

PENGARUH PEMBERIAN KOMBINASI JUS APEL HIJAU (*Malus domestica*) DAN PARE (*Momordica charantia*) TERHADAP GAMBARAN HISTOPATOLOGI PANKREAS TIKUS PUTIH (*Rattus norvegicus*) GALUR *Sprague Dawley* JANTAN MODEL DIABETES MELITUS

Skripsi

Oleh:

Muhamad Aqmal Hidayah

1858011005



**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS LAMPUNG
BANDAR LAMPUNG
2022**

**PENGARUH PEMBERIAN KOMBINASI JUS APEL HIJAU (*Malus domestica*)
DAN PARE (*Momordica charantia*) TERHADAP
GAMBARAN HISTOPATOLOGI PANKREAS TIKUS
PUTIH (*Rattus norvegicus*) GALUR *Sprague Dawley*
JANTAN MODEL DIABETES MELITUS**

Oleh

MUHAMAD AQMAL HIDAYAH

Skripsi

Sebagai Salah Satu Syarat untuk Memperoleh Gelar
SARJANA KEDOKTERAN

Pada

Fakultas Kedokteran Universitas Lampung



**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS
LAMPUNG**

2022

Judul Skripsi : **PENGARUH PEMBEIAN KOMBINASI
JUS APEL HIJAU (*Malus domestica*) DAN
PARE (*Momordica charantia*) TERHADAP
GAMBARAN HISTOPATOLOGI
PANKREAS TIKUS PUTIH (*Rattus
norvegicus*) GALUR *Sprague Dawley*
JANTAN MODEL DIABETES MELLITUS**

Nama Mahasiswa : **Muhamad Aqmal Hidayah**

Nomor Pokok Mahasiswa : 1858011005

Program Studi : Pendidikan Dokter

Fakultas : Kedokteran

MENYETUJUI

1. Komisi Pembimbing


dr. Helmi Ismunandar., S.Ked., Sp.OT.

NIP. 198212112009121004

Dr.dr. Khairunnisa Berawi., S.Ked M. Kes.,AIFO-K

NIP. 197402262001122002

2. Dekan Fakultas Kedokteran



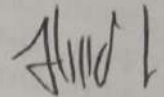
Prof. Dr. Dyah Wulan Sumekar RW, S.K.M.,M.Kes.

NIP. 197206281997022001

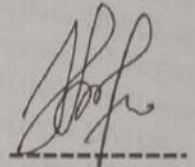
MENGESAHKAN

1. Tim Penguji

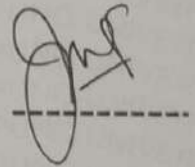
Ketua : **dr. Helmi Ismunandar., S.Ked., Sp.OT**



Sekretaris : **Dr.dr. Khairunnisa B., S.Ked M. Kes.,AIFO-K**



Penguji
Bukan Pembimbing : **Dr.dr. Indri Windarti, S.Ked.,Sp.PA**



2. Dekan Fakultas Kedokteran

Prof. Dr. Dyah Wulan Sumekar RW, S.K.M.,M.Kes.
NIP. 197206281997022001



Tanggal Lulus Ujian Skripsi : **08 Agustus 2022**

PERNYATAAN INTEGRITAS

Saya yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : Muhamad Aqmal Hidayah
NPM : 1858011005
Fakultas : Kedokteran
Program Studi : Pendidikan Dokter

Dengan ini menyatakan bahwa skripsi dengan judul “PENGARUH PEMBEIAN KOMBINASI JUS APEL HIJAU (*Malus domestica*) DAN PARE (*Momordica charantia*) TERHADAP GAMBARAN HISTOPATOLOGI PANKREAS TIKUS PUTIH (*Rattus norvegicus*) GALUR *Sprague Dawley* JANTAN MODEL DIABETES MELLITUS” adalah benar karya penulis sendiri, bukan hasil menjiplak atau karya orang lain. Jika dikemudian hari ada hal yang melanggar dari ketentuan akademis universitas, maka saya bersedia bertanggung jawab dan diberikan sanksi sesuai dengan ketentuan yang berlaku.

Demikian pernyataan ini yang dibuat penulis dengan sebenar-benarnya, atas perhatian dan kerja samanya penulis ucapkan terima kasih

Bandar Lampung, 19 Agustus 2022



Muhamad Aqmal Hidayah

NPM. 1858011005

RIWAYAT HIDUP

Penulis dilahirkan di Jakarta pada tanggal 05 Juni 1999, merupakan anak pertama, dari Ayahanda Alm. Agus Priatna dan Ibunda Triwarni.

Pendidikan Taman Kanak Kanak (TK) diselesaikan di TK Al Ihsan pada tahun 2005, Sekolah Dasar (SD) diselesaikan di SDN Kelapa Gading Timur 01 Pagi pada tahun 2011, Sekolah Menengah Pertama (SMP) diselesaikan di SMPIT Al Binaa Islamic Boarding School pada tahun 2014, dan Sekolah Menengah Atas (SMA) diselesaikan di SMAIT Insan Cendekia Madani pada tahun 2017.

Tahun 2018 penulis terdaftar sebagai mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Lampung lewat jalur Mandiri. Selama menjadi mahasiswa, penulis aktif pada organisasi Dewan Perwakilan Mahasiswa (DPM) Fakultas Kedokteran Universitas Lampung. Penulis sempat menjabat sebagai Ketua komisi A Dewan Perwakilan Mahasiswa, dan anggota komisi A.

“Wahai orang-orang yang beriman! Bersabarlah kamu dan kuatkanlah kesabaranmu dan tetaplah bersiap siaga dan bertakwalah kepada Allah agar kamu beruntung.”

(Q.S. Ali Imron [3] : 200)

SANWACANA

Assalamualaikum Wr. Wb

Alhamdulillahirobbil ‘alamiin puji syukur kepada Allah SWT, berkat rahmat, petunjuk, nikmat sehat dan limpahan kasih sayangNya penulis dapat menyelesaikan skripsi ini. Shalawat beserta salam semoga tetap tercurahkan kepada Nabi Muhammad SAW yang dinantikan syafaatnya di akhirat kelak.

Skripsi penulis dengan judul “PENGARUH PEMBEIAN KOMBINASI JUS APEL HIJAU (*Malus domestica*) DAN PARE (*Momordica charantia*) TERHADAP GAMBARAN HISTOPATOLOGI PANKREAS TIKUS PUTIH (*Rattus norvegicus*) GALUR *Sprague Dawley* JANTAN MODEL DIABETES MELLITUS” ini, merupakan salah satu syarat untuk memperoleh gelar Sarjana Kedokteran di Fakultas Kedokteran Universitas Lampung.

Dalam kesempatan ini, izinkan penulis mengucapkan terimakasih kepada

1. Ibu atas doa, kesabaran, dan dukungan yang selalu mengalir setiap saat;
2. Ibu atas doa, kesabaran, dan dukungan yang selalu mengalir setiap saat;
3. Ibu atas doa, kesabaran, dan dukungan yang selalu mengalir setiap saat;
4. Prof. Dr. Karomani, M.Si., selaku Rektor Universitas Lampung;
5. Prof. Dr. Dyah Wulan Sumekar RW, SKM., M. Kes., selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Lampung;
6. Dr. dr. Khairunnisa Berawi M. Kes., AIFO., selaku Kepala Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Lampung;
7. dr. Helmi Ismunandar., S.Ked., Sp.OT., selaku pembimbing utama atas kesediaannya meluangkan waktu untuk memberikan bimbingan, ilmu, kritik, saran, nasehat, motivasi dan bantuannya bagi penulis untuk menyelesaikan skripsi ini;

8. Dr.dr. Khairunnisa Berawi., S.Ked M. Kes.,AIFO-K., selaku pembimbing kedua atas ketersediaannya menjadi pembimbing dan atas bimbingan, ilmu, waktu, kritik dan saran bagi penulis untuk menyelesaikan skripsi ini;
9. Dr.dr. Indri Windarti, S.Ked.,Sp.PA., selaku pembahas atas kesediaannya dalam memberikan koreksi, kritik, saran, nasehat, dan bantuannya untuk perbaikan penulisan skripsi ini;
10. Dokter Pembimbing akademik: dr. M. Yusran M.Sc., Sp.M., dan dr. Diana Mayasari, MKK., atas kesediannya memberikan bimbingan dan nasehat selamaini;
11. Seluruh staf pengajar dan karyawan Fakultas Kedokteran Unila atas bimbingan, ilmu, dan waktu, yang telah diberikan dalam proses perkuliahan, serta telah membantu dan memberikan waktu selama proses penyelesaian penelitian ini;
12. Seluruh keluarga besar saya yang selalu memberikan doa, dukungan, semangat, dan kasih sayang;
13. Staff bagian Animal House Fakultas Kedokteran Universitas Lampung yang membantu sayaselama penelitian;
14. Staff bagian Laboratorium Histologi Fakultas Kedokteran Universitas Lampung yang membantu sayaselama penelitian;
15. Kelompok tikus atas kerjasama dan bantuannya;
16. Teman-teman group tilipun (Ojang, Gomyor, Tantra, Hapido, Bernad, Didi Sujedai, Daniel Surya Kencana, Gede Sukmawati dan Wakil Ketua Aktivistis JKT 48) atas segalanya;
17. Keluarga Besar Ibunda atas dukungan dan support selama ini;
18. Keluarga Besar Almarhumah Yayah Rokayah atas dukungan dan support selama ini;
19. Keluarga Besar Fauzan atas dukungan dan support selama ini;
20. Keluarga Besar Kaisar atas dukungan dan support selama ini;
21. Keluarga Besar Fadhel atas dukungan dan support selama ini;
22. Keluarga Besar Mba Ika atas dukungan dan support selama ini;
23. Anza dan Mamih atas dukungan dan supportnya;
24. Dr. Suharmanto S.Kep, MKM dan Keluarga atas dukungan dan supportnya;

25. Mahala atas dukungan dan support skripsi;
26. Adha dan Roviq atas kebersamaan melengkapi persyaratan wisuda;
27. Group Bismillah kata siitu atas pengalaman dan kebersamaannya;
28. Putri dan Kepengurusan DPM tahun 2020 dan 2021 atas pengalaman dan kerjasamanya;
29. Teman-teman F18rinogen (mahasiswa FK Unila angkatan 2018) terimakasih atas motivasi, doa, dan bantuannya selama ini;
30. Semua yang terlibat dalam pembuatan skripsi ini, yang tidak dapat disebutkan satu persatu.

Penulis menyadari jika masih banyak kekurangan dalam pembuatan skripsi ini. Namun, penulis berharap skripsi yang jauh dari kata sempurna, tetapi dikerjakan dengan penuh semangat ini, dapat bermanfaat untuk kita semua khususnya bagi penulis. Semoga kita semua selalu dalam lindungan Allah SWT. Aamiin

Wassalamualaikum Wr. Wb

Bandar Lampung, 19 Agustus 2022

Penulis

Muhamad Aqmal Hidayah

ABSTRACT**THE EFFECT OF GREEN APPLE JUICE (*Malus domestica*) AND BITTER MELON (*Momordica charantia*) ON PANCREAS HISTOPATOLOGI IN MALE WHITE RATS SPRAGUE-DAWLEY (*Rattus norvegicus*) DIABETES MELLITUS MODEL**

By

Muhamad Aqmal Hidayah

Background : Diabetes Mellitus (DM) occurs due deficiency of insulin. The endocrine function conducted by Langerhans which charge of producing hormone glucagon and insulin which when the body hypoglycemia, glycogenesis will occur in liver. Apples contain pectin has potential to lower blood glucose levels. Bitter melon has saponins, flavonoids, polyphenols, and vitamin C function as antioxidants that aim to ward off free radicals. This study was conducted to determine the effect of green apple and bitter melon (juice on the histopathological of pancreas with white rats male diabetes mellitus model.

Methods: This research is a post test only control group design. The samples are 25 white rats divided into 5 groups, KN (standard diet), K- (aloxan 150 mg/KgBW), P1 (aloxan+bitter melon juice 50 mg/KgBW), P2 (aloxan+apple juice 3.25 g/ KgBW), P3(aloxan+apple juice 20 mg/KgBW+pare juice 20 mg/KgBW). Examination of blood glucose levels used a glucometer and histopathological.

Results: The mean blood glucose KN = 80 K- = 413.3, P1 = 254.4, P2 = 171, P3 = 232.6. The number of Langerhans average of KN = 29.2, K- = 6, P1 = 7.8, P2 = 13.6, P3 = 9.2 Kruskal Wallis test $p = 0.003$. The mean of Langerhans KN=5,489.9 m², K- = 18,497.5 m², P1=7,416.6 m², P2=10,125.7 m², P3=8,715.4 m², One Way ANOVA test, p value = 0.000.

Conclusion: Based on the results of the study, it was concluded that there was an effect of apple juice on blood glucose levels and histopathological description of the pancreas of white rats male strain model of diabetes mellitus. While bitter melon juice and the combination of apple juice and bitter melon did not have a significant effect on glucose levels and histopathological.

Key word: Diabetes Mellitus, Appel, Bitter melon, Pancreas

ABSTRAK**PENGARUH PEMBERIAN KOMBINASI JUS APEL HIJAU (*Malus domestica*)
DAN PARE (*Momordica charantia*) TERHADAP GAMBARAN
HISTOPATOLOGI PANKREAS TIKUS PUTIH (*Rattus norvegicus*) GALUR
Sprague Dawley JANTAN MODEL DIABETES MELITUS**

Oleh

Muhamad Aqmal Hidayah

Latar Belakang : Diabetes Mellitus (DM) terjadi karena defisiensi insulin yang diproduksi pankreas. Fungsi endokrin oleh sel Langerhans menghasilkan hormon glukagon dan insulin yang berperan ketika tubuh hipoglikemia maka terjadi glikogenolisis di hati. Apel memiliki pektin yang berpotensi menurunkan glukosa darah sedangkan pare *saponin, flavonoid, polifenol*, dan vitamin C berfungsi sebagai antioksidan yang bertujuan menangkal radikal bebas. Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui pengaruh pemberian jus apel hijau dan pare terhadap gambaran histopatologi pankreas tikus putih jantan model diabetes melitus. **Metode Penelitian :** Penelitian ini eksperimental desain *post test only control group design*. Jumlah sampel 25 ekor tikus putih dibagi 5 kelompok yaitu KN (diet standar), K- (aloksan 150 mg/KgBB), P1(aloksan+ jus pare 50 mg/KgBB), P2 (aloksan+jus apel 3,25 g/KgBB), P3(aloksan+jus apel 20 mg/KgBB+jus pare 20 mg/KgBB). Pemeriksaan kadar glukosa darah digunakan glukometer dan pemeriksaan gambaran histopatologi.

Hasil Penelitian: Rerata glukosa darah didapatkan KN= 80 K- = 413,3, P1= 254,4, P2= 171, P3=232,6. Jumlah pulau langerhans rerata KN=29,2, K- = 6, P1=7,8, P2=13,6, P3=9,2 *Kruskal Wallis* p=0,003. Rerata pulau yaitu KN=5.489,9 μm^2 , K- =18.497,5 μm^2 , P1=7.416,6 μm^2 , P2=10.125,7 μm^2 , P3=8.715,4 μm^2 , uji One Way ANOVA nilai p= 0,000

Simpulan: Penelitian ini disimpulkan terdapat pengaruh jus apel terhadap kadar glukosa darah dan gambaran histopatologi pankreas tikus putih (jantan model diabetes melitus, sedangkan jus pare dan kombinasi jus apel dan pare tidak memberikan pengaruh yang signifikan terhadap kadar glukosa dan gambaran histopatologi tikus putih.

Kata Kunci: Diabetes Melitus, Apel, Pare, Pankreas

DAFTAR ISI

DAFTAR ISI.....	i
DAFTAR TABEL.....	iii
DAFTAR GAMBAR	iv
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	3
1.3 Tujuan Penelitian.....	4
1.4 Manfaat Penelitian.....	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	5
2.1 Diabetes melitus	5
2.1.1 Pengertian	5
2.1.2 Klasifikasi	6
2.1.3 Faktor risiko.....	7
2.1.4 Pengelolaan faktor risiko	7
2.1.5 Manifestasi klinis.....	8
2.1.6 Diagnosis	8
2.1.7 Patofisiologi.....	9
2.1.8 Komplikasi.....	10
2.1.9 Tatalaksana	10
2.2 Organ Pankreas.....	13
2.2.1 Gambaran Histopatologi.....	14
2.2.3 Sintesis Insulin	15
2.2.4 Sekresi insulin	16
2.2.5 Pankreas pada tikus DM	16
2.3 Pengaruh Jus pare Terhadap DM	17
2.3.1 Klasifikasi pare	17
2.3.2 Komposisi	18
2.3.3 Manfaat	18
2.3.4 Efek Jus pare terhadap gambaran histopatologi pankreas tikus ..	18
2.4 Pengaruh Jus apel terhadap DM.....	19
2.4.1 Klasifikasi apel hijau	19
2.4.2 Komposisi	19
2.4.3 Manfaat	19
2.4.4 Efek Jus apel terhadap gambaran histopatologi pankreas tikus ..	20

2.5 Kerangka teori	21
2.6 Kerangka konsep	22
2.7 Hipotesis.....	22
BAB III METODE PENELITIAN	23
3.1 Desain Penelitian.....	23
3.2 Tempat dan Waktu	23
3.3 Populasi dan Sampel	23
3.3.1 Populasi.....	23
3.3.2 Sampel	23
3.3.3 Kriteria inklusi dan eksklusi	25
3.4 Variabel Penelitian	25
3.5 Definisi Operasional.....	26
3.6 Pengumpulan data	27
3.6.1 Alat penelitian.....	27
3.6.2 Bahan penelitian	27
3.6.3 Prosedur penelitian	27
3.7 Alur penelitian.....	32
3.8 Pengolahan data.....	33
3.9 Analisis data	33
3.9.1 Univariat	33
3.9.2 Bivariat	34
3.10 Etika penelitian.....	34
BAB V KESIMPULAN SARAN.....	35
5.1 Kesimpulan.....	35
5.2 Saran.....	35
DAFTAR PUSTAKA	36

DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
1. Definisi Operasional Variabel.....	26
2. Tabel 4.1 Kadar Glukosa Darah.....	35
3. Tabel 4.2 Data Jumlah Pulau Langerhans.....	40
4. Tabel 4.3 Uji <i>Post Hoc</i> Mann Whitney Jumlah Pulau.....	41
5. Tabel 4.4 Tabel Luas Pulau Langerhans.....	41
6. Tabel 4.5 Uji Pos-hoc LSD luas pulau langerhans	42

DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
1. Gambaran Histologi Pankreas.....	14
2. Kerangka Teori.....	21
3. Kerangka konsep.....	22
4. Alur penelitian.....	32
5. Gambaran Histopatologi Kelompok Normal	36
6. Gambaran Histopatologi Kelompok Negatif	37
7. Gambaran Histopatologi Kelompok P1	37
8. Gambaran Histopatologi Kelompok P2	38
9. Gambaran Histopatologi Kelompok P3	39

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Diabetes Melitus (DM) merupakan penyakit yang terjadi karena defisiensi atau ketidak efektifan dari insulin yang diproduksi oleh pankreas. DM juga berdampak negatif dalam waktu yang panjang terhadap organ hepar dan ginjal. Penyakit DM adalah gangguan metabolik yang diakibatkan pankreas tidak dapat memproduksi cukup insulin atau tubuh tidak dapat menggunakan insulin yang telah diproduksi secara efektif. Insulin merupakan hormon yang dapat mengatur kadar keseimbangan gula dalam darah (hiperglikemia) yang terjadi saat insulin tidak bekerja secara optimal (Kemenkes RI, 2014).

Diabetes melitus tidak termasuk penyakit yang menular, penyakit ini disebabkan oleh tingginya kadar gula darah akibat gangguan pada pankreas dan insulin (Depkes, 2012). Penyakit DM ditandai dengan adanya kenaikan kadar glukosa dalam darah yang melebihi normal, yaitu kadar gula darah sewaktu sama atau lebih dari 200 mg/dL dan kadar gula darah puasa diatas atau sama dengan 126 mg/dL (Misnadiarly, 2006).

Penderita DM pada umumnya tidak menyadari keadaan penyakitnya sehingga penderita biasanya merasakan komplikasi secara tiba-tiba dan hampir dari seluruh sistem tubuh dari manusia mulai dari kulit hingga jantung bisa terkena komplikasi dari DM (Kemenkes RI, 2014). Selain dari kadar gula dalam darah, DM dapat disebabkan oleh kelainan dari metabolisme karbohidrat, lemak dan protein dari dalam tubuh dikarenakan

kurangnya produksi insulin dan menurunnya sensitivitas insulin. Tipe DM terbagi menjadi 3 tipe yaitu pertama disebabkan autoimun yang menyebabkan kerusakan sel beta pankreas, lalu untuk tipe 2 dikarenakan kurangnya produksi insulin atau sensitivitas insulin, dan tipe tipe 3 sendiri disebut sebagai gestational diabetes melitus (GDM) karena adanya gangguan hormonal pada wanita hamil. Gejala pada DM ditandai dengan banyaknya makan, banyak minum, sering kencing pada malam hari dan mudah lelah (Wells *et al.*, 2015).

Penderita DM di dunia dengan usia 20 sampai 79 berkisar 425 juta jiwa dan menempati urutan ke-6 dunia berada di bawah China, India, Amerika Serikat, Brazil, maupun Meksiko yang mencapai 10.3 juta jiwa, dan diperkirakan pada tahun 2045 akan mengalami peningkatan hingga 16,7 juta jiwa. Adapun di Indonesia sendiri prevalensi dari diabetes melitus mengalami peningkatan dari 6,9% di tahun 2013 menjadi 8,5% di tahun 2018 (Kemenkes RI, 2018).

Penyakit DM memiliki hubungan yang tidak dapat dipisahkan dengan pankreas. Pankreas memiliki tiga bagian yaitu kepala, badan, dan ekor pankreas dan memiliki fungsi eksokrin maupun fungsi endokrin (Mescher,2014). Fungsi eksokrin sendiri membentuk getah pankreas berisi enzim dan elektrolit saluran pencernaan yang dilaksanakan oleh sel sekretori lobula. Adapun untuk fungsi endokrin yang akan diteliti oleh peneliti dilaksanakan oleh sel langerhans yang bertugas menghasilkan hormon glukagon dan hormon insulin yang memiliki peranan ketika tubuh mengalami hipoglikemia maka akan terjadi glikogenolisis di hati yaitu proses perubahan glikogen menjadi glukosa yang akan di alirkan ke darah, mengakibatkan kenaikan kadar glukosa dalam darah. Insulin yang mengalami penurunan jumlah dan kerja mengakibatkan glukosa tidak bisa digunakan oleh sel dan sekresi glukagon akan meningkat yang menyebabkan kadar glukosa dalam darah akan meningkat terus-menerus dan tubuh mengalami hiperglikemia (Wells *et al.*, 2015).

Hasil penelitian menunjukkan bahwa terjadi penurunan kadar glukosa darah pada kelompok perlakuan DM yang diberi cuka salak yaitu sebesar 38,38% dan dengan pemberian cuka apel 33,07%. Sebaliknya pada kelompok diabetes tanpa perlakuan terjadi kenaikan gula darah sebesar 16,02%. Hasil pengamatan histopatologi untuk tikus dengan pemberian cuka menunjukkan adanya perubahan pada sel-sel pankreas. Pada kelompok dengan pemberian cuka salak, keadaan sel lebih baik dibandingkan dengan pemberian cuka apel. Keadaan pulau langerhans masih belum seperti keadaan pada kondisi normal (Zubaidah, 2011).

Sebuah hasil penelitian buah pare dengan dosis 50 mg/KgBB/1ml/hari dapat menurunkan glukosa darah dan meningkatkan jumlah dari penyusun sel langerhans (Subahar,2004). Buah apel sendiri dalam sebuah penelitian yang menunjukkan adanya perubahan penurunan glukosa dalam darah dengan pemberian dosis 2 x 150 gram (Sianturi, 2003). Oleh karena itu penulis ingin mengetahui hasil dari kombinasi pemberian buah pare dan apel terhadap gambaran histopatologi pankreas tikus apakah memiliki efek yang sangat signifikan menimbang dari buah pare yang dapat menambah pulau Langerhans (Zubaidah, 2011).

Berdasarkan uraian latar belakang masalah diatas, peneliti ingin meneliti lebih lanjut tentang pengaruh pemberian kombinasi jus pare dan apel terhadap gambaran histopatologi pankreas tikus putih model DM.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian dan latar belakang masalah diatas, rumusan masalah dalam penelitian ini adalah apakah terdapat pengaruh pemberian kombinasi jus apel dan pare terhadap gambaran histopatologi pankreas tikus model DM ?

1.3 Tujuan Penelitian

Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui pengaruh pemberian kombinasi jus apel dan jus pare terhadap gambaran histopatologi pankreas tikus model DM.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Bagi Peneliti

Manfaat penelitian ini bagi peneliti yaitu untuk mendapatkan pengetahuan dan ilmu yang lebih luas mengenai pengaruh pemberian jus apel dan pare terhadap gambaran histopatologi pankreas tikus model DM.

1.4.2 Manfaat Bagi Masyarakat

Penelitian ini dapat digunakan sebagai bahan informasi upaya pencegahan DM.

1.4.3 Manfaat Bagi Institusi Fakultas Kedokteran Universitas Lampung.

Manfaat penelitian ini bagi Fakultas Kedokteran Universitas Lampung adalah untuk menambah bahan kepustakaan dan bahan pembelajaran bagi para mahasiswa di Fakultas Kedokteran Universitas Lampung.

1.4.4 Manfaat Bagi Peneliti Selanjutnya

Penelitian ini dapat menjadi referensi untuk penelitian selanjutnya.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Diabetes Melitus

2.1.1 Pengertian

Diabetes melitus merupakan penyakit metabolik disertai dengan adanya hiperglikemia yang terjadi dikarenakan pankreas tidak mampu dalam mensekresi insulin, gangguan kerja dari insulin, maupun keduanya. Kerusakan sendiri bisa terjadi dalam jangka waktu yang panjang dan kegagalan di berbagai organ seperti mata, ginjal, saraf, jantung maupun pembuluh darah saat hiperglikemia kronis (ADA, 2019).

Diabetes melitus pada umumnya dikenal sebagai kencing manis dan disebut penyakit kronik karena tubuh tidak dapat memproduksi cukup insulin ataupun terjadi resistensi pada insulin. Insulin adalah hormon yang dapat memasukkan glukosa dari aliran darah ke sel sel tubuh untuk sumber energi oleh kelenjar pankreas (IDF, 2019).

Diabetes melitus memiliki karakteristik hiperglikemia karena kelainan sekresi pada insulin, kerja insulin maupun keduanya dan diabetes adalah kondisi dimana gula darah dalam tubuh tidak terkontrol akibat gangguan sensitivitas sel beta pankreas sebagai penghasil insulin (PERKENI, 2015).

2.1.2 Klasifikasi Diabetes

Klasifikasi diabetes dibedakan menjadi 3 bagian yaitu DM tipe 1, DM tipe 2, DM gestasional, dan DM tipe lain (ADA, 2019).

1. Diabetes Melitus Tipe 1

DM tipe 1 merupakan proses autoimun atau idiopatik dimana penyebabnya tidak diketahui. DM tipe 1 ini dapat menyerang ke semua golongan umur, tetapi pada umumnya terjadi saat anak-anak. Penderita DM tipe 1 membutuhkan insulin setiap hari untuk mengontrol kadar glukosa dalam darah dan sering disebut sebagai *Insulin Dependent Diabetes Melitus* (IDDM), karena berhubungan dengan antibodi berupa *Islet Cell Antibodies* (ICA), *Insulin Autoantibodies* (IAA), dan *Glutamic Acid Decarboxylase Antibodies* (GADA). Penderita IDDM sebanyak 90% memiliki jenis antibodi ini (Bustan, 2007).

2. Diabetes Melitus Tipe 2

DM tipe 2 sering disebut dengan *Non Insulin Dependent Diabetes Melitus* (NIDDM) adalah jenis DM yang sering terjadi, mencakup sekitar 85% pasien DM yang bisa dilihat dari resistensi insulin yang disertai dengan defisiensi insulin relatif. Rata-rata DM ini terjadi di usia 40 tahun, namun bisa terjadi di dewasa maupun anak-anak (Greenstein, 2010).

3. Diabetes Melitus Gestasional

Diabetes ini dapat diketahui dan biasa terjadi pada trimester kedua atau ketiga dari kehamilan dan juga tidak memiliki riwayat diabetes sebelumnya (ADA, 2020).

4. Diabetes Melitus Tipe Lain

Contoh dari DM tipe lain (ADA, 2020), yaitu:

- a. Sindrom diabetes monogenik (diabetes neonatal).
- b. Diabetes yang diinduksi bahan kimia (penggunaan glukokortikoid pada HIV/ AIDS atau setelah transplantasi organ).
- c. Penyakit pada pankreas.

2.1.3 Faktor Risiko

Menurut World Health Organization (WHO, 2011) sebanyak 90% penderita diabetes mengalami obesitas. Obesitas bisa disebabkan oleh aktivitas fisik, merokok, konsumsi alkohol, serta gaya hidup yang berhubungan dengan kurangnya olahraga dan banyaknya makanan cepat saji yang beredar untuk dikonsumsi (Permana, 2015). Kejadian obesitas sendiri dapat terjadi dikarenakan konsumsi makanan rendah serat dengan indeks glukosa yang tinggi (Simin *et al.*, 2000).

2.1.4 Pengelolaan Faktor Risiko

Diabetes melitus tipe 2 dapat diturunkan risikonya dengan aktivitas fisik secara teratur dan dapat meningkatkan toleransi pada glukosa dengan berjalan selama 150 menit per minggu dapat menurunkan risiko DM tipe 2 samapi 60 % (Laaksonen *et al*, 2005). Adapun diet makanan sangat bervariasi untuk mengontrol dari diabetes pada penderita dengan asupan tinggi sayuran, buah-buahan yang rendah lemak, dan rendah gula kacang-kacangan, susu, ikan, makanan cukup protein, makanan dengan kandungan serat alami tinggi, daging merah dan olahannya dibatasi (Wu *et al.*, 2014).

2.1.5 Manifestasi Klinis

Beberapa gejala DM yaitu banyak makan (polifagia) terjadi karena insulin sebagai kunci untuk masuknya glukosa ke dalam sel mengalami resistensi sehingga sel tetap tidak mendapat glukosa meskipun kadar glukosa di darah tinggi (hiperglikemi), kurangnya glukosa yang masuk ke dalam sel menyebabkan individu dengan DM sering merasa lapar. Saat kadar glukosa darah meningkat dan jumlah glukosa yang tersaring melebihi kemampuan tubulus untuk reabsorpsi maka glukosa akan keluar bersama di urin (glukosuria). Glukosa di urin menimbulkan efek osmotik yang dapat menarik air sehingga, menyebabkan diuresis osmotik yang ditandai dengan poliuria. Banyaknya cairan yang keluar dari tubuh menyebabkan dehidrasi yang selanjutnya menyebabkan gejala lain yaitu yaitu polidipsi sebagai mekanisme kompensasi untuk mengatasi dehidrasi (Murray, 2012).

2.1.6 Diagnosis

Kriteria diagnosis dari diabetes melitus menurut (ADA, 2019):

1. Kadar glukosa darah puasa ≥ 126 mg/dL. Puasa adalah kondisi tidak ada asupan kalori minimal 8 jam.
2. Glukosa plasma 2 jam setelah makan ≥ 200 mg /dL. Tes Toleransi Glukosa Oral (TTGO) adalah pemeriksaan glukosa setelah mendapat pemasukan glukosa setara dengan 75 gram glukosa anhidrat yang dilarutkan dalam air.
3. Nilai HbA1c $\geq 6,5\%$ didapatkan dari laboratorium yang memiliki standarisasi yang baik.
4. Pemeriksaan glukosa plasma sewaktu ≥ 200 mg/ dL dengan keluhan polyuria, polidipsi dan polifagia.

2.1.7 Patofisiologis

Gangguan patofisiologi pada DM berhubungan dengan ketidakmampuan tubuh merombak glukosa menjadi energi dikarenakan kurangnya produksi insulin yang dihasilkan oleh kelenjar pankreas. Adapun insulin sendiri mempunyai fungsi untuk memasukkan gula ke dalam sel tubuh untuk digunakan sebagai energi dalam tubuh. Pada penderita DM, insulin yang dihasilkan tidak mencukupi sehingga gula dapat menumpuk dalam darah (Agoes *et al*, 2013).

Patofisiologi dari DM tipe 1 terdiri atas autoimun dan non-imun. DM tipe 1 autoimun memiliki faktor pemicu kerusakan sel beta pankreas dari faktor lingkungan dan genetik dan secara umum disebut sebagai DM tipe 1 A. Sedangkan tipe non-imun, lebih umum daripada autoimun. Adapun untuk tipe non-imun terjadi akibat dari sekunder penyakit seperti pankreatitis atau gangguan idiopatik (Brashers *et al.*, 2010).

DM tipe 2 adalah hasil dari gabungan resistensi insulin dan sekresi insulin yang tidak adekuat, hal tersebut menyebabkan predominan resistensi insulin sampai dengan predominan kerusakan sel beta. Resistensi insulin mengakibatkan walaupun konsentrasi insulin saat itu tinggi, tetapi jika terdapat gangguan fungsi sel beta yang berat maka kondisinya dapat rendah (Rustama *et al.*, 2010).

Pada dasarnya resistensi insulin dapat terjadi karena adanya perubahan-perubahan yang dapat mencegah insulin itu dapat mencapai dari reseptor GLUT-4. Semua kelainan yang terjadi dapat menyebabkan gangguan transport gula ke dalam darah dan menyebabkan penderita tetap atau menjadi hiperglikemia dan menimbulkan manifestasi DM (Rustama *et al.*, 2010).

2.1.8 Komplikasi

Diabetes dapat menyebabkan berbagai komplikasi dengan berbagai keluhan di semua organ tubuh, baik komplikasi akut maupun kronis (PERKENI, 2015).

1. Komplikasi Akut

Keadaan komplikasi akut dapat terjadi dalam keadaan kadar glukosa dalam darah seseorang meningkat maupun menurun sangat tajam dalam waktu yang cepat. Kadar glukosa dalam darah dapat turun jika penderita diabetes melakukan diet yang ketat. Adapun komplikasi akut sendiri meliputi hipoglikemia, ketoasidosis, koma hiperosmoler non ketotik, dan koma laktoasidosis (PERKENI, 2015).

2. Komplikasi Kronis

Komplikasi kronis merupakan kelainan pembuluh darah yang dapat menyebabkan serangan jantung, gangguan fungsi ginjal dan saraf (PERKENI, 2015).

2.1.9 Tatalaksana

2.1.9.1 Tatalaksana Non Farmakologis

Tatalaksana non farmakologis DM menurut American Diabetes Association tahun 2019 dapat dilakukan sebagai berikut:

- a. Diet diabetes dimulai dengan perhitungan Berat Badan Ideal (BBI) dengan rumus Brocca : Berat badan ideal = $90\% \times (\text{TB dalam cm} - 100) \times 1 \text{ kg}$ dan bagi pria di bawah tinggi badan 160 cm serta wanita di bawah 150 cm : Berat badan ideal (BBI) = $(\text{TB dalam cm} - 100) \times 1 \text{ kg}$. Kebutuhan kalori wanita sebesar 25 kal/kg BBI dan pria sebesar 30 kal/kg BBI. Umur 40 tahun

dikurangi 5% (untuk usia antara 40-59 tahun), dikurangi 10% (untuk usia 60-69 tahun), dan dikurangi 20% (untuk usia di atas 70 tahun). Dengan target IMT 18,5-22,9.

- b. Komposisi makanan adalah sebesar 45-65% dari kebutuhan kalori total, asupan lemak sekitar 20-25 % dari kebutuhan kalori total, asupan lemak jenuh 7% dari kebutuhan kalori total, asupan kolesterol adalah kurang 300 mg/hari. Asupan protein yang dianjurkan 10-20% dari kebutuhan kalori total (*seafood*, daging tanpa lemak, ayam tanpa kulit dan susu tanpa lemak sebagai sumber protein yang baik). Anjuran asupan natrium tidak lebih dari 3000 mg (1 sendok teh) garam dapur untuk menghindari hipertensi dan mengkonsumsi serat dari kacang-kacangan, buah dan sayuran dengan anjuran konsumsi 25 g/1000 kkal/ hari.

2.1.9.2 Tatalaksana Farmakologis

Tatalaksana diabetes melitus secara farmakologi menurut American Diabetes Association tahun 2019 yaitu sebagai berikut:

- a. Penggunaan obat hipoglikemik oral dimulai dengan pengaturan makan dan latihan jasmani dan jika kadar glukosa dalam darah belum mencapai target makan obat hipoglikemik oral bisa atau suntikan insulin dapat digunakan. Pemilihan obat dinilai dari pertimbangan lamanya menderita diabetes, adanya komorbid, dan jenis komorbidnya, riwayat pengobatan sebelumnya, riwayat hipoglikemia, dan kadar HbA1c dengan pertimbangan

tertentu untuk jenis pemakaian tunggal maupun kombinasi sesuai indikasi.

- b. Golongan sulfonilurea sebagai terapi farmakologis pada awal diabetes dengan kompensasi glukosa darah tinggi dan jenis obatnya meliputi golongan sulfonilurea generasi pertama (asetoheksimid, klorpropramid, tolbutamid, tolazamid), generasi kedua (glipizid, glikazid, glibenklamid, glikuidon, gliklopramid), dan generasi ketiga (glimepiride).
- c. Meglitinid memiliki mekanisme kerja yang sama dengan sulfonilurea. Obat ini digunakan setelah makan (obat prandial) karena lama kerjanya pendek. Repaglinid digunakan sebagai penurun glukosa darah puasa dengan masa paruh yang singkat. Sedangkan nateglinide merupakan golongan baru dengan masa paruh yang lebih singkat dibandingkan repaglinid dan keduanya obat khusus untuk menurunkan glukosa darah setelah makan dengan efek hipoglikemi yang minimal.
- d. Penghambat Alfa Glukosidase yaitu penggunaan acarbose relative aman pada lansia karena tidak akan merangsang sekresi insulin sehingga tidak menyebabkan hipoglikemi. Inhibisi kerja enzim dari penggunaan obat ini secara efektif mengurangi peningkatan glukosa darah setelah pasien makan.
- e. Biguanid memiliki 3 jenis golongan yaitu fenformin, buformin dan metformin. Fenformin ditarik dari peredaran pasar karena menyebabkan asidosis laktat, metformin

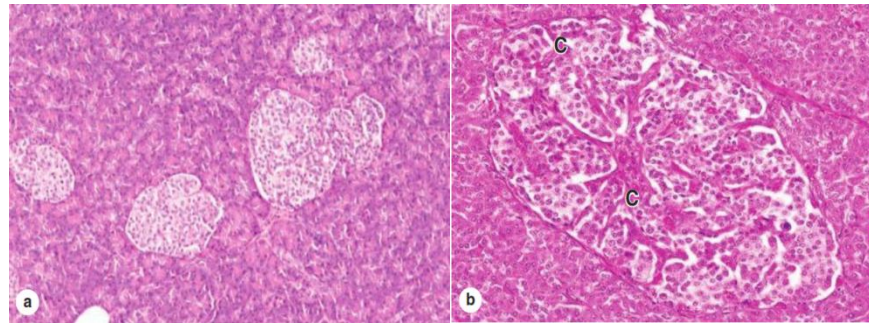
banyak digunakan sebagai obat anti hiperglikemik dan tidak menyebabkan rangsangan sekresi insulin.

- f. Golongan Tiazolidinedion dengan mekanisme kerja menurunkan produksi glukosa di hepar dan menurunkan kadar asam lemak bebas di plasma serta menurunkan kadar HbA1c (1-1,5%), meningkatkan HDL pada trigliserida dan LDL bervariasi dan tidak dipengaruhi oleh makanan. Efek sampingnya pasien dapat mengalami peningkatan berat badan, edema, menambah volume plasma, dan memperburuk gagal jantung kongestif.
- g. Incretin merupakan jenis peptida yang disekresikan oleh usus halus sebagai respon terhadap makanan pada usus. Ada dua jenis yaitu GLP-1 (*Glukagon Like Peptide-1*) dan GIP (*Glucos Dependent Insulinotropic Peptide*). Adapun GLP-1 lebih penting dalam metabolisme. Keduanya dapat menurunkan kadar glukosa dalam darah. DPP-4 inhibitor yang beredar di Indonesia adalah sitagliptin, vitanagliptin, dan linagliptin.

2.2 Organ Pankreas

Pankreas merupakan organ dalam tubuh yang memiliki tugas untuk mengatur kadar gula dalam darah melewati sintesis dan sekresi insulin yang dilakukan oleh sel beta pankreas yang diawali oleh salinan gen pada kromosom 11. Pada kromosom 11 insulin dihasilkan, dikemas di dalam granul-granul sekretorik. Sekresinya sendiri diinduksi dari perubahan kadar glukosa yang mengakibatkan terjadinya reaksi intrasel dengan diikuti oleh adanya perbedaan rasio ATP/ADP yang memicu reaksi depolarisasi membran plasma. Selanjutnya Ca^{2+} ekstrasel akan masuk ke dalam sel beta dan eksositosis akan aktif (Seiron, 2019).

2.2.1 Gambaran Histologik Pulau Langerhans



Gambar 1. Histologi Pankreas
(Mescher,2014)

Pulau Langerhans adalah sel endokrin berupa massa berbentuk bulat atau lonjong yang terdapat di organ pankreas. Karakteristik gambaran histologi dari pulau langerhans terlihat dari mikroskop layaknya pulau-pulau yang berkelompok berbentuk bulat dengan sel-selnya yang berada di eksokrin. Pada umumnya pulau-pulau langerhans akan terlihat lebih banyak pada bagian kauda yang sempit tetapi, bagian tersebut hanya 1-2% dari volume total. Sebagian besar pulau memiliki diameter berukuran 100-200 μm . Pulau langerhans berwarna pucat terpendam di dalam jaringan asinar eksokrin pankreas. Adapun pulau langerhans terdiri dari beberapa jenis sel yang berbeda dan mempunyai kemampuan menghasilkan hormon yang berbeda. Sel alfa (α), sel beta (β), sel delta (δ), dan sel polipeptida pankreas (PP) yang akan memproduksi glucagon, insulin, somatostatin dan polipeptida pankreatik secara berurut. Sel-sel tersebut berkolaborasi dan saling berhubungan melalui efek parakrin di pankreas (pulau langerhans). *Insulin promotor factor 1* pada manusia adalah faktor transkripsi yang paling penting untuk diferensiasi spesifik sel beta pankreas dan induksi sekresi insulin. Sel alfa pankreas menghasilkan hormon glukagon. Hormon glukagon tersebut berperan meningkatkan kadar gula dalam darah dengan memecah cadangan gula dalam hati untuk dibawa ke aliran darah. Sel beta pankreas menghasilkan hormon

insulin. Sel gama pankreas menghasilkan polipeptida. Polipeptida tersebut berfungsi untuk memperlambat penyerapan makanan. Dalam proses pencernaan, makanan tidak dapat diserap secara sekaligus, melainkan penyerapan dilakukan sedikit demi sedikit. Sel delta pankreas menghasilkan hormon somatostatin. Hormon somatostatin tersebut berguna untuk menghambat sekresi yang dilakukan oleh sel alfa, sel beta, dan sel gama (Mescher, 2014).

2.2.2 Sintesis Insulin

Setiap manusia memiliki salinan kromosom 11 yang telah dibentuk dari untaian DNA mencakup daerah pengode dan tidak pengode. Gen insulin manusia memiliki tiga ekson dengan dua intron sebagai pemisahannya. Ekson 1 dan 2 memiliki tugas pengode bagian mRNA yang tidak diterjemahkan, ekson 2 mengode sinyal peptide (P) dan rantai B, ekson 2 dan 3 mengode peptide C, dan ekson 3 mengode dari rantai A dan bagian mRNA yang tidak diterjemahkan (Murray, 2014).

Sebuah produk dari gen insulin yaitu preproinsulin yang dibuat diawal dari proses dibentuk dari sinyal peptida yang diikat partikel pengenalan sinyal (*signal recognition particle*, SRP). Setelah diikat pada retikulum endoplasma (RE) terjadi penetrasi preproinsulin menuju lumen RE yang diikuti pembelahan proteolitik sinyal peptida dari preproinsulin menjadi proinsulin yang dapat digunakan pankreas untuk mengatur kadar glukosa darah. Proinsulin membuat lipatan membentuk ikatan disulfida, dan dipindahkan ke apparatus golgi dan dipisahkan untuk jalur konstitutif atau jalur ke luarnya. Terdapat beberapa jalur lain untuk molekul proinsulin dapat diurutkan dengan paket prohormon yang telah dikemas di granula sekretorik untuk proses eksositosis untuk respon sekretagog (Guyton, 2016).

2.2.3 Sekresi Insulin

Insulin dilepaskan oleh sel β dengan pengaturan negatif untuk memastikan insulin dilepas sampai titik terendah pada kondisi istirahat sedangkan untuk pengaturan positif untuk memfasilitasi respon yang kuat dikondisi saat glukosa darah dalam keadaan meningkat. Insulin dilepaskan secara cepat di fase pertama dalam bentuk bifasik selama 10 menit dan dilanjutkan ke fase kedua diperkirakan 1.600 pmol/menit dan 400 pmol/menit. Pada fase pertama dari pelepasan insulin, insulin melibatkan proses difusi kantung kecil dari granula yang berada pada membran plasma, kemudian kantung tersebut disekresi karena pada keadaan basal, dan pembongkaran terjadi dalam rangka respon terhadap nutrisi dan non-nutrisi sekretagog. Fase kedua dari pelepasannya insulin terjadi karena pengaruh dari nutrisi, dan melibatkan mobilisasi dari granula-granula intrasel ke tempat membran target *soluble N-ethylmaleimide-sensitive factor attachment protein receptor* (t-SNARE) pada membran plasma untuk memasuki bagian distalnya dan menjalani langkah-langkah fusi eksositosis. Sintesis maupun sekresi dari insulin terjadi di dalam sel beta pankreas yang melibatkan beberapa komponen yang mempunyai peran dalam pembentukan insulin dan proses sekresinya menuju ke luar sel, dan dalam keadaan tertentu dapat terjadi penyakit dikarenakan adanya abnormalitas dari proses maupun komponen yang berperan (Greenstein,2010).

2.2.4 Pankreas Pada Tikus Diabetes Melitus

Pankreas pada tikus diabetes melitus mengalami perubahan yang cukup berbeda dengan keadaan pankreas pada tikus yang normal. Histopatologi pankreas tikus diabetes melitus memiliki karakteristik yaitu pada pulau langerhans yang terlihat lebih menyusut, inti sel menyusut. Peran dan keadaan pankreas pada

tikus diabetes melitus relatif sama dengan apa yang terjadi dengan pankreas pada manusia yang mengalami diabetes melitus, maka dalam sebuah penelitian dapat menggunakan tikus untuk meneliti karakteristik pankreas. Dikutip dari sebuah penelitian setelah pemberian aloksan pada tikus 72 jam setelah diinduksi tikus mengalami hiperglikemia dan diabetes melitus lalu merusak dari sel β -pankreas dan akibatnya produksi dari insulin tidak mencukupi sehingga kadar glukosa dalam darah meningkat (Ajiboye *et al.*, 2018).

2.3 Pengaruh Jus Pare Terhadap Diabetes Melitus

2.3.1 Klasifikasi Pare

Kingdom : *Plantae*
 Divisi : *Magnoliophyta*
 Sub Divisi : *Magnoliopsida*
 Kelas : *Dicotyledonae*
 Famili : *Cucurbitaceae*
 Genus : *Momordica*
 Spesies : *Momordica charantia*

(Dalimarta,2000).

Buah pare termasuk buah buni dan disebut sebagai buah sejati karena tumbuh dari bakal buah. Buah pare disebut sebagai buah buni karena terdiri dari dua lapisan buah yakni lapisan luar (kulit) dan lapisan dalam yang teksturnya lunak dan berdaging. Seperti yang kita ketahui, buah ini memang banyak dikonsumsi namun rasanya pahit. Bila buah sudah masak, di bagian dalam buah terdapat 3 ruang dan di ruang tersebut terdapat biji buah pare. Buah pare berbentuk silinder dengan ukuran 2-7 cm dan berdiameter 1-5 cm. Saat masih muda, buah ini berwarna hijau tua, namun ketika sudah masak buah akan berwarna kuning hingga

jingga. Salah satu ciri khas pare adalah permukaan buahnya yang beralur dan berbintil tidak beraturan (Dalimarta,2000).

2.3.2 Komposisi

Pare mengandung sejumlah vitamin dan mineral penting yang baik untuk tubuh. Satu porsi jus pare dari 93 gram pare mentah memiliki 16 kalori, karbohidrat 3,4 gram, 2,6 gram serat, 0,9 gram protein, 0,2 gram lemak. Selain itu, jus pare dengan takaran di atas dapat mencukupi 95% kebutuhan vitamin C per hari, 17% kebutuhan folat per hari, 10% kebutuhan zinc per hari, 6% kebutuhan kalium per hari, 5% kebutuhan zat besi per hari, 4% kebutuhan vitamin A per hari (Dalimarta,2000)..

2.3.3 Manfaat

Buah pare mempunyai khasiat dapat menurunkan kadar glukosa dalam darah dan menjadi pengobatan alternatif bagi penderita diabetes melitus. Adapun untuk kandungan dari buah pare sendiri yaitu charantin, polypeptide-P insulin dan lektin (Subahar, 2004).

2.3.4 Efek Jus Pare Terhadap Gambaran Histopatologi Pankreas

Tikus

Pada penelitian Ayoub *et al.*, 2013 pankreas yang telah diberikan terapi buah pare memiliki peningkatan yang cukup signifikan dari ukuran, jumlah pulau langerhans, dan regenerasi pulau Langerhans. Kandungan *saponin, flavonoid, polifenol*, dan vitamin C buah pare berfungsi sebagai antioksidan yang bertujuan untuk menangkal radikal bebas yang dapat mengganggu kelangsungan hidup pulau langerhans akibat penyakit diabetes melitus (Subahar, 2004; Agoes, 2010). Riset lain mengenai jus pare dengan dosis 20 ml/KgBB yang diberikan selama 28 hari pada tikus dapat menurunkan kadar gula darah sebesar 48,1% (Poonam, 2013).

2.4 Pengaruh Jus Apel Hijau Terhadap Diabetes Melitus

2.4.1 Klasifikasi Apel Hijau

Kingdom : *Plantae*
Sub Kingdom : *Tracheobionta*
Super Divisi : *Spermatophyta*
Divisi : *Magnoliophyta*
Kelas : *Dicotyledone*
Sub Kelas : *Rosidae*
Ordo : *Rosales*
Famili : *Rosaceae*
Genus : *Malus* .
Spesies : *Malus domestica auct. non Borkh*
(Dalimarta,2000).

2.4.2 Komposisi

Apel hijau kaya akan vitamin A, C dan K merupakan sumber zat besi, kalium, kalsium, antioksidan dan flavonoid (Dalimarta,2000).

2.4.3 Manfaat

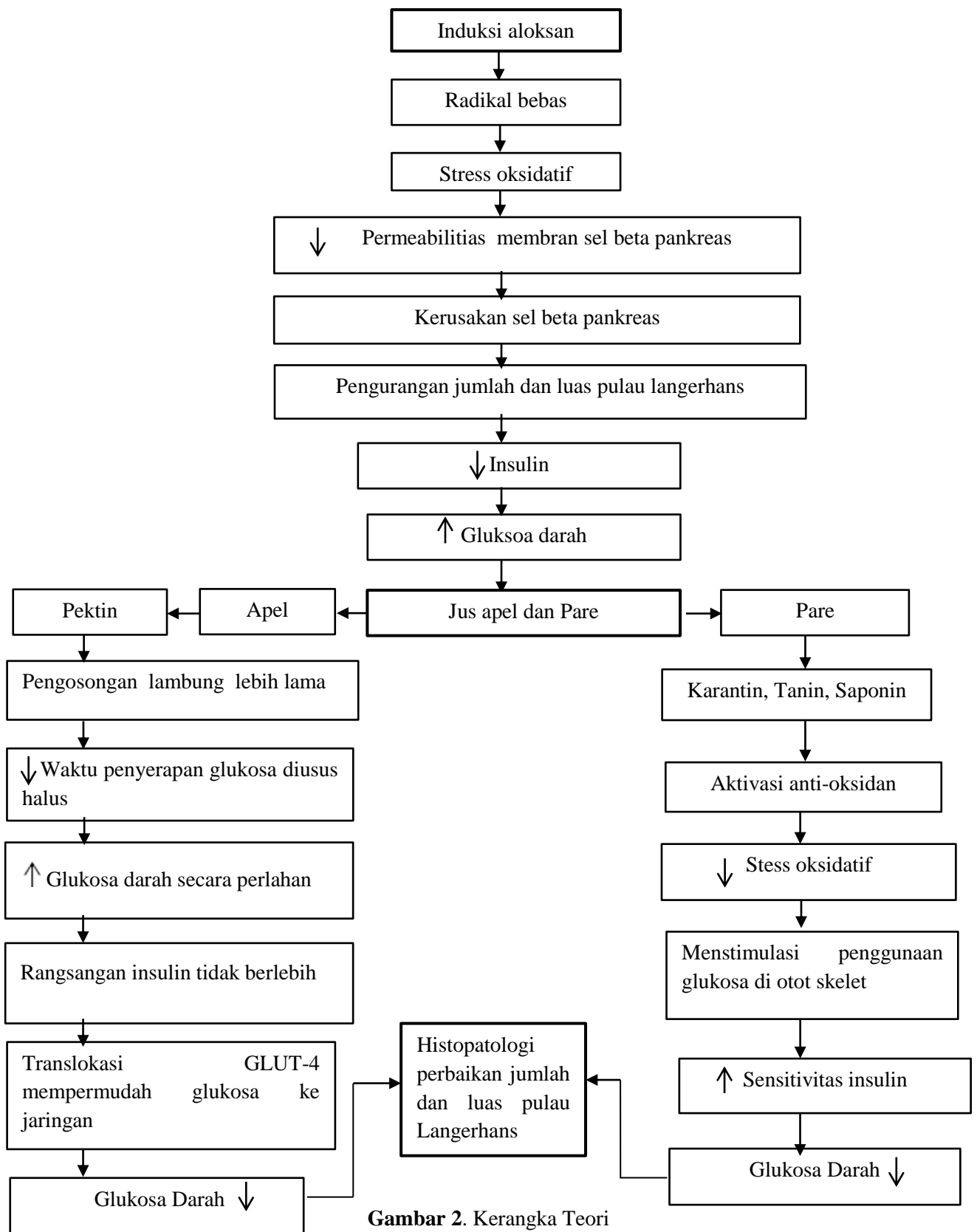
Buah apel memiliki banyak peran penting bagi kesehatan tubuh. Salah satunya adalah buah apel memiliki serat yang baik bagi keberlangsungan kesehatan tubuh. Keadaan glukosa dalam darah perlu dikendalikan penyerapannya dalam usus halus dengan mengkonsumsi buah-buahan dan sayur-sayuran yang memiliki serat. Makanan seperti buah apel ini mengandung polisakarida larut air dan kandungan serat yang tinggi jika kita mengkonsumsinya dengan baik akan membantu kita dalam menurunkan efisien penyerapan karbohidrat yang berpengaruh pada turunnya respon insulin sehingga dapat menurunkan kinerja pankreas yang berarti dapat memperbaiki dari fungsinya dalam menghasilkan insulin (Permatasari, 2008).

2.4.4 Efek Jus Apel Terhadap Gambaran Histopatologi Pankreas

Tikus

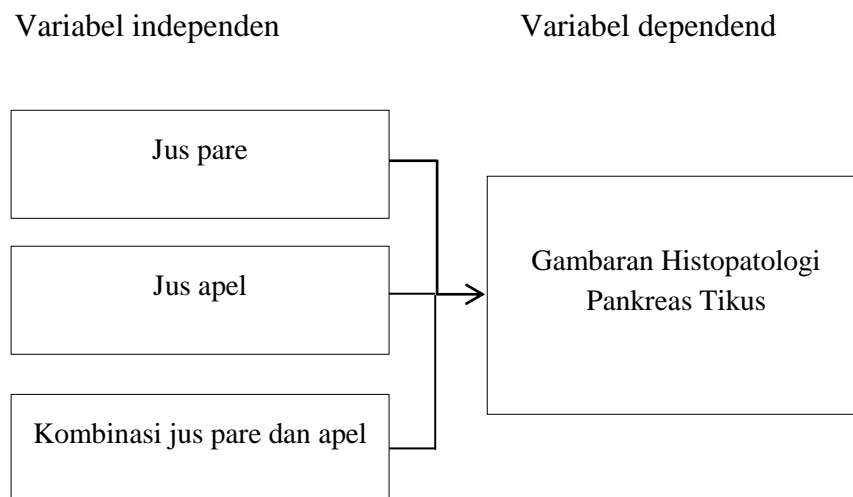
Penelitian menunjukkan bahwa terjadi penurunan kadar glukosa darah pada kelompok perlakuan diabetes dan pemberian cuka salak yaitu 38,38% serta diabetes dengan pemberian cuka apel 33,07%. Sebaliknya pada kelompok diabetes tanpa perlakuan terjadi kenaikan gula darah sebesar 16,02%. Hasil pengamatan histopatologi untuk tikus dengan pemberian cuka menunjukkan adanya perubahan pada sel-sel pankreas. Pada kelompok dengan pemberian cuka salak, keadaan sel lebih baik dibandingkan dengan pemberian cuka apel. Akan tetapi keadaan pulau langerhans masih belum seperti keadaan pada kondisi sel pankreas normal (Zubaidah, 2011).

2.5 Kerangka Teori



Gambar 2. Kerangka Teori

2.6 Kerangka Konsep



Gambar 3. Kerangka konsep

2.7 Hipotesis Penelitian

H1 : Ada pengaruh pemberian jus apel dan pare terhadap gambaran histopatologi pankreas tikus model DM.

H0 : Tidak ada pengaruh pemberian jus apel dan pare terhadap gambaran histopatologi pankreas tikus model DM.

BAB III

METODE PENELITIAN

3.1 Desain Penelitian

Jenis penelitian ini adalah eksperimental laboratorium dengan menggunakan desain penelitian adalah *post test only control group design*.

3.2 Tempat dan Waktu

Penelitian ini dilaksanakan pada bulan Oktober 2021 sampai bulan November 2021. Tempat penelitian ini meliputi wilayah tempat tinggal sampel di *animal house* Fakultas Kedokteran Universitas Lampung.

3.3 Populasi dan Sampel

3.3.1 Populasi

Populasi dalam penelitian ini adalah tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur *Sprague dawley* berumur 8–12 minggu dengan berat badan 200-250 gram yang diperoleh dari Institut Pertanian Bogor (IPB).

3.3.2 Sampel

Besar sampel dihitung dengan metode rancangan acak lengkap dapat menggunakan rumus Freederer. Rumus Freederer:

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

Keterangan:

t = jumlah kelompok perlakuan

n = jumlah pengulangan atau jumlah sampel tiap kelompok. Berdasarkan rumus diatas maka dapat diperoleh estimasi besar sampel sebanyak:

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

$$(5-1)(n-1) \geq 15$$

$$4(n-1) \geq 15$$

$$4n \geq 20$$

$$n \geq 5$$

Demikian terdapat 5 kelompok penelitian dengan sampel tiap kelompok yaitu lima ekor tikus ($n = 5$). Koreksi dilakukan pada subjek penelitian sebagai antisipasi terjadi *drop out* eksperimen dengan menambahkan satu ekor tikus menjadi 6 tikus pada setiap kelompok. Sehingga jumlah tikus yang digunakan adalah 30 ekor tikus putih (*Rattus novergicus*) galur *Sprague dawley*. Kelompok tikus dijelaskan sebagai berikut:

1. Kelompok kontrol normal terdiri dari 6 tikus. Kelompok ini adalah kelompok yang tidak diinduksi aloksan dan tidak diberikan perlakuan.
2. Kelompok kontrol positif terdiri dari 6 tikus. Kelompok ini adalah kelompok yang hanya diinduksi aloksan.
3. Kelompok yang mendapatkan jus pare terdiri dari 6 tikus. Kelompok ini adalah kelompok yang diinduksi aloksan dan diberikan jus pare.
4. Kelompok yang mendapatkan jus apel terdiri dari 6 tikus. Kelompok ini adalah kelompok yang diinduksi aloksan dan diberikan jus apel.
5. Kelompok yang mendapatkan kombinas jus pare dan jus apel terdiri dari tikus.

Aloksan merupakan bahan kimia yang digunakan untuk menginduksi diabetes pada binatang percobaan. Tikus model diabetes dibuat dengan cara menginjeksikan aloksan dosis 150 mg/KgBB. Tikus yang mendapatkan induksi aloksan dengan perhitungan sebagai berikut:

1. Berat badan tikus (gram) = (berat badan tikus dalam gram/1000 gram) x dosis aloksan.
2. Misalnya aloksan dosis 150mg/KgBB, pada tikus 200 gram = $(200 \text{ gram} / 1000\text{gram}) \times 150 \text{ mg/KgBB} = 30 \text{ mg}$.
3. Misalnya aloksan dosis 150 mg/KgBB, pada tikus 250 gram = $(250 \text{ gram} / 1000\text{gram}) \times 150 \text{ mg/KgBB} = 37,5 \text{ mg}$.

3.3.3 Kriteria Inklusi dan Eksklusi

a. Kriteria Inklusi

1. Tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur *Sprague Dawley*.
2. Sehat (tidak tampak sakit, rambut tidak rontok dan tidak tampak kusam, gerak dan aktifitas aktif).
3. Memiliki berat badan 200–250 gram.
4. Berjenis kelamin jantan.
5. Berusia 8 – 12 minggu.
6. Tidak memiliki kelainan anatomis bawaan atau didapat.

b. Kriteria Eksklusi.

Terdapat penurunan berat badan > 10% setelah masa adaptasi di laboratorium dan mati selama masa perlakuan.

3.4 Variabel Penelitian

Variabel bebas (*independent variable*) penelitian ini adalah dosis jus pare, jus apel, kombinasi jus pare dan jus apel tiap gram berat badan hewan uji. Variabel terikat (*dependent variable*) penelitian ini adalah efek gambaran histopatologi pankreas tikus (jumlah dan luas pulau Langerhans) setelah pemberian jus pare, jus apel dan kombinasi jus pare dan jus apel.

3.5 Definisi Operasional

Tabel 1. Definisi Operasional Variabel

No.	Variabel	Definisi	Cara Ukur	Alat Ukur	Hasil Ukur	Skala
1.	Pemberian jus apel dan pare	Pada penelitian ini menggunakan pemberian apel dan pare diberikan dalam bentuk jus dengan dosis yang diberikan adalah untuk jus pare 2ml/200gbb (Surawan & Efendi, 2012) Sedangkan jus apel diberikan sebesar 15ml/kg/hari (Fathy & Drees, 2016)	Menimbang jus kombinasi pare dan apel menggunakan neraca analitik	Neraca	ml	Numerik (rasio)
2.	Kelompok Perlakuan	Kelompok perlakuan dibagi menjadi kelompok kontrol normal (KN), kelompok kontrol negatif (K-), Kelompok perlakuan 1 (K1), Kelompok perlakuan 2 (K2), Kelompok perlakuan 3 (K3)	Menimbang berat badan tikus pada masing – masing kelompok dan diberi tanda pada setiap kelompok perlakuan	Timbangan	KN: gram K- : gram K1: dosis jus pare sebesar 2ml/kgbb/hari K2 : dosis jus apel sebesar 2 ml/kg/hari K3 : kombinasi dosis jus pare dan apel sebesar 2ml/kg/hari	Kategorik
3	Gambaran histopatologi pankreas tikus	Jumlah pulau Langerhans dan Luas pulau langerhans	Menghitung jumlah pulau dan luas pulau langerhans	Mikroskop cahaya dan <i>software olympus</i>	Jumlah pulau langerhans (n) Luas pulau langerhans μm^2	Numerik (rasio)

3.6 Pengumpulan Data

3.6.1 Alat Penelitian

Adapun alat yang digunakan pada penelitian ini adalah:

- a) Kandang tikus
- b) Tempat makan dan minum tikus
- c) Neraca elektronik
- d) *Sonde* tikus
- e) *Spuit oral* 1 cc
- f) Alat bedah minor
- g) *Spuit* 10 cc
- h) Kamera
- i) Gelas ukur dan pengaduk
- j) Masker dan *handscoon*
- k) Juice

3.6.2 Bahan Penelitian

- a) Hewan uji adalah tikus diabetes melitus dengan berat 200-250 gram dengan umur 6 bulan diperoleh dari Institut Pertanian Bogor (IPB).
- b) Buah pare didapatkan dari petani pare dengan perkiraan umur 2,5 bulan.
- c) Buah apel didapatkan dari petani apel.
- d) Senyawa aloksan yang berfungsi untuk menggemukan tikus menjadi keadaan diabetes melitus.

3.6.3 Prosedur Penelitian

3.6.3.1 Adaptasi Hewan Coba

Hewan coba yang digunakan pada penelitian ini adalah tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) galur *Sprague Dawley* berumur 8-10 minggu dan memiliki berat badan 200-250 gram. Tikus putih jantan

akan dibagi secara acak menjadi 5 kelompok yang masing-masing tiap kelompoknya ditempatkan dalam 1 kandang, setiap kelompok percobaan berisi 6 ekor tikus. Suhu dan kelembapan dalam ruangan dibiarkan secara kisaran alamiah. Makanan hewan percobaan diberikan berupa pakan standar dan minuman diberikan secukupnya dalam wadah terpisah dan diganti setiap hari. Setiap tikus diberi perlakuan setiap hari selama 7 hari. Sebelum diberi perlakuan, tikus diadaptasikan selama selama satu minggu dipelihara di *Animal House* Fakultas Kedokteran Unila

3.6.3.2 Pemeriksaan Peningkatan Ukuran, Jumlah Pulau Langerhans, dan Regenerasi Pulau Langerhans

Pemeriksaan peningkatan ukuran dan jumlah pulau Langerhans dilakukan dengan menggunakan mikroskop dengan preparat yang berisi irisan pankreas tikus putih.

3.6.3.3 Prosedur Pemberian Induksi Aloksan

Kelompok kontrol positif, kelompok perlakuan 1, kelompok perlakuan 2, kelompok perlakuan 3 positif diberikan diet standar dan diinduksi aloksan secara intraperitoneal dengan dosis 150 mg/KgBB. Dosis aloksan yang diberikan pada tikus dengan berat 200 gram = $(200 \text{ gram} / 1000 \text{ gram}) \times 150 \text{ mg/KgBB} = 30 \text{ mg}$. sedangkan dosis aloksan yang diberikan pada tikus 250 gram = $(250 \text{ gram} / 1000 \text{ gram}) \times 150 \text{ mg/KgBB} = 37,5 \text{ mg}$.

3.6.3.4 Terminasi Hewan Coba

Setelah 26-27 hari perlakuan hewan coba, maka tiap ekor tikus pada masing-masing kelompok akan dilakukan terminasi hewan coba dengan diberikan ether. Kemudian setelah tikus dipastikan

mati, dilakukan pengambilan sampel darah untuk diperiksa kadar glukosa darah (Rachmad *et al.*, 2015).

3.6.3.5 Pembuatan Jus Pare

Jus buah pare yang memberikan hasil terbaik dalam menurunkan kadar glukosa darah dan memperbaiki fungsi organ hepar tikus putih yakni 50 mg/KgBB/hari. Jus buah pare yang memberikan hasil terbaik dalam menurunkan kadar glukosa darah dan memperbaiki fungsi organ hepar tikus putih yakni 50 mg/KgBB/hari.

3.6.3.6 Pembuatan Jus Apel

1. Buah apel hijau diambil sari buahnya dengan menggunakan *coldpressed juicer* (sebuah alat yang digunakan untuk menghasilkan jus segar dalam bentuk terkonsentrasi, dan pemotongannya bukan berupa pisau baja, dan buah atau sayur yang dihancurkan dengan cara ditekan atau di press).
2. Ambil sebanyak 100 gram buah apel hijau segar, kemudian buang bijinya dan potong hingga beberapa bagian agar bisa masuk kedalam wadah *press juicer*.
3. Bersihkan alat *juicer*, pasang semua alat termasuk wadah penampung sari buah.
4. Masukkan potongan buah apel kedalam *press juicer*, kemudian tekan tombol untuk menyalakan *juicer*, sambil menekan buah apel hijau dengan alat bantuan yang tersedia agar keluar hasil sari buahnya.
5. Biarkan sari buahnya tertampung dalam wadah *press juicer* hingga semua potongan apel habis dan semua sari tertampung. Kemudian hasil sari jus dimasukkan dalam beaker glass untuk ditimbang.

6. Hasil sari jus buah apel hijau dari 100 gram buah apel hijau yang di *juicer* adalah sebanyak 71,25 gram.
7. Penggunaan buah apel secara empiris sebagai penurun kadar gula darah dalam kehidupan sehari-hari diberikan dalam bentuk minuman yang dibuat dengan 100 gram buah apel hijau yang diblender dengan sedikit air kemudian hasilnya di peras. Pada penelitian ini digunakan sebanyak 100 gram buah apel hijau yang di *juicer* menghasilkan sari buah sebanyak 71,25 gram.
8. Dosis jus buah apel hijau untuk tikus = $71,25 \text{ gram} \times 0,018 = 1,28 \text{ gram}$
 $1,3 \text{ gram}$ Dosis per KgBB = $1000 \text{ 200} \times 1,3 \text{ gram} = 6,5 \text{ gram/KgBB}$. Maka dosis jus buah apel hijau adalah:
 - a. Dosis I = $1 \text{ 2} \times 6,5 = 3,25 \text{ g/kgBB}$
 - b. Dosis II = $6,5 \text{ g/kgBB}$
 - c. Dosis III = $2 \times 6,5 = 13 \text{ g/kgBB}$

Pembuatan Jus Buah Apel Hijau

Dosis I = $1 \text{ 2} \times 6,5 = 3,25 \text{g/KgBB}$. Timbang sebanyak 3,25 gram jus buah apel hijau.

3.6.3.7 Pembuatan Kombinasi Jus Pare dan Apel

Kombinasi jus buah pare dan apel yang digunakan adalah dosis dari jus pare dan apel yaitu 20 mg/KgBB/hari ditambah 20 mg/KgBB/hari, sehingga dosisnya 40 mg/KgBB/hari.

3.6.3.8 Pemeliharaan Tikus

Pemeliharaan tikus dilakukan selama 14 hari sebelum pemberian dari aloksan. Tikus putih dipelihara di dalam kandang yang sudah dibagi menjadi 5 kelompok dan setiap kelompok terdiri 6 tikus. Pemeliharaannya sendiri meliputi pemberian pakan dengan diet standar, pembersihan kandang dilakukan sekali dalam 3 hari dan

diakhi dari pemeliharaan dilakukan pengukuran berat badan sampai 200-250 gram.

3.6.3.9 Pemberian Aloksan Pada Tikus Putih

Pemberian aloksan di lakukan setelah berat badan tikus putih 200 gram dengan dosis 150 mg/kgbb : $0,20 \times 150 = 30\text{mg}$ selama 3 hari. Dan untuk badan tikus putih 250 gram dengan dosis : $0,25 \times 150 = 37,5\text{mg}$ selama 3 hari.

3.6.3.10 Pembedahan dan pengambilan organ pankreas

Pembedahan dan pengambilan organ pankreas dilakukan setelah pemberian aloksan selama 3 hari. Pengambilan sampel organ pankreas berupa irisan tipis dari organ pankreas tikus putih diabetes melitus yang telah diinduksi jus pare, jus apel dan kombinasi jus pare dan apel. Sampel diambil berupa irisan dari organ pankreas tikus putih dan disimpan di preparat yang ditutup dengan *cover glass*.

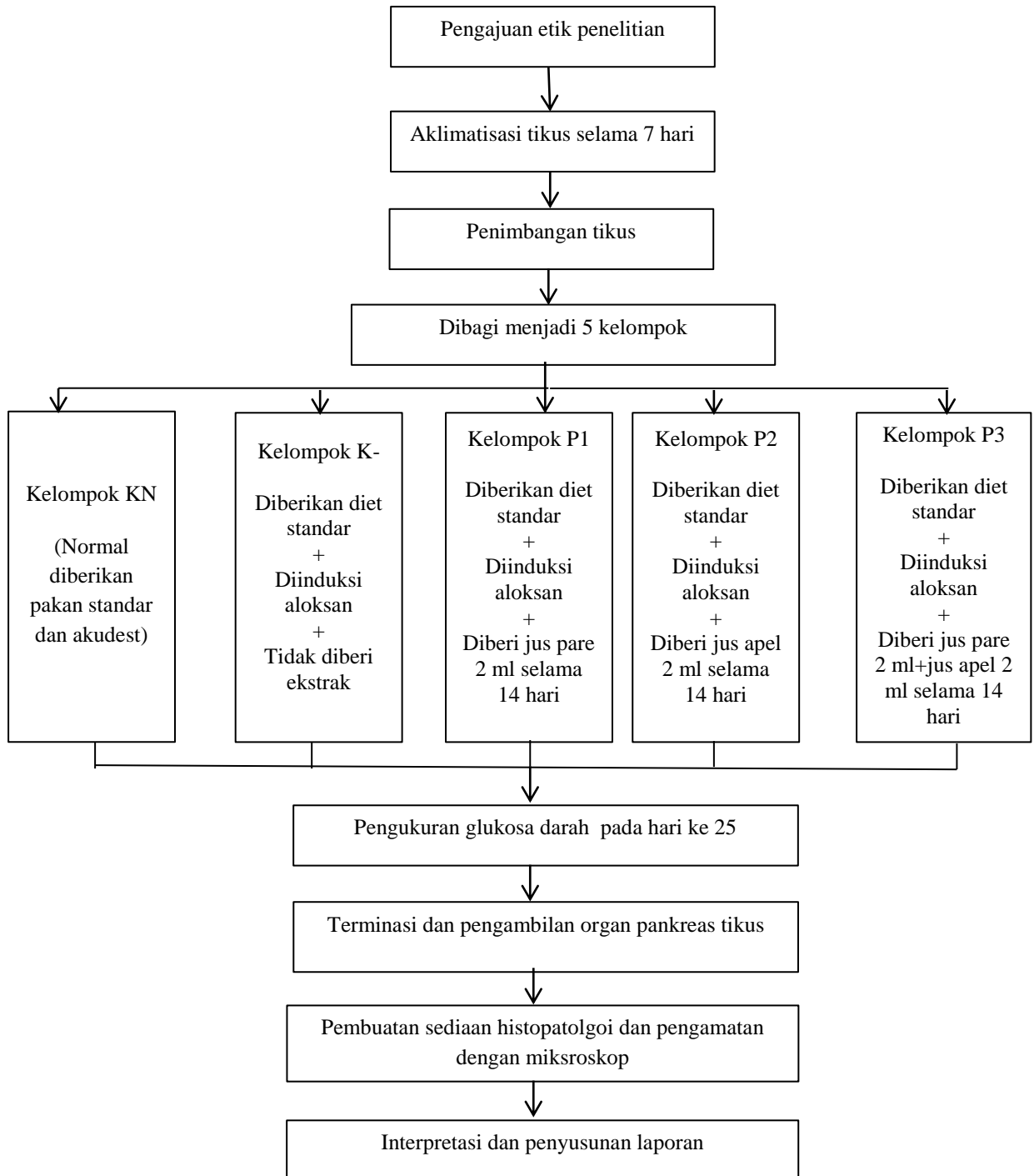
3.6.3.11 Pengiriman ke sampel

Sampel berupa preparat dikirimkan ke bagian laboratorium histopatologi FK Unila dan pemeriksaan dilakukan di bawah mikroskop.

3.6.3.12 Pembacaan hasil dengan mikroskop

Pembacaan hasil gambaran histopatologi pankreas tikus di lakukan di bawah mikroskop dengan pembesaran 10 x dengan 10 lapang pandang untuk menghitung jumlah pulau langerhans. Perbesaran 40 x digunakan untuk menghitung luas pulau langerhans. Penilaian dilakukan pada peningkatan ukuran dan jumlah pulau Langerhans.

3.7 Alur Penelitian



Gambar 4. Alur penelitian

3.8 Pengolahan Data

Pengolahan data dalam penelitian ini mengikuti langkah-langkah antar lain:

1. *Editing*

Pemeriksaan kembali lembar pengukuran apakah sudah terisi lengkap atau belum.

2. *Coding*

Memberikan kode pada lembar pengukuran, seperti kode 1 untuk kelompok kontrol dan seterusnya.

3. *Entry and Processing*

Data yang telah diberi kode akan dianalisis dengan memasukan data tersebut ke paket program SPSS.

4. *Tabulating*

Data-data hasil penelitian yang telah dianalisis dengan program SPSS dimasukkan ke dalam tabel-tabel sesuai kriteria yang telah ditentukan (Hastono, 2014).

3.9 Analisis Data

3.9.1 Analisis Univariat

Analisis univariat adalah analisis yang dilakukan untuk menganalisis tiap variabel penelitian. Tujuan dari analisis ini adalah untuk menjelaskan/mendeskripsikan karakteristik masing-masing variabel yang diteliti. Bentuknya tergantung dari jenis data yang tersedia, untuk data numerik digunakan nilai *mean*, *median*, standar deviasi dan interkuartil range. Pada penelitian ini digunakan distribusi frekuensi untuk menyajikan persentase masing-masing variabel. Analisis univariat penelitian ini menggunakan nilai rata-rata.

3.9.2 Analisis Bivariat

Analisis bivariat penelitian ini menggunakan uji *Anova* jika data berdistribusi normal atau uji *Kruskal Wallis* jika data berdistribusi tidak normal.

3.10 Etika Penelitian

Ethical clearance penelitian ini telah didapatkan dari Komisi Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Lampung dengan nomor surat No. 1672/UN26.18/PP.05.02.00/2022.

BAB V

SIMPULAN DAN SARAN

5.1 Simpulan

Berdasarkan hasil dan pembahasan yang telah dipaparkan pada bab 4 kesimpulan dari penelitian ini yaitu:

1. Terdapat pengaruh pemberian jus apel hijau terhadap kadar glukosa darah yang di induksi aloksan
2. Terdapat pengaruh pemberian jus apel hijau terhadap gambaran histopatologi tikus putih yang diinduksi aloksan tetapi pemberian jus pare dan kombinasi jus apel dan pare tidak memberikan pengaruh bermakna terhadap histopatologi tikus putih.

5.2 Saran

Saran untuk peneliti selanjutnya yaitu:

1. Disarankan pada peneliti selanjutnya dapat dilakukan penelitian lebih lanjut tentang perbandingan efektifitas jus apel hijau dan jus pare dengan obat yang telah terstandarisasi untuk pasien diabetes terutama diabetes melitus tipe 1.
2. Melakukan penelitian mengenai efek toksik yang dapat ditimbulkan akibat pemberian jus apel dan pare.

DAFTAR PUSTAKA

- ADA. 2019. Standards of medical care in diabetes-2019. *Diabetes Care* [Online Journal] [diunduh 20 Oktober 2021]. Tersedia dari: <https://doi.org/10.2337/dc21-Sint>
- Adnyana IP, Meles DW, Zakaria. 2016. Anti Diabetes Buah Pare (*Momordica charantia* Linn.) Terhadap Kadar Glukosa Darah, Sel Penyusun Pulau Langerhans dan Sel Leydig pada Tikus Putih Hiperglikemia. *Acta Veterinari Indonesia*. 4(2): 43-50.
- Agoes A. 2010. *Tanaman Obat Indonesia Edisi 1*. Jakarta: Penerbit Salemba Medika.
- Ajiboye BO, Ojo OA, Akuboh OS. 2018. Anti-hyperglycemic and anti-inflammatory activities of polyphenolic rich extract of *syzygium cumini* linn leaves in alloxan induced diabetic rats. *Journal of Evidence Based Integrative Medicine*. 23: 1-8.
- Apache. 2001. *Transpor Glucose* [Online Journal] [diunduh Juni 2022]. Tersedia dari: <http://web.macam.ac.id>
- Ayoub SM, Rao S, Byregwda SM. 2013. Evaluation of hypoglycemic effect of *Momordica charantia* extract in distilled water in streptozotocin-diabetic rats. *Brazilian Journal of Veterinary Pathology*. 6(2): 56-64.
- Dalimarta S. (2000). *Atlas Tumbuhan Obat Indonesia jilid 2*. Jakarta : Trubus Agriwidya.
- Damayanti, Ratih. 2013. *Buah dan Daun Ajaib Tumpas Segala Penyakit*. Yogyakarta: Giga Pustaka.
- Departemen Kesehatan RI. 2012. *Jendela Data Dan Informasi Kesehatan Penyakit Tidak Menular*. Jakarta: DEPKES RI
- Fathy SM, Drees EA. 2016. Protective effects of Egyptian cloudy apple juice and apple peel extract on lipid peroxidation, antioxidant enzymes and inflammatory status in diabetic rat pancreas. *BMC Complementary and Alternative Medicine*. 16(8):1-14.

- Greenstein B, Wood DF. 2010. At a Glance Sistem Endokrin Edisi 2. Jakarta: Penerbit Erlangga. hlm 80-7.
- Guyton AC, Hall JE. 2016. Fisiologi Kedokteran. Jakarta: Buku Kedokteran EGC, hlm.1221-1222.
- IDF. 2019. Diabetes Atlas Edisi 9. BELGIUM: International Diabetes federation. Tersedia dari: <https://www.diabetesatlas.org/en/resources/>.
- Kemkes RI. 2014. Info Datin: Situasi dan analisis diabetes melitus. Jakarta: Pusat Data dan Informasi Kementerian Kesehatan RI.
- Kemkes RI. 2018. Hasil utama riskesdas 2018. Diakses [diunduh Oktober 2021] Tersedia dari: http://www.depkes.go.id/resources/download/infoterkini/materi_rakorpop_2012/Hasil_Riskesdas_2018.
- Misnadiarly. 2006. Diabetes Melitus, Mengenali Gejala, Menanggulangi, Mencegah Komplikasi. Jakarta: Pustaka Populer Obor.
- Mescher A. 2014. Histologi Dasar Junqueira Teks & Atlas Edisi 14 . Jakarta:EGC.
- Murray, R. K.,Granner D. K., Mayes, Peter A, Rodwell. Victor W.2014. Biokimia Harper Edisi 27. New York: Mc. Graw Hill.
- PERKENI. 2015. Pengelolaan dan Pencegahan Diabetes Melitus Tipe 2 di Indonesia. PERKENI: Jakarta.
- Permatasari A. 2008. Uji Efek Penurunan Kadar Glukosa Darah Ekstrak Etanol 70% Buah Jambu Biji pada Kelinci Jantan Lokal. [Skripsi]. Surakarta: Universitas Muhammadiyah.
- Poonam T, Prakash PG, Kumar VL. 2013. Interaction of Momordica charantia with metformin in diabetic rats. American Journal of Pharmacology and Toxicology. 8(3): 102-106.
- Rohilla A, Ali S. 2012. Alloxan Induced Diabetes: Mechanisms and Effects. International Journal of Research in pharmaceutical and Biomedical Sciences. 3(2).
- Seiron P, Wiberg A, Kuric E, Krogvold L, Jahnsen FL, Skog O. 2019. Characterisation of endocrine pancreas in type 1 diabetes : islet size is maintained but islet number is markedly reduced. Journal of pathology. 5(1):248-55.

- Sianturi G. 2003. Apel Buah Ajaib Penangkal Penyakit. [Online] [diunduh Oktober 2021]. Tersedia dari: <http://www.gizi.net>.
- Subahar TS. 2004. Khasiat dan Manfaat Pare si Pahit Pembasmi Penyakit. Cetakan 1. Jakarta: Agromedia Pustaka. Jakarta.
- Surawan FE, Efendi Z. Pengaruh Ekstrak Jus Segar Dan Rebusan Pare (Momordica charantia L.) Terhadap Tikus Diabetes The Effect Of Bitter Melon (Momordica charantia L.) Juice And Boiled Extract on Diabetic Rats.
- Walean M, Melpin R, Rondonuwu M. 2020. Perbaikan Histopatologi Pankreas Tikus Hiperglikemia setelah Pemberian Ekstrak Kulit Batang Pakoba (*Syzygium luzonense* (Merr.)). *Majalah Ilmiah Biologi Biosfera*. 37(1): 43-48.
- Wells BG, Dipiro TL, Scwinghammer. 2015. *Pharmacotherapy handbook* Edisi 9. New York: McGraw-Hill.
- Winarsi H, Sasongko ND, Purwanto A. 2013. Ekstrak daun kapulaga menurunkan indeks atherogenik dan kadar gula darah tikus diabetes induksi alloxan. *Jurnal Agritech*. 3(3): 273-280.
- Wu J, Yan LJ. 2015. Streptozotocin-induced type 1 diabetes in rodents as a model for studying mitochondrial mechanisms of diabetic β cell glucotoxicity. *Journal Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*. 8(1):181-8.
- Zubaidah E. 2011. Pengaruh Pemberian Cuka Apel dan Cuka Salak terhadap Kadar Glukosa Darah Tikus Wistar Yang diberi Diet Tinggi Gula. *Jurnal Teknologi Pertanian*. 12(3): 163-169.