

**PENGARUH EKSTRAK BUAH BELIMBING WULUH (*Averhoa bilimbi*)
TERHADAP PENURUNAN KADAR GLUKOSA DARAH DAN
HISTOLOGI PANKREAS TIKUS (*Rattus norvegicus*) YANG DIINDUKSI
STREPTOZOTOCIN**

SKRIPSI

**Disusun sebagai salah satu syarat
Untuk memperoleh gelar Sarjana Sains Biologi**



Disusun oleh:

Lailatul Rofiah

12620111

JURUSAN BIOLOGI

FAKULTAS SAINS DAN TEKNOLOGI

UNIVERSITAS ISLAM NEGERI MAULANA MALIK IBRAHIM

MALANG

2019

**PENGARUH EKSTRAK BUAH BELIMBING WULUH (*Averhoa bilimbi*)
TERHADAP KADAR GLUKOSA DARAH DAN HISTOLOGI
PANKREAS TIKUS (*Rattus norvegicus*) YANG DIINDUKSI
STREPTOZOTOCIN**

SKRIPSI

Oleh:

**LAILATUL ROFIAH
NIM. 12620111**

Diajukan Kepada:

Fakultas Sains dan Teknologi

Universitas Islam Negeri (UIN) Maulana Malik Ibrahim Malang

Untuk Memenuhi Salah Satu Persyaratan dalam

Memperoleh Gelar Sarjana Sains (S.Si)

JURUSAN BIOLOGI

FAKULTAS SAINS DAN TEKNOLOGI

UNIVERSITAS ISLAM NEGERI MAULANA MALIK IBRAHIM

MALANG

2019

**PENGARUH EKSTRAK BUAH BELIMBING WULUH (*Averhoa bilimbi*)
TERHADAP KADAR GLUKOSA DARAH DAN HISTOLOGI
PANKREAS TIKUS (*Rattus norvegicus*) YANG DIINDUKSI
STREPTOZOTOCIN**

SKRIPSI

Oleh:
LAILATUL ROFIAH
NIM.12620111

Telah diperiksa dan disetujui untuk diuji
Tanggal: 04 Januari 2018

Pembimbing I



Kholifah Holil, M.Si
NIP. 197511062009122002

Pembimbing II



Umayyatus Syarifah, M.A
NIP.19820925200912005

Mengetahui
Ketua Jurusan Biologi

Romaidi, M.Si., D. Sc
NIP.19810201200901101

**PENGARUH EKSTRAK BUAH BELIMBING WULUH (*Averhoa bilimbi*)
TERHADAP KADAR GLUKOSA DARAH DAN HISTOLOGI
PANKREAS TIKUS (*Rattus norvegicus*) YANG DIINDUKSI
STREPTOZOTOCIN**

SKRIPSI

Oleh:

**LAILATUL ROFIAH
NIM . 12620111**

Telah Dipertahankan Di Depan Dewan Penguji Skripsi
Dan Dinyatakan Sebagai Salah Satu Persyaratan
Untuk Memperoleh Gelar Sarjana Sains (S.Si)

Tanggal: 04 Januari 2019

Penguji Utama	: Dr. Retno Susilowati, M.Si NIP. 19671113199422001	(.....)
Ketua Penguji	: Dr. Drh. Bayyinatul Mughtaromah, M.Si NIP. 196209011998032001	(.....)
Sekretaris Penguji	: Kholifah Holil, M.Si NIP. 197511062009122002	(.....)
Anggota Penguji	: Umaiyatus Syarifah, M.A NIP. 19820925200912005	(.....)

Mengetahui,
Ketua Jurusan Biologi


Romaidi, M.Si, D. Sc
NIP. 198102012009011019

PERNYATAAN KEASLIAN TULISAN

Saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Lailatul Rofiah

NIM : 12620111

Jurusan : Biologi

Judul Skripsi : Pengaruh Pemberian Ekstrak Buah Belimbing Wuluh (*Averhoa bilimbi*) terhadap Kadar Glukosa darah dan Histologi Pankreas Tikus (*Rattus norvegicus*) yang Diinduksi Streptozotocin

Menyatakan dengan sebenar-benarnya bahwa tugas akhir atau skripsi yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya orang lain yang saya akui sebagai hasil tulisan atau pikiran saya sendiri, kecuali dengan mencantumkan sumber cuplikan pada daftar pustaka. Apabila di kemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan tugas akhir/skripsi ini hasil jiplakan, maka saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Malang, 18 Desember 2018

Yang membuat pernyataan,



Lailatul Rofiah
NIM.12620111

MOTTO

Ingatlah Allah

Saat hidup tak berjalan sesuai keinginan.

Allah pasti punya jalan yang lebih baik

Untukmu



LEMBAR PERSEMBAHAN

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

Puji syukur saya persembahkan kepadaMu ya Allah, atas segala nikmat yang tiada henti-hentinya engkau berikan kepada hambaMu ini. Shalawat serta salam semoga tetap tercurahkan kepada junjungan kita nabi Muhammad SAW.

Ku Persembahkan karya ini untuk

Bapak, ibu (Bpk. Kerto dan Ibu Anis) sebagai wujud baktiku karena beliau yang membesarkanku, mengasuhku, memberikan kasih sayang, didikan, serta dukungan moril maupun spiritual. tak lupa pula suamiku tercinta yang tak pernah lelah memberiku semangat untuk menyelesaikan tugas ini

KATA PENGANTAR

Assalamualaikum Wr. Wb

Puji syukur Alhamdulillah ke hadirat Allah SWT yang telah memberikan rahmat, taufiq, dan hidayah-Nya sehingga kami dapat menyelesaikan penulisan skripsi. Judul penelitian ini “ Pengaruh Ekstrak Buah Belimbing Wuluh (*Averhoa bilimbi*) Terhadap Kadar Glukosa Darah dan Histologi Pankreas Tikus Yang Diinduksi Streptozotocin” sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar sarjana (S.Si). Sholawat serta salam semoga tetap tercurahkan kepada nabi Muhammad SAW beserta keluarga dan sahabat-sahabatnya yang telah mengawali upaya menegakkan cita-cita islam di muka bumi ini.

Penulis menyadari sepenuhnya bahwa dalam menyelesaikan penulisan skripsi ini telah mendapatkan banyak bantuan dan dorongan semangat dari berbagai pihak, oleh karena itu dengan segala kerendahan hati, penulis ingin mengucapkan banyak terima kasih sebesar-besarnya kepada:

1. Prof. Dr. Abdul Haris, M.Ag selaku Rektor Universitas Islam Negeri(UIN) Maulana Malik Ibrahim Malang.
2. Dr. Sri Harini, M.Si selaku Dekan Fakultas Sains dan Teknologi Universitas Islam Negeri (UIN) Maulana Malik Ibrahim Malang.
3. Romaidi, M.Si, D.Sc selaku Ketua Jurusan Biologi Fakultas Sains dan Teknologi UIN Malang.
4. Kholifah Holil, M.Si selaku dosen pembimbing jurusan biologi dan dosen wali yang telah memberikan bimbingan, arahan, saran ,memberikan waktu

- untuk membimbing penulis dan banyak memberikan saran dan motivasi selama perkuliahan sehingga skripsi ini terselesaikan dengan baik.
5. Umayyatus Syarifah, M.A, sebagai dosen pembimbing integrasi sains dan perspektif islam sehingga skripsi ini terselesaikan dengan baik.
 6. Dr. Drh. Hj. Bayyinatul Muchtaromah, M.Si dan Dr. Retno Susilowati, M.Si sebagai dosen penguji yang telah memberikan saran dan kritikan terbaiknya.
 7. Segenap Dosen Jurusan Biologi Fakultas Sains dan Teknologi Universitas Islam Negeri (UIN) Maulana Malik Ibrahim Malang.
 8. Ayah (Kerto), Ibu (Anis) yang telah memberikan kasihnya yang melimpah ,mendidik penulis dengan luar biasa dengan ketulusan dan kesabaran. Semoga berkah dan rahmat Allah selalu menaungi mereka.
 9. Suami (Moch. Su'ud) yang setia mendampingi sekaligus mengantarkan ke kampus selama bimbingan.
 10. Teman-teman Biologi angkatan 2012 Biologi Universitas Islam Negeri (UIN) Maulana Malik Ibrahim Malang.
 11. Semua pihak yang telah banyak membantu penulis sehingga dapat terselesaikan dengan baik yang tidak dapat disebutkan satu-persatu.

Semoga Allah SWT memberikan balasan atas segala bantuan yang diberikan kepada penulis. Penulis berharap skripsi ini bisa memberikan manfaat bagi penulis khususnya dan bagi pembaca pada umumnya serta menambah khazanah ilmu pengetahuan. *Amin Ya Rabbal Alamin*

Wassalamu 'alaikum Wr.Wb.

Malang, 18 Desember 2018

Penulis

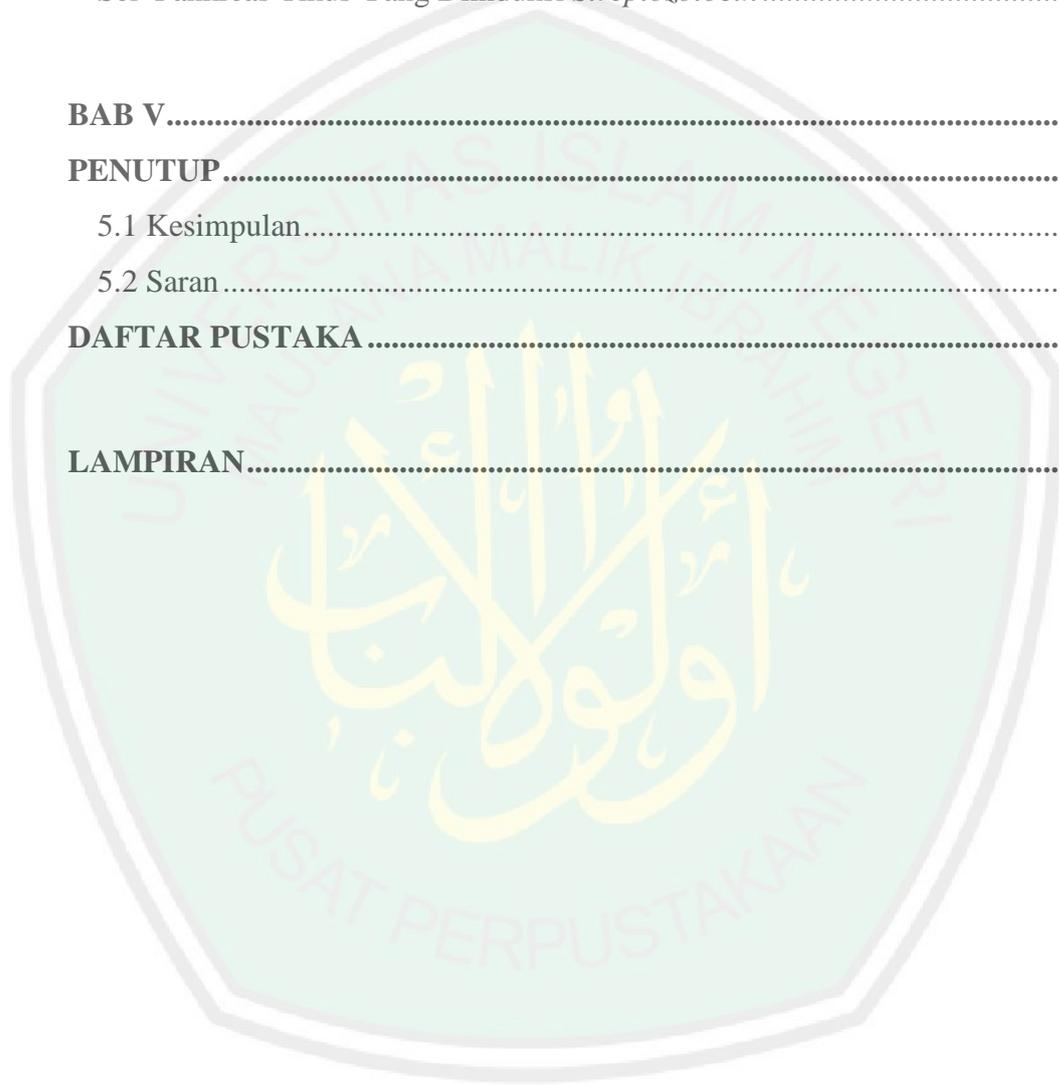


DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....	i
HALAMAN PENGAJUAN.....	ii
HALAMAN PERSETUJUAN.....	iii
HALAMAN PENGESAHAN.....	iv
HALAMAN PERNYATAAN.....	v
MOTTO	vi
LEMBAR PERSEMBAHAN	vii
KATA PENGANTAR.....	viii
DAFTAR ISI.....	xi
DAFTAR TABEL	xiv
DAFTAR GAMBAR.....	xv
ABSTRAK	xvi
ABSTRACT	xvii
ملخص البحث.....	xviii
BAB 1	1
PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	9
1.3 Tujuan.....	9
1.4 Hipotesis	10
1.5 Manfaat.....	10
1.6 Batasan Masalah.....	10
BAB II.....	12
TINJAUAN PUSTAKA	12
2.1 Diabetes Mellitus.....	12
2.1.1 Pengertian Diabetes Mellitus	12

2.1.2 Gejala Diabetes Mellitus.....	13
2.1.3 Klasifikasi Diabetes Mellitus.....	14
2.1.4 Patofisiologi Diabetes Mellitus Tipe 2	15
2.2 Pankreas.....	16
2.3 Streptozotocin (STZ).....	19
2.4.1 Tinjauan Umum	20
2.5 Buah Belimbing Wuluh (<i>Averhoa bilimbi</i>)	22
2.5.1 Taksonomi	23
2.5.2 Morfologi.....	24
2.5.3 Kandungan Kimia Belimbing Wuluh (<i>Averhoa bilimbi</i>).....	25
2.6 Nekrosis.....	29
2.7 Ekstraksi	31
BAB III.....	33
METODE PENELITIAN.....	33
3.1 Rancangan Penelitian	33
3.2 Variabel Penelitian	33
3.3 Tempat dan Waktu Penelitian	34
3.4 Populasi dan Sampel	34
3.5 Alat dan Bahan	34
3.5.1 Alat.....	34
3.5.2 Bahan	34
3.6 Prosedur Penelitian.....	35
3.6.1 Pembutan Hewan Model Diabetes Mellitus Tipe 2.....	35
3.6.2 Pemberian Terapi Ekstrak Buah Belimbing Wuluh (<i>Averhoa bilimbi</i>).....	38
3.7 Analisis Data	39
BAB IV.....	41
HASIL DAN PEMBAHASAN	42

4.1 Pengaruh Pemberian Ekstrak Buah Belimbing Wuluh Terhadap Kadar Glukosa Darah Tikus yang Diinduksi <i>Streptozotocin</i>	42
4.2 Pengaruh Pemberian Ekstrak Buah Belimbing Wuluh Terhadap Histologi Pankreas Tikus Yang Diinduksi <i>Streptozotocin</i>	50
4.3 Pengaruh Pemberian Ekstrak Buah Belimbing Wuluh Terhadap Kerusakan Sel Pankreas Tikus Yang Diinduksi <i>Streptozotocin</i>	55
BAB V.....	61
PENUTUP.....	61
5.1 Kesimpulan.....	61
5.2 Saran.....	61
DAFTAR PUSTAKA.....	62
LAMPIRAN.....	68



DAFTAR TABEL

Tabel 2.1. Kandungan Senyawa Organik pada Buah Belimbing Wuluh.....	32
Tabel 2.2 Kandungan Zat Gizi Belimbing Wuluh.....	33
Tabel 2.3 Acuan skoring atau penilaian pada pulau langerhans pankreas tikus yang diamati secara histologis	47
Tabel 4.1 Ringkasan ankova tentang pengaruh ekstrak buah belimbing wuluh terhadap kadar glukosa darah tikus (mg/dl)	50
Tabel 4.2 Ringkasan uji duncan tentang pengaruh ekstrak buah belimbing wuluh terhadap kadar glukosa darah (mg/dl) terkoreksi tikus (<i>Rattus norvegicus</i>)	51
Tabel 4.3 Ringkasan hasil skoring pada taraf 5% pengaruh ekstrak buah belimbing wuluh terhadap kerusakan sel pankreas tikus yang diinduksi <i>streptozotocin</i>	63
Tabel 4.4 Ringkasan Uji Duncan 5% Pengaruh Ekstrak Buah Belimbing Wuluh Terhadap Jumlah Sel Pankreas Tikus (<i>Rattus norvegicus</i>) yang Diinduksi <i>Streptozotocin</i>	64

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Struktur pankreas.....	23
Gambar 2.2 Gambaran Histologi Pulau Langerhans	24
Gambar 1.3 Morfologi belimbing wuluh.....	28
Gambar 4.1 Rerata perubahan kadar glukosa darah (mg/dl) sebelum dan sesudah pemberian ekstrak buah belimbing wuluh (<i>Averhoa bilimbi</i>).....	49
Gambar 4.2 Histologi organ pankreas tikus pewarnaan HE (400x)	57
Gambar 4.3 Diagram batang kerusakan sel pankreas	61



Pengaruh Pemberian Ekstrak Buah Belimbing Wuluh (*Averhoa bilimbi*) Terhadap Kadar Glukosa Darah dan Histologi Pankreas Tikus (*Rattus norvegicus*) yang Diinduksi Streptozotocin

Lailatul Rofiah, Kholifah Holil, Umaiatus Syarifah

ABSTRAK

Diabetes mellitus (DM) merupakan penyakit yang melibatkan peran hormon insulin dan glukagon yang diproduksi oleh kelenjar pankreas. Kerusakan kelenjar pankreas dapat menyebabkan peningkatan kadar glukosa dalam darah. Oleh karena itu, tujuan dari penelitian ini untuk mengetahui pengaruh pemberian ekstrak buah belimbing wuluh (*Averhoa bilimbi*) terhadap kadar glukosa darah dan histologi pankreas tikus (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi menggunakan streptozotocin. Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental dengan menggunakan Rancangan Acak Lengkap (RAL) dengan 5 perlakuan 4 ulangan, perlakuan yang digunakan adalah tikus kontrol negatif (tanpa perlakuan), tikus kontrol positif (diabetes tanpa pemberian ekstrak buah belimbing wuluh, kelompok perlakuan P1(dosis 250mg/kgBB), P2 (dosis 500mg/kgBB), P3 (dosis 750mg/kgBB) yang diberikan selama 30 hari. Kadar glukosa dianalisis dengan ANKOVA sedangkan tingkat kerusakan pulau langerhans dianalisis dengan menggunakan ANOVA. Jika hasil analisis menunjukkan pengaruh yang nyata maka dilanjutkan dengan uji Duncan. Hasil penelitian menunjukkan bahwa pemberian ekstrak buah belimbing wuluh (*Averhoa bilimbi*) mampu menurunkan kadar glukosa darah darah pada tikus (*Rattus norvegicus*) dan memperbaiki kerusakan sel pankreas. Dosis efektif yang dapat menurunkan kadar glukosa darah dan perbaikan sel pankreas adalah 750 mg/kg BB.

Kata Kunci: Diabetes mellitus, Belimbing wuluh (*Averhoa bilimbi*), Kadar gula darah, Histologi pankreas

The influence of Wuluh Starfruit (*Averhoa bilimbi*) Extract gift against Blood Glucose Level and Histology of Rat Pancreas (*Rattus norvegicus*) induced by *Streptozotocin*

Lailatul Rofiah, Kholifah Holil, Umaiatus Syarifah

ABSTRACT

Diabetes mellitus (DM) is a disease that involves the hormone insulin and glucagon which is produced by the pancreas gland. The pancreas gland risk can cause an increase in glucose levels in the blood. Therefore, the purposes of the research are to determine the influence of wuluh starfruit extract (*averhoa bilimbi*) gift against blood glucose level and histology of rat pancreas (*rattus norvegicus*) induced by streptozotocin. The research was an experimental study using a completely randomized design (CRD) with 5 treatments, 4 repetitions, the treatment used negative control rats (without treatment), positive control rats (diabetes without Wuluh Starfruit Extract gift, treatment group of P1 (dose 250mg / kgBB), P2 (dose of 500mg / kgBB), P3 (dose of 750mg / kgBB) that was given for 30 days. The Glucose level was analyzed by ANKOVA, while the risk level of the langerhans island was analyzed using ANOVA then continued by Duncan test. The research results showed that the Wuluh starfruit extract gift (*Averhoa bilimbi*) were able to reduce blood glucose levels in rats (*Rattus norvegicus*) and can improve pancreatic cell risk. The effective dose that can reduce blood glucose levels and repair pancreatic cells was 750 mg / kg BB.

Keywords: Diabetes mellitus, Wuluh starfruit (*Averhoa bilimbi*), blood glucose levels, pancreatic histology

تأثير إعطاء الاستخراج الفاكهة النجمة وولوح (*Averhoa bilimbi*) على مستوى الجلوكوز الدم وهيستولوجيا (علم الأنسجة) البنكرياس الفئران (*Rattus norvegicus*) الناجم بالستربتوزوتوسين

ليلة الراجعة، خليفة خليل، أمية الشريفة

ملخص البحث

مرض السكري الميليتوس (DM) هو مرض الذي ينطوي على هرمون الأنسولين والجلوكاجون الذي ينتج من غدة البنكرياس. الأضرار الغدة البنكرياس يسبب إلى زيادة مستويات الجلوكوز الدم. لذلك، الأهداف البحث هي تحديد تأثير إعطاء الاستخراج الفاكهة النجمة وولوح (*Averhoa bilimbi*) على مستوى الجلوكوز الدم وهيستولوجيا (علم الأنسجة) البنكرياس الفئران (*Rattus norvegicus*) الناجم بالستربتوزوتوسين. هذا البحث هو دراسة تجريبية باستخدام تصميم العشوائي الكامل (CRD) مع 5 معاملات، 4 تكرارات، و العلاج هو الفئران السيطرة السلبية (بدون علاج)، الفئران السيطرة الإيجابية (مرض السكري دون إعطاء الاستخراج الفاكهة النجمة وولوح، مجموعة العلاج P1 (جرعة 250 ملغم/كغم ب ب،) P2 (جرعة من 500 ملغم/كغم ب ب،) P3 (جرعة من 750 ملغم/كغم ب ب) التي تعطى لمدة 30 أيام. حلت مستويات الجلوكوز بواسطة أنكيفا ANKOVA، وحلت مستوى الضرر لجزيرة لانغرحان باستخدام أنوفا ANOVA. إذا نتائج التحليل يؤثر تأثيرا كبير فاختبر باختبار دنكان. دلت النتائج البحث أن إعطاء الاستخراج الفاكهة النجمة وولوح (*Averhoa bilimbi*) يقدر أن يخفض مستويات الجلوكوز الدم الفئران (*Rattus norvegicus*) ويحسن الأضرار خلايا البنكرياس. الجرعة الفعالة التي تمكن أن تقلل مستويات السكر الدم وتحسن خلايا البنكرياس هي 500 ملغم/كغم ب ب

الكلمات الرئيسية: مرض السكري الميليتوس، الفاكهة النجمة وولوح، ومستويات السكر الدم، هيستولوجيا البنكرياس

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Indonesia merupakan negara yang berkembang, sehingga perubahan yang ditimbulkan sangat banyak baik dari pola hidup maupun pola makan. Kurang berolahraga dan pemilihan pola makan yang tidak sehat serta pemilihan makanan yang tidak tepat akan berakibat buruk bagi kesehatan tubuh. Makanan yang tidak tepat adalah makanan yang kurang mengandung serat seperti karbohidrat, protein, vitamin, dan air putih. Kekurangan hal tersebut menyebabkan berbagai gangguan contohnya proses metabolisme tubuh. Oleh karena itu, kebutuhan tubuh terkait makanan tersebut harus dipenuhi.

Namun, jumlah pemenuhan makanan yang dibutuhkan oleh tubuh harus diperhatikan. Jika hal tersebut tidak diperhatikan maka akan menyebabkan gangguan. Sebagai contoh kenaikan berat badan yang dipicu oleh makanan yang tinggi gula dan lemak yang pada akhirnya akan meningkatkan resistensi insulin sehingga beresiko untuk terkena diabetes. Ini disebabkan karena insulin kurang efektif dalam membantu proses perubahan glukosa menjadi glikogen. Oleh karena itu, manusia perlu memperhatikan makanan yang dikonsumsi agar sesuai dengan kebutuhan tubuh sehingga tubuh tetap sehat serta jauh dari penyakit. Sebagaimana firman Allah SWT dalam QS: al- Baqarah ayat 168 yang berbunyi:

يَا أَيُّهَا النَّاسُ كُلُوا مِمَّا فِي الْأَرْضِ حَلَالًا طَيِّبًا وَلَا تَتَّبِعُوا خُطُوَاتِ الشَّيْطَانِ إِنَّهُ لَكُمْ عَدُوٌّ مُبِينٌ

Artinya: *Hai sekalian manusia, makanlah yang halal lagi baik dari apa yang terdapat di bumi, dan janganlah kamu mengikuti langkah-langkah syaitan; karena sesungguhnya syaitan itu adalah musuh yang nyata bagimu(Q.s Al-baqoroh:168).*

Makana lafadz *حَلَالًا* yaitu segala sesuatu yang cara memperoleh dan wujud barangnya dibenarkan oleh syari'at, sedangkan *طَيِّبًا* yaitu sesuatu yang tidak membahayakan tubuh, akal, dan fikiran (al-Qurtubi, 2008). Makanan yang halal dan baik dapat membantu kita terhindar dari masalah kesehatan. Kesehatan merupakan hal penting dalam meneruskan kehidupan kedepannya. Jika tubuh kita sakit, berbagai macam aktifitas sehari-hari kita akan terganggu. Penyebab utamanya adalah pola hidup yang instan dan didukung dengan faktor kebiasaan makan yang berlebihan. Sebagaimana firman Allah SWT dalam QS: al-A'raf (7) 31:

يَا بَنِي آدَمَ خُذُوا زِينَتَكُمْ عِنْدَ كُلِّ مَسْجِدٍ وَكُلُوا وَاشْرَبُوا وَلَا تُسْرِفُوا إِنَّهُ لَا يُحِبُّ
الْمُسْرِفِينَ

Artinya: *Hai anak Adam, pakailah pakaianmu yang indah di setiap (memasuki) mesjid, makan dan minumlah, dan janganlah berlebih-lebihan. Sesungguhnya Allah tidak menyukai orang-orang yang berlebih-lebihan (Q.s: al-A'raf: 31)*

Lafadh *وَلَا تُسْرِفُوا* mengandung makna untuk tidak makan dan minum secara berlebihan. Sesuatu yang berlebih-lebihan dapat membahayakan tubuh (al-Qurtubi, 2008). Rasulullah SAW juga mengajarkan kepada ummatnya agar menghindari makan dan minum yang berlebihan, aturan-aturan yang harus diperhatikan dalam makan dan minum yaitu sepertiga perut digunakan untuk makanan, sepertiga untuk air dan sepertiga lagi untuk udara. Aturan ini merupakan contoh yang baik untuk tubuh dan kesehatan.

Makanan yang berlebihan dapat merusak fungsi sel-sel yang ada dalam tubuh. Konsumsi makanan yang berlebihan menyebabkan sebagian besar penyakit

terjadi. Salah satu penyakit yang ditimbulkannya adalah Diabetes Mellitus (Al-Jauziah, 2008).

Diabetes mellitus dibagi menjadi beberapa macam yaitu diabetes tipe 1, diabetes tipe 2, diabetes gestasional dan diabetes tipe lainnya. Diabetes 1 disebut *insulin-dependent* atau *juvenile/childhood-onset* diabetes ditandai dengan kurangnya sekresi insulin. Diabetes tipe 2 disebut non-insulin-dependen atau *adult-onset* diabetes, disebabkan karena peran insulin yang kurang efektif dalam tubuh. Sedangkan diabetes gestasional adalah hiperglikemia yang terjadi pada saat kehamilan.

Berbagai penelitian epidemiologi menunjukkan adanya kecenderungan peningkatan angka insiden dan prevalensi DM tipe-2 di berbagai penjuru dunia. Berdasarkan perolehan data *International Diabetes Federation* (IDF) tingkat prevalensi global penderita DM pada tahun 2013 sebesar 382 kasus dan diperkirakan pada tahun 2035 mengalami peningkatan menjadi 55% (592 kasus) diantara usia penderita DM 40-59 tahun (*International Diabetes Federation*, 2013). Tingginya angka tersebut menjadikan Indonesia peringkat keempat jumlah pasien DM terbanyak di dunia setelah Amerika Serikat, India dan China (Suyono, 2006).

DM tipe 2 menempati lebih dari 90% kasus di negara maju. Negara sedang berkembang, hampir seluruh diabetes tergolong sebagai penderita DM tipe 2, 40% diantaranya terbukti dari kelompok masyarakat yang terlanjur mengubah gaya hidup tradisional menjadi modern. DM tipe 2 merupakan yang terbanyak di Indonesia. DM dapat menjadi penyebab berbagai penyakit seperti hipertensi,

stroke, jantung koroner, gagal ginjal, katarak, glukoma, kerusakan retina mata yang dapat menyebabkan kebutaan, impotensi, gangguan fungsi hepar, dan luka yang lama sembuh mengakibatkan infeksi, sehingga harus diamputasi terutama pada kaki (Dinkes, 2009). Menurut Fatimah (2015), diabetes melitus tipe 2 bukan disebabkan karena berkurangnya sekresi insulin, akan tetapi dikarenakan insulin tidak mampu atau merespon glukosa dalam tubuh secara normal. Keadaan ini lazim disebut sebagai resistensi insulin.

Penderita DM tipe-II umumnya bertubuh gemuk dan proses terjadinya lebih dipengaruhi oleh lingkungan seperti gaya hidup dan pola makan. Karena, sel-sel sasaran (otot dan lemak tubuh) yang seharusnya mengambil gula dengan adanya insulin, tidak memberikan respon normal terhadap insulin. Jenis diabetes ini sering tanpa disertai keluhan, dan jika ada gejalanya lebih ringan daripada DM tipe-I. Karena itu, DM tipe-II pada usia dewasa seringkali dapat diatasi hanya dengan diet dan olahraga (Soegondo, 2005; Hartono, 1995).

Indonesia berada pada urutan keempat yang memiliki jumlah penderita diabetes mellitus terbanyak di dunia. Berdasarkan laporan Riset Kesehatan Dasar (Riskesdes) tahun 2013, prevalensi diabetes mellitus di Indonesia sebesar 1,5%. Hasil penelitian yang dilakukan oleh DiabCare di Indonesia menunjukkan bahwa 47,2% pengendalian kadar glukosa yang buruk pada glukosa darah plasma puasa >130 mg/dl pada penderita diabetes mellitus tipe 2 (Soewondo, 2010). Dari data tersebut diperkirakan adanya peningkatan jumlah penderita diabetes mellitus tiap tahun. Hal ini berkaitan meningkatnya jumlah populasi, pola hidup,

prevalensi obesitas meningkat dan kurangnya aktifitas fisik (Smeltzer dan Bare, 2002).

Diabetes mellitus sering diuji cobakan pada hewan model, terutama pada tikus. Diabetes mellitus dapat disebabkan oleh pemberian streptozotocin (STZ), aloksan, asam urat, asam dehidroaskorbat, asam dialurat, dan asam ksanturenat yang mengarah pada kerusakan pada sel beta langerhans pankreas. Dalam penelitian ini digunakan streptozotocin sebagai pemicu menurunnya sintesis insulin yang ditandai dengan kerusakan sel beta pankreas. Streptozotocin juga menyebabkan terjadinya diabetes mellitus melalui terbentuknya radikal bebas diantaranya NO, O₂, dan H₂O₂ yang dapat menyebabkan fragmentasi DNA sel akibat pemberian streptozotocin (Erwin, 2013). Streptozotocin sejak lama digunakan sebagai agen diabetogenik pada hewan coba karena bersifat sitotoksik spesifik bagi sel beta pankreas pada tikus putih.

STZ menembus sel β Langerhans melalui transporter glukosa GLUT 2. Aksi STZ intraseluler menghasikan perubahan DNA sel β pankreas. Alkilasi DNA oleh STZ melalui gugus nitrosourea mengakibatkan kerusakan pada sel β pankreas. STZ merupakan donor NO (*nitric oxide*) yang mempunyai kontribusi terhadap kerusakan sel melalui peningkatan aktivitas guanilil siklase dan pembentukan cGMP. NO dihasilkan sewaktu STZ mengalami metabolisme dalam sel. Selain itu, STZ juga mampu membangkitkan oksigen reaktif yang berperan tinggi dalam kerusakan sel β pankreas. Pembentukan anion superoksida karena aksi STZ dalam mitokondria dan peningkatan aktivitas xantin oksidase. Dalam hal ini, STZ menghambat siklus Krebs dan menurunkan konsumsi oksigen

mitokondria. Produksi ATP mitokondria yang terbatas selanjutnya mengakibatkan pengurangan secara drastis nukleotida sel β pankreas sehingga menyebabkan berkurangnya respon insulin terhadap glukosa (Akpan, 1987; Szkudelski, 2001).

Penyembuhan dan pencegahan diabetes melitus tipe 2 dapat dilakukan dengan cara mengonsumsi makanan yang bergizi untuk mencukupi energi, membatasi mengonsumsi makanan yang berlemak, menjaga berat badan normal, melakukan kegiatan fisik atau olahraga secara teratur dan mengonsumsi obat antidiabetes modern maupun mengonsumsi obat antidiabetes tradisional. Keuntungan mengonsumsi obat ramuan tradisional diantaranya yaitu, mudah didapat, juga relatif aman untuk dikonsumsi. Salah satu obat tradisional dari yang dapat digunakan untuk kepentingan tersebut adalah tanaman belimbing wuluh (*Averhoa bilimbi*) (Wijayakusuma, 2010).

Tanaman belimbing wuluh (*Averhoa bilimbi*) memiliki kandungan senyawa kimia yang dapat digunakan untuk mengatasi penyakit diabetes mellitus. Senyawa kimia yang diduga dapat digunakan untuk mengatasi penyakit diabetes mellitus berupa senyawa flavonoid yang dapat diisolasi dari daun, bunga, batang dan buah belimbing wuluh. Flavonoid dapat menurunkan kadar glukosa darah dengan kemampuannya sebagai zat antioksidan (Panjuantiningrum, 2010).

Flavonoid mempunyai sifat protektif terhadap kerusakan sel β yang berperan sebagai penghasil insulin serta dapat meningkatkan sensitivitas insulin. Antioksidan dapat menekan apoptosis sel beta dengan cara menghambat infiltrasi sel beta pankreas serta kemudian menetralkan oksigen radikal bebas atau sitokin yang menghancurkan sel beta (Kaneto, 1999). Flavonoid mampu menghentikan

reaksi autoimun akibat serangan sel-sel inflamator (limfosit mononuklear) dan meningkatkan ketahanan sel sehingga mampu melakukan proses penyembuhan terhadap infeksi. Kondisi tersebut mendukung proses terjadinya perbaikan jaringan dan pembentukan kembali sel-sel beta yang baru sehingga insulin dapat diproduksi kembali untuk mengendalikan kadar glukosa darah yang tinggi. Selain itu proses glikogenolisis dan glukoneogenesis dari hasil mobilisasi cadangan glikogen, lemak dan protein akan menurun. Akibatnya terjadi kerjasama yang seimbang antara glukagon dan insulin dalam metabolisme karbohidrat untuk mengendalikan kadar glukosa darah dalam keadaan seimbang.

Penelitian Pushparaj (2004) menunjukkan bahwa pemberian ekstrak daun belimbing wuluh (*Averhoa bilimbi*) dengan dosis 125 mg/kg BB yang dilakukan selama 30 hari berkhasiat dapat menyebabkan hipoglikemi, hipotrigliseridemia, anti-atherogenic dan proteksi sel beta pankreas pada tikus wistar yang diinduksi dengan streptozotocin dengan persentase penurunan 35%. Kusumadewi (2008) juga melaporkan hasil penelitiannya bahwa ekstrak etanol daun belimbing wuluh (*Averhoa bilimbi*) dosis 0,206 g/kg BB mampu menurunkan kadar glukosa darah pada tikus wistar yang diinduksi dengan aloksan. Berdasarkan dua penelitian di atas menunjukkan bahwa penurunan kadar gula darah yang diberikan ekstrak daun belimbing wuluh pengaruhnya sangat kecil terhadap penurunan kadar gula darah tikus yang diinduksi aloksan maupun streptozotocin. Oleh karena itu perlu dilakukan eksplorasi dari bagian lain yang mempunyai kandungan yang dapat menurunkan kadar gula darah salah satunya yaitu dari buah belimbing wuluh (*Averhoa bilimbi*). Penyebab lain dari pemanfaatan buah belimbing wuluh

tersebut dikarenakan banyaknya buah belimbing wuluh yang kurang di manfaatkan sehingga banyak dari buah tersebut berjatuhan dan busuk tanpa di manfaatkan untuk apapun selain untuk sayur.

Penelitian yang menggunakan buah belimbing wuluh sudah dilakukan oleh Khairunnisa (2014). Hasil penelitiannya membuktikan bahwa infusa buah belimbing wuluh (*Averhoa bilimbi*) dapat menurunkan kadar glukosa darah puasa dan glukosa darah 2 jam *post prandial* pada mencit namun korelasi yang ditunjukkan sangat lemah. Hal tersebut diduga karena kandungan kimia yang didapatkan dari proses infusa buah belimbing wuluh belum semuanya terekstrak dibandingkan menggunakan ekstrak etanol karena sifat pelarut air dan etanol berbeda, dan histologi dari pankreas itu sendiri tidak diamati sehingga perlu dilakukan penelitian lebih lanjut. Menurut Wijesekera (1991) mengatakan bahwa pelarut ideal yang sering digunakan adalah alkohol dan campurannya dengan air karena merupakan pelarut yang terbaik untuk hampir semua senyawa dengan berat molekul rendah seperti saponin dan flavonoid. Selain itu, etanol mempunyai polaritas yang tinggi sehingga dapat mengekstrak bahan lebih banyak dibandingkan jenis pelarut organik lain(Gamse, 2002).

Berdasarkan latar belakang di atas, maka penelitian tentang, “Pengaruh Ekstrak Buah Belimbing Wuluh (*Averhoa bilimbi*) terhadap Penurunan Kadar Glukosa Darah dan Histologi Pankreas Tikus (*Rattus norvegicus*) yang Diinduksi Streptozotocin” perlu dilakukan untuk mengetahui manfaat ekstrak buah belimbing wuluh yang dilihat dari parameter penurunan kadar gula darah dan histologi pankreas tikus. Dosis yang digunakan dalam penelitian ini mengacu

pada penelitian Khairunnisa (2014) yaitu 250 mg/kgBB, 500 mg/kgBB, dan 750 mg/kgBB. Dosis tersebut digunakan agar dapat dilihat perbandingan hasil antara infusa buah belimbing wuluh (*Averhoa bilimbi*) dengan ekstrak buah belimbing wuluh(*Averhoa bilimbi*).

1.2 Rumusan Masalah

Rumusan masalah penelitian ini adalah:

1. Apakah ada pengaruh ekstrak buah belimbing wuluh (*Averhoa bilimbi*) terhadap kadar glukosa darah dan histologi pankreas tikus (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi STZ?
2. Berapakah dosis ekstrak buah belimbing wuluh (*Averhoa bilimbi*) yang efektif mempengaruhi kadar glukosa darah dan histologi pankeas tikus (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi STZ?

1.3 Tujuan

Tujuan penelitian ini adalah:

1. Untuk mengetahui pengaruh ekstrak buah belimbing wuluh (*Averhoa bilimbi*) terhadap kadar glukosa darah tikus dan histologi pankeas tikus (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi STZ.
2. Untuk mengetahui dosis ekstrak buah belimbing wuluh (*Averhoa bilimbi*) yang efektif mempengaruhi kadar glukosa darah dan histologi pankreas tikus (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi STZ.

1.4 Hipotesis

Hipotesis penelitian ini adalah ada pengaruh ekstrak buah belimbing wuluh (*Averhoa bilimbi*) terhadap kadar glukosa darah dan histologi pankreas tikus (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi streptozotocin.

1.5 Manfaat

Manfaat penelitian ini adalah:

1. Secara teoritis penelitian ini bermanfaat untuk mengetahui pengaruh ekstrak buah belimbing wuluh (*Averhoa bilimbi*) terhadap kadar glukosa darah dan histologi pankreas tikus (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi streptozotocin.
2. Secara aplikatif penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi pada masyarakat mengenai potensi buah belimbing wuluh (*Averhoa bilimbi*) sebagai alternatif tanaman yang dapat digunakan untuk mengatasi penyakit DM.

1.6 Batasan Masalah

Batasan masalah dari penelitian ini adalah sebagai berikut :

1. Hewan coba yang digunakan adalah tikus (*Rattus norvegicus*) jenis kelamin jantan, umur 2 bulan dengan berat badan rata-rata 150-200 g.
2. Bahan yang digunakan untuk menginduksi diabetes mellitus tipe 2 adalah streptozotocin dosis rendah berulang 30 mg/kgBB yang diberikan pada hari

pertama di minggu ke -10 dan 11 pemberian diet tinggi lemak menggunakan minyak sapi.

3. Ekstrak yang digunakan adalah buah belimbing wuluh (*Averhoa bilimbi*) dengan dosis 250 mg/BB tikus, 500 mg/BB tikus, dan 750 mg/BB tikus diberikan setiap hari selama 30 hari, setelah diinduksi streptozotocin.
4. Pelarut yang digunakan untuk mengekstrak buah belimbing wuluh yaitu etanol 96%.
5. Parameter yang diamati adalah kadar glukosa darah mg/dl sebelum dan sesudah pemberian ekstrak buah belimbing wuluh (*Averhoa bilimbi*) dan histologi jumlah kerusakan pankreas tikus (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi streptozotocin.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Diabetes Mellitus

2.1.1 Pengertian Diabetes Mellitus

Diabetes mellitus merupakan gangguan metabolisme yang secara klinis berupa hilangnya toleransi karbohidrat. Diabetes mellitus ditandai dengan hiperglikemia puasa dan postprandial, aterosklerotik dan penyakit vaskular mikroangiopati dan neuropati. Penderita dengan kelainan toleransi glukosa ringan (gangguan glukosa puasa dan gangguan toleransi glukosa) tetap beresiko mengalami komplikasi metabolik diabetes (Price dan Lorraine, 1999).

Penyakit diabetes mellitus merupakan salah satu gangguan metabolik pada metabolisme karbohidrat, yakni kondisi glukosa yang tidak bisa dimetabolisme sehingga menyebabkan hiperglikemia (Balasubramanyam, 2006). Glukosa adalah unit satuan karbohidrat terkecil digunakan untuk membentuk energi.

Kusuma (2008), jika glukosa berlebihan dalam tubuh maka gula darah dapat diubah menjadi glikogen dan disimpan di hepar, otot dan organ lainnya. Jika proses tersebut tidak berlangsung seimbang, maka kadar glukosa yang tinggi dalam tubuh akan menimbulkan penyakit yang dalam istilah medis dikenal dengan diabetes mellitus.

Di dalam laporan *Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus* memodifikasi kriteria DM yang berasal dari National Diabetes Data Group (NDDG) atau WHO menjadi sebagai berikut (Balasubramanyam, 2006):

1. Kadar glukosa darah sewaktu (tidak puasa) adalah \geq atau = 11,1 mmol/l (\geq atau = 200 mg/dl).
2. Kadar glukosa darah pada saat puasa 8 jam adalah \geq atau = 126 mg/dl (\geq atau = 7,0 mmol/l).
3. Kadar glukosa darah 2 jam setelah dilakukan tes toleransi glukosa adalah 75 gram \geq atau = 11,1 mmol/l (\geq atau = 200 mg/dl).

2.1.2 Gejala Diabetes Mellitus

Gejala umum diabetes mellitus disebabkan oleh kelainan metabolisme glukosa. Kurangnya aktivitas insulin menjadi penyebab kegagalan pemindahan glukosa dari plasma ke dalam sel. Glukosa yang diserap ketika makan tidak dimetabolisme secara normal sehingga terakumulasi dalam darah (hiperglikemia) dan diekskresikan ke dalam urin (glikosuria) sehingga menyebabkan diuresis osmotik yang berakibat pada peningkatan produksi urin (poliuria). Selain itu, kelainan metabolisme glukosa disebabkan kurangnya aktifitas insulin juga mengakibatkan kehilangan cairan dan merangsang pusat rasa haus (polidipsia) (Misnadiarly, 2006).

Menurut Misnadiarly (2006), selain gejala-gejala di atas terkadang penderita DM mengalami gejala seperti kesemutan, kulit terasa panas, kram, mudah mengantuk, gatal-gatal, mata kabur, gigi mudah goyah, kemampuan seksual menurun dan penurunan berat badan. Azrimaidaliza (2011) menambahkan bahwa penderita diabetes mellitus akan mengalami gejala seperti polydipsia (banyak minum), polyphagia (banyak makan) dan penurunan berat badan.

2.1.3 Klasifikasi Diabetes Mellitus

Balasubramanyam (2006) menyebutkan bahwa American Diabetes Association (ADA) mengklasifikasikan DM sebagai berikut:

1. Diabetes mellitus tipe 1 (IDDM)

Tipe ini disebabkan karena kerusakan sel beta pankreas sehingga tubuh produksi insulin berkurang. Penyebab IDDM juga karena suatu gangguan autoimun, dimana sistem kekebalan tubuh menyerang sel-sel beta.

2. Diabetes mellitus tipe 2 (NIDDM)

Tipe ini disebabkan karena defisiensi insulin atau terjadi resistensi insulin karena reseptor insulin pada jaringan adiposa visceral berkurang strukturnya berubah sehingga tidak respon terhadap insulin.

Diabetes mellitus tipe II karena kombinasi dari kurangnya produksi insulin dan resistensi terhadap insulin atau berkurangnya sensitivitas terhadap insulin (adanya defeksasi respon jaringan terhadap insulin) yang melibatkan reseptor insulin di membran sel (Maulana, 2008). Karena suplai insulin berkurang atau tidak cukup efektif sebagaimana mestinya, tingkat gula darah naik lebih lambat.

3. Diabetes Kehamilan

DM kehamilan yaitu diabetes yang diderita oleh wanita hamil. Penyakit ini umumnya terjadi pada trimester 3 dan akan kembali normal setelah melahirkan. Diabetes mellitus gestasional didefinisikan sebagai suatu intoleransi glukosa yang terjadi atau pertama kali ditemukan pada saat hamil (Adam, 2006). Kelompok resiko tinggi adalah wanita yang mempunyai riwayat keluarga diabetes, obesitas,

ras tertentu atau pernah melahirkan dengan berat bayi lebih dari 4,5 kg (Rolfes et al, 2006).

2.1.4 Patofisiologi Diabetes Mellitus Tipe 2

Dalam patofisiologi diabetes mellitus tipe 2 terdapat beberapa faktor yang berperan yaitu (Fatimah, 2015):

1. Resistensi Insulin

Diabetes mellitus tipe 2 bukan disebabkan oleh berkurangnya sekresi insulin, namun karena sel-sel sasaran insulin gagal atau tidak mampu merespon insulin secara normal. Keadaan ini lazim disebut sebagai “resistensi insulin” secara normal. Umumnya resistensi insulin terjadi akibat obesitas dan kurangnya aktivitas fisik serta penuaan. Pada penderita diabetes mellitus tipe 2 dapat juga terjadi produksi glukosa hepatic yang berlebihan namun tidak terjadi kerusakan sel-sel B langerhans secara autoimun seperti diabetes mellitus tipe 1. Defisiensi fungsi insulin pada penderita diabetes mellitus tipe 2 hanya bersifat relatif dan tidak absolut (Harding, 2003).

Disamping resistensi insulin, pada penderita DM tipe 2 dapat ditimbulkan karena gangguan sekresi insulin dan produksi glukosa hepatic yang berlebihan. Namun demikian, tidak terjadi kerusakan sel-sel B langerhans secara autoimun sebagaimana yang terjadi pada DM tipe 1. Oleh sebab itu dalam penanganannya umumnya tidak memerlukan terapi pemberian insulin.

2. Disfungsi sel B Pankreas

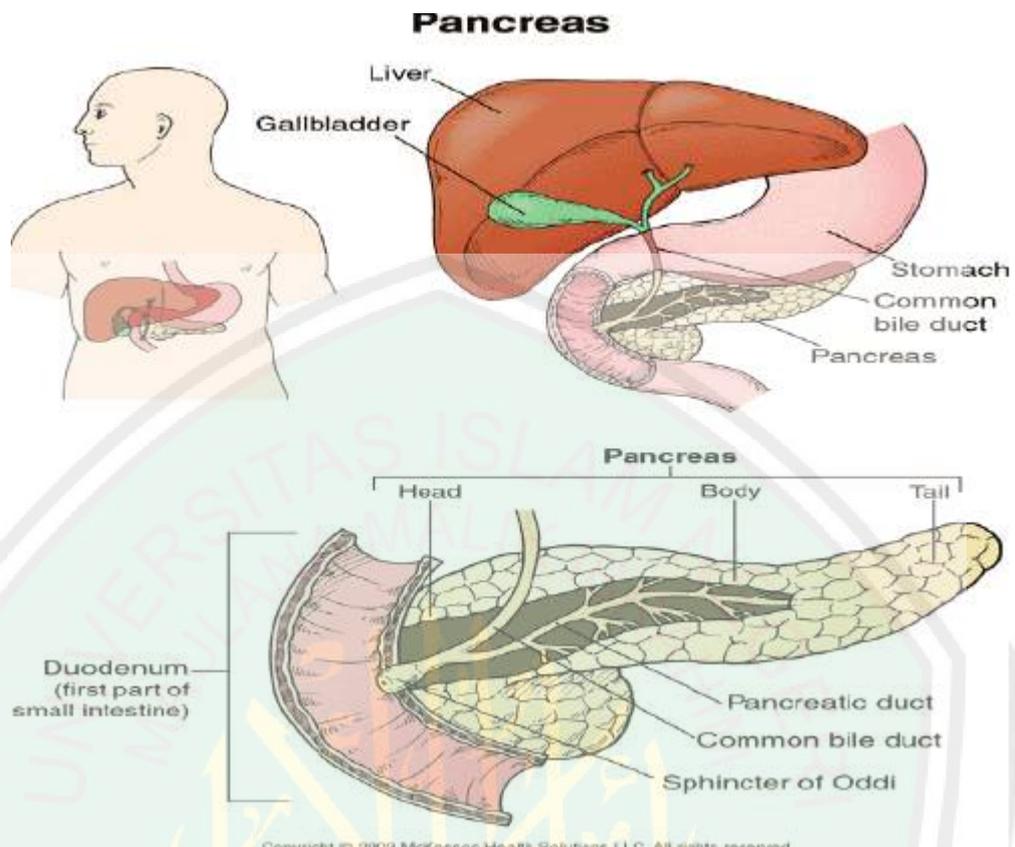
Awal perkembangan diabetes mellitus tipe 2, sel B menunjukkan gangguan pada sekresi insulin fase pertama yang berarti sekresi insulin gagal memperbaiki

resistensi insulin. Apabila tidak ditangani dengan baik, pada perkembangan selanjutnya akan terjadi kerusakan sel-sel B pankreas. Kerusakan sel-sel B pankreas akan terjadi secara progresif seringkali akan menyebabkan defisiensi insulin, sehingga akhirnya penderita memerlukan insulin eksogen. Pada penderita diabetes mellitus tipe 2 memang umumnya ditemukan kedua faktor tersebut, yaitu resistensi insulin dan defisiensi insulin (Fatimah, 2015).

2.2 Pankreas

Pankreas merupakan suatu organ berupa kelenjar dengan panjang dan tebal sekitar 12,5 cm dan tebal + 2,5 cm (pada manusia). Pankreas terbentang dari atas sampai ke lengkungan besar dari perut dan biasanya dihubungkan oleh dua saluran ke duodenum (usus 12 jari), terletak pada dinding posterior abdomen di belakang peritoneum sehingga termasuk organ retroperitoneal kecuali bagian kecil caudanya yang terletak dalam ligamentum lienorenalis. Strukturnya lunak dan berlobulus. Pankreas terdiri dari :

1. Kepala pankreas, merupakan bagian yang lebar, terletak di sebelah kanan rongga abdomen dan di dalam lekukan duodenum dan yang praktis melingkarinya
2. Badan pankreas, merupakan bagian utama pada organ itu dan letaknya di belakang lambung dan di depan vertebrata lumbalis pertama.
3. Ekor pankreas, merupakan bagian yang runcing di sebelah kiri dan yang sebenarnya menyentuh limpa.



Gambar 2.1 Struktur pankreas (Hicks, 2009)

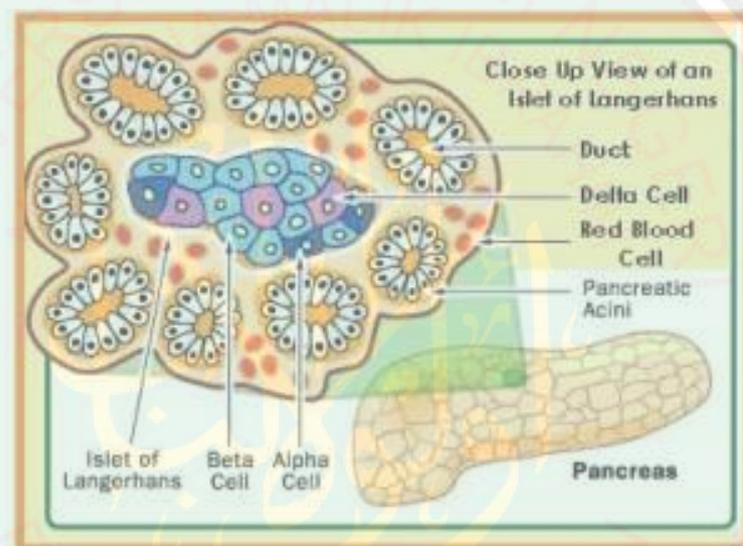
Pankreas terdiri dari dua jaringan utama, yaitu :

1. Asini sekresi getah pencernaan ke dalam duodenum.
2. Pulau Langerhans tidak mengeluarkan sekretnya keluar, tetapi menyekresi insulin dan glukagon langsung ke darah.

Pulau Langerhans adalah kumpulan sel berbentuk ovoid, berukuran 76 x 175 mm dan berdiameter 20 sampai 300 mikron terbesar diseluruh pankreas, lebih banyak ditemukan di ekor daripada kepala dan badan pankreas. Pulau-pulau ini menyusun 1-2% berat pankreas. Sel-sel dalam pulau langerhans dapat dibagi

menjadi beberapa jenis bergantung pada sifat pewarnaan dan morfologinya (Ramaley, 1988).

Menurut Nadhifah (2010) pada pewarnaan HE, akan terlihat pulau Langerhans lebih pucat dibandingkan dengan sel-sel kelenjar acinar disekelilingnya sehingga pulau Langerhans mudah dibedakan. Penderita DM akan mengalami perubahan morfologi pada pulau Langerhans, baik dalam jumlah maupun ukurannya.



Gambar 2.2 Gambaran Histologi Pulau Langerhans

Ada empat jenis sel penghasil hormon yang teridentifikasi dalam pulau-pulau langerhans, yaitu (Kurt, 1994):

1. Sel alfa, mensekresi glukagon, sel ini merupakan 15% dari sel-sel endokrin pulau langerhans yang terletak sepanjang bagian perifer pulau langerhans, sel alfa mempunyai inti yang bentuknya tidak teratur dan granula sekretori yang mengandung glukagon.

2. Sel beta mensekresi insulin 70% dari sel-sel endokrin pulau langerhans dan terletak ditengah pulau langerhans sel beta mempunyai inti besar dan bulat.
3. Sel delta merupakan 10% dari sel endokrin pulau langerhans yang berdekatan dengan sel alfa. Sel delta mensekresi hormon somatostatin.
4. Sel F, mensekresi polipeptida pankreas, sejenis hormon pencernaan untuk fungsi yang tidak jelas, yang dilepaskan setelah makan.

2.3 Streptozotocin (STZ)

Streptozotocin (STZ) atau 2-deoksi-2-(3-(3-metil-3-nitrosoureido)-D-glukopiranosose) diperoleh dari streptomyces achromogenes dapat digunakan untuk menginduksi diabetes baik diabetes mellitus tipe 1 maupun tipe 2 pada hewan uji. Dosis yang digunakan untuk menginduksi diabetes mellitus tipe 1 untuk intravena adalah 40-60 mg/kg. Sedangkan dosis intraperitoneal adalah lebih dari 40 mg/kg BB. STZ juga dapat diberikan secara berulang, untuk menginduksi DM tipe 1 yang diperantarai aktivasi sistem imun. Untuk menginduksi DM tipe 2, STZ diberikan intravena atau intraperitoneal dengan dosis 100 mg/kg BB pada tikus yang berumur 2 hari kelahiran, pada 8-10 minggu tikus tersebut mengalami gangguan respon terhadap glukosa dan sensitivitas sel β terhadap glukosa, dilain pihak, sel α tidak dipengaruhi secara signifikan oleh pemberian streptozotocin pada neonatal tersebut sehingga tidak membawa dampak pada perubahan glukagon dan somatostatin. Patofisiologis tersebut identik pada diabetes mellitus tipe 2 (Szukudelski, 2002).

Streptozotocin menginduksi terjadinya diabetes mellitus pada mencit melalui perusakan DNA sel beta pankreas. Didalam sel beta pankreas, streptozotocin merusak DNA melalui pembentukan NO, radikal hidroksil dan *hydrogen perioxida*. Perusakan DNA ini menstimulasi ribosilasi poli ADP yang selanjutnya menyebabkan depleksi NAD^+ dan ATP didalam sel. Akibatnya produksi insulin terganggu dan jumlah yang dihasilkan berkurang atau bahkan dapat menyebabkan apoptosis sel. Peningkatan defosforilasi ATP akan memacu peningkatan substrat untuk enzim xantin oksidase (sel β pankreas mempunyai aktivitas tinggi terhadap enzim ini), lebih lanjut meningkatkan produksi asam urat. *Xantin oksidase* mengkatalisis reaksi pembentukan anion superoksida aktif. Dari pembangkitan anion superoksida, terbentuk hidrogen peroksida dan radikal superoksida. NO dan oksigen reaktif tersebut adalah penyebab utama kerusakan sel β pankreas (Szukudelski, 2002).

2.4 Tikus (*Rattus norvegicus*)

2.4.1 Tinjauan Umum

Hewan coba merupakan hewan yang khusus dikembangbiakkan untuk keperluan penelitian. Hewan coba tersebut digunakan sebagai model untuk penelitian pengaruh bahan kimia atau obat pada manusia. Beberapa jenis hewan dari ukurannya terkecil dan sederhana ke ukuran yang besar dan lebih kompleks digunakan untuk keperluan penelitian ini, yaitu: mencit, tikus, kelinci, dan kera. Sebagaimana sabda Rasulullah SAW:

خمس فواسق يتلن في الحل والحرم : الية واغراپ الا بقع وا لفارة وا لكلب العقور و الحد ي

Artinya: Ada lima jenis binatang fasik yang boleh dibunuh di luar tanah haram maupun di tanah haram, yaitu: ular, burung gagak, tikus, anjing yang suka menggigit dan burung elang” (HR. Bukhori No: 1829 & 3314).

Kata *والفارة* yang berarti tikus merupakan salah satu hewan yang dianjurkan untuk dibunuh. Semua hewan yang boleh dibunuh maka dia haram untuk dimakan, karena perintah untuk membunuhnya. Hadist diatas menjelaskan bahwa ular, burung gagak, tikus, anjing dan burung elang merupakan hewan yang diizinkan Rasulullah SAW untuk dibunuh tanpa melalui jalur penyembelihan yang syar’iyah. Namun, ketika hewan tersebut menjadi hewan coba dalam penelitian maka perlu memperhatikan *ethical clearance* dalam memperlakukan hewan tersebut. Hal ini dikarenakan tikus juga merupakan bagian ciptaan dari Allah SWT, sehingga harus diperlakukan sesuai dengan kode etik yang sudah ada.

Klasifikasi tikus putih (*Rattus norvegicus*) menurut Jasin (1984) dan Boolation (1991) adalah sebagai berikut:

Kingdom	: Animalia
Phylum	: Chordata
Sub phylum	: Vertebrata
Classis	: Mammalia
Ordo	: Rodentia
Famili	: Muridae
Genus	: Rattus
Spesies	: <i>Rattus norvegicus</i> L.

Tikus putih (*Rattus norvegicus*) merupakan salah satu hewan percobaan di laboratorium. Hewan ini dapat berkembang biak secara cepat, dan

dalam jumlah yang cukup besar. Tikus putih ini berbeda dengan mencit, karena hewan ini memiliki ukuran tubuh yang lebih besar daripada mencit. Dua sifat yang membedakan tikus dari hewan percobaan lain adalah tikus tidak mudah muntah karena struktur anatomi yang tidak lazim ditempat esophagus bermuara ke dalam lambung dan tidak memiliki kantung empedu. Saat umur 2 bulan berat badan tikus dapat mencapai 200-300 gram. Berat badan tersebut dapat juga mencapai 500 gram, dengan ukuran yang relatif besar, tikus putih mudah dikendalikan atau dapat diambil darahnya dalam jumlah yang relatif besar pula (Kusumawati, 2004). Tikus diberikan makan sebanyak 40 mg/hari/tikus (Murwani dkk., 2006).

2.5 Buah Belimbing Wuluh (*Averhoa bilimbi*)

Salah satu bentuk ciptaan Allah yang ada di bumi ini adalah diciptakannya berbagai macam tumbuh-tumbuhan yang sangat bermanfaat bagi semua hamba-NYA khusus nya bagi manusia sebagaimana di jelaskan pada surat Asy-Syu'araa' ayat 7 disebutkan:

أَوَلَمْ يَرَوْا إِلَى الْأَرْضِ كَمْ أَنْبَتْنَا فِيهَا مِنْ كُلِّ زَوْجٍ كَرِيمٍ ﴿٧﴾

Artinya: *Dan Apakah mereka tidak memperhatikan bumi, berapakah banyaknya Kami tumbuhkan di bumi itu pelbagai macam tumbuh-tumbuhan yang baik (Qs. Asy-Syu'araa'/26: 7).*

Lafadh *رَوْجٍ كَرِيمٍ* pada ayat ini menjelaskan bahwa Allah SWT telah menumbuhkan berbagai macam tumbuhan yang baik yang dapat diambil manfaatnya, baik untuk dimakan maupun dijadikan obat dalam dunia kesehatan.

Ayat tersebut juga menjelaskan bahwa tumbuhan yang beraneka ragam secara morfologi memiliki gambaran yang unik tersendiri, morfologi tumbuhan tidak hanya menguraikan bentuk dan susunannya tumbuh-tumbuhan saja, tetapi juga menentukan fungsi masing-masing bagian dalam kehidupan tumbuhan dan susunan yang sedemikian itu. Maha besar Allah SWT yang menciptakan keanekaragaman dunia tumbuhan dengan berbagai perbedaan dan persamaannya, ada tumbuhan yang sama sekali berbeda dengan tumbuhan lain, ada yang mirip tetapi berbeda, ada yang sedikit perbedaan dan banyak persamaannya (Rossidy, 2008).

Dari ayat ini dapat dipelajari bahwa segala sesuatu yang datang dari Allah mendatangkan manfaat tidak ada yang sia-sia, dan apa yang telah di datangkan Allah diharapkan untuk semua makhluk bersyukur terutama adalah manusia harus selalu bersyukur.

2.5.1 Taksonomi

Buah belimbing adalah nama Melayu untuk jenis tanaman buah dari keluarga *Oxalidaceae*, marga *Averrhoa*. Tanaman belimbing dibagi menjadi dua jenis, yaitu belimbing manis (*Averrhoa carambola*) dan belimbing asam (*Averrhoa bilimbi*) atau lazim disebut belimbing wuluh. Klasifikasi ilmiah untuk belimbing wuluh adalah sebagai berikut (Tjitrosoepomo, 2000):

Kingdom	: Plantae
Divisi	: Spermatophyta
Sub-divisi	: Angiospermae
Kelas	: Dicotyledoneae
Ordo	: Oxalidales
Famili	: Oxalidaceae
Genus	: <i>Averrhoa</i>
Spesies	: <i>Averrhoa bilimbi</i> L.

2.5.2 Morfologi

Belimbing wuluh merupakan tanaman yang dapat berbuah sepanjang tahun. Tinggi pohon dapat mencapai 5-10 m. Batang utama pendek, bergelombang dan bercabang rendah. Daunnya majemuk, menyirip berselang-seling dengan jumlah 21-45 pasang anak daun. Buah bergerombol berbentuk silinder agak pentagonal dengan panjang 5-10 cm dengan bobot sekitar 20 gram. Buah pertama muncul setelah tanaman berumur 4 sampai 5 tahun. Buah belimbing wuluh mengandung banyak air dan rasanya asam segar. Buah muda berwarna hijau dengan sisa kelopak bunga menempel di ujungnya ketika masak berwarna kuning atau kuning pucat (Subhadrabandhu, 2001).



Gambar 2.3. Tanaman Belimbing wuluh

Sumber : <http://www.toptropicals.com>

2.5.3 Kandungan Kimia Belimbing Wuluh (*Averhoa bilimbi*)

Zakaria *et al.* (2007) melaporkan bahwa buah belimbing wuluh mengandung golongan senyawa oksalat, minyak menguap, fenol, flavonoid dan pektin. Susunan kimia yang terkandung dalam belimbing wuluh yaitu asam amino, asam sitrat, fenolat, ion kalium, gula serta vitamin dan mineral, juga terdiri dari serat, abu dan air (Ikram *et al.*, 2009). Menurut Carangal *et al.*, (1961) melaporkan bahwa belimbing wuluh mengandung senyawa asam organik yang ditampilkan pada Tabel 2.1.

Tabel 2.1. Kandungan Senyawa Organik pada Buah Belimbing Wuluh

Asam Organik	Satuan	Jumlah
Asam Asetat	mEq/100 g total padatan	1,6-1,9
Asam Sitrat	mEq/100 g total padatan	92,6-133,8
Asam Format	mEq/100 g total padatan	0,4-0,9
Asam Laktat	mEq/100 g total padatan	0,4-1,2
Asam Oksalat	mEq/100 g total padatan	5,5-8,9

Sumber : Carangal *et al.* (1961)

Tabel 2.2 Kandungan Zat Gizi Belimbing Wuluh (per 100 g bahan segar)

Zat Gizi	Satuan	Jumlah
Berat Dapat Dimakan	%	100,00
Air	%	93,00
Energi	Kalori	32,00
Protein	g	0,40
Lemak	g	-
Karbohidrat	g	7,00
Serat	g	0,60
Abu	g	0,30
Kalsium (Ca)	Mg	3,40
Fosfor (P)	Mg	11,10
Zat Besi (Fe)	Mg	0,40
Natrium (Na)	Mg	4,00
Kalium (K)	Mg	148,00
Vitamin A	SI	-
Tiamin (Vitamin B1)	Mg	0,01
Riboflavin (Vitamin B2)	Mg	0,02
Asam Askorbat (Vitamin C)	Mg	25,00

Sumber : Direktorat Gizi Departemen Kesehatan RI (1996)

Belimbing wuluh merupakan buah yang memiliki keunggulan kandungan kimia sebagai antioksidan alami dan penghambat produksi nitrooksida (NO) (Abas *et al.*, 2006). Ekstrak buah belimbing wuluh memiliki daya inhibisi

pembentukan nitrooksida sebesar $22,3\% \pm 4,01\%$. Belimbing wuluh tergolong sebagai buah yang memiliki aktivitas antioksidan yang kuat (Abas *et al.*, 2006). Belimbing wuluh memiliki kandungan fenol sebanyak $1261,63 \pm 31,41$ mg GAE/100 g dan memiliki nilai aktivitas antioksidan sebesar $91,89\% \pm 0,01\%$ (Ikram *et al.*, 2009).

Ekstrak buah *Averrhoa blimbi* L. mengandung flavonoid, triterpenoid, dan saponin. Daun, buah, dan batang *Averrhoa blimbi* L. mengandung saponin dan flavonoid, di samping itu daunnya juga mengandung tanin dan batangnya mengandung alkalosida dan polifenol (Depkes RI, 2010).

a. Flavonoid

Flavonoid merupakan agen antidiabetes yang potensial karena flavonoid menggunakan beberapa kerja yang bersifat *insulinomimetic* dan antihiperlikemik yang memiliki efek untuk memperbaiki kondisi penderita diabetes melitus. Flavonoid merupakan senyawa seperti fenol yang dimiliki oleh banyak tanaman sebagai inhibitor glukosidase. Glukosidase inhibitor merupakan agen potensial untuk terapi Diabetes Melitus karena glukosidase mempengaruhi proses biologis secara relevan (Pereira, 2011). Enzim glukosidase berlokasi di *brush border* di dalam usus halus dan dibutuhkan untuk pemecahan karbohidrat sebelum diserap sebagai monosakarida. Inhibitor alfa-glukosidase menunda absorpsi dari karbohidrat yang didapatkan dari makanan, sehingga mengurangi kadar glukosa dalam darah setelah makan (Havsteen, 2002). Berdasarkan hal ini, jelas bahwa flavonoid dapat bertindak melalui beberapa jaringan untuk meregulasi homeostasis serum glukosa (Herry, 2006).

Flavonoid bersifat protektif terhadap kerusakan sel β sebagai penghasil insulin serta dapat meningkatkan sensitivitas insulin. Antioksidan dapat menekan apoptosis sel beta dengan cara menghambat infiltrasi serta kemudian menetralkan oksigen radikal bebas atau sitokin yang menghancurkan sel beta (Kaneto, 1999). Flavonoid mampu menghentikan reaksi autoimun akibat serangan sel-sel inflamator (limfosit mononuklear) dan meningkatkan ketahanan sel sehingga mampu melakukan proses penyembuhan terhadap infeksi. Kondisi tersebut mendukung proses terjadinya perbaikan jaringan dan pembentukan kembali sel-sel beta yang baru sehingga insulin dapat diproduksi kembali untuk mengendalikan kadar glukosa darah yang tinggi. Selain itu proses glikogenolisis dan glukoneogenesis dari hasil mobilisasi cadangan glikogen, lemak dan protein menurun. Akibatnya terjadi kerjasama yang seimbang antara glukagon dan insulin dalam metabolisme karbohidrat untuk mengendalikan kadar glukosa darah dalam keadaan seimbang (Shofia dkk, 2013).

Senyawa flavanoid biasanya ditemukan di dalam sayuran dan buah-buahan yang berfungsi memberi efek antioksidan. Sebagai antioksidan, flavanoid dapat menghambat penggumpalan keping-keping sel darah, merangsang produksi nitrit oksida yang dapat melebarkan (relaksasi) pembuluh darah, dan juga menghambat pertumbuhan sel kanker. Disamping berpotensi sebagai antioksidan dan penangkap radikal bebas (*free radical scavenger*), flavanoid juga memiliki beberapa sifat seperti hepatoprotektif, antitrombotik, anti inflamasi dan antivirus. Senyawa flavanoid ini memiliki afinitas yang sangat kuat terhadap ion Fe (Fe diketahui dapat mengkatalisis beberapa proses yang menyebabkan terbentuknya

radikal bebas). Aktifitas antiperoksidatif flavanoid ditunjukkan melalui potensinya sebagai pengkelat Fe (Winarsi, 2007).

b. Saponin

Saponin merupakan senyawa kimia yang banyak terdapat pada tanaman. Strukturnya terdiri dari aglycone (triterpene atau steroid) dan gugus glukosa. Saponin memiliki banyak fungsi biologi dan farmakologi diantaranya sebagai hemolisa, kardiotonik, hipoglikemik, hipokolesterolemik, modulator imun, hepatoproteksi, antioksidan, dan antikardiogenik. Saponin dimetabolisme di dalam tubuh oleh mikroflora yang berada di usus halus dan metabolitnya akan diabsorpsi lewat gastrointestinal kemudian bekerja secara sistemik. Saponin berfungsi sebagai antihiperglikemik adalah triterpene saponin dengan mekanismenya yaitu untuk mencegah pengosongan lambung dan mencegah peningkatan uptake glukosa pada *brush border* membran di intestinal. Selain itu saponin juga bekerja untuk mencegah penyerapan glukosa dengan cara mencegah transport glukosa menuju *brush border intestinal* di usus halus yang merupakan tempat penyerapan glukosa.

2.6 Nekrosis

Nekrosis merupakan salah satu pola dasar kematian sel. Nekrosis terjadi setelah suplai darah hilang atau setelah terpajan toksin dan ditandai dengan pembengkakan sel, denaturasi protein dan kerusakan organel. Hal ini dapat menyebabkan disfungsi berat jaringan (Kumar; Cotran & Robbins, 2007).

Nekrosis adalah kematian sel dan kematian jaringan pada tubuh yang hidup. Nekrosis dapat dikenali karena sel atau jaringan menunjukkan perubahan-

perubahan tertentu baik secara makroskopis maupun mikroskopis. Secara makroskopis jaringan nekrotik akan tampak keruh (*opaque*), tidak cerah lagi, berwarna putih abu-abu. Sedangkan secara mikroskopis, jaringan nekrotik seluruhnya berwarna kemerahan, tidak mengambil zat warna hematoxilin, sering pucat (Pringgoutomo, 2002).

Gambaran morfologik nekrosis merupakan hasil dari digesti enzimatik dan denaturasi protein yang terjadi secara bersamaan. Digesti enzimatik oleh enzim hidrolitik dapat berasal dari sel itu sendiri (autolisis) dapat juga berasal dari lisosom sel radang penginvansi (heterolisis) (Kumar; Cotran & Robbins, 2007).

Gambaran mikroskopik yang terjadi ketika suatu sel mengalami nekrosis dapat dilihat pada (Lestari, 2011):

a. Nukleus

Pada nekrosis, perubahan terutama terletak pada inti. Memiliki tiga pola, yaitu:

1. Piknosis

Nukleus terlihat lebih bundar, ukuran lebih kecil dan gelap

2. Karioreksis

Nukleus mengalami fragmentasi menjadi kecil dan tersebar.

3. Kariolisis

Nukleus lisis, tidak terlihat sehingga rongga kosong dibatasi membran nukleus disebut ghost.

- b. Sitoplasma : berwarna asidofilik, struktur tidak jelas, jika berkelanjutan, tidak terlihat garis besar struktur histologi sel, dan tidak terlihat adanya pewarnaan

2.7 Ekstraksi

Pembuatan sediaan ekstrak dimaksudkan agar zat yang berkhasiat yang terdapat di simplisia terdapat dalam bentuk yang mempunyai kadar yang tinggi dan hal ini memudahkan zat berkhasiat diatur dosisnya. Proses ekstraksi terdiri dari dua fase yaitu fase pencucian dan fase ekstraksi. Sedangkan metode dasar penyarian yang dapat digunakan antara lain (Anief, 1997):

1. Maserasi: Dilakukan dengan cara merendam bubuk simplisia ke dalam cairan yang digunakan sebagai penyari selama beberapa hari di dalam suhu kamar dan harus dihindarkan dari sinar matahari.
2. Perklorasi: Dilakukan dengan cara mengalirkan penyari melalui serbuk simplisia yang telah dibasahi.
3. Soxhletasi: Dilakukan secara berkesinambungan. Pertama-tama cairan penyari dipanaskan sampai dengan menguap, kemudian uap penyari tersebut akan terkondensasi menjadi molekul-molekul air oleh pendingin balik dan turun lalu menyari simplisia yang ada di dalam klongsong dan selanjutnya masuk ke dalam labu alas bulat setelah melewati pipa sifon.
4. Destilasi Uap: Banyak digunakan untuk ekstraksi terhadap minyak-minyak esensial dari sampel tanaman. Metode destilasi uap ini, diperuntukkan untuk menyari simplisia yang mengandung minyak menguap atau

mengandung komponen kimia yang mempunyai titik didih tinggi pada tekanan udara normal

Pemilihan terhadap metode tersebut disesuaikan dengan kepentingan dalam memperoleh sari yang baik (Ansel, 1989). Metode ekstraksi yang digunakan dalam penelitian ini adalah metode maserasi. Alasan pemilihan metode ekstraksi maserasi karena mempunyai banyak keuntungan dibandingkan dengan metode ekstraksi lainnya. Keuntungan utama metode ekstraksi maserasi yaitu, prosedur dan peralatan yang digunakan sederhana, metode ekstraksi maserasi tidak dipanaskan sehingga bahan alam tidak menjadi terurai. Ekstraksi dingin memungkinkan banyak senyawa terekstraksi, meskipun beberapa senyawa memiliki kelarutan terbatas dalam pelarut ekstraksi pada suhu kamar. Maserasi sampel dilakukan dengan menggunakan pelarut etanol 96% karena sifatnya yang mampu melarutkan hampir semua zat, baik yang bersifat polar, semi polar, dan non polar (Arifin *et al.*, 2006).

BAB III

METODE PENELITIAN

3.1 Rancangan Penelitian

Penelitian pengaruh ekstrak buah belimbing wuluh (*Averhoa bilimbi*) terhadap kadar glukosa darah dan histologi pankreas tikus (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi streptozotocin ini merupakan penelitian eksperimental menggunakan Rancangan Acak Lengkap (RAL) dengan 5 perlakuan 4 ulangan. Perlakuan yang digunakan adalah tikus kontrol negatif (normal), tikus kontrol positif (diabetes tanpa pemberian ekstrak buah belimbing wuluh), dan tikus diabetes yang diberi ekstrak buah belimbing wuluh dengan 3 dosis berbeda.

3.2 Variabel Penelitian

Variabel yang digunakan dalam penelitian ini adalah sebagai berikut:

- a. Variabel bebas: ekstrak buah belimbing wuluh (*Averhoa bilimbi*) dengan dosis yang berbeda 250mg/kgBB, 500mg/kgBB, dan 750mg/kgBB.
- b. Variabel terikat: variabel yang diukur adalah kadar glukosa darah dan histologi pankreas.
- c. Variabel kontrol: jenis tikus putih (*Rattus norvegicus*), jenis kelamin, umur dan berat badan tikus yang diberi makan pellet dan diberi minum secara *ad libitum*.

3.3 Tempat dan Waktu Penelitian

Penelitian ini dilaksanakan pada bulan September 2017 sampai November 2017 yang bertempat dilaboratorium Fisiologi Hewan Jurusan Biologi Fakultas Sains dan Teknologi Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang.

3.4 Populasi dan Sampel

Hewan coba yang digunakan adalah tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur Strain Wistar jenis kelamin jantan, umur 2 bulan dengan berat rata-rata 150-200 gram sebanyak 20 ekor.

3.5 Alat dan Bahan

3.5.1 Alat

Alat yang digunakan pada penelitian ini antara lain kandang hewan coba (bak plastik), kawat, tempat pakan, tempat minum tikus, kertas label, glukometer (Easy Touch®), strip glukotest, objek glass, deck glass, mikrotom, kaset, parafin oven, mikropipet (100-1000 μ l), tip (blue tip), timbangan digital, erlenmeyer 50 ml, gelas ukur, beacker glass, kaca pengaduk, alat pencekok oral, spuit 1 ml.

3.5.2 Bahan

Bahan yang digunakan pada penelitian ini antara lain hewan coba berupa tikus putih (*Rattus norvegicus* L.) galur Strain wistar dengan usia 2 bulan dan berjenis kelamin jantan berat badan rata-rata 150-200 gram, streptozotocin (dilarutkan dalam 5 mmol/l buffer citrate, pH 4.5), buah belimbing wuluh

(*Averhoa bilimbi*), pakan tikus, minyak sapi, parafin, serbuk kayu, buffer sitrat pH=4,5, air PAM, formalin 10%, etanol (50%, 70%, 75%, 80%, 90%, 96%), xylene, xilol, alkohol 70%.

3.6 Prosedur Penelitian

3.6.1 Pembutan Hewan Model Diabetes Mellitus Tipe 2

3.6.1.1 Aklimatisasi Hewan Coba

Tikus diaklimatisasi di laboratorium selama 14 hari dengan pakan *ad libitum*, kemudian dibagi menjadi 2 kelompok yaitu kelompok kontrol tikus normal (tanpa kolesterol dan diabetes) dan kelompok hiperkolesterol yang nantinya akan dikondisikan menjadi tikus diabetes. Untuk menjadi hiperkolesterol tikus diberi pakan diet tinggi kolesterol (50 % kalori dari lemak) selama 30 hari. Kemudian tikus diinduksi dengan streptozotocin (dilarutkan dalam 5 mmol/l buffer citrate, pH 4.5) dengan dosis rendah berulang (*Multiple Low Dosis (MLD)*) sebesar 30 mg/kg BB sebanyak 3 kali secara intraperitoneal (i.p) (Zhang *et al*, 2008).

Tujuh hari setelah induksi streptozotocin, kelompok tikus diabetes dipuasakan selama 16-18 jam untuk diperiksa kadar glukosa darah puasa menggunakan Glukotest (Easy Touch (R)). Tikus diabetes dengan kriteria kadar gula darah puasa ≥ 200 mg/dl (Hasibuan *et al*. 2016) dibagi menjadi tiga kelompok perlakuan, yaitu K+ (kontrol positif), P1 (ekstrak buah belimbing wuluh dosis 250 mg/kgBB), P2 (ekstrak buah belimbing wuluh 500 mg/kgBB), P3 (ekstrak buah belimbing wuluh dosis 750 mg/kgBB).

3.6.1.2 Prosedur Pembuatan Tikus Model Diabetes Mellitus Tipe 2

1. Dipersiapkan hewan uji dengan cara diadaptasi pada kondisi laboratorium tempat penelitian, dilakukan selama 14 hari dan diberi pakan normal dan minum *ad-libitum*, tikus ditempatkan pada ruangan dengan suhu 22-25⁰C dan siklus terang gelap 12/12 jam. Tikus diberi pakan normal berupa BR-1.
2. Hewan uji (kecuali kontrol negatif) diberi perlakuan pakan diet tinggi lemak (*High Fat Diet*) dan minum *ad-libitum* selama 30 hari setelah aklimatisasi, setiap tikus mendapatkan 40 gram pakan diet tinggi lemak, setelah 30 hari pemberian diet tinggi lemak, tikus dipuasakan semalam.
3. Tiap satu minggu sekali hewan coba di cek kadar glukosa darahnya. Pengukuran glukosa darah menggunakan alat *Blood Glucose Tes Meter (GlucoDr)*. Alat diset kodenya sesuai dengan kode GlucoDrTM Test Strip yang digunakan, selanjutnya darah dari ekor tikus diteteskan pada strip yang terhubung, kemudian dibiarkan selama 6 detik dan dibaca skala yang terlihat pada layar, dimana satuan skala pengukuran yang terbaca mg/dl. Sebelum dilakukan pengambilan darah, tikus dipuasakan selama 8 jam, karena kadar glukosa darah yang diukur adalah kadar glukosa darah puasa ≥ 200 mg/dl (Hasibuan *et al.*, 2016).
 - a. Hewan uji kadar glukosa darah <200 mg/dl dipisahkan dari populasi sampel.
 - b. Hewan uji yang glukosa darahnya >200 mg/dl dikelompokkan secara acak menjadi 3 kelompok. Masing-masing kelompok terdiri dari 4 ekor tikus putih.

4. Hewan uji (kecuali kontrol negatif) diinduksi streptozotocin (STZ) secara intraperitoneal dengan dosis rendah yaitu 30 mg/kgBB dalam 0,1 *citrate-buffered saline* pH 4,5 pada hari pertama diminggu ke-10 dan 11 pemberian diet tinggi lemak. Tikus diposisikan menghadap ke arah atas sehingga terlihat bagian abdomennya. Pada bagian atas abdomen tikus disemprot dengan etanol 70%, kemudian kulit dicubit hingga terasa bagian ototnya, jarum dimasukkan pada bagian abdomen dan dicoba digerakkan, apabila terasa berat maka sudah masuk pada daerah intraperitoneal. Setelah yakin pada daerah intraperitoneal, maka STZ segera dimasukkan secara perlahan. Selanjutnya abdomen tikus disemprot dengan etanol 70% kembali.
5. Setelah 5 hari dari pemberian STZ dilakukan tes toleransi glukosa darah untuk membuktikan keberhasilan pembuatan hewan coba model diabetes mellitus tipe 2.

3.6.1.3 Perlakuan High Fat Diet (HFD)

Pembuatan tikus model diabetes mellitus tipe 2 diawali dengan pembuatan model tikus hyperlidemia dengan pemberian *High Fat Diet* (HFD) merujuk dari penelitian Zhang *et al.*, (2008) dengan komposisi pakan minyak sapi kemudian ditimbang hingga mencapai 400 gram dan dicampur dengan pakan BR 1 sebanyak 800 gram, diberikan ke masing-masing tikus sebanyak 40 gram per hari.

3.6.1.4 Pembuatan Streptozotocin (STZ)

Pembuatan larutan streptozotocin dilakukan dengan menimbang 180 mg sediaan streptozotocin (STZ) dan dilarutkan ke dalam 6 ml aquabides dengan pH 4,5 kemudian divortex hingga homogen. Selanjutnya diukur pH larutan, jika

kurang dari 4 maka ditambah dengan larutan NaOH, dan sebaliknya jika ph lebih dari 4 ditambah dengan asam sitrat hingga ph mencapai 4.

3.6.2 Pemberian Terapi Ekstrak Buah Belimbing Wuluh (*Averhoa bilimbi*)

3.6.2.1 Penentuan Dosis

Ekstrak Belimbing wuluh untuk pengobatan dalam penelitian ini diberikan secara oral dengan dosis: 250 mg/kgBB, 500 mg/kgBB, dan 750 mg/kgBB. Perhitungan dosis terlampir pada lampiran 8.

3.6.2.2 Pembuatan Sediaan larutan Na CMC 0,5%

Sediaan larutan Na CMC 0,5% dibuat dengan menaburkan 500 mg Na CMC ke dalam 10 ml aquadest panas, kemudian dibiarkan selama kurang lebih 15 menit sampai berwarna bening dan berbentuk menyerupai gel. Selanjutnya diaduk hingga menjadi massa yang homogen dan diencerkan dalam labu ukur dengan aquadest hingga volume 100 ml.

3.6.2.3 Pembuatan Ekstrak Buah Belimbing Wuluh (*Averhoa bilimbi*)

Sebanyak 3 kg buah belimbing wuluh dicuci bersih dan diangin-anginkan sehingga kering, diiris tipis dan direndam etanol 96% dengan perbandingan 1:2 selama 3 x 24 jam di dalam wadah tertutup. Kemudian larutan ekstrak buah belimbing wuluh disaring menggunakan corong buchner. Ekstrak yang diperoleh dipekatkan dengan menggunakan rotary evaporator pada suhu 60°C sampai diperoleh ekstrak kental agar kandungan yang terdapat didalam buah belimbing wuluh tidak hilang. Pembuatan ekstrak dengan metode maserasi mengacu pada penelitian Arief (1997).

Ekstrak buah belimbing wuluh (*Averhoa bilimbi*) dengan dosis berbeda yang sudah ditentukan, dilarutkan dengan Na CMC 0,5% diberikan secara oral sebanyak 2,5 ml/ tikus setiap hari. Pemberian dilakukan selama 30 hari dari minggu ke-13 sampai minggu ke 17 dengan perlakuan sebagai berikut:

Dalam penelitian terdapat 6 kelompok perlakuan meliputi:

- a. Kelompok K (-): Tikus sehat (Normal)
- b. Kelompok K (+): Diinjeksi streptozotocin dan tanpa pemberian ekstrak
- c. Perlakuan P1 : Diberi ekstrak buah belimbing wuluh dosis 250 mg/kgBB + Na CMC 0,5%
- d. Perlakuan P2: Diberi ekstrak buah belimbing wuluh secara peroral dosis 500 mg/kg BB + Na CMC 0,5%.
- e. Perlakuan P3 : Diberi ekstrak buah belimbing wuluh secara dosis 750 mg/kg BB + Na CMC 0,5%.

3.7 Analisis Data

3.7.1 Pengukuran Kadar Glukosa Darah

Sebelum dan sesudah perlakuan pemberian ekstrak buah belimbing wuluh (*Averhoa bilimbi*), dilakukan pengukuran kadar glukosa darah sebelum dan sesudah perlakuan. Pengukuran kadar darah dilakukan menggunakan glukometer dengan prosedur sebagai berikut:

- a. Persiapan glukometer, strip dipersiapkan untuk mengukur.

- b. Pengambilan sampel darah, tikus diletakkan pada sungkup, ekor tikus dipegang, diurut, dan diberi alkohol. Kemudian ujung ekor dipotong, darah diambil dan diteteskan pada *strip glukotest*. Hasil penghitungan kadar glukosa darah yang terbaca pada glukometer dicatat sebagai data.

Data hasil pengamatan kadar glukosa darah tikus (*Rattus norvegicus*) sebelum dan sesudah pemberian ekstrak buah belimbing wuluh (*Averhoa bilimbi*) selanjutnya dianalisis menggunakan ANKOVA (*Analysis of Covariance*). Apabila terdapat perbedaan dilanjutkan dengan uji duncan.

3.7.2 Pengamatan Histologi Pankreas

Pengamatan berikutnya dilakukan untuk mengetahui pengaruh pemberian ekstrak buah belimbing wuluh terhadap histologis pulau langerhans pankreas tikus. Pengamatan dilakukan melalui penghitungan tingkat kerusakan organ dengan 3 bidang pandang dalam setiap preparat menggunakan milimeter block dengan cara meletakkan milimeter block pada bahan transparan yang tipis pada alas wadah tempat obyek. Dengan melihat posisi obyek tersebut dalam milimeter block, kita dapat mengetahui ukuran (panjang, lebar, luas) obyek yang diamati. Setiap ulangan dalam satu perlakuan terdiri atas 4 preparat. Selanjutnya tingkat kerusakan organ dinilai menggunakan skoring atau penilaian sebagaimana yang dilakukan oleh Permatasari (2014).

Untuk mengetahui pengaruh pemberian ekstrak buah belimbing wuluh (*Averhoa bilimbi*) terhadap histologi pankreas tikus (*Rattus norvegicus*), data hasil

pengamatan kemudian di analisis statistik menggunakan ANAVA (*Analysis of Variance*). Apabila terdapat perbedaan dilanjutkan dengan uji duncan.

Tabel 2.3 Acuan skoring atau penilaian pada pulau langerhans pankreas tikus yang diamati secara histologis

Skor	Pulau langerhans pankreas
1	Tidak terdapat kerusakan
1,5	Kerusakan pada tahap piknosis mencapai $\leq \frac{1}{2}$ luas lapang pandang
2	Kerusakan pada tahap piknosis mencapai $> \frac{1}{2}$ luas lapang pandang
2,5	Kerusakan pada tahap karioeksis mencapai $\leq \frac{1}{2}$ luas lapang pandang
3	Kerusakan pada tahap karioeksis mencapai $> \frac{1}{2}$ luas lapang pandang
3,5	Kerusakan pada tahap kariolisis mencapai $\leq \frac{1}{2}$ luas lapang pandang
4	Kerusakan pada tahap kariolisis mencapai $> \frac{1}{2}$ luas lapang pandang
4,5	Kerusakan nekrosis (ditandai dengan hilangnya inti) dan terbentuk vakuola ditengah pulau langerhans.

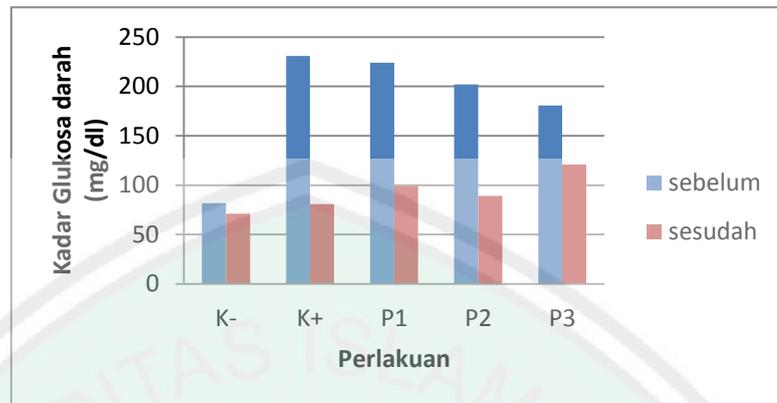
BAB IV

HASIL DAN PEMBAHASAN

Penelitian tentang pengaruh ekstrak buah belimbing wuluh (*Averhoa bilimbi*) terhadap kadar glukosa darah dan histologi pankreas tikus (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi streptozotocin dilakukan selama 30 hari. Pengamatan dilakukan dengan cara mengukur kadar glukosa darah sebelum dan sesudah perlakuan dan menghitung sel pankreas. Hasil penelitian pengaruh pemberian ekstrak buah belimbing wuluh terhadap kadar glukosa darah tikus dan histologi pankreas tikus yang diinduksi streptozotocin dapat diuraikan di bawah ini:

4.1 Pengaruh Pemberian Ekstrak Buah Belimbing Wuluh Terhadap Kadar Glukosa Darah Tikus yang Diinduksi Streptozotocin

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan diperoleh data dari hasil pengukuran kadar glukosa darah tikus (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi streptozotocin sebelum dan sesudah pemberian ekstrak buah belimbing wuluh (*Averhoa bilimbi*). Data hasil perhitungan kadar glukosa darah sebelum dan sesudah pemberian ekstrak buah belimbing wuluh (*Averhoa bilimbi*) dapat dilihat pada diagram batang di bawah ini:



Gambar 4.1 Rerata perubahan kadar glukosa darah (mg/dl) sebelum dan sesudah pemberian ekstrak buah belimbing wuluh (*Averhoa bilimbi*) selama 21 hari. K-: kontrol negatif; K+: kontrol positif; P1: dosis 250mg/kgBB; P2: dosis 500mg/kgBB; P3: dosis 750 mg/kgBB.

Pada gambar 4.1 menunjukkan penurunan glukosa darah sebelum dan sesudah perlakuan dengan rerata sebelum perlakuan P1 (dosis 250 mg/KgBB) yaitu 223,89 mg/dl menurun menjadi 99,41 mg/dl, begitu juga dengan perlakuan P2 (dosis 500 mg/KgBB) dengan nilai rerata 201,97 mg/dl menurun menjadi 89,30 mg/dl, dan pada perlakuan P3 (dosis 750 mg/KgBB) juga terjadi penurunan dengan rerata awal 180,81 mg/dl menjadi 120,86 mg/dl. Data yang diperoleh selanjutnya diuji dengan menggunakan analisis kovarian (ankova) yang dilakukan untuk mengoreksi atau membandingkan pengaruh sebelum dan sesudah perlakuan dengan ekstrak buah belimbing wuluh terhadap kadar glukosa tikus. Hasil ankova dengan taraf signifikan 5% menunjukkan bahwa pemberian ekstrak buah belimbing wuluh (*Averhoa bilimbi*) memberikan hasil yang signifikan dalam menurunkan kadar glukosa darah tikus diabetes, dapat dilihat di tabel 4.1

Tabel 4.1 Ringkasan ankova pada taraf 5% tentang pengaruh ekstrak buah belimbing wuluh terhadap kadar glukosa darah tikus (mg/dl)

SK	Db	JK	KT	F _{hit}	Sig
Perlakuan	4	5126,963	1281,741	8,674	,001
Galat	14	2068,778	147,770		
Total	20	178933,890			

Keterangan: $\alpha = 5\%$

Hasil uji statistik pada tabel 4.1 menunjukkan terdapat nilai $p = 0.001$, berarti alpha 5% dapat disimpulkan bahwa ada pengaruh ekstrak buah belimbing wuluh terhadap penurunan kadar glukosa darah maka dilakukan uji lanjut dengan uji jarak duncan pada $\alpha 5\%$. Uji duncan ini dilakukan karena data yang ada yakni data kadar glukosa darah memiliki koefisien keragaman 31% sebagaimana yang telah dikemukakan oleh Hanafiah (2014), jika KK besar (minimal 10% pada kondisi homogen atau minimal 20% pada kondisi heterogen), maka uji lanjut yang digunakan adalah uji duncan, karena uji ini dapat dikatakan paling teliti. Berdasarkan uji duncan 5% maka didapatkan notasi seperti pada tabel 4.2 di bawah ini:

Tabel 4.2 Ringkasan uji duncan tentang pengaruh ekstrak buah belimbing wuluh terhadap kadar glukosa darah (mg/dl) terkoreksi tikus (*Rattus norvegicus*) pada taraf 5%

Perlakuan	Rerata \pm SD	Notasi Duncan 5%
K-	81,77 \pm 9,35	a
P3	180,81 \pm 23,70	b
P2	207,91 \pm 22,22	bc
P1	223,89 \pm 23,36	c
K+	230,62 \pm 24,59	c

Duncan 5% = 0,15

Keterangan:

Notasi huruf yang berbeda pada kolom yang sama menunjukkan bahwa terdapat perbedaan kadar glukosa darah antar kelompok perlakuan.

Berdasarkan tabel 4.2 menunjukkan bahwa pada perlakuan P1 tidak berbeda nyata dengan perlakuan K+ dan perlakuan P2. Akan tetapi berbeda pengaruhnya dengan perlakuan P3 dan K-, begitu juga dengan perlakuan P2 menunjukkan pengaruh yang tidak berbeda dengan K+ , perlakuan P1 dan P3. Akan tetapi berbeda pengaruhnya dengan perlakuan K-.

Dari rerata pada tabel 4.2 menunjukkan bahwa pada perlakuan P1 mampu untuk menurunkan kadar glukosa darah tikus, begitu juga dengan perlakuan P2 masih belum efektif untuk menurunkan kadar glukosa darah tikus karena penurunannya masih rendah. Berbeda dengan perlakuan P3 yang menunjukkan bahwa perlakuan P3 mampu menurunkan kadar glukosa darah mendekati kontrol negatif dengan rerata yang ditunjukkan yaitu 180,81 mg/dl. Dilihat dari beberapa dosis yang diberikan menunjukkan bahwa semakin rendah dosis yang diberikan

penurunan kadar glukosa darah yang ditunjukkan semakin rendah. Hal ini berarti jika dosis yang diberikan terlalu rendah maka respon suatu penyakit terhadap obat tersebut akan lambat. Hasil ini sesuai dengan pernyataan Cohen (1991) bahwa bila dosis yang diberikan terlalu besar bagi pasien, maka dapat menyebabkan efek toksik (keracunan) dan bahkan bisa menyebabkan kematian. Sedangkan apabila dosisnya terlalu kecil, maka efek terapi (penyembuhan) dari obat tersebut tidak tercapai. Hal tersebut sesuai dengan firman Allah SWT dalam Qs. Al-Qamar (54) 49:

إِنَّا كُلَّ شَيْءٍ خَلَقْنَاهُ بِقَدَرٍ

Artinya: *Sesungguhnya kami menciptakan segala sesuatu menurut ukuran (Qs. Qamar : 49).*

Lafadz “بِقَدَرٍ” yang berarti “ukuran” menunjukkan bahwa segala sesuatu yang ada di muka bumi ini diciptakan oleh Allah SWT menurut ukuran masing-masing, hal tersebut telah diatur untuk kebaikan manusia (Shihab, 2002). Oleh karena itu, dalam suatu pengobatan dibutuhkan dosis yang tepat untuk mengobati suatu penyakit, tidak terlalu rendah dan juga tidak terlalu tinggi. Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan menunjukkan bahwa perlakuan P3 merupakan dosis yang efektif untuk menurunkan kadar glukosa darah pada tikus karena rata-rata yang ditunjukkan yaitu 180,81 mg/dl mendekati kadar glukosa normal pada tikus yaitu mg/dl. Penurunan kadar glukosa darah tersebut dimungkinkan karena adanya kandungan flavonoid yang terdapat dalam belimbing wuluh sehingga dapat menurunkan kadar glukosa darah pada tikus.

Menurut Dheer dan Bhatnagar (2010) menyatakan bahwa senyawa flavonoid yang terkandung dalam buah belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi*) diduga mempunyai kemampuan meregenerasi dan merangsang pelepasan insulin oleh sel beta pankreas. Jika sel-sel beta pankreas dapat diregenerasi maka secara otomatis sel-sel beta tersebut akan memproduksi insulin yang dapat digunakan untuk menurunkan kadar glukosa darah pada tikus. Hal ini sesuai dengan hasil penelitian yang dilakukan oleh Tende, dkk (2011) yang menyatakan bahwa flavonoid mempunyai efek hipoglikemik yang terlibat dalam menstimulasi sel β pankreas dan selanjutnya meningkatkan sekresi insulin.

Hidayati (2008) juga menyatakan bahwa flavonoid dapat menurunkan kadar glukosa darah dengan cara menghambat fosfodiesterase sehingga kadar cAMP (*cyclic- Adenosine 5-monophosphate*) dalam sel beta pankreas meningkat dan menyebabkan penutupan kanal K^+ dalam membran plasma. Keadaan ini mengakibatkan terjadinya depolarisasi membran dan membukanya kanal Ca sehingga ion Ca^{2+} masuk ke dalam sel dan menyebabkan sekresi insulin. Sekresi insulin ini terjadi karena sel-sel dalam pulau langerhans mengalami regenerasi. Insulin ini kemudian akan bekerja meningkatkan transport glukosa dari darah ke dalam sel dengan cara meningkatkan permeabilitas dari membran sel terhadap glukosa. Setelah masuk ke dalam sel, glukosa kemudian akan digunakan untuk menghasilkan energi. Pada hepar dan otot juga akan terjadi proses perubahan glukosa menjadi glikogen yang kemudian akan disimpan untuk digunakan lebih lanjut. Dengan adanya proses tersebut akan menyebabkan kadar glukosa darah dalam tubuh tikus putih dapat menurun secara perlahan-lahan (Sandhar, 2011).

Dari keterangan di atas menunjukkan bahwa buah belimbing wuluh mempunyai berbagai manfaat, salah satunya yaitu untuk menurunkan kadar glukosa darah. Salah satu bentuk ciptaan Allah yang ada di bumi ini adalah diciptakannya berbagai macam tumbuh-tumbuhan yang sangat bermanfaat bagi semua hambaNya khususnya bagi manusia sebagaimana dijelaskan pada surat Asy-Syu'araa' ayat 7 disebutkan:

أَوَلَمْ يَرْوُوا إِلَى الْأَرْضِ كَمْ أَنْبَتْنَا فِيهَا مِنْ كُلِّ زَوْجٍ كَرِيمٍ

Artinya: *Dan Apakah mereka tidak memperhatikan bumi, berapakah banyaknya Kami tumbuhkan di bumi itu berbagai macam tumbuh-tumbuhan yang baik (Qs. Asy-Syu'ara: 7)*

Lafadh “ زَوْجٍ كَرِيمٍ “ yang berarti “tumbuhan yang baik “ pada ayat ini menjelaskan bahwa Allah SWT telah menumbuhkan berbagai macam tumbuhan yang baik yang dapat diambil manfaatnya, baik untuk dimakan maupun dijadikan obat dalam dunia kesehatan. Maha besar Allah SWT yang menciptakan keanekaragaman dunia tumbuhan dengan berbagai perbedaan dan persamaannya, ada tumbuhan yang sama sekali berbeda dengan tumbuhan lain, ada yang mirip tetapi berbeda, ada yang sedikit perbedaan dan banyak persamaannya (Rossidy, 2008).

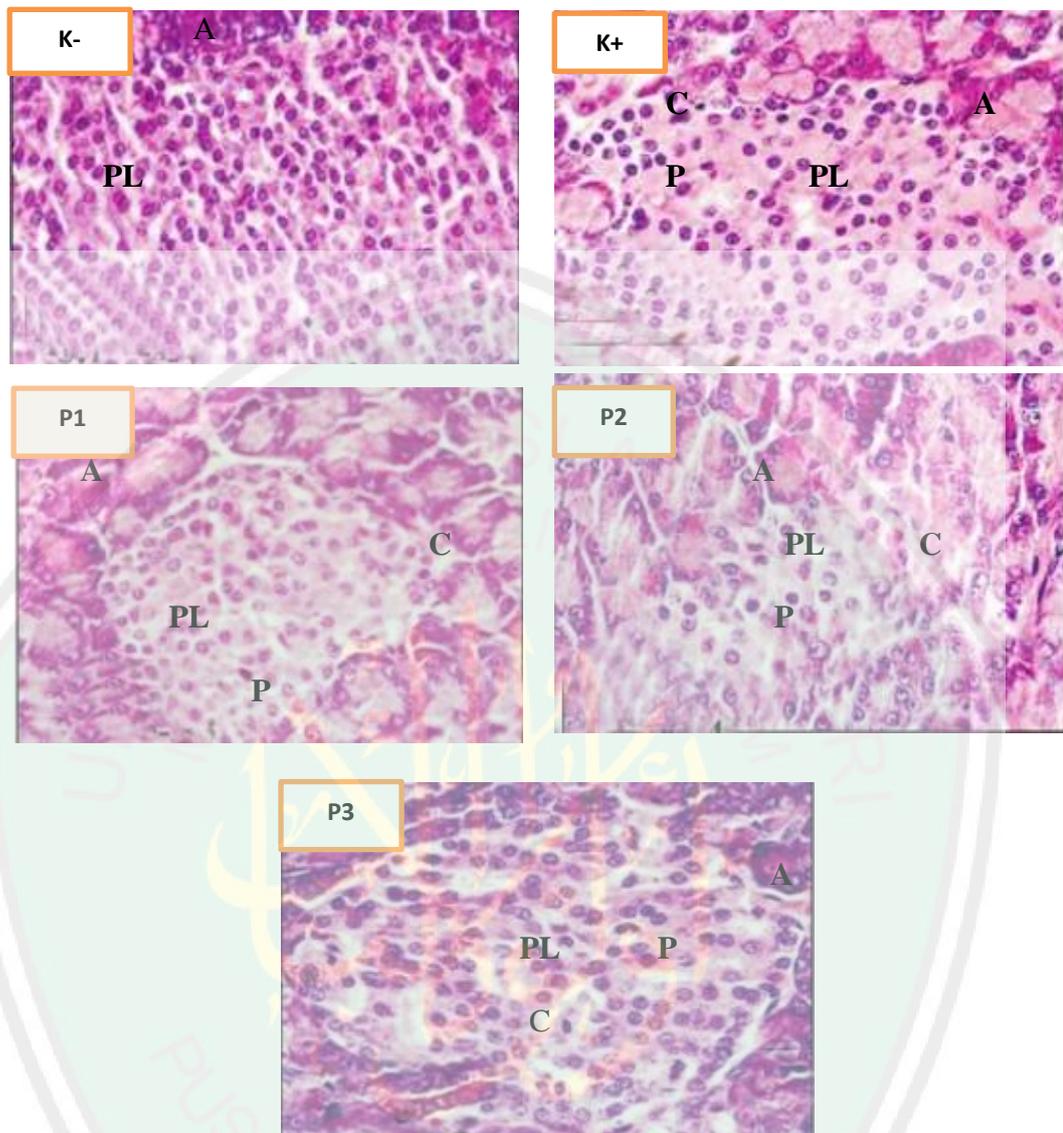
Selain flavonoid, di dalam sari belimbing wuluh juga terdapat kandungan vitamin C yang cukup tinggi yaitu sebanyak 32,55 mg/100 ml (Lim, 2012). Kandungan vitamin C tersebut juga dimungkinkan menjadi penyebab terjadinya penurunan pada kadar glukosa darah tikus. Vitamin C merupakan antioksidan non enzimatis yang memiliki peran penting dalam melindungi kerusakan sel akibat dari radikal bebas (Khitan, 2013). Penelitian sebelumnya menyebutkan bahwa

pemberian suplementasi vitamin C dapat menurunkan kadar glukosa darah puasa tikus dan HbA1c (Fadupin, 2007). Namun, mekanisme vitamin C dalam penurunan kadar glukosa darah belum diketahui secara pasti. Vitamin C disinyalir berperan dalam perlindungan terhadap kerusakan yang diakibatkan dari adanya radikal bebas. Vitamin C mengurangi toksisitas glukosa yang berkontribusi mencegah terjadinya penurunan masal sel β dan kadar insulin sehingga terjadi penurunan kadar glukosa darah (Khitani, 2013).

Berdasarkan hasil penelitian menunjukkan bahwa pemberian ekstrak buah belimbing wuluh pada perlakuan P3 merupakan dosis yang efektif yang dapat menurunkan kadar glukosa darah tikus. Hal tersebut dikarenakan kandungan flavonoid dan vitamin c yang terdapat dalam belimbing wuluh yang dapat berfungsi sebagai agen diabetes dan antioksidan pada diabetes.

4.2 Pengaruh Pemberian Ekstrak Buah Belimbing Wuluh Terhadap Histologi Pankreas Tikus Yang Diinduksi Streptozotocin

Pengamatan histologi pankreas tikus yang diinduksi streptozotocin dilakukan setelah pemberian ekstrak buah belimbing wuluh (*Averhoa bilimbi*) selama 30 hari. Pulau langerhans merupakan kumpulan kelenjar endokrin yang tersebar di seluruh organ pankreas, berbentuk seperti pulau dan banyak dilalui oleh kapiler-kapiler darah (Permatasari, 2014). Preparat histologi dibuat dengan metode blok parafin dengan pewarnaan *Hematoxylen-eosin*. Sel yang terdapat pada pulau langerhans ini terdapat empat jenis sel (alfa, beta, delta dan F). Pada pewarnaan HE, akan terlihat pulau langerhans lebih pucat dibandingkan dengan sel-sel kelenjar acinar disekelilingnya sehingga pulau langerhans mudah dibandingkan dengan. Penderita DM akan mengalami perubahan morfologi pada pulau langerhans, baik dalam jumlah maupun ukurannya (Guz *et al*, 2001; Butler *et al*, 2001).



Gambar 4.2 Histologi organ pankreas tikus pewarnaan HE (400x). K- (kontrol negatif), K+ (kontrol positif), P1 (dosis 250 mg/kgBB), P2 (dosis 500mg/kgBB), P3 (dosis 750mg/kgBB). PL = pulau langerhans, A = kalenjar acini, C = celah P = Piknosis. Celah menunjukkan sel yang telah mengalami nekrosis.

Berdasarkan hasil penelitian pada gambar 4.2 di atas menunjukkan gambar yang berbeda disetiap perlakuan. Perbedaan tersebut dapat diamati melalui inti sel dan celah yang terdapat pada gambar dan kondisi pulau langerhans.. Kelompok perlakuan K- menunjukkan kondisi pulau langerhans yang normal,

susunan sel teratur menyebar di pulau langerhans dan inti sel terlihat jelas beserta sitoplasmanya. Sedangkan celah yang terdapat pada perlakuan K- tampak sangat sedikit dibandingkan dengan perlakuan lainnya. Hal ini sesuai dengan pernyataan Zubaidah (2014) melaporkan bahwa pulau langerhans dikatakan normal jika adanya keteraturan sel endokrin yang menyebar di pulau langerhans dengan bentuk sel yang seragam, bentuk bulat dan inti sel tampak jelas serta tidak terdapat sel-sel yang mengalami edema (pembengkakan).

Jika dibandingkan dengan gambar preparat perlakuan K+, histologi K- lebih baik dari pada perlakuan K+. Hal tersebut dikarenakan pada perlakuan K+ menunjukkan celah yang terbentuk pada pulau langerhans sangat banyak dan lebar. Celah yang ditunjukkan oleh gambar itu berarti sel dalam pulau langerhans mengalami kerusakan yang diawali oleh hilangnya inti sel yang kemudian diikuti dengan sitoplasma sehingga terbentuklah celah tersebut. Tahapan kerusakan sel itu terdapat beberapa tahapan diantaranya yaitu piknosis, karioreksis dan kariolisis. Akan tetapi dalam pengamatan histologi ini terlihat jelas adalah tahapan piknosis, sedangkan tahapan nekrosis yang lainnya sulit untuk dibedakan

Gambar preparat 4.2 pada perlakuan P1 menunjukkan kondisi pulau langerhans yang mengalami kerusakan cukup parah yaitu sel-sel mengalami kariolisis yang ditandai dengan pемudaran inti yang mana sel telah hilang sehingga menyebabkan terbentuknya celah disekitar pulau langerhans. Hal tersebut ditandai dengan semakin banyaknya celah yang terbentuk di sekitar pulau langerhans. Selain itu, inti sel dan sitoplasma pada pulau langerhans juga sulit untuk dibedakan. Kerusakan pada pulau langerhans tersebut disebabkan oleh aksi

toksik streptozotocin yang dapat menginduksi terjadinya diabetes mellitus pada tikus melalui perusakan sel beta pankreas sehingga menyebabkan sel-sel mengalami nekrosis. Berbeda dengan perlakuan P2 menunjukkan perbaikan kondisi pulau langerhans yang mengalami kondisi piknosis. Hal tersebut dapat dilihat pada celah yang terbentuk pada pulau langerhans yang mengecil jika dibandingkan dengan perlakuan K⁺ dan P1. Selain itu juga mulai terlihat batas inti sel dan sitoplasmanya meskipun kondisinya tidak sama dengan perlakuan K⁻.

Perbaikan kondisi pulau langerhans tersebut juga ditunjukkan dengan gambar preparat perlakuan P3. Pada perlakuan P3 sel-sel yang mengalami kerusakan mulai diregenerasi kembali dan mulai terlihat jelas antara inti sel dan sitoplasmanya diikuti dengan warna sel yang jelas dan tidak mengalami pemudaran kromatin.

Regenerasi sel-sel pankreas yang terlihat di gambar histologi pankreas diduga karena kandungan flavonoid yang terdapat dalam belimbing wuluh yang berperan sebagai antioksidan sehingga menyebabkan sel-sel pankreas mengalami regenerasi. Hal ini sesuai dengan penelitian Dayang (2016) yang menyatakan bahwa flavonoid juga sebagai antioksidan sehingga produksi radikal bebas dalam tubuh berkurang. Flavonoid juga berperan dalam memperbaiki kerusakan pada sel β pankreas sehingga pankreas dapat kembali mensekresi insulin dan memperbaiki kondisi pulau langerhans.

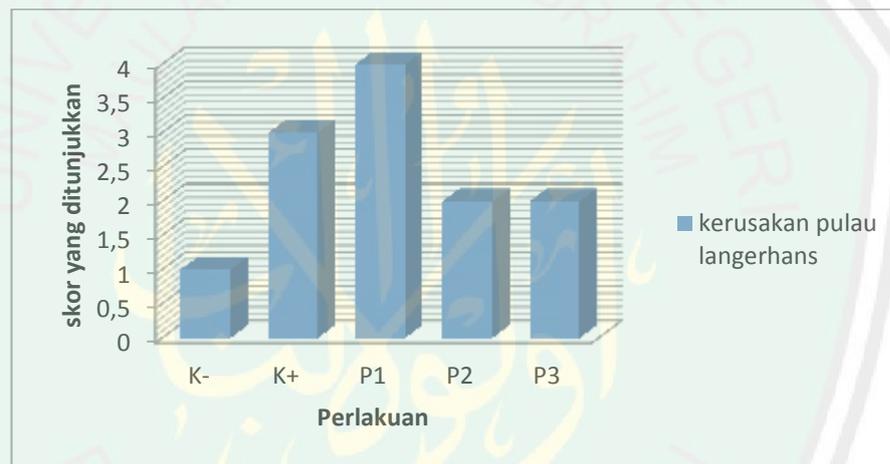
Gambar histologi pankreas yang tampak pada gambar 4.2 menunjukkan bahwa sel-sel yang terdapat pada pankreas mengalami kerusakan sehingga menyebabkan sel tidak bisa berfungsi sesuai dengan semestinya. Oleh karena itu,

preparat histologi tersebut selanjutnya akan dianalisis dengan cara mengidentifikasi kerusakan pada sel pankreas yang bertujuan untuk mengkonfirmasi hasil gambar histologi preparat pada gambar 4.2.



4.3 Pengaruh Pemberian Ekstrak Buah Belimbing Wuluh Terhadap Kerusakan Sel Pankreas Tikus Yang Diinduksi *Streptozotocin*

Secara kuantitatif kerusakan sel pankreas dapat diamati menggunakan metode skoring atau penilaian sebagaimana yang dilakukan oleh Permatasari (2014). Skoring pada pulau langerhans dapat diamati pada tabel 3.7. Berdasarkan hasil pengamatan skoring histologi pulau langerhans didapatkan data yang disajikan dalam bentuk diagram di bawah ini:



Gambar 4.3 Diagram batang kerusakan sel pankreas

Keterangan:

- 1 :Tidak terdapat kerusakan
- 2 :Kerusakan pada tahap piknosis mencapai $> \frac{1}{2}$ luas lapang pandang
- 3 :Kerusakan pada tahap karioeksis mencapai $> \frac{1}{2}$ luas lapang pandang
- 4 :Kerusakan pada tahap kariolisis mencapai $> \frac{1}{2}$ luas lapang pandang

Berdasarkan gambar 4.3 menunjukkan bahwa perlakuan K- menunjukkan skor = 1 yang artinya tidak ada kerusakan pada pulau langerhans. Skor yang ditunjukkan oleh perlakuan K+ adalah 3, kerusakan pada tahap karioeksis mencapai $> \frac{1}{2}$ luas lapang pandang. Perlakuan P1 menunjukkan skor 4 yang

berarti kerusakan pada tahap kariolisis mencapai $> \frac{1}{2}$ luas lapang pandang. Pada perlakuan P2 skor yang ditunjukkan yaitu 2 yang artinya kerusakan pada tahap piknosis mencapai $> \frac{1}{2}$ luas lapang pandang yang diikuti pemudaran warna pada kromatin. Sedangkan pada perlakuan P3 menunjukkan skor yaitu 2 kerusakan pada tahap piknosis mencapai $> \frac{1}{2}$ luas lapang pandang akan tetapi tidak diikuti dengan pemudaran warna kromatin.

Data hasil uji skoring selanjutnya dianalisis menggunakan uji *K-independent sampel (Kruskal Wallis)* pada $\alpha = 0,05$. Hasil analisis tersebut menunjukkan bahwa H1 diterima dan H0 ditolak. Hal tersebut berarti bahwa ada pengaruh pemberian ekstrak buah belimbing wuluh (*Averhoa bilimbi*) terhadap perbaikan sel-sel pankreas.

Selanjutnya, dari gambar histologis sel pankreas dihitung tingkat kerusakan sel pankreas. Data hasil perhitungan kerusakan pulau langerhans yang diperoleh dari hasil skoring kemudian diuji normalitas dan homogenitasnya. Hasilnya menunjukkan bahwa data tersebut berdistribusi normal dan homogen. Setelah itu data diuji menggunakan Analisis variansi (anava) satu arah dengan taraf signifikansi 5% yang dapat dilihat pada lampiran 5. Hasil perhitungan anava satu arah yang dilakukan untuk mengetahui pengaruh jumlah sel pankreas tikus (*Rattus norvegicus*) sesudah pemberian ekstrak buah belimbing wuluh (*Averhoa bilimbi*) dapat dilihat pada tabel 4.3 berikut ini:

Tabel 4.3 Ringkasan hasil anava pada taraf 5% pengaruh ekstrak buah belimbing wuluh terhadap kerusakan sel pankreas tikus yang diinduksi streptozotocin

SK	Db	JK	KT	F _{hit}	Sig
Perlakuan	4	10814,300	2703,575	58,731	,000
Galat	15	690,500	46,033		
Total	19	11504,800			

Berdasarkan tabel 4.2 hasil yang diperoleh dari uji anava satu arah didapatkan nilai $p = 0,000$, berarti pada alpha 5% dapat disimpulkan bahwa ekstrak buah belimbing wuluh (*Averhoa bilimbi*) berpengaruh terhadap jumlah sel pankreas tikus (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi streptozotocin.

Untuk mengetahui perbedaan pengaruh pada setiap perlakuan, maka dilakukan uji lanjut dengan uji jarak duncan pada α 5%. Uji duncan ini dilakukan karena data yang ada yakni data jumlah sel pankreas memiliki koefisien keragaman 55% sebagaimana yang telah dikemukakan oleh Hanafiah (2014), jika KK besar (minimal 10% pada kondisi homogen atau minimal 20% pada kondisi heterogen), maka uji lanjut yang digunakan adalah uji duncan, karena uji ini dapat dikatakan paling teliti. Berdasarkan uji duncan 5% maka didapatkan notasi seperti pada tabel 4.3 di bawah ini:

Tabel 4.4 Ringkasan Uji Duncan 5% Pengaruh Ekstrak Buah Belimbing Wuluh Terhadap Jumlah Sel Pankreas Tikus (*Rattus norvegicus*) yang Diinduksi Streptozotocin

Perlakuan	Rerata \pm SD	Notasi Duncan 5%
P3	10,00 \pm 3,162	a
K+	16,25 \pm 5,123	ab
P1	22,25 \pm 6,946	b
P2	24,50 \pm 6,608	b
K-	75,00 \pm 10,100	c

Keterangan:

Notasi huruf yang berbeda pada kolom yang sama menunjukkan bahwa terdapat perbedaan kadar glukosa darah antar kelompok perlakuan.

Uji duncan pada tabel 4.3 menunjukkan bahwa pada perlakuan P1 tidak berbeda nyata dengan perlakuan K+ dan perlakuan P2. Akan tetapi berbeda pengaruhnya dengan perlakuan P3 dan K-, begitu juga dengan perlakuan P2 menunjukkan pengaruh yang tidak berbeda dengan K+ dan perlakuan P1 akan tetapi berbeda pengaruhnya dengan perlakuan K- dan perlakuan P3.

Dari rerata pada tabel 4.3 menunjukkan bahwa pada perlakuan P1 belum mampu untuk memperbaiki kerusakan sel pankreas begitu juga dengan perlakuan P2 masih belum mampu memperbaiki kondisi kerusakan sel pankreas. Berbeda dengan perlakuan P3 menunjukkan perbaikan kondisi sel pankreas. Dilihat dari beberapa dosis yang diberikan menunjukkan bahwa perlakuan P3 merupakan dosis yang efektif untuk memperbaiki sel pankreas tikus (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi *streptozotocin* karena rata-rata yang ditunjukkan lebih banyak dibandingkan perlakuan P1 dan P2. Hal ini sesuai dengan sesuai dengan

pernyataan Hanafiah (2014), bahwa perlakuan terbaik adalah perlakuan yang pengaruhnya minimal berbeda nyata dengan pengaruh perlakuan yang bertaraf (dan/atau berinput) lebih rendah , tetapi berbeda tidak nyata dengan pengaruh perlakuan yang bertaraf (dan/atau berinput) sama atau lebih tinggi .

Adanya perbaikan pada jaringan penyusun pulau langerhans dan penurunan kadar glukosa darah tikus diabetes diduga akibat kemampuan senyawa antioksidan seperti flavonoid yang terkandung dalam ekstrak buah belimbing wuluh (*Averhoa bilimbi*) yang dapat memacu proliferasi sel β . Proliferasi ini akan menghasilkan hormon insulin yang cukup untuk memasukkan glukosa ke dalam sel, sehingga kadar glukosa darah menurun dan kembali normal. Hal ini sesuai dengan pernyataan Dheer dan Bhatnagar (2010) yang menyatakan bahwa flavonoid juga dapat meregenerasi kerusakan sel beta pankreas.

Salah satu tanda-tanda kekuasaan Allah SWT ditunjukkan dalam penelitian ini yaitu adanya senyawa flavonoid yang berfungsi sebagai antioksidan. Senyawa tersebut dapat mengikat radikal bebas yang disebabkan senyawa toksik *streptozotocin*. Sesungguhnya Allah SWT telah memberikan anugerah kepada manusia dengan menciptakan segala sesuatu yang ada di langit dan di bumi ini. Sebagaimana firman Allah SWT dalam al-Quran surat al-Imran [3]: 189,

وَاللَّهُ مُلْكُ السَّمَاوَاتِ وَالْأَرْضِ وَاللَّهُ عَلَىٰ كُلِّ شَيْءٍ قَدِيرٌ

Artinya: *Kepunyaan Allah-lah kerajaan langit dan bumi, dan Allah Maha Perkasa atas segala sesuatu (Qs.al-Imran: 189).*

Lafad *وَاللَّهُ مُلْكُ السَّمَاوَاتِ وَالْأَرْضِ* yang berarti” milik Allah lah kerajaan langit dan bumi” maksudnya perbendaharaan hujan, rezeki, tumbuh-tumbuhan dan lain-

lain, *وَاللَّهُ عَلَىٰ كُلِّ شَيْءٍ قَدِيرٌ*, dan Allah SWT Maha Kuasa atas segala sesuatu” yaitu langit dan bumi dikuasai Allah SWT, diberikan kepada orang yang dikehendakinya (Abdullah, 2007). Pada ayat ini bahwa Allah SWT menjelaskan tanda-tanda kekuasaan-Nya alam seperti buah belimbing wuluh (*Averhoa bilimbi*) yang kandungan di dalamnya bermanfaat dapat memperbaiki sel, tidaklah sulit bagi Nya memberikan pertolongan jika Allah SWT telah menghendaki. Berdasarkan hal tersebut Allah SWT memberikan pertolongan pada manusia yang menderita penyakit diabetes dengan senyawa flavonoid yang terkandung di dalam buah belimbing wuluh (*Averhoa bilimbi*). Senyawa tersebut hanya terdapat dalam bahan alami di mana manusia tidak dapat menciptakannya sendiri. Maha besar Allah SWT dengan setiap keajaiban dalam semua ciptaan-Nya.

BAB V

PENUTUP

5.1 Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian dan pembahasan, dapat disimpulkan berikut ini:

1. Ada pengaruh ekstrak buah belimbing wuluh (*Averhoa bilimbi*) terhadap kadar glukosa darah dan histologi tikus (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi streptozotocin.
2. Dosis yang efektif untuk menurunkan kadar glukosa darah dan memperbaiki kerusakan histologi tikus adalah 750 mg/kgBB.

5.2 Saran

Berdasarkan hasil penelitian, maka perlu dilakukan penelitian lebih lanjut yakni:

1. Untuk mengetahui pengaruh ekstrak buah belimbing wuluh terhadap kadar glukosa darah dan histologi pankreas yang diinduksi streptozotocin lebih dalam lagi, maka perlu dibandingkan dengan obat yang sudah terbukti untuk mengatasi penyakit diabetes mellitus tipe 2 seperti metformin.
2. Untuk mengetahui perbaikan dari pankreas tikus yang diinduksi streptozotocin lebih detail, maka perlu dibedakan sel-sel yang ada pada pankreas baik sel (alfa, beta, delta dan f) dengan pewarnaan yang sesuai misalnya pewarnaan *victoria blue*.

DAFTAR PUSTAKA

- Abas F, Lajis NH, Israf DA, Khozirah S, Kalsom YU. 2006. Antioxidant and Nitric Oxide Inhibition Activities Of Selected Malay Traditional Vegetables. *Food Chemistr*; 95(4): 566–573.
- Abdullah, M. 2007. *Tafsir Ibnu Katsir jilid 1. 3.dan 6* Jakarta: Pustaka Imam AsySyafi'i.
- Adam, J. M . F., 2006. Diabetes Mellitus Gestasional. Dalam: A. W. Sudoyok (eds). *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam*. Edisi 4. Jakarta: pusat penertiban ilmu penyakit dalam fakultas kedokteran universitas Indonesia, p:1905.
- Akpan, J.O., Wright, P.H., Dulin, W.E., 1987, A Comparison Of The Effects Of Streptozotocin, N-methylnitrosourea and Alloxan on Isolated Islets Of Langerhans, *Diabetes & Metabolism*, 13(2):122-128.
- Anief M . 2010. *Ilmu Meracik Obat*. Yogyakarta: Gadjah Mada University Press.
- Ansel H. C. 2005. *Pengantar Bentuk Sediaan Farmasi*, penerjemah Farida Ibrahim. Penerbit: UI Jakarta. Hlm 384-389.519-520.
- Arief,M.(1997).Ilmu Meracik Obat Berdasar Teori Dan Praktek.Universitas Gajahmada Press. Yogyakarta.
- Azrimaidaliza. 2011. Studi Literatur: Asupan Zat Gizi dan Penyakit Diabetes Mellitus. *Jurnal Kesehatan Masyarakat*. Vol.6 no.1.
- Balasubramanyam A, Garza G, Rodriguez L, Hampe S C, Gaur L, Lernmark A,, Maldonado R M. 2006. Accuracy And Predictive Value Of Classification schemes For ketosis-Prone Diabetes. *Diabetes care* 29:2575-9.
- Bevelender G and Ramaley J.A. 1988. *Dasar-Dasar Histologi Edisi Kedelapan*. Diterjemahkan oleh: Wisnu Gunarso. Jakarta: Erlangga.
- Carangal, A.R., Gonzalez, L.G. and Daguman, I.L. 1992.*The Acid Constituents of Some Philippines Fruits*. Philip Agri. 44(10):519-519.
- Cohen, M.R., 1991, Causes of Medication Error, in: Cohen. M.R., (Ed), *Medication Error*, American Pharmaceutical Association, Washington, DC
- Dayang, Desy Nindi Putri. 2016. Pengaruh Rebusan Daun Insulin (*Smallanthus sonchifolius*) Terhadap Penurunan Kadar Gukosa Darah Pada Tikus Diabetes Mellitus. *Skripsi*. Program Studi Ilmu Keperawatan Fakultas Kedokteran Universitas Tanjungpura Pontianak.

- Departemen Kesehatan RI. 2010. *Farmakope Indonesia*. Edisi 4. Jakarta: Direktorat Jendral Pengawasan Obat dan Makanan.
- Dheer R, Bhatnagar P. A. 2010. Study of The Antidiabetic Activity of *Barleria Prionitis* Linn. *Indian Journal of Pharmacology*;42(2):70-3.
- Erwin, Etriwati, Muttaqien, Pangestiningih TW, Widyarini S. 2013. Eksresi Insulin Pada Pankreas Mencit (*Mus musculus*) yang Diinduksi dengan *Streptozotocin* berulang. *Jurnal Kedokteran Hewan* 7 (2): 97-100.
- Fadupin GT, Akpoghor AU, Okunade KA. 2007. A Comparative Study of Serum Ascorbic Acid Level in Peoptendele With and Without Type 2 Diabetes in Ibadan, Nigeria. *African Journal of Medicine and Medical Science*;36:335-339.
- Fatimah, Restyana N. 2015. Diabetes Mellitus Tipe 2. *Review Artikel J Majority* Vol. 4 No. 5.
- Gamse T. 2002. *Liquid-liquid Extraction and Solid-liquid Extraction*. Institut of Thermal Process and Environmental Engineering Graz University of Technology: Austria.
- Guz Y, Nasir I, Teitelman G. 2001. Regeneration Of Pancreatic -Cell From Intra Islet Precursor Cells in an Experimental Model Of Diabetes. *Endocrin* 142:4956-4968
- Hanafiah, K Ali. 2014. *Rancangan Percobaan Teori dan Aplikasi*. Jakarta: PT Raja Grafindo Persada.
- Harding, Anne Helen, Day Nicholas E, Khaw Kay Tee, Bingham Sheila, Luben Robert, Welsh Ailsa, and Wareham Nicholas J. 2003. Dietary Fat and Risk Of Clinic Type Diabetes. *American Journal Of Epidemiology*.; 15(1); 150-9.
- Hasibuan M.S, Yasni S, Bintang M, Ranti AS.2016. Antihyperglycemic Activity of *Piper crocotoum* Leaves and *Cinnamomum Burmanii* Bark Mixture Extract in Streptozotocin- Induced Diabetic Rats. *J math fund Sci* 48(2): 1605-1612
- Havsteen, Bent H. 2002. *The Biochemistry and Medical Significance of The Flavonoids*. Departement of Biochemistry, University of Kiel, Olshausenstrasse 40, D-24098 Kiel, Germany.
- Herry W. 2006. *Isoflavon (Berbagai sumber, sifat, dan manfaatnya pada penyakit degeneratif)*. Yogyakarta:Gadjah Mada University Press.

- Hidayati, Nur A. 2008. Kandungan Kimia dan Uji Antiinflamasi Ekstrak Etanol (*Lantana camara* L.) Pada Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Jantan. *Bioteknologi*. Vol. 5. No. 1
- Ikram, E.H.K., Eng, K.H, Jalil, A.M.M., Ismail, A., Idris S., Azlan, A., Nazri, H.S.M., Diton, N.A.M., Mokhtar, R.A.M. 2009. Antioxidant capacity and total phenolic content of Malaysian underutilized fruits. *Journal of Food Composition and Analysis*. YJFCA-1825.
- International Diabetes Federation (IDF). 2013. *The IDF Consensus Worldwide Definition of the Metabolik Syndrome*. <http://www.idf.org>. Diakses tanggal 15 Maret 2016.
- Jasin, M. 1992. *Sistematika Hewan Avertebrata dan Vertebrata*. Surabaya: Sinar al-Jauziyah, Ibnu Q. 2008. *Praktek Kedokteran Nabi*, Penerjemah Abu Firly. Jogjakarta: Hikam Putra.
- Kaneto, Y Kajimoto, J Miyagawa, T Matsouka, Y Fujitani, Y Umayahara, T Hanafusa, Y Matsuzawa, Y Yamasaki and M hori. 1999. Beneficial effects of antioxidants in diabetes: possible protection of pancreatic beta-cells against glucose toxicity. *American Diabetes Association*. Department of Internal Medicine and Therapeutics, Osaka University Graduate School of Medicine, Suita, Japan.
- Khairunnisa N.E, Sastramihardja S. Herri, Bhkti S. 2014. *Efek Infusa Belimbing Wuluh (Averhoa bilimbi) Dalam Menurunkan Kadar Glukosa Darah Puasa dan 2 Jam Post Prandial Mencit Model Diabet*. Prosiding Seminar. Universitas Islam Bandung.
- Khitan Z, Kim DH. 2013. Fructose: A Key Factor in the Development of Metabolic Syndrome and Hypertension. *Jounal of Nutrition and Metabolism*:1-12.
- Kumar, Vinay; Ramzi S. Cotran; Stanley L. Robbins. 2007. *Buku Ajar Patologi Robbins, Ed.7, Vol.1*. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC.
- Kurt, E. Jhonson. 1994. *Histologi dan Biologi Sel*. Jakarta: Binarupa Aksara.
- Kusuma, H. W. 2008. *Tumpas Hepatitis Dengan Ramuan Herbal*.
- Lenzen, S. 2008. The Mechanism Of Alloxan and Streptozotion-Induced Diabetes. *Diabetologia*. 51: 216-226.
- Lestari, Ajeng S.P. dan Agus Mulyono. 2011. Analisis Citra Ginjal untuk Identifikasi Sel Piknosis dan Sel Nekrosis. *Jurnal Neutrino* Vol.4, No.1, p:48-66

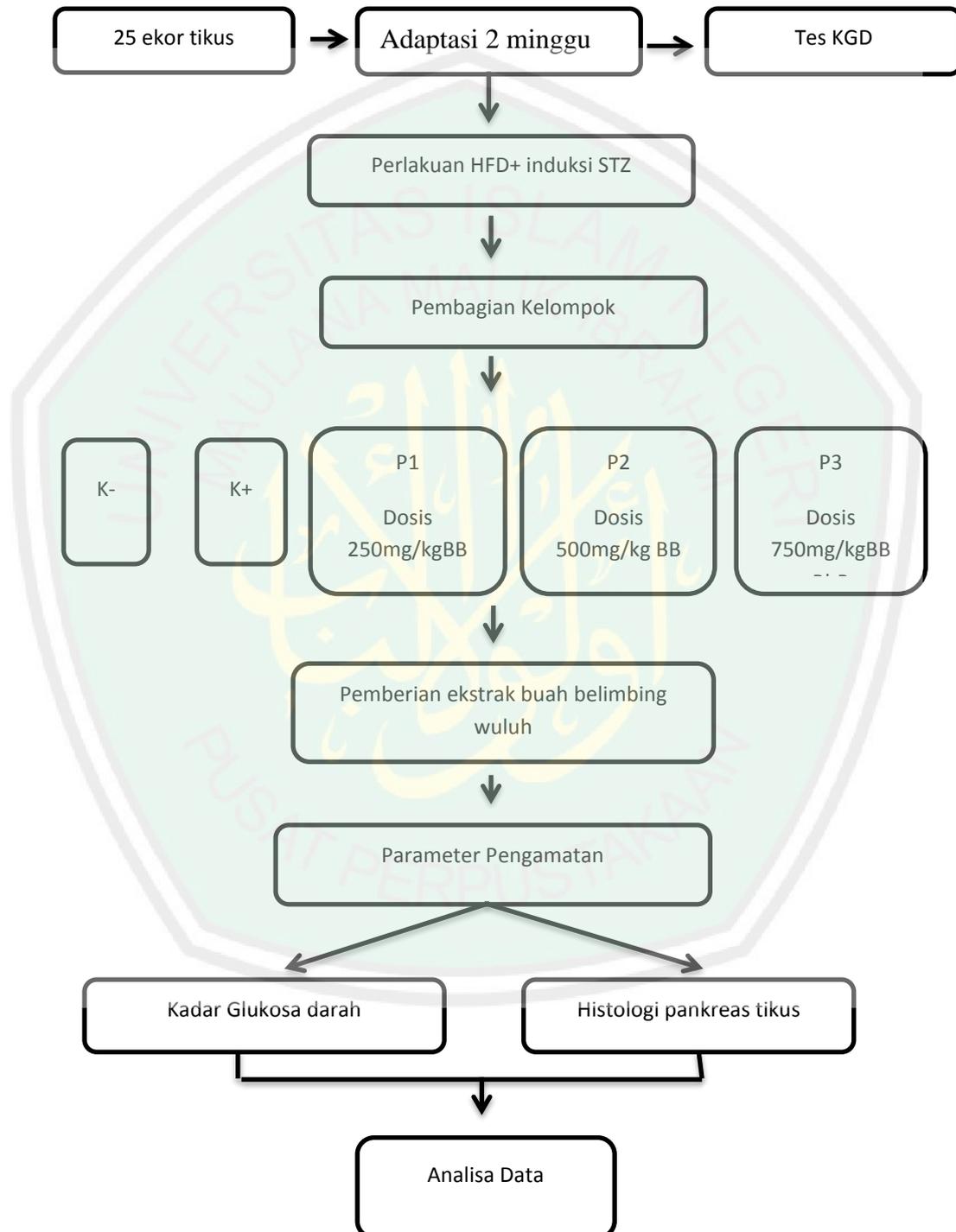
- Lim TK. 2012. *Adible Medicinal and Non-Medicinal Plants Volume 1, Fruits*. New York: Springer.
- Mafauzy M. 2006. Diabetes Control and Complications in Public Hospitals in Malaysia. *Medical. Journal Of Malaysia*: 477-483.
- Maulana, Mirza. 2008. *Mengenal Diabetes Mellitus: panduan Praktis Menangani Kencing Manis*. Yogyakarta: Katahati.
- Misnidiarly. 2006. *Diabetes Mellitus: Gangreen, Ulcer, Infeksi, Mengenal Gejala, Menanggulangi, dan Mencegah Komplikasi*. Jakarta: Pustaka Populer Obor Oxford University Press.
- Murwani, S., Ali M, Muliarta K. 2006. Diet Aterogenik pada Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Sebagai Model Hewan Aterosklerosis. *Jurnal Kedokteran Brawijaya*. Volume.XXII no.1 April 2006, hal:6-9.
- Nadhifah. U. 2010. Pengaruh Pemberian Ekstrak Daun Pegagan (*Centella asiatica* (L.) Urban) Dosis Tinggi Sebagai Bahan Antifertilitas Terhadap Kadar Enzim GPT-GOT dan Gambaran Hstologi Hepar Mencit (*Mus musculus*) Betina. Malang: Jurusan Biologi, Fakultas SAINTEK UIN Maliki Malang (*Ringkasan Skripsi*).
- Nitiyanant W, S Thandand, H Mahtab, XX Zhu, C Y Pan, B S Raheja, S R Sathe, S Soegondho, P Soewondo, Y S Kim, M Embong. 2002. The Diabcare-Asia 1998 Study--Outcomes on Control and Complications. *Current Medical Research and Opinion*, 18(5): 3.
- Panjuatiningrum, F. 2010. Pengaruh Pemberian Buah Naga Merah (*H.polyrhizus*) terhadap Kadar Glukosa Tikus Putih yang Diinduksi Aloksan. *Skripsi*. Surakarta, fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret.
- Pereira, Danielle F, Cazarolli L. H, Lavado C, Mengatto V, Figueiredo M, Santos R. B, Guedes A . 2011. Effects of Flavonoids on α -glucosidase activity: Potential targets for glucose homeostasis. *Nutrition*. 27 1161-1167
- Permatasari, A. A. 2014. Pengaruh Pemberian Jus Jambu Biji (*Psidium guajava*) Terhadap kadar Gula Darah dan Histologi Pankreas Mencit (*Mus musculus*) Yang Diinduksi Aloksan. *Skripsi*. UIN Maulana Malik Ibrahim Malang
- Price, S.A dan Lorraine M W. 1999. *Patofisiologi. Konsep klinis proses-proses penyakit*. Jakarta: EGC.
- Pringgoutomo, S.; Himawan S.; Tjarta A.. 2002. *Buku Ajar Patologi I*. Jakarta: Sagung Seto.

- Purwitaningtyas Y.R. 2015. Faktor resiko Kendati Glikemik Buruk pada Penderita Diabetes Mellitus Tipe 2 Di Puskesmas Kembiritan Kabupaten Banyuwangi. *Tesis*. Universitas Udayana: Denpasar.
- Pushparaj, P.N. 2004. *Issues of Evaluation of The Anti-Diabetic Properties of Averrhoa bilimbi in Animals With Experimental Diabetes Mellitus (dissertation)*. Singapore: National University of Singapore.
- al-Qurtubi, Syaikh I. 2008. *Tafsir Al Qurtubi / Syaikh Imam Al Qurtubi*, penerjemah: Fathurrahman, Ahmad Hotib; Editor: Mukhlis B. Mukti. Jakarta: Pustaka Azzam.
- Riskesdas. 2013. Riset Kesehatan Dasar. *Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan*. Kementrian Kesehatan RI.
- Rolfes, S. R., K. Pinna, E.W. 2006. *Understanding Normal and Clinical Nutrition*. Belmont, USA: Thompson Wadsworth. Pp: 115: 143: 174-5:466:791:798.
- Rosyidi. 2008. *Fenomena Flora dan Fauna dalam Perspektif Al-Qur'an*. Malang: UIN Press. 56.
- Sandhar. 2011. *A Review of Phytochemistry and Pharmacology of Flavonoids*. *Internationale Pharmaceuticasciencia*. No 1. Vol. 1: 25-41
- Shihab, M. Q. 1996. *Wawasan AL-Qur'an*. Bandung: Mizan
- Smeltzer, Bare. 2002. *Buku Ajar Keperawatan Medikal Bedah. Brunner dan Suddarth (Brunner & Suddarth's textbook of medical surgical nursing)*. Alih bahasa: Agung Waluyo, edisi 8. Volume 2. Jakarta:EGC.
- Soewondo P, Soegondo S, Suastika K, Pranoto A, Soeatmadji D, Tjokroprawiro A. 2010. The DiabCare Asia 2008 Study-Outcomes on Control and Complication Of Type 2 Diabetic Patients in Indonesia. *Medical Journal of Indonesia*: 235-244.
- Subhadrabandhu S. 2001. *Under-Utilized Tropical Fruits of Thailand*. Kasetart University Bangkok. Thailand.
- Szkudelski, T. 2001. The Mechanism Of Alloxan And Streptozotocin Action in B Cells Of The Rat Pancreas. *Physiol Res*. 50(6): 537-46.
- Tende JA, Ezekiel I, Dikko AAU, Goji ADT. 2011. Effect Of Ethanolic Leaves Extract Of *Moringa oleifera* On Blood Glucose Levels Of Streptozotocin Induced Diabetics and Normoglycemic Wistar Rats. *Br J Pharm Toxicol* ;2(1):1-4.

- Wijayakusuma, M. H. 2007. *Penyembuhan dengan Temulawak*. Jakarta: Sarana Pustaka Prima. Hal: 57.
- Zakaria, Z.A., Zaiton, H., Henie, E.F.P., Jais, A. M.M., and Zainuddin, E.N.H., 2007, In Vitro Antibacterial Activity of Averrhoa bilimbi L. Leaves and Fruits Extracts, *International Journal of Tropical Medicine*, 2(3):96-100.
- Zubaidah, E. 2014. Pengaruh Cuka Salak Terhadap Penurunan Kadar Glukosa Darah dan Histopatologi Pankreas Tikus Wistar Diabetes. *Jurnal Pangan dan Agroindustri Vol. 3 No 2*.
- Suyono S. 2006. *Diabetes Mellitus di Indonesia*. Buku Ajar Ilmu Penyakit dalam edisi IV. Jakarta. Pusat Penerbitan Ilmu Penyakit Dalam FK UI.
- Soegondo S, Pradana S, Imam S. 2004. *Penatalaksanaan Diabetes Terpadu*. Jakarta: Balai Penerbit FKUI.
- Tjitrosoepomo, G., 2000. Taksonomi Tumbuhan Spermathophyta. Cetakan ke-9, UGM Press, Yogyakarta
- Wijesekera, ROB. 1991. *The Medicinal Plant Industry*. Washington DC: CRC Press, pp. 85-90.
- Winarsih H. 2007. *Antioksidan Alami dan Radikal Bebas*. Kanisius: Yogyakarta.
- Zhang M, Xiao-Yan LV, Jing L, Zhi-Gang X, Li chen. 2008. The Characterization of High-Fat Diet and Multiple Low-Dose Streptozotocin Induced Type 2 Diabetes Rat Model. Hindawi Publishing Corporation Experimental Diabetes Research Volume 2008, Article ID 704045. Department of Pharmacology, School of Basic Medical Sciences, Jilin University, Changchun, Jilin 130021, China.

LAMPIRAN

Lampiran I: Alur Penelitian



Lampiran 2: Data Pengaruh Ekstrak Buah Belimbing Wuluh (*Averhoa bilimbi*) Terhadap Kadar Glukosa darah dan Histologi Pankreas Tikus (*Rattus norvegicus*) yang Diinduksi Streptozotocin

Data kadar glukosa darah (mg/dl) Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) sebelum diberi ekstrak buah belimbing wuluh (*Averhoa bilimbi*)

Perlakuan	Ulangan				Total	Rerata±SD
	1	2	3	4		
K-	79,52	71,61	94,20	81,76	327,09	81,77±9,36
K+	232,03	260,96	200,81	228,68	922,48	230,62±24,59
P1	207,73	238,05	249,13	200,67	895,52	223,89±23,36
P2	191,10	200,96	233,33	182,50	807,89	201,97±22,22
P3	166,56	200,67	201,16	154,85	723,24	180,81±23,70

Data kadar glukosa darah (mg/dl) Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) sesudah diberi ekstrak buah belimbing wuluh (*Averhoa bi*)

Perlakuan	Ulangan				Total	Rerata±SD
	1	2	3	4		
K-	77,29	71,85	70,20	65,21	284,55	71,13±4,98
K+	90,89	71,85	80,53	80,32	323,59	80,89±7,79
P1	97,57	105,56	99,40	95,11	397,64	99,41±4,46
P2	79,38	98,64	92,18	87,02	357,22	89,30±8,14
P3	97,57	138,54	148,81	98,54	483,46	120,86±26,67

Data Jumlah Sel Pankreas Tikus (*Rattus norvegicus*) Sesuda Pemberian Ekstrak Buah Belimbing Wuluh (*Averhoa bilimbi*)

Perlakuan	Ulangan				Total
	1	2	3	4	
K-	76	78	85	61	300
K+	17	23	14	11	65
P1	24	27	12	26	89
P2	32	24	26	16	98
P3	7	8	11	14	40

Lampiran 3: Hasil Perhitungan Statistik Rancangan Acak Lengkap (RAL)

SPSS

a. Kadar Glukosa Darah Tikus (*Rattus norvegicus*)

1. ANKOVA

Tests of Between-Subjects Effects

Source	Type III Sum of Squares	Df	Mean Square	F	Sig.	Partial Eta Squared
Corrected Model	6394,385 ^a	5	1278,877	8,655	,001	,756
Intercept	305,426	1	305,426	2,067	,173	,129
Sebelum	580,997	1	580,997	3,932	,067	,219
Perlakuan	5126,963	4	1281,741	8,674	,001	,712
Error	2068,778	14	147,770			
Total	178933,890	20				
Corrected Total	8463,164	19				

a. R Squared = ,756 (Adjusted R Squared = ,668)

2. DUNCAN

Duncan

perlakuan	N	Subset		
		1	2	3
K-	4	81,7725		
P3	4		180,8100	
P2	4		201,9725	201,9725
P1	4			223,8950
K+	4			230,6200
Sig.		1,000	,183	,092

Means for groups in homogeneous subsets are displayed.

Based on observed means.

The error term is Mean Square(Error) = 458,854.

- a. Uses Harmonic Mean Sample Size = 4,000.
- b. Alpha = ,05.

b. Kerusakan Sel Pankreas

1. Uji Normalitas

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

		Data
N		20
Normal Parameters ^{a,b}	Mean	29,60
	Std. Deviation	24,607
Most Extreme Differences	Absolute	,292
	Positive	,292
	Negative	-,179
Kolmogorov-Smirnov Z		1,306
Asymp. Sig. (2-tailed)		,066

a. Test distribution is Normal.

b. Calculated from data.

2. Uji Homogenitas

Test of Homogeneity of Variances

Data

Levene	df1	df2	Sig.
Statistic			
,738	4	15	,581

3. ANOVA

ANOVA

Data

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	10814,300	4	2703,575	58,731	,000
Within Groups	690,500	15	46,033		
Total	11504,800	19			

4. DUNCAN

Data

	Perlakuan	N	Subset for alpha = 0.05		
			1	2	3
Duncan ^a	P3	4	10,00		
	K+	4	16,25	16,25	
	P1	4		22,25	
	P2	4		24,50	
	K-	4			75,00
	Sig.			,212	,123

Means for groups in homogeneous subsets are displayed.

a. Uses Harmonic Mean Sample Size = 4,000.

Lampiran 7: Dokumentasi Penelitian**Timbangan digital****Glukometer dan strip****Seperangkat alat bedah****Rotary evaporator**



Kandang tikus



Pengukuran kadar glukosa



Pembedahan



Pankreas



Tes kadar glukosa



HFD



Injeksi STZ



Persiapan buah belimbing wuluh



Maserasi buah belimbing wuluh



Ekstrak buah belimbing wuluh

Lampiran 8. Perhitungan dosis

1. Dosis ekstrak buah belimbing wuluh

Penentuan dosis ekstrak buah belimbing wuluh untuk tikus adalah sebagai berikut:

Rumus = Dosis x berat badan tikus

= Jumlah sampel setiap kelompok perlakuan x dosis x 30 hari

Keterangan: Berat badan tikus 200 g

Jumlah sampel tiap kelompok = 4 ekor

Sehingga perhitungan tiap dosis adalah:

$$\text{Dosis 1} = \frac{250 \text{ mg}}{1000\text{g}} \times 200 \text{ g} = 50 \text{ mg}$$

$$= 4 \times 50 \text{ mg} \times 30 = 6000 \text{ mg}/300 \text{ ml}$$

Maka, ekstrak ditimbang sebanyak 6000 mg dan dilarutkan ke dalam 300 ml CMC- Na 0,5 %

$$\text{Dosis 2} = \frac{500 \text{ mg}}{1000\text{g}} \times 200 \text{ g} = 100 \text{ mg}$$

$$= 4 \times 100 \text{ mg} \times 30 = 12000 \text{ mg}/ 300\text{ml}$$

Maka, ekstrak yang ditimbang sebanyak 12000 mg dan dilarutkan ke dalam 300 ml CMC-Na 0,5%

$$\text{Dosis 3} = \frac{750 \text{ mg}}{1000} \times 200 \text{ g} = 150 \text{ mg}$$

$$= 4 \times 150 \text{ mg} \times 30 = 18000 \text{ mg}/ 300 \text{ ml}$$

Maka, ekstrak yang ditimbang sebanyak 18000 mg yang dilarutkan ke dalam 300 ml CMC- Na 0,5 %

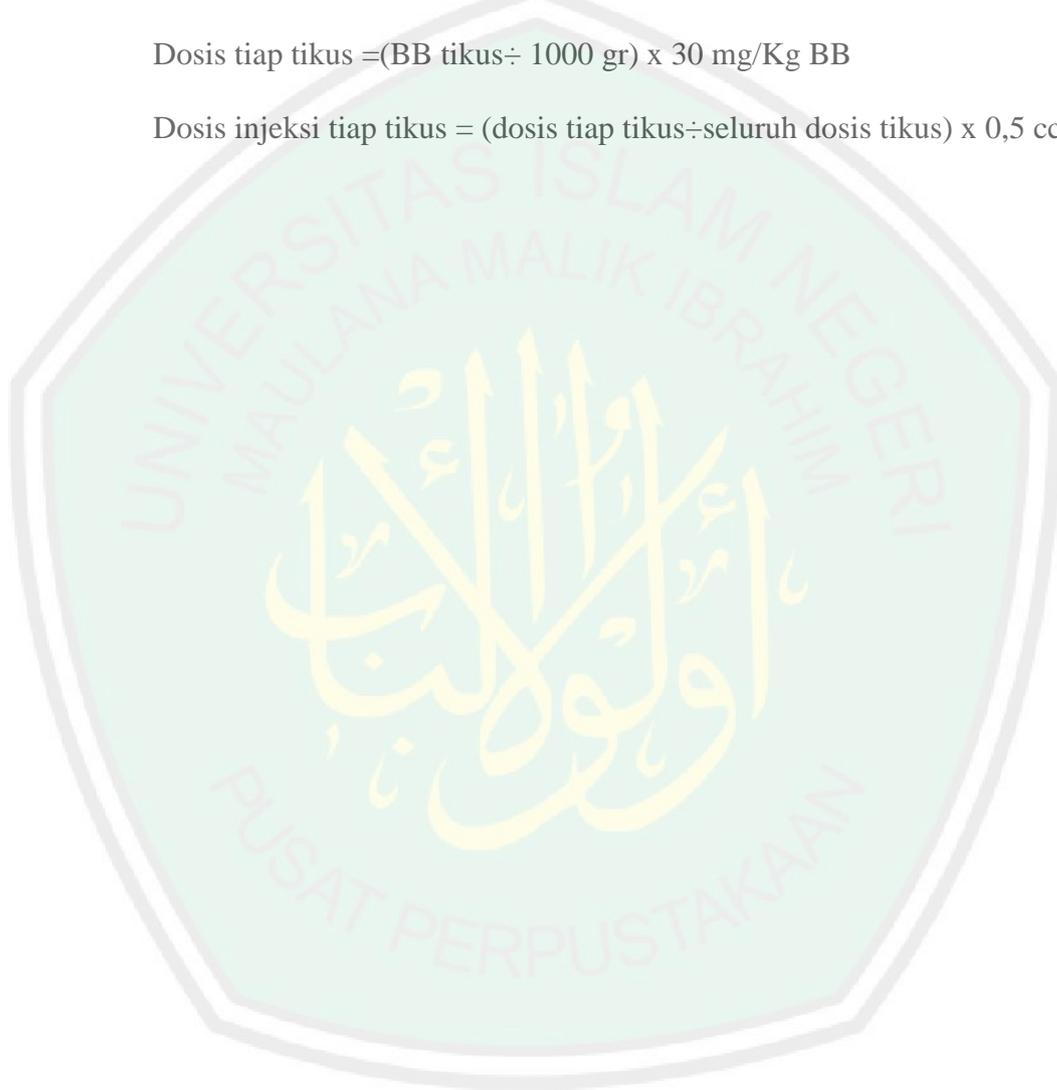
Sehingga total ekstrak buah belimbing wuluh yang dibutuhkan adalah 36000 mg = 36 g. Dan total CMC-Na 0,5% yang dibutuhkan adalah 300 ml

2. STZ

Dosis pemberian STZ = 30 mg/KgBB

Dosis tiap tikus = $(\text{BB tikus} \div 1000 \text{ gr}) \times 30 \text{ mg/Kg BB}$

Dosis injeksi tiap tikus = $(\text{dosis tiap tikus} \div \text{seluruh dosis tikus}) \times 0,5 \text{ cc}$





KEMENTERIAN AGAMA
 UNIVERSITAS ISLAM NEGERI MAULANA MALIK IBRAHIM MALANG
 FAKULTAS SAINS DAN TEKNOLOGI
 JURUSAN BIOLOGI
 Jl. Gajayana No. 50 Malang 65144 Telp/Faks. (0341) 558933
 Website: <http://biologi.uin-malang.ac.id> Email: biologi@uin-malang.ac.id

BUKTI KONSULTASI SKRIPSI

Nama : Lailatul Rofiah
 NIM : 12620111
 Program Studi : S1 Biologi
 Semester : Ganjil TA. 2018/2019
 Pembimbing : Kholifah Holil, M.Si
 Judul Skripsi : Pengaruh Ekstrak Buah Belimbing Wuluh (*Averhoa bilimbi*) Terhadap Kadar Glukosa Darah dan Histologi Pankreas Tikus (*Rattus norvegicus*) yang Diinduksi Streptozotocin

No	Tanggal	Uraian Materi Konsultasi	Ttd. Pembimbing
1.	03 Februari 2017	Konsultasi Judul	1.
2.	09 Februari 2017	Konsultasi Bab I	2.
3.	08 Maret 2017	Konsultasi Bab I	3.
4.	12 April 2017	Konsultasi Bab I	4.
5.	12 Oktober 2017	Konsultasi Bab II, III	5.
6.	04 Desember 2018	Konsultasi Bab IV	6.
7.	06 Desember 2018	Konsultasi Bab IV	7.
8.	10 Desember 2018	Konsultasi Bab IV	8.
9.	13 Desember 2018	Konsultasi Bab IV	9.
10.	17 Desember 2018	Konsultasi Bab IV	10.
11.	21 Desember 2018	Konsultasi Bab V, Abstrak	11.
12.	27 Desember 2018	Konsultasi Abstrak	12.

Malang, 08 Januari 2019

Pembimbing Skripsi,

Kholifah Holil, M.Si
 NIP. 197511062009122002

Ketua Jurusan,

Romaidi, M.Si, D.S.C
 NIP. 198102012009011019



KEMENTERIAN AGAMA
 UNIVERSITAS ISLAM NEGERI MAULANA MALIK IBRAHIM MALANG
 FAKULTAS SAINS DAN TEKNOLOGI
 JURUSAN BIOLOGI
 Jl. Gajayana No. 50 Malang 65144 Telp/Faks. (0341) 558933
 Website: <http://biologi.uin-malang.ac.id> Email: biologi@uin-malang.ac.id

BUKTI KONSULTASI SKRIPSI

Nama : Lailatul Rofiah
 NIM : 12620111
 Program Studi : S1 Biologi
 Semester : Ganjil TA. 2018/2019
 Pembimbing : Kholifah Holil, M.Si
 Judul Skripsi : Pengaruh Ekstrak Buah Belimbing Wuluh (*Averhoa bilimbi*) Terhadap Kadar Glukosa Darah dan Histologi Pankreas Tikus (*Rattus norvegicus*) yang Diinduksi Streptozotocin

No	Tanggal	Uraian Materi Konsultasi	Ttd. Pembimbing
1.	12 Oktober 2018	Konsultasi Bab I, II	1.
2.	26 Desember 2018	Konsultasi Bab IV, V	2.
3.	27 Desember 2018	Konsultasi Abstrak	3.

Malang, 08 Januari 2019

Pembimbing Skripsi,

Umajyatus Syarifah, M.A
 NIP.19820925200912005

Ketua Jurusan,

Romaidi, M.Si; D.SC
 NIP.198102012009011019