Care*. 2015;38(January):S8-S16. doi:10.2337/dc15-S005
23. Diabetes DOF. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2010;33(SUPPL. 1). doi:10.2337/dc10-S062
24. Fallis A. Harrison's Principles of Internal Medicine. *J Chem Inf Model*. 2015;II(9):1689-1699. doi:10.1017/CBO9781107415324.004
25. Szkudelski T. The mechanism of alloxan and streptozotocin action in B cells of the rat pancreas. *Physiol Res*. 2001;50(6):537-546. doi:10.1111/j.1464-5491.2005.01499.x
26. Lenzen S. Alloxan and streptozotocin diabetes. *Endokrinol III Vor im Rahmen des Proj ....* 2007:119-138. doi:10.1007/s00125-007-0886-7
27. Kartika IR, Muktiningsih, Kurniadewi F. Pengaruh ekstrak metanol kulit buah jengkol terhadap penurunan kadar glukosa darah mencit. *Mesomeri*. 2011;1:14-20.
28. Surya A. AKTIVITAS ANTIOKSIDAN EKSTRAK KULIT JENGKOL ( *Pithecellobium jiringa* ) DENGAN TIGA PELARUT Pendahuluan Kulit Jengkol ( *Pithecellobium jiringa* ) selama ini tergolong limbah organik yang berserakan di pasar tradisional dan tidak memberikan nilai ekonomis ( . 2017;3(1):88-96.
29. Muhammad Rheza SKD. Uji Aktivitas Antibakteri Infusa Daun Mangga Bacang (*Mangifera foetida* L.) terhadap Pertumbuhan *Shigella Flexneri*. *Univ Tanjung Pura*. 2015:5.
30. Santoso H. Uji Anti Hiperglikemik Rebusan Kulit Batang *Cananga odorata* L. Terhadap Tikus Diabetes. *e-Jurnal Ilm BIOSAIN TROPIS*. 2017;3(1):1-7.
31. Kurniawaty E, Susantiningih T, Liani F. The Effect of Granting Jengkol Seed Extract ( *Pithecellobium Lobatum Benth* .) to Total Cholesterol Levels in The Blood of Rats Diabetes Induced Alloxan Pengaruh Pemberian Ekstrak Biji Jengkol ( *Pithecellobium lobatum Benth* .) Terhadap Kadar Kolesterol Tot. 2013;4:70-76.
32. 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
33. Nijveldt, R. J., Van Nood, E. L. S., Van Hoorn, D. E., Boelens, P. G., Van Norren, K., & Van Leeuwen P a. Flavonoids: a review of probable mechanism of action and potential applications. *Am J Clin Nutr*. 2001;74(4):418-425. doi:10.1093/ajcn/74.4.418
34. Seyoum A, Asres KE-FF. Structure-radical scavenging activity relationships of flavonoids. *Phytochemistry*. 2006;67(1):55-61.
35. Kumar S, Pandey AK. Chemistry and Biological Activities of Flavonoids: An Overview. 2013;2013.

36. Suntoro H. *Metode Pewarnaan : Histologi Dan Histokimia. Bagian Anatomi Dan Mikroteknik Hewan Fakultas Biologi UGM*. Jakarta: Bhiratara Karya Aksara; 1983.
37. 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.
38. Eleazu CO, Eleazu KC, Chukwuma S, Essien UN. Review of the mechanism of cell death resulting from streptozotocin challenge in experimental animals, its practical use and potential risk to humans. *J Diabetes Metab Disord*. 2013;12(1):1-7. doi:10.1186/2251-6581-12-60
39. Shukri R, Mohamed S, Mustapha NM, Hamid AA. Evaluating the toxic and beneficial effects of jering beans (*Archidendron jiringa*) in normal and diabetic rats. *J Sci Food Agric*. 2011;91(14):2697-2706. doi:10.1002/jsfa.4516
40. Abadi SA, Illiyyin Z, Rachmadina JR. The effect of jengkol (*Archidendron pauciflorum*) fruit peel ethanolic extract to heart histologic of rat induced by streptozotocin. 2018;16(2):59-63. doi:10.13057/biofar/f160201
41. Prameswari OM, Widjanarko SB. UJI EFEK EKSTRAK AIR DAUN PANDAN WANGI TERHADAP PENURUNAN KADAR GLUKOSA DARAH DAN HISTOPATOLOGI TIKUS DIABETES MELLITUS The Effect of Water Extract of Pandan Wangi Leaf to Decrease Blood Glucose Levels and Pancreas Histopathology at Diabetes Mellitus Rats. *J Pangan dan Agroindustri*. 2014;2(2):16-27.
42. Sulistyorini R, Sarjadi, Johan A, Djamiatun K. Pengaruh Ekstrak Etanol Daun Kelor (*Moringa oleifera*) pada Ekspresi Insulin dan Insulitis Tikus Diabetes Melitus. *Maj Kedokt Bandung*. 2015;47(2):69-76. doi:10.1590/0004-282X20160016

## Lampiran 1



**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



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

Pernyataan Laik Etik ini berlaku selama kurun waktu tanggal 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. Nurfady, MKT

## Lampiran 3



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

  
(dr. Meizly Andina, M.Biomed)

Pelaksana,

  
(Putri Jumairah, S.Si)

## Lampiran 4

## Uji Statistik

## UJI NORMALITAS

## KontrolNegatif

## Case Processing Summary

KontrolNegatif		Cases					
		Valid		Missing		Total	
		N	Percent	N	Percent	N	Percent
KontrolPositif	Normal	4	100,0%	0	0,0%	4	100,0%
Jengkol60	Normal	4	100,0%	0	0,0%	4	100,0%
Jengkol80	Normal	4	100,0%	0	0,0%	4	100,0%

Descriptives<sup>a</sup>

KontrolNegatif			Statistic	Std. Error
Jengkol60	Normal	Mean	2,50	,289
95% Confidence Interval for Mean			Lower Bound	1,58
			Upper Bound	3,42
5% Trimmed Mean			2,50	
Median			2,50	
Variance			,333	
Std. Deviation			,577	
Minimum			2	

		Maximum		3	
		Range		1	
		Interquartile Range		1	
		Skewness		,000	1,014
		Kurtosis		-6,000	2,619
Jengkol80	Normal	Mean		3,25	,479
		95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	1,73	
			Upper Bound	4,77	
		5% Trimmed Mean		3,28	
		Median		3,50	
		Variance		,917	
		Std. Deviation		,957	
		Minimum		2	
		Maximum		4	
		Range		2	
		Interquartile Range		2	
		Skewness		-,855	1,014
		Kurtosis		-1,289	2,619

a. KontrolPositif is constant when KontrolNegatif = Normal. It has been omitted.

#### Tests of Normality<sup>a</sup>



KontrolNegatif		Kolmogorov-Smirnov <sup>b</sup>			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Jengkol60	Normal	,307	4	.	,729	4	,024
Jengkol80	Normal	,283	4	.	,863	4	,272

a. KontrolPositif is constant when KontrolNegatif = Normal. It has been omitted.

b. Lilliefors Significance Correction

## UJI NON PARAMETRIK

### Kruskal-Wallis Test

#### Ranks

Group	N	Mean Rank
SkorHistopat 1	4	2,50
2	4	13,50
3	4	7,50
4	4	10,50
Total	16	

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

	SkorHistopat
Chi-Square	12,632
df	3

Asymp. Sig.	,006
-------------	------

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
Jengkol 60%	4	6,50	26,00
Total	8		

#### Test Statistics<sup>a</sup>

	SkorHistopat
Mann-Whitney U	,000
Wilcoxon W	10,000
Z	-2,494
Asymp. Sig. (2-tailed)	,013
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
Jengkol 80%	4	6,50	26,00
Total	8		

Test Statistics<sup>a</sup>

	SkorHistopat
Mann-Whitney U	,000
Wilcoxon W	10,000
Z	-2,477
Asymp. Sig. (2-tailed)	,013
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	6,50	26,00
Jengkol 60%	4	2,50	10,00
Total	8		

Test Statistics<sup>a</sup>

	SkorHistopat
Mann-Whitney U	,000
Wilcoxon W	10,000
Z	-2,494
Asymp. Sig. (2-tailed)	,013
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	5,50	22,00

Jengkol 80%	4	3,50	14,00
Total	8		

#### Test Statistics<sup>a</sup>

	SkorHistopat
Mann-Whitney U	4,000
Wilcoxon W	14,000
Z	-1,512
Asymp. Sig. (2-tailed)	,131
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,343 <sup>b</sup>
Exact Sig. (2-tailed)	,429
Exact Sig. (1-tailed)	,214
Point Probability	,214

a. Grouping Variable: Group

b. Not corrected for ties.

### Mann-Whitney Test

#### Ranks

Group	N	Mean Rank	Sum of Ranks
SkorHistopat Jengkol 60%	4	3,50	14,00
Jengkol 80%	4	5,50	22,00

Total	8	
-------	---	--

**Test Statistics<sup>a</sup>**







	SkorHistopat
Mann-Whitney U	4,000
Wilcoxon W	14,000
Z	-1,222
Asymp. Sig. (2-tailed)	,222
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,343 <sup>b</sup>
Exact Sig. (2-tailed)	,400
Exact Sig. (1-tailed)	,200
Point Probability	,129

a. Grouping Variable: Group


b. Not corrected for ties.

## Lampiran 5

## DOKUMENTASI PENELITIAN

	
<b>Aklimatisasi Tikus</b>	<b>Pembuatan Rebusan Kulit Jengkol</b>
	
<b>Streptozotocin (STZ)</b>	<b>Proses penimbangan STZ</b>
	
<b>Pencampuran STZ dengan Buffer</b>	<b>Injeksi STZ</b>



	
<p><b>Rebusan Kulit Jengkol</b></p>	<p><b>Pencekukan Rebusan Kulit Jengkol</b></p>
	
<p><b>Pengambilan Organ Pankreas</b></p>	<p><b>Organ Pankreas</b></p>



**Organ Pankreas**



**Kulit Jengkol**

## Lampiran 6

### Daftar Riwayat Hidup



Nama : Ariq Muflih Halim Hasibuan  
 Jenis Kelamin : Laki - Laki  
 Tempat/Tanggal Lahir : Medan / 15 Februari 1998  
 Agama : Islam  
 Alamat : Jln. Kasmala No. 153, Komplek Kejaksaan  
 Email : ariqmuflih@yahoo.co.id  
 No. HP : 081361250526  
 Kebangsaan : Indonesia  
 Orangtua :  
     Ayah : Baginda Hasibuan SE, M.Si  
     Ibu : Hj. Aprilla Haslantini Siregar SH, MH  
 Riwayat Pendidikan :  
 1. TK Medina Medan : Tahun 2002-2003  
 2. SD Harapan 2 Medan : Tahun 2003-2009  
 3. SMP Harapan 1 Medan : Tahun 2009-2012  
 4. SMA Harapan 1 Medan : Tahun 2012-2015  
 5. Fakultas Kedokteran UMSU : Tahun 2015-sekarang

## EFEK PEMBERIAN REBUSAN KULIT JENGKOL (*Archidendron fauciflorum*) SEBAGAI ANTIDIABETIK TERHADAP GAMBARAN HISTOPATOLOGI PANKREAS TIKUS PUTIH YANG DIINDUKSI STREPTOZOTOSIN

Ariq Muflih Halim Hasibuan<sup>1</sup>, Emni Purwoningsih<sup>2</sup>

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

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

Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara

Jln. Gedung Arca No. 53, Medan-Sumatera Utara, 2019

Telp: (061)7351063, Email : [ariqmuflih@gmail.com](mailto:ariqmuflih@gmail.com)

[emnipurwoningsih@umsu.ac.id](mailto:emnipurwoningsih@umsu.ac.id)

### ABSTRACT

**Introduction:** The prevalence of diabetes mellitus (DM) has increased more rapidly in developing countries than developed countries. At present there are many studies on plants that have the potential to be antidiabetic. One of them is Djengkol (*Archidendron pauciflorum*). This research aims to determine the effect of administration of jengkol skin decoction as antidiabetic on the histopathology of the pancreas of male white wistar strain streptozotosin-induced male rats. **Methods:** This research is True Experimental, with the design of the study is a Post Test Only Control Group Design, which is a type of research that only make observations on the control and treatment groups after being given an action. The research sample used in this study was male wistar white rats (*Rattus norvegicus L.*). **Results:** the statistical test used was the Kruskal Wallis test and continued with Mann-Whitney with a significance level of  $p < 0.05$ . Improvement of pancreatic histopathology in treatment group 1 showed a significant difference compared to the positive control group ( $p < 0.005$ ). Improvement of pancreatic histopathology in treatment group 2 showed no significant difference compared to the positive control group ( $p > 0.005$ ), Improvement of pancreatic histopathological picture in treatment group 1 showed no significant difference compared to treatment group 2 ( $p > 0.005$ ). **Conclusion:** there is an effect of giving jengkol (*Archidendron pauciflorum*) skin decoction as antidiabetic to the histopathology of the pancreas of male white wistar strains which are induced by streptozotosin.

**Keyword:** Diabetes Melitus, Pancreas *Rattus norvegicus L.*, Streptozotocin, Djengkol

### PENDAHULUAN

Beberapa tahun terakhir, prevalensi Diabetes Melitus (DM) telah meningkat lebih cepat di negara-negara berkembang daripada negara maju.<sup>1</sup> *World Health Organization* (WHO) memprediksi adanya kenaikan jumlah kasus DM di Indonesia dari 8,4 juta pada tahun 2000 menjadi sekitar 21,3 juta pada tahun 2030.<sup>2</sup> Prevalensi DM di Indonesia berdasarkan wawancara tahun 2013 adalah 2,1%. Angka meningkat dibanding dengan tahun 2007 yaitu 1,1%. Prevalensi kasus DM pada umur  $\geq 15$  tahun menurut diagnosis

dokter/gejala hasil Riskesdas tahun 2013 di Provinsi Sumatera Utara adalah 2,3 %.<sup>3</sup>

Kasus DM di dunia masih sangat tinggi. Hal ini berdasarkan data dari WHO diperkirakan 422 juta orang dewasa hidup dengan DM pada tahun 2014 dibandingkan dengan pada tahun 1980 ada 108 juta orang dewasa yang menderita DM.<sup>1</sup> Estimasi terakhir dari *International Diabetes Federation* (IDF) tahun 2013 di dunia lebih dari 382 juta orang terkena DM, dan pada

tahun 2035 jumlah tersebut diperkirakan akan meningkat menjadi 592 juta orang.<sup>4</sup>

Menurut *American Diabetes Association* (ADA), DM merupakan suatu kelompok penyakit metabolik yang terjadi akibat adanya keadaan hiperglikemia yang disebabkan oleh kekurangan secara absolut atau relatif dari kerja dan atau sekresi insulin. DM terbagi menjadi dua tipe yaitu DM tipe 1 dan DM tipe 2. DM tipe 1 disebabkan oleh reaksi autoimun terhadap sel beta *langerhans* pankreas, sehingga produksi insulin sangat sedikit. DM tipe 2 paling sering ditemukan, terutama disebabkan oleh berkurangnya jumlah reseptor insulin pada permukaan sel.<sup>2,5,6,7</sup>

Salah satu gambaran patologi yang khas dan sering ditemukan pada pasien dan hewan model Diabetes Melitus adalah perubahan struktur histologis pankreas.<sup>8</sup> Menurut *Kumar et al*, perubahan histopatologi yang terjadi pada pankreas adalah pengurangan jumlah dan ukuran islet pankreas, infiltrasi leukosit di islet dan pergantian amiloid dari pulau pankreas, berwarna merah jambu, badan amorf berada di dalam, di sekitar kapiler dan di antara sel.<sup>9</sup> Pada penelitian *Omer Coskun*, tikus diabetik yang hanya diinduksi streptozotisin gambaran histopatologinya terdapat perubahan degenerasi dan nekrosis dari pulau pankreas.<sup>10</sup> Hal ini serupa dengan penelitian *Fizhda* dimana tikus diabetik yang diinduksi streptozotisin didapatkan morfologi pulau pankreas tersebut memiliki batas antar sel yang tidak jelas dengan bentuk sel yang tidak dapat teridentifikasi.<sup>6</sup>

Selama ini terapi yang diberikan adalah terapi pengganti insulin atau jenis obat-obatan yang mempengaruhi reseptor insulin pada sel beta pankreas. Saat ini banyak penelitian tentang tanaman yang berpotensi sebagai antidiabetik sudah banyak. Salah satunya adalah tumbuhan jengkol

(*Archidendron pauciflorum*). Berdasarkan penelitian *Syafnir* ekstrak etanol pada kulit jengkol secara bermakna menurunkan kadar glukosa darah tikus putih yang diinduksi dengan *aloksan*, hal ini dimungkinkan karena dapat merangsang pelepasan insulin dalam sel yang tidak rusak sempurna. Efek penurunan kadar glukosa darah diduga melalui perbaikan sel-sel beta pulau *Langerhans* oleh komponen ekstrak etanol kulit jengkol, karena kandungan *flavonoid* dan senyawa polifenol bersifat antioksidan sehingga dapat melindungi kerusakan sel-sel pankreas dari radikal bebas.<sup>11</sup> Cangkang dan kulit tanaman jengkol mempunyai kandungan antioksidan berupa *flavonoid*, *saponin* dan *monoterpen*.<sup>12</sup> Pada hasil skrining fitokimia terdapat senyawa lain yang terdeteksi yaitu *tanin* serta *quinon*. Diduga *tanin* juga ikut berperan dalam menurunkan kadar glukosa dan dapat mencegah terjadinya stres oksidatif pada sel beta pankreas akibat keadaan hiperglikemia.<sup>11</sup>

*Flavonoid* adalah senyawa kimia yang mengandung gugus OH. *Flavonoid* berperan sebagai antioksidan yang dapat melindungi kerusakan progresif dari sel beta pankreas yang terjadi karena stress oksidatif, sehingga dapat menurunkan angka kejadian Diabetes Melitus tipe 2.<sup>17</sup> *Flavonoid* berperan dalam menghambat metilasi DNA, produksi NO dan produksi ROS dengan mengikat streptozotisin dengan cara melepaskan H<sup>+</sup>. Hal ini mencegah terjadinya kerusakan DNA, produksi NO dan produksi ROS.<sup>18,19,20</sup> Di samping itu peran dari *flavonoid* dalam menghambat produksi ROS adalah menghambat aktivitas enzim xantine oxidase.<sup>19</sup>

Untuk menimbulkan keadaan diabetik, tikus akan diinduksikan dengan zat

streptozotosin (2-deoxy-2-[3-methyl-3-nitrosourea]1-D-glucopyranose) yang merupakan zat penginduksi diabetes.<sup>13,14</sup> Zat ini dapat masuk ke dalam sel  $\beta$  pankreas dengan bantuan GLUT-2 sehingga terjadinya proses dari kerusakan DNA yang dapat menyebabkan nekrosis sel  $\beta$  pankreas.<sup>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. Penelitian ini dilakukan di Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara.

Sampel Penelitian ini adalah Tikus jantan galur wistar putih (*Rattus norvegicus L.*) yang diinduksi streptozotosin dengan dosis 50 mg/kgBB intraperitoneal *single dose*.

Teknik pengumpulan data dilakukan dengan cara memberikan perlakuan kepada hewan coba tikus jantan galur wistar putih (*Rattus norvegicus L.*), yaitu tikus tersebut dibuat dalam keadaan hiperglikemia dengan diinduksi streptozotosin.

### Pembuatan Rebusan Kulit Jengkol

Sebanyak 1-2 Kg kulit jengkol dibelah untuk dipisahkan dengan isinya, setelah itu kulit dicuci dengan air mengalir, dan dibiarkan kering. Setelah itu menimbang dan membuat dosis perlakuan. Infusa dibuat dengan cara 100 gram serbuk simplisia kulit jengkol (*Archidendron pauciflorum*) 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.

Selanjutnya dibuat rebusan kulit jengkol 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.

### 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>21</sup>

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

### Teknis Analisis

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 merupakan penelitian eksperimental dengan metode *Post Test Only with Control Group Design*. Pengukuran dilakukan dengan membandingkan tingkat perubahan histopatologi antara kelompok kontrol dan kelompok eksperimen.

Berdasarkan hasil uji fitokimia yang dilakukan peneliti pada rebusan kulit jengkol memiliki kandungan *flavonoid, saponin, tanin, dan polifenol*

Penelitian ini terdiri dari 4 kelompok yaitu kelompok kontrol negatif (KN), kelompok kontrol Positif (KP), Kelompok Perlakuan 1 (P1), dan kelompok perlakuan 2 (P2).

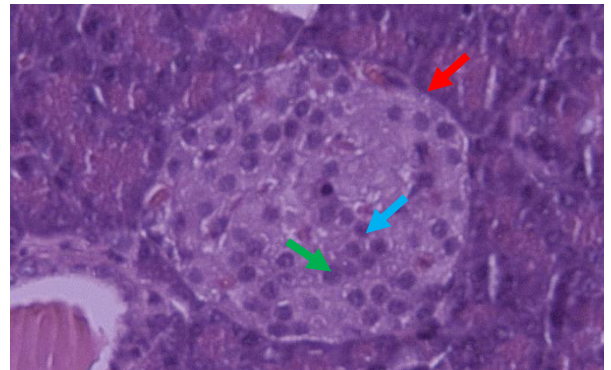
Hasil penilaian histopatologi pada masing-masing kelompok berdasarkan batas sel pulau langerhans, jumlah sel, nekrosis dari sel dan bentuk sel yang tidak normal. Hasil penilaian pada masing-masing kelompok ditampilkan berdasarkan pada tabel dibawah ini:

Tabel 4.1 Data Histopatologi pankreas tikus pada masing - masing kelompok

Kelompok	Nomor Sampel	Skor
Kontrol Negatif	KN1	0
	KN2	0
	KN3	0
	KN4	0
Kontrol Positif	KP1	4
	KP2	4
	KP3	4
	KP4	4
Perlakuan 1	J60T1	3
	J60T2	3
	J60T3	2
	J60T4	2
Perlakuan 2	J80T1	4

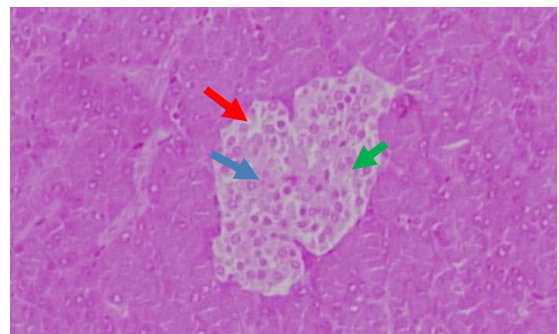
J80T2	2
J80T3	3
J80T4	4

Berikut gambar histopatologi pankreas berdasarkan hasil penilaian histopatologi.



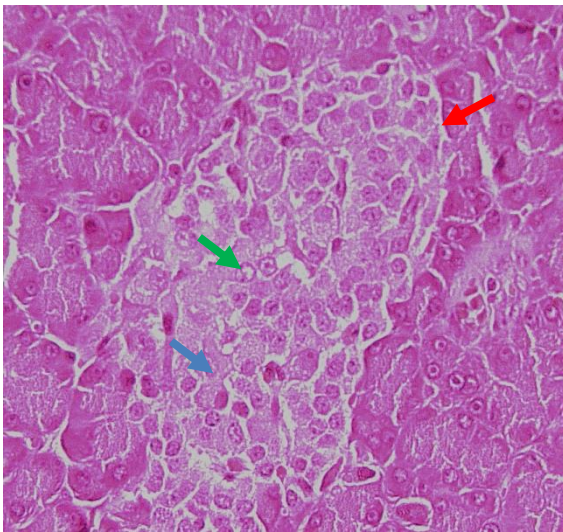
Gambar 4.5 Histopatologi Jaringan Pankreas tikus skor 0 (Pewarnaan HE, pada perbesaran 40x)

*Keterangan: pulau langerhans dengan tingkat nekrosis 50-75%, batas sel masih jelas (merah), jumlah sel Tidak berkurang (biru), degenarasi sel dan bentuk sel tidak normal (hijau)*



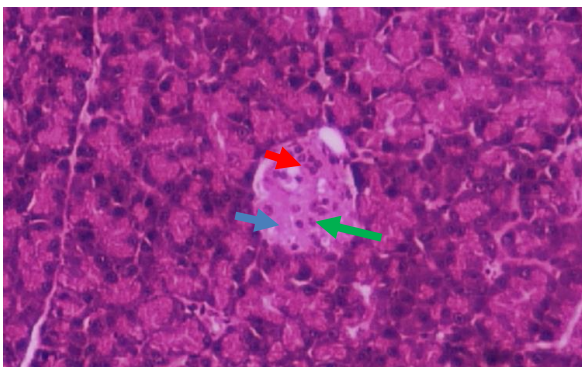
Gambar 4.6 Histopatologi Jaringan Pankreas tikus Skor 2 (Pewarnaan HE, perbesaran 40x)

*Keterangan: pulau langerhans dengan tingkat nekrosis 25-50%, batas sel mulai tidak jelas (merah), jumlah sel berkurang (biru), degenarasi sel dan bentuk sel ada yang tidak normal (hijau)*



Gambar 4.7 Histopatologi Jaringan Pankreas tikus Skor 3 (Pewarnaan HE perbesaran 40x)

*Keterangan: pulau langerhans dengan tingkat nekrosis 50-75%, batas sel tidak jelas (merah), jumlah sel berkurang (biru), degenerasi sel dan bentuk sel banyak yang tidak normal (hijau)*



Gambar 8.4 Histopatologi Jaringan Pankreas tikus Skor 4 (Pewarnaan HE, perbesaran 40x)

*Keterangan: pulau langerhans dengan tingkat nekrosis >75%, batas sel sangat tidak jelas (merah), jumlah sel banyak berkurang (biru), degenerasi sel dan bentuk sel tidak normal (hijau)*

### Analisa Data

Berdasarkan data gambaran histopatologi pankreas tikus tersebut, dilakukan uji normalitas data berdistribusi normal jika  $p$  hitung  $>0,05$ . Didapatkan hasil  $p = 0,024$  dan  $p = 0,272$ . maka, data histopatologi pankreas tikus ini tidak berdistribusi normal. Analisis data di lanjutkan dengan menggunakan uji *nonparametric* yaitu *Kruskal-Wallis*.

Setelah dilakukan uji *Kruskal Wallis*, didapatkan  $p = 0,006$  ( $p < 0,05$ ) yang bermakna bahwa terdapat perbedaan bermakna terhadap perbaikan histopatologi pankreas pada antara kelompok penelitian. Selanjutnya, dilakukan uji *post hoc Mann-Whitney* untuk mengetahui kelompok mana yang memiliki perbedaan perbaikan gambaran histopatologi pankreas.

**Tabel 4.2** Hasil Uji *Mann-Whitney* kelompok KN, KP, P1, P2

Kelompok	Sig.	P	Kemaknaan
KN vs KP	0,008	$<0,05$	Signifikan
KN vs P1	0,013	$<0,05$	Signifikan
KN vs P2	0,013	$<0,05$	Signifikan
KP vs P1	0,013	$<0,05$	Signifikan
KP vs P2	0,131	$>0,05$	Tidak signifikan
P1 vs P2	0,222	$>0,05$	Tidak signifikan

Dari tabel di atas, didapatkan hasil bahwa terdapat perbedaan yang signifikan antara kelompok kontrol negatif dengan kontrol positif, kelompok perlakuan 1, dan kelompok perlakuan 2. Hal ini menunjukkan bahwa terdapat pengaruh pemberian rebusan kulit jengkol 60% dan 80% terhadap gambaran histopatologi pankreas tikus yang diinduksi streptozotosin.

Selain itu, terdapat perbedaan yang signifikan antara kelompok kontrol positif dengan kelompok perlakuan 1 dikarenakan



ada perbedaan dari pemberian dosis rebusan kulit jengkol.

Tidak dijumpai perbedaan gambaran histopatologi pankreas tikus yang signifikan antara kelompok kontrol positif dengan kelompok perlakuan 2. Hal ini menunjukkan bahwa pemberian rebusan kulit jengkol 80% tidak menunjukkan perbedaan yang signifikan dibanding dengan rebusan kulit jengkol 60%.

Namun, tidak terdapat perbedaan yang signifikan antara kelompok perlakuan 1 dan perlakuan 2. Hal ini menunjukkan bahwa tidak ada pengaruh perbedaan pemberian rebusan kulit jengkol 60% dan 80% terhadap gambaran histopatologi pankreas tikus.

## PEMBAHASAN

Berdasarkan hasil pengamatan histopatologi pankreas tikus dapat diketahui bahwa pada kelompok kontrol negatif (KN) tidak terjadi nekrosis, batas sel masih terlihat jelas, ukuran dan jumlah sel normal serta tidak terdapat sel-sel yang mengalami degenerasi sehingga mengindikasikan bahwa pulau langerhans dalam keadaan normal.

Pada hasil histopatologi kelompok kontrol positif (KP) terlihat adanya nekrosis, batas sel yang tidak jelas, penurunan ukuran dan jumlah sel serta terdapat sel-sel yang mengalami degenerasi sehingga mengindikasikan terjadi kerusakan pada pankreas.

Berdasarkan hasil data diatas streptozotosin memiliki peranan dalam kerusakan pada organ pankreas tikus. Pada kelompok kontrol terbukti ada kerusakan pada organ pankreas yang disebabkan oleh streptozotosin menyebabkan terjadinya jumlah sel banyak berkurang, batas sel tidak jelas bentuk sel tidak normal dan hampir keseluruhan sel mengalami nekrosis. Hal ini

sesuai dengan penelitian yang dilakukan di *bigma bioscience research center* dengan pemberian streptozotosin dosis 40-60 mg/kgBB intraperitoneal dapat menyebabkan terjadinya kerusakan pada organ pankreas.<sup>14</sup> Mekanisme streptozotosin dalam perubahan gambaran histopatologi pankreas adalah metilasi DNA dan pembentukan stres oksidatif yaitu pembentukan nitrit oksida dan ROS.<sup>6,14,15,16</sup> Proses metilasi DNA terjadi karena Efek dari streptozotosin dalam merusak DNA sel beta pankreas adalah alkilasi DNA, terutama dengan merubah posisi O<sup>6</sup> guanin. Akibat hal tersebut menimbulkan kerusakan DNA yang pada akhirnya terjadi nekrosis sel beta pankreas.<sup>22</sup> Pembentukan Nitrit oksida terjadi karena streptozotosin meningkatkan aktifitas dari guanilil siklase dan menambah formasi eGMP dan membebaskan nitrit oksida dan ini sesuai dengan penelitian fihazda baqarizqy dan T. Szkudelski.<sup>6,15</sup> Penelitian ini juga sesuai dengan penelitian sigurd lenzen karena pembentukan ROS terjadi karena reaksi ini menghasilkan ROS seperti superoksida dan radikal hidroksil yang berasal dari dismutasi H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> selama metabolisme hipoksantin, ini dapat mempercepat proses dari kerusakan sel beta. Hidrogen peroksida kemudian menghasilkan radikal bebas seperti O<sup>2-</sup> dan OH<sup>-</sup>.<sup>16</sup> Hasil penelitian ini juga sesuai dengan penelitian fihazda dimana streptozotosin dapat memberikan efek destruksi sel beta pankreas melalui proses nekrosis.<sup>6</sup>

Pada kelompok perlakuan 1 ditemukan dua sampel tikus mendapatkan skor 2. Pada sampel tikus yang mendapatkan skor 2 gambaran histopatologi pankreas masih ditemukan morfologi pulau langerhans belum sampai seperti keadaan normal akan tetapi dijumpai juga perbaikan yang cukup berarti dalam kelompok tersebut karena batas sel sudah mulai jelas, nekrosis dan degenerasi sel

juga sudah mulai berkurang. Dua sampel tikus mendapatkan skor 3 pada gambaran histopatologi pankreas. Pada sampel tikus yang mendapatkan skor 3 gambaran histopatologi pankreas masih ditemukan morfologi pulau langerhans belum sampai seperti keadaan normal akan tetapi dijumpai juga perbaikan yang belum berarti dalam kelompok tersebut karena batas sel sedikit yang jelas, nekrosis dan degenerasi sel juga belum banyak yang berkurang.

Pada kelompok perlakuan 2 ditemukan satu sampel tikus mendapatkan skor 2. Pada sampel tikus yang mendapatkan skor 2 gambaran histopatologi pankreas masih ditemukan morfologi pulau langerhans belum sampai seperti keadaan normal akan tetapi dijumpai juga perbaikan yang cukup berarti dalam kelompok tersebut karena batas sel sudah mulai jelas, nekrosis dan degenerasi sel juga sudah mulai berkurang. satu sampel tikus mendapatkan skor 3 pada gambaran histopatologi pankreas. Pada sampel tikus yang mendapatkan skor 3 gambaran histopatologi pankreas masih ditemukan morfologi pulau langerhans belum sampai seperti keadaan normal akan tetapi dijumpai juga perbaikan yang belum berarti dalam kelompok tersebut karena batas sel sedikit yang jelas, nekrosis dan degenerasi sel juga belum banyak yang berkurang. Selain itu ada dua sampel tikus yang mendapat skor 4 pada gambaran histopatologi pankreas. Pada dua sampel tikus ini masih dijumpai nekrosis maupun degenerasi sel, batas sel yang tidak jelas pada pulau langerhans organ pankreas.

Berdasarkan hasil analisa data yang diperoleh, terbukti ada pengaruh pemberian rebusan kulit jengkol terhadap gambaran histopatologi pankreas tikus. Pada kelompok perlakuan 1 dan 2 menunjukkan bahwa rebusan kulit jengkol 60 % dan 80 % memiliki

peranan dalam perbaikan gambaran histopatologi pankreas yang diinduksi oleh streptozotosin.

Perubahan yang terjadi diduga karena adanya kandungan antioksidan pada rebusan kulit jengkol, antioksidan ini berfungsi melindungi sel beta pankreas dari kerusakan yang diakibatkan oleh streptozotosin. Hal ini sesuai dengan hasil pengamatan gambaran histopatologi mulai adanya perbaikan dari sel sel yang ada di pankreas. ditemukan batas sel yang lebih jelas pada kelompok perlakuan dibandingkan pada kelompok kontrol positif yang batas sel sudah tidak jelas. adanya terjadi perbaikan pada sel nekrosis yang ada pada kelompok perlakuan dibandingkan pada kelompok kontrol positif yang hampir keseluruhan sel mengalami nekrosis. bentuk sel nya juga masih banyak yang normal dibandingkan dengan kelompok kontrol positif.

Hasil penelitian ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan sebelumnya bahwa ditemukan adanya pengaruh pemberian 50 g jengkol selama 15 minggu pada tikus diabetik yang diinduksi oleh streptozotosin dimana jengkol melindungi sel beta pankreas atau regenerasi dari sel beta pankreas yang telah mengalami nekrosis.<sup>23</sup> Hasil lainnya tentang efek pemberian ekstrak etanol kulit jengkol selama 14 hari terhadap gambaran histopatologi jantung tikus yang diinduksi oleh streptozotosin dimana dalam penelitiannya ekstrak kulit jengkol dapat memperbaiki kerusakan sel di jantung dengan menurunkan jumlah sel nekrosis yang ada pada organ jantung.<sup>24</sup>

Kandungan antioksidan tersebut memiliki kemungkinan untuk memperbaiki gambaran histopatologi pankreas. *Flavonoid* adalah senyawa yang mempunyai gugus OH, berperan sebagai antioksidan yang dapat

melindungi kerusakan progresif dari sel beta pankreas yang terjadi karena stres oksidatif. Selain itu juga menghambat metilasi DNA, produksi NO dan produksi ROS dengan mengikat streptozotisin dengan cara melepaskan H. Hal ini mencegah terjadinya kerusakan DNA, produksi NO dan produksi ROS sehingga *flavonoid* menyebabkan terjadinya perbaikan gambaran histopatologi pankreas.<sup>19</sup>

Berdasarkan dari paragraf diatas hasil penelitian ini juga sesuai dengan penelitian yang dilakukan syafnir di UNISBA. *Flavonoid* dan *polifenol* dimana senyawa antioksidan ini melindungi kerusakan sel-sel pankreas dari radikal bebas.<sup>11</sup> Penelitian ini juga sesuai dengan penelitian yang dilakukan di universitas brawijaya. Dalam penelitiannya tersebut menggunakan ekstrak air daun pandan wangi dijelaskan bahwasanya antioksidan yang ada pada ekstrak air daun pandan wangi 600 mg/KgBB dan 300 mg/KgBB mempunyai efek dalam proses perbaikan sel yang rusak sehingga pada gambaran histopatologi pankreas tampak adanya perbaikan.<sup>25</sup> Hal yang serupa juga ditemukan pada penelitian yang dilakukan di universitas muhammadiyah semarang. Pemberian 250 mg/KgBB dan 500 mg/KgBB ekstrak etanol daun *Moringa oleifera* yang mengandung *flavonoid* terbukti dapat mempengaruhi perbaikan kerusakan pulau langerhans akibat induksi streptozotisin.<sup>26</sup> Hasil ini sesuai dengan penelitian sebelumnya dimana pada tanaman ekstrak buah kari (*Muraya koenigii*) lain yang mengandung *flavonoid* berfungsi sebagai penangkal radikal bebas.<sup>17</sup> Dimana *flavonoid* mempunyai kemampuan untuk mengikat atom atau sebagai *scavenging* bagi radikal bebas sehingga tidak terbentuk ROS berlebihan.<sup>26</sup>

Pemberian rebusan kulit jengkol dengan konsentrasi 60 % lebih baik daripada pemberian rebusan kulit jengkol dengan konsentrasi 80%. Hal ini dilihat dari skor gambaran histopatologi kelompok perlakuan 1 lebih baik dari kelompok perlakuan 2. Hal ini sesuai dengan penelitian sebelumnya dengan pemberian ekstrak daun sukun konsentrasi yang tinggi dapat menyebabkan terjadinya penurunan penyerapan ekstrak sehingga ekstrak tersebut tidak tereasorpsi dengan baik.<sup>21</sup>

## KESIMPULAN

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

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

Pemberian rebusan kulit jengkol 60% lebih baik daripada pemberian rebusan kulit jengkol 80% pada perbaikan gambaran histopatologi pankreas tikus putih.

## REFERENSI

1. World Health Organization. Global Report on Diabetes. *Isbn*. 2016;978:88. doi:ISBN 978 92 4 156525 7
2. PERKENI. *Konsensus Pengendalian*

- Dan Pencegahan Diabetes Melitus Tipe 2 Di Indonesia 2015.*; 2015. doi:10.1017/CBO9781107415324.004
3. Kementerian Kesehatan. *Profil Kesehatan Indonesia Tahun 2013.*; 2014. doi:351.770.212 Ind P
  4. Ruben G, Rottie J, Karundeng MY. Pengaruh Senam Kaki Diabetes Terhadap Perubahan Kadar Gula Darah Pada pasien Diabetes Melitus Tipe 2. *eJournal Keperawatan.* 2016;4:1-5.
  5. Fatimah RN. Diabetes Melitus Tipe 2. *Fak Kedokt Univ Lampung.* 2015;4:93-101. doi:10.2337/dc12-0698
  6. Baqarizky F, Studi P, Dokter P, et al. Studi Awal : Gambaran Histopatologik Pankreas , Hepar Dan Ginjal Tikus Diabetes Mellitus Yang Diinduksi Streptozotocin. 2015.
  7. Erwin, Etriwati, Muttaqien, Pangestiningih TW, Sitarina Widyarini. Ekspresi Insulin Pada Pankreas Mencit ( Mus musculus) yang Diinduksi dengan Streptozotocin Berulang. *J Kedokt Hewan.* 1993:97-100.
  8. Farid M, Darwin E, Sulastri D. Pengaruh Hiperglikemia terhadap Gambaran Histopatologis Pulau Langerhans Mencit. *J Kesehat Andalas.* 2014;3(3):420-428.
  9. Kumar V, Abbas AK, Aster JC. *Robbins Basic Pathology International Edition.* Ninth Edit. Canada: Elsevier; 2013.
  10. Coskun O, Kanter M, Korkmaz A, Oter S. Quercetin , a flavonoid antioxidant , prevents and protects streptozotocin-induced oxidative stress and  $\beta$ -cell damage in rat pancreas. 2005;51:117-123. doi:10.1016/j.phrs.2004.06.002
  11. Syafnir L, Krishnamurti Y. Uji Aktivitas Antidiabetes Ekstrak Etanol Kulit Jengkol (Archidendron pauciflorum (Benth.) I.C.Nielsen). *Pros SNaPP2014 Sains, Teknol dan Kesehat.* 2015;4(1):65-72.
  12. Ismail A, Rosniawaty S, Anjarsari D. Skrining fitokimia cangkang dan kulit batang tanaman jengkol asal Ciamis Jawa Barat sebagai inisiasi obat diabetes mellitus berbahan alam Phytochemical screening of jengkol shells and tree bark origin from ciamis west java as initiated of diabetic mellitu. 2015;14(2):71-74.
  13. Nagarchi K, Ahmed S, Sabus A, Saheb SH. Effect of Streptozotocin on glucose levels in albino wister rats. *J Pharm Sci Res.* 2015;7(2):67-69.
  14. Goud BJ, Dwarakanath V, Chikka swamy BK. Streptozotocin - A Diabetogenic Agent in Animal Models. *Hum Journals.* 2015;3(1):253-269.
  15. Szkudelski T. The mechanism of alloxan and streptozotocin action in B cells of the rat pancreas. *Physiol Res.* 2001;50(6):537-546. doi:10.1111/j.1464-5491.2005.01499.x
  16. Lenzen S. Alloxan and streptozotocin diabetes. *Endokrinol III Vor im Rahmen des Proj ....* 2007:119-138. doi:10.1007/s00125-007-0886-7
  17. 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
  18. Nijveldt, R. J., Van Nood, E. L. S., Van Hoorn, D. E., Boelens, P. G., Van Norren, K., & Van Leeuwen P a. Flavonoids : a review of probable mechanism of action and potential applications. *Am J Clin Nutr.* 2001;74(4):418-425. doi:10.1093/ajcn/74.4.418
  19. Seyoum A, Asres K E-FF. Structure-radical scavenging activity relationships of flavonoids. *Phytochemistry.* 2006;67(1):55-61.
  20. Kumar S, Pandey AK. Chemistry and Biological Activities of Flavonoids : An Overview. 2013;2013.
  21. 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*) Hiperkolesterolemia diabetes. 2017;1(8):384-396.
22. Eleazu CO, Eleazu KC, Chukwuma S, Essien UN. Review of the mechanism of cell death resulting from streptozotocin challenge in experimental animals, its practical use and potential risk to humans. *J Diabetes Metab Disord.* 2013;12(1):1-7. doi:10.1186/2251-6581-12-60
23. Shukri R, Mohamed S, Mustapha NM, Hamid AA. Evaluating the toxic and beneficial effects of jering beans (*Archidendron jiringa*) in normal and diabetic rats. *J Sci Food Agric.* 2011;91(14):2697-2706. doi:10.1002/jsfa.4516
24. Abadi SA, Illiyyin Z, Rachmadina JR. The effect of jengkol ( *Archidendron pauciflorum* ) fruit peel ethanolic extract to heart histologic of rat induced by streptozotocin. 2018;16(2):59-63. doi:10.13057/biofar/f160201
25. Prameswari OM, Widjanarko SB. Uji Efek Ekstrak Air Daun Pandan Wangi Terhadap Penurunan Kadar Glukosa Darah Dan Histopatologi Tikus Diabetes Mellitus The Effect of Water Extract of Pandan Wangi Leaf to Decrease Blood Glucose Levels and Pancreas Histopathology at Diabetes Mellitus Rats. *J Pangan dan Agroindustri.* 2014;2(2):16-27.
26. Sulistyorini R, Sarjadi, Johan A, Djamiatun K. Pengaruh Ekstrak Etanol Daun Kelor (*Moringa oleifera*) pada Ekspresi Insulin dan Insulitis Tikus Diabetes Melitus. *Maj Kedokt Bandung.* 2015;47(2):69-76. doi:10.1590/0004-282X20160016