

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

¹USWATUL KHOIROT, ²EMNI PURWONINGSIH, ³HUMAIRAH MEDINA LIZA LUBIS, ⁴LITA SEPTINA
^{1,2,3,4}UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SUMATERA UTARA
¹uswatulkhoirotpulungan@gmail.com

ABSTRACT

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

Keywords : Diabetes Melitus, Pancreas, Streptozotocin, Purple Passion Fruit

PENDAHULUAN

Diabetes Melitus (DM) termasuk ke dalam salah satu masalah kesehatan yang besar di dunia. Penyakit ini adalah empat dari lima penyebab kematian terbanyak di negara maju dan sudah menjadi epidemi bagi negara berkembang. *International Diabetes Federation* (IDF) memperkirakan pada tahun 2014 lebih dari 387 juta orang di dunia sudah menderita DM. Sementara data dari *World Health Organization* (WHO) menyebutkan pada tahun 2012, DM penyebab kematian utama sebanyak 1,5 juta kematian di dunia. Lebih 80% angka kematian tersebut terjadi di negara berpenghasilan rendah dan menengah. Pada tahun 2014 diperkirakan sebanyak 422 juta penderita diabetes dimana penderita DM 9% dari orang dewasa usia 18 tahun ke atas. Sehingga pada tahun 2030 DM akan menjadi urutan ketujuh penyebab utama kematian di dunia dan pada tahun 2035 jumlah penderita DM di dunia adalah sebanyak 592 juta orang. Penderita DM di Indonesia juga mengalami peningkatan dari tahun ke tahun. Pada tahun 2014 terdapat sebanyak 9 juta kasus DM yang terjadi di Indonesia. Jumlah kematian sebanyak 175,93 juta orang pada usia dewasa. Sementara penderita DM pada rentang usia 20-79 tahun juga cukup banyak yaitu sebanyak 9,116 juta orang. Prevalensi DM akan terus meningkat sebanyak dua kali lipat pada tahun 2030 dibandingkan pada tahun 2007. Dari data Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS) 2013 didapati prevalensi penyakit ditentukan berdasarkan hasil wawancara yang berupa gabungan kasus penyakit yang pernah didiagnosis dokter/tenaga kesehatan atau kasus yang mempunyai riwayat gejala penyakit tidak menular (berdasarkan diagnosis atau gejala). Prevalensi DM di Indonesia berdasarkan yang pernah terdiagnosis dokter di Indonesia sebesar 1,5%. Diabetes Melitus berdasarkan diagnosis atau gejala sebesar 2,1%. Sementara di Sumatera Utara, prevalensi DM berdasarkan diagnosis sebesar 1,8% dan berdasarkan diagnosis atau gejala sebesar 2,3%. Penelitian ini dilakukan pada orang usia di atas 15 tahun. Prevalensi DM meningkat sesuai dengan bertambahnya usia, namun mulai umur di atas 65 tahun cenderung menurun. Prevalensi DM cenderung lebih tinggi pada masyarakat dengan tingkat pendidikan tinggi dan sosial ekonomi menengah ke atas. Diabetes Melitus merupakan penyakit metabolik dengan karakteristik berupa hiperglikemia yang disebabkan oleh gangguan pada sekresi insulin, kerja insulin atau keduanya. Insulin adalah suatu hormon yang diproduksi

oleh sel beta pankreas. Insulin berperan pada metabolisme karbohidrat sebagai hormon pengatur glukosa yang digunakan sebagai sumber energi. Sehingga gangguan insulin pada DM menyebabkan perubahan metabolisme karbohidrat. Perubahan metabolisme tersebut menimbulkan keadaan hiperglikemia pada DM. Selain itu juga terjadi peningkatan pembentukan *Reactive Oxygen Species* (ROS) yang mengakibatkan terjadinya stres oksidatif dan menurunkan sistem pertahanan antioksidan pada penderita DM. Pembentukan ROS menyebabkan perubahan progresif terhadap struktur sel beta pankreas. Perubahan histopatologi yang terjadi adalah jumlah dan ukuran islet pankreas, infiltrasi leukosit di islet dan pergantian amiloid dari pulau *Langerhans*, berwarna merah muda, badan amorf berada di dalam, di sekitar kapiler dan di antara sel. Terapi yang sering diberikan pada penderita DM adalah intervensi farmakologik berupa obat antihiperglikemik oral yang mempengaruhi reseptor insulin pada sel beta pankreas atau penggunaan terapi pengganti insulin. Akan tetapi pengobatan tersebut butuh biaya mahal dan menimbulkan efek samping yang kurang nyaman bagi penderita. Sehingga perlu dicari suatu jenis obat yang lebih efektif, efek samping minimal dan biaya murah. Salah satu cara untuk mencapai hal tersebut adalah dengan pemanfaatan tanaman sebagai pengobatan alternatif. Indonesia memiliki berbagai jenis tanaman yang dapat dimanfaatkan. Sebanyak 7.500 jenis tanaman obat yang ada di Indonesia tetapi hingga saat ini baru 940 spesies tanaman yang dimanfaatkan sebagai tanaman obat. Terkait terjadinya penurunan antioksidan pada DM maka diharapkan zat antioksidan yang banyak terdapat pada beberapa jenis tanaman dapat dimanfaatkan sebagai antidiabetik. Dewasa ini sudah banyak penelitian yang membuktikan tanaman dengan kandungan antioksidan dapat berperan sebagai antidiabetik. Antioksidan berpotensi sebagai antidiabetik dengan memperbaiki stres oksidatif pada sel beta pankreas sehingga keadaan hiperglikemia maupun kerusakan jaringan pankreas dapat diatasi. Aktivitas antioksidan tersebut memungkinkan untuk menangkap atau menetralkan radikal bebas (seperti ROS). Salah satu jenis antioksidan yang sudah banyak diteliti memiliki efek antidiabetik adalah flavonoid. Flavonoid dilaporkan memiliki efek antidiabetik yang mampu meregenerasi sel pada pulau *Langerhans*. Flavonoid dapat mengurangi kerusakan pada sel beta pankreas melalui pengikatan terhadap radikal hidroksil. Salah satu tanaman yang kaya akan antioksidan adalah markisa ungu (*Passiflora edulis*). Akan tetapi selama melakukan studi literatur, penulis belum menemukan penelitian tentang kulit markisa ungu yang diberikan pada tikus diabetik. Penelitian yang sudah dilakukan adalah sari buah markisa ungu memiliki kandungan antioksidan yang cukup tinggi diantaranya vitamin A, vitamin C, β karoten, komponen flavonoid dan fiber. Jenis antioksidan yang paling banyak terdapat pada markisa ungu adalah β karoten. Terdapat 1.070 μg β karoten dalam 100 ml sari buah markisa ungu. Pada penelitian lain yang meneliti aktivitas antioksidan pada ekstrak buah markisa ungu, flavonoid merupakan antioksidan tertinggi yang terdapat pada ekstrak tersebut.

METODE PENELITIAN

Jenis Penelitian

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

Bahan

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

Alat

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

Pembuatan Rebusan Kulit Markisa Ungu

Buah markisa ungu dipilih yang tua kemudian dibelah untuk dipisahkan antara biji dengan kulitnya. Sebanyak 1-2 kg buah markisa ungu yang dibutuhkan. Setelah itu kulitnya dicuci di air mengalir, diiris dan dibiarkan kering. Selanjutnya menimbang dan membuat dosis perlakuan. Infusa dibuat dengan cara 100 gr serbuk simplisia kulit markisa ungu dimasukkan ke dalam *erlenmeyer* berisi 100 ml *aquadest* sehingga diperoleh konsentrasi 100%. *Erlenmeyer* diletakkan dalam *beaker glass* berisi air dan dipanaskan di atas *hotplate* selama 15 menit sampai mencapai suhu 95°C sambil sesekali diaduk. Setelah 15 menit, air rebusan yang telah dingin disaring dengan menggunakan kain flanel steril ke dalam *erlenmeyer* steril. Untuk mencukupi

kekurangan air, ditambahkan *aquadest* steril yang mendidih melalui ampasnya hingga volume mencapai 100 ml. Selanjutnya dibuat rebusan kulit markisa ungu yang diencerkan dengan mengambil 8 ml kemudian ditambah *aquadest* sampai volumenya 10 ml. Pengenceran ini ekuivalen konsentrasi 80%, demikian pula untuk ekuivalen konsentrasi 60%.¹⁶ Kemudian masing-masing konsentrasi dibuat dalam dosis 40 mg/kgBB.

Skrining Fitokimia

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

Sistem Skoring

Sistem skoring dilihat dengan menggunakan mikroskop cahaya dengan perbesaran 40x dan 100x masing-masing pada lima lapangan pandang. Sistem skoring yang digunakan berdasarkan kerusakan pankreas yaitu :

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

Perlakuan Hewan Uji

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

Teknik Pengumpulan Data

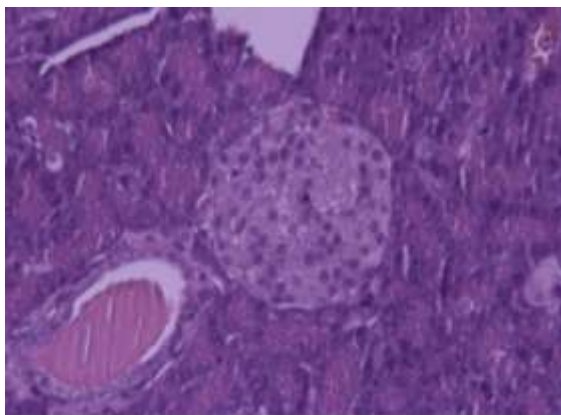
Teknik pengumpulan data dilakukan dengan cara memberikan perlakuan kepada hewan coba tikus jantan galur wistar putih (*Rattus norvegicus L.*), yaitu tikus tersebut dibuat dalam keadaan diabetik dengan diinduksi streptozotisin. Data yang digunakan adalah data primer.

Analisis Data

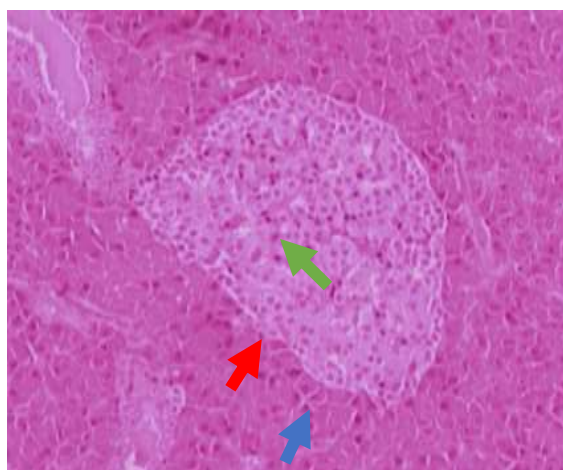
Data skoring perbaikan gambaran histopatologi pankreas, dianalisis secara statistik menggunakan non parametrik *kruskal wallis test* dan di lanjutkan dengan *post hoc Mann-Whitney* untuk mengetahui perbedaan antar semua kelompok perlakuan.

HASIL PENELITIAN

Penelitian ini mendapat persetujuan etik penelitian kesehatan dari Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara No.108/KEPK/FKUMSU/2018 (Lampiran 2) untuk menggunakan hewan sebagai subjek penelitian. Penelitian ini merupakan penelitian *True Experimental*, dengan rancangan penelitian yang digunakan adalah *Post Test Only Control Group Design*. Pengukuran pada penelitian ini dilakukan dengan membandingkan tingkat perbaikan gambaran histopatologi jaringan pankreas antara kelompok kontrol dan kelompok perlakuan, setelah dilakukan percobaan selama 14 hari, menggunakan mikroskop cahaya. Hasil pengamatan pada jaringan pankreas dari setiap kelompok dan hasil penilaian skoring dapat dilihat di bawah ini.

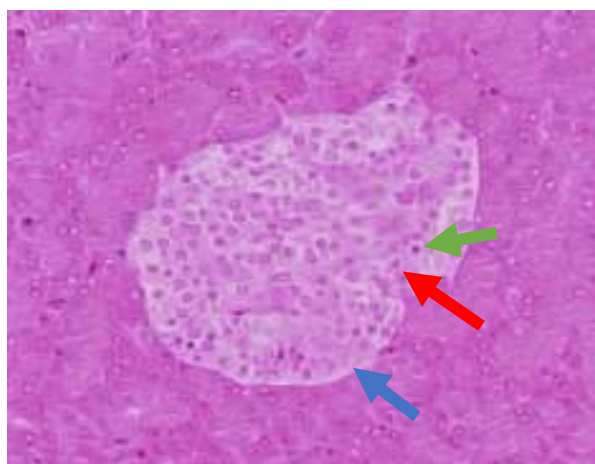


Gambar 4.1. Histopatologi Jaringan Pankreas Tikus Skor 0 Pada Kontrol Negatif



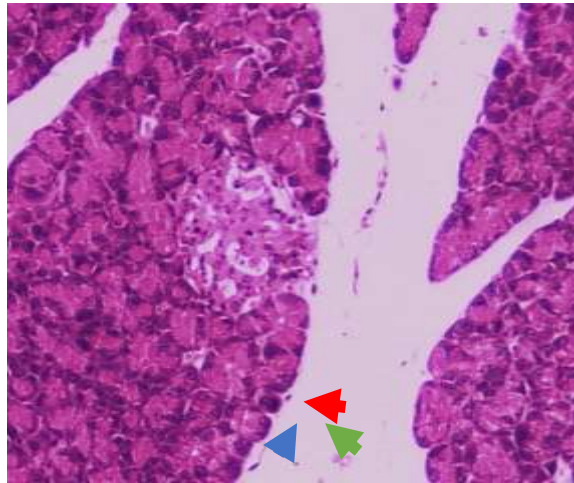
Gambar 4.2. Histopatologi Jaringan Pankreas Tikus Skor 2

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



Gambar 4.3. Histopatologi Jaringan Pankreas Tikus Skor 3

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



Gambar 4.4. Histopatologi Jaringan Pankreas Tikus Skor 4

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

Berdasarkan data gambaran histopatologi pankreas tikus tersebut, dilakukan uji normalitas, data berdistribusi normal jika p hitung >0,05. Oleh karena p hitung <0,05, maka tidak berdistribusi normal. Analisis data dilanjutkan dengan menggunakan uji *nonparametric* yaitu *Kruskal-Wallis*. Setelah dilakukan uji *Kruskal-Wallis*, didapatkan $p = 0,002$ ($p < 0,05$) artinya terdapat perbedaan bermakna terhadap perbaikan histopatologi pankreas pada antara kelompok penelitian, data dapat dilihat pada lampiran 7. Selanjutnya, dilakukan uji *post hoc Mann-Whitney* untuk mengetahui perbaikan gambaran histopatologi pankreas dengan konsentrasi 60% dengan 80%, kelompok mana yang memiliki perbedaan perbaikan gambaran histopatologi pankreas.

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

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

Dari tabel di atas, didapatkan hasil bahwa terdapat perbedaan yang signifikan antara kelompok kontrol negatif (K1) dengan kelompok kontrol positif (K2), kelompok perlakuan 1 (P1), dan kelompok perlakuan 2 (P2). Hal ini menunjukkan bahwa terdapat efek pemberian rebusan kulit markisa ungu terhadap gambaran histopatologi pankreas tikus diabetes. Kelompok perlakuan 1 tidak dijumpai perbedaan gambaran histopatologi pankreas tikus yang signifikan terhadap kelompok kontrol positif, namun kelompok perlakuan 2 terdapat perbedaan yang signifikan terhadap kelompok kontrol positif. Hal ini menunjukkan pemberian rebusan kulit markisa dengan konsentrasi 60% tidak menunjukkan perbedaan yang signifikan dibanding pemberian rebusan kulit markisa dengan konsentrasi 80%. Selain itu terdapat perbedaan yang signifikan antara kelompok perlakuan 1 dan perlakuan 2. Hal ini menunjukkan ada pengaruh perbedaan pemberian konsentrasi dari rebusan kulit markisa ungu terhadap gambaran histopatologi pankreas.

PEMBAHASAN

Berdasarkan hasil pengamatan gambaran histopatologi pankreas tikus dapat diketahui bahwa pada kelompok kontrol negatif (K1) batas sel masih terlihat jelas, jumlah sel normal serta tidak terdapat nekrosis dan sel-sel yang mengalami degenerasi. Keadaan ini mengindikasikan bahwa pulau *Langerhans* dalam keadaan normal atau tidak terjadi kerusakan. Hal yang berbeda terjadi pada gambaran histopatologi kelompok kontrol positif (K2). Pada K2 terlihat batas sel sangat tidak jelas, jumlah sel banyak berkurang, dan sel hampir keseluruhan nekrotik serta bentuk sel tidak normal sehingga membuktikan bahwa pemberian streptozotisin dapat merusak sel beta pankreas. Pemberian streptozotisin mengakibatkan adanya gangguan metabolisme insulin pada pankreas yang dibuktikan dengan adanya penurunan jumlah sel beta dalam pulau *Langerhans*. Pada kelompok perlakuan 1 (P1) masih ditemukan nekrosis maupun degenerasi sel akan tetapi masih lebih baik dibandingkan K2. Hal ini disebabkan karena konsentrasi yang lebih rendah jika dibandingkan dengan kelompok perlakuan 2 (P2) sehingga tidak terjadi perubahan morfologi secara berarti. Pada kelompok perlakuan 2 (P2) terjadi perbaikan pulau *Langerhans* yang cukup berarti hal ini dilihat dari nekrosis dan degenerasi sel yang sudah mulai berkurang dibandingkan dengan K2. Batas sel juga sudah mulai terlihat jelas. Akan tetapi keadaan pulau *Langerhans* masih belum sampai seperti keadaan normal. Perbaikan pada kelompok perlakuan diperkirakan karena kandungan antioksidan yang terdapat pada rebusan kulit markisa ungu yang dapat memperbaiki kerusakan sel beta pankreas akibat pemberian streptozotisin. Aktivitas antioksidan dalam memperbaiki kerusakan pankreas adalah dengan memperbaiki keadaan stres oksidatif yang disebabkan oleh streptozotisin. Hal ini sesuai dengan penelitian yang menyatakan bahwa kandungan antioksidan yang terdapat pada ekstrak buah *Aegle marmelos* dapat menstimulasi sekresi insulin, meningkatkan proliferasi sel beta pankreas dan mengurangi stres oksidatif pada tikus diabetik yang diinduksi streptozotisin. Perlakuan 2 dengan pemberian rebusan kulit markisa ungu 80% menunjukkan perbaikan yang lebih baik dibandingkan rebusan kulit markisa ungu 60%. Keadaan ini diduga dipengaruhi oleh meningkatnya jumlah antioksidan seiring dengan meningkatnya konsentrasi. Peningkatan konsentrasi mengakibatkan peningkatan jumlah antioksidan yang terkandung dalam rebusan kulit markisa ungu. Pada penelitian ini telah dilakukan uji fitokimia secara kualitatif yang menunjukkan bahwa terdapat kandungan antioksidan pada rebusan kulit markisa ungu, namun perbedaan konsentrasi menunjukkan perbedaan antioksidan yang terdapat pada rebusan kulit markisa ungu. Rebusan kulit markisa ungu dengan konsentrasi 60% menunjukkan adanya kandungan flavonoid dan polifenol. Sementara rebusan kulit markisa ungu dengan konsentrasi 80% menunjukkan adanya kandungan polifenol dan tanin. Hal ini belum pernah diteliti sebelumnya. Kandungan antioksidan berupa flavonoid dan polifenol berperan pada perbaikan kerusakan pankreas tikus yang diberi rebusan kulit markisa ungu 60% sementara pada tikus yang diberi rebusan kulit markisa ungu 80% maka antioksidan yang berperan adalah polifenol dan tanin. Flavonoid berperan sebagai antioksidan yang dapat menghambat pembentukan radikal bebas dengan menetralkan peningkatan *Reactive Oxygen Species* (ROS) akibat diabetes dan mampu meregenerasi sel-sel beta pankreas yang rusak sehingga defisiensi insulin dapat diatasi. Polifenol dapat mengurangi kerusakan oksidatif pada penderita diabetes. Polifenol juga bersifat sebagai antioksidan yang dapat menstabilkan radikal bebas dengan melengkapi kekurangan elektron dan menghambat terjadinya reaksi berantai dari pembentukan radikal bebas. Tanin juga mempunyai aktivitas hipoglikemik yaitu dengan meningkatkan glikogenesis dan sebagai *astringent* atau pengkelat yang dapat mengerutkan membran epitel usus halus. Hal tersebut dapat mengurangi penyerapan sari makanan sehingga menghambat asupan glukosa dan laju peningkatan glukosa darah tidak terlalu tinggi. Sebagai akibatnya dapat mencegah terjadinya stres oksidatif pada sel beta pankreas akibat keadaan hiperglikemia. Penelitian ini sejalan dengan penelitian sebelumnya pada ekstrak etanol daun sukun (*Artocarpus altilis* (Parkinson Ex F.A.Zorn) yang menyebutkan kandungan senyawa metabolit sekunder berupa alkaloid, flavonoid, saponin, tanin, dan polifenol pada ekstrak tersebut dapat memperbaiki pulau *Langerhans* pada tikus putih jantan hiperkolesterolemia-diabetes. Penelitian lainnya dengan ekstrak kulit umbi bawang putih (*Allium sativum* L) menyatakan kandungan senyawa aktif alkaloid, kuinon, flavonoid, saponin, dan polifenol yang memiliki kemampuan menurunkan kadar glukosa darah pada tikus putih yang diinduksi aloksan dengan penurunan bermakna pada pemberian dosis 800 mg/200gBB. Kemampuan senyawa aktif tersebut dalam menurunkan kadar glukosa darah yaitu dengan memperbaiki kerusakan sel beta pankreas dari efek toksik radikal bebas. Penelitian lain juga menyebutkan senyawa aktif dalam ekstrak daun *Moringa oleifera* berupa flavonoid mempunyai efek positif di dalam memperbaiki kerusakan sel beta pankreas akibat induksi streptozotisin. Penelitian yang menggunakan ekstrak buah *Muraya koenigii* menunjukkan terdapat kandungan antioksidan yang besar pada ekstrak berupa flavonoid yang dapat digunakan sebagai penangkal radikal bebas. Hal ini juga sejalan dengan penelitian yang menggunakan ekstrak air daun pandan wangi yang diberikan pada tikus diabetik dengan dosis 600 mg/kgBB dan 300 mg/kgBB terbukti dapat menurunkan kadar glukosa darah dan memperbaiki kerusakan

jaringan pankreas akibat senyawa diabetogenik aloksan. Senyawa bioaktif pada ekstrak tersebut yang berperan dalam memperbaiki kerusakan pankreas adalah tanin, alkaloid, flavonoid, dan polifenol.

KESIMPULAN

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

REFERENSI

- International Diabetes Federation. *Internasional Diabetes Federation Diabetes Atlas*. Sixth edit.; 2013.
- World Health Organization. *Global Report on Diabetes*. Switzerland: Geneva; 2016. doi:10.1016/j.dss.2003.08.004
- Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Kementerian Kesehatan RI. Riset Kesehatan Dasar. 2013:87-89.
- American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 2010;33(SUPPL. 1). doi:10.2337/dc10-S062
- Manaf A. Insulin : Mekanisme Sekresi dan Aspek Metabolisme. In: *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam*. 4th ed. Jakarta: Interna Publishing; 2014:2350-2352.
- Widowati W. Potensi Antioksidan sebagai Antidiabetes. *JKM*. 2008;7:3-7.
- Kumar V, Abbas AK AJ. *Robbins Basic Pathology International Edition*. Ninth Edit. Canada: Elsevier; 2013.
- Soegondo S. Farmakoterapi pada Pengendalian Hiperglikemia Diabetes Melitus Tipe 2. In: *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam*. 5th ed. Jakarta: Interna Publishing; 2009:2328-2335.
- Widowati L. Tanaman Obat untuk Diabetes Mellitus. *Cermin Dunia Kedokt*. 1997;116:53.
- Kementerian Lingkungan Hidup. Peluncuran Buku Status Kekinian Keanekaragaman Hayati Indonesia. 2014. <http://www.menlh.go.id/peluncuran-buku-status-kekinian-keanekaragaman-hayati-indonesia/>.
- H.K.Sandhar, P. S. Prashes, M. Salhan Tiwari, Sharma P. A Review of Phytochemistry and Pharmacology of Flavonoids. *Int Pharm Sci*. 2011;Vol1(Issue 1).
- Kusumastuty I. Sari Buah Markisa Ungu Mencegah Peningkatan MDA Serum Tikus dengan Diet Aterogenik. *Indones J Hum Nutr*. 2014;1:50-56.
- Luiza M, Serteyn D, Deby-dupont G, et al. Evaluation of the Antioxidant Activity of Passion Fruit (*Passiflora edulis* and *Passiflora alata*) Extracts on Stimulated Neutrophils and Myeloperoxidase Activity Assays. *Food Chem*. 2011;128(2):259-265. doi:10.1016/j.foodchem.2011.03.001
- Octavia M. Skrining Fitokimia dan Uji Aktivitas serta Kapasitas Antioksidan Total Sari Buah Markisa Ungu (*Passiflora Edulis* Sims) dan Sari Buah Markisa Konyal (*Passiflora Ligularis* Juss). *Univ Sumatera Utara*. 2014:0-1.
- Muhammad Rheza, Siti Khotimah DFL. Uji Aktivitas Antibakteri Infusa Daun Mangga Bacang (*Mangifera foetida* L.) terhadap Pertumbuhan *Shigella Flexneri*. *Univ Tanjungpura*. 2015:5.
- Santoso H. Uji Anti Hiperglikemik Rebusan Kulit Batang *Cananga odorata* L. Terhadap Tikus Diabetes. *e-Jurnal Ilm BIOSAIN TROPIS*. 2017;3(1):3.
- Joni Tandi, Moh Rizky RM. Uji Efek Ekstrak Etanol Daun Sukun (*Artocarpus altilis* (Parkinson Ex F.A.Zorn) terhadap Penurunan Kadar Glukosa Darah, Kolesterol Total dan Gambaran Histopatologi Pankreas Tikus Putih Jantan (*Rattus norvegicus*) Hiperkolesterolemiadiabetes. 2017;1:384-396.
- Kamalakkannan N, Prince PSM. The Effect of *Aegle marmelos* Fruit Extract in Streptozotocin Diabetes : A Histopathological Study. 5(3):87-96. doi:10.1300/J157v05n03
- Suhardinata F. Pengaruh Bubuk Daun Kenikir (*Cosmos caudatus*) Terhadap Kadar Malondialdehyde Plasma Tikur. 2015. Pankreas K. Karakteristik Beras Instan Fungsional dan Peranannya dalam Menghambat. 2008;(52):51-60.
- Metabolit S, Pada S, Smith JRM, Silalahi M. Senyawa Metabolit Sekunder Pada *Etilingera elatior* (Jack) R. M. Smith. :41-47.
- Okky Meidiana Prameswari SBW. Uji Efek Ekstrak Air Daun Pandan Wangi terhadap Penurunan Kadar Glukosa Darah dan Histopatologi Tikus Diabetes Mellitus. *J Pangan dan Agroindustri*. 2014;2(2):16-27.
- Joni Tandi, Moh Rizky, Rio Mariani FA. Uji Efek Ekstrak Etanol Daun Sukun (*Artocarpus altilis* (Parkinson Ex F.A.Zorn) Terhadap Penurunan Kadar Glukosa Darah, Kolesterol Total Dan Gambaran Histopatologi Pankreas Tikus Putih Jantan (*Rattus norvegicus*) Hiperkolesterolemiadiabetes. 2017;1(8):384-396.

Wijayanti R, Rosyid A, Studi P, et al. Efek Ekstrak Kulit Umbi Bawang Putih (*Allium sativum* L.) Terhadap Penurunan Kadar Glukosa Darah Pada Tikus Putih Jantan Galur Wistar Yang Diinduksi Aloksan. :47-52.

Sulistyorini R, Johan A, Djamiatun K, et al. Pengaruh Ekstrak Etanol Daun Kelor (*Moringa oleifera*) pada Ekspresi Insulin dan Insulitis Tikus Diabetes Melitus Effect of Ethanol Extract of *Moringa oleifera* Leaves on Insulin Expression and Insulitis in Diabetes Mellitus Rats. 2013;47(22):69-76.

Purwoningsih E. Efektifitas Antioksidan Ekstrak Buah Kari (*Muraya koenigii*) terhadap Kadar Gula Darah Tikus Putih Diabetik. 2017;17(2):62-66. doi:10.18196/mm.170201