

**HISTOLOGI PANKREAS MENCIT (*Mus musculus* L.) HIPERGLIKEMIA
SETELAH PERLAKUAN EKSTRAK DAUN KEMANGI (*Ocimum x
africanum* Lour.) DAN PEPAYA (*Carica papaya* L.)**

(Skripsi)

**Oleh
Elsa Safitri**



**JURUSAN BIOLOGI
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
UNIVERSITAS LAMPUNG
BANDAR LAMPUNG
2023**

ABSTRAK

HISTOLOGI PANKREAS MENCIT (*Mus musculus L.*) HIPERGLIKEMIA SETELAH PERLAKUAN EKSTRAK DAUN KEMANGI (*Ocimum x africanum* Lour.) dan PEPAYA (*Carica papaya L.*)

Oleh

ELSA SAFITRI

Hiperglikemia adalah kondisi di mana kadar glukosa darah meningkat secara tidak normal, hiperglikemia disebabkan oleh gangguan sistem metabolik dalam mensekresi insulin. Jika dibiarkan dapat menyebabkan penyakit diabetes. Ekstrak daun kemangi (*Ocimum x africanum* Lour.) dan pepaya (*Carica papaya L.*) dapat menurunkan kadar glukosa darah penderita diabetes melitus karena mengandung senyawa aktif flavonoid, alkaloid dan tanin yang berfungsi sebagai antidiabet. Tujuan dari penelitian ini yaitu menguji efektivitas pengaruh ekstrak daun kemangi (*Ocimum x africanum* Lour.) dan pepaya (*Carica papaya L.*) dalam mempengaruhi rerata berat organ pankreas mencit, warna organ, perbaikan kerusakan histologi dan perbedaan efektivitas pada pankreas mencit hiperglikemia. Penelitian dilakukan dengan Rancangan Acak Lengkap 1 faktor yang terdiri dari 5 level kelompok perlakuan dan 5 kali ulangan. Kelompok K(N) sebagai kontrol normal, kelompok K(+) sebagai kontrol positif, kelompok K (-) sebagai kontrol negatif, kelompok P 1(diinduksi aloksan dan diberi perlakuan dengan ekstrak etanol daun kemangi 24,5 mg/ 35g BB mencit(14 hari oral) , kelompok P 2 (diinduksi aloksan dan diberi perlakuan dengan ekstrak etanol daun pepaya 24,5mg/35g BB mencit(14 hari oral). Pembuatan preparat histologi menggunakan metode parafin. Data yang diperoleh dianalisis uji lanjut LSD pada taraf nyata 5%. Tingkat kerusakan histologi pankreas mencit hiperglikemia dianalisis menggunakan metode Kruskal-Wallis dan uji lanjut Wilcoxon-

MannWhitney pada taraf nyata 5%. Perubahan warna pankreas dan histologi pulau langerhans dianalisis secara deskriptif. Hasil penelitian menunjukkan ekstrak daun pepaya lebih berpengaruh terhadap rerata berat dari pada kemangi serta warna pankreas. Ekstrak daun kemangi dan pepaya dapat memperbaiki kerusakan pulau langerhans dan ekstrak daun kemangi lebih efektif dibandingkan pepaya.

Kata kunci : Aloksan, *Carica papaya* L., Hiperglikemia, *Ocimum x africanum* Lour.

**HISTOLOGI PANKREAS MENCIT (*Mus musculus* L.) HIPERGLIKEMIA
SETELAH PERLAKUAN EKSTRAK DAUN KEMANGI (*Ocimum x
africanum* Lour.) DAN PEPAYA (*Carica papaya* L.)**

Oleh

Elsa Safitri

Skripsi

**Sebagai Salah Satu Syarat untuk Mencapai Gelar
SARJANA SAINS**

Pada

**Jurusan Biologi
Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Lampung**



**JURUSAN BIOLOGI
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
UNIVERSITAS LAMPUNG
BANDAR LAMPUNG
2023**

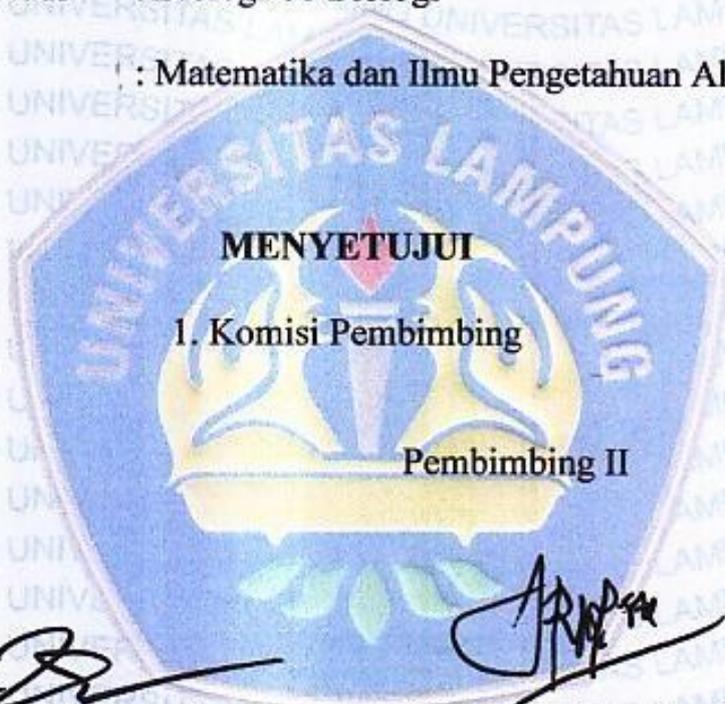
Judul Skripsi : **HISTOLOGI PANKREAS MENCIT (*Mus musculus* L.) HIPERGLIKEMIA SETELAH PERLAKUAN EKSTRAK DAUN KEMANGI (*Ocimum x africanum* Lour.) DAN PEPAYA (*Carica papaya* L.)**

Nama Mahasiswa : **Elsa Safitri**

NPM : 1817021073

Jurusan/Program Studi : Biologi/S1 Biologi

Fakultas : Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam



MENYETUJUI

1. Komisi Pembimbing

Pemimbing I

Pemimbing II

Prof. Dr. Sutyarso, M.Biomed.
NIP. 195704241987031001

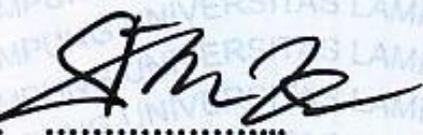
Dr. Sri Wahyuningsih, M.Si.
NIP. 196111251990032001

2. Ketua Jurusan Biologi
FMIPA Unila

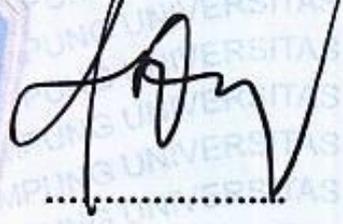
Dr. Jani Master, S.Si., M.Si.
NIP. 198301312008121001

MENGESAHKAN

1. Tim Penguji

Ketua : Prof. Dr. Sutyarso, M.Biomed. 

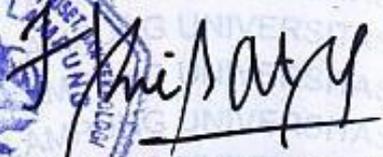
Sekretaris : Dr. Sri Wahyuningsih, M.Si. 

Penguji 

Bukan Pembimbing : Rochmah Agustrina, Ph.D.

2. Dekan Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam




Dr. Eni Heri Satria, S.Si., M.Si.
NIDP: 197110012005011002

Tanggal Lulus Ujian Skripsi : 31 Juli 2023

SURAT PERNYATAAN KEASLIAN SKRIPSI

Yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : Elsa Safitri
NPM : 1817021073
Jurusan : Biologi
Fakultas : Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam

Dengan ini menyatakan bahwa skripsi saya yang berjudul :

“Histologi Pankreas Mencit (*Mus Musculus L.*) Hiperglikemia Setelah Perlakuan Ekstrak Daun Kemangi (*Ocimum x africanum Lour.*) Dan Pepaya (*Carica Papaya L.*)”

Apa yang tertulis dalam karya ilmiah ini baik data, gagasan, serta pembahasannya adalah benar karya saya sendiri berdasarkan pengetahuan dan informasi yang telah saya dapatkan. Karya ilmiah ini saya susun dengan mengikuti aturan dan etika akademik yang berlaku dan tidak berisikan hasil karya orang lain yang telah dipublikasikan sebelumnya.

Demikian surat pernyataan ini saya buat, jika dikemudian hari pernyataan ini tidak benar atau terdapat kecurangan, maka saya siap mempertanggungjawabkannya.

Bandar Lampung, 7 Desember 2023

Yang menyatakan



Elsa Safitri
NPM. 1817021073

RIWAYAT HIDUP



Elsa Safitri, atau akrab di sapa Elsa, lahir di Tasikmalaya, 12 November 2000. Penulis merupakan anak pertama dari dua bersaudara dari pasangan Bapak Mamat dan Ibu Wasinah. Penulis beralamat di Jalan Sapuhanda, RT. 06, RW. 01, Kelurahan Ambarawa, Kecamatan Ambarawa, Kabupaten Pringsewu, Provinsi Lampung.

Penulis menempuh pendidikan pertamanya di Sekolah Dasar SDN 1 Ambarawa pada tahun 2012. Kemudian melanjutkan pendidikan Sekolah Menengah Pertama di SMPN 1 Ambarawa pada tahun 2012 dan lulus di tahun 2015. Penulis melanjutkan pendidikan Sekolah Menengah Atas (SMA) di SMAN 1 Ambarawa dan lulus pada tahun 2018.

Penulis terdaftar sebagai mahasiswa Jurusan Biologi FMIPA Universitas Lampung melalui jalur Seleksi Bersama Masuk Perguruan Tinggi Negeri (SBMPTN) pada tahun 2018. Selama menjadi mahasiswa penulis aktif dalam Organisasi Himpunan Mahasiswa Biologi (HIMBIO) sebagai anggota biro

Keskretariat dan Logistik. Penulis juga aktif dalam Organisasi tingkat Universitas di UKM Penelitian Universitas Lampung pada tahun 2019, serta penulis aktif dalam organisasi ROIS FMIPA. .

Pada Bulan Agustus – September 2021 penulis melaksanakan Praktik Lapangan Kerja (PKL) di Balai Pengkajian Teknologi Pertanian (BPTP) Lampung dengan judul **“Identifikasi Serangan Hama (*Phyllocoptura oleivera*) dan (*Bactrocera* sp) Pada Buah Jeruk di Kebun Balai Pengkajian Teknologi Pertanian Lampung”**. Kemudian penulis melaksanakan Kuliah Kerja Nyata (KKN) di Desa Ambarawa, Kecamatan Ambarawa, Kabupaten Pringsewu, Provinsi Lampung pada Bulan Februari – Maret tahun 2021.

MOTTO

“Maka sesungguhnya beserta kesulitan ada kemudahan, sesungguhnya beserta kesulitan itu ada kemudahan”

(QS. Al-Insyirah: 5-6)

“Allah tidak membebani seseorang melainkan sesuai dengan kesanggupannya”

(QS. Al Baqarah: 286)

“Barangsiapa yang tidak bersyukur meski sedikit, maka ia tidak akan mampu mensyukuri sesuatu yang banyak”

(HR. Ahmad)

“Jika lelah berhentilah sejenak lalu selesaikan apa yang sudah kamu mulai”

(Elsa Safitri)

“Dari penderitaan akan muncul jiwa jiwa yang kuat”

(Kahlil Gibran)

PERSEMBAHAN

Dengan mengucap rasa syukur kepada Allah SWT yang telah memberikan rahmat, nikmat, hidayah, dan ridho-Nya sehingga saya dapat menjalani kehidupan ini dengan baik dan penuh berkah.

Shalawat beriring salam selalu tercurahkan kepada Nabi Muhammad SAW yang dinantikan syafaatnya di yaumul akhir.

Kupersembahkan karya ini untuk :

Orang tua yang paling berharga dalam hidup saya Bapak Mamat dan Ibu Wasinah yang telah memberikan kasih sayang, dukungan, motivasi, dan doa yang dipanjatkan dalam mengiringi setiap perjalanan hidup yang saya lalui; Adikku tersayang Kheisya Salwa Sahiera yang selalu memberikan motivasi dan kasih sayang, Bapak/Ibu guru dan seluruh dosen yang telah dengan sabar dan ikhlas dalam menyampaikan dan memberikan ilmu yang bermanfaat untuk saya yang insya Allah akan menjadi amal jariyah,

Seluruh sahabat yang telah kebersamai dan berjuang dari awal, saat ini, dan seterusnya dalam setiap perjalanan hidup saya;

serta

Almamaterku tercinta yang menjadi kebanggaan saya dimanapun saya berada,
Universitas Lampung

SANWACANA

Alhamdulillahirobbil 'alamin. Puji syukur kehadiran Allah SWT atas nikmat, rahmat, dan hidayah-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan menyelesaikan skripsi dengan judul “**Histologi Pankreas Mencit (*Mus Musculus L.*) Hiperglikemia Setelah Perlakuan Ekstrak Daun Kemangi (*Ocimum X africanum Lour.*) Dan Pepaya (*Carica papaya L.*)**” dibuat sebagai bentuk pertanggungjawaban penulis selama menempuh pendidikan S1 dan merupakan salah satu syarat untuk memperoleh gelar Sarjana Sains (S.Si.) di Universitas Lampung.

Penulis menyadari bahwa dalam penulisan skripsi ini masih banyak kekurangan dan jauh dari kata sempurna. Penulisan skripsi ini tidak terlepas dari bantuan, bimbingan, kritik, saran, dan dukungan, serta doa dari berbagai pihak. Oleh karena itu, dengan segala kerendahan hati penulis ingin menyampaikan rasa hormat dan terimakasih kepada :

1. Prof. Dr. Sutyarso, M.Biomed., selaku Pembimbing I yang telah dengan ikhlas memberikan banyak ilmu dan pengalamannya, membimbing, memotivasi, memberi saran dan bantuan kepada penulis untuk segera menyelesaikan skripsi ini.
2. Dr. Sri Wahyuningsih, M.Si., selaku Pembimbing II yang telah dengan ikhlas dan penuh kesabaran dalam memberikan bimbingan, ilmu, semangat, kritik dan saran selama proses perkuliahan, penelitian, dan penyusunan skripsi hingga selesai.
3. Rochmah Agustrina, Ph.D., selaku Pembahas yang telah memberikan banyak masukan, kritik, saran, motivasi, dan ilmunya demi kesempurnaan dalam penelitian maupun penlisan skripsi ini.
4. Drs. Tugiyono, Ph.D., selaku Dosen Pembimbing Akademik yang telah dengan sabar dan kasih sayang memberikan bimbingan, nasihat, dan banyak ilmu baik dalam pendidikan maupun kehidupan, dan selalu memberikan

semangat dalam keadaan apapun kepada penulis selama perkuliahan sampai terselesaikannya skripsi ini.

5. Seluruh Dosen, Staff, dan Karyawan Jurusan Biologi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Lampung yang telah memberikan ilmu yang bermanfaat dan nasihat dibangku perkuliahan dan mengantarkan penulis mencapai gelar sarjana.
6. Kusuma Handayani, S.Si., M.Si., selaku Ketua Program Studi S1 Biologi Jurusan Biologi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Lampung.
7. Dr. Jani Master, S.Si.,M.Si., selaku Ketua Jurusan Biologi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Lampung.
8. Dr. Eng. Heri Satria, S.Si.,M.Si., selaku Dekan Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Lampung.
9. Prof. Dr. Ir. Lusmeilia Afriani, D.E.A., I.P.M., selaku Rektor Universitas Lampung.
10. Sahabat-sahabat tercinta yang selalu mendukung, menemani, dan membantu penulis dalam segala kesulitan saat masa perkuliahan, keseharian, penelitian, hingga penyusunan skripsi ini yaitu: Farhani, Yunita, Eva.
11. Teman-teman Biologi Angkatan 2018 dan HIMBIO, atas terjalinnya rasa kebersamaan dan kekeluargaannya selama ini.

Semoga Allah SWT memberikan keberkahan dan membalas kebaikan kepada semua pihak yang telah membantu penulis. Penulis menyadari masih banyak kekurangan dalam penyajian skripsi ini, oleh karena itu penulis mengharapkan adanya kritik dan saran dari berbagai pihak. Penulis juga berharap skripsi ini dapat memberikan informasi ilmu yang bermanfaat.

Bandar Lampung, 7 Desember 2023

Elsa Safitri

DAFTAR ISI

	Halaman
SAMPUL DEPAN	i
ABSTRAK.....	ii
HALAMAN JUDUL DALAM	iv
HALAMAN PERSETUJUAN.....	v
HALAMAN PENGESAHAN	vi
SURAT PERNYATAAN KEASLIAN SKRIPSI.....	vii
RIWAYAT HIDUP	viii
MOTTO.....	x
PERSEMBAHAN	xi
SANWACANA.....	xii
DAFTAR ISI.....	xiv
DAFTAR TABEL.....	xvi
DAFTAR GAMBAR.....	xvii
I. PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang dan Masalah.....	1
1.2 Tujuan Penelitian	4
1.3 Kerangka Teoritis.....	4
1.4 Hipotesis	5
II. TINJAUAN PUSTAKA	6
2.1 Hiperglikemia.....	6
2.1.1 Pengertian Hiperglikemia.....	6
2.1.2 Macam Macam Diabetes Melitus	6
2.1.3 Gejala Diabetes Melitus	8
2.2 Pankreas	9
2.3 Glukosa Darah	11
2.4 Deskripsi Kemangi (<i>Ocimum x africanum</i> Lour.)	15
2.4.1 Morfologi dan Taksonomi Daun Kemangi.....	15
2.4.2 Kandungan Senyawa Fitokimia Ekstrak Daun Kemangi	17

2.5 Deskripsi Tanaman Pepaya	18
2.5.1 Morfologi dan Taksonomi Tanaman Pepaya	19
2.5.2 Kandungan Senyawa Aktif Pada Tanaman Pepaya	20
2.6 Aloksan	21
2.7 Glibenklamide	23
2.8 Mencit	24
2.9.Histologi Pankreas	26
III. METODE PENELITIAN.....	28
3.1 Tempat dan Waktu	28
3.2 Alat dan Bahan.....	28
3.3 Rancangan Penelitian	29
3.3.1 Parameter Penelitian	30
3.3.1.1 Berat Organ Pankreas	30
3.3.1.2 Pengamatan Histologi Pankreas Mencit	30
3.3.1.3 Perubahan Warna Pankreas.....	31
3.4 Pelaksanaan Penelitian	32
3.4.1 Persiapan Bahan Uji.....	32
3.4.2 Uji Fitokimi Ekstrak Etanol Daun Kemangi dan Pepaya	33
3.4.3 Persiapan Hewan Uji.....	34
3.4.4 Penentuan Dosis Suspensi Glibenklamid.....	35
3.4.5 Penentuan Dosis Ekstrak Etanol Daun Kemangi dan Pepaya	36
3.4.6 Induksi Aloksan Pada Hewan Uji	37
3.4.7 Pemberian Perlakuan Daun Kemangi dan Pepaya.....	38
3.4.8 Preparasi Histologi Pankreas	38
3.5 Analisis Data	39
IV. HASIL DAN PEMBAHASAN	41
4.1 Hasil Uji Fitokimia	41
4.2 Rerata Berat Organ Pankreas.....	43
4.3 Warna Organ Pankreas	45
4.4 Tingkat Kerusakan Histologi Pankreas	47
4.4.1 Rerata Tingkat Kerusakan Pankreas Mencit	47
4.4.2 Deskripsi Gambaran Histologi Pankreas Mencit Masing-Masing Kelompok Perlakuan	49
V. SIMPULAN DAN SARAN	55
5.1 Simpulan.....	55
5.2 Saran.....	55
DAFTAR PUSTAKA	56
LAMPIRAN.....	64

DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
1. Skrining Fitokimia Ekstrak Etanol <i>Ocimumx africanum Lour.</i>	18
2. Prosedur Uji Fitokimia	34
3. Hasil Uji Fitokimia Ekstrak Etanol Daun Kemangi dan Pepaya.....	41

DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
1. Struktur Pankreas	10
2. Histologi Pankreas.....	10
3. Pulau-pulau Langerhans	11
4. Sekresi Insulin	13
5. Tanaman kemangi	16
6. Tanaman Pepaya.....	20
7. Struktur Kimia Aloksan.....	22
8 Struktur Kimia Glibenklamide	23
9. Mencit Jantan	24
10. Anatomi Organ Mencit.....	25
11. Rerata Berat Organ Pankreas Mencit	43
12. Warna Organ Pankreas Pada Mencit.....	45
13. Diagram Tingkat Kerusakan Histologis Pankreas.....	47
14. Deskripsi Gambaran Histologis Pankreas	49
15. Lampiran 1	65
16. Determinasi Tumbuhan Pepaya.....	75
17. Determinasi Tumbuhan Kemangi	76
18. Proses Pembuatan Serbuk Daun Kemangi dan Daun Pepaya.....	77
19. Proses Maserasi Bahan Uji Daun Kemangi dan Pepaya	78
20. Pasta Daun Pepaya	79
21. Pasta Daun Kemangi	79
22. Penimbangan Bahan	79

23. Induksi Aloksan.....	80
24. Pemberian Perlakuan Sediaan Per-oral	80
25. Penimbangan Berat Badan Mencit	80
26. Pengukuran Kadar Glukosa Darah Mencit.....	80
27. Pengamatan Pankreas Mencit.....	81
28. Nekropsi	81

I. PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang dan Masalah

Hiperglikemia merupakan kadar glukosa yang tinggi atau berlebihan di dalam plasma darah, bila berlangsung terus menerus dapat menyebabkan penyakit diabetes melitus (DM) (Rahman dan Wati, 2016). Hiperglikemia terjadi sebagai akibat adanya reactive oxygen species (ROS) yang berlebih sehingga mendorong terjadinya stress oksidatif pada sel β pankreas dan produksi insulin terhambat. Berdasarkan penelitian IDF tahun 2017, diperkirakan akan terjadi peningkatan penderita diabetes hingga mencapai 693 juta orang di tahun 2045. Dari 451 juta orang penderita pada tahun 2017, 49,7% diantaranya belum terdiagnosis, sehingga berpotensi berkembang kearah progresif menuju komplikasi dengan tanpa adanya kesadaran dan pencegahan (Cho *et al.*, 2018).

Diabetes dengan komplikasinya meningkatkan angka mortalitas tertinggi ke-3 di Indonesia. Indonesia menduduki peringkat ke-7 tertinggi prevalensi penyakit diabetes di dunia (Internasional Diabetes Federation, 2016). Sebagian besar pasien diabetes melitus di Indonesia umumnya mengidap DM tipe 2 berupa resistensi insulin yaitu turunya kemampuan insulin untuk merangsang penggunaan glukosa tubuh atau menurunnya respon sel target/organ sehingga terjadi gangguan fungsi sel β pankreas yang mengakibatkan produksi insulin di pankreas tidak cukup untuk mengatasi resistensi insulin. Hal tersebut mengakibatkan terjadinya defisiensi insulin relatif. Jumlah penderita DM tipe 2 di dunia sebesar 90-95% (Fatimah,

2015). Pankreas merupakan salah satu organ tubuh yang dapat mengalami kerusakan akibat penyakit diabetes. Keadaan hiperglikemia cenderung menimbulkan efek yang tidak baik bagi kesehatan tubuh, sebab kadar glukosa darah yang tinggi cenderung mendorong terbentuknya radikal bebas atau spesies oksigen reaktif melalui mekanisme oksidasi reduksi dengan mendorong lebih banyak donor elektron ke dalam rantai transport elektron di mitokondria (Brownlee, 2001).

Perubahan histologi pulau langerhans pada penderita diabetes telah dilaporkan sejumlah peneliti. Perubahan ini dapat terjadi baik secara kuantitatif yaitu pengurangan jumlah atau ukuran, maupun secara kualitatif yaitu terjadi nekrosis, degenerasi dan amyloidosis. Pada penderita DM tipe I kondisi sel-sel langerhans pankreas mengalami kerusakan akibat nekrosis dan vakuolisasi apabila dibandingkan dengan yang normal (Nugroho, 2006).

Walaupun banyak obat antidiabetes yang telah terbukti efektif, obat herbal masih banyak diminati karena harganya yang murah dan efek sampingnya lebih sedikit (Modak *et al.*, 2007). WHO juga merekomendasikan pentingnya pengobatan tradisional yang memanfaatkan senyawa alami yang berasal dari tanaman obat. Salah satu tumbuhan yang memiliki khasiat obat adalah daun kemangi (*Ocimum x africanum* Lour.) dapat digunakan sebagai obat bagi penderita diabetes melitus. Tanaman kemangi dapat ditemukan dengan mudah dan biasanya digunakan sebagai lalapan. Kemangi memiliki serat kasar yang diketahui dapat menurunkan kadar kolesterol dan glukosa darah serta menurunkan resiko hipertensi dan penyakit kardiovaskuler (Ikhlas, 2013). Kemangi memiliki senyawa aktif yaitu tanin, flavonoid, saponin dan alkaloid (Wibowo, 2012).

Selain daun kemangi, daun pepaya (*Carica papaya* L.) dapat digunakan juga sebagai obat diabetes melitus. Tanaman pepaya (*Carica papaya* L.) termasuk dalam suku Caricaceae telah digunakan dalam pengobatan diabetes karena mengandung senyawa organik yang memiliki aktivitas sebagai antidiabetes.

Daun pepaya mengandung alkaloid, flavonoid, glikosida, saponin, tanin dan steroid/triterpenoid. Sebagian besar tanaman yang telah ditemukan mengandung glikosida, alkaloid, terpenoid, flavonoid memiliki efek sebagai antidiabetes (Yola *et al.*, 2019).

Flavonoid dapat menurunkan kadar glukosa darah karena merupakan senyawa anti oksidan. Flavonoid bersifat protektif terhadap kerusakan sel β pankreas sebagai penghasil insulin serta dapat meningkatkan sensitivitas insulin (Bayu, 2015). Menurut penelitian Abdolmoatey (2015), senyawa alkaloid memiliki kemampuan untuk menghentikan rantai reaksi radikal bebas secara efisien. Senyawa radikal bebas turunan dari senyawa amina ini memiliki tahap terminasi yang sangat lama. Alkaloid dan tanin juga dapat menghambat absorpsi glukosa di usus. Sehingga adanya flavonoid, alkaloid dan tanin memberikan efek yang menguntungkan pada kondisi hiperglikemia.

Ekstrak daun kemangi sudah banyak diteliti salah satunya oleh Manasika (2014) yang meneliti efek antidiabetes daun kemangi (*Ocimum x africanum* Lour.) dan terbukti pada dosis 800 mg/kg BB dapat menurunkan kadar glukosa darah sebesar 61,80%. Penelitian lain juga membuktikan bahwa ekstrak daun kemangi 400 mg/kg BB, 800 mg/kg BB secara signifikan menurunkan kadar glukosa darah 57,25 mg/dl dan 80,05 mg/dl pada tikus putih jantan yang diinduksi aloksan (Priyambodo, 2010), sedangkan Ezeani *et al.*, (2017) membuktikan bahwa ekstrak daun kemangi pada dosis 400 mg/kg BB dapat menurunkan kadar glukosa darah sebesar 101,45 mg/dl (117,63%).

Penelitian pada ekstrak daun pepaya sebagai penurun kadar glukosa darah (Fatimah, 2018), membuktikan bahwa ekstrak etanol bunga dan daun pepaya (*Carica papaya* L.) menurunkan kadar glukosa darah tikus wistar (*Ratus norvegicus* L.) hiperglikemik. Dosis ekstrak bunga dan daun pepaya yang efektif dalam menurunkan kadar glukosa darah tikus hiperglikemia akibat induksi aloksan masing-masing adalah 260 mg/Kg BB dan 170 mg/Kg BB atau setara dengan bunga dan daun pepaya basah 200 g.

Berdasarkan uraian di atas maka pada penelitian ini dilakukan kajian lebih lanjut tentang efektivitas ekstrak daun kemangi (*Ocimum x africanum* Lour.) dan pepaya (*Carica papaya* L.) dalam memperbaiki kerusakan jaringan pankreas mencit hiperglikemia. Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi menambah informasi bagi masyarakat tentang manfaat ekstrak daun kemangi dan pepaya dalam mengobati diabetes melitus.

1.2 Tujuan Penelitian

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui :

1. pengaruh ekstrak daun kemangi dan pepaya terhadap rerata berat dan warna organ pankreas mencit hiperglikemia.
2. pengaruh ekstrak daun kemangi dan pepaya dalam memperbaiki kerusakan pulau langerhans mencit hiperglikemia.
3. perbedaan efektivitas ekstrak daun kemangi dan pepaya dalam memperbaiki kerusakan pulau langerhans mencit hiperglikemia.

1.3 Kerangka teoritis

Hiperglikemia merupakan keadaan dimana kadar glukosa darah meningkat atau berlebihan, yang akhirnya akan menyebabkan penyakit diabetes melitus . Kadar glukosa darah berlebih disebabkan oleh adanya oksigen reaktif atau berbagai molekul radikal bebas yang berasal dari molekul oksigen. Stres oksidatif pada sel β pankreas dapat menyebabkan produksi insulin terhambat.

Pankreas merupakan salah satu organ yang akan mengalami kerusakan akibat hiperglikemia. Keadaan glukosa darah berlebih menyebabkan efek yang merugikan bagi tubuh karena kadar glukosa darah yang berlebihan

dapat mengakibatkan terbentuknya radikal bebas pada mekanisme oksidasi reduksi dan mendorong banyaknya transfer elektron ke dalam rantai transport elektron mitokondria.

Hiperglikemia yang terjadi secara terus menerus dapat menyebabkan penyakit diabetes melitus. Penyakit diabetes melitus dapat dicegah dengan menggunakan tanaman yang mengandung senyawa aktif flavonoid, alkaloid, tanin, saponin dan terpenoid yang memiliki efek sebagai antidiabetik. Salah satu tanaman yang dapat dimanfaatkan sebagai antidiabetes dan mampu mempengaruhi rerata berat organ, warna serta memperbaiki kerusakan pulau langerhans yaitu tanaman kemangi dan pepaya karena efek samping yang sedikit dan membantu meregenerasi sel sel yang telah rusak dan berperan sebagai antioksidan dalam menghambat penyerapan glukosa.

Pada penelitian ini aloksan digunakan sebagai agen penginduksi diabetes pada hewan uji untuk meningkatkan kadar glukosa darah menjadi meningkat atau dalam keadaan hiperglikemia. Parameter yang diamati pada penelitian ini yaitu rerata berat organ pankreas, tingkat kerusakan, perubahan morfologi warna serta gambaran histologis pulau langerhans pankreas mencit.

1.4 Hipotesis

Adapun hipotesis yang diajukan dalam penelitian ini yaitu :

1. ekstrak daun kemangi dan pepaya dapat menurunkan rerata berat dan memengaruhi warna organ pankreas mencit hiperglikemia.
2. ekstrak daun kemangi dan pepaya dapat memperbaiki kerusakan pulau langerhans mencit hiperglikemia

3. terdapat perbedaan efektivitas antara ekstrak daun kemangi dan pepaya dalam memperbaiki kerusakan pulau langerhans mencit hiperglikemia.

II. TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Hiperglikemia

2.1.1 Pengertian Hiperglikemia

Hiperglikemia adalah kondisi kadar glukosa darah melebihi batas kadar glukosa darah normal yang dapat terjadi karena kurangnya insulin. Apabila berlangsung terus menerus dalam waktu lama, akan mengakibatkan timbulnya diabetes melitus. Diabetes melitus merupakan sindrom yang ditandai dengan hiperglikemia kronik dan gangguan metabolisme karbohidrat, protein, serta lemak (Sulistria, 2013 dan Dalimartha, 2005). Diabetes melitus yang tidak terkontrol akan meningkatkan progresivitas berbagai komplikasi kronik, baik mikro angiopati maupun makro angiopati (Alfarisi, 2012).

2.1.2 Macam Macam Diabetes Melitus

Menurut Ulya (2012) terdapat 3 jenis tipe penyakit diabetes :

a. Penyakit Diabetes tipe 1.

Penyakit ditandai dengan suatu keadaan dimana tubuh sama sekali tidak dapat memproduksi hormon insulin. Penderita penyakit diabetes tipe 1 harus mendapatkan tambahan insulin secara eksternal untuk mengatur glukosa darahnya. Sebagian besar penderita penyakit diabetes ini adalah anak-anak dan remaja.

b. Penyakit Diabetes tipe 2.

Penderita penyakit diabetes tipe 2 ini tidak kekurangan insulin akan tetapi insulin yang tersedia tidak dapat digunakan dengan baik (resistensi insulin). Tipe penyakit diabetes ini merupakan yang terbanyak diderita saat ini (90% lebih), dan sering terjadi pada mereka yang berusia di atas 40 tahun, gemuk, dan mempunyai riwayat penyakit diabetes dalam keluarga.

c. Diabetes Gestasional

Diabetes gestasional merupakan diabetes yang terjadi selama masa kehamilan dan berlangsung hingga proses melahirkan. Kondisi ini dapat terjadi karena pada masa kehamilan terjadi perubahan hormonal dan metabolisme sehingga ditemukan jumlah atau fungsi insulin yang tidak optimal yang dapat menyebabkan terjadinya komplikasi seperti preeklampsia, kematian ibu, abortus spontan, kelainan kongenital, prematuritas, dan kematian neonatal.

2.1.3 Gejala Diabetes Mellitus

Gejala umum yang timbul pada penderita diabetes di antaranya sering buang air kecil (poliuria) dan air seninya mengandung gula (glukosuria) sebagai efek langsung tingginya kadar glukosa darah. Poliuria mengakibatkan penderita merasakan haus yang berlebihan sehingga banyak minum (polidipsia). Poliuria juga mengakibatkan terjadinya polifagi (sering lapar). Kadar glukosa darah yang tinggi pada penderita diabetes karena glukosa darah tidak diserap sepenuhnya oleh sel-sel jaringan tubuh. Penderita akan kekurangan energi, mudah lelah, dan berat badan terus menurun (Utami, 2003).

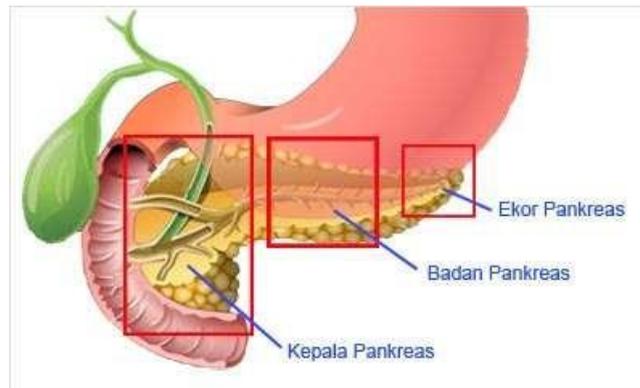
Menurut Dhalimartha (2006), diabetes melitus dapat didiagnosis dengan cara sebagai berikut.

- a. Seseorang dikatakan penderita diabetes mellitus jika kadar glukosa darah ketika puasa > 120 mg/dl atau memiliki kadar glukosa darah 200 mg/dl pada 2 jam setelah minum larutan yang mengandung glukosa 75 gr.
- b. Seseorang dikatakan terganggu toleransi glukosanya, jika kadar glukosa darah ketika puasa $100-125$ mg/dl atau memiliki kadar glukosa darah $140-199$ mg/dl pada 2 jam setelah minum larutan yang mengandung glukosa 75 gr.
- c. Seseorang dikatakan normal (tidak menderita diabetes melitus), jika kadar glukosa darah ketika puasa <110 mg/dl dan kadar glukosa darah 2 jam setelah makan mencapai 140 mg/dl.

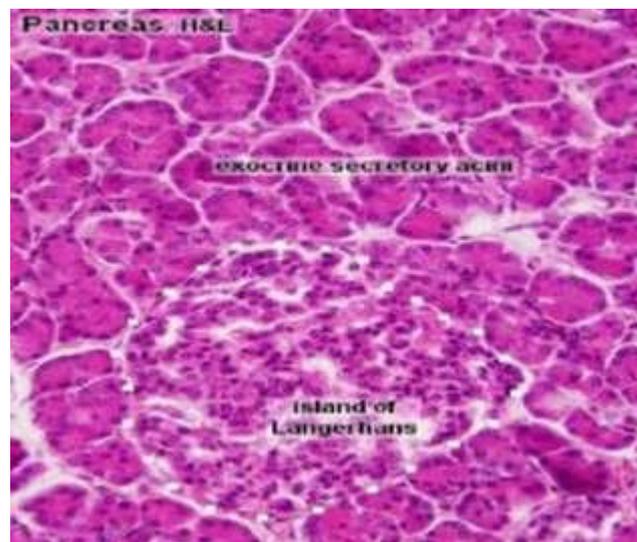
2.2 Pankreas

Pankreas merupakan organ berbentuk pipih yang terletak di belakang dan sedikit di bawah lambung (Syaifuddin, 2009). Pankreas memiliki panjang kira-kira limabelas sentimeter, mulai dari duodeum sampai limpa, dan terdiri atas tiga bagian yaitu kepala, badan, dan ekor. Kepala pankreas, paling lebar yang terletak di sebelah kanan rongga abdomen dan di dalam lekukan duodenum yang melingkarinya. Badan pankreas, merupakan bagian utama organ tersebut yang terletak di belakang lambung dan di depan vertebra lumbalis pertama. Sedangkan ekor pankreas adalah bagian runcing di sebelah kiri dan bagian inilah yang sebenarnya menyentuh limpa (Pearce, 1979). Pankreas melaksanakan dua tugas dalam satu waktu. Pankreas adalah bagian dari sistem pencernaan yang membuat dan mengeluarkan enzim pencernaan ke dalam usus, dan juga organ endokrin yang

membuat dan mengeluarkan hormon (Aziz dan Abdul , 2008).
Struktur pankreas ditunjukkan pada Gambar 1 dan 2.



Gambar 1. Struktur Pankreas (Arthur, 2009)

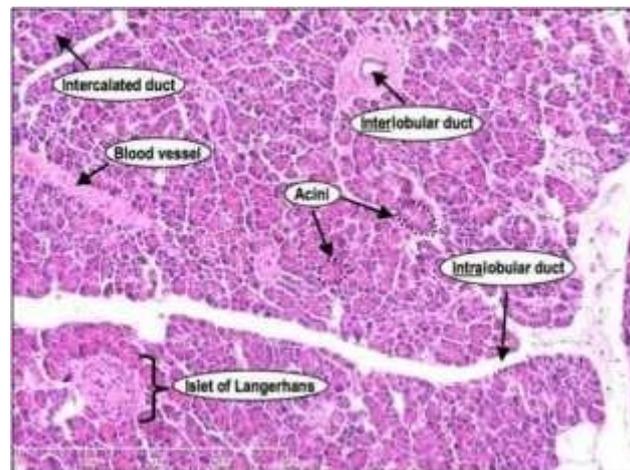


Gambar 2. Histologi Pankreas (Arthur, 2009)

Gambar struktur pankreas pada Gambar 1 dan histologi pankreas Gambar 2 (Guyton dan Hall, 2006) terdiri dari: Jaringan eksokrin, berupa sel sekretorik yang berbentuk seperti anggur yang disebut sebagai asinus/Pancreatic acini merupakan jaringan yang menghasilkan enzim pencernaan ke dalam duodenum. Jaringan endokrin yang terdiri dari pulau-pulau Langerhans/Islet of

Langerhans yang tersebar di seluruh jaringan pankreas, yang menghasilkan insulin dan glukagon ke dalam darah. (Peckham, 2014).

Pulau langerhans tampak sebagai kelompok sel berbentuk bulat, pucat, dikelilingi simpai halus, tidak memiliki saluran, dan banyak pembuluh darah untuk penyaluran hormon kelenjar pankreas (Johnson, 1993). Pulau- pulau langerhans lebih pucat dibandingkan sel-sel eksokrin di sekelilingnya, karena sel-sel memiliki lebih sedikit retikulum endoplasma kasar. Pulau langerhans ini berisi empat jenis sel-sel sekretoris yaitu alfa,beta, delta dan f (Peckham, 2014). Pulau Langerhans ditunjukkan pada Gambar 3 .



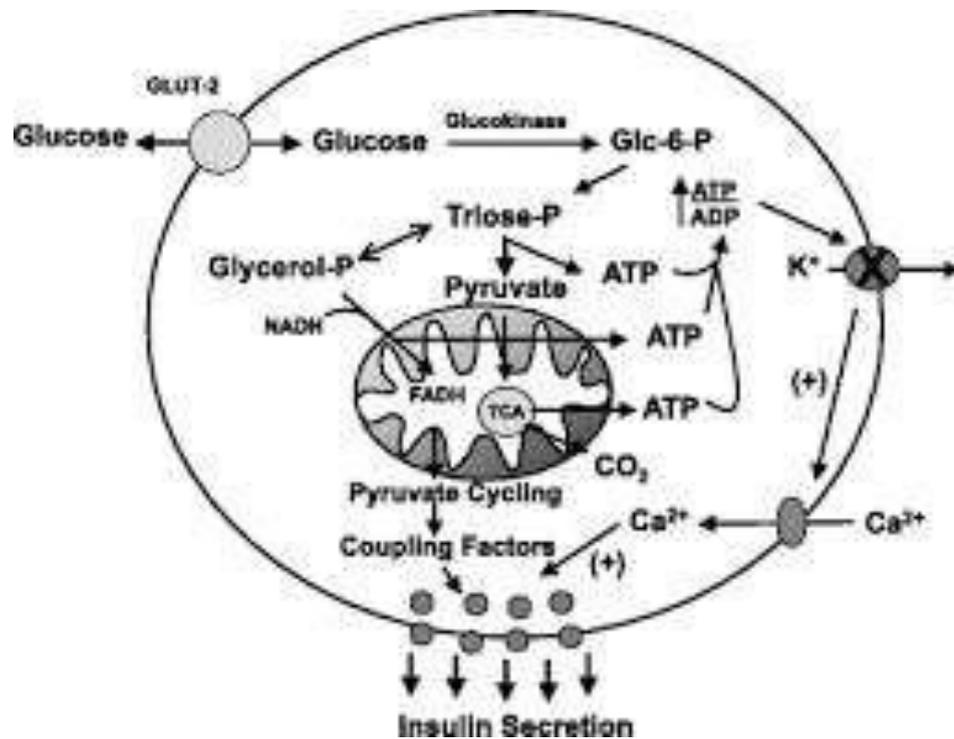
Gambar 3. Pulau-pulau Langerhans (Ganong, 2001)

2.3 Glukosa Darah

Glukosa merupakan sumber energi utama bagi manusia yang diperoleh dari karbohidrat yang dikonsumsi melalui makanan dan disimpan sebagai glikogen di hepar dan otot (Lestari dkk. 2013). Proses

pencernaan karbohidrat berlangsung mengalami proses hidrolisis, mulai dari dalam mulut, lambung maupun usus. Hasil akhir pencernaan karbohidrat ialah glukosa, fruktosa, galaktosa, dan manosa serta monosakarida lainnya kemudian diabsorpsi melalui dinding usus dan dibawa ke hepar oleh darah. Glukosa merupakan substrat untuk proses glikolisis. Apabila jumlah glukosa yang diperoleh dari makanan terlalu berlebih, maka kelebihan glukosa akan disimpan dan diubah menjadi glikogen dalam hepar dan jaringan otot. Perubahan glikogen dari glukosa ini disebut glikogenesis. Glikogen dalam hepar dapat pula dibentuk dari asam laktat hasil pada proses glikolisis. Perubahan glukosa menjadi asam laktat kemudian glikogen dan kembali ke glukosa akan masuk ke dalam darah dan dibawa ke jaringan disebut siklus Cori (Poedjiadi, 2006).

Sekresi insulin dari sel-sel beta pulau Langerhans diatur oleh sejumlah faktor, tetapi sinyal stimulasi yang dominan ialah peningkatan glukosa darah yang terjadi dengan mengonsumsi makanan yang mengandung karbohidrat. Selain glukosa yang merangsang terjadinya sekresi insulin pada sel beta secara langsung, hal ini dimungkinkan juga oleh fungsi potensial dari efektor lainnya seperti asam lemak bebas, asam amino, dan hormon inkretin (glucagon-like peptide-1, GLP-1). Peningkatan glukosa darah menginduksi peningkatan metabolisme glukosa dalam sel beta, sehingga terjadi peningkatan produksi ATP melalui beberapa sumber seperti glikolisis, oksidasi glukosa mitokondria, dan pengangkutan aktif ekuivalen reduksi dari sitosol ke rantai transpor elektron mitokondria. Peningkatan yang dihasilkan pada rasio ATP/ADP menghambat ATP sensitive K^+ channel sehingga mengakibatkan depolarisasi membran plasma, kemudian terjadi pembukaan voltage-gated Ca^{2+} channel diikuti dengan masuknya Ca^{2+} ekstrasel yang berfungsi untuk mengaktifkan eksositosis granula-granula (Jensen *et al.*, 2008).



Gambar 4. Sekresi Insulin (Jensen *et al.*, 2008)

Menurut Eka dan Sunny (2012), pada Gambar 4 dapat dilihat bahwa glukosa akan diangkut dari dalam darah melewati membran sel masuk ke dalam sel, proses ini memerlukan senyawa pengangkut glukosa yaitu glucose transporter 2 (GLUT-2). Dalam keadaan fisiologik, transportasi transmembran dilakukan oleh GLUT-2 yang berfungsi sebagai pembawa glukosa dengan akses masuk ke dalam sel yang tak terbatas. Glukosa akan mengalami proses fosforilasi dan oksidatif oleh aktivasi glukokinase (mengubah glukosa menjadi glukosa-6 fosfat) dengan membebaskan molekul fosfat sehingga rasio ATP/ADP berubah, kemudian terjadi depolarisasi membran. Sintesis dan sekresi insulin terjadi di dalam sel beta. Proses ini melibatkan beberapa komponen yang berperan dalam sintesis untuk

menghasilkan insulin dan menyekresikannya ke luar sel. Pada keadaan tertentu komponen-komponen tersebut dapat mengalami disfungsi dan mengakibatkan terjadinya penyakit. Masalah yang dapat terjadi pada sintesis insulin antara lain:

- 1) ketidak mampuan pulau-pulau Langerhans untuk menghasilkan insulin dan
- 2) adanya stres pada RE yang melibatkan the un-folded protein response (UPR). Ketidak-mampuan pulau-pulau Langerhans untuk menghasilkan insulin mengakibatkan insulin yang keluar dari sel beta dan beredar di dalam darah kurang atau bahkan tidak ada.

Ketidakmampuan tersebut terjadi karena proses autoimun sel beta yang ditemukan pada diabetes melitus tipe 1 (DMT1). Untuk mengatasi DM tipe 1 ini harus diberikan insulin agar dapat langsung bekerja di dalam darah. Adanya stres pada RE melibatkan UPR yang berperan dalam perkembangan selular agar sel dapat mempertahankan kapasitas dalam proses pelipatan protein. Stres yang terjadi pada RE akan mengakibatkan terjadinya mutasi pada pembelahan proinsulin yang berakibat kegagalan pelipatan insulin, sehingga sel tidak dapat menghasilkan jumlah insulin yang sesuai untuk mempertahankan homeostasis. Kegagalan sintesis insulin juga harus dibantu dengan pemberian insulin. Selain masalah sintesis, terdapat juga masalah sekresi. Penurunan sekresi insulin berkaitan dengan tiga fenomena berbeda seperti desensitasi terhadap glukosa, kelelahan (exhaustion) sel beta dan glucose toxicity (Rorsman, 2005). Desensitasi terhadap glukosa juga dikenal sebagai resistensi insulin yang merupakan ketidaksanggupan insulin memberi efek biologik yang normal pada kadar glukosa darah tertentu. Selain akibat kurangnya reseptor insulin pada sel secara kuantitas, hal ini juga disebabkan gangguan pada pasca reseptor. Gangguan tersebut terdapat pada pembentukan (sintesis) dan juga translokasi dari suatu faktor yang penting bagi pemindahan glukosa dari darah ke dalam sel

untuk selanjutnya dimetabolisme yakni glucose transporter (GLUT). Pada awalnya resistensi insulin belum menyebabkan diabetes klinis. Sel beta pankreas masih dapat melakukan kompensasi, sehingga terjadi hiperinsulinemia. Saat terjadi kelelahan sel beta pankreas maka akan timbul diabetes melitus klinis yang ditandai dengan kadar glukosa darah yang meningkat (Thurmond dan Wang 2009).

2.4 Deskripsi Kemangi (*Ocimum x africanum* Lour.)

Kemangi dikenal dengan nama yang berbeda di seluruh dunia. Dalam bahasa Inggris tanaman ini dikenal sebagai Basil, dalam bahasa Arab dikenal sebagai Badrooj, Hebak atau Rihan. Kemangi di Indonesia juga dikenal dalam berbagai nama, yaitu lampes atau surawung di Sunda, kemangi atau kemangen di Jawa, kemanghi di Madura, uku-uku di Bali, dan lufelufe di Ternate (Sukandar dkk., 2015). Tanaman kemangi berasal dari Persia, Sindh, dan perbukitan Punjab di India. Kemangi ditanam secara luas sebagai tanaman hias dan tanaman ladang di sebagian besar negara seperti India, Burma, Cylone dan beberapa Negara Mediterania termasuk Turki (Bilal *et al.*, 2012). Tanaman kemangi secara alami tumbuh di seluruh bagian Afrika, Asia dan Amerika. Kemangi dikultivasi di Afrika Utara, Eropa dan bagian Barat Daya Asia. Habitatnya yaitu pada tanah terpelihara, tanah buncah, tanah rawan banjir, tanah berumput (Zahra, 2017).

2.4.1 Morfologi dan Taksonomi Daun Kemangi (*Ocimum x africanum* Lour.)

Menurut Bilal *et al.*, (2012) , kemangi (*Ocimum x africanum* Lour.) memiliki morfologi batang yang tegak bercabang, tinggi 0,6-0,9 cm. Batang dan cabang berwarna hijau. Daun kemangi panjangnya mencapai 2,5-5 cm. Daun kemangi memiliki banyak

titik seperti kelenjar minyak yang mengeluarkan minyak atsiri sangat wangi. Daunnya berwarna hijau dengan bentuk lanset (lanceolate) hingga bundar telur (ovale) dengan permukaan rata atau berombak. Panjang daunnya 4-6 cm, lebarnya kurang lebih 4,49 cm dengan luas 4-13cm. Cabangnya berjumlah 25 hingga 75 cabang. Umumnya, bunganya berwarna putih hingga merah muda. Tangkai panunjang, lebih pendek dari kelopak . Kelopak panjangnya 5 mm .

Bunga pada tanaman kemangi tersusun pada tangkai bunga yang berbentuk menegak. Jenis bunga hemafrodit, berwarna putih dan berbau wangi dan merupakan bunga majemuk, di ketiak daun ujung terdapat daun pelindung berbentuk bulat telur atau elips, dengan panjang 0,5-1 cm. Kelopak bunga berbentuk bibir, sisi luar berambut memiliki kelenjar, berwarna hijau atau ungu, dan ikut menyusun buah, mahkota bunga berwarna putih dengan benang sari tersisip di dasar mahkota, kepala putik bercabang dua namun tidak sama (Kusuma, 2010).



Gambar 5. Tanaman kemangi (Mia, 2016)

Klasifikasi tanaman kemangi (*Ocimum x africanum* Lour.)

menurut Cronquist (1981), yaitu:

Kerajaan	: Plantae
Divisi	: Magnoliophyta
Kelas	: Magnoliopsida
Bangsa	: Lamiales
Suku	: Lamiaceae
Marga	: <i>Ocimum</i>
Jenis	: <i>Ocimum x africanum</i> Lour.

2.4.2 Kandungan Senyawa Fitokimia Daun Kemangi (*Ocimum x africanum* Lour.)

Daun kemangi memiliki banyak kandungan senyawa kimia antara lain alkaloid, saponin, flavonoid, tanin, minyak atsiri, fitosterol, senyawa fenolik, lignin, pati, terpenoid, antra kuinon. Kandungan senyawa fenolik utama pada kemangi adalah minyak atsiri yang terdapat pada bagian daun. Minyak atsiri memiliki kandungan bahan aktif *p-cymene*, *1,8-cineole*, *linalool*, *α-terpineol*, *eugenol*, dan *germacrene-D* (Larasati dan Apriliana, 2016).

Menurut Ricky (2007), daun kemangi memiliki khasiat sebagai senyawa antidiabetik. Daun kemangi diketahui mengandung betakaroten dan quercetine yang dapat menurunkan kadar glukosa darah. Disamping itu kandungan senyawa arginin daun kemangi merupakan salah satu stimulan sekresi insulin oleh sel beta pankreas.

Tabel 1. Senyawa Fitokimia dalam Ekstrak Etanol (*Ocimum x africanum* Lour.)

Zat Terkandung	<i>Ocimum x africanum</i> Lour. (Daun)	<i>Ocimum x africanum</i> Lour. (Biji)	<i>Ocimum x africanum</i> Lour. (Batang)
Alkaloid	+	+	+
Flavonoid	+	+	+
Lemakdan minyak ^R	-	+	+
Saponin	+	+	+
Tanin ^m	+	-	-
Protein ^a	+	+	-
MinyakAtsiri	+	+	+
Fitosterol ^u	+	-	-
Lignin ^v	+	-	-
Terpenoid	+	-	-
Antrakuinon	+	-	-

(Ramasubramania *et al.*, (2012))

2.5 Deskripsi Tanaman Pepaya (*Carica papaya* L.)

Pepaya memiliki banyak manfaat bagi kehidupan. Menurut Agustina (2017), manfaatnya dalam industry makanan adalah, buah pepaya sering dijadikan bahan baku pembuatan (pencampur) saus tomat. Dalam industri kecantikan, batang muda dan daunnya mengandung getah yang berisikan enzim papan sehingga dapat digunakan untuk bahan kosmetik. Dalam bidang kesehatan, akarnya dapat digunakan sebagai obat penyembuh sakit ginjal dan kandung kemih, sementara daunnya dapat digunakan sebagai obat penyembuh malaria dan kejang perut.

2.5.1 Morfologi dan Taksonomi Tanaman Pepaya (*Carica papaya* L.)

Menurut Rukmana, (2012), tanaman pepaya memiliki morfologi sebagai berikut:

Daun pepaya bertulang menjari (palmineus) dengan warna hijau tua pada bagian atasnya dan warna hijau muda pada bagian bawahnya . Batang tanaman pepaya berbentuk bulat lurus berbuku-buku, di bagian tengahnya berongga, dan tidak berkayu. Ruas-ruas batang merupakan tempat melekatnya tangkai daun yang panjang, berbentuk bulat, dan berlubang . Sistem perakaran tanaman pepaya adalah memiliki akar tunggang dan akar-akar cabang yang tumbuh mendatar ke semua arah pada kedalaman satu meter atau lebih dan menyebar sekitar 60– 150 cm atau lebih dari pusat batang tanaman .

Tanaman pepaya merupakan tanaman berbuah yang berupa herba. Menurut APG II dan Cronquist (1981), tanaman pepaya memiliki klasifikasi sebagai berikut:

Kerajaan	: Plantae
Divisi	: Magnoliophyta
Kelas	: Magnoliopsida
Bangsa	: Brassicales
Suku	: Caricaceae
Marga	: <i>Carica</i>
Jenis	: <i>Carica papaya</i> L.



Gambar 6. Tanaman Pepaya (Dokumentasi Pribadi)

2.5.2 Kandungan Senyawa Aktif Pada Tanaman Pepaya

Menurut Ergina dkk., (2014), senyawa aktif atau biasa disebut metabolit sekunder merupakan bahan organik sekunder yang dihasilkan melalui reaksi sekunder dari bahan organik primer (karbohidrat, lemak, protein) dan berfungsi untuk mempertahankan diri atau eksistensinya di lingkungan tempatnya berada.

Semua bagian pepaya memiliki kandungan metabolit sekunder yang bernilai obat dan telah digunakan secara tradisional untuk jumlah pengobatan penyakit secara global . Hal ini

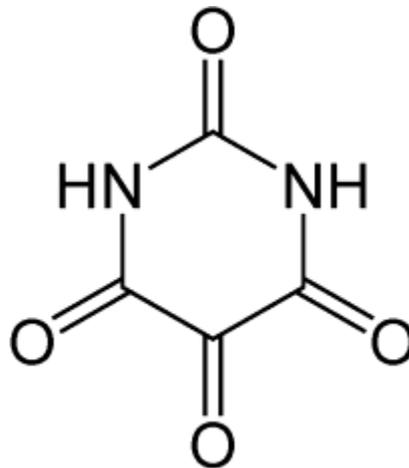
dikarenakan hampir seluruh bagian dari tanaman pepaya memiliki nilai kesehatan, semua susunan tubuh tanaman pepaya berkhasiat obat dimulai dari akar, batang, daun, bunga, buah dan biji (Sugito, 2017).

Biji pepaya matang memiliki kandungan karpain yang merupakan senyawa alkaloid bercincin laktonat dengan tujuh kelompok rantai metilen, sedangkan biji pepaya muda memiliki kandungan alkaloid dan tanin, kendati demikian biji pepaya matang memiliki efek toksisitas yang lebih tinggi dibanding biji pepaya muda. Daun pepaya memiliki kandungan metabolit sekunder seperti flavonoid, saponin, dan alkaloid (Sugito, 2017).

Menurut Wahyuni dkk. (2013), aktivitas antidiabetik dari kandungan metabolit sekunder pada daun pepaya seperti saponin, flavonoid dan alkaloid mampu menurunkan kadar glukosa darah.

2.6 Aloksan

Aloksan ($C_4H_2N_2O_4$) adalah senyawa yang secara struktural merupakan derivat pirimidin sederhana. Nama lain dari aloksan adalah 2,4,5,6 – tetraoxypirimidin ;2,4,5,6-pirimidinetetron; 1,3-Diazinan-2,4,5,6-tetron (IUPAC) dan asam mesoxalylurea 5-oxobarbiturat. Aloksan murni diperoleh dari oksidasi asam urat oleh asam nitrat dan bersifat tidak stabil serta tergolong senyawa hidrofilik (Szkudelski, 2001) .



Gambar 7. Struktur kimia aloksan (Nugroho, 2006)

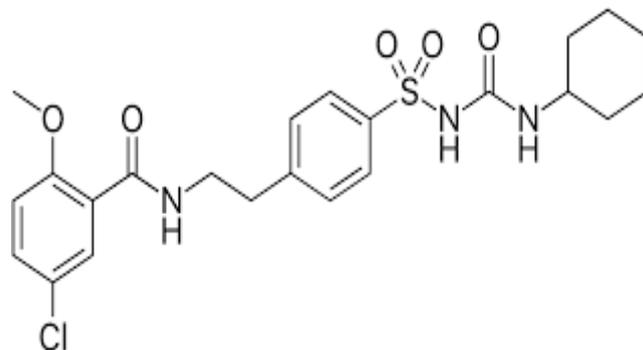
Menurut Watskins dan Cooperstein (1976), aloksan merupakan bahan penginduksi yang sering digunakan sebagai agen penginduksi diabetes melitus pada hewan. Aloksan dapat menyebabkan kondisi hipergilemik dengan karakteristik yang mirip dengan diabetes melitus tipe 1 pada manusia. Mekanisme kerja aloksan yaitu dengan akumulasi aloksan secara khusus pada reseptor GLUT2 secara selektif merusak sel beta pankreas yang memproduksi insulin.

Bentuk molekul aloksan memiliki kesamaan dengan molekul glukosa (glukomimetik), sehingga pada saat aloksan diinduksikan ke tubuh mencit, maka glukosa transpoter GLUT 2 dalam sel beta pankreas akan mengenali aloksan sebagai glukosa, sehingga dapat masuk ke dalam sitosol. Kemudian di dalam sitosol, aloksan akan mengalami reaksi redoks dan membentuk radikal superoksida hasil reduksinya berupa *dialuric acid*. Radikal ini akan mengalami dimutasi menjadi hydrogen peroksida dan pada tahap akhir mengalami reaksi katalisasi besi membentuk radikal hidroksil. Radikal hidroksil inilah yang menyebabkan kerusakan pada sel beta pankreas sehingga terjadi insulin dependent diabetes (Endro, 2006) .

2.7 Glibenklamide

Salah satu obat antidiabetik yang sering digunakan yaitu glibenklamide. Mekanisme kerja glibenklamide yaitu dengan merangsang sekresi hormon insulin dari granul sel-sel β langerhans pankreas. Interaksi glibenklamide dengan ATP-sensitive K channel pada membran sel-sel β menimbulkan depolarisasi membran dan keadaan ini akan membuka kanal Ca. Dengan terbukanya kanal Ca, maka ion ion akan masuk ke dalam sel β kemudian merangsang granula yang berisi insulin mensekresikannya. Penggunaan jangka panjang atau dosis yang tinggi dapat menyebabkan hipoglikemia (Suherman, 2007).

Kadar optimal glibenklamide dalam plasma manusia akan lebih efektif bila diminum 30 menit sebelum makan. Glibenklamide cepat diserap dalam saluran pencernaan, memiliki waktu paruh pendek, namun efek hipoglikemiknya berlangsung selama 12-24 jam, sehingga cukup diminum satu kali sehari. Sekitar 50% dari dosis diekskresikan dalam urin dan 50% melalui empedu ke tinja. Dosis awal untuk DM tipe 2 adalah 2,5-5 mg setiap hari, disesuaikan setiap 7 hari dengan penambahan sebesar 2,5 atau 5 mg sehari sampai 15 mg per hari (Suherman, 2007).



Gambar 8. Struktur Kimia Glibenklamide
(Suherman, 2007)

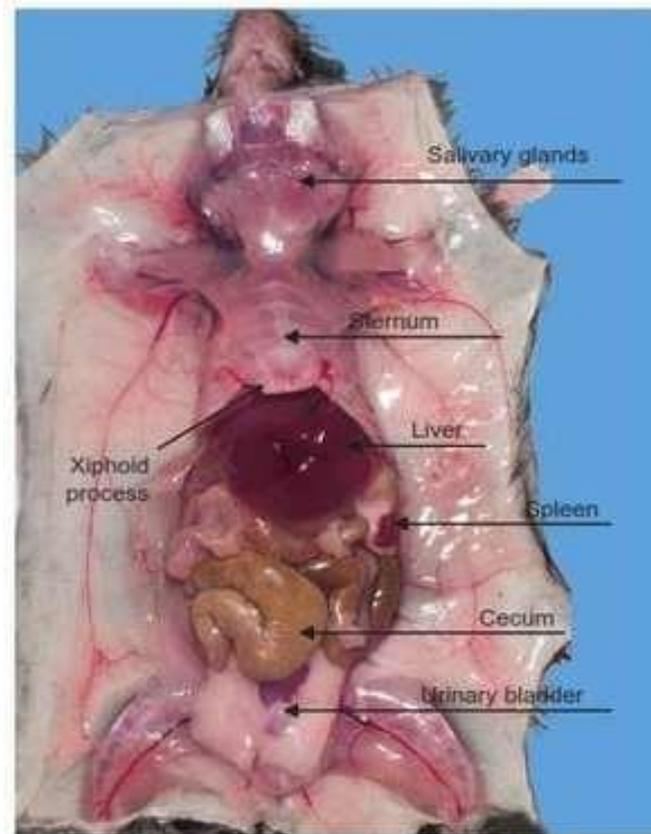
2.8 Mencit (*Mus musculus L.*)

Mencit merupakan hewan pengerat (Rodentia) hasil domestikasi. Mencit yang dipelihara di laboratorium sebenarnya masih satu family dengan mencit liar. Mencit yang paling sering dipakai untuk penelitian biomedis adalah *Mus musculus* diantara spesies-spesies hewan lainnya, mencit yang paling banyak digunakan untuk tujuan penelitian medis (60-80%) karena murah dan mudah berkembang biak (Kusumawati, 2004).

Berbeda dengan hewan lainnya, mencit tidak mempunyai kelenjar keringat. Pada umur empat minggu berat badan mencit dapat mencapai 18-20 gram. Jantung terdiri dari empat ruang dengan dinding atrium yang tipis dan dinding ventrikel yang lebih tebal. Mencit lebih aktif pada malam hari. Mencit memiliki ciri khas struktur rambut lembut dan halus, bentuk hidung kerucut, bentuk tubuh silindris, warna tubuh putih, sering berkeliaran di rumah, gudang dan sawah, berat badan 8-30 gram dan memiliki jumlah puting 5 (3+2) (Nugroho, 2018).



Gambar 9. Mencit Jantan (*Mus musculus L.*)
Nugroho, 2018)



Gambar 10. Anatomi Organ Mencit (Nugroho, 2018)

Adapun klasifikasi mencit dalam Pribadi, (2008) sebagai berikut :

Kerajaan	: Animalia
Filum	: Chordata
Kelas	: Mamalia
Bangsa	: Rodentia
Suku	: Muridae
Marga	: <i>Mus</i>
Jenis	: <i>Mus musculus</i> L.

Mencit telah mengalami domestikasi dan sudah ditenakan secara selektif. Pada saat ini ada berbagai macam galur, dan setiap galur memiliki ciri yang khas. Mencit yang digunakan pada penelitian umumnya jenis mencit jantan karena mencit jantan memiliki

kemampuan kecepatan metabolisme yang lebih cepat dan kondisinya lebih stabil dibandingkan mencit betina. Selain itu, mencit jantan tidak terpengaruh oleh siklus menstruasi dan kehamilan seperti pada mencit betina. Berat badan mencit jantan dewasa berkisar antara 20-40 gram dengan luas permukaan tubuhnya 36 cm pada bobot 20 gram. Bobot ketika lahir berkisar antara 0,5 -1,5 gram yang akan meningkat sampai kurang dari 40 gram pada umur 70 hari atau dua bulan.

Sebagai hewan percobaan, mencit memiliki beberapa keunggulan siklus hidup yang relatif cepat, jumlah anak perkawinan banyak dan mudah diatasi.

2.9 Histologi Pankreas

Pankreas merupakan organ kelenjar yang penting dalam tubuh yang terdiri dari jaringan eksokrin dan endokrin dengan fungsi fisiologis yang berbeda satu sama lain (Dharma, 2015). Penyakit utama pankreas adalah hipo fungsional terutama pada sel beta (diabetes melitus) dan tumor pulau atau sel neuro endokrin (APULT) yang dapat menyebabkan efek luas karena hipersekresi.

Hormon kelenjar endokrin pankreas tersusun atas pulau langerhans yang merupakan gugus yang tersebar di sepanjang kelenjar eksokrin pankreas (Suarsana dkk. 2010). Sel langerhans ditemukan terutama di stratum spinosum, mereka berpartisipasi dalam respon imun tubuh .

Pada pulau Langerhans tikus terdapat lima tipe sel dengan kemampuan mensekresikan hormon yang berbeda. Sel-sel tersebut terdiri dari 1) sel alpha (15,20 % dari total sel pulau langerhans) yaitu sel yang menghasilkan hormon glucagon; 2) sel

beta (65-80% dari total sel pulau Langerhans) yang menghasilkan hormon insulin; 3) sel delta (3-10% dari total sel pulau langerhans) yang menghasilkan hormon somatostatin; 4) sel gamma (3-5% dari total sel pulau langerhans) yang menghasilkan hormon *pancreatic polypeptide*, dan 5) sel epsilon ghrelin (<1% dari total sel pulau langerhans) yang menghasilkan hormon stimulator (Yulianti dkk. 2015).

III. METODE PENELITIAN

3.1 Tempat dan Waktu

Penelitian ini dilaksanakan dari bulan Januari – Februari 2022. Penelitian terdiri dari beberapa tahap. Tahap pertama adalah maserasi daun kemangi dan daun pepaya yang dilakukan di Laboratorium Botani, Jurusan Biologi FMIPA, Universitas Lampung. Tahapan kedua yaitu pemeliharaan hewan uji, induksi aloksan, pemberian bahan uji berupa ekstrak daun kemangi (*Ocimum x africanum* Lour.) dan pepaya (*Carica papaya* L.) secara oral dan nekropsis hewan uji dilaksanakan di Laboratorium Zoologi, Jurusan Biologi FMIPA, Universitas Lampung. Tahapan ketiga yaitu proses pembuatan preparat histologi pankreas dan pengamatannya dilakukan di Laboratorium Histologis dan Patologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung.

3.2 Alat dan Bahan

Alat yang digunakan dalam penelitian ini yaitu satu set kandang pemeliharaan mencit berupa bak berbahan plastik berukuran 20 cm x 30 cm, dengan penutup berbahan kawat lengkap dengan wadah pakan dan minuman. Satu set peralatan untuk pengambilan sampel darah (jarum suntik, kapas, mikropipet, mikrotip, mikrotube, tabung EDTA, *tissue*), timbangan digital, glucodr strip (*Blood Glucose Test Meter*), jarum suntik 5 ml, jarum suntik, spidol marker, corong buchner, ayakan 65 mesh, gelas ukur (10 mL,

100 mL, dan 250 mL), erlenmeyer, mikro pipet, oven, rotavapor, batang pengaduk, mortar dan pastel, tabung reaksi, blender, penangas air, sarung tangan, masker, dan kamera HP.

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini yaitu hewan uji berupa mencit jantan sebanyak 25 ekor diperoleh dari Balai Veteriner Lampung, aloksan sebagai bahan induksi diabetes, glibenklamide, etanol 96%, daun kemangi diperoleh dari pasar, daun pepaya diperoleh dari kebun, aqua pro injeksi, natrium karboksimetil selulosa (Na CMC) 0,5%, glibenklamide, aloksan, aquades, air, paraffin, HE dan pakan ternak.

3.3 Rancangan Penelitian

Penelitian ini dilaksanakan menggunakan Rancangan Acak Lengkap (RAL)

1 faktor perlakuan yang terdiri dari 5 level perlakuan yaitu :

1. K (N): kontrol normal yaitu kelompok mencit yang diberi air dan pakan standar tanpa diinduksi aloksan.
2. K(-): kontrol kontrol negatif yaitu kelompok mencit yang diberi pakan dan air serta diinduksi aloksan dengan dosis 160 mg/35 g BB mencit tanpa diberi perlakuan.
3. K (+): kontrol positif yaitu kelompok mencit yang diberi pakan dan air serta diinduksi aloksan kemudian diberi perlakuan dengan glibenklamide dengan dosis 0,0227 mg/35 g BB mencit selama 14 hari peroral.
4. P 1: kelompok perlakuan 1 yaitu kelompok mencit yang diberi pakan dan air serta diinduksi aloksan kemudian diberi perlakuan dengan ekstrak etanol daun kemangi dengan dosis 24,5 mg/35 g BB mencit selama 14 hari peroral.
5. P 2: kelompok perlakuan 2 yaitu kelompok mencit yang diinduksi diberi pakan dan air serta aloksan kemudian diberi perlakuan dengan ekstrak etanol daun pepaya dengan dosis 24,5 mg/35 g BB mencit selama 14 hari peroral. Setiap level perlakuan diulang 5 kali.

3.3.1 Parameter Penelitian

Pada penelitian ini parameter yang diukur meliputi berat organ pankreas mencit, tingkat kerusakan pulau langerhans dan gambaran histologi pankreas mencit hiperglikemia seperti adanya degenerasi, nekrosis serta pengamatan perubahan warna pada pankreas mencit hiperglikemia baik kelompok kontrol maupun yang diberi perlakuan

3.3.1.1 Berat Organ Pankreas Mencit (*Mus musculus L.*)

Pengamatan berat organ pankreas mencit dilakukan dengan menimbang organ pankreas mencit menggunakan timbangan digital setelah dilakukan nekropsis pada akhir penelitian (hari ke-14).

3.3.1.2 Pengamatan Histologi Pankreas Mencit

Pengamatan gambaran histologi pankreas mencit dilihat dengan cara mengamati kerusakan jaringan pada preparat histologis pankreas mencit seluruh kelompok perlakuan, kemudian dilakukan skoring derajat kerusakan pada 5 lapang pandang.

Pengamatan histologi mencit hiperglikemia dengan melihat perubahan dan perbedaan gambaran histologi pankreas mencit setelah diberi ekstrak daun kemangi dan ekstrak daun pepaya, yaitu dengan mengamati struktur pulau langerhans pankreas mencit hiperglikemia.

Pengamatan dilakukan dengan menggunakan mikroskop cahaya serta didokumentasikan dengan pemotretan

menggunakan digital kamera. Pengamatan struktur pulau langerhans, dilakukan pada lima lapang pandang pada satu preparat pada perbesaran 400x yang berbeda secara acak pada setiap preparat jaringan.

Hasil penilaian histologi pada masing–masing kelompok berdasarkan batas sel pulau langerhans, jumlah sel, nekrosis dari sel dan bentuk sel yang tidak normal. Sistem skoring yang digunakan berdasarkan kerusakan pankreas yaitu:

1. Skor 0 yaitu normal tidak ada perubahan dari batas organ pulau langerhans, jumlah sel, nekrotik sel dan bentuk sel.
2. Skor 1 yaitu batas sel jelas, jumlah sel mulai berkurang, nekrotik sel belum terlihat hanya degenerasi sel, dan bentuk sel normal.
3. Skor 2 yaitu batas sel mulai tidak jelas, jumlah sel berkurang, degenerasi sel dan bentuk sel ada yang tidak normal.
4. Skor 3 yaitu batas sel tidak jelas, jumlah sel berkurang, nekrotik sel terlihat dan bentuk sel banyak tidak normal.
5. Skor 4 yaitu batas sel sangat tidak jelas, jumlah sel banyak berkurang dan sel hampir keseluruhan nekrotik dan bentuk sel tidak normal.

3.3.1.3 Perubahan Warna Pada Pankreas Mencit (*Mus musculus L.*)

Pengamatan perubahan warna pankreas mencit yang diberi ekstrak daun kemangi (*Ocimum x africanum* Lour.) dan pepaya (*Carica papaya L.*) kemudian dilihat pada organ pankreas, apakah terjadi perubahan warna dengan perbandingan kontrol normal.

3.4 Pelaksanaan Penelitian

3.4.1 Persiapan Bahan Uji

Bahan uji yang digunakan yaitu ekstrak daun kemangi dan pepaya dengan uraian sebagai berikut.

1. Persiapan Ekstrak Daun Kemangi (*Ocimum x africanum* Lour.)

Tahapan ekstraksi daun kemangi (*Ocimum x africanum* Lour.) yang pertama yaitu daun kemangi dipilih yang terbaik seluruh bagian daun kecuali pucuk daun, dan dicuci dengan air mengalir. Tahapan yang kedua yaitu daun kemangi dikeringkan selama 24 jam, kemudian dioven dengan suhu 40°C selama 24 jam. Tahapan ketiga yaitu daun kemangi yang telah kering kemudian dihaluskan hingga berbentuk serbuk/simplisia. Tahapan yang keempat yaitu serbuk daun kemangi dimaserasi menggunakan pelarut etanol 96% selama 3 x 24 jam. Tahapan yang kelima yaitu daun yang telah dimaserasi dilakukan penyaringan menggunakan corong buchner hingga diperoleh filtrat. Tahapan yang ke enam yaitu filtrat dipekatkan menggunakan rotatory evaporator pada suhu 50°C hingga diperoleh ekstrak kental, kemudian dimasukkan ke oven hingga diperoleh ekstrak dalam bentuk pasta dan dilarutkan dengan Na-CMC 1%.

2. Persiapan Ekstrak Daun Pepaya (*Carica papaya* L.)

Tahapan ekstraksi daun pepaya (*Carica papaya* L.) yang pertama yaitu daun pepaya dipilih yang terbaik (helai

daun ke 3 sampai ke 5) dan dicuci dengan air mengalir. Tahapan yang kedua yaitu daun pepaya dikeringkan selama 24 jam, kemudian di oven dengan suhu 40°C selama 24 jam. Tahapan yang ketiga yaitu daun pepaya yang telah kering kemudian dihaluskan hingga berbentuk serbuk. Tahapan yang keempat yaitu serbuk daun pepaya dimaserasi menggunakan pelarut etanol 96% selama 3 x 24 jam. Tahapan yang kelima yaitu penyaringan maserat dengan corong buchner hingga diperoleh filtrat. Tahapan yang keenam yaitu filtrat dipekatkan menggunakan rotary evaporator pada suhu 50°C hingga diperoleh ekstrak daun pepaya dalam bentuk pasta dan dilarutkan dengan Na-CMC 1%.

3.4.2 Uji Fitokimia Ekstrak Etanol Daun Kemangi dan Pepaya

Uji fitokimia yaitu pemeriksaan kandungan kimia secara kualitatif untuk mengetahui golongan senyawa yang terkandung dalam suatu tumbuhan. Pemeriksaan diarahkan pada senyawa metabolit sekunder seperti alkaloid, flavonoid, tanin, terpenoid, steroid dan saponin, Susanti dan Bistara (2018).

Uji fitokimia merupakan metode yang sangat cepat, sederhana, serta sangat selektif, yang dapat digunakan mengidentifikasi senyawa serta mengetahui keadaan senyawa senyawa aktif biologis yang terdistribusi dalam jaringan tanaman. Faktor yang berperan penting dalam pengujian fitokimia yaitu pemilihan pelarut dan metode ekstraksi. Uji fitokimia ekstrak daun kemangi dan pepaya dilakukan dengan mengikuti prosedur yang tertera dalam tabel 3.

Tabel 3. Prosedur Uji Fitokimia

Jenis uji	Perlakuan	Hasil Uji (+)
Saponin	0,5 ml sampel + 5 ml akuades, kemudian dikocok selama 30 detik	Terdapat busa
Steroid	0,5 ml sampel + 0,5 ml asam asetat glacial + 0,5 ml H ₂ SO ₄	Warna sampel berubah menjadi berwarna biru atau ungu
Terpenoid	0,5 ml sampel + 0,5 ml asam asetat glacial + 0,5 ml H ₂ SO ₄	Warna sampel berubah menjadi berwarna merah atau kuning
Tanin	1 ml sampel + tetes larutan FeCl ₃	Warna larutan menjadi hitam kebiruan
Alkaloid	0,5 ml sample + 5 tetes kloroform + 5 tetes pereaksi Meyer (1 g KI dilarutkan dalam 20 ml akuades dan ditambahkan 0,271 g HgCL ₂)	Warna larutan menjadi putih kecoklatan
Flavonoid	0,5 ml sampel + 0,5 g serbuk Mg + 5 ml HCL pekat (ditambahkan tetes demi tetes)	Warna larutan merah atau kuning dan terdapat busa

(Tasmin *et al.*, 2014)

3.4.3 Persiapan Hewan Uji

Hewan uji berupa mencit jantan sebanyak 25 ekor, berumur 3-4 bulan dengan rata-rata berat badan 35 gram. Mencit dipelihara pada lingkungan yang homogen secara individu pada wadah mencit yang berukuran 20 cm x 30 cm yang dilengkapi dengan penutup dan wadah untuk makan dan minum. Sebelum dilakukan perlakuan,

mencit diaklimatisasi selama 7 hari agar mencit dapat terbiasa dan sudah beradaptasi dengan lingkungan barunya (kandangnya). Hal ini dilakukan supaya mencit tidak mengalami stres. Selama proses aklimatisasi mencit diberi makan dan minum.

3.4.4 Penentuan Dosis Suspensi Glibenklamide

Pada manusia dosis glibenklamid yang dipakai berkisar 2,5-5 mg, sehingga untuk diberikan pada mencit harus dikonversi terlebih dahulu. Suspensi glibenklamide dibuat dengan menggerus tablet glibenklamid sehingga menjadi serbuk halus kemudian ditimbang dengan dosis yang diperoleh 0,0227 mg/35 g BB mencit. Serbuk glibenklamid yang telah ditimbang sesuai dosis dilarutkan dengan Na- CMC 1%. Penentuan dosis yang akan diberikan pada mencit didasarkan oleh penelitian sebelumnya dengan nilai konversi tikus putih 200g ke mencit 20g menggunakan tabel konversi Laurence and Bacharach (1964). Perhitungan dosis glibenklamid yang diberikan pada mencit sebagai berikut.

$$\begin{aligned} \text{Konversi manusia ke mencit} &= 0,0026 \\ \text{Dosis glibenklamid pada manusia} &= 5 \text{ mg} \\ \text{Dosis glibenklamid pada mencit} &= 0,0026 \times 5 \\ &= 0,013 \text{ mg}/20 \text{ g BB mencit} \end{aligned}$$

Karena mencit yang digunakan pada penelitian memiliki rata-rata berat badan 35g, maka perhitungan dosis disesuaikan dengan berat badan mencit yang digunakan yaitu $\frac{35 \text{ gr}}{20 \text{ gr}} \times 0,013 \text{ mg} = 0,0227 \text{ mg}/35 \text{ g BB mencit}$.

3.4.5 Penentuan Dosis Ekstrak Daun Kemangi dan Pepaya

Penentuan dosis ekstrak daun kemangi dilakukan berdasarkan penelitian Ezeani *et al.*, (2017), yang membuktikan bahwa dosis ekstrak daun kemangi yang paling efektif untuk menurunkan kadar glukosa darah yaitu 400 mg/kg BB tikus. Dengan demikian untuk memperoleh dosis ekstrak daun kemangi untuk mencit dihitung sebagai berikut :

$$\begin{aligned}
 &\text{Dosis ekstrak daun kemangi yang digunakan} = 400 \text{ mg/kg BB} \\
 &\text{Konversi tikus ke mencit} = 0,14 \\
 &\text{Berat badan tikus yang umum digunakan} = 200 \text{ gram} \\
 &\frac{\text{berat badan tikus}}{1000 \text{ gram}} \times 500 \text{ mg} = \frac{200 \text{ g}}{1000 \text{ gr}} \times 400 \text{ mg} \\
 &= 80 \text{ mg/200 gr BB tikus} \\
 &\text{Kemudian dikonversikan ke mencit} = 80 \text{ mg} \times 0,14 \\
 &= 11,2 \text{ mg/ 20 gr BB mencit.}
 \end{aligned}$$

Menurut Senduk dkk., (2016), dosis ekstrak daun pepaya yang efektif untuk menurunkan kadar glukosa darah tikus wistar yaitu dosis 500 mg/kg BB. Dosis ini digunakan sebagai acuan untuk mengkonversi ke dosis yang akan diberikan pada mencit.

$$\begin{aligned}
 &\text{Dosis ekstrak daun pepaya yang digunakan} = 500 \text{ mg/kg BB} \\
 &\text{Konversi tikus ke mencit} = 0,14 \\
 &\text{Berat badan tikus yang umum digunakan} = 200 \text{ gram} \\
 &\frac{\text{berat badan tikus}}{1000 \text{ gram}} \times 500 \text{ mg} = \frac{200 \text{ g}}{1000 \text{ gr}} \times 500 \text{ mg} \\
 &= 100 \text{ mg/200 gr BB tikus} \\
 &\text{Kemudian dikonversikan ke mencit} = 100 \text{ mg} \times 0,14 \\
 &= 14 \text{ mg/20 gr BB mencit.}
 \end{aligned}$$

Pada penelitian dilakukan penyamaan dalam pemberian dosis kedua ekstrak (ekstrak daun kemangi dan pepaya). Hal tersebut dikarenakan

penelitian ini bertujuan untuk mengetahui perbandingan efektivitas pemberian ekstrak dalam dosis yang sama terhadap penurunan kadar glukosa darah. Dosis ekstrak daun kemangi dan pepaya yang akan digunakan yaitu 14 mg/20 gr BB mencit.

Karena mencit yang digunakan pada penelitian ini memiliki rata-rata berat badan 35 g, maka perhitungan dosis disesuaikan dengan berat badan yang digunakan, $\frac{35 \text{ gr}}{20 \text{ gr}} \times 14 \text{ mg} = 24,5 \text{ mg}/35 \text{ g}$ BB mencit.

3.4.6 Induksi Aloksan Pada Hewan Uji

Induksi aloksan pada mencit dilakukan agar mencit mengalami hiperglikemia atau diabetes melitus. Dosis aloksan yang digunakan untuk membuat mencit mengalami hiperglikemia (kadar gula darah tinggi) yaitu 160 mg/kgBB Nurfitri dkk., (2018). Induksi aloksan dilakukan secara subkutan pada bagian pankreas. Sebelum digunakan, aloksan dilarutkan dalam 0,3 ml *aqua pro injection*. Setelah 30 menit, induksi aloksan, berat badan dan kadar gula darah mencit diukur kembali dan dicatat hasilnya.

Perlakuan ekstrak daun kemangi dan pepaya diberikan selama 14 hari jika mencit sudah menunjukkan gejala hiperglikemia. Bila mencit belum menunjukkan gejala hiperglikemia dilakukan optimal pemberian aloksan selama 3-6 hari. Gejala hiperglikemia ditunjukkan bila kadar glukosa darah mencit > 200 mg/dL yang akan digunakan dalam penelitian ini.

3.4.7 Pemberian Perlakuan Ekstrak Daun Kemangi dan Pepaya

Perlakuan ekstrak daun kemangi dan daun pepaya diberikan pada setiap kelompok yang mengalami hiperglikemia akibat diinduksi aloksan secara peroral. Kelompok kontrol normal dan kelompok kontrol negatif tidak diberi perlakuan. Pemberian ekstrak etanol daun kemangi dan pepaya, serta suspensi glibenklamid dilakukan peroral dengan memasukkan larutan ke dalam suntik sonde. Selanjutnya pipa pada suntik sonde dimasukkan pada mulut mencit hingga mencapai lambung.

3.4.8 Preparasi Histologi Pankreas

Pada hari ke-14 setelah induksi aloksan dan ekstrak etanol daun kemangi dan pepaya dilakukan pembedahan dengan menyayat kulit dan otot abdominal hingga rongga perut terbuka. Organ pankreas diambil dari tubuh mencit dan dibersihkan dengan larutan NaCl 0,9% lalu ditimbang beratnya. Organ pankreas kemudian difiksasi dengan formalin 10% dan disimpan sampai saatnya diperlukan untuk pembuatan blok parafin. Pembuatan preparat histologi organ pankreas dilakukan dengan prosedur sebagai berikut.

Tahapan pertama yang dilakukan yaitu dengan melakukan fiksasi organ pankreas dengan cara sediaan organ pankreas mencit direndam dalam larutan formalin 10%. Tahapan kedua dilakukan dehidrasi yaitu pankreas yang sudah difiksasi dengan formalin dipindahkan ke dalam larutan alkohol bertingkat (60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 96 %, alkohol absolute) masing-masing selama 2 jam. Tahapan ketiga yaitu penjernihan dengan cara memasukan organ ke dalam larutan

alkohol absolute yang dicampur dengan xilol selama 10 menit, kemudian organ dipindahkan ke dalam xilol murni selama 15 menit.

Tahapan keempat yaitu penanaman, organ yang sudah jernih dipindahkan ke dalam campuran xilol paraffin lunak dengan perbandingan 1:1 lalu dimasukkan ke dalam oven dengan suhu 48°C selama 30 menit, setelah itu dipindahkan ke dalam parafin lunakmurni lalu dimasukkan kembali ke dalam oven dengan suhu 48°C selama 1 jam lalu dipindahkan lagi ke dalam parafin keras dan dimasukkan ke dalam oven 58°C selama 1.5 jam, setelah itu dilakukan embedding (penanaman organ di blok) dengan ukuran blok 2 x 1. Setelah pembuatan blok selesai didiamkan sampai keras dan siap untuk disayat.

Tahapan yang kelima yaitu penyayatan dan pewarnaan yang dilakukan setelah masing-masing blok disayat dengan ketebalan 4 mikron dengan alat mikrotom, lalu lembaran-lembaran atau pita paraffin hasil penyayatan dilekatkan di atas object glass yang sudah diberi larutan Haupt dan akuades kemudian dilakukan pewarnaan menggunakan pewarna hematoksilin eosin.

3.5 Analisis Data

Analisis data dilakukan dengan 2 cara yaitu sebagai berikut :

1. Data kuantitatif dengan menghitung berat organ pankreas antar kelompok perlakuan kemudian dianalisis menggunakan metode statistik ANOVA (*Analysis of Variance*) dan uji lanjut LSD pada taraf nyata 5%.

2. Data kualitatif disajikan dengan melihat histologi pankreas mencit hiperglikemia dan perubahan warna pankreas kemudian membandingkan tingkat kerusakan pankreas antar kelompok perlakuan. Data dari hasil pengamatan histologi yang telah dikumpulkan, dan dihitung tingkat kerusakannya kemudian dianalisis. Analisis data dilakukan pada data hasil pemeriksaan mikroskopik. Tahap pertama dilakukan uji normalitas dan homogenitas data. Selanjutnya dilakukan uji non parametrik Kruskal wallis dan dilanjutkan uji post hoc Mann-Whitney pada taraf nyata 5% untuk mengetahui kelompok mana yang memiliki perbedaan perbaikan gambaran histologi pankreas.

V. SIMPULAN DAN SARAN

5.1 Simpulan

Berdasarkan hasil penelitian yang telah dilakukan maka dapat ditarik kesimpulan sebagai berikut.

1. Ekstrak daun kemangi dan pepaya berpengaruh terhadap kenaikan rerata berat organ tetapi lebih efektif pada pepaya dibandingkan kemangi serta berpengaruh pada warna pankreas mencit.
2. Ekstrak daun kemangi dan pepaya dapat memperbaiki kerusakan pulau Langerhans berdasarkan data tingkat kerusakan histologi pankreas.
3. Ekstrak daun kemangi lebih efektif dibandingkan pepaya dalam memperbaiki kerusakan pulau langerhans.

5.2 Saran

1. Perlu dilakukan penelitian gambaran histologi sel beta pankreas dengan menggunakan pewarnaan histokimia selanjutnya untuk melihat kerusakan yang lebih spesifik pada sel beta pankreas.
2. Perlu dilakukan uji toksisitas untuk mengetahui efek samping jangka panjang dalam penggunaan ekstrak etanol daun kemangi dan ekstrak etanol daun pepaya sebelum digunakan oleh masyarakat luas.
3. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai dosis efektif ekstrak etanol daun kemangi dan pepaya dalam memperbaiki kerusakan pankreas mencit.

DAFTAR PUSTAKA

- Adrielly, C., Ferraz, A., Gonçalves, R., Júnior, D.O., Picot, L. and Roberto, J. 2019. Fitoterapia pre-clinical investigations of β -carboline alkaloids as antidepressant agents: A systematic review. *Fitoterapia*. 137:104196.
- Agustina. 2017. Kajian Karakterisasi Tanaman Pepaya (*Carica papaya* L.) Di Kota Madya Bandar Lampung. Skripsi. Lampung : Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Lampung.
- Alfarisi. 2012. Perbedaan Kadar Keratinin Serum Pasien Diabetes Melitus Tipe 2 Yang Terkontrol Dengan Yang Tidak Terkontrol Di RSUD Dr H Abdul Moeloek Bandar Lampung. Majority. 129
- Andrie, M., Wintari, T. dan Ayunda, R. 2014. Uji Aktivitas Jamu Gendong Kunyit Asam (*Curcuma domestica* Val.; *Tamarindus indica* L.) sebagai Antidiabetes pada Tikus yang diinduksi Streptozotocin. *Traditional Medicine Journal*, 19(2): 95-102.
- American Diabetes Association. 2017. Standards of Medical Care In Diabetes. *The Journal of Clinical and Applied Research and Education*. 41:14.
- Angiosperm Phylogeny Group (APG II). 2003. An update of the Angiosperm phylogeny group classification for the orders and families of flowering plants: APG II. *Botanical Journal of The Linnean Society*. 141: 399-436
- Agung Endro Nugroho. 2006. Hewan Percobaan Diabetes Melitus Patologi dan Mekanisme Aksi Diabetagonik. *Biodiversitas*. 4(7) : 378-382
- Arthur. 2009. Struktur Pankreas. Penerbit Kelir. Bandung.
- Atiqoh, H., Wardani, R.S. dan Wulandari, M. 2011. Uji antidiabetik infusa kelopak bunga rosela (*Hibiscus sabdariffa* Linn.) pada tikus putih jantan galur wistar yang Diinduksi glukosa. *Jurnal Kesehatan Masyarakat Indonesia*, 7(1): 43-50.
- A'yun, L., Badrunasar, A., and Santoso, H. B. 2015. Tumbuhan Liar Berkhasiat Obat . Forda Press. Bogor.
- Aziz dan Abdul, K.M. 2008. *Ensiklopedia Keajaiban Tubuh Manusia*. Perpustakaan: Katalog Dalam Terbitan (KDT). Yogyakarta.

- Bayu, H. 2015. Atherogenic dyslipidemia in type 2 diabetes and metabolic syndrome: Current and future treatment options. *Br. J Diabetes*. 3:356-60.
- Bilal, A., Jahan, N., Ahmed, A., Bilal, S.N., Habib, S., and Hajra, S. 2012. Phytochemical and Pharmacological Studies on *Ocimum basilicum* Linn - A Review. *IJCRR*. 4: 73-83.
- Brdanin S, Bogdanovic, N., Kolundzic, M., Milenkovic, M., Golic, N., Kojic, M., Kundakovic, T. 2015. Antimicrobial Activity of Oregano (*Origanum vulgare* L.) and Basil (*Ocimum basilicum* L.) Extracts, *Advanced Technologies. Botanical Jurnal*. 4(2) : 5-10.
- Brownlee M. 2001. *The Pathobiology of Diabetic Complications Diabetes*. 54: 1615-25 .
- Campbell., Reece. dan Mitchell. 2004. *Biologi*. Edisi Kelima Jilid 3 Wasmen Manalu. Erlangga. Jakarta.
- Cho, N.H., Karuranga J.E., dan Shaw. 2018. IDF diabetes atlas: global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 138: 271-81.
- Cronquist, A. 1981. *An Integrated System of Classification of Flowering Plants*. Columbia University Press. New York.
- Dalimartha S. 2005. *1001 Resep Herbal*. Penebar Swadaya. Jakarta.
- Dharma, Kelana Kusuma. 2015. *Metodologi Penelitian Keperawatan : Panduan Melaksanakan dan Menerapkan Hasil Penelitian*. CV. Trans Info Media. Jakarta.
- Dolensek, J, Rupnik, MS dan Stozer, A. 2015. *Structural Similarities and Differences Between The Human and The Mouse Pancreas*. *Journal of Intercultural Ethnopharmacology*. Vol.7. No.1
- Eka Banjarnahor and Sunny Wangko. 2012. Sel Beta Pankreas Dan Sekresi Insulin. *Jurnal Biomedik*. Vol 4:3.
- Ergina., Nuryanti Siti., Pursitasari., Indriani., Dwi. 2014. Uji Kualitatif Senyawa Metabolit Sekunder dengan Pelarut Air dan Etanol. *Jurnal Akademi Kimia*. 3(3), 165-172.
- Eroschenko, V. P. 2008. *Atlas Histologi di Fiore dengan Korelasi Fungsional*. EGC. Jakarta.
- Erwin. 2012. Mencit (*Mus musculus* L.) Galur Balb-C Yang Diinduksikan

- Streptozotosin Berulang Sebagai Hewan Model Diabetes Melitus. *Jurnal Kedokteran Hewan*. 6: 1 .
- Evan. 2006. Pemanfaatan Obat Tradisional dengan Pertimbangan Manfaat dan Keamanannya. *Majalah Ilmu Kefarmasian*. 111 (1) : 01-07.
- Ezeani, C., Ifeoma, E., Theophine, O., and Charles, O. 2017. *Ocimum x africanum* Lour. extract exhibits antidiabetic effects via inhibition of hepatic glucose mobilization and carbohydrate metabolizing enzymes. *Journal of Intercultural Ethnopharmacology*, 6(1): 22-28.
- Fatimah, R.N. 2015. Diabetes Melitus Tipe 2. *J MAJORITY*. 4(5):93-99 .
- Fessenden dan Fessenden. 1986. *Kimia Organik II*. Erlangga. Jakarta.
- Fiana, N. dan Dwita, O. 2016. Pengaruh Kandungan Saponin dalam Daging Buah Mahkota Dewa (*Phaleria macrocarpa*) terhadap Penurunan Kadar Glukosa Darah. *Majority Medical Journal of Lampung University*. Vol. 5(4):128-132
- Gupta, Vikash., Rahul Jain, M. L. Meena, and G.S. Dangayach. 2018 Management of Hyperglycemia in Critical Illness. *Jurnal Of Medicine Internasional*. 14(3) : 511
- Ganong, W. F. 2001. *Fisiologi Kedokteran edisi ke-20*. Terjemahan: H. M. D Widjajakusumah. Penerbit Buku Kedokteran EGC. Jakarta.
- Guyton AC, Hall JE. 2006. Buku Ajar Fisiologi Kedokteran. Edisi II. EGC. Jakarta.
- Ikhlas. 2013. Uji Aktivitas Anti Oksidan Herba Kemangi dengan metode DPPH. *Skripsi*. Program Studi Farmasi Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan. Uin Syarif Hidayatullah. Jakarta .
- Internasional Diabetes Federation. 2015. IDF Diabetes Atlas. *Internasional Diabetes Federation*. <http://www.themedicalbiochemistrypage.org/insulin.php>. Diakses pada 18 November 2021. Pukul 17.00 WIB.
- Jensen M, Joseph J, Ronnebaum S, Burgess S, Sherry A, Newgard C. 2008. *Metabolic cycling in control of glucose stimulated insulin secretion*. <http://ajpendo.physiology.org/content/295/6/E1287>. Diakses pada 21 Juni 2023. Pukul 23.00 WIB.
- Johnson, M. 1993. *Diabetes Terapi dan Pencegahannya*. Publishing House. Cummings Publishing Company. Bandung .
- Katzung, Bertram. 2010. *Farmakologi Dasar dan Klinik*. EGC. Jakarta .
- Kementrian Kesehatan RI. 2014. Profil Kesehatan Indonesia 2014. Kemenkes RI.

- King, M. W. 1996. *Insulin Regulation of Metabolism*.
<http://www.themedicalbiochemistrypage.org/insulin.php>. Diakses pada 18 November 2021. Pukul 17.00 WIB.
- Kumari, M and Jain, S. 2012. Tannins : An Antinutrient with Positive Effect to Manage Diabetes. *Research Journal of Recent Science*, 1(12) : 70-73.
- Kusuma, S.A.F. 2010. *Farmasi*. Penerbit Universitas Padjajaran. Bandung.
- Kusumawati, Diah. 2004. *Persahabatan Dengan Hewan Coba*. Gadjah Mada University Press. Yogyakarta.
- Larasati D A dan Apriliana E. 2016. Efek Potensial Daun Kemangi (*Ocimum basilicum* L.) Sebagai Pemanfaatan Hand Sanitizer. *Majority*. Vol 3. Hal. 124-129.
- Laurence, D.R. and A.L. Bacharach. 1964. *Evaluation Of Drug Activities : Pharmacometrics*. Academic Press. London. 1(1)161-162
- Lenzen, S. 2008. The Mechanisms of Alloxan- and Streptozotocin-Induced Diabetes. *J. Diabetologia*. 51: 216–226
- Lestari, A.L., Karwuri, F., dan Martosupono, M. 2013. Pengaruh Vitamin E Tokotrienol dan Gabungannya dengan Asam Askorbat terhadap Jenis Leukosit Tikus Putih (*Rattus norvegicus* L.). *Sains Medika. Jurnal Kesehatan dan Kedokteran*,. 4(1).
- Maiti, S, Nazmeen A., Medda, N., Patra, R. and Ghosh, T.K. 2019. Flavonoids green tea against oxidant stress and inflammation with related human diseases. *Clinical Nutrition Experimental*, 24(1):1-14.
- Malole, M.B.M. dan Pramono C.S.U. 1989. *Penggunaan Hewan-hewan Percobaan di Laboratorium*. Bogor : PAU Pangan dan Gizi. IPB.
- Manasika, Ariana. 2014. Uji Aktivitas Antidiabetes Ekstrak Etanol Daun Kemangi (*Ocimum basilicum* L.) Pada Mencit Jantan Galur Balb-C Yang Diinduksi Aloksan. *J. Diabetologia*. 3: 9.
- McMurry, J., dan R.C. Fay. 2004. *Chemistry Fourth Edition*. New Jersey Prentice-Hall Inc.
- Mia, A.B. 2016. *Digital Herbarium of Crop Plants Department of Crop Botany*. Bangabadhu Sheikh Mujibur Rahman Agricultural University.
- Modak, Dixit, Londhe, Ghaskadbi, dan Devasagayam. 2007. Indian Herbs and Herbal Drugs Used for the Treatment of Diabetes. *J Clin Biochem Nutr*. 3: 63-173.

- Nathan, D. M., dan Delahanty, L. M. 2005. *Menaklukkan Diabetes*. PT Bhuana Ilmu Populer. Jakarta.
- Nitisapto, N dan S.A. Siradz. 2005. Evaluasi Lahan Untuk Pengembangan Jahe Pada Beberapa Daerah di Jawa Timur. *Jurnal Lahan*, 5 (2) : 15-19.
- Nugroho, Agung E. 2006. Hewan percobaan diabetes mellitus: patologi dan mekanisme aksi diabetogenik. *Biodiversitas*. 4(7): 378-382.
- Nugroho, Agung E. 2018. *Mengenal Mencit Sebagai Hewan Laboratorium*. Mulawarman University Press. Samarinda .
- Nurfitri, W.A., Widiastuti, E.L. and Cahyani, E. N. N. 2018. Efek Pemberian Aloksan Pada Mencit. *Jurnal Medika Planta*. 1(4): 31
- Nurbatonis, L., Kumar, V., Susatyo. 2019. Regenerasi Sel Pulau Langerhans Pada Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Diabetes yang Diberi Rebusan Daging Mahkota Dewa (*Phaleria macrocarp* (scheff.) Boerl.). *Jurnal Pharmacy*. 2 (2): 117-26
- Nurhikmah, U. 2015. *Stop Diabetes*. Familia. Yogyakarta.
- Nurung, S.H.H. 2016. *Penentuan Kadar Total Fenolik, Flavonoid, dan Karotenoid Ekstrak Etanol Kecambah Kacang Hijau (*Vigna radiata* L.) Menggunakan Spektrofotometer Uv-Vis*. (Skripsi). Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan. Universitas Islam Negeri Alauddin. Makassar.
- Pearce, Evelyn. 1979. *Anatomi dan Fisiologi Untuk Paramedis*. PT. Gramedia Pustaka. Jakarta.
- Peackham, Michelle. 2014. *At Glance Histologi*. Erlangga. Jakarta.
- Pribadi., G.A. 2008. *Penggunaan Mencit dan Tikus Sebagai Hewan Model Penelitian Nikotin*. Skripsi. ITB. Bogor.
- Poedjiadi, Anna. 2006. *Dasar-dasar Biokimia*. UI Press. Jakarta.
- Ramadani, F.H., Difa, I.dan Malikhatun, N. 2016. Profil penurunan kadar glukosa darah ekstrak air rambut jagung (*Zea Mays* L.) tua dan muda pada mencit jantan galur Balb-C. *Jurnal Pharmascience*, 3(1), 37-44.
- Ramasubramania, R.R., Sathyanathan, V., Sekhar, R., Roosevelt, C. 2012. Standardization and Antibacterial Screening of *Ocimum basilicum*(Laminaceae) Leaf, Seed, and Stem Extracts Againts The Organism of Propionabacterium Acnes, *Internasional Journal of Pharmacy and Industrial Research*. 2(4): 440-445.

- Rahman dan Wati. 2016. Etikasi Diri, Kepatuhan , Dan Kualitas Hidup Pasien Diabetes Melitus Tipe 2. *Jurnal Pustaka Kesehatan*. 5(1).
- Ricky. 2007. Efek Ekstrak Daun Kemangi terhadap Hepatitis. Skripsi. Universitas Sebelas Maret. Surakarta.
- Riset Kesehatan Dasar. 2018. Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan RI .<http://www.depkes.go.id/resource/download/infoterkini/materi.pdf>, Diakses 10 November 2021
- Rorsman P. Insulin secretion: function and therapy of pancreatic beta-cells in Diabetes. 2005. *The British Journal of Diabetes & Vascular Disease*. 5(4):187-191.
- Rukmana, R.H. 2012. *Seri Budidaya Pepaya*. Kanisius. Yogyakarta.
- Sahetapy, C., Indrawati, K. Yuniasih, M.J., Taihuttu., Jansye, C.P., Johan, B.B. dan Vina, Z.L. 2019. Pengaruh Stress Akut Terhadap Kadar Gula Darah Mencit (*Mus musculus* L.) dengan Perlakuan Ekstrak Etanol Alga Cokelat (*Sarrgasum* sp.). *Pattimura Medical Review*, 1(1): 25-41.
- Sangi, M., M.R.J. Runtuwene, H.E.I. Simbala, dan V.M.A. Makang. 2008. Analisis Fitokimia Tumbuhan Obat di Kabupaten Minahasa Utara. *Chem. Prog*. 1(1): 47-53.
- Senduk, Cindy R., Stella Palar, Linda, W. A. Rotty. 2016. Hubungan Anemia dengan Kualitas Hidup Pasien Penyakit Ginjal Kronik yang Sedang Menjalani Hemodialisis Reguler. *Jurnal Keperawatan*. 11(1) .
- Sherwood, L. 2001. *Fisiologi Manusia dari Sel ke Manusia*. EGC.Jakarta.
- Smith, J.B., dan Mangkoewidjojo, S.1988. *Pemeliharaan Pembiakan dan Penggunaan Hewan Percobaan di Daerah Tropis*. Penerbit Universitas Indonesia. Jakarta
- Suarsana, I.N., Priosoeryanto, B.P., Wresdiyati, T., Bintang, M. 2010. Sintesis Glikogen Hati dan Otot pada Tikus Diabetes yang Diberi Ekstrak Tempe. *J. Vet*. 11(3): 190-195.
- Sugito.2017. Efektivitas Air Rebusan Daun Kemangi dalam Mengurangi hiperglikemia pada Tikus Wistar. *Jurnal Biomedik*. 1(1), 1-5
- Suherman, S.2007. *Insulin dan Antidiabetik Oral*. Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia. Jakarta.
- Sukandar, D., Hermano, S., Amelia, E.R., Noviani, C.P. 2015. Karakterisasi

- Fraksi Aktif Antioksidan dari Ekstrak Etanol Biji Kemangi. *Jurnal Kimia Valensi. Jurnal Penelitian dan Pengembangan Ilmu Kimia*, 1(1), 39-49
- Sulistria, Y. M. 2013. Tingkat Self care Pasien Rawat Jalan Diabetes mellitus tipe 2 di Puskesmas Kalirungkt Surabaya. *Jurnal Ilmiah Mahasiswa Universitas Surabaya* .2(2).
- Surahmaida, dan Umarudin. 2019. Studi Fitokimia Ekstrak Daun Kemangi Dan Daun Kumis Kucing Menggunakan Pelarut Metanol. *Journal (ICAJ)* . 3(1)
- Susanti dan Bistara. 2018. Hubungan Pola Makan dengan Kadar Gula Darah Pada Penderita Diabetes Melitus. *Jurnal Kesehatan Vokasional*. 3(1).
- Syafuddin, H. 2009. *Fisiologi Tubuh Manusia untuk Mahasiswa Keperawatan*, Edisi 2. Penerbit Salemba Medika. Jakarta.
- Szkudelski. 2001. The Mechanisme of Alloxan and Streptozotocin Action in B Cell of the Rat Pancreas. *Physiol Res*. 50: 537-546
- Tandi, J., Niswathul Fahriyati., Nurmadinah, dan Tien, W.H. 2019. Uji Ekstrak Etanol Daun Kemangi terhadap Kadar Glukosa Darah dan Gambaran Histopatologi Pankreas Tikus yang Diinduksi Streptozotocin. *Jurnal Mandala Pharmacoon Indonesia*, 5(2): 91-90.
- Tasmin, N., Erwin. dan Kusuma, I.W. 2014. Identifikasi dan Uji Toksisitas Senyawa Flavonoid Fraksi Kloroform dari Daun Terap (*Artocarpus odoratissimus*). *Jurnal Kimia Mulawarman*, 12(1): 45-52.
- Tjay, T.H. dan Rahardja, K. 2007. *Obat-obat penting: Khasiat, Penggunaan dan Efek-efek Sampingnya*. Edisi 6. PT. Elex Media Komputindo. Jakarta.
- Ulya, Annisa Zakia. 2012. Cegah Diabetes Dengan Rempeyek Lidah Mertua. *Jurnal Pendidikan Dompot Dhuafa*. 2(1)
- Utami. 2003. *Tanaman Obat untuk Mengatasi Diabetes Melitus*. Agromedia Pustaka. Jakarta.
- Wahyuni, R., Arsunan, A. A.; Zulkifli, A. A. 2013: *Factor Releted to Anciety levels in Patients with Diabetes Mellitus Type II Bhayangkara Andi Mappa Oudang Hospital*. Universitas Hasanuddin. Makasar.
- Watkins D., and Cooperstein SJ. 1976. Effect of alloxan on islet tissue permeability: protection and reversal by dithiols. *J Pharmacol Exp Ther*. 199(3): 575-82.
- Wang Z, Thurmond D. 2009. *Mechanisms of biphasic insulin-granule exocytosis – roles of the cytoskeleton, small, GTPases and SNARE proteins*.

<http://jcs.biologists.org/cgi/content/short/122/7/893>. Diakses 20 Juni 2023. Pukul 19.00 WIB.

- Wibowo, A. A. 2012. Pengaruh Ekstrak Daun Kemangi (*Ocimum sanctum*) terhadap Penurunan Kadar Kreatinin dalam Darah Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) yang Diinduksi Parasetamol. *Skripsi* Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret Surakarta. Retrieved from <https://digilib.uns.ac.id>.
- Widjayanti, A. dan Ratulangi, B.T. 2019. Pemeriksaan Laboratorium Penderita Diabetes. <http://www.tempo.co.id/medika/online/tmp.online.old/pus1.html>, diakses pada tanggal 30 Oktober 2021.
- Wirjatmadja, R., Solfaine, R., Sari, D. A. K., dan Wati, A. N. 2021. Efektivitas Ekstrak Daun Kembang Bulan (*Tithonia diversifolia*) Terhadap Gambaran Histopatologi Pankreas Pada Tikus Yang Diinduksi Aloksan. *VITEK: Bidang Kedokteran Hewan*. 11(1) : 15-24.
- Yulianti E., Rahayu T., Mercriani I.S. 2015. Potensi Ekstrak Daun Kemangi. *Jurnal Penelitian Pengembangan*. 11(2): 34
- Zahra, S. 2017. Review Artikel: Kandungan Senyawa Kimia dan Biokativitas *Ocimum basilicum* L.. *Jurnal Farmaka*. 15(3): 143-152.