



## Gambaran Histologi Pankreas Tikus dengan Diabetes Melitus Tipe 2 yang Diberikan Tablet Kedelai Detam II

<sup>1</sup>Maya Uzia Beandrade, <sup>2</sup>Ria Amelia, <sup>3</sup>Wahyu Nuraini Hasmar

<sup>1,3</sup> Program Studi S1 Farmasi, STIKes Mitra Keluarga, Bekasi Timur

<sup>2</sup>Program Studi DIII Teknologi Laboratorium Medis, STIKes Mitra Keluarga, Bekasi Timur

Jalan Pengasinan Jl. Rw. Semut Raya, RT.004/RW.012, Margahayu, Kec. Bekasi Tim., Kota Bekasi, Jawa Barat 17113

Email: [ria.amelia@stikesmitrakeluarga.ac.id](mailto:ria.amelia@stikesmitrakeluarga.ac.id)

### ABSTRAK

Kondisi hiperglikemia pada penyakit diabetes mellitus tipe 2 dapat menyebabkan kematian sel baik pada sel  $\beta$  pankreas maupun sel lain. Pencegahan kematian sel tersebut diperlukan untuk mencegah terjadinya komplikasi pada DM2. Salah satu cara pencegahannya melalui konsumsi zat antioksidan. Kacang kedelai hitam varietas detam II memiliki kandungan senyawa flavonoid tinggi dan berperan dalam antioksidan. Penelitian dilakukan selama 9 bulan dari bulan Februari- Oktober 2020 di Laboratorium Farmakologi dan Sitohistoteknologi STIKes Mitra Keluarga. Metode penelitian yang digunakan yaitu *Randomized Controlled Pretest-posttest design*. Kelompok sampel terbagi menjadi 5 kelompok yaitu kontrol negatif, positif, perlakuan dengan kadar tablet 500 mg/BB, 750 mg/BB, 1.000mg/BB, pembuatan preparat dengan metode paraffin dan pewarnaan HE. Hasil pewarnaan menunjukkan perbaikan jaringan pankreas yang optimum terdapat pada kelompok tikus yang diberikan tablet kedelai hitam varietas detam II 750 mg/BB. Hasil penelitian ini menunjukkan kedelai hitam varietas detam II memiliki kemampuan mencegah kerusakan sel akibat kondisi stress oksidatif.

**Kata kunci:** jaringan pankreas, kedelai hitam, detam II, diabetes mellitus tipe 2

### ABSTRACT

*Hyperglycemia in type 2 diabetes mellitus can cause cell death in both pancreatic  $\beta$  cells and other cells. Prevention of cell death is needed to prevent complications in T2DM. One way to prevent this is through consumption of antioxidants. Detam II black soybean varieties contain high flavonoid compounds and play a role in antioxidants. The research was conducted for 9 months from February to October 2020 at the Laboratory of Pharmacology and Cytohistotechnology, STIKes Mitra Keluarga. The research method used was the Randomized Controlled Pretest-post test design. The sample group was divided into 5 groups, namely negative control, positive control, treated with tablet levels of 500 mg / BW, 750 mg / BW, 1,000 mg / BW, preparation of preparations using the paraffin method and HE staining. The results of the staining showed that the optimum repair of pancreatic tissue was found in the group of rats given black soybean tablets of detam II variety 750 mg / BW. The results of this study indicate that the detam II variety black soybeans have the ability to prevent cell damage due to oxidative stress conditions.*

**Keywords:** pancreatic tissue, black soybean, detam II, diabetes mellitus type 2.

## Pendahuluan

Diabetes mellitus (DM) merupakan salah satu penyakit tidak menular (PTM) dari empat PTM yang masuk ke dalam rencana strategis kementerian kesehatan tahun 2015-2019 untuk pengendalian dan pencegahannya. Hal ini dikarenakan jumlah penderita DM di Indonesia terus meningkat dalam dua dekade terakhir dan DM dengan komplikasi merupakan penyebab kematian nomor tiga di Indonesia<sup>1</sup>. Penderita diabetes mellitus tipe 2 (DMT2) merupakan 90% dari seluruh diabetes<sup>2</sup>. Diabetes mellitus tipe 2 (DMT2) disebabkan karena adanya gangguan metabolik dan resistensi sel terhadap insulin. Gangguan metabolik dapat dikarenakan menurunnya produksi insulin oleh sel  $\beta$  pankreas sedangkan resisten insulin merupakan kondisi menurunnya respon sensitivitas sel atau jaringan terhadap insulin<sup>3</sup>. Kedua faktor tersebut mengakibatkan tubuh berada dalam kondisi hiperglikemia sehingga glukosa menumpuk di dalam darah tetapi tidak dapat masuk ke dalam sel karena reseptor insulin pada membran sel telah resisten.

Glukosa dalam darah tetap dibutuhkan sel sebagai sumber energi, karena kedua faktor diatas, glukosa tidak dapat masuk ke dalam sel menyebabkan ketidakstabilan elektron sehingga terbentuk radikal bebas superoksida ( $O_2$ ) yang dapat menyebabkan kematian sel<sup>3</sup>. Jika kematian sel berlangsung lama maka DMT2 dapat berkembang dari akut menjadi kronis yang ditandai dengan adanya komplikasi pada beberapa organ penting<sup>4</sup>. Salah satu solusi dalam mengatasi radikal bebas melalui asupan nutrisi yang memiliki kemampuan antioksidan tinggi untuk menetralkan radikal bebas di dalam

sel sehingga kematian sel dapat dihindari. Ekstrak kedelai hitam varietas detam II terbukti dapat memperbaiki jaringan ginjal pada tikus yang terpapar logam timbal<sup>5</sup>. Ekstrak kacang kedelai mempunyai aktivitas hipoglikemik dan meningkatkan ekspresi insulin<sup>6</sup>. Berdasarkan hal tersebut diduga kacang kedelai hitam varietas detam II juga memiliki potensi sebagai sumber antioksidan dan aktivitas hipoglikemik dengan cara memperbaharui dan mencegah kematian sel  $\beta$  pankreas pada kasus DMT2. Penelitian ini bertujuan mendapatkan kadar optimum dari tablet kacang kedelai hitam varietas detam II dalam memperbaiki jaringan pankreas pada tikus dengan kondisi DMT2 akibat induksi streptozotzin-nikotinamid.

## Metode

Rancangan penelitian yang digunakan yaitu Randomized Controlled Pretest-post test design. Jumlah Sampel yang digunakan sebanyak 30 ekor tikus wistar. kelompok hewan uji tikus dibagi atas 3 kelompok kontrol (normal, positif dan negatif) dan 3 kelompok sediaan tablet dengan masing-masing dosis 500 mg, 750 mg dan 1000 mg.

## Pembuatan Tablet

Pembuatan tablet kacang kedelai hitam varietas detam II dengan metode slugging yaitu biji kedelai hitam varietas detam II dihaluskan menggunakan blender kemudian disaring agar memperoleh serbuk kedelai dengan ukuran molekul yang sama. Setelah itu, bubuk kedelai ditimbang dengan kadar 250 mg/tablet dan ditambahkan bahan pengisi tablet seperti MCC102, PVP K30, SSG, MgS dan Gelatin sampai komposisi berat tablet 700mg. setelah

semua bahan tercampur dimasukkan ke dalam mesin pembuatan tablet.

### **Pengujian Efek Antihiperqlikemik.**

Pengujian efek antihiperqlikemik meliputi, kelompok hewan uji tikus dibagi atas 3 kelompok kontrol (normal, positif dan negatif) dan 3 kelompok sediaan tablet dengan masing-masing dosis 500 mg, 750 mg dan 1000 mg. Perhitungan hari (H0) dimulai pada saat sampel berada di kandang hewan. Pada hari T0 dilakukan pengecekan kadar glukosa sewaktu pada semua kelompok dengan glukometer metode strip. Kelompok kontrol dan kelompok perlakuan diberi streptozotzin-nikotinamid pada hari ke-4. Pada hari ke-5 semua kelompok tikus dilakukan pengecekan glukosa puasa.

Pengukuran kadar glukosa puasa dilakukan dengan menggunakan glukometer setelah hewan uji dipuaskan selama  $\pm 10$  jam. Pengambilan sampel darah dilakukan melalui vena lateralis. Pada hari ke-7 kelompok perlakuan diberikan tablet kacang kedelai hitam varietas detam II selama 28 hari dan setiap minggunya akan dilakukan pengecekan glukosa puasa pada semua kelompok tikus hingga hari ke 34 hari. Setelah dilakukan pengecekan glukosa puasa, sampel didekapitasi dengan cara cervical dislocation. Setelah dikorbankan kemudian organ pankreas tikus dimasukkan ke dalam larutan formalin dan didiamkan selama 10 jam untuk selanjutnya dibuat preparat histologi dengan metode blok parafin dan pengecetan HE.

### **Pembuatan Blok Jaringan**

Jaringan pankreas yang telah diambil dipotong melintang menjadi 2 bagian yang sama untuk mempercepat proses fiksasi pada larutan

formalin 10% selama 10 jam. Masukkan jaringan yang telah di fiksasi ke dalam blok stainless ratakan permukaan jaringan kemudian tuangkan paraffin cair ke 1/2 cetakan blok stainless lalu beri penyaring plastik agar jaringan menempel ke dalam penyaring plastik tersebut kemudian menuang kembali parafin cair sampai batas maksimum blok stainless. Diamkan sampai beku dan paraffin mudah dilepaskan dari cetakan blok stainless.

### **Pemotongan jaringan dan pembuatan sediaan**

Blok parafin yang berisi jaringan dilakukan trimming pada mikrotom agar lapisan lilin yang menutupi preparat terkikis.

Jika bagian preparat sudah terlihat dengan baik maka hasil pemotongan jaringan dengan mikrotom diletakkan ke dalam waterbath lalu diambil hasil potongan jaringan tersebut dengan objek glass. Lalu objek glass yang berisi sayatan jaringan ditaruh sebentar diatas hot plate untuk menghilangkan parafin yang tersisa. Setelah itu preparat jaringan siap untuk di lakukan pewarnaan HE.

### **Prosedur Pewarnaan HE**

Preparat jaringan yang masih terdalam parafin dilakukan deparafinisasi dengan merendam jaringan ke larutan xylol selama 1 jam. Setelah itu dilakukan rehidrasi dengan mencelupkan preparat ke dalam larutan alkohol bertingkat mulai dari konsentrasi tinggi ke rendah yaitu 90%, 80%, 70%, 60%, 50%, 40%, 30%. Lamanya pencelupan pada setiap tingkatan persentase alkohol yaitu 5 menit.

Setelah dicelupkan ke dalam alkohol 30% preparat direndam ke dalam aquades selama 10 menit agar mempermudah masuknya senyawa

hemaktosilin yang bersifat hidrofilik pada saat direndam ke dalam larutan hematoksilin selama 5 menit.

Preparat yang telah direndam dalam hematoksilin dibilas dengan air mengalir selama 5 menit kemudian lakukan proses dehidrasi dengan mencelupkan preparat pada larutan alkohol mulai dari tingkat persentase yang rendah ke tinggi seperti 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, dan 90%. Setelah itu rendam preparat ke dalam larutan Orange-G selama 3 menit lalu celupkan preparat ke dalam alkohol 96% sebanyak 8 kali. Setelah itu, rendam preparat ke dalam larutan eosin-alkohol selama 3 menit, lalu preparat dicelupkan kembali ke dalam alkohol 96% sebanyak 8 kali.

Setelah itu dilakukan proses *clearing* dengan mencelupkan preparat ke dalam larutan alkohol:xylol (3:1) sebanyak 4x, larutan alkohol:xylol (1:1) sebanyak 4x, larutan alkohol:xylol (1:3) sebanyak 4x, Xylol 1 selama 5 menit, Xylol 2 selama 5 menit, dan Xylol 3 selama 5 menit. Tiriskan sisa larutan xylol pada preparat kemudian tutup preparat dengan cover glass menggunakan entelan. Perhatikan jangan sampai ada gelembung didalam cover glass karena dapat mengganggu pengamatan jaringan di dalam mikroskop (Sudiana, I Ketut. 2013).

### Pengamatan jaringan

Preparat jaringan pankreas diamati dibawah mikroskop dengan perbesaran 10x dan 40x. Pengambilan gambar pada mikroskop menggunakan kamera yang dekatkan dengan lensa okuler.

## Hasil

Pengukuran berat badan tikus dilakukan secara bertahap. Pengukuran berat badan tikus bertujuan untuk mengetahui adanya perubahan yang dipengaruhi karna pemberian perlakuan. Diagram batang hasil rata-rata berat badan tikus dapat dilihat pada Tabel 1 dibawah ini.

**Tabel 1. Rata-Rata Berat Badan Hewan Uji (sumber: data primer)**

Pengukuran	Kelompok Perlakuan					
	1	2	3	4	5	6
BB Awal	109	99.5	104	126	120	112
BB Tengah	205	190	194	201	203	171
BB Akhir	216	225	200	227	203	190

Ket: 1. Normal, 2. Positif, 3. Negatif, 4. 500mg/BB, 5. 7750 mg/BB, 6. 1.000 mg/BB.

Kriteria hewan uji diabetes mellitus tipe 2 yang menggunakan tikus putih (*Rattus novergicus*) strain Wistar yaitu berjenis kelamin jantan, berusia 4-6 minggu, berat badan 150-200 gram, dalam kondisi sehat dan tidak menderita DM dengan kadar glukosa darah (Wulansari, 2018). Penimbangan berat badan dapat digunakan sebagai salah satu parameter obesitas pada hewan uji yang berhubungan dengan perkembangan resistensi insulin akibat diinduksi streptozotocin-nikotinamid.

### Hasil Rata-Rata Nilai Glukosa Darah Sewaktu

Setelah hewan uji masuk kedalam kriteria inklusi maka penelitian dilanjutkan ke tahap pemeriksaan gula darah sewaktu (GDS) sebelum pemberian streptozotocin-nikotinamid (T0) dan dilanjutkan dengan penyuntikan streptozotocin-nikotinamid didaerah intraperitoneal hewan uji pada kelompok positif, negatif dan perlakuan tablet kedelai hitam detam II 500 mg/BB, 750 mg/BB, dan

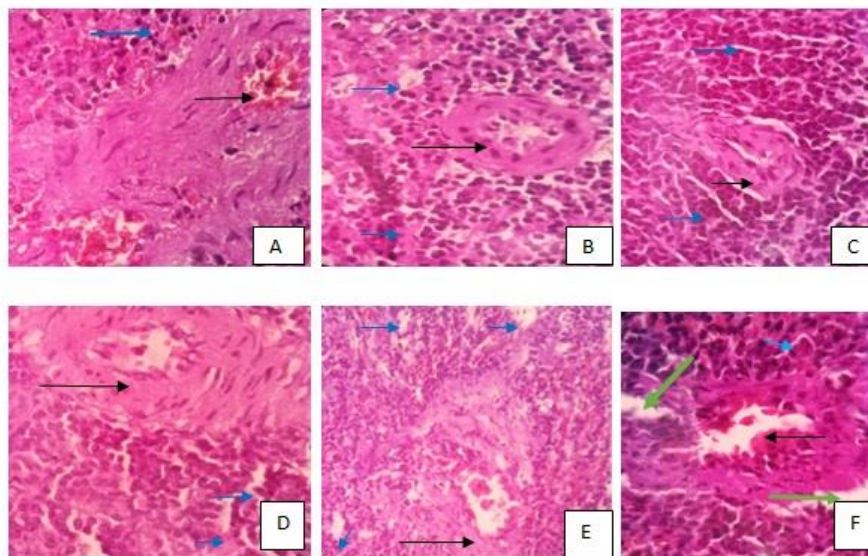
1.000mg/BB. Setelah itu, 48 jam setelah pemberian streptozocin-nikotinamid dilakukan pemeriksaan gula darah sewaktu (T1) dan selang 7 hari setelah T1 dilakukan pemeriksaan gula darah sewaktu sebanyak 4 kali (T2, T3, T4 dan T5). Hasil Pengukuran glukosa darah sewaktu (GDS) dapat dilihat pada Tabel 2. dibawah ini:

**Tabel 2. Rata-rata Nilai GDS**  
(sumber: data primer)

Nilai GDS (mg/Dl)	Kelompok Perlakuan					
	1	2	3	4	5	6
T0	118	117	108	114	128	130
T1	122	244	144	107	155	104
T2	107	202	186	139	250	153
T3	114	244	152	156	236	109
T4	192	183	114	119	173	115
T5	105	222	125	107	156	104
Rata-rata	126	202	123	124	183	119

Ket: 1. Normal, 2. Positif, 3. Negatif, 4. 500mg/BB, 5. 7750 mg/BB, 6. 1.000 mg/BB.

### Hasil Preparat Jaringan Pankreas



**Gambar 1. Histologi pankreas tikus putih**

Keterangan: Wistar pewarnaan Hematoxylin Eosin (HE) pada beberapa kelompok eksperimen. **A.** Sel islet (tanda panah hitam) di pulau langerhans yang dikelilingi sel acinar (tanda panah biru) pada kelompok tikus normal. **B.** Sel islet dikelilingi sel acinar yang mulai terdapat vakuola kecil dan terdapat jarak pada interlobular sel acinar yang menandakan kematian sel pada kelompok tablet kacang kedelai hitam varietas detam II 500mg/BB. **C.** Sel islet dikelilingi sel acinar yang tersusun padat tetapi masih terdapat jarak pada interlobular sel acinar pada kelompok tablet kacang kedelai hitam varietas detam II 750mg/BB. **D.** Sel islet dikelilingi sel acinar yang terdapat terdapat jarak renggang pada interlobular sel acinar pada kelompok tablet kacang kedelai hitam varietas detam II 1.000mg/BB. **E.** Pulau langerhans yang terdapat hanya sedikit sel islet akibat induksi streptozocin-nikotinamid pada kelompok positif. **F.** Pulau langerhans yang berongga karena sebagian sel islet mengalami kematian dan terdapat rongga intralobular (panah berwarna hijau) serta rongga intralobular pada sel acinar pada kelompok negatif. (Sumber: Data Primer).

## Pembahasan

Menurut Otto, G.M., *et al.* 2015 rentang nilai glukosa darah normal pada tikus jantan putih yaitu  $115 \pm 16.9$  mg/dL atau minimal 98.1 mg/dL dan maksimal 131.9 mg/dL<sup>7</sup>. Berdasarkan hal itu hasil rata-rata pemeriksaan gula darah sewaktu T0 pada Tabel 2. menunjukkan hasil dalam rentang nilai normal. Hasil pemeriksaan gula darah sewaktu T1 yang menunjukkan terjadinya hiperglikemia atau diatas nilai fisiologis glukosa darah normal tikus terjadi pada kelompok positif dan kelompok perlakuan tablet kedelai hitam detam II 750mg/BB sedangkan keempat kelompok lainnya masih berada direntang nilai normal. Nilai glukosa darah yang normal pada keempat kelompok tersebut mungkin disebabkan karena efek induksi induksi streptozotocin-nikotinamid belum terlihat<sup>7</sup>.

Menurut Husna, F., *et al.*, 2019 streptozotocin bersifat toksik terhadap sel  $\beta$  pankreas dan efeknya dapat terlihat 72 jam setelah pemberian streptozotocin dan tergantung pada dosis pemberian<sup>8</sup>. Hal ini juga dibuktikan dari hasil gambaran preparat histologi jaringan pankreas dari hasil penelitian.

Hasil pewarnaan HE pada jaringan pankreas memiliki kesesuaian dengan hasil rata-rata pemeriksaan glukosa darah sewaktu. Pada kelompok positif dengan nilai rata-rata glukosa darah sewaktu sebesar 202 mg/dL (Tabel 2) paling tinggi diantara kelompok yang lain. Hal ini menandakan keberhasilan induksi streptozotocin-nicotinamid dalam mengkondisikan hewan uji menjadi diabetes mellitus tipe 2. Streptozotocin mampu mempengaruhi glukosa darah melalui tiga

mekanisme yaitu 1) Penumpukan respon insulin tahap pertama, 2) Penurunan sensitifitas insulin sebagai respon terhadap glukosa sehingga menyebabkan hiperglikemia, 3) Peggagalan sel  $\beta$  dalam memberikan stimulasi terhadap respon insulin yang wajar<sup>9</sup>.

Berbeda dengan halnya pada kelompok negatif yang memiliki nilai rata-rata hasil glukosa darah sewaktu yang tidak stabil. Sempat mengalami kenaikan pada T2 lalu turun pada T3 dan T4 kemudian terjadi peningkatan pada T5. Nilai glukosa darah sewaktu yang tidak stabil tersebut menandakan memang terjadinya kerusakan pada jaringan pankreas yang dapat dilihat pada, dimana terdapat pulau langerhans yang sel isletnya mengalami kematian sel dan terdapat rongga pada interlobar dan intralobular pada sel asinar. Selain itu, hewan uji yang diinduksi streptozotocin dalam menimbulkan gejala diabetes mellitus tipe 2 memiliki tiga fase yaitu peningkatan kadar glukosa darah (hiperglikemia) dan diikuti penurunan glukosa darah (hipoglikemia), lalu diikuti hiperglikemia permanen<sup>10</sup>.

Kerusakan sel  $\beta$  pankreas yang ditimbulkan akibat induksi streptozotocin-nikotinamid dikarenakan zat tersebut masuk kedalam sel  $\beta$  pankreas melalui membrane transporter glukosa-2 (GLUT-2)<sup>11</sup>. Masuknya streptozotocin-nikotinamid menyebabkan pelepasan radikal bebas yang memicu stress oksidatif intraseluler sel  $\beta$  pankreas<sup>12</sup>. Superoxide oxidants ( $O_2^-$ ) merupakan salah satu radikal bebas yang diproduksi sel  $\beta$  pankreas yang dapat menyebabkan kematian sel sehingga menyebabkan terjadinya inflamasi akut pada

jaringan pankreas<sup>13</sup>. Tanda adanya inflamasi akut akibat kerusakan dapat berupa kenaikan kadar C-Reaktif Protein dan kreatinin<sup>14</sup>. Banyak kematian sel  $\beta$  pankreas menyebabkan hiperglikemia ringan –sedang, peningkatan HbA1C, glukosuria dan polifagia<sup>15</sup>. Hiperglikemia mempengaruhi peningkatan nilai HbA1C<sup>16</sup>.

Hasil morfologi jaringan pankreas pada kelompok perlakuan tablet kacang kedelai hitam varietas detam II 500 mg/BB, 750 mg/BB dan 1.000mg/BB (Gambar 4, 5, dan 6) juga terdapat tanda kerusakan pada jaringan. Namun kerusakan tersebut tidak separah kerusakan jaringan pada kelompok positif dan negatif (Gambar 2 dan 3). Pada ketiga kelompok perlakuan masih terdapat sel islet dan sel acinar yang tersusun padat walau terdapat vakuola dan rongga interlobular. Gambaran morfologi pada jaringan pankreas pada ketiga kelompok tersebut sesuai dengan hasil nilai rata-rata glukosa darah sewaktu yang konstan mengalami penurunan. Kesesuaian kedua hasil tersebut menunjukkan bahwa kedelai hitam varietas detam II memiliki kemampuan hipoglikemia yang dapat menurunkan kadar glukosa darah. Kandungan fitokimia pada kedelai hitam yaitu isoflavon, sterol, asam fitat, saponin, dan fenolik yang efektif terhadap kesehatan manusia dan mencegah berbagai penyakit kronis salah satunya diabetes mellitus tipe 2<sup>17</sup>. Penelitian lain menyebutkan bahwa kedelai hitam memiliki kandungan antioksidan terbesar di antara varietas yang lain karena adanya senyawa fenolik khususnya didominasi oleh senyawa antosianin pada lapisan bijinya<sup>18</sup>.

Hasil penelitian ini menunjukkan kedelai hitam varietas detam II memiliki kemampuan hipoglikemik. Kecepatan penurunan kadar glukosa darah pada tablet kedelai hitam varietas detam II lebih cepat dibandingkan dengan glibenklamid dan dapat mencegah kerusakan sel akibat kondisi stress oksidatif karena senyawa antioksidan yang dikandungnya.

### **Kesimpulan dan Saran**

Kedelai hitam varietas detam II (*Glycine max L.*) mempunyai efektivitas dalam memperbaiki jaringan pankreas pada tikus dengan kondisi DMT2 dengan dosis yang paling baik yaitu 750 mg/BB. Penelitian lanjutan disarankan lebih menggunakan teknik imunohistokimia agar dapat mendeteksi perbaikan sel beta pankreas yang baru dapat menjalankan fungsi fisiologisnya.

### **Ucapan Terima Kasih**

Penelitian ini didanai oleh Hibah Riset Dasar No. 26 / EI / KPT / 2020 dari Kementerian Riset dan Teknologi, Republik Indonesia.

### **Daftar Pustaka**

1. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Rencana Strategis Kementerian Kesehatan Tahun 2015-2019. 2015.
2. Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Kementerian Kesehatan RI. Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS) 2013 [Internet]. Laporan Nasional 2013. Jakarta; 2013. Available from: [http://www.depkes.go.id/resources/download/general/Hasil Riskesdas 2013](http://www.depkes.go.id/resources/download/general/Hasil_Riskesdas_2013)
3. Stefano GB, Challenger S, Kream RM.

- Hyperglycemia-associated alterations in cellular signaling and dysregulated mitochondrial bioenergetics in human metabolic disorders. *Eur J Nutr.* 2016;55(8):2339–45.
4. Giacco F, Brownlee M. Oxidative stress and diabetic complications. *Circ Res.* 2010;107(9):1058–70.
  5. Christyaningsih J, Anggriawan D, Yulia R. The Extract Glycine max (L.) Merr. Of Detam II Variety On Lead Level and Kidney's Histopathology in Mice with Lead Intoxication [Internet]. 2017. p. 165–70. Available from: <http://repository.ubaya.ac.id/id/eprint/34182>
  6. Mustofa MS, Mukhtar D, Susmiarsih T, Royhan A. Pengaruh Kedelai ( Glycine max ( L ) Merril ) terhadap Kadar Glukosa Darah dan Ekspresi Insulin Sel  $\beta$  Pankreas pada Tikus Diabetik The Influence of Soybean ( Glycine max ( L ) Merril ) on Blood Glucose Levels and Insulin Expression of Pacreatic  $\beta$  Cells in. *J Kedokt Yars.* 2010;18(2):94–103.
  7. Otto GM, Franklin CL, Clifford CB. Biology and Diseases of Rats. In: *Laboratory Animal Medicine* [Internet]. Elsevier; 2015. p. 1–58. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7158576/pdf/main.pdf>
  8. Husna F, Suyatna FD, et al. Model Hewan Coba pada Penelitian Diabetes. *Pharm Sci Res.* 2019;6(3):131–41.
  9. Firdaus, Rimbawan, Marliyati SA, Roosita K. Model Tikus Diabetes yang Diinduksi Streptozotocin-sukrosa untuk Pendekatan Penelitian Diabetes Mellitus Gestasional. *J MKMI.* 2016;12(1):29–34.
  10. Rosyadi I, Hariono B. Potensi anti diabetes melitus serbuk umbi tanaman sarang semut (*Myrmecodia tuberosa*) melalui kajian hematologik, imunologik dan histopatologik organ tikus wistar yang diinduksi streptozotocin [Internet]. Universitas Gajah Mada; 2015. Available from: <http://etd.repository.ugm.ac.id/penelitian/detail/147531>
  11. Santos FA, Frota JT, Arruda BR, De Melo TS, Da Silva AADCA, Brito GADC, et al. Antihyperglycemic and hypolipidemic effects of  $\alpha,\beta$ -amyrin, a triterpenoid mixture from *Protium heptaphyllum* in mice. *Lipids Health Dis.* 2012;11:1–8.
  12. Zulkarnain. Perubahan Kadar Glukosa Darah Puasa Pada Tikus Sprague Dawley Yang Diinduksi Streptozotocin Dosis Rendah. *J Kedokt Syiah Kuala.* 2013;13(2):77–87.
  13. Akbari M, Hassan-Zadeh V. IL-6 signalling pathways and the development of type 2 diabetes. *Inflammopharmacology* [Internet]. 2018;26(3):685–98. Available from: <https://doi.org/10.1007/s10787-018-0458-0>
  14. Amelia R, Arshita N, Fajriah S, Astuti C, Fitri I. a Sign of Acute Inflammation in Type 2 Diabetes. *Acta Biochim Indosiana.* 2019;2(2):45–51.
  15. Lin CY, Ni CC, Yin MC, Lii CK. Flavonoids protect pancreatic beta-cells from cytokines mediated apoptosis through the activation of PI3-kinase



- pathway. Cytokine [Internet]. 2012;59(1):65–71. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cyto.2012.04.011>
16. Amelia R, Luhulima D. Relationship Between Levels of Fasting Blood Glucose and HbA1C in Prediabetes Patients. In: *Advances in Health Sciences Research*. 2020. p. 1–4.
  17. Zhang RF, Zhang FX, Zhang MW, Wei ZC, Yang CY, Zhang Y, et al. Phenolic composition and antioxidant activity in seed coats of 60 chinese black soybean (*Glycine max L. Merr.*) varieties. *J Agric Food Chem*. 2011;59(11):5935–44.
  18. Slavin M, Kenworthy W, Yu L. Antioxidant properties, phytochemical composition, and antiproliferative activity of Maryland-grown soybeans with colored seed coats. *J Agric Food Chem*. 2009;57(23):11174–85.