

**EFEKTIVITAS EKSTRAK ETANOL BIJI PEPAYA (*Carica papaya* L.)  
TERHADAP STRUKTUR HISTOLOGI PANKREAS MENCIT (*Mus  
musculus* L.) YANG DIINDUKSI ALOKSAN**

**(Skripsi)**

Oleh

Alvina Damayanti

2057061010



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

**2024**

## ABSTRAK

### EFEKTIVITAS EKSTRAK ETANOL BIJI PEPAYA (*Carica papaya* L.) TERHADAP STRUKTUR HISTOLOGI PANKREAS MENCIT (*Mus musculus* L.) YANG DIINDUKSI ALOKSAN

Oleh

ALVINA DAMAYANTI

Hiperglikemia merupakan suatu kondisi dimana kadar glukosa dalam darah melebihi batas normal. Ekstrak etanol biji pepaya (*Carica papaya* L.) memiliki kandungan senyawa aktif seperti flavonoid, tanin, terpenoid, saponin dan polifenol yang berpotensi menurunkan kadar gula darah dan memperbaiki kerusakan pankreas mencit. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh pemberian ekstrak etanol biji pepaya (*Carica papaya* L.) terhadap kadar glukosa darah mencit (*Mus musculus* L.) yang diinduksi aloksan Untuk mengetahui struktur histologi kerusakan pankreas mencit (*Mus musculus* L.) yang telah diinduksi aloksan. Hasil Penelitian ini menggunakan Rancangan Acak Lengkap (RAL), sebanyak 25 ekor mencit dibagi 5 kelompok, Kelompok (-) diberi aquabides. Kelompok kontrol (+) diberikan glibenklamid dengan dosis 0,0227 mg/kgBB, Kelompok I perlakuan diberi dosis 3 mg/kgBB, Kelompok II perlakuan diberi dosis 5 mg/kgBB, Kelompok III perlakuan diberi dosis 9 mg/kgBB selama 14 hari. Hasil penelitian kadar glukosa darah mencit Kelompok kontrol (-)  $277,4 \pm 184,2$ , kelompok kontrol (+)  $298,0 \pm 77,8$ , perlakuan I  $271,8 \pm 95,8$ , perlakuan II  $282,4 \pm 79,2$ , dan perlakuan III  $277,4 \pm 115,8$ . Kesimpulan : menunjukkan bahwa pemberian ekstrak etanol biji pepaya dapat menurunkan kadar glukosa darah mencit mg/BB dosis yang paling efektif menurunkan kadar glukosa darah mencit pada 5 mg/kgBB. dan ekstrak biji pepaya dosis 5 mg/kg BB merupakan dosis terbaik dapat memperbaiki kerusakan jaringan pankreas mencit.

**Kata Kunci** : Hiperglikemia, Biji pepaya (*Carica papaya* L.), Aloksan, Histologi, pankreas.

**EFEKTIVITAS EKSTRAK ETANOL BIJI PEPAYA (*Carica papaya* L.)  
TERHADAP STRUKTUR HISTOLOGI PANKREAS MENCIT (*Mus  
musculus* L.) YANG DIINDUKSI ALOKSAN**

**Oleh**

**Alvina Damayanti**

**Skripsi**

**Sebagai salah satu syarat untuk mencapai gelar  
Sarjana sains**

**Pada**

**Program Studi Biologi Terapan, Jurusan Biologi  
Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam**



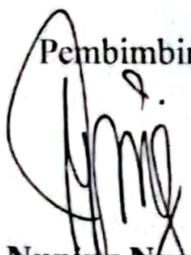
**JURUSAN BIOLOGI  
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM  
UNIVERSITAS LAMPUNG  
2024**

Judul Skripsi : **EFEKTIVITAS EKSTRAK ETANOL BIJI  
PEPAYA (*Carica papaya* L.) TERHADAP  
STRUKTUR HISTOLOGI PANKREAS MENCIT  
(*Mus musculus* L.) YANG DIINDUKSI ALOKSAN**

Nama Mahasiswa : **Alvina Damayanti**  
NPM : 2057061010  
Jurusan /Program Studi : **Biologi /Biologi Terapan S1**  
Fakultas : **Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam**

**MENYETUJUI,**

Pembimbing I

  
**Dr. Nuning Nurcahyani, M.Sc.**  
NIP. 196603051991032001

Pembimbing II

  
**Gina Dania Pratami, S.Si., M.Si.**  
NIP.198804222015042001

Mengetahui  
Ketua Jurusan Biologi  
FMIPA Unila

  
**Dr. Jani Master, S.Si., M.Si.**  
NIP. 1983013112008121001

**MENGESAHKAN**

1. Tim penguji

Ketua penguji : **Dr. Nuning Nurcahyani, M.Sc.**



Sekretaris : **Gina Dania Pratami, S.Si.,M.Si.**



Penguji  
Bukan pembimbing : **Drs. M Kanedi, M.Si.**



2. Dekan Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam





**Dr. Eng. Heri Satria, S.Si.,M.Si.**  
NIP. 197110012005011002

Tanggal Lulus Ujian Skripsi : **05 Agustus 2024**

## SURAT PERNYATAAN KEASLIAN SKRIPSI

Yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : Alvina Damayanti  
NPM : 2057061010  
Program studi : Biologi Terapan  
Jurusan : Biologi  
Fakultas : Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam  
Perguruan tinggi : Universitas Lampung

Menyatakan dengan sesungguhnya dan sejujurnya, bahwa skripsi saya berjudul:

“Efektivitas Ekstrak Etanol Biji Pepaya (*Carica papaya* L.) Terhadap Struktur Histologi Pankreas Mencit (*Mus musculus* L.) yang Diinduksi Aloksan”

Baik gagasan, data, maupun pembahasannya adalah **benar** karya saya sendiri yang saya susun dengan mengikuti norma dan etika akademik yang berlaku dan saya memastikan bahwa Tingkat similaritas skripsi ini tidak lebih dari 20%.

Jika di kemudian hari terbukti pernyataan saya ini tidak benar, saya bersedia menerima sanksi akademik berupa pencabutan gelar sarjana maupun tuntutan hukum.

Bandar Lampung, 21 Agustus 2024

Yang menyatakan,



(Alvina Damayanti)

NPM. 2057061010

## RIWAYAT HIDUP



Penulis dilahirkan di Serang, pada tanggal 17 Agustus 2002, penulis merupakan anak ke dua dari bapak Idom Damanhuri dan Ibu Jajiroh. Penulis beralamat di Desa Pontang, Kecamatan Pontang, Kabupaten Serang, Provinsi Banten.

Penulis menempuh pendidikan Pertamanya di RA Al-Khairiyah Pontang Tahun 2008, Kemudian melanjutkan Pendidikan di SDN Serandakan pada tahun 2010, Kemudian melanjutkan pendidikan di MTS Al-Khairiyah Pontang pada tahun 2016, Kemudian melanjutkan pendidikan di SMK Yanisba Boarding School pada tahun 2018. Penulis terdaftar sebagai mahasiswa Jurusan Biologi Prodi Biologi terapan FMIPA Universitas Lampung melalui jalur Seleksi Masuk Mandiri (SMMPTN) pada tahun 2020.

Selama menjadi mahasiswa, penulis pernah menjadi asisten praktikum pada mata kuliah Biosistematik di jurusan Biologi, FMIPA Unila. Penulis juga aktif di Organisasi Himpunan Mahasiswa Biologi (HIMBIO) FMIPA Unila sebagai Anggota Kaderisasi dan Kepemimpinan (Kader).

Penulis melaksanakan Kerja praktik lapangan di UPTD Laboratorium Kesehatan Daerah Provinsi Banten pada bulan Januari – Februari 2023 dengan judul **“Teknik Pembuatan Preparat Histopatologi Pewarnaan Hematoksilin Eosin Gambaran Makroskopis Fibroadenoma Mammae Di UPTD Laboratorium Kesehatan Provinsi Banten”**

Penulis melaksanakan kuliah kerja nyata (KKN) pada juli – Agustus 2023 di Desa Watuagung, Kecamatan kalirejo, Kabupaten Lampung Tengah, Provinsi Lampung selama 40 hari. Terakhir, penulis melaksanakan kegiatan penelitian di Laboratorium Botani dan Zoologi, Jurusan Biologi, FMIPA Universitas Lampung pada bulan Februari-April.

## **PERSEMBAHAN**

Asslamualikum warahmatullahi wabarakathu

BISMILLAHIRROHMANIRROHIM...

Puji syukur kepada Allah SWT, Tiada tuhan selain Allah yang telah memberikan Rahmat dan ridho-nya kepadaku, serta Kesehatan, kekuatan, dan kesabaran untuk menyelesaikan skripsi ini.

Kupersembahkan karya kecilku ini...

Untuk bapak dan ibu yang selalu mendoakan ku dalam setiap sholat dan sujud nya kepada Allah SWT, yang selalu memberikan semangat, yang membimbingku dari pertama aku ada di dunia ini sampai sekarang, kedua orang tua hebat yang rela berkorban untuk anak-anaknya dan selalu memberikan kasih sayang kepada anak-anaknya.

Kakaku yang selalu mendoakan, memberikan dukungan dan semangat.

Sahabat – sahabat ku yang telah membantu, menyemangati dan menjadi tempat bercerita.

Guru-guru, dosen-dosen, dan pembimbingku yang selalu memberikan arahan dan mengajari ku banyak hal serta selalu memberikan semangat kepada penulis.

Serta Almamaterku tercinta

Wasalamualikum warahmatullahi wabarakathu

## MOTO

*“Apapun yang terjadi, pulanglah sebagai sarjana”*

*“Man jadda wajada”*

*“sesungguhnya Allah tidak akan mengubah nasib suatu kaum hingga mereka mengubah diri mereka sendiri”*

*(QS. Ar-Ra'd : 11)*

*“maka sesungguhnya bersama kesulitan ada kemudahan.maka apabila engkau telah selesai(dari suatu urusan), tetaplah bekerja keras (untuk urusan yang lain),dan hanya kepada tuhanmulah engkau berharap”*

*(QS. Al-Insyirah:6-7)*

## SANWACANA

Puji dan Syukur kehadiran Allah Subhanahu Wa ta'ala yang telah melimpahkan segala rahmat, nikmat hidayah dan ridho-Nya sehingga penulis mampu menyelesaikan skripsi dengan judul **“Efektivitas Ekstrak Etanol Biji Pepaya (*Carica papaya L.*) Terhadap Struktur Histologi Pankreas Mencit (*Mus musculus L.*) yang Diinduksi Aloksan”** Sebagai salah satu syarat memperoleh gelar sarjana sains (S.Si). shalawat serta salam selalu tercurahkan kepada baginda nabi Muhammad shalallah ‘alaihi wasallam dengan mengharap syafaatnya di yaumul akhir kelak.

Penulis menyadari bahwa dalam penulisan ini masih banyak kekurangan dan tidak terlepas dari bantuan, bimbingan serta doa dari berbagai pihak. Oleh karena itu, dengan segala kerendahan hati penulis ingin menyampaikan rasa Terima Kasih Kepada:

1. Ibu Prof. Dr. Ir. Lusmeilia Afriani, D.E.A., IPM., ASEAN Eng., selaku Rektor Universitas Lampung.
2. Ibu Dr. Nuning Nurcahyani, M.Sc., selaku Pembimbing I yang telah sabar dan Ikhlas dalam memberikan ilmu, bimbingan, motivasi, kritik/saran, dan bantuan selama perkuliahan maupun dalam penyusunan skripsi ini.
3. Ibu Gina Dania Pratami, S.Si.,M.Si.,selaku Pembimbing II dan Kaprodi Biologi Terapan yang telah sabar dan Ikhlas dalam membimbing, memberikan motivasi dan arahan dalam penyusunan skripsi ini.
4. Bapak Drs. M.Kanedi M.Si., selaku Pembahas yang telah sabar dan senantiasa memberikan masukan dan arahan dalam menyelesaikan skripsi ini.
5. Bapak Dr. Eng. Heri Satria, S.Si., M.Si. selaku Dekan Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Lampung.

6. Bapak Dr. Jani Master, S.Si.,M.Si., selaku ketua jurusan biologi FMIPA Universitas Lampung.
7. Ibu Prof Dr. Emantis Rosa, M.Biomed, selaku Dosen Pembimbing Akademik yang senantiasa membimbing penulis dalam perkuliahan.
8. Seluruh Dosen, Staff, dan Karyawan Jurusan Biologi FMIPA Universitas Lampung yang tidak bisa disebutkan satu-persatu. Terimakasih telah memberikan banyak ilmu, bimbingan, nasihat, dan bantuan kepada penulis.
9. Kedua Orangtuaku Tercinta Bapak Idom Damanhuri, S.Pd. dan Ibu Jajiroh yang telah menjadi orangtua yang sangat luar biasa, selalu menjadi contoh dan inspirasi dalam hidup, selalu mendoakan yang terbaik, motivasi, mendidik dengan sabar, memerikan cinta dan kasih sayang dan materi demi kelancaran penulis dalam menyelesaikan perkuliahan ini.
10. Kepada kakakku Imam Rosyadi dan teteh iparku Robiyatul Adawiyah yang selalu memberikan semangat, mendo'akan, memberikan kasih sayang, motivasi, serta kesabaran kepada penulis.
11. Kepada seluruh Keluarga Besar yang telah memberi dukungan, perhatian, semangat serta doa kepada penulis.
12. Sahabatku Tersayang (Aliya) manusia pertama yang ku kenal diunila, (Handyta) partner yang selalu menemani, (Ketrin) partner penelitian dan bimbingan, Terimakasih atas kebersamaan kalian, canda dan tawa, menjadi tempat bercerita, berkeluh kesah, berbagi setiap suka duka, dan menjadi salah satu alasan untuk tetap semangat dalam menjalani perkuliahan hingga akhir.
13. Sahabatku Tersayang diperkuliahan Lutfiah, Nofa, Aina, Lela, Terimakasih atas kebersamaanya selalu memberikan semangat dukungan, bantuan, pengalaman canda dan tawa.
14. Sahabatku Tersayang Nadia, Sintia, Imah, Santi, Dewi, Dita yang, selalu memberikan semangat, doa dukungan motifasi dari jauh.
15. Teman-teman seperjuangan Biologi Terapan 2020, Terimakasih atas kebersaman pengalaman, bantuan, dukungan, dan kisah yang telah kalian

berikan selama perkuliahan. Semoga kita semua bisa sukses sesuai cita-cita masing-masing dan bermanfaat bagi lingkungan sekitar.

Semoga Allah SWT memberikan keberkahan dan membalas kebaikan kepada semua pihak yang telah membantu penulis, baik secara langsung maupun tidak langsung. Penulis menyadari masih banyak kekurangan dalam penulisan skripsi ini, kritik dan saran yang membangun sangat diharapkan. Semoga skripsi ini dapat berguna dan bermanfaat bagi kita semua.

Bandar Lampung, 05 Agustus 2024

Alvina Damayanti

## DAFTAR ISI

<b>CAVER .....</b>	<b>i</b>
<b>ABSTRAK .....</b>	<b>ii</b>
<b>HALAMAN PENGESAHAN.....</b>	<b>iii</b>
<b>RIWAYAT HIDUP.....</b>	<b>vi</b>
<b>HALAMAN PERSEMBAHAN .....</b>	<b>vii</b>
<b>MOTO .....</b>	<b>viii</b>
<b>SANWACANA.....</b>	<b>ix</b>
<b>DAFTAR ISI.....</b>	<b>x</b>
<b>DAFTAR TABEL .....</b>	<b>xi</b>
<b>DAFTAR GAMBAR .....</b>	<b>xii</b>
<b>I PENDAHULUAN .....</b>	<b>1</b>
1.1 Latar Belakang .....	1
1.2 Tujuan Penelitian.....	3
1.3 Manfaat Penelitian.....	3
1.4 Kerangka Pemikiran .....	3
1.5 Hipotesis .....	4
<b>II TINJAUAN PUSTAKA .....</b>	<b>5</b>
2.1 Hiperglikemia.....	5
2.1.1 Etimologi Hiperglikemia .....	6
2.1.2 Stress Oksidatif pada Hiperglikemia .....	6
2.1.3 Manifestasi Klinis dan Ketoasidosis Diabetikum.....	7
2.1.4 Kriteria Diagnosis Hiperglikemia.....	7
2.1.5 Klasifikasi Diabetes Militus .....	8

2.2 Pepaya ( <i>Carica papaya</i> L.) .....	10
2.2.1 Morfologi dan Taksonomi Pepaya.....	10
2.2.2 Kandungan Biji Pepaya .....	11
2.3 Mencit ( <i>Mus musculus</i> L.).....	13
2.4 Aloksan.....	14
2.5 Definisi Umum Histologi .....	15
2.6 Pankreas.....	16
2.6.1 Anatomi Pankreas .....	16
2.6.2 Fisiologi Pankreas.....	18
2.6.3 Histologi Pankreas .....	19
2.6.4 Histopatologi Pankreas .....	19
<b>III METODE PENELITIAN .....</b>	<b>21</b>
3.1 Waktu dan Tempat .....	21
3.2 Alat dan Bahan .....	21
3.3 Rancangan Penelitian .....	23
3.4 Pelaksanaan Penelitian .....	24
3.4.1 Persiapan Bahan Uji .....	24
3.4.2 Pembuatan Suspense Glibenklamid .....	25
3.4.3 Persiapan Hewan Uji .....	26
3.4.4 Penentuan dosis Ekstrak Biji Pepaya ( <i>Carica papaya</i> L.).....	26
3.4.5 Pengukuran Awal Berat Badan, Kadar Glukosa Darah .....	28
3.4.6 Penginduksian Aloksan.....	29
3.4.7 Pemberian Sediaan Per Oral .....	29
3.4.8 Pengukuran Akhir Berat Badan, Kadar Glukosa Darah .....	30
3.5 Parameter Penelitian.....	31
3.5.1 Rerata Berat Badan Mencit.....	31
3.5.2 Analisis Kadar Glukosa Mencit.....	31
3.6 Pembedahan Hewan Uji dan Pengambilan Sampel Organ .....	32
3.7 Pembuatan Preparat Histologi Pankreas Mencit .....	32

3.7.1 Pembacaan Slide .....	35
3.7.2 Penilaian Derajat Kerusakan Pankreas .....	35
3.8 Analisis data .....	35
3.9 Diagram Alir Penelitian .....	36
<b>IV. HASIL DAN PEMBAHASAN .....</b>	<b>40</b>
4.1 Hasil Penelitian .....	40
4.1.1 Rerata Kadar Glukosa Darah Mencit .....	40
4.1.2 Rerata Berat Badan Mencit .....	42
4.1.3 Gambaran Histopatologi Pancreas Mencit .....	43
4.2 Struktur Histopatologi Pankreas Mencit .....	44
<b>V. KESIMPULAN .....</b>	<b>50</b>
<b>DAFTAR PUSTAKA .....</b>	<b>51-56</b>

## DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 1. Kelompok Perlakuan .....	25
Tabel 2. Rerata Kadar Glukosa Darah Mencit .....	40
Tabel 3. Rerata Berat Badan Mencit .....	42
Tabel 4. Descriptives Rerata Kadar Glukosa Darah .....	58
Tabel 5. Uji Homogenitas Kadar Glukosa Darah.....	59
Tabel 6. <i>One Way</i> ANOVA Kadar Glukosa Darah .....	59
Tabel 7. Dependent variable kelompok kadar glukosa darah .....	60
Tabel 8. Descriptives Rerata Berat Badan .....	62
Tabel 9. Uji Homogenitas Berat Badan .....	63
Tabel 10. <i>One way</i> ANOVA Berat Badan .....	63
Tabel 11. Dependent Variable Kelompok Berat Badan Mencit .....	64

## DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Buah dan biji pepaya ( <i>Carica papaya</i> L.) .....	13
Gambar 2. Mencit ( <i>Mus musculus</i> L.).....	15
Gambar 3. Struktur Kimia Aloksan.....	17
Gambar 4. Anatomi Kelenjar Pankreas Pada Mencit normal .....	20
Gambar 5. Struktur Histologi Pankreas Mencit Normal.....	22
Gambar 6. Proses Ekstraksi biji pepaya ( <i>Carica papaya</i> L.).....	26
Gambar 7. Diagram Alir.....	39
Gambar 8. Histologi sel pankreas mencit kontrol negatif (K-).....	46
Gambar 9. Histologi sel pankreas mencit kontrol positif (K+).....	47
Gambar 10. Histologi sel pankreas mencit perlakuan 1 (P1).....	48
Gambar 11. Histologi sel pankreas mencit perlakuan 2 (P2).....	49
Gambar 12. Histologi sel pankreas mencit perlakuan 3 (P3).....	50
Gambar 13. Biji pepaya dijemur .....	74
Gambar 14. Biji pepaya dalam bentuk serbuk .....	74
Gambar 15. Rotatory evaporator.....	74
Gambar 16. Ekstrak dalam bentuk pasta.....	74
Gambar 17. Aloksan .....	75
Gambar 18. Gliibenklamid .....	75
Gambar 19. NaCl .....	75
Gambar 20. Alat Bedah.....	75
Gambar 21. Alat Glukometer dan Strip Glukosa.....	76
Gambar 22. Proses Pengukuran Kadar Glukosa Darah .....	76

Gambar 23. Penginduksian Aloksan .....	78
Gambar 24. Pemberian Ekstrak Pada Hewan Uji .....	78
Gambar 25. Proses Pembedahan Mencit .....	78
Gambar 26. Pengamatan Preparat.....	78

## I. PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

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  $\beta$  pankreas dan produksi insulin terhambat. Berdasarkan penelitian IDF (Internasional Diabetes Federation) 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 ke arah progresif menuju komplikasi dengan tanpa adanya kesadaran dan pencegahan (Cho *et al.*, 2018).

Hiperglikemia adalah suatu jenis penyakit kelainan metabolisme yang disebabkan kurangnya hormon insulin. Kekurangan hormon insulin mengakibatkan glukosa yang dikonsumsi tidak dapat diproses oleh tubuh secara sempurna. Hal ini menyebabkan kadar glukosa darah meningkat. Glukosa darah akan terus meningkat setelah makan makanan dengan sumber karbohidrat, namun sekitar 2 jam setelah itu glukosa akan turun dan kembali dalam keadaan normal (Khairani, 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, 2015). Sebagian besar pasien diabetes melitus di Indonesia umumnya mengidap DM tipe 2 berupa resistensi insulin yaitu turunnya kemampuan insulin untuk merangsang penggunaan glukosa tubuh atau menurunnya respon sel target/organ sehingga terjadi gangguan fungsi sel  $\beta$  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)

Apabila glukosa darah tinggi, maka kelenjar pankreas akan mengeluarkan insulin dan masuk ke dalam aliran darah. Jika kadar insulin cukup atau fungsinya tidak terganggu, kelebihan glukosa darah akan disimpan atau digunakan untuk metabolisme (Utami, 2004). Insulin berperan penting dalam metabolisme karbohidrat, lemak dan protein serta dalam transport berbagai zat melalui membran sel (Ganiswarna, 1995).

Bagian dari pepaya yang sering dimanfaatkan adalah buah dan daunnya saja, namun terdapat bagian lain yang berpotensi untuk dimanfaatkan yaitu

biji pepaya. Hasil skrining fitokimia dari ekstrak etanol biji pepaya mengandung zat aktif berupa flavonoid, alkaloid, saponin, dan tanin (Ginting, 2017). Zat aktif yang berperan dalam mekanisme anti hiperglikemik adalah alkaloid, saponin, dan tanin (Chang, *et al.*, 2013).

Ekstrak biji pepaya dengan pelarut air terbukti dapat menurunkan kadar glukosa darah (Dileep, *et al.*, 2013). Ekstrak biji pepaya dengan pelarut air memiliki potensi yang lebih baik untuk menurunkan kadar glukosa darah dibandingkan dengan ekstrak daun pepaya dengan pelarut air (Johnson, *et al.*, 2015). Beberapa hasil penelitian yang menunjukkan bahwa biji pepaya mempunyai populasi sebagai bahan untuk menurunkan kadar glukosa darah.

Berdasarkan uraian di atas, peneliti ingin mengetahui efek ekstrak biji pepaya (*Carica papaya* L.) dengan menggunakan pelarut etanol 96% terhadap kadar glukosa darah mencit (*Mus musculus* L.) yang diinjeksi aloksan sebagai induksi diabetik, sebagaimana diketahui etanol 96% lebih kuat dalam menarik zat aktif dalam tanaman (Sa'adah dan Nurhasnawati, 2015).

## **1.2 Tujuan penelitian**

Tujuan dari penelitian ini untuk :

1. Mengetahui pengaruh pemberian ekstrak etanol biji pepaya (*C. papaya* L.) terhadap kadar glukosa darah mencit (*Mus musculus* L.) yang diinduksi aloksan.
2. Mengetahui struktur kerusakan histologi pankreas mencit (*Mus musculus* L.) yang telah diinduksi aloksan.

### 1.3 Manfaat Penelitian

Hasil penelitian dapat menambah wawasan, pengetahuan, dan pengalaman dalam melakukan penelitian tentang efektivitas pengaruh ekstrak etanol biji pepaya (*C. papaya* L.) terhadap struktur histologi pankreas mencit (*Mus musculus* L) yang diinduksi aloksan.

### 1.4 Kerangka Pikir

Hiperglikemia terjadi jika kadar glukosa dalam tubuh berada dalam keadaan tidak normal. Hiperglikemia sering mengakibatkan atau memicu timbulnya diabetes melitus. Diabetes melitus sering disebut penyakit gula karena penderita diabetes melitus tidak dapat mengatur kelebihan kadar gula pada tubuhnya. Penyakit diabetes melitus dapat terjadi karena terjadi gangguan pada pankreas yang mengakibatkan insulin tidak dapat diproduksi dengan baik. Fungsi hormon insulin untuk menurunkan kadar glukosa darah dan mengubah glukosa di dalam tubuh menjadi energi sehingga dapat dimanfaatkan oleh sel-sel tubuh yang membutuhkan. Kekurangan atau tidak mampu menghasilkan hormon insulin dengan optimal akan mengakibatkan kadar gula atau glukosa meningkat.

Penggunaan obat tradisional telah berkembang dengan baik sebagai salah satu alternatif untuk kesehatan, karena obat tradisional memiliki resiko yang rendah terhadap efek samping dari pemakaiannya. Salah satu tanaman yang sering dimanfaatkan sebagai obat tradisional adalah pepaya (*C. papaya* L.). Tanaman pepaya merupakan tanaman yang bernilai ekonomis dan kaya akan manfaat, mulai dari daun sampai akar dapat dimanfaatkan dalam kehidupan manusia. Meskipun bagian-bagian pepaya banyak dimanfaatkan dalam berbagai bidang, tetapi manfaat biji pepaya masih belum banyak diketahui masyarakat.

Hasil penelitian bahwa ekstrak etanol biji pepaya (*C. papaya* L.) dapat menurunkan kadar glukosa darah pada mencit (*Mus musculus* L.) yang telah diinduksi aloksan. ekstrak biji pepaya (*C. papaya* L.) yang paling optimal untuk menurunkan kadar glukosa darah pada mencit (*Mus musculus* L.) terdapat dosis yang ditentukan. Hasil skrining fitokimia dari ekstrak etanol biji pepaya mengandung zat aktif berupa flavonoid, alkaloid, saponin, dan tanin (Ginting, 2017). Zat aktif yang berperan dalam mekanisme anti hiperglikemik adalah alkaloid, saponin, dan tanin (Chang, *et al.*, 2013).

Dalam penelitian yang dilakukan menggunakan aloksan sebagai agen penginduksi diabetes pada hewan percobaan untuk meningkatkan kadar glukosa darah, penginduksian aloksan selain menyebabkan hiperglikemia dan kondisi diabetes juga dapat berpengaruh dalam metabolisme lipid yang ditandai dengan peningkatan kolesterol. Kemudian diberikan ekstrak etanol biji pepaya dan ekstrak etanol biji pepaya dalam upaya pengobatannya. Parameter yang diukur dan diamati pada penelitian yaitu berat badan, kadar glukosa, histologi pankreas mencit hewan uji.

### 1.5 Hipotesis

Hipotesis yang diajukan dalam penelitian ini adalah ekstrak etanol biji pepaya (*C. papaya* L.)

1. Pemberian ekstrak etanol biji pepaya (*C. papaya* L.) dapat menurunkan kadar glukosa darah mencit jantan (*Mus musculus* L.) yang diinduksi aloksan.
2. Pemberian ekstrak etanol biji pepaya dapat memperbaiki kerusakan Struktur histologi pankreas mencit jantan (*Mus musculus* L.) yang diinduksi aloksan.

## II. TINJAUAN PUSTAKA

### 2.1 Hiperglikemia

Hiperglikemia adalah suatu kondisi dimana kadar gula darah tinggi. Berdasarkan kriteria diabetes mellitus yang diterbitkan oleh *International Society for Pediatrics and Adolescent Diabetes (ISPAD)*, kadar glukosa darah mencit sewaktu hiperglikemia adalah  $\geq 11,1$  mmol/L atau 200 mg/dL dan kadar glukosa darah puasa (tidak adanya masukan kalori dalam jangka waktu 8 jam sebelumnya)  $\geq 7.0$  mmol/L atau 126 mg/dL. Menurut *American Diabetes Association* (2014), tanda dan gejala penyakit hiperglikemia yaitu : sering buang air kecil, sering merasa haus, penurunan berat badan, terkadang dengan peningkatan nafsu makan yang berlebihan, penurunan pertumbuhan dan kerentanan terhadap infeksi tertentu juga dapat menyertai hiperglikemia kronis.

Terdapat 2 jenis hiperglikemia yaitu akut dan kronis. Hiperglikemia akut terjadi ketika dalam waktu singkat kadar glukosa dalam darah meningkat dan menurun secara tajam. Komplikasi akut yang sering terjadi yaitu kadar glukosa darah rendah (hipoglikemia) kurang dari 50 mg/dL. Hiperglikemia kronis dapat meningkatkan produksi radikal bebas yang berlebihan dari autooksidasi glukosa, perkembangan protein, dan perubahan keseimbangan antioksidan di dalam tubuh. Radikal bebas yang terbentuk secara berlebih akan menyebabkan penurunan produksi antioksidan enzimatik dan akan merusak jaringan (Szaleczky *et al.*,1999).

Hiperglikemia dapat disebabkan oleh diabetes. Di antara banyak penyebab potensial hiperglikemia adalah diabetes. Ketika glukosa masuk ke sel karena penumpukan di dalam darah, penyakit ini dikenal sebagai diabetes. Kurangnya fungsi insulin yang harus disalahkan atas kegagalan ini. Insulin adalah hormon yang memfasilitasi masuknya gula ke dalam sel (WHO, 2016).

### **2.1.1 Etiologi Hiperglikemia**

Secara etiologi kadar glukosa darah yang tinggi atau meningkat dapat dipengaruhi oleh beberapa faktor seperti terlalu banyak mengonsumsi makanan tinggi karbohidrat, tidak memiliki pola hidup yang sehat dan jarang berolah raga, selain itu juga mengalami stress dan sakit dapat meningkatkan kadar glukosa darah (Pakhetra *et al.*, 2011). Penyebab utama penyakit diabetes melitus yaitu memiliki kadar glukosa darah yang tinggi (hiperglikemik). Kadar glukosa darah yang disertai dengan peningkatan jumlah radikal bebas di dalam tubuh dapat memicu berbagai komplikasi penyakit lain (Larasati, 2020).

### **2.1.2 Stres Oksidatif pada Hiperglikemia**

Stres oksidatif adalah suatu kondisi di mana terdapat radikal bebas dalam jumlah berlebihan *Reactive Oxygen Species* (ROS) dan *Reactive Nitrogen Species* (RNS) yang dapat merusak sel tetapi tidak diimbangi oleh antioksidan. Hiperglikemia menghasilkan radikal bebas tipe ROS. Peningkatan ROS merusak sel pankreas, sehingga mengurangi produksi insulin. Selain itu, hiperglikemia kronis juga menyebabkan toksisitas glukosa, yang dapat mengakibatkan penurunan aktivitas *insulin reseptor substrat-1* (IRS-1), sehingga menyebabkan resistensi insulin. Kondisi hiperglikemik kronis meningkatkan pembentukan ROS dalam berbagai

cara termasuk aktivasi jalur fluks poliol, reaksi oksidasi glukosa menghasilkan radikal superoksida yang merupakan jenis ROS, reaksi reduksi glukosa menyebabkan penurunan glutathione yang merupakan antioksidan alami, peningkatan pembentukan *Advanced Glycation End Products* (AGEs), *aktivasi protein kinase C* (PKC) dan aktivasi jalur heksosamin (Zatalia, 2013).

### 2.1.3 Manifestasi Klinis dan Ketoasidosis Diabetikum

Diabetes mellitus ditandai dengan beberapa gejala yang khas yaitu : polifagia (banyak makan atau nafsu makan meningkat secara berlebihan), polidipsia (sering haus atau merasa haus yang berlebihan) dan poliuria (sering buang air kecil), serta ada yang mengalami penurunan berat badan (Perkeni, 2011). Gejala lain yang dapat timbul yaitu mudah lelah, kesemutan, bisul yang sukar sembuh, kelainan refraksi mata, penglihatan kabur, kelainan pada kulit seperti gatal, impotensi (disfungsi ereksi), dan pruritus vulva (Gustaviani *et al.*, 2007).

*Ketoasidosis diabetikum* (DKA) merupakan komplikasi diabetes berupa tingginya kadar keton dalam tubuh. DKA ditandai dengan adanya hiperglikemia, ketosis, dan asidosis metabolik (peningkatan anion gap) yang terkait dengan gangguan metabolisme sekunder lainnya. Meskipun hiperglikemia adalah kunci untuk mendiagnosis DKA, sekitar 10% DKA adalah "DKA euglikemik" - kadar glukosa  $\leq 250$  mg/dL. Ini mungkin terjadi karena kombinasi dari beberapa faktor, termasuk injeksi insulin prarumah sakit, pembatasan diet sebelumnya, dan penghambatan glukoneogenesis (Kitabchi *et al.*, 2009).

#### 2.1.4 Kriteria Diagnosis Hiperglikemia

Diagnosis diabetes melitus harus ditegakkan atas dasar pemeriksaan kadar gula darah dengan metode enzimatik menggunakan plasma darah vena. Penggunaan darah utuh, bahan vena atau kapiler dilakukan tergantung pada penyakitnya, dengan mempertimbangkan jumlah kriteria diagnostik yang berbeda menurut luka bakar WHO. Pemeriksaan glukosa darah kapiler dapat digunakan untuk memantau hasil pengobatan glukosa darah (Gustaviani, 2006).

#### 2.1.5 Klasifikasi Diabetes Melitus

Klasifikasi secara etiologis diabetes menurut *American Diabetes Association* (ADA) 2018, telah dibagi kedalam 4 jenis yaitu:

1. Diabetes Melitus (DM) Tipe 1

Diabetes Melitus (DM) tipe 1 dikenal juga dengan sebutan *Insulin Dependent Diabetes Melitus* (IDDM) yang terjadi karena kerusakan atau destruksi sel-sel di  $\beta$  pankreas, kerusakan ini mengarah pada keadaan defisiensi insulin absolut. Pada DM tipe ini sekresi insulin sedikit atau tidak ada, hal ini dapat ditentukan dengan kadar protein c-peptida yang sedikit atau tidak terdeteksi sama sekali. Manifestasi klinis pertama penyakit ini adalah ketoasidosis (Depkes, 2008). Penyebab kerusakan sel beta adalah autoimun dan tidak sepenuhnya dipahami (idiopatik), tetapi kombinasi genetika, kerentanan, dan faktor lingkungan seperti infeksi virus, racun, dan beberapa faktor makanan memicu kerusakan (Largaye, 2012). Reaksi autoimun yang merusak sel pada pankreas. Sehingga penderita DM tipe 1 tidak mampu mensekresi insulin dalam tubuhnya. Untuk dapat bertahan hidup penderita DM harus diberikan insulin, jika tidak diberikan insulin maka penderita menjadi tidak sadar yang disebut juga dengan koma ketoasidosis atau komadiabetikum (Nurrahmi, 2012).

Penderita diabetes melitus tipe 1 kerusakan sel-sel  $\beta$  pankreas lebih mudah terjadi pada anak-anak dibandingkan dengan orang dewasa. Dari beberapa kasus DM tipe 1 sebagian besar terjadi pada usia muda sebelum menginjak 30 tahun dengan perkiraan persentase 5-10% dari total penderita yang ada (John, 2006).

## 2. Diabetes Melitus (DM) Tipe 2

Diabetes Melitus (DM) Tipe 2 atau yang lebih dikenal dengan *Non Insulin Dependent Diabetes Melitus* (NIDDM). Penderita diabetes melitus tipe ini terjadi hiperinsulinemia tetapi insulin yang diproduksi tidak dapat membawa glukosa masuk ke dalam jaringan. Penyebab dari penyakit diabetes melitus tipe 2 adalah resistensi insulin (reseptor insulin tidak lagi aktif karena dianggap memiliki konsentrasi tinggi dalam darah), yang menyebabkan defisiensi insulin relatif. Hal ini, bersama dengan bahan sekresi insulin lainnya, dapat menyebabkan penurunan sekresi insulin pada glukosa, sehingga sel  $\beta$  pankreas mengalami desensitisasi terhadap glukosa (Maulana, 2009).

Selain kerusakan terhadap sel  $\beta$  pankreas, ada organ lain yang berperan dalam proses terjadinya DM tipe 2 yaitu: jaringan adiposa (peningkatan lipolisis), sel  $\alpha$  pankreas (hiperglukagonemia), ginjal (peningkatan penyerapan glukosa), otak (resistensi insulin), dan gastrointestinal (defisiensi inkretin) (Johnson, 2015).

Diabetes tipe 2 lebih sering terjadi pada orang dewasa, tetapi juga dapat dimulai pada usia muda, mengemukakan terdapat bukti terbaru yang menunjukkan adanya asosiasi antara mengkonsumsi gula yang tinggi pada minuman beresiko terkena DM tipe 2. Hampir setengah dari kasus DM tipe 2 tidak terdiagnosis diawal terjangkau. Hal tersebut dikarenakan timbulnya gejala DM tipe 2 lambat dan tanpa gangguan metabolisme yang akut. Setelah tidak diketahui untuk waktu yang

lama, komplikasi hiperglikemia kronis dapat terjadi seperti kaki ulkus, penglihatan kabur, infeksi, dan gagal ginjal.

### 3. Diabetes Melitus Tipe Lain

Diabetes melitus tipe lain ditandai dengan peningkatan kadar gula darah yang disebabkan oleh beberapa faktor antara lain: efek genetik fungsi sel beta, efek genetik kerja insulin, penyakit eksokrin pankreas, endokrinopati pankreas, obat-obatan, bahan kimia, infeksi, gangguan imunologi, dan genetik lainnya. sindrom terkait Diabetes mellitus. Diabetes tipe ini dapat dipicu oleh obat-obatan atau bahan kimia (misalnya selama pengobatan HIV/AIDS atau setelah transplantasi organ).

### 4. Diabetes Melitus (DM) Gestasional

*Diabetes melitus gestasional* adalah diabetes yang terjadi selama kehamilan. Keadaan ini terjadi akibat terbentuknya beberapa hormon pada ibu hamil yang menyebabkan terjadinya resistensi insulin. *Gestational diabetes mellitus* (GDM) biasanya mempengaruhi kehamilan pada trimester kedua dan ketiga. Diabetes gestasional dikaitkan dengan peningkatan komplikasi perinatal. Pada beberapa wanita, sebagian besar kasus GDM terdeteksi sebelum kehamilan tetapi belum atau tidak terdiagnosis (IDF, 2017). Bayi yang lahir dari ibu dengan diabetes gestasional berisiko tinggi terkena diabetes.

## 2.2 Pepaya (*Carica papaya* L.)

### 2.2.1 Morfologi dan Taksonomi Pepaya

Pepaya merupakan tanaman yang berasal dari Meksiko bagian Selatan dan bagian Utara dari Amerika Selatan. Tanaman ini menyebar ke Benua Afrika dan Asia serta India. Dari India, tanaman ini menyebar ke berbagai negara tropis, termasuk Indonesia di abad ke-17, suku *Caricaceae* memiliki empat marga, yaitu *Carica*, *Jarilla*, *Jacaranta*, dan *Cylicomorpha*. Ketiga marga pertama merupakan tanaman asli Meksiko bagian Selatan serta bagian Utara dari Amerika Selatan, sedangkan marga keempat merupakan tanaman yang berasal dari Afrika. Marga *Carica* memiliki 24 jenis, salah satu diantaranya adalah pepaya.

Klasifikasi taksonomi tanaman pepaya dalam ITIS (2018) antara lain :

Kerajaan : Plantae  
 Divisi : Magnoliophyta  
 Kelas : Magnoliopsida  
 Bangsa : Brassicales  
 Suku : Caricaceae  
 Marga : *Carica*  
 Jenis : *Carica papaya* L.

Bentuk dan susunan tubuh bagian luar tanaman pepaya termasuk tumbuhan yang umur sampai berbunganya dikelompokkan sebagai tanaman buah-buahan semusim, namun dapat tumbuh setahun lebih. Sistem perakarannya memiliki akar tunggang dan akar-akar cabang yang tumbuh mendatar ke semua arah pada kedalaman 1 meter atau lebih menyebar sekitar 60-150 cm atau lebih dari pusat batang tanaman. Batang tanaman berbentuk bulat lurus, di bagian tengahnya berongga, dan tidak berkayu. Ruas-ruas batang merupakan tempat melekatnya tangkai daun yang panjang, berbentuk bulat, dan berlubang. Daun pepaya bertulang

menjari dengan warna permukaan atas hijau-tua, sedangkan warna permukaan bagian bawah hijau-muda. Morfologi buah pepaya dapat dilihat pada Gambar 1.



Gambar 1. Buah dan biji pepaya (*Carica papaya* L.)

### 2.2.2 Kandungan Biji pepaya

Indonesia merupakan negara tropis yang cocok untuk pertumbuhan berbagai tanaman. Salah satunya adalah pepaya yang digemari oleh sebagian besar masyarakat. Bagian dari pepaya yang sering dimanfaatkan adalah buah dan daunnya saja, namun terdapat bagian lain yang berpotensi untuk dimanfaatkan yaitu biji pepaya. Hasil skrining fitokimia dari ekstrak etanol biji pepaya mengandung zat aktif berupa flavonoid, alkaloid, saponin, dan tanin (Ginting, 2017). Zat aktif yang berperan dalam mekanisme anti hiperglikemik adalah alkaloid, saponin, dan tanin (Chang, *et al.*, 2013).

Biji pepaya dapat dimanfaatkan sebagai obat tradisional karena mengandung sejumlah bahan aktif. Menurut Sukadana *et al.* (2008) bahan aktif yang terkandung dalam biji pepaya mampu bekerja untuk memperbaiki kondisi yang sakit.

Biji pepaya mengandung senyawa metabolit primer dan sekunder. Senyawa metabolit merupakan senyawa yang dihasilkan dari proses metabolisme yang terjadi di dalam biji. Biji pepaya mengandung

senyawa metabolit primer seperti lemak 9,5%, protein 8,5%, abu 1,47%, karbohidrat 9,44%, dan cairan 71,89%. Menurut Kamil (1986) karbohidrat yang terdapat pada biji pepaya dipakai sebagai sumber energi yang dibutuhkan untuk pertumbuhan, perkecambahan, pembelahan dan pemanjangan sel sebagai bahan pembentuk dinding sel baru. Lemak lebih banyak terdapat pada biji sebagai cadangan, sumber energi bagi pertumbuhan tanaman. Fungsi utama air dan protein adalah sebagai pembentukan protoplasma pada permulaan pertumbuhan.

Biji pepaya diketahui mengandung senyawa metabolit sekunder golongan glikosida alkaloid, triterpenoid, flavonoid, saponin, dan tanin. Kandungan senyawa metabolit sekunder golongan triterpenoid merupakan komponen utama biji pepaya. Disamping mengandung senyawa metabolit sekunder, biji pepaya juga mengandung enzim proteolitik seperti papain dan chymopapain (Kamil, 1986).

Ekstrak biji pepaya dengan pelarut air terbukti dapat menurunkan kadar glukosa darah (Dileep, *et al.*, 2013). Ekstrak biji pepaya dengan pelarut air memiliki potensi yang lebih baik untuk menurunkan kadar glukosa darah dibandingkan dengan ekstrak daun pepaya dengan pelarut air (Johnson, *et al.*, 2015).

Berdasarkan uraian menunjukkan bahwa ekstrak etanol biji pepaya (*C. papaya* L.) dapat menurunkan kadar glukosa darah pada kasus diabetes melitus dan memiliki efek yang berbeda dengan kelompok kontrol negatif yang menggunakan akuades (Lili, 2019).

Berdasarkan uraian di atas, peneliti ingin mengetahui efek ekstrak etanol biji pepaya (*C. papaya* L.).

### 2.3 Mencit (*Mus musculus* L.)

Mencit merupakan hewan laboratorium yang sering digunakan untuk penelitian menurut Riskana (1999), Klasifikasi taksonomi mencit (*Mus musculus* L.) yaitu sebagai berikut :

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

Mencit (*Mus musculus* L.) merupakan salah satu hewan percobaan yang sering digunakan dalam penelitian. Mencit termasuk hewan pengerat yang cepat berkembang biak, mudah dipelihara dalam jumlah banyak, dan variasi genetiknya cukup besar.

Mencit merupakan hewan percobaan yang efisien karena mudah dipelihara, tidak memerlukan tempat yang luas, waktu kehamilan yang singkat, dan memiliki banyak anak per kelahiran (Somala, 2006). Morfologi mencit (*Mus musculus* L.) dapat dilihat pada Gambar 2.



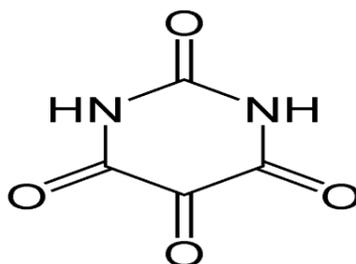
Gambar 2. Mencit (*Mus musculus* L.).

Mencit secara biologis memiliki ciri umum, yaitu berupa rambut berwarna putih atau keabu-abuan dengan warna perut sedikit lebih pucat. Mencit merupakan hewan nokturnal yang sering melakukan aktivitasnya pada malam hari. Perilaku mencit dipengaruhi oleh beberapa faktor. diantaranya faktor internal seperti seks. Perbedaan umur, hormon. kehamilan, dan penyakit, faktor eksternal seperti makanan, minuman, dan lingkungan di sekitarnya. Mencit dapat bertahan hidup selama 1-2 tahun dan dapat juga mencapai umur 3 tahun. Lama bunting 19-21 hari sedangkan umur untuk siap dikawinkan 8 minggu. Perkawinan mencit terjadi pada saat mencit betina mengalami estrus. Satu induk dapat menghasilkan 6-15 ekor anak (Smith dan Mangkoewidjojo, 1998).

#### **2.4 Aloksan**

Aloksan (2,4,5,6-tetraoxypyrimidine; 2,4,5,6-pyrimidinetetrone) merupakan senyawa kimia yang tidak stabil dalam bentuk mirip seperti molekul glukosa (*glucose analogues*). Aloksan murni diperoleh dari oksidasi asam urat oleh asamnitrat (Szkudelski, 2001).

Aloksan merupakan senyawa turunan pirimidin teroksidasi yang bersifat asam lemah, tidak stabil karena dapat terdekomposisi menjadi asam aloksanat, dan bersifat hidrofilik (Lenzen, 2008). Senyawa aloksan bersifat toksik terutama pada sel- $\beta$  pankreas, dimana saat aloksan diberikan pada hewan uji maka hewan uji akan mengalami hiperglikemia (Prameswari, 2014). Struktur kimia aloksan dapat dilihat pada Gambar 3.



Gambar 3. Struktur Kimia Aloksan (Lenzen, 2008).

Aloksan adalah salah satu bahan yang digunakan untuk menginduksi hiperglikemia pada hewan uji. Aloksan yang diinduksi menyebabkan hiperglikemia dengan karakteristik mirip dengan diabetes melitus tipe 1. Mekanisme kerja aloksan yaitu : ketika aloksan diinduksi ke dalam tubuh, maka glukosa transpoter GLUT 2 yang ada di dalam sel beta pankreas akan mengeali aloksan sebagai glukosa, dan aloksan akan dibawa menuju sitosol. Didalam sitosol, aloksan akan mengalami reaksi reaksi yang menghasilkan *Reactive Oxygen Species* (ROS). ROS yang terbentuk akan menyebabkan depolarisasi membran sel beta dan peningkatan  $Ca^{2+}$ , sehingga sitosol akan mengaktifasi berbagai enzim yang menyebabkan peroksidasi lipid, fragmentasi DNA, dan fragmentasi protein. Akibatnya akan terjadi destruksi sel beta pankreas, sehingga fungsi pankreas untuk sintesis dan sekresi insulin akan menurun (Rohilla, 2012).

Aloksan dapat menyebabkan hiperglikemi dalam beberapa fase yaitu sebagai berikut :

1. Fase pertama, terjadi pada menit pertama dan berlangsung hingga 30 menit setelah penyuntikan. Pada fase ini terjadi hipoglikemia akut karena struktur aloksan menyebabkan peningkatan ATP yang menghambat proses glukokinase dan menyebabkan peningkatan insulin dalam darah. Pada fase ini tidak ada kerusakan dari sel  $\beta$ .

2. Fase kedua, yang terjadi satu jam setelah induksi aloksan dan berlangsung 2-4 jam, pada fase ini terjadi penurunan sekresi insulin dan peningkatan kadar gula darah.

## 2.5 Definisi Umum Histologi

Histologi saat ini bukan hanya mengenai struktur tubuh, namun berkaitan dengan fungsinya yang dipresentasikan dalam bentuk preparat histologi yang telah mengalami proses memberikan warna pada jaringan yang telah dipotong sehingga unsur jaringan menjadi kontras dan bisa dikenali atau diamati dengan mikroskop. Pewarnaan jaringan yang dikembangkan didalam visualisasi berbagai unsur sel dan jaringan harus memenuhi syarat, sehingga bisa membedakan unsur asam dan basa unsur sel, pada pewarna khusus bisa mengenali unsur serat matrik ekstra sel, dan garam logam yang mengedap pada jaringan, membentuk endapan pada jaringan.

Proses timbulnya warna terkait dengan terjadinya ikatan antara molekul tertentu yang terdapat pada daerah dan struktur jaringan yang tertentu. Sinar dengan panjang gelombang tertentu yang terdapat dalam sinar berasal dari cahaya matahari atau lampu mikroskop yang dipaparkan pada sajian yang telah diwarnai akan diabsorpsi (diserap) atau diteruskan. Zat warna terikat pada jaringan akan menyerap sinar dengan panjang gelombang tertentu sehingga jaringan tersebut akan tampak berwarna. Prinsip pewarnaan adalah terjadinya afinitas antara jaringan dengan bahan pewarna, baik secara langsung, yaitu bahan cat dengan jaringan dapat berikatan secara langsung, atau secara tidak langsung, artinya bahan cat dengan jaringan tidak dapat berikatan secara langsung, kecuali jika diberi bahan perantara yang biasa disinggung sebagai mordant (Suryono, 2016).

## 2.6 Pankreas

### 2.6.1 Anatomi Pankreas

Secara anatomis pankreas merupakan kelenjar yang terletak di kuadran kiri atas perut dengan kepala menempel pada duodenum. Pankreas adalah kelenjar yang terdiri dari jaringan eksokrin yang menghasilkan enzim pankreas yaitu amilase, peptidase dan lipase serta jaringan endokrin yang menghasilkan hormon insulin, glukagon dan somatostatin (Armini, 2016).

Pankreas adalah kelenjar pencernaan *aksesoris retroperitoneal* luas yang membagi tubuh dari vertebra L1 dan L2 di dinding perut posterior. Pankreas terbagi menjadi 4 bagian yaitu kepala, leher, badan dan ekor. Kepala pankreas berbentuk C lebar yang memanjang dari duodenum ke kanan di atas pembuluh mesenterika di bawah bidang transpyloric. Kepala pankreas terhubung dengan kuat ke sisi medial bagian *descendens* dan *horizontal duodenum*. Kepala pankreas juga memiliki *prosesus uncinata*, yang merupakan penonjolan bagian bawah kepala pankreas, memanjang ke medial ke kiri, posterior ke arteri mesenterika superior. Leher pankreas berukuran pendek, panjangnya kira-kira 1,5-2 cm dan berada di vena mesenterika superior, yang membentuk celah belakang. Bagian depan leher pankreas dilapisi peritoneum bersama dengan bagian pilorus lambung. Badan pankreas terletak di sebelah kiri vena mesenterika superior, melintasi aorta dan vertebra L2 dan berlanjut di bidang *transpyloric* di belakang *bursa omentalis*. Permukaan depan *corpus* pankreas dilapisi oleh *peritoneum* yang terletak di dasar bursa omental dan merupakan bagian dari rongga perut. Ekor pankreas terletak di depan ginjal kiri di sebelah hilus limpa dan sudut kolik kiri. Ekor pankreas

umumnya relatif mobile dan berjalan di antara lapisan ligamen splenorenal dan pembuluh limpa. Anatomi kelenjar pankreas pada mencit dapat dilihat pada Gambar 4.



Gambar 4. Anatomi Kelenjar Pankreas Pada Mencit normal (a) (Dokumentasi Pribadi) Referensi Kelenjar Pankreas Pada Manusia (b) (Armini,2016).

Di pankreas ada saluran utama disebut dengan “*Duktus pankreatikus*”, yang dimulai di ekor pankreas dan mengarah melalui parenkim kelenjar ke kepala pankreas. Kemudian berjalan ke bawah dan berhubungan dengan duktus biliaris, yang bersatu membentuk *ampulla hepatopankreatic* yang bermuara pada pertemuan papila duodenum mayor dengan bagian desenden duodenum.

Menurut Hasanah (2013) hormon yang diproduksi oleh pankreas yaitu:

1. Insulin, untuk menurunkan kadar gula darah.
2. Glukagon, untuk meningkatkan kadar gula darah.
3. Somatostatin, untuk menghalangi pelepasan hormon lain (insulin, glukagon).

Pankreas memiliki dua fungsi utama, yaitu mengatur kadar

glukosa dalam aliran darah melalui hormon insulin dan glukagon (fungsi endokrin) dan membantu pencernaan makanan dengan mensekresikan enzim pencernaan (fungsi eksokrin). Fungsi endokrin pankreas ditemukan pada sekelompok sel yang ditemukan oleh ahli anatomi patologi dari Jerman bernama Paul Langerhans pada tahun 1869, oleh karena itu kelompok sel ini disebut pulau-pulau Langerhans (Uray, 2009).

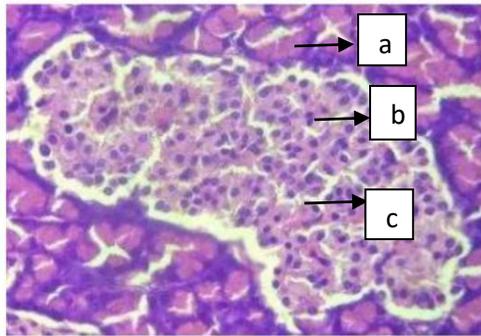
### **2.6.2 Fisiologi Pankreas**

Menurut (Mirotoneng, *et al.*, 2019), pankreas merupakan suatu organ yang terdiri jaringan eksokrin dan endokrin. Pankreas terdiri dari dua komponen yang berbeda secara fungsional. Fungsi eksokrin pankreas sangat berbeda dengan fungsi endokrin yang biasanya berhubungan dengan pankreas. Bagian eksokrin mengeluarkan larutan alkali encer dan enzim pencernaan melalui saluran pankreas ke dalam lumen saluran pencernaan. Di antara sel-sel eksokrin di seluruh pankreas terdapat kelompok-kelompok yang tersebar atau "pulau" sel endokrin yang dikenal sebagai pulau Langerhans.

Insulin memiliki efek terhadap metabolisme karbohidrat, lemak dan protein yang dapat mengurangi kadar glukosa, asam lemak dan asam amino dalam darah dan meningkatkan penyimpanan bahannya karena molekul-molekul nutrisi ini memasuki darah selama keadaan absorpsi, insulin menginduksi penyerapan bahan-bahan ini oleh sel-sel dan masing-masing mengubahnya menjadi glikogen, trigliserida dan protein. Kerusakan pada substansi dalam sel  $\beta$  pankreas menyebabkan penurunan granula pembawa insulin, menyebabkan metabolisme glukosa yang buruk, yang mengakibatkan peningkatan kadar glukosa darah (Madihah dan gemi, 2016).

### 2.6.3 Histologi Pankreas

Bagian eksokrin pankreas terdiri dari kelenjar asinar yang strukturnya mirip dengan kelenjar parotis. Bagian ini mengeluarkan enzim dengan banyak cairan alkali melalui saluran pankreas ke duodenum. Bagian endokrin pankreas terdiri dari pulau-pulau Langerhans. Sekresi acine mengalir ke duktus dengan epitel kubus sederhana yang rendah yang menjadi kubus di duktus yang lebih besar. Pulau Langerhans adalah kumpulan sel sekretorik (sekitar 3000 sel) yang dibawa oleh serat retikulin dan mengandung banyak jendela kapiler. Ada juga softgels di sekitar setiap pulau di bagian ini dengan warna lebih pucat dari pada sel eksokrin di sekitarnya karena memiliki *retikulum endoplasma kasar* (rER) yang kurang kasar. Struktur histologi pankreas mencit dapat dilihat pada Gambar 5.



Gambar 5. Struktur Histologi Pankreas Mencit Normal Perbesaran 400X (a) Asini serosa, (b) Sel beta pankreas, (c) Rongga interseluler (Setiadi *et al.*, 2020).

### 2.6.4 Histopatologi Pankreas

Pada penderita hiperglikemia, ditemukan perubahan pankreas berupa pengecilan ukuran pankreas, atrofi eksokrin pankreas dan atrofi sel asinar di sekitar pulau Langerhans yang mengalami degenerasi (Goldstein *et al.*, 2016).

a. Degenerasi

Degenerasi sel atau kemunduran sel adalah kelainan sel yang terjadi akibat cedera ringan yang mengenai struktur dalam sel seperti mitokondria dan sitoplasma akan mengganggu proses metabolisme sel. Kerusakan ini sifatnya reversibel artinya bisa diperbaiki apabila penyebabnya segera dihilangkan.

Apabila tidak dihilangkan, maka kerusakan menjadi ireversibel dan sel akan mati.

b. Nekrosis

Nekrosis merupakan salah satu pola dasar kematian sel. Nekrosis terjadi setelah suplai darah hilang atau setelah terpajan toksin dan ditandai dengan pembengkakan sel, denaturasi protein dan kerusakan organel. Hal ini dapat menyebabkan disfungsi berat jaringan. Pada nekrosis, perubahan terutama terletak pada inti. Menurut Amrah (2018) memiliki tiga pola yaitu piknosis merupakan pengerutan inti, homogenisasi sitoplasma dan peningkatan eosinofil, DNA berkondensasi menjadi massa yang padat. Nekrosis terbagi menjadi beberapa macam yaitu nekrosis koagulatif, nekrosis likuefaktif (*colliquativa*), nekrosis kaseosa (*central*), nekrosis lemak, dan nekrosis fibrinoid.

### III. METODE PENELITIAN

#### 3.1 Waktu dan Tempat

Penelitian ini telah dilaksanakan pada bulan Februari – April 2024. Dimulai dengan tahap maserasi pembuatan ekstrak etanol biji Pepaya (*C. papaya* L.) dilakukan di Laboratorium Botani Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Lampung. Tahapan berikutnya yaitu pemeliharaan hewan uji, induksi aloksan, pemberian bahan uji berupa ekstrak etanol biji pepaya dilakukan di Unit Pengelolaan Hewan Percobaan, Jurusan Biologi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Lampung. Serta Pembuatan Preparat Histologi dilakukan di Laboratorium Patologi Balai Penyidikan dan Pengujian Veteriner (BPPV) Regional III Bandar Lampung.

#### 3.2 Alat dan Bahan

Alat yang digunakan dalam penelitian ini yaitu pisau, belender, oven, plastik wrap, timbangan, gelas ukur, baker glass, pipet tetes, batang pengaduk, mortar pestle, suntikan, alat Nesco multichek, handscoon, pot urine, hewan uji berupa mencit jantan sebanyak 25 ekor memelihara mencit (minum, pakan mencit serta sekam padi), mikrotom, alat bedah, pinset, tissue processor, blok pisau mikrotom, hotplet, deek glass, objek glass, label, alat tulis, mikroskop, hp untuk dokumentasi.

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini yaitu biji pepaya yang berfungsi untuk bahan utama yang diuji efeknya, etanol 96%, aquabides, glibenklamid, aloksan sebagai penginduksi hiperglikemia, NaCl, klorofom, kapas, formalin 10%, xylol, alcohol 70%, 96%, 100% absolute, paraffin, larutan pewarnaan *Hematoxylin Eosin* (HE), entelan.

### 3.3 Rancangan Penelitian

Penelitian ini dilakukan dengan menggunakan desain Rancangan Acak Lengkap (RAL) yang dibagi dalam 5 kelompok perlakuan, dimana masing-masing perlakuan diberikan 5 kali ulangan setiap kelompok perlakuan, seperti yang tertera pada tabel berikut :

Tabel 1. Kelompok perlakuan

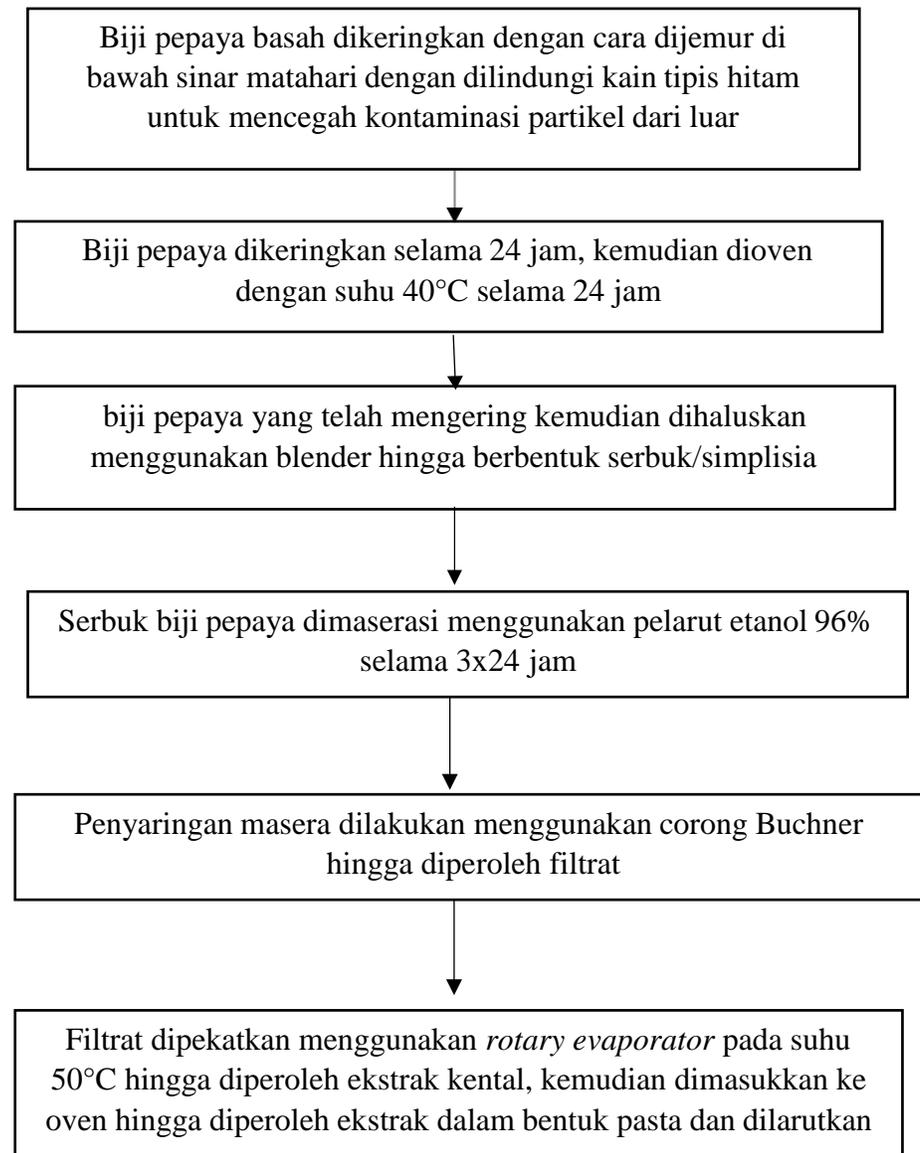
<b>Kelompok</b>	<b>Keterangan</b>	<b>Jumlah (ekor)</b>
K (-)	Perlakuan dengan aquabides	5
K (+)	Diinduksi aloksan, kemudian diberi glibenklamid dosis 0,0227 mg/kgBB.	5
P1	Dinduksi aloksan, kemudian diberi ekstrak etanol biji pepaya 3 mg/kgBB.	5
P2	Dinduksi aloksan, kemudian diberi ekstrak etanol biji pepaya 5 mg/kgBB.	5
P3	Dinduksi aloksan, kemudian diberi ekstrak etanol biji pepaya 9 mg/kgBB.	5

### 3.4 Pelaksanaan Penelitian

#### 3.4.1 Persiapan Bahan Uji

Bahan uji yang digunakan pada penelitian ini yaitu ekstrak biji pepaya sebagai berikut :

##### 1. Persiapan ekstrak biji pepaya



Gambar 6. Proses ekstraksi biji pepaya (*Carica papaya* L.).

### 3.4.2 Perhitungan Penetapan Dosis

#### Perhitungan penetapan Dosis menurut Agustina (2008)

$$1 \text{ ml} = 0,86 \text{ g}$$

0,4 ml = ekstrak yang diperlukan dalam satu kali penginduksian

Contoh

Perlakuan C : dosis 45 mg/40 bb dalam 0,4 ml aquabides

$$45 \text{ mg} = \dots\dots \text{ ml}$$

$$45 \text{ mg}/0,86 \text{ g} = 0,045 \text{ g}/0,86 \text{ g} \times 1 \text{ ml}$$

$$= 0,052 \text{ ml} \times 14 \times 50$$

$$= 36,4 \text{ ml}$$

Keterangan : 14 = lama waktu pemberian ekstrak

50 = jumlah atau banyaknya mencit

Sehingga dalam penelitian ini, banyak ekstrak etanol biji pepaya yang disediakan untuk 25 ekor mencit selama 14 hari pemberian ekstrak adalah :

1. Kelompok K (-) = aquabides
2. Kelompok K (+) = glibenklamid
3. Kelompok P1 = 3 mg /35 g BB 0,21 ml
4. Kelompok P2 = 5 mg /35 g BB 0,35 ml
5. Kelompok P3 = 9 mg/ 35 g BB 0,63 ml

### 3.4.2 Pembuatan Suspensi Glibenklamid

Pada manusia dosis glibenklamid yang dipakai berkisar 2,5-5 mg, sehingga untuk diberikan pada mencit harus dikonversi terlebih dahulu. Suspensi glibenklamid 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 aquabides. Penentuan dosis yang 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.

Konversi manusia ke mencit = 0,0026 mg

Dosis glibenklamid pada manusia = 5 mg

Dosis glibenklamid pada mencit = 0,0026 x5

$$= 0,013 \text{ mg/35 g BB mencit}$$

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

Kemudian serbuk glibenklamid yang telah ditimbang sesuai dosis dilarutkan dengan aquabides.

### 3.4.3 Persiapan Hewan Uji

Hewan uji berupa mencit jantan sebanyak 25 ekor, berumur 3-4 bulan dengan rata-rata berat badan 30-35 gram. Mencit diperoleh dari peternak mencit yang ada di daerah Way Halim. Mencit dipelihara atau dirawat 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 seminggu atau 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 Ekstrak Etanol biji Pepaya (*Carica papaya L.*)

Pemberian ekstrak biji pepaya dilakukan dengan cara dicekok (Secara oral) menggunakan spuit yang ujungnya ditumpulkan dan diberi pipa karet kecil. Untuk setiap perlakuan digunakan 5 ekor mencit dengan 5 kali pengulangan. Perlakuan pencekokan ini dilakukan satu kali sehari selama 14 hari dengan pemberian dosis yang berbeda-beda untuk setiap kelompok perlakuan. Menurut Lili (2019) diketahui bahwa dosis ekstrak biji pepaya pada tikus putih yang efektif digunakan dalam penurunan kadar glukosa darah tikus wistar yaitu dosis sebagai berikut:

1. Kelompok Kontrol (-) dengan aquabides
2. Kelompok kontrol (+) diinduksi aloksan diberi glibenklamid
3. Kelompok Dosis 75 mg/200 grBB tikus putih diinduksi aloksan
4. Kelompok Dosis 150 mg/200 grBB tikus putih diinduksi aloksan
5. Kelompok Dosis 300 mg/200 grBB tikus putih diinduksi aloksan

Dosis ini diberikan pada hewan uji tikus putih yang beratnya 5 kali mencit (sekitar +200gr), dikonversi ke berat badan mencit sehingga dosis ekstrak biji pepaya yang digunakan adalah sebagai berikut:

Dosis ekstrak biji pepaya yang digunakan = 75 mg/kg BB

Konversi tikus ke mencit = 0,14

Berat badan tikus yang umum digunakan = 200 g

$$\frac{\text{Berat badan tikus} \times 75 \text{ mg}}{\text{mg } 1000} = \frac{200}{1000 \text{ g}} \times 75$$

$$= 15 \text{ mg BB tikus}$$

$$\text{Kemudian dikonversi ke mencit} = 15 \text{ mg} \times 0,14$$

$$= 3 \text{ mg/kg BB mencit.}$$

Dosis ekstrak biji pepaya yang digunakan = 150 mg/kg BB

Konversi tikus ke mencit = 0,14

Berat badan tikus yang umum digunakan = 200 g

$$\frac{\text{Berat badan tikus} \times 150 \text{ mg}}{1000 \text{ mg}} = \frac{200}{1000 \text{ g}} \times 150$$

$$= 30 \text{ mg BB tikus}$$

$$\text{Kemudian dikonversi ke mencit} = 30 \text{ mg} \times 0,14$$

$$= 5 \text{ mg/kg BB mencit.}$$

Dosis ekstrak biji pepaya yang digunakan = 300 mg/kg BB

Konversi tikus ke mencit = 0,14

Berat badan tikus yang umum digunakan = 200 g

$$\frac{\text{Berat badan tikus} \times 300 \text{ mg}}{1000 \text{ mg}} = \frac{200}{1000 \text{ g}} \times 300$$

$$= 60 \text{ mg BB tikus}$$

Kemudian dikonversi ke mencit = 15 mg x 0,14

= 9 mg/kg BB mencit.

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efektivitas pemberian ekstrak etanol biji pepaya dalam dosis yang diberikan terhadap penurunan kadar glukosa darah. Karena yang digunakan pada penelitian ini memiliki rata-rata berat badan mencit 35 g, maka perhitungan dosis disesuaikan dengan berat badan mencit yang digunakan.

#### **3.4.5 Pengukuran Awal Berat Badan, Kadar Glukosa Darah**

Sebelum melakukan percobaan, sebanyak 25 ekor mencit yang sudah diaklimatisasi selama 7 hari dibagi menjadi 5 kelompok perlakuan. Selanjutnya mencit dipuasakan (tidak diberi makan hanya diberi minum) selama 12 jam, kemudian masing-masing mencit ditimbang berat badannya dan dicatat hasilnya sebagai berat badan awal mencit sebelum perlakuan. Kemudian pengukuran kadar glukosa darah. Darah yang keluar dari luka akibat potongan tadi disentuhkan pada Test Strip. Setelah itu ditunggu sampai alat mengukur kadar glukosa darah secara otomatis menunjukkan nilainya. Angka yang terlihat pada layar lalu dicatat sebagai kadar glukosa darah (mg/dL) awal.

### 3.4.6 Penginduksian Aloksan

Langkah selanjutnya setelah pengukuran berat badan, kadar glukosa awal mencit yaitu penginduksian aloksan. Aloksan yang diinduksikan pada mencit dilakukan agar mencit mengalami hiperglikemia. Dosis aloksan yang digunakan pada mencit untuk membuatnya mengalami hiperglikemia yaitu 160 mg/kgBB. Pemberian aloksan dengan dosis tersebut menurut Nurfitri *et al.*(2018), mampu membuat mencit menjadi hiperglikemi. Proses penginduksian aloksan dilakukan secara subkutan pada bagian tengkuk setelah dilakukannya pengecekan kadar glukosa darah awal mencit. Penginduksian aloksan dilakukan pada kelompok, K (+), P1, P2, dan P3. Untuk kelompok kontrol normal tidak diinduksi aloksan. Aloksan yang digunakan sebelumnya dilarutkan menggunakan 0,3 ml aqua pro injection. Setelah 3 hari dari penginduksian aloksan, kemudian berat badan, kadar gula darah, mencit diukur dan dicatat hasilnya. Mencit dengan kadar glukosa puasa  $\geq 126$  mg/dl termasuk ke dalam kriteria hiperglikemia menurut *International Diabetes Federation*. Mencit yang sudah memenuhi kriteria yang digunakan dalam penelitian. Setelah mencit mengalami hiperglikemia maka mencit diberi perlakuan selama 14 hari.

### 3.4.7 Pemberian Sediaan Per oral

Setelah kelompok mengalami hiperglikemia akibat diinduksi aloksan (selain kelompok kontrol normal). Selanjutnya pada masing-masing kelompok, mencit diberikan perlakuan sediaan per oral. Untuk kelompok kontrol normal dan kelompok kontrol negatif tidak diberi perlakuan hanya diberi makan dan minum standar. Ekstrak biji pepaya diberikan secara peroral satu kali setelah 3 hari pemberian induksi.

Uraian pemberian perlakuan pada penelitian ini adalah sebagai berikut :

1. Kelompok K (-) perlakuan dengan aquabides

2. Kelompok K (+) Diinduksi aloksan, kemudian diberi glibenklamid 0,0227 mg/35 BB.
3. Kelompok P1 Dinduksi aloksan, kemudian diberi ekstrak etanol biji pepaya 3 mg/kgBB.
4. Kelompok P2 Dinduksi aloksan, kemudian diberi ekstrak etanol biji pepaya 5 mg/kgBB.
5. Kelompok P3 Dinduksi aloksan, kemudian diberi ekstrak etanol biji pepaya 9 mg/kgBB.

Setiap pemberian sediaan per oral seperti (ekstrak etanol Biji pepaya, dan suspensi glibenklamid) dilakukan dengan memasukkan larutan ke dalam suntik sonde. Selanjutnya pipa yang ada pada suntik sonde dimasukkan pada mulut mencit hingga mencapai lambung.

#### **3.4.8 Pengukuran Akhir Berat Badan, Kadar Glukosa Darah**

Setelah pemberian perlakuan selama 14 hari selesai, selanjutnya dilakukan pengukuran berat badan, kadar glukosa darah.

1. Pengukuran berat badan mencit. Proses pemeriksaan dilakukan dengan memuaskan mencit (tidak diberi makan hanya diberi minum) selama 12 jam. Kemudian berat badan mencit ditimbang menggunakan timbangan digital.
2. Pengukuran kadar glukosa darah mencit Pengukuran kadar glukosa darah mencit dilakukan dengan cara semua sampel darah diambil dari vena ekor. Ekor mencit dipotong pada bagian ujung ekor dengan gunting yang steril darah yang keluar dari luka akibat potongan tadi disentuhkan pada Test Strip yang telah terpasang pada alat Nesco Multicheck.

### **3.5 Parameter Penelitian**

#### **3.5.1 Rerata Berat Badan Mencit**

Pengukuran berat badan mencit dilakukan sebanyak 3 kali.

Pengukuran pertama yaitu pada hari ke-0 sebelum diinduksi aloksan.

Hal ini dilakukan untuk mengetahui berat badan mencit sebelum mengalami hiperglikemia. Selanjutnya pengukuran kedua dilakukan setelah mencit diinduksi aloksan.

Pengukuran berat badan yang kedua kalinya ini bertujuan untuk mengetahui berat badan mencit setelah diinduksi aloksan sehingga mengalami hiperglikemia apakah berat badan meningkat atau menurun. Terakhir yaitu pengukuran ketiga dilakukan pada saat hari ke-14 setelah mencit diberi perlakuan sediaan per oral. Pengukuran berat badan mencit yang terakhir ini bertujuan untuk mengetahui apakah bahan uji yang diberikan kepada mencit mempengaruhi berat badan hewan uji.

#### **3.5.2 Analisis Kadar Glukosa Darah Mencit**

Pengukuran kadar glukosa darah mencit dilakukan sebanyak 3 kali.

Pengukuran pertama di hari ke-0, yang bertujuan untuk mengetahui kadar glukosa awal mencit sebelum diinduksi aloksan dan diberi perlakuan.

Pengukuran kedua dilakukan setelah mencit diinduksi aloksan, tujuan pengukuran ini untuk mengetahui berhasil atau tidaknya aloksan menjadikan mencit hiperglikemia. Pengukuran ketiga dilakukan setelah 14 hari perlakuan dengan sediaan per oral. Pengukuran ini bertujuan untuk mengetahui hasil akhir. Dari pengukuran kadar glukosa darah yang dapat diketahui ada atau tidaknya penurunan yang terjadi setelah pemberian ekstrak etanol biji pepaya sebagai bahan uji.

### **3.6 Pembedahan Hewan Uji dan Pengambilan Sampel Organ Pankreas**

Pada hari terakhir penelitian, mencit dibedah dengan dianestesi dengan kloroform. Tahap ini dilakukan dengan memasukkan hewan coba ke dalam toples kaca yang sebelumnya sudah diberi kapas yang mengandung kloroform (Putri, 2018). Pembiusan dilakukan satu persatu secara inhalasi dengan dosis kloroform 0,67ml/hewan coba selama 60 detik yang dihitung menggunakan *stopwatch* (Ifada, 2016).

Selanjutnya dilakukan pembedahan pada bagian ventral tubuh mencit secara vertikal. Spesimen dibedah dan diambil bagian pankreas. Pankreas yang telah diambil segera difiksasi dengan larutan formalin 10%.

Perbandingan volume spesimen dengan larutan formalin 1:10 guna mendapatkan hasil fiksasi yang sempurna. Pankreas kemudian dibuat preparat histologi dibawa ke Laboratorium Patologi Balai Penyidikan dan Pengujian Veteriner (BPPV) Regional III Baandar Lampung.

### **3.7 Pembuatan Preparat Histologi Pankreas Mencit**

#### **3.5.1 Histologi Pankreas**

Proses pembuatan preparat histologi pankreas mencit menggunakan pewarnan *Hematoxlyne Eosin* (HE) berdasarkan prosedur kerja (Sari, 2016) adalah dengan metode parafin yaitu mulai dari seleksi bahan, fiksasi, dehidrasi, penjernihan, infiltrasi parafin, *embedding*, pemotongan, penempelan, deparafinasi, pewarnaan, penutupan serta pemberian label.

#### **3.5.2 Teknik Pembuatan Slide**

Metode teknik pembuatan preparat histopatologi menurut bagian Patologi, Anatomi dan Histologi Anatomi FK Unila (Pratami, 2018).

##### **1. Fiksasi**

Fiksasi merupakan suatu usaha untuk mempertahankan komponen sel

agar tidak mudah rusak dan tidak mengalami perubahan struktur. Fiksasi bertujuan untuk mengeraskan jaringan terutama jaringan lunak sehingga memudahkan dalam proses pemotongan blok paraffin (Suryono, 2016). Pankreas yang telah diambil kemudian dicuci dengan larutan NaCl 0,9% kemudian dimasukkan ke dalam larutan formalin 10% pH 7.

## 2. *Trimming*

Proses pengirisan (*trimming*) merupakan tahap yang dilakukan setelah fiksasi, dimana formalin 10% dihilangkan dengan mengguankan air mengalir. Spesimen berupa potongan organ yang dipotong setebal 2-4 mm. Potongan-potongan jaringan tersebut akan dimasukkan ke dalam *embedding cassette*.

## 3. Dehidrasi

Proses ini bertujuan untuk mengeluarkan cairan yang terdapat dalam jaringan yang telah difiksasi sehingga nantinya jaringan diisi dengan parafin atau zat lainnya yang dipakai untuk membuat preparat. Proses ini dilakukan secara bertahap dengan menggunakan larutan alkohol (konsentrasi 70 -100%) sampai jaringan terendam, kemudian dimasukkan ke dalam oven suhu 60°C selama 30 menit. Setelah itu cairan dibuang dan jaringan di keringkan dengan kertas saring. Proses ini dilakukan sebanyak 2 kali. Setelah proses dehidrasi selesai dilanjutkan dengan proses pembersihan (*clearing*) menggunakan larutan xylol:etanol (1:1) selama 30 menit dan larutan xylol selama 40 menit dilakukan sebanyak 2 kali.

## 4. *Embedding*

Setelah melalui proses dehidrasi, jaringan diimpregnasi menggunakan larutan parafin. Jaringan direndam dalam parafin cair pada oven dengan suhu 60°C selama 1 jam. Proses ini dilakukan sebanyak 2 kali. Parafin mempunyai keuntungan titik lebur yang rendah dan jaringan tidak

mudah rapuh. Parafin yang titik lebur rendah biasanya dipakai untuk jaringan embrional. Kemudian jaringan dicetak menggunakan *base mold* (pembuatan blok parafin penanaman jaringan dalam kaset). *Base mold* dipanaskan dengan apibunsen kemudian jaringan dimasukkan dan diisi dengan parafin cair sampai menutupi seluruh permukaan cetakan.

*Embedding cassette* diberi nomor, kemudian dipanaskan dengan api bunsen lalu ditutupkan di atas *base mold* dan dimasukkan ke dalam kulkas sampai dingin. Setelah dingin, dipisahkan *base mold* dan blok jaringan.

#### 5. Pemotongan (*Cutting*)

Proses *cutting* dilakukan dalam ruangan dingin dengan alat mikrotom. Sebelumnya blok terlebih dahulu didinginkan. Pemotongan diawali dengan pemotongan kasar yang selanjutnya dilakukan pemotongan halus dengan ketebalan 4-5  $\mu\text{m}$ . Setelah dipotong, selanjutnya dipilih lembaran potongan yang paling baik, lalu diapungkan di air. Kemudian lembaran jaringan dipindahkan ke dalam *waterbath* dengan suhu 56-58°C selama beberapa detik sampai mengembang sempurna. Selanjutnya jaringan ditempatkan pada objek glass bersih dengan cara menyodok lembaran jaringan tersebut di dalam *waterbath* kemudian diberi nomor. Setelah itu, *objek glass* dikeringkan dan dipanaskan pada inkubator (suhu 45°C) selama 1 jam sampai jaringan melekat sempurna.

#### 6. *Staining*

Setelah jaringan melekat dengan sempurna, selanjutnya dilakukan pewarnaan slide dengan menggunakan teknik pewarnaan *Hematosilin Eosin* (HE). Hasil pewarnaan *Hematoksilin Eosin* inti berwarna biru atau ungu dan sitoplasma berwarna merah muda.

#### 7. *Mounting*

Penetesan bahan mounting dilakukan dengan menggunakan *Entellan* agar preparat dapat bertahan lama dan ditutup dengan

cover glass dan jangan sampai terbentuk gelembung udara pada preparat histologi pankreas saat melakukan proses *mounting*.

### 3.7.1 Pembacaan slide

Pembacaan slide dilakukan dengan memeriksa slide di bawah mikroskop cahaya untuk menunjukkan adanya perubahan struktur histologi pada mencit jantan (*Mus musculus* L.) hipergkemia yang diinduksi aloksan setelah pemberian ekstrak etanol biji pepaya dosis 3 mg/kgBB, 5 mg/kgBB, dan 9 mg/kgBB analisis lebih jauh mengenai struktur histopatologi organ pankreas setelah diberikan perlakuan. penulis ingin mengetahui perbedaan struktur histologi organ pankreas mencit (*Mus musuculus* L.) hiperglikemia yang telah diinduksi aloksan dan telah diterapi dengan ekstrak etanol biji pepaya (*C. papaya* L.).

### 3.7.2 Penilaian Derajat Kerusakan Pankreas (Scoring)

Perbaikan kerusakan pankreas mencit dilihat dengan cara mengamati kerusakan jaringan pada preparat histologi pankreas mencit seluruh kelompok perlakuan, kemudian dilakukan skoring derajat kerusakan berdasarkan penelitian Dharma *et al.* (2015). Selanjutnya data pengamatan luas pulau langerhans dianalisis dengan menghitung luas setiap kelompok perlakuan menggunakan metode gravimetri (Irwan, 2017) dengan menggunakan rumus :

$$\text{Luas Langerhans} = \frac{\text{Bobot replika langerhans pankreas}}{\text{Bobot kertas } 1\text{cm} \times 1\text{cm}} \times 1\text{cm}^2$$

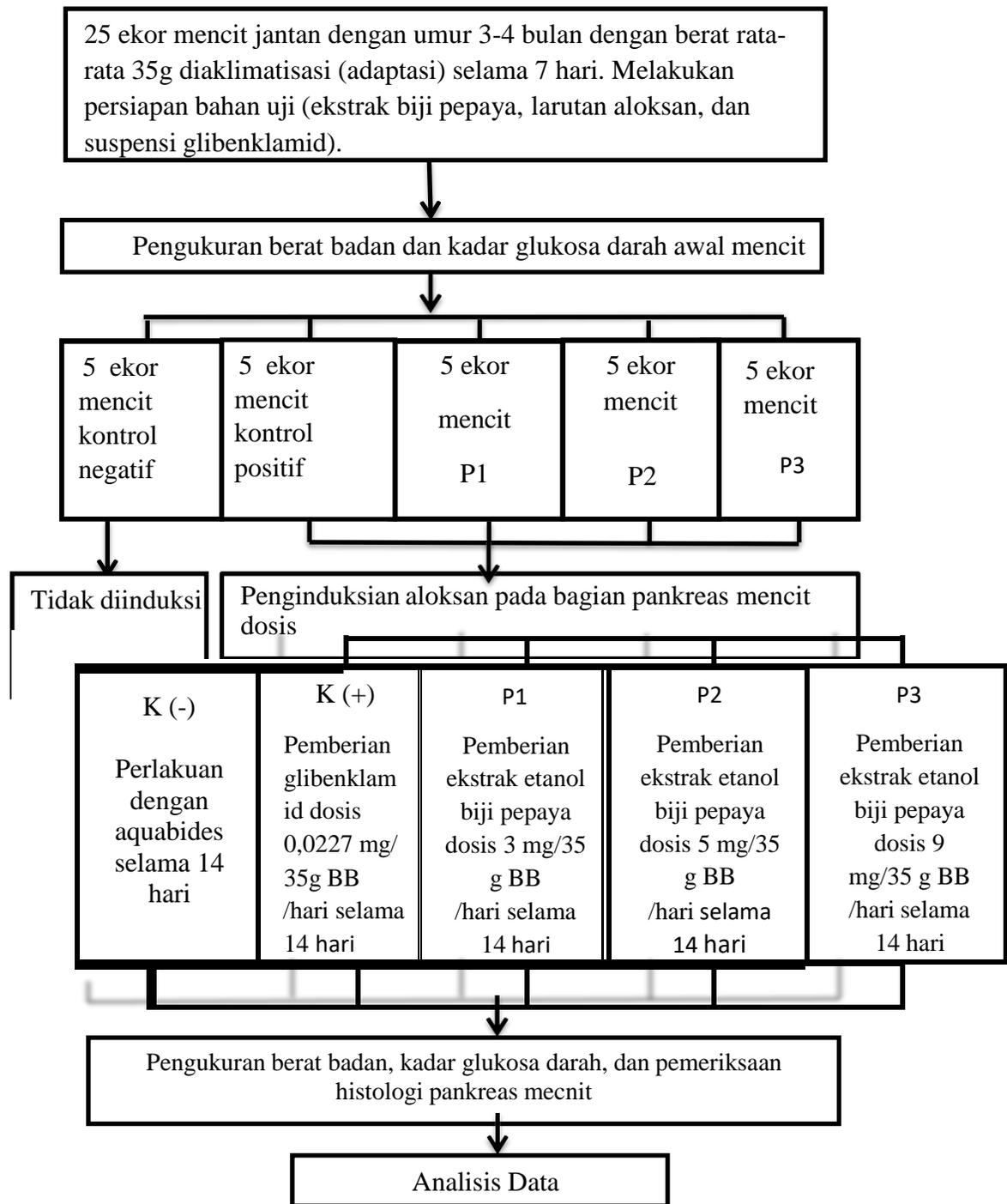
Tabel 1. Penilaian Derajat Kerusakan Sel  $\beta$  Pankreas (*Scoring*)

Skor	Keterangan
0	Tidak ada kerusakan pada sel maupun pada struktur dari pulau langerhans, struktur dan ukuran terlihat normal.
1	$\frac{1}{4}$ total nekrosis sel pankreas, adanya degenerasi sel berupa vakuola sitoplasma.
2	$\frac{1}{2}$ total nekrosis sel pankreas, adanya sel nekrotik dari seluruh lapang pandang, sel $\beta$ mengalami karioleksis (fragmentasi inti).
3	$\frac{3}{4}$ total nekrosis sel pankreas, adanya sel radang pada ruang interstitial pankreas.
4	Nekrosis seluruh sel pankreas.

### 3.8 Analisis Data

Data hasil pengamatan yang didapatkan diuji secara statistik menggunakan SPSS 22 untuk mengetahui ada tidaknya perbedaan raerata kadar glukosa darah mencit dan rerata berat badan mencit, dilanjut dengan uji analisis dengan metode *statistik one way ANOVA (Analysis of Variance)* untuk melihat hubungan antara kelompok perlakuan, dan dengan uji lanjut LSD (*Least Significant Difference*) pada taraf nyata 5% untuk mengetahui perbedaan yang bermakna antar perlakuan, untuk struktur histologi pankreas dapat diamati secara deskriptif.

### 3.9 Diagram Alir Penelitian



Gambar 7. Diagram Alir

## V. KESIMPULAN DAN SARAN

### 5.1 Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian yang telah dilakukan dapat diambil kesimpulan bahwa :

1. Pemberian ekstrak etanol biji pepaya (*Carica papaya* L.) dosis 5 mg/BB dapat secara efektif menurunkan kadar glukosa darah mencit (*Mus musculus* L.) yang diinduksi Aloksan.
2. Pemberian ekstrak etanol biji pepaya dapat memperbaiki kerusakan histologi pankreas mencit (*Mus musculus* L.) yang diinduksi aloksan.

### 5.2 Saran

Untuk memperoleh hasil yang baik, penulis menyarankan :

1. Mengetahui ekstrak etanol biji pepaya terhadap penurunan kadar glukosa darah mencit untuk mendapatkan dosis serta pengaruhnya.
2. Mengetahui efektivitas ekstrak etanol biji pepaya terhadap parameter struktur histologi sel-sel  $\beta$  pankreas.

## DAFTAR PUSTAKA

- Abdelmoary M. A., Ibrahim M. A., Ahmed N. S., and Abdelaziz M. A. 2010. Confirmatory studies on the antioxidant and antidiabetic effect of Quercetin in rats. *Indian Journal of Clinical Biochemistry*: 3(5): 150-152
- Anderson, R.H., Razavi, R. and Taylor, A.M. 2004. Cardiac anatomy revisited. *Journal of Anatomy* 205:159-177.
- Amrah, F. 2018. Perbandingan Konseling Farmasi dan Konseling Islami Terhadap Kualitas Hidup Pasien Diabetes Melitus Tipe 2. *Doctoral dissertation*, Universitas Islam Negeri Alauddin Makassar.
- American Diabetes Association (ADA). 2014. Diagnosis and Classification of Diabetes Melitus. *Diabetes Care*, 37 (1).
- Brownlee, M. 2001. *The Pathobiology of Diabetic Complications Diabetes*. 54: 1615-25 .
- Carolina, R. 2007. Pengaruh Ekstrak Etanol Daun Salam (*Polyanthi folium*) Terhadap Kadar Glukosa Darah Mencit Jantan Galur BALB/C Yang Diinduksi Aloksan. Universitas Surabaya, Surabaya.
- Chang, 2013. Herbal Therapies for Type 2 Diabetes Mellitus :Chemistry, Biology, and Potential Application of Selected Plants and Compounds. *Hindawi Journal*.
- Christy, C. A. D. 2022. Gambaran Histopatologi Pankreas Mencit (*Mus musculus*) Diabetes yang Diinduksi Streptozotocin-Sukrosa dengan Pemberian Ekstrak Biji Pepaya (*Carica papaya L.*) *Doctoral dissertation*, Universitas Kristen Indonesia.
- Cho, N.H. 2018. IDF diabetes atlas: global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. *Diabetes Research and Clinical Practice*.138: 271-81.
- Cowin, E.J. 2008. Handbook of Pathophysiology 3 edition. Lippicontt Williams & Wilkins. USA.

- Dewi, L.R. 2019. Efek Ekstrak Biji Pepaya (*Carica papaya* L.) Terhadap Kadar Glukosa Darah Tikus Putih Jantan (*Rattus norvegicus*) Galur Wistar yang Diinduksi Aloksan. *Doctoral dissertation*, Universitas Muhammadiyah Surakarta.
- Departemen Kesehatan RI. 2001. Keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 1239/MENKES/SK/III/2001 tentang Registrasi dan Praktik Perawat. Depkes RI. Jakarta.
- Departemen Kesehatan. 2008. Pedoman Diabetes Mellitus. Dikjen POM, Direktorat Pengawasan Obat Tradisional. Departemen Pendidikan dan Kebudayaan Direktorat Jendral Pendidikan Dasar. Jakarta.
- Dileep, P., Vankatrshwarlu, E., Reddy, R. K. & S., 2013. Evaluation of Anti Diabetic Activity of (*Carica papaya*) Seeds on Streptozotocin-Induced Type II Diabetic Rats. *Journal of Advance Scientific Research*, 38 – 41.
- Dods, R.F. 1996. Diabetes Mellitus, In *Clinical Chemistry: Theory, Analysis*, Eds, Kaplan 3rd Edition, Mosby Inc, USA. 613-640
- Dyahnugra, A. Ayu, Widjarnako, S. Bambang. 2015. Pemberian Ekstrak Bubuk Simplisia Kulit Manggis (*Garcinia mangostana* L.) Menurunkan Kadar Glukosa Darah Pada Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Strain Wistar Jantan Kondisi Hiperglikemik. *Jurnal Pangan dan Agroindustri*, Vol 3(1): 113-122.
- Fatimah, R.N. 2015. Diabetes Melitus Tipe 2. *J MAJORITY*. 4(5):93-99 .
- Fahri, C.2005, Kadar Glukosa dan Kolesterol Total Darah Tikus Putih (*Rattus norvegicus* L.) Hiperglikemik setelah Pemberian Ekstrak Metanol Akar meniran (*Phyllanthus niruri* L.), *Biofarmasi* 3 (1): 1- 6.
- Ganiswarna, S., 1995, *Farmakologi dan Terapi*, edisi IV, 271-288 dan 800-810, Bagian Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta.
- Goldstein, B. J. 2016. *Type 2 diabetes: principles and practice*. CRC Press.
- Ginting, O. S. B., 2017. Perbandingan Aktivitas Antibakteri Ekstrak Etanol Biji Pepaya (*Carica papaya* L.) dari Dua Varietas terhadap Bakteri *Escherichia coli*. *JURNAL STIKNA (Jurnal Sains, Teknologi, Farmasi & Kesehatan)*.
- Goni, L. R., Wongkar, D., & Ticoalu, S. H.2017. Gambaran makroskopik dan mikroskopik pankreas pada hewan coba postmortem. *eBiomedik*, 5(1).
- Gustaviani, R. 2007. *Diagnosis dan Klasifikasi Diabetes Mellitus*. Dalam: Sudoyono AW, Setiyohadi B, Alwi I, Simadibrata M, Setiati S. *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam*. Edisi IV. Jilid III. Jakarta: Pusat Penerbitan Departemen Ilmu Penyakit Dalam FKUI : 1857-1859.

- Gustaviani, R. 2006. *Diagnosis dan Klasifikasi Diabetes Melitus*. Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam. Edisi ke-IV. Interna Publishing FKU. Jakarta. 1879-1881.
- Gutierrez, R.M.P.G. 2016. Antidiabetic Andantioxidant Properties, and  $\alpha$ -amylase and  $\alpha$ -glucosidase Inhibition Effects of Triterpene Saponins from *Piper auritum*. *Biotechnol*, 25(1):229-239.
- Johnson, O. R., Samuel, S., Elnathan, W. D. & John, M. H., 2015. Biochemical effect of Aqueous *Carica papaya* Seed and Leaf Extracts on Serum Biochemistry of Alloxan Induced Diabetic Rats. *IOSR Journal of Pharmacy and Biological Sciences*, 10(1) : 18 - 22.
- Hasanah, U. 2013. Insulin Sebagai Pengatur Kadar Gula Darah. *Jurnal Keluarga Sehat Sejahtera*, 11(2).
- Himmah, S. C. 2020. Pengaruh pola makan dan aktivitas fisik terhadap penurunan kadar gula darah pada pasien diabetes melitus tipe 2 di Klinik Aulia Jombang Doctoral dissertation, Universitas Muhammadiyah Surabaya.
- Integrated Taxonomic Information System (ITIS)*, 2011. Klasifikasi of (*Carica papaya* L.) [www.ITIS.com](http://www.ITIS.com). 17/11/2023 Pukul 20.31.
- Internasional Diabetes Federation. 2015. IDF Diabetes Atlas. *Internasional Diabetes Federation*.
- Kamil, J. 1986. *Teknologi Benih*. Angkasa. Padang.
- Kementerian Kesehatan RI, 2015. *infodation (Pusat Data dan Informasi Kesehatan RI)*, Jakarta.
- Kinanti, A. P. 2023. Uji Aktivitas Anti diabetes Ekstrak Etanol Daun Ganitri (*Elaeocarpus ganitrus* Roxb.) Pada Tikus Wistar Jantan (*Rattus norvegicus*) Yang Diinduksi Streptozotocin. *JPSCR: Journal of Pharmaceutical Science and Clinical Research*, 8(1) : 139-151.
- Nadhiroh, Z. 2018. Efek Ekstrak Etanol Daun Jeruju (*Achanthus ilicifolius* L.) Daun Yakon (*Smallanthus sonchifolius* (Poepp. & Endl.) H. Rob) dan Taurin Terhadap Antidiabetes dan Jumlah Spermatozoa Mencit Jantan yang Diinduksi Aloksan. [Skripsi]. Lampung: Universitas Lampung.
- Nelson, R.W. 2010. Canine Diabetes Mellitus. *Textbook of Veterinary Internal Medicine*, 7(5): 241-244.
- Nurrahmi, U. 2012. *Stop Diabetes*. Familia. Yogyakarta.
- Lavle, N., Shukla, P. & Panchal, A., 2016. Role of Flavonoids and Saponins in the Treatment of Diabetes Mellitus. *Journal of Pharmaceutical Science and Bioscientific Research*, 6 (4) : 535-541.

- Lajuck, P. 2012. Ekstrak Daun Salam (*Eugenia Poliantha*) Lebih Efektif Menurunkan Kadar Kolesterol Total Dan LDL Dibandingkan Statin Pada 73 Penderita Dislipidemia. (Tesis). Program Studi Biomedik. Universitas Udayana.
- Larasati, D., Nurcahyani, N., Sutyarso., dan Busman, H. 2020. Pengaruh Ekstrak Etanol Daun Sukun (*Artocarpus altilis* (Park.) Fosberg) terhadap Populasi Sel Spermatogenik, Diameter dan Tebal Epitel Tubulus Seminiferus Mencit (*Mus musculus* L.) yang Diinduksi Aloksan. *Prosiding Seminar Nasional Perhimpunan Biologi Indonesia*: 141-154.
- Largaye, J. 2012. Case Study: New-Onset Diabetes: How to Tell the Difference Between Type 1 and Type 2 Diabetes. *Clin Diabetes*, 30 (1): 25-26.
- Lenzen, S. 2008. *The mechanisms of alloxan- and streptozotocin-induced diabetes. Diabetologia*. 51(2): 216–226.
- Lili, 2019. Efek Ekstrak Biji Pepaya (*Carica papaya* L.) Terhadap Kadar Glukosa Darah Tikus Putih Jantan (*Rattus norvegicus*) Galur Wistar yang Diinduksi Aloksan. Universitas Muhammadiyah Surakarta.
- Madihah, A. F., dan Gani, Y. Y. 2016. Kadar Glukosa Darah dan Gambaran Histologis Pankreas Mencit (*Mus musculus* L.) yang Diinduksi Aloksan Setelah Perlakuan Ekstrak Rimpang Temu Mangga (*Curcuma mangga* Val.). *Jurnal Biologi*, 20(2) : 64-8.
- Manasika, A. 2014. Uji Aktivitas Antidiabetes Ekstrak Etanol Daun Kemangi (*Ocimum basilicum* L.) Pada Mencit Jantan Galur Balb-C Yang Diinduksi Aloksan. (Skripsi). Fakultas Farmasi Universitas Jember. Jember. Hal 9.
- Mansjoer, A., Triyanti, K., Savitri, R., Wardhani, W.I. dan Setiowulan, W. 2007. *Kapita Selekta Kedokteran*. Edisi 3, Jilid 1. Media Aesculapius Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia. Jakarta : 580-8.
- Maulana, M. 2009. *Mengenal Diabetes Melitus*. Kata Hati. Yogyakarta.
- Mirotoneng, G. S., Kairupan, C. F., and Durry, M. F. 2019. Gambaran Mikroskopik Endokrin Pankreas pada Tikus Wistar yang Diberikan Sukrosa Dosis Bertingkat. *eBiomedik*, 7(2).
- Muhsi, A.M. A., Samsuri, N.LE. Setiasih, and I.K. Berata 2020. Kerusakan Secara Histopatologi Otot Jantung Tikus Putih Akibat Pemberian Tambahan Ragi Tape dalam Pakan. *Indonesia Medicus Veterinus*, 9(6): 920-929.
- Oliveira, T. 2008. Hypolipidemic Effect of Flavonoids and Cholestyramine in Rats. *Latin American Journal of Pharmacy*. 2007;26(3):407-410.

- Prameswari, O. M. 2014. Uji Efek Ekstrak Air Daun Pandan Wangi Terhadap Penurunan Kadar Glukosa Darah dan Histopatologi Tikus Diabetes Mellitus. 2(2) : 16 - 27.
- Pratami Dwi, 2018. Histologi tubulus seminiferous mencit (*Mus musculus L.*) setelah pemberian ekstrak biji pepaya (*Carica papaya L.*).
- Paramesti, N. N. 2014. Efektifitas Ekstrak Biji Pepaya (*Carica papaya L.*) Sebagai Anti Bakteri Terhadap Bakteri *Escherichia coli*.
- Rahayu, S. & Tjitraresmi, A., 2016. Review Artikel : Tanaman Pepaya (*Carica papaya L.*). Farmaka, 14 (1) 1 - 12.
- Rahman dan Wati. 2016. Etikasi Diri, Kepatuhan , Dan Kualitas Hidup Pasien Diabetes Melitus Tipe 2. Jurnal Pustaka Kesehatan. 5(1).
- Riskana, T. 1999. Pengaruh Kafein Terhadap Peningkatan kadar Asam Urat Pada Darah Mencit. Tugas Akhir Tidak Diterbitkan. Program S1 Fakultas Malang: Kedokteran. Unibraw.
- Rohilla, A. and Ali, S. 2012. Alloxan Induced Diabetes : Mechanism and Effects. *International Journal of Research in Pharmaceutical and Biomedical Science*.3(2): 819-820.
- Rohilla, A. A. Shahjad. 2012. Alloxan Induced Diabetic: Mekanisme and Effect. *Internasional Journal of Reaserch in Pharmaceutical and Biomedical Science*, 3: 819-823.
- Sa`adah, H. & Nurhasnawati, H. 2015. Perbandingan pelarut etanol dan air pada pembuatan ekstrak umbi bawang Tiwai (*Eleutherine americana Merr.*) menggunakan metode maserasi, 1(2), 149–153.
- Setiadi, E., Peniati, E., dan Susanti, R. S. R. 2020. Pengaruh Ekstrak Kulit Lidah Buaya Terhadap Kadar Gula Darah Dan Gambaran Histopatologi Pankreas Tikus Yang Diinduksi Aloksan. *Life Science*, 9(2): 171-185.
- Smith.B.J.B dan S. Mangkoewidioio. 1998. Pemeliharaan Pembiakan dan Penggunaan Hewan Percobaan di Dearah Tropis Universitas Indonesia. Jakarta.
- Sukadana.I.M., S.R. Santi, dan N. K. Juliarti. 2008. Aktivitas Antibakteri Senyawa Golongan Triterpenoid Dari Biji Pepaya (*Carica papaya L.*). Jurusan Kimia FMIPA Universitas Udayana, Bukit Jimbaran Bali.
- Sumarmin, R. 2018. Pengaruh Ekstrak Kulit Buah Manggis (*Garcinia mangostana L.*) terhadap Histologis Pankreas Mencit (*Mus musculus L. Swiss Webster*) yang Diinduksi Sukrosa. EKSAKTA: Berkala Ilmiah Bidang MIPA, 19(1): 100-112.

- Suryono, A dan Musyarifah, Z. 2016. Proses Fiksasi pada Pemeriksaan Histopatologik. *Jurnal Kesehatan Andalas*, 7(3): 443-453.
- Szkudelski, T. 2001. *The Mechanism of Alloxan and Streptozotocin Action in  $\beta$  Cells of the Rat Pancreas*. *Phyistol.Res*, 50(6): 536-546.
- Somala, L. 2006. Sifat Reproduksi Mencit (*Mus musculus* L.) Betina yang Mendapat Pakan Tambahan Kemangi (*Ocimum basilicum*) kering Skripsi. Program Studi Teknologi Produksi Ternak Fakultas Peternakan, Institut Pertanian Bogor.
- Uray, A. D. 2009. Profil Sel  $\beta$  Pulau Langerhans Jaringan Pankreas Tikus Diabetes Mellitus Yang Diberi *Virgin Coconut Oil* (VCO). Skripsi. Fakultas Kedokteran Hewan, Institut Pertanian Bogor, Bogor.
- Utami. 2004. Tanaman Obat untuk Mengatasi Diabetes Melitus. Agromedia Pustaka. Jakarta.
- WHO 2007 Risk factor blood preasure World. *Health Organization*
- Zatalia, 2013. The role of antioxidants in the pathophysiology, complications, and management of diabetes mellitus. *Acta medica Indonesiana*, 45(2), 141-147.