

**EFEK EKSTRAK ETANOL BUNGA TELANG (*Clitoria ternatea*)  
TERHADAP HISTOPATOLOGI GINJAL DAN GULA DARAH  
PADA TIKUS PUTIH (*Rattus norvegicus*) GALUR SPRAGUE-  
DAWLEY MODEL DIABETES MELITUS**

**(Skripsi)**

**Oleh**

**DIMAS RIFQI ATHALLAH**



**FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS LAMPUNG  
BANDAR LAMPUNG  
2025**

**EFEK EKSTRAK ETANOL BUNGA TELANG (*Clitoria ternatea*)  
TERHADAP HISTOPATOLOGI GINJAL DAN GULA DARAH  
PADA TIKUS PUTIH (*Rattus norvegicus*) GALUR SPRAGUE-  
DAWLEY MODEL DIABETES MELITUS**

**Oleh**

**DIMAS RIFQI ATHALLAH**

**Skripsi**

Sebagai Salah Satu Syarat untuk Memperoleh Gelar

**SARJANA KEDOKTERAN**

Pada

Jurusan Pendidikan Dokter

Fakultas Kedokteran Universitas Lampung



**FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS LAMPUNG  
BANDAR LAMPUNG  
2025**

Judul Sripsi : **EFEK EKSTRAK ETANOL BUNGA TELANG  
(*Clitoria ternatea*) TERHADAP  
HISTOPATOLOGI GINJAL DAN GULA  
DARAH PADA TIKUS PUTIH (*Rattus  
norvegicus*) GALUR SPRAGUE-DAWLEY  
MODEL DIABETES MELITUS**

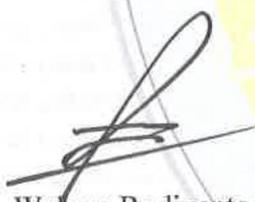
Nama Mahasiswa : **Dimas Rifqi Athallah**

No. Pokok Mahasiswa : 2158011036

Program Studi : Pendidikan Dokter

Fakultas : Kedokteran



  
dr. Wahyu Rudiyanto, M.Kes., Sp. KKLKLP  
NIP 197610292003121002

  
Sofyan Musyabiq W., S.Gz., M.Gz  
NIP 198707132022031006

2. Dekan Fakultas Kedokteran



  
Dr. dr. Evi Kurniawaty, S. Ked., M.Sc.  
NIP 197601202003122001

**MENGESAHKAN**

**1. Tim Penguji**

**Ketua** : dr. Waluyo Rudiyanto, M.Kes., Sp. KKL



**Sekretaris** : Sofyan Musyabiq W., S.Gz., M.Gz



**Penguji  
Bukan Pembimbing** : Dr. dr. Dian Isti Angraini, S.Ked., M.P.H,  
Sp. KKL, FISPH, FISCM



**2. Dekan Fakultas Kedokteran**

**Dr. dr. Evi Kurniaway, S. Ked., M.Sc.**  
NIP 197601202003122001



Tanggal Lulus Ujian Skripsi: 17 Januari 2025

## LEMBAR PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan bahwa:

1. Skripsi dengan judul "**EFEK EKSTRAK ETANOL BUNGA TELANG (*Clitoria ternatea*) TERHADAP HISTOPATOLOGI GINJAL DAN GULA DARAH PADA TIKUS PUTIH (*Rattus norvegicus*) GALUR SPRAGUE-DAWLEY MODEL DIABETES MELITUS**" adalah hasil karya saya sendiri dan tidak melakukan penjiplakan atas karya penulis lain dengan cara tidak sesuai tata etika ilmiah yang berlaku dalam akademik atau yang dimaksud dengan plagiarisme.
2. Hak intelektual atas karya ilmiah ini diserahkan sepenuhnya kepada Universitas Lampung.

Atas pernyataan ini, apabila dikemudian hari ditemukan adanya ketidakbenaran saya bersedia, saya bersedia menanggung akibat dan sanksi yang diberikan kepada saya.

Bandar Lampung, 17 Januari 2025

Pembuat Pernyataan



**Dimas Rifqi Athallah**

## **RIWAYAT HIDUP**

Penulis lahir di Bandar Lampung pada 1 Januari 2003, merupakan anak pertama dari tiga bersaudara, putra dari Bapak Ewon Gunawan dan Ibu Dian Kartika Dewi.

Menempuh pendidikan Taman Kanak-kanak (TK) di TK Tunas Mekar Indonesia pada tahun 2007-2009, Sekolah Dasar (SD) di SD Tunas Mekar Indonesia 2009-2015, Sekolah Menengah Pertama (SMP) di SMP Ar Raihan *Islamic High School* pada tahun 2015-2018, dan Sekolah Menengah Atas (SMA) di SMA Ar Raihan *Islamic High School* Bandar Lampung pada tahun 2018-2021.

Pada tahun 2021, penulis diterima sebagai mahasiswa Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Lampung melalui jalur Seleksi Mandiri Masuk Perguruan Tinggi Negeri Wilayah Barat (SMMPTN Barat). Selama menjadi mahasiswa, penulis aktif dalam berorganisasi dan terdaftar menjadi Kepala Departemen Kemedian Forum Studi Islam (FSI) Ibnu Sina FK Unila periode 2022-2023.

## SANWACANA

Alhamdulillah, segala puji dan syukur penulis panjatkan kehadirat Allah SWT, Tuhan Yang Maha Pengasih dan Maha Penyayang. Atas berkat limpahan rahmat-Nya penulis dapat menyelesaikan skripsi ini. Shalawat dan salam semoga senantiasa tercurah kepada baginda Rasulullah Muhammad SAW, beserta keluarganya, para sahabatnya, dan umatnya.

Skripsi dengan judul **“EFEK EKSTRAK ETANOL BUNGA TELANG (*Clitoria ternatea*) TERHADAP HISTOPATOLOGI GINJAL DAN GULA DARAH PADA TIKUS PUTIH (*Rattus norvegicus*) GALUR SPRAGUE-DAWLEY MODEL DIABETES MELITUS”** merupakan salah satu syarat untuk memperoleh gelar Sarjana Kedokteran di Fakultas Kedokteran Universitas Lampung.

Ucapan terimakasih penulis ucapkan kepada semua pihak yang baik secara langsung maupun tak langsung berperan dengan memberikan dukungan, bimbingan, kritik, dan saran sehingga skripsi ini dapat terselesaikan, antara lain kepada:

1. Prof. Dr. Ir. Lusmeilia Afriyani, DEA., IPM., selaku Rektor Universitas Lampung;

2. Dr. dr. Evi Kurniawaty, S.Ked., M.Sc., selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Lampung;
3. dr. Waluyo Rudiyanto, M.Kes., Sp. KKLP., selaku Pembimbing I atas kesediannya meluangkan waktu, memberikan bimbingan, saran, dan dorongan selama penyelesaian skripsi ini;
4. Pak Sofyan Musyabiq Wijaya, S.Gz., M.Gz., selaku Pembimbing II atas saran, dukungan, ketersediaan waktu, serta bimbingannya selama penyelesaian skripsi ini;
5. Dr. dr. Dian Isti Angraini, S.Ked., M.P.H, Sp. KKLP, FISPH, FISCAM, selaku Penguji Utama pada ujian skripsi ini yang telah memberikan kritik dan saran yang bersifat membangun, sekaligus membimbing selama penyelesaian skripsi ini;
6. dr. Maya Ganda Ratna, M.Biomed., selaku Pembimbing Akademik selama penulis menjalankan studi di Fakultas Kedokteran Universitas Lampung;
7. Seluruh dosen dan staf karyawan Fakultas Kedokteran Universitas Lampung yang telah berjasa selama ini;
8. Kedua orang tua tercinta, Mama Ika dan Papa Ewon, yang senantiasa memanjatkan doa kepada Allah SWT demi kesuksesan penulis serta selalu memberikan dukungan dan motivasi, bersama Diva dan Daffa, adik-adik yang kehadirannya menjadi sumber inspirasi untuk terus maju dan berjuang hingga mencapai tahap ini;
9. Aziza Regina Kinasih I, yang selalu ada dengan dukungan, perhatian, dan pengertiannya, menjadikan setiap langkah penulis terasa lebih ringan hingga akhir perjalanan skripsi ini;

10. Teman-teman seperbimbingan: Rafi, Nazla, Irsyad, dan Ara, yang senantiasa berbagi semangat, ide, dan dukungan sepanjang penelitian ini;
11. Mas Anggi, yang berperan sebagai penjaga *Animal House* dan turut membantu kelancaran penelitian ini hingga selesai;
12. 17Euron, terima kasih telah menjadi tempat penulis berbagi cerita dan keluh kesah di awal perjalanan perkuliahan, serta atas dukungan yang diberikan selama tiga tahun terakhir;
13. Zania dan Vian, sahabat luar biasa yang selalu ada sejak SD, tempat berbagi cerita dan semangat di setiap tantangan perjalanan hidup;
14. Semua pihak yang baik secara langsung maupun tidak langsung turut membantu dalam penyelesaian skripsi ini.

Penulis berharap semoga jasa pihak-pihak yang telah memberikan dukungan dan bantuan kepada penulis selama ini akan mendapat balasan kebaikan dari Allah SWT.

Penulis menyadari bahwa masih banyak kekurangan dan kesalahan dalam skripsi ini, akan tetapi penulis berharap semoga skripsi ini dapat bermanfaat bagi kita semua.

Bandarlampung, 17 Januari 2025

Penulis,

**Dimas Rifqi Athallah.**

Alhamdulillah

Tulisan ini saya persembahkan untuk Mama, Papa,  
dan kedua adik, Diva dan Daffa. Semoga Allah SWT  
selalu melindungi dan memberikan mereka  
kebahagiaan baik di dunia maupun akhirat.

## ABSTRACT

### THE EFFECT OF ETHANOLIC EXTRACT OF BUTTERFLY PEA FLOWER (*Clitoria ternatea*) ON KIDNEY HISTOPATHOLOGY AND BLOOD SUGAR OF SPRAGUE-DAWLEY RATS (*Rattus norvegicus*) AS A DIABETES MELLITUS MODEL

By

DIMAS RIFQI ATHALLAH

**Background:** Diabetes mellitus is a chronic disease that can lead to complications such as diabetic nephropathy. Bioactive compounds such as flavonoids, alkaloids, saponins, and tannins are known to have antioxidant and antidiabetic potential. This study aimed to evaluate the effect of ethanol extract of butterfly pea flower on kidney histopathology and blood glucose levels in diabetic rats.

**Methods:** A true experimental study with a post-test only control group design was conducted using five groups of rats: normal (KN), negative control (K-), and three treatment groups receiving butterfly pea flower extract at doses of 200, 400, and 800 mg/kgBW. Diabetes was induced in K- and treatment groups using alloxan at 140 mg/kgBW. The extract was administered for 28 days, with blood glucose levels measured on days 1, 7, 14, 21, and 28. Kidney histopathology was evaluated under a microscope at 400x magnification across five fields of view.

**Results:** The 800 mg/kgBW dose showed the most significant improvement in kidney histopathology and reduction in blood glucose levels compared to the negative control group. One-way ANOVA analysis ( $p < 0.05$ ) confirmed significant improvements in all treatment groups, with the best results at 800 mg/kgBW.

**Conclusion:** The ethanol extract of butterfly pea flower has the potential to repair kidney damage and act as an antidiabetic agent.

**Keywords:** *Clitoria ternatea*, *Diabetes mellitus*, Kidney histopathology.

## ABSTRAK

### EFEK EKSTRAK ETANOL BUNGA TELANG (*Clitoria ternatea*) TERHADAP HISTOPATOLOGI GINJAL DAN GULA DARAH PADA TIKUS PUTIH (*Rattus norvegicus*) GALUR SPRAGUE- DAWLEY MODEL DIABETES MELITUS

Oleh

DIMAS RIFQI ATHALLAH

**Latar belakang:** Diabetes melitus merupakan penyakit kronis yang dapat menyebabkan komplikasi nefropati diabetik. Senyawa bioaktif seperti flavonoid, alkaloid, saponin, dan tanin diketahui memiliki potensi sebagai antioksidan dan antidiabetes. Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi efek ekstrak etanol bunga telang terhadap histopatologi ginjal dan kadar gula darah pada tikus model diabetes melitus.

**Metode penelitian:** Penelitian *true experimental* dengan desain *post-test only control group* ini menggunakan lima kelompok: normal (KN), kontrol negatif (K-), dan tiga kelompok perlakuan (dosis ekstrak bunga telang 200, 400, dan 800 mg/kgBB). Tikus pada kelompok K- dan perlakuan diinduksi aloksan 140 mg/kgBB untuk menyebabkan diabetes melitus. Perlakuan ekstrak bunga telang dilakukan selama 28 hari, dengan pengukuran kadar gula darah pada hari ke-1, 7, 14, 21, dan 28. Setelah perlakuan, preparat histopatologi ginjal dievaluasi menggunakan mikroskop dengan perbesaran 400x pada lima lapang pandang.

**Hasil penelitian:** Dosis ekstrak etanol bunga telang 800 mg/kgBB memberikan hasil paling signifikan dalam memperbaiki histopatologi ginjal dan menurunkan kadar gula darah dibandingkan kelompok kontrol negatif. Analisis statistik *one-way ANOVA* ( $p < 0,05$ ) menunjukkan perbaikan histopatologi ginjal dan penurunan gula darah yang signifikan pada semua kelompok perlakuan, dengan hasil terbaik pada dosis 800 mg/kgBB.

**Simpulan:** Ekstrak etanol bunga telang memiliki efek memperbaiki kerusakan ginjal dan potensi sebagai antidiabetes.

**Kata Kunci:** *Clitoria ternatea*, Diabetes melitus, Histopatologi ginjal.

## DAFTAR ISI

	<b>Halaman</b>
<b>DAFTAR ISI</b> .....	<b>i</b>
<b>DAFTAR TABEL</b> .....	<b>iv</b>
<b>DAFTAR GAMBAR</b> .....	<b>v</b>
<b>BAB I PENDAHULUAN</b> .....	<b>1</b>
1.1. Latar Belakang .....	1
1.2. Rumusan Masalah .....	6
1.3. Tujuan Penelitian.....	6
1.4. Manfaat Penelitian.....	6
1.4.1 Bagi Peneliti .....	6
1.4.2 Bagi Pembaca.....	6
1.4.3 Bagi Institusi .....	7
<b>BAB II TINJAUAN PUSTAKA</b> .....	<b>8</b>
2.1. Ginjal.....	8
2.1.1 Anatomi Ginjal.....	8
2.1.2 Fisiologi Ginjal.....	10
2.1.3 Histologi Ginjal .....	11
2.2. Diabetes Melitus.....	14
2.2.1 Definisi Diabetes Melitus.....	14
2.2.2 Karakteristik Diabetes Melitus.....	15
2.2.3 Patofisiologi Diabetes Melitus .....	16

2.2.4	Komplikasi Diabetes Melitus .....	18
2.3.	Nefropati Diabetik.....	19
2.4.	Bunga Telang ( <i>Clitoria ternatea</i> ).....	25
2.4.1	Deskripsi dan Klasifikasi Bunga Telang ( <i>C. ternatea</i> ) .....	25
2.4.2	Komponen Aktif pada Bunga Telang ( <i>C. ternatea</i> ).....	27
2.4.3	Aktivitas Farmakologis Bunga Telang ( <i>C. ternatea</i> ) pada Hewan .....	31
2.4.4	Manfaat Nutrasetikal dan Efek Diuretik Bunga Telang ( <i>C. ternatea</i> ) .....	32
2.4.5	Efek Ekstrak Bunga Telang ( <i>C. ternatea</i> ) pada Histopatologi Ginjal Tikus Putih ( <i>R. norvegicus</i> ) dengan Diabetes Melitus.....	33
2.4.6	Ekstraksi dan Rendemen .....	35
2.5.	Tikus Putih ( <i>R. norvegicus</i> ).....	38
2.5.1	Deskripsi dan Klasifikasi Tikus Putih ( <i>R. norvegicus</i> ) .....	38
2.5.2	Strain Sprague-Dawley .....	40
2.5.3	Histologi Ginjal Tikus Putih ( <i>R. norvegicus</i> ).....	41
2.6.	Aloksan.....	42
2.7.	Kerangka Teori.....	43
2.8.	Kerangka Konsep .....	47
2.9.	Hipotesis.....	47
<b>BAB III</b>	<b>METODE .....</b>	<b>48</b>
3.1.	Metode Penelitian.....	48
3.2.	Tempat dan Waktu Penelitian .....	48
3.2.1	Tempat Penelitian.....	48
3.2.2	Waktu Penelitian .....	48
3.3.	Populasi dan Sampel Penelitian .....	49
3.3.1	Populasi Penelitian .....	49
3.3.2	Sampel Penelitian .....	49
3.3.3	Teknik Sampling .....	50

3.4. Kriteria Sampel.....	52
3.4.1 Kriteria Inklusi .....	52
3.4.2 Kriteria Eksklusi.....	52
3.5. Variabel Penelitian .....	52
3.5.1 Variabel Bebas .....	52
3.5.2 Variabel Terikat.....	52
3.6. Definisi Operasional.....	53
3.7. Alat dan Bahan Penelitian .....	53
3.8. Prosedur Penelitian.....	54
3.8.1 Determinasi Tumbuhan .....	54
3.8.2 Pembuatan Ekstrak .....	54
3.8.3 Penentuan Dosis Ekstrak Bunga Telang ( <i>C. ternatea</i> ).....	55
3.8.4 Penentuan dan Pemberian Dosis Aloksan .....	55
3.8.5 Persiapan Hewan Uji .....	56
3.8.6 Pengambilan Darah Hewan Uji .....	57
3.8.7 Pengambilan Organ Ginjal .....	58
3.8.8 Pembuatan Preparat Histologi Ginjal .....	58
3.8.9 Pengamatan Preparat Histopatologi Ginjal .....	60
3.9. Pengelolaan Tikus Pasca Penelitian .....	61
3.10. Alur Penelitian.....	62
3.11 Analisis Data .....	63
3.12 Etika Penelitian.....	63
<b>BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN .....</b>	<b>64</b>
4.1. Hasil Penelitian.....	64
4.2. Analisis Analisis Histopatologi Skor Kerusakan Ginjal Tikus .....	71
4.3. Analisis Data Gula Darah Tikus.....	72
4.4. Pembahasan .....	74

4.5. Keterbatasan .....	86
<b>BAB V SIMPULAN DAN SARAN.....</b>	<b>88</b>
5.1. Simpulan.....	88
5.2. Saran .....	88
<b>DAFTAR PUSTAKA .....</b>	<b>90</b>
<b>LAMPIRAN.....</b>	<b>97</b>

**DAFTAR TABEL**

	<b>Halaman</b>
Tabel 1 Skoring Kerusakan Ginjal.....	21
Tabel 2 Skrining Fitokimia Simplisia <i>C. ternatea</i> .....	30
Tabel 3 Definisi Operasional .....	53
Tabel 4 Hasil Uji Fitokimia Ekstrak Bunga Telang ( <i>C. ternatea</i> ).....	65
Tabel 5 Rerata Kadar Glukosa Darah .....	66
Tabel 6 Skor Kerusakan Ginjal.....	70
Tabel 7 Hasil Uji Normalitas Skor Kerusakan Ginjal Tikus.....	71
Tabel 8 Hasil Uji Post Hoc LSD Skor Kerusakan Ginjal Tikus .....	72
Tabel 9 Hasil Uji Normalitas Data Gula Darah Tikus .....	73
Tabel 10 Hasil Uji Post Hoc LSD Data Gula Darah Tikus.....	74

**DAFTAR GAMBAR**

<b>Gambar</b>	<b>Halaman</b>
Gambar 1 Susunan Umum Ginjal .....	10
Gambar 2 Histologi Korteks Ginjal .....	13
Gambar 3 Histologis Ginjal Normal dan Ginjal yang Mengalami Kerusakan ...	21
Gambar 4 Bunga Telang ( <i>C. ternatea</i> ).....	27
Gambar 5 Tikus Putih Galur Sprague-Dawley .....	41
Gambar 6 Histologi Ginjal Tikus Kontrol .....	41
Gambar 7 Histologi Ginjal Tikus Toksik.....	42
Gambar 8 Kerangka Teori.....	46
Gambar 9 Kerangka Konsep .....	47
Gambar 10 Teknik Sampling .....	51
Gambar 11 Alur Penelitian.....	62
Gambar 12 Histopatologi Ginjal Tikus KN Perbesaran 400x.....	67
Gambar 13 Histopatologi Ginjal Tikus K(-) Perbesaran 400x .....	67
Gambar 14 Histopatologi Ginjal Tikus P1 Perbesaran 400x .....	68
Gambar 15 Histopatologi Ginjal Tikus P2 Perbesaran 400x .....	69
Gambar 16 Histopatologi Ginjal Tikus P3 Perbesaran 400x .....	69

# **BAB I**

## **PENDAHULUAN**

### **1.1 Latar Belakang**

Diabetes melitus (DM) adalah penyakit metabolik kronis yang ditandai oleh kadar glukosa darah yang tinggi atau hiperglikemia yang berlangsung dalam jangka waktu lama. Penyakit ini disebabkan oleh kekurangan insulin dalam tubuh (DM Tipe 1), resistensi insulin serta defisiensi insulin (DM Tipe 2), hormon kehamilan yang mengurangi efektivitas insulin dalam tubuh (DM Gestasional), atau disebabkan oleh kerusakan sel-sel beta pankreas yang menghasilkan insulin (DM Tipe Lain). Pada umumnya, DM tipe 2 memiliki prevalensi yang lebih tinggi dibandingkan dengan DM tipe 1. Faktor-faktor risiko yang dapat memicu kemunculan DM antara lain kegemukan, kurang olahraga, faktor genetik, faktor usia, dan faktor etnis. Komplikasi yang sering terjadi akibat diabetes melitus adalah kerusakan organ, termasuk ginjal. Kerusakan ginjal pada penderita diabetes melitus disebut nefropati diabetik (Decroli, 2019).

Insidensi global diabetes melitus telah meningkat dari 463 juta pada tahun 2019, menjadi 537 juta individu atau sekitar 10,5% dari populasi dunia berusia 20-79 tahun pada tahun 2021, dan diperkirakan akan meningkat menjadi 783 juta orang dewasa atau 12,2% dari populasi dunia berusia 20-79 tahun pada tahun 2045. Diabetes melitus tipe 2 adalah jenis yang paling umum, mencakup sekitar 90-95% dari semua kasus. Indonesia menempati peringkat ke lima paling banyak penderita diabetes di dunia pada tahun 2021 bersama dengan China, India, Pakistan, dan Amerika Serikat, dengan estimasi penderita diabetes berusia antara usia 20 sampai dengan 79 tahun berjumlah

19,5 juta penderita. Indonesia diperkirakan juga akan menyentuh angka 28,6 juta penderita pada tahun 2045 (IDF, 2021).

Secara lebih rinci, prevalensi DM di Indonesia meningkat dari survei ke survei. Hasil dari Survei Kesehatan Indonesia (SKI) tahun 2023 menunjukkan bahwa tingkat DM yang didiagnosis oleh dokter di Indonesia dengan kriteria umur di atas 15 tahun sebesar 2,2% yang menunjukkan bahwa adanya peningkatan dari tahun 2018 di mana prevalensi DM saat itu hanya sebesar 2%. Pada tahun 2018, insidensi diabetes melitus di Indonesia berdasarkan pemeriksaan gula darah pada umur 15 tahun atau lebih hanya sekitar 10,9%, kemudian meningkat menjadi 11,7% pada tahun 2023 (Kemenkes RI, 2023).

Data Profil Kesehatan Provinsi Lampung Tahun 2021 menunjukkan bahwa terdapat 88.518 dari 6.467.624 jiwa yang berusia 15 tahun atau lebih diestimasikan menderita DM. Kota Metro mencatat prevalensi DM tertinggi di Provinsi Lampung dengan angka sebesar 3,0%, diikuti oleh Kota Bandar Lampung dengan prevalensi sebesar 2,2% (Dinkes Lampung, 2021).

Diabetes dapat menimbulkan berbagai komplikasi, antara lain kerusakan jangka panjang, disfungsi, dan kegagalan berbagai macam organ berbeda, terutama mata, ginjal, saraf, jantung, dan pembuluh darah dalam jangka waktu yang panjang (IDF, 2021). Komplikasi yang dapat terjadi pada penderita diabetes antara lain komplikasi makrovaskuler dan mikrovaskuler. Komplikasi mikrovaskuler meliputi kerusakan pembuluh darah kecil seperti saraf, ginjal, dan mata. Neuropati adalah komplikasi umum akibat kerusakan saraf yang menimbulkan mati rasa, kesemutan, dan nyeri pada ekstremitas. Nefropati adalah kerusakan pada ginjal yang dapat menyebabkan gagal ginjal. Retinopati adalah kerusakan mata yang dapat menyebabkan gangguan penglihatan atau kebutaan. Komplikasi makrovaskular meliputi kerusakan pada pembuluh darah besar, seperti penyakit jantung koroner, stroke, dan penyakit arteri perifer (Lestari *et al.*, 2021).

Salah satu komplikasi diabetes melitus pada ginjal yakni nefropati diabetik. Nefropati diabetik merupakan komplikasi mikrovaskular yang sering ditemukan baik pada diabetes melitus tipe satu maupun diabetes melitus tipe dua. Nefropati diabetik disebabkan oleh berbagai mekanisme patologis, termasuk hiperlipidemia, oksidatif stress, dan peradangan. Kerusakan ginjal pada nefropati diabetik ditandai dengan perubahan histopatologi seperti glomerulosklerosis, peningkatan ukuran glomerulus, dan perubahan pada struktur saluran pengumpul ginjal (Decroli, 2019).

Proses kejadian nefropati diabetik berawal dari hiperglikemia berkepanjangan yang berakibat terjadinya peningkatan aktivitas jalur poliol, sintesis *advance glycosylation end products* (AGEs), pembentukan radikal bebas dan aktivasi protein kinase C (PKC). Aktivasi berbagai jalur tersebut berujung pada kurangnya vasodilatasi sehingga aliran darah ke saraf menurun dan bersama rendahnya mioinositol dalam sel terjadilah nefropati diabetik (Setiati, 2015). Pada nefropati diabetik, terjadi kerusakan pada glomerulus yang menyebabkan protein darah diekskresikan secara abnormal ke dalam urin. Normalnya, glomerulus tidak memungkinkan molekul protein berukuran besar melewati filtrasi, namun pada kondisi patologis, protein tersebut dapat masuk ke dalam urin karena kerusakan fungsi filtrasi glomerulus (Tandi *et al.*, 2020).

Nefropati diabetik dapat dicegah dengan mengendalikan kadar glukosa darah, salah satunya melalui pemberian flavonoid, yaitu antioksidan yang dapat membantu menurunkan stres oksidatif dan mencegah kerusakan sel  $\beta$  pankreas. Pengobatan konvensional untuk nefropati diabetik umumnya melibatkan obat-obatan sintetis yang sering kali memiliki efek samping serius. Salah satu tanaman yang menunjukkan potensi besar sebagai terapi alami adalah *Clitoria ternatea*, atau bunga telang. Bunga telang tidak hanya dikenal karena sifat farmakologisnya, seperti antidiabetes, antioksidan, dan antiinflamasi, tetapi juga memiliki nilai historis dan kultural di Indonesia (Marpaung, 2020). Nama ternatea diambil dari pulau Ternate di Maluku, Indonesia, tempat tanaman ini pertama kali dideskripsikan oleh Linnaeus.

Meskipun asal geografis pastinya masih belum jelas, tanaman ini diduga berasal dari wilayah tropis di sekitar Samudera Hindia (Oguis *et al.*, 2019). Sebagai bagian dari kekayaan alam Indonesia, bunga telang menawarkan potensi besar dalam pengembangan obat herbal, pewarna alami, dan bahan makanan. Tingginya kandungan senyawa bioaktif, seperti antosianin dan flavonoid, menjadikannya kandidat ideal dalam pengobatan tradisional dan industri makanan. Selain itu, bunga telang adalah tanaman yang adaptif terhadap berbagai kondisi lingkungan, menjadikannya pilihan berkelanjutan untuk dikembangkan lebih lanjut (Filio *et al.*, 2023).

Komponen metabolit primer utama pada *C. ternatea* adalah lemak, yakni sebanyak 32,9% per berat kering. Berikutnya adalah karbohidrat (29,3%) dan serat kasar (27,6%). Sementara itu, protein dijumpai dalam kadar yang relatif lebih kecil (4,2%) (Marpaung, 2020). Komponen bioaktif pada bunga telang yang diperkirakan memiliki manfaat fungsional berasal dari berbagai kelompok senyawa fitokimia, yakni fenol (flavonoid, asam fenolat, tanin, dan antrakuinon), terpenoid (triterpenoid, saponin tokoferol, fitosterol), serta alkaloid yang memperkuat potensinya dalam pengobatan alami (Purwanto *et al.*, 2022).

Pada penelitian yang dilakukan oleh Sousa (2020) telah menunjukkan bahwa ekstrak bunga *C. ternatea* memiliki efek antidiabetik yang signifikan pada tikus wistar jantan menggunakan metode uji toleransi glukosa. Berdasarkan penelitian tersebut, ekstrak bunga *C. ternatea* dapat digunakan untuk mengontrol hiperglikemia postprandial (tingginya kadar gula darah setelah makan) pada tikus yang digunakan dalam studi tersebut. Studi ini menunjukkan potensi bunga telang sebagai agen antidiabetik alami yang dapat membantu dalam pengelolaan kondisi diabetes. Selain itu, pada penelitian yang dilakukan oleh (Pangondian *et al.*, 2023) menunjukkan bahwa ekstrak bunga telang memiliki potensi menurunkan kadar gula darah pada mencit jantan, ekstrak bunga telang dengan dosis-dosis berbeda dapat meningkatkan potensi penurunan dibandingkan dengan kontrol Natrium Carboxymethyl Cellulose (Na-CMC) 0,5%. Ekstrak bunga telang mempunyai

efek menghambat aktivitas enzim glukoneogenik, glukosa-6-fosfatase, dan sebaliknya meningkatkan aktivitas enzim glukoinase. Penelitian lain menyebutkan bahwa ekstrak etanol bunga telang efektif dalam menurunkan kadar glukosa darah pada mencit jantan yang diinduksi aloksan. Ekstrak etanol bunga telang mengandung senyawa aktif seperti flavonoid dan tanin yang berperan penting dalam menghambat resistensi insulin pada sel beta pankreas (Simangusong *et al.*, 2023).

Belum ada penelitian yang secara khusus menginvestigasi efek ekstrak *C. ternatea* terhadap histopatologi ginjal pada tikus putih dengan diabetes melitus yang diinduksi oleh aloksan. Oleh karena itu, penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi efek ekstrak *C. ternatea* terhadap histopatologi ginjal pada tikus putih model diabetes melitus.

Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi efek ekstrak *C. ternatea* terhadap histopatologi ginjal pada tikus putih yang diinduksi diabetes melitus menggunakan aloksan. Aloksan adalah agen yang digunakan secara luas dalam penelitian untuk menginduksi diabetes pada hewan dengan merusak sel beta pankreas, sehingga menyerupai kondisi diabetes. Tikus yang diinduksi aloksan akan mengalami hiperglikemia sebagai hasil dari kerusakan sel beta pankreas yang menyebabkan defisiensi insulin.

Penelitian ini akan melibatkan lima kelompok perlakuan yang meliputi: kelompok kontrol normal (tanpa aloksan dan tanpa perlakuan), kelompok kontrol negatif (diinduksi aloksan namun tanpa perlakuan), dan tiga kelompok perlakuan yang menerima ekstrak *C. ternatea* dengan dosis berbeda. Pemberian ekstrak *C. ternatea* diharapkan mampu menurunkan tingkat hiperglikemia dan mencegah kerusakan histopatologi ginjal akibat nefropati diabetik. Dengan menggunakan aloksan, penelitian ini juga bertujuan untuk mengevaluasi bagaimana ekstrak bunga telang dapat memberikan efek pencegahan dan pemulihan terhadap kerusakan ginjal, terutama dalam mengurangi dampak buruk diabetes melitus terhadap fungsi dan kondisi jaringan ginjal.

## 1.2 Rumusan Masalah

Apakah ekstrak etanol bunga telang (*C. ternatea*) memiliki efek terhadap histopatologi ginjal dan gula darah pada tikus putih (*R. norvegicus*) model diabetes melitus yang diinduksi aloksan?

## 1.3 Tujuan Penelitian

### 1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui efek ekstrak etanol bunga telang (*C. ternatea*) terhadap histopatologi ginjal dan gula darah pada tikus putih (*R. norvegicus*) model diabetes melitus yang diinduksi oleh aloksan.

### 1.3.2 Tujuan Khusus

1. Menentukan dosis ekstrak etanol bunga telang yang paling efektif dalam memperbaiki kondisi ginjal berdasarkan hasil histopatologi pada tikus model diabetes melitus yang diinduksi aloksan.
2. Menilai dosis ekstrak etanol bunga telang yang paling efektif dalam menurunkan kadar glukosa darah pada tikus model diabetes melitus yang diinduksi aloksan.

## 1.4 Manfaat Penelitian

### 1.4.1 Bagi Peneliti

Penelitian ini diharapkan dapat menambah pengetahuan tentang efek ekstrak bunga telang (*C. ternatea*) sebagai agen antidiabetes serta menerapkan keilmuan tersebut dalam pengembangan strategi terapeutik baru untuk mengatasi gangguan ginjal yang terkait dengan diabetes melitus.

### 1.4.2 Bagi Pembaca

Menambah referensi dan pemahaman tentang manfaat potensial bunga telang (*C. ternatea*) dalam mengendalikan diabetes melitus sehingga pembaca dapat mempertimbangkan penggunaan bunga telang (*C.*

*ternatea*) sebagai suplemen atau obat-obatan dalam mengelola kondisi diabetes melitus.

#### **1.4.3 Bagi Institusi**

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan kontribusi signifikan terhadap pengembangan pengetahuan dan literasi institusi mengenai efek ekstrak etanol bunga telang (*C. ternatea*) terhadap histopatologi ginjal pada tikus putih (*R. norvegicus*) sebagai model diabetes melitus.

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1 Ginjal**

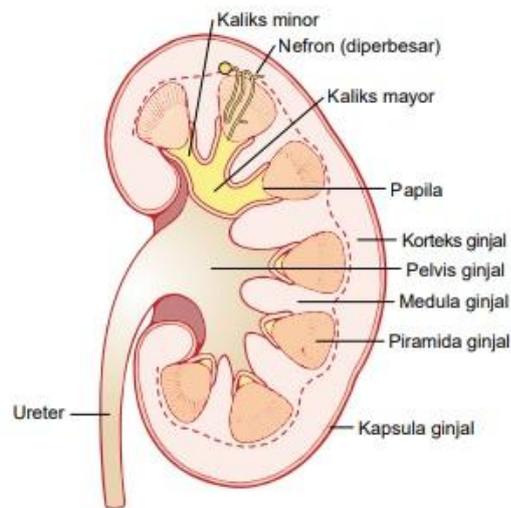
##### **2.1.1 Anatomi Ginjal**

Ginjal merupakan organ ekskresi berbentuk oval pada vertebrata yang membersihkan sisa metabolisme dan mengatur cairan tubuh. Ginjal menyaring plasma, membuang zat tak diinginkan melalui urine, dan mengembalikan zat yang dibutuhkan ke darah, menjaga keseimbangan air dan elektrolit (Hall & Guyton, 2014). Ginjal adalah organ yang berpasangan berwarna kemerahan dan terletak di antara dinding abdomen posterior dan peritoneum, tepat di atas pinggang. Organ tersebut disebut retroperitoneal karena letaknya yang berada di posterior peritoneum rongga abdomen. Ginjal terletak setinggi vertebrae T12-L3, secara umum ginjal dekstra terletak lebih rendah dibandingkan ginjal sinistra karena hepar menempati cukup banyak ruang di sisi kanan superior ginjal (Tortora & Derrickson, 2014).

Ginjal dewasa memiliki panjang 10-12 cm, lebar 5-7 cm, dan tebal 3 cm dengan massa sekitar 135-150 gram dan kira-kira seukuran kepalan tangan. Bagian tepi medial dari masing-masing ginjal yang cekung menghadap ke *columna vertebralis*. Ureter keluar dari ginjal bersama dengan pembuluh darah, pembuluh limfatik, dan saraf di hilum renal, yang terletak di dekat pusat tepi cekung. Ginjal dilapisi oleh tiga lapisan jaringan. Lapisan terdalamnya adalah kapsula renalis, sebuah lembaran tipis jaringan ikat tidak teratur yang padat dan

transparan, berfungsi sebagai penghalang terhadap trauma dan menjaga bentuk ginjal, serta berlanjut dengan lapisan luar ureter. Di tengahnya terdapat kapsula adiposa, massa jaringan lemak yang melindungi ginjal dari trauma dan menjaganya tetap dalam posisi di rongga perut. Lapisan terluarnya adalah fasia renal, sebuah lapisan tipis jaringan ikat tidak teratur yang mengikat ginjal pada struktur sekitarnya dan dinding perut, dengan fasia renal berada di bawah peritoneum di permukaan anterior ginjal (Tortora & Derrickson, 2014).

Ginjal memiliki dua regio utama: korteks dan medula. Korteks ginjal yang terletak di bagian luar berwarna merah muda dan meluas dari kapsula renalis hingga dasar piramida ginjal. Korteks ini terbagi menjadi zona kortikal di bagian luar dan zona juxtamedullary di bagian dalam, dengan columna renalis yang memisahkan piramida ginjal. Bagian korteks dan piramida ginjal dikenal sebagai parenkim ginjal, di mana terdapat nefron yang merupakan unit fungsional ginjal. Filtrat yang dibentuk oleh nefron mengalir melalui duktus papilaris menuju kaliks minor, kaliks mayor, pelvis renalis, dan akhirnya keluar melalui ureter menuju kandung kemih (Tortora & Derrickson, 2014). Medula ginjal terdiri dari 8 hingga 10 piramida ginjal berbentuk kerucut, dengan dasar piramida pada perbatasan korteks dan medula, dan ujungnya disebut papila renalis yang menghadap pelvis ginjal. Pelvis ginjal, yang berbentuk corong dan terhubung dengan ureter, terbagi menjadi kaliks mayor yang kemudian bercabang menjadi kaliks minor. Kaliks minor ini mengumpulkan urine dari tubulus di setiap papila. Dinding kaliks, pelvis, dan ureter memiliki bagian kontraktil yang mendorong urine menuju kandung kemih untuk disimpan hingga proses miksi (Hall & Guyton, 2014).



**Gambar 1.** Susunan Umum Ginjal (Hall & Guyton, 2014)

### 2.1.2 Fisiologi Ginjal

Ginjal adalah organ vital yang memiliki berbagai fungsi penting dalam menjaga homeostasis tubuh. Ginjal berperan dalam mengeluarkan produk sisa metabolisme seperti ureum, kreatinin, asam urat, dan bilirubin, serta metabolit hormon. Selain itu, ginjal mengeliminasi toksin dan zat asing dari tubuh seperti pestisida dan obat-obatan. Ginjal juga menjaga keseimbangan air dan elektrolit dengan menyesuaikan ekskresi sesuai asupan. Misalnya, jika asupan natrium meningkat, ginjal akan meningkatkan ekskresi natrium untuk menjaga keseimbangan cairan tubuh. Selain itu, ginjal mengatur konsentrasi ion-ion penting seperti natrium, kalium, kalsium, klorida, bikarbonat, fosfat, sulfat, dan magnesium dalam cairan ekstraselular (Hall & Guyton, 2014; Sherwood, 2016).

Ginjal mengontrol tekanan darah jangka panjang dengan mengekskresikan natrium dan air, serta mengatur tekanan darah jangka pendek melalui sekresi hormon renin yang memproduksi angiotensin II. Renin memulai reaksi berantai yang penting dalam pengaturan tekanan darah dan volume cairan tubuh. Selain itu, ginjal

mengatur pH tubuh dengan mengekskresikan ion hidrogen dan bikarbonat, membantu mempertahankan keseimbangan asam-basa, serta mengeliminasi asam seperti asam sulfurik dan fosforik dari metabolisme protein. Fungsi penting lainnya adalah menghasilkan eritropoietin, hormon yang merangsang produksi sel darah merah di sumsum tulang, terutama saat tubuh mengalami hipoksia. Kekurangan fungsi ginjal dapat menyebabkan anemia karena produksi eritropoietin yang menurun. Ginjal juga mengaktifkan vitamin D menjadi kalsitriol, yang penting untuk penyerapan kalsium di usus dan pengendapan kalsium di tulang, serta untuk regulasi kadar kalsium dalam tubuh (Hall & Guyton, 2014).

Selain itu, selama masa puasa yang panjang, ginjal dapat mensintesis glukosa dari asam amino melalui proses glukoneogenesis, membantu menjaga kadar glukosa darah bersama dengan hati (Hall & Guyton, 2014). Ginjal juga mempertahankan osmolaritas cairan tubuh dengan mengatur keseimbangan air, mencegah fluktuasi osmotik yang dapat menyebabkan pembengkakan atau penciutan sel. Selain itu, ginjal menjaga volume plasma yang tepat, yang penting dalam pengaturan tekanan darah arteri jangka panjang (Sherwood, 2016).

### **2.1.3 Histologi Ginjal**

Unit fungsional setiap ginjal adalah tubulus uriniferus yang terlihat di bawah mikroskop. Tubulus ini terdiri dari nefron dan duktus koligens yang mengumpulkan cairan yang dihasilkan oleh nefron. Jutaan nefron terdapat di setiap korteks ginjal. Nefron ini terbagi menjadi dua komponen utama, yaitu korpuskulum ginjal dan tubulus ginjal. Nefron terdiri dari dua jenis, yaitu nefron kortikal yang terletak di korteks ginjal dan nefron jukstamedularis yang berada dekat dengan perbatasan korteks dan medula. Walaupun kedua jenis nefron ini berperan dalam pembentukan urin, nefron jukstamedularis juga berfungsi dalam menciptakan kondisi hipertonic di medula ginjal yang mengakibatkan produksi urin pekat (hipertonic) (Eroschenko, 2017).

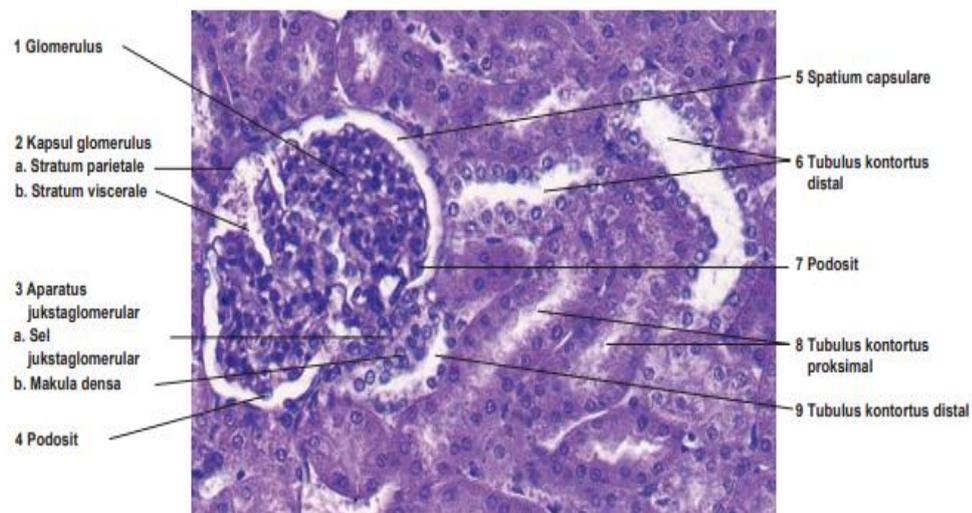
Korpuskulum ginjal adalah bagian awal dari setiap nefron yang terdiri dari glomerulus, yaitu kumpulan kapiler yang dikelilingi oleh dua lapis sel epitel, yaitu kapsul glomerulus (kapsula Bowman). *Stratum viscerale* atau lapisan dalam dari kapsul ini terdiri dari sel epitel khusus bercabang yang disebut podosit. Podosit mengelilingi dan membungkus kapiler glomerulus. *Stratum parietale* atau lapisan luar dari kapsul glomerulus terdiri dari epitel selapis gepeng. Filtrasi darah di korpuskulum ginjal terjadi ketika darah melewati kapiler glomerulus dan filtrat masuk ke dalam *spatium capsulare* (urinarius), yang terletak di antara *stratum parietale* dan *stratum viscerale* kapsul glomerulus. Setiap korpuskulum ginjal memiliki polus vascularis, tempat arteriol aferen masuk dan arteriol eferen keluar, serta polus urinarius, tempat filtrat meninggalkan korpuskulum menuju tubulus kontortus proksimal. Endotel kapiler glomerulus berpori (berfenestra), yang sangat permeabel terhadap banyak zat dalam darah, kecuali elemen darah yang terbentuk atau protein plasma. Oleh karena itu, filtrat glomerulus yang masuk ke *spatium capsulare* adalah ultrafiltrat yang mirip dengan plasma tetapi bebas dari protein besar (Eroschenko, 2017).

Menurut Eroschenko (2017) filtrat yang keluar dari korpuskulum ginjal melalui polus urinarius memasuki tubulus ginjal, yang terdiri dari beberapa segmen dengan fungsi spesifik:

1. Tubulus Kontortus Proksimal (*Proximal Convoluted Tubule*): Segmen ini sangat berbelit-belit dan terletak di korteks ginjal. Epitel yang melapisi tubulus ini adalah epitel kuboid sederhana dengan banyak mikrovili pada permukaan apikal, yang berfungsi untuk meningkatkan reabsorpsi. Bagian ini bertanggung jawab atas reabsorpsi sebagian besar air, ion, dan zat organik dari filtrat.
2. Ansa Henle (*Loop of Henle*): Ansa Henle terdiri dari bagian desenden dan asenden yang berbeda dalam struktur dan fungsi. Bagian desenden tipis dilapisi oleh epitel skuamosa sederhana,

sedangkan bagian asenden tebal dilapisi oleh epitel kuboid sederhana. Fungsi utama ansa henle adalah membentuk gradien osmolaritas dalam medula, yang penting untuk konsentrasi urine.

3. Tubulus Kontortus Distal (*Distal Convoluted Tubule*): Segmen ini, yang juga terletak di korteks, memiliki epitel kuboid sederhana dengan lebih sedikit mikrovili dibandingkan tubulus proksimal. Tubulus kontortus distal terlibat dalam reabsorpsi ion natrium dan sekresi ion kalium serta hidrogen, memainkan peran penting dalam pengaturan keseimbangan asam-basa dan volume cairan tubuh.
4. Tubulus Koligens (*Collecting Ducts*): Tubulus ini mengumpulkan urine dari beberapa nefron dan memindahkannya ke pelvis ginjal. Duktus koligens dilapisi oleh epitel kuboid hingga kolumnar sederhana dan memainkan peran dalam pengaturan akhir konsentrasi dan volume urine melalui aksi hormon antidiuretik (ADH).



**Gambar 2.** Histologi Korteks Ginjal (Eroschenko, 2017)

## 2.2 Diabetes Melitus

### 2.2.1 Definisi Diabetes Melitus

Diabetes melitus merupakan kelompok penyakit metabolik yang ditandai dengan adanya tingginya kadar gula darah yang mengakibatkan adanya gangguan dalam sekresi insulin, aksi insulin, atau keduanya. Hiperglikemia kronis pada diabetes melitus terkait dengan kerusakan jangka panjang, disfungsi, dan kegagalan organ-organ yang berbeda, terutama mata, ginjal, saraf, jantung, dan pembuluh darah. Terdapat beberapa proses patogenik yang terlibat dalam perkembangan diabetes melitus, mulai dari destruksi autoimun sel-sel beta pankreas dengan defisiensi insulin yang berikutnya, hingga kelainan yang menyebabkan resistensi terhadap aksi insulin. Gejala hiperglikemia yang mencolok meliputi poliuria (sering buang air kecil), polidipsia (sering haus), penurunan berat badan, kadang-kadang disertai polifagia (sering makan), dan penglihatan kabur (IDF, 2020).

Diabetes melitus dapat diklasifikasikan menjadi beberapa tipe, termasuk tipe 1 dan tipe 2. Diabetes melitus tipe 1 disebabkan oleh destruksi autoimun sel-sel beta pankreas, sedangkan diabetes melitus tipe 2 disebabkan oleh kombinasi resistensi insulin dan sekresi insulin yang tidak memadai. Terdapat juga tipe diabetes melitus spesifik lainnya, seperti kelainan genetik dalam aksi insulin atau kelainan pada pankreas. Diagnosis diabetes melitus dapat dilakukan berdasarkan kriteria-kriteria tertentu, termasuk kadar glukosa plasma puasa, kadar glukosa plasma 2 jam setelah makan, atau kadar A1C. Selain itu, diabetes melitus gestasional dapat terjadi selama kehamilan dan memerlukan kriteria diagnostik khusus (IDF, 2020).

Diabetes melitus dapat didiagnosis menggunakan berbagai macam kriteria. Namun tes diagnostik yang paling umum digunakan, yaitu tes kadar glukosa plasma puasa (FPG), tes kadar glukosa plasma 2 jam setelah makan (2-h PG) selama masa tes toleransi glukosa oral

(OGTT), dan tes kadar A1C. Untuk FPG, kadar 126 mg/dl (7,0 mmol/l) atau lebih tinggi menunjukkan diabetes. Tes ini membutuhkan puasa selama setidaknya 8 jam sebelum sampel darah diambil. Selama OGTT, kadar 2-h PG sebesar 200 mg/dl (11,1 mmol/l) atau yang lebih tinggi mengonfirmasi diagnosis diabetes. Tes ini melibatkan mengonsumsi beban glukosa dan mengukur kadar glukosa darah 2 jam kemudian. A1C adalah penanda rata-rata kadar glukosa darah selama periode 2 hingga 3 bulan. Nilai 6,5% atau lebih tinggi dianggap sebagai diagnosis diabetes. Namun jika terdapat adanya ketiadaan hiperglikemia yang jelas, diagnosis harus dikonfirmasi pada hari berikutnya. Pengujian ulang diperlukan untuk menghindari kesalahan laboratorium dan memastikan diagnosis yang akurat. Selain itu, kriteria diagnostik dapat bervariasi untuk wanita hamil dengan diabetes melitus gestasional (GDM) (American Diabetes Association, 2010).

### **2.2.2 Karakteristik Diabetes Melitus**

Diabetes melitus memiliki beberapa karakteristik utama, yaitu: (American Diabetes Association, 2010)

1. Diabetes melitus ditandai oleh hiperglikemia, yaitu peningkatan pada kadar gula darah dengan kondisi kronis. Kondisi ini disebabkan oleh gangguan dalam sekresi insulin, aksi insulin, ataupun keduanya.
2. Diabetes melitus dapat menyebabkan kerusakan pada jangka panjang, disfungsi, dan kegagalan organ-organ tertentu, terutama mata, ginjal, saraf, jantung, dan pembuluh darah.
3. Terdapat beberapa proses-proses patogenik yang terlibat dalam perkembangan diabetes melitus, mulai dari destruksi autoimun sel-sel beta pankreas dengan defisiensi insulin yang berikutnya, hingga kelainan yang menyebabkan resistensi aksi insulin.
4. Terdapat berbagai jenis diabetes melitus, termasuk tipe 1 dan tipe 2. Tipe 1 disebabkan oleh kekurangan insulin akibat

ketidakmampuan tubuh untuk memproduksi insulin, sedangkan tipe 2 disebabkan adanya peningkatan pada kadar glukosa darah dikarenakan kekurangan insulin baik secara absolut maupun relatif. Adanya kelainan genetik dan kelainan pada pankreas juga dapat menyebabkan jenis diabetes melitus yang lebih spesifik.

5. Gejala diabetes melitus meliputi poliuria (sering buang air kecil), polidipsia (sering merasa haus), penurunan pada berat badan, polifagia (sering makan), dan penglihatan kabur. Untuk komplikasi jangka panjang diabetes meliputi retinopati (kerusakan mata), nefropati (kerusakan ginjal), neuropati perifer (kerusakan saraf), dan gangguan kardiovaskular. Penting untuk mendiagnosis diabetes melitus secara dini guna mencegah komplikasi yang lebih parah.

### **2.2.3 Patofisiologi Diabetes melitus**

Patofisiologi diabetes melitus melibatkan gangguan metabolisme yang terjadi pada organ pankreas, khususnya pada produksi dan penggunaan insulin. Pada DM tipe 1, sistem kekebalan tubuh menyerang dan menghancurkan sel-sel beta pankreas yang bertanggung jawab untuk memproduksi insulin. Akibatnya, produksi insulin menjadi sangat terbatas atau bahkan tidak ada sama sekali. Tanpa insulin yang cukup, glukosa tidak dapat masuk ke dalam sel-sel tubuh untuk digunakan sebagai sumber energi, sehingga menyebabkan peningkatan kadar glukosa darah (hiperglikemia). (Lestari *et al.*, 2021).

DM tipe 2 merupakan hasil dari interaksi kompleks antara faktor genetik dan lingkungan yang mengarah pada dua mekanisme utama: resistensi insulin dan disfungsi sel beta pankreas. Resistensi insulin adalah kondisi di mana insulin, hormon yang berfungsi untuk mengatur kadar glukosa darah, tidak dapat bekerja secara optimal di jaringan target seperti otot, lemak, dan hati. Hal ini sering terjadi pada individu dengan berat badan *overweight* atau obesitas. Ketika insulin

tidak mampu menginduksi respons yang efektif dalam sel-sel target, pankreas dipaksa untuk meningkatkan produksi insulin dalam upaya mempertahankan normoglikemia. Namun, seiring waktu, pankreas tidak lagi mampu mengkompensasi resistensi insulin ini, yang mengarah pada peningkatan kadar glukosa darah dan pada akhirnya menyebabkan hiperglikemia kronik. Hiperglikemia kronik pada DM tipe 2 tidak hanya memperburuk resistensi insulin, tetapi juga merusak fungsi sel beta pankreas, menciptakan lingkaran setan yang mempercepat progresivitas penyakit. Secara molekuler, resistensi insulin dikaitkan dengan berbagai gangguan pada jalur sinyal insulin, mulai dari tahap pra-reseptor, reseptor, hingga pasca-reseptor. Beberapa faktor yang berperan termasuk perubahan pada protein kinase B, mutasi pada protein *Insulin Receptor Substrate* (IRS), dan peningkatan fosforilasi serin dari protein IRS. Selain itu, mekanisme molekuler seperti inhibisi transkripsi gen reseptor insulin (IR) dan aktivasi jalur lain seperti *Phosphatidylinositol 3 Kinase* (PI3K) serta protein kinase C juga turut berkontribusi terhadap resistensi insulin (Decroli, 2019).

Disfungsi sel beta pankreas adalah mekanisme kedua yang krusial dalam patogenesis DM tipe 2. Pada tahap awal penyakit, sel beta pankreas mampu meningkatkan produksi insulin untuk mengatasi resistensi insulin. Namun, seiring berjalannya waktu, hiperglikemia kronik menyebabkan kerusakan pada sel beta pankreas, yang berujung pada penurunan kemampuan sel-sel ini untuk memproduksi insulin. Pada saat diagnosis DM tipe 2 ditegakkan, biasanya sekitar 50% fungsi normal sel beta pankreas telah hilang. Pada tahap lanjut, sel beta pankreas bahkan dapat digantikan oleh jaringan amiloid, yang semakin mengurangi kapasitas produksi insulin hingga kondisi klinis menyerupai DM tipe 1, di mana terjadi kekurangan insulin yang hampir absolut. Disfungsi sel beta ini diperparah oleh berbagai faktor, termasuk genetik dan lingkungan, serta oleh mekanisme seperti glukotoksisitas, lipotoksisitas, dan akumulasi amiloid. Glukotoksisitas

mengacu pada efek merusak dari hiperglikemia kronik pada sel beta, yang dapat menyebabkan kerusakan baik sementara maupun permanen. Pada awalnya, hiperglikemia dapat menyebabkan desensitisasi sel beta atau kelelahan sel beta, yang bersifat reversibel jika kadar glukosa darah dinormalkan. Namun, jika hiperglikemia berlanjut, kerusakan sel beta menjadi tidak dapat diperbaiki, terutama karena peningkatan produksi *reactive oxygen species* (ROS) yang menyebabkan stres oksidatif dan kerusakan selular yang lebih luas (Decroli, 2019).

#### **2.2.4 Komplikasi Diabetes Melitus**

Komplikasi yang dapat terjadi pada diabetes melitus meliputi komplikasi makrovaskuler dan mikrovaskuler.

Komplikasi mikrovaskuler melibatkan kerusakan pada pembuluh darah kecil, seperti saraf, ginjal, dan mata. Neuropati adalah salah satu komplikasi yang umum terjadi, di mana kerusakan saraf dapat menyebabkan mati rasa, kesemutan, dan nyeri pada ekstremitas. Nefropati adalah kerusakan pada ginjal yang dapat menyebabkan gagal ginjal. Retinopati adalah kerusakan pada mata yang dapat menyebabkan gangguan penglihatan hingga kebutaan. Komplikasi makrovaskuler melibatkan kerusakan pada pembuluh darah besar, seperti penyakit jantung koroner, stroke, dan penyakit arteri perifer. Penyakit jantung koroner adalah kondisi di mana pembuluh darah yang memasok darah ke jantung mengalami penyempitan atau penyumbatan, yang dapat menyebabkan serangan jantung. Stroke terjadi ketika pembuluh darah yang memasok darah ke otak tersumbat atau pecah, menyebabkan kerusakan pada fungsi otak. Penyakit arteri perifer adalah kondisi di mana pembuluh darah yang memasok darah ke ekstremitas, seperti kaki dan tangan, mengalami penyempitan atau penyumbatan, yang dapat menyebabkan nyeri, luka yang sulit sembuh, dan bahkan amputasi (Chawla *et al.*, 2016).

Penting untuk mengendalikan kadar glukosa darah, tekanan darah, dan kolesterol dalam rentang normal serta menjaga gaya hidup sehat untuk mencegah atau mengurangi risiko komplikasi diabetes melitus. Pemeriksaan rutin dan pengelolaan yang baik oleh tenaga medis juga penting untuk mendeteksi dan mengatasi komplikasi sejak dini (Lestari *et al.*, 2021).

## **2.3 Nefropati Diabetik**

### **2.3.1 Definisi Nefropati Diabetik**

Nefropati diabetik (ND) adalah salah satu komplikasi utama dari diabetes melitus yang merupakan penyebab utama penyakit ginjal tahap akhir atau *end-stage renal disease* (ESRD). Kondisi ini ditandai oleh kerusakan pada glomeruli dan pembuluh darah ginjal yang menyebabkan proteinuria (adanya protein dalam urin), hipertensi, dan pada akhirnya, gagal ginjal (Elendu *et al.*, 2023).

### **2.3.2 Patofisiologi Nefropati Diabetik**

Patofisiologi ND merupakan proses yang sangat kompleks, melibatkan interaksi antara berbagai mekanisme patologis yang dipicu oleh hiperglikemia kronis. Salah satu mekanisme utama adalah stres oksidatif, di mana hiperglikemia meningkatkan produksi spesies oksigen reaktif (ROS) yang berperan sentral dalam kerusakan ginjal. ROS dihasilkan dari beberapa jalur, termasuk jalur poliol, produk akhir glikasi lanjutan (AGE), dan enzim NADPH oksidase, yang terutama berperan dalam produksi ROS di ginjal. Akumulasi ROS ini tidak hanya menyebabkan kerusakan langsung pada sel-sel ginjal seperti podosit dan sel endotel, tetapi juga meningkatkan ekspresi protein dan sitokin proinflamasi, yang kemudian memicu peradangan sistemik dan lokal di ginjal (Krishan dan Chakkarwar, dalam Samsu, 2021).

Selain stres oksidatif, sistem renin-angiotensin-aldosteron (RAAS) juga memiliki peran penting dalam progresivitas ND. Angiotensin II

(Ang-II), yang merupakan komponen kunci dari RAAS, tidak hanya berfungsi sebagai mediator hemodinamik tetapi juga sebagai sitokin yang berkontribusi terhadap proses inflamasi dan fibrosis ginjal. Aktivasi Ang-II di ginjal meningkatkan tekanan kapiler glomerulus dan permeabilitas, yang berkontribusi pada proteinuria dan fibrosis tubulointerstitial. RAAS lokal di ginjal juga memungkinkan terjadinya kerusakan lebih lanjut melalui peningkatan sintesis Ang-II intrarenal, yang memiliki efek merusak seperti stimulasi proliferasi sel ginjal dan peningkatan infiltrasi makrofag yang memicu inflamasi. Inflamasi itu sendiri kini diakui sebagai komponen kunci dalam patogenesis ND. Meskipun pada awalnya ND tidak dianggap sebagai penyakit inflamasi, bukti terbaru menunjukkan bahwa proses inflamasi di ginjal memainkan peran utama dalam inisiasi dan progresivitas penyakit ini. Sitokin seperti IL-1, IL-6, dan TNF- $\alpha$ , serta infiltrasi sel-sel inflamasi seperti makrofag, berkontribusi terhadap kerusakan ginjal melalui induksi perubahan struktural seperti transisi epitel-mesenkim dan akumulasi matriks ekstraseluler. Interaksi antara stres oksidatif dan inflamasi menciptakan lingkaran setan yang mempercepat kerusakan ginjal dan akhirnya mempercepat progresivitas ND menuju ESRD (Samsu, 2021).

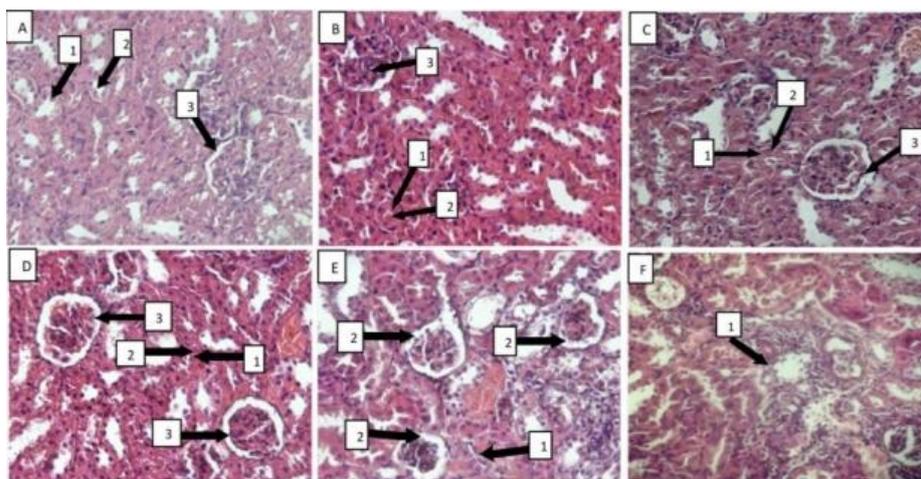
### **2.3.3 Gambaran Histopatologi**

Pengamatan histopatologi ginjal dilakukan dengan menggunakan mikroskop cahaya pada perbesaran 400x setelah preparat jaringan ginjal tikus yang diinduksi aloksan diwarnai dengan pewarnaan hematoxilin dan eosin (HE). Pewarnaan HE dipilih karena kemampuannya untuk memperlihatkan struktur dan perubahan histologis pada jaringan ginjal, termasuk glomerulus dan tubulus, sehingga memungkinkan identifikasi berbagai jenis kerusakan seperti edema Spatium Bowman, infiltrasi sel radang, nekrosis, dan pembengkakan tubulus. Metode ini mengacu pada penelitian Kasban *et al.* (2016), yang menerapkan sistem skoring kerusakan ginjal dari 0

hingga 6, mencakup kondisi mulai dari normal hingga kerusakan parah seperti pembengkakan tubulus yang signifikan.

**Tabel 1.** Skoring Kerusakan Ginjal (Kasban *et al.*, 2016)

Parameter	Skor Kerusakan	Kriteria Kerusakan
Kerusakan glomerulus	0	Gambaran normal
	1	Infiltrasi sel radang
	2	Edema spatium bowman
Kerusakan tubulus ginjal	0	Gambaran normal
	1	Infiltrasi sel radang
	2	Edema sel epitel tubulus
	3	Nekrosis



**Gambar 3.** Histologis Ginjal Normal dan Ginjal yang Mengalami Kerusakan (Pramesthi, 2023).

Keterangan: A (Ginjal normal) → 1 = Inti sel epitel tubulus, 2 = Lumen tubulus, 3 = Spatium Bowman ; B, C, D, E, dan F (Ginjal yang mengalami kerusakan) → 0 = Glomerulus normal, 0,5 = Inti sel tubulus pucat (tidak sepenuhnya normal), 1 = Infiltrasi sel radang, 2 = edema Spatium Bowman, 3 = Nekrosis, 4 = Pembengkakan sitoplasma tubulus (Kasban *et al.*, 2016).

Pada infiltrasi sel radang, leukosit berperan untuk melindungi tubuh dari infeksi. Leukosit terdiri dari dua kategori, yakni granulosit dan agranulosit. Granulosit berarti sel darah putih yang di dalam

sitoplasmanya terdapat granula, sedangkan agranulosit merupakan sel darah putih yang mempunyai inti sel satu lobus dan sitoplasma tidak bergranula. Untuk granulosit, atau disebut juga polimorfonuklear, terdapat tiga jenis, yaitu neutrofil, eosinofil, dan basofil (Aliviamaita & Puspitasari, 2019). Neutrofil adalah jenis leukosit yang paling banyak terdapat dalam darah perifer, yaitu sekitar 60–70% dari total leukosit. Secara mikroskopis, neutrofil memiliki dua bentuk inti, yakni neutrofil batang (*stab*), yang merupakan bentuk muda dengan inti berbentuk seperti tapal kuda, dan neutrofil segmen yang lebih matang dengan inti yang tersegmentasi menjadi dua hingga lima lobus. Inti lobus ini saling terhubung oleh benang kromatin, sehingga neutrofil segmen sering disebut neutrofil polimorfonuklear. Neutrofil memiliki granula yang lebih kecil dibandingkan jenis leukosit granular lainnya. Granula ini tersebar merata dan berwarna ungu pucat (*pale lilac*), serta tidak secara kuat menarik pewarna asam (merah) maupun pewarna basa (biru), sehingga dinamai neutrofil karena sifatnya yang "netral". Neutrofil berfungsi sebagai garis pertahanan pertama tubuh terhadap infeksi bakteri, karena neutrofil dapat merespons cepat terhadap infeksi melalui proses kemotaksis positif. Neutrofil bermigrasi ke lokasi infeksi, di mana mereka melakukan fagositosis, yaitu proses menelan dan menghancurkan bakteri serta patogen lainnya. Granula pada neutrofil juga mengandung enzim hidrolitik, seperti mieloperoksidase dan lisosim, yang berperan dalam destruksi patogen (Tortora & Derrickson, 2014).

Eosinofil memiliki granula sitoplasma yang lebih kasar dan berwarna merah-oranye, yang disebut eosinofilik, karena tertarik pada pewarna eosin. Granula eosinofil besar dan seragam, tidak menutupi inti yang biasanya memiliki dua atau tiga lobus yang terhubung oleh untaian nukleus. Eosinofil bertahan lebih lama dalam darah dibandingkan neutrofil dan berperan dalam melawan infeksi parasit seperti cacing dan protozoa melalui pelepasan *Major Basic Protein* (MBP). Eosinofil juga memainkan peran penting dalam reaksi alergi, dengan

melepaskan mediator inflamasi seperti leukotrien dan prostaglandin, serta membantu membersihkan kompleks imun. Eosinofil dapat melakukan fagositosis kompleks antigen–antibodi yang memperkuat fungsinya dalam menangani reaksi alergi (Tortora & Derrickson, 2014). Sementara itu, basofil, yang jumlahnya sangat sedikit (kurang dari 1%), memiliki inti yang terbagi menjadi lobus tidak teratur, namun granula spesifik besar sering menutupi inti tersebut. Granula ini berwarna biru gelap atau metakromatik karena kandungan heparin dan glikosaminoglikan. Granula basofil mengandung banyak histamin, yang menyebabkan vasodilatasi dan meningkatkan permeabilitas pembuluh darah, serta mediator peradangan lainnya seperti faktor pengaktif trombosit dan leukotriene (Mescher, 2021). Granula basofil juga mengandung heparin, yang mencegah pembekuan darah berlebihan dan memperlancar pemulihan pada area yang meradang. Peran basofil ini serupa dengan sel mast, yang juga melepaskan zat peradangan seperti histamin dan heparin sebagai respons terhadap antigen tertentu (Tortora & Derrickson, 2014).

Kemudian agranulosit atau sel mononuklear, meliputi monosit dan limfosit. Monosit adalah sel leukosit terbesar, dengan ukuran sekitar 12–20  $\mu\text{m}$  dan inti berbentuk ginjal atau kacang yang eksentrik. Monosit tidak mengandung granula dalam sitoplasmanya dan beredar dalam darah selama 20–40 jam sebelum bermigrasi ke jaringan untuk berkembang menjadi makrofag. Makrofag memiliki kemampuan fagositosis yang jauh lebih kuat dan dapat bertahan lebih lama di dalam jaringan untuk mengeliminasi patogen serta sisa-sisa sel yang rusak. Setelah memasuki jaringan, monosit berubah menjadi makrofag, yang juga berfungsi sebagai *Antigen Presenting Cells* (APC). Sebagai APC, makrofag memproses dan menyajikan antigen kepada limfosit T, yang kemudian mengaktifkan respons imun adaptif. Selain itu, makrofag juga mengeluarkan berbagai sitokin, seperti interleukin-1 (IL-1) dan faktor nekrosis tumor (TNF), yang

berperan dalam pengaturan peradangan dan perbaikan jaringan (Mescher, 2021).

Limfosit, yang terdiri dari limfosit T dan limfosit B, merupakan sel leukosit kedua terbanyak setelah neutrofil, sekitar 20-40% dari total leukosit. Limfosit memiliki inti besar dan padat, berbentuk bulat atau sedikit cekung dengan sitoplasma biru muda yang mengandung sedikit granula azurofilik (Mescher, 2021). Limfosit T berperan dalam imunitas seluler dengan menghancurkan sel yang terinfeksi virus atau tumor, sementara limfosit B menghasilkan antibodi untuk menetralkan patogen dan memfasilitasi fagositosis. Setelah terpapar antigen, limfosit B berkembang menjadi sel plasma yang memproduksi antibodi dalam jumlah besar. Keduanya juga berperan dalam memori imunologis, memungkinkan respons cepat terhadap infeksi berulang. Limfosit bergerak antara jaringan limfoid, cairan limfatik, dan darah, dengan hanya sebagian kecil yang berada dalam darah pada waktu tertentu. Tiga tipe utama limfosit adalah sel B, sel T, dan sel pembunuh alami (NK). Sel B efektif melawan bakteri, sementara sel T menyerang virus, jamur, sel tumor, dan sel yang ditransplantasikan. Sel NK berperan dalam menyerang mikroba infeksius dan sel tumor yang muncul secara spontan. Semua jenis limfosit ini memainkan peran penting dalam melawan infeksi dan melindungi tubuh dari berbagai penyakit (Tortora & Derrickson, 2014).

Pada nefropati diabetik, perubahan histologis pada ginjal sering menunjukkan edema tubulus yang dapat mengarah pada degenerasi hidropik dan hialinisasi. Degenerasi hidropik terjadi ketika sel-sel tubulus ginjal mengalami pembengkakan akibat penumpukan cairan dalam sel, yang dapat mengganggu fungsi normal ginjal dalam menyaring dan mereabsorpsi zat-zat penting. Pembengkakan sel ini biasanya terlihat pada tahap awal kerusakan ginjal, dan berfungsi sebagai indikator awal dari cedera ginjal yang disebabkan oleh hiperglikemia kronis (Wijaya *et al.*, 2014) Sebaliknya, hialinisasi

lebih sering ditemukan pada tahap lanjut nefropati diabetik, di mana terjadi akumulasi substansi amorf seperti protein atau fibrin dalam glomerulus dan arteriola. Penumpukan ini dapat memperburuk gangguan filtrasi ginjal dan sering kali menyebabkan kerusakan permanen pada struktur ginjal. Hialinisasi pada tahap ini berperan dalam penurunan fungsi ginjal yang progresif, seiring dengan penurunan laju filtrasi glomerulus (GFR) (Najafian *et al.*, 2015)

Nekrosis adalah kematian sel atau sekelompok sel yang terjadi akibat rangsang eksternal seperti racun atau trauma. Pada ginjal, nekrosis dapat terjadi pada tubulus atau glomerulus dan biasanya berhubungan dengan gangguan fungsional yang signifikan. Secara mikroskopik, jaringan yang mengalami nekrosis menunjukkan perubahan yang khas, seperti piknosis (penyusutan inti sel), serta pembengkakan dan perubahan warna yang tidak normal pada sitoplasma. Pada tubulus, nekrosis sering ditandai dengan hilangnya struktur tubulus dan dilatasi lumen, sementara pada glomerulus, nekrosis dapat terlihat dengan penggumpalan material dalam ruang glomerulus, serta gangguan pada membran basal glomerulus (Satyatami, 2014).

## **2.4 Bunga Telang (*Clitoria ternatea*)**

### **2.4.1 Deskripsi dan Klasifikasi Bunga Telang (*Clitoria ternatea*)**

Bunga telang (*C. ternatea*) merupakan jenis tanaman yang mengandung pigmen antosianin. Pigmen antosianin ini memiliki potensi yang mampu dikembangkan sebagai pewarna alami lokal pada berbagai produk pangan. Selain meningkatkan atribut mutu warna pada pangan, pigmen ini juga dapat memberikan efek antioksidan, antikanker, maupun anti-inflamasi (Angriani, 2019). Di Indonesia, bunga telang sering kali dimanfaatkan sebagai sumber pewarna alami dalam makanan atau direbus secara langsung untuk dijadikan ramuan herbal. Namun, penggunaannya sebagai bahan baku produk-produk lain belum terlalu populer di kalangan masyarakat. Sampai sekarang, penelitian untuk mengembangkan potensi bunga telang masih terbatas

karena pengetahuan mengenai manfaatnya belum tersebar luas. Bunga telang juga berbagai manfaat bagi kesehatan. Diantaranya sebagai antioksidan, antidiabetes, antiobesitas, antikanker, antiinflamasi, dan antibiotik. Ekstrak bunga telang juga mengandung senyawa bioaktif seperti flavonol glikosida, antosianin, flavon, flavonol, asam fenolat, siklotida, terpenoid, alkaloid, dan asam lemak. Dari manfaat kesehatan yang telah terbukti dan beragamnya kandungan jenis senyawa bioaktif ini menjadikan bunga telang sebagai sumber makanan yang fungsional dan nutrasetikal (Handito *et al.*, 2022).

Bunga telang memiliki karakteristik pada tanamannya yang menjalar dengan batang halus berpanjang 0,5-3 m. Daunnya berbentuk elips hingga langset, menyirip 5-7 helai, dengan panjang sekitar 3-5 cm. Bunga soliter, berwarna biru tua hingga biru ungu muda, dengan gigi pendek sekitar 4-5 cm. Tanaman pipih, linier, berparuh, panjang 6-12 cm, lebar 0,7-1,2 mm, sedikit berbulu, dan berisi hingga 10 biji. Biji berwarna zaitun, coklat, atau hitam, berbintik-bintik, panjang 4,5-7 mm, lebar 3-4 mm. Polong pipih, panjang 40-130 mm, lonjong, lebar 8-12 mm, berwarna coklat pucat, pecah saat kering, jarang berbulu saat dewasa, dan tepi menebal. Akar berwarna coklat kehitaman, berbau khas, dan pahit. Akar primer dan sekunder tebal, keras, permukaan halus, kemudian tipis berserat. Akar memperbaiki nitrogen tanah, meningkatkan kualitas tanah. Akar horizontal tebal dapat tumbuh lebih dari 2 m membawa batang keunguan, glaucous, kurus (Hall dalam Taufik & Ainiyah, 2021).

Berikut merupakan nama umum dan klasifikasi dari *C. ternatea* menurut Cronquist dalam Marwanto (2022).

#### Nama umum

Indonesia : Kembang telang

Inggris : *Butterfly pea*

### Klasifikasi

Kingdom	: Plantae (tumbuhan)
Subkingdom	: Tracheobionta (tumbuhan berpembuluh)
Super Divisi	: Spermatopgyta (menghasilkan biji)
Divisi	: Magnoliophyta (tumbuhan berbunga)
Kelas	: Magnoliopsida (berkeping dua/ dikotil)
Sub kelas	: Rosidae
Ordo	: Fabales
Famili	: Fabaceae (suku polong – polongan)
Genus	: Clitoria
Spesies	: <i>Clitoria ternatea</i>



**Gambar 4.** Bunga Telang (*C. ternatea*) (Angriani, 2019)

#### **2.4.2 Komponen Aktif pada Bunga Telang (*C. ternatea*)**

Bunga telang (*C. ternatea*) mengandung berbagai komponen aktif yang bermanfaat bagi kesehatan manusia. Senyawa-senyawa ini telah banyak dipelajari untuk berbagai aktivitas farmakologis, termasuk peran mereka sebagai antioksidan dan agen antidiabetik.

1. Flavonoid: Flavonoid adalah senyawa polifenol dalam bunga telang yang berfungsi sebagai antioksidan dan agen antidiabetik. Sebagai antioksidan, flavonoid melindungi sel-sel tubuh dari kerusakan akibat radikal bebas, yang berkontribusi pada stres oksidatif dan komplikasi penyakit kronis seperti diabetes. Dalam perannya sebagai antidiabetik, flavonoid mampu menghambat enzim  $\alpha$ -glukosidase yang memecah karbohidrat menjadi glukosa, sehingga membantu mengurangi lonjakan gula darah setelah makan. Selain itu, flavonoid juga melindungi sel  $\beta$  pankreas dari kerusakan, yang penting untuk menjaga produksi insulin. Dengan demikian, flavonoid dalam bunga telang memiliki potensi besar dalam pengelolaan diabetes serta pencegahan komplikasinya. (Suwarna *et al.*, 2024; Dewi *et al.*, 2023).
2. Asam fenolat: Bunga telang juga mengandung asam fenolat, yang merupakan senyawa dengan sifat antioksidan dan antiinflamasi (Marpaung, 2020).
3. Siklotida: Siklotida adalah peptida siklik yang terdapat dalam bunga telang dan memiliki potensi sebagai agen antimikroba dan antiparasit. Siklotida pada bunga telang menunjukkan aktivitas toksik terhadap nematoda dan serangga, menjadikannya bermanfaat sebagai agen pertahanan alami bagi tanaman. Selain itu, siklotida juga dipelajari untuk potensi penggunaannya dalam pengembangan obat modern karena sifatnya yang stabil dan aktivitas biologis yang luas (Oguis *et al.*, 2019).
4. Terpenoid: Terpenoid adalah komponen kimia lain yang ditemukan dalam bunga telang dan memiliki berbagai manfaat farmakologis. Terpenoid diketahui memiliki sifat antiinflamasi, antimikroba, dan bahkan menunjukkan potensi sebagai agen antikanker. Terpenoid juga berkontribusi terhadap aroma dan rasa khas dari tanaman, yang membuatnya berguna dalam aplikasi makanan dan obat tradisional (Oguis *et al.*, 2019).

5. Alkaloid: Beberapa alkaloid juga ditemukan dalam bunga telang (*C. ternatea*), yang memiliki berbagai efek farmakologis, termasuk sebagai analgesik dan antiinflamasi (Marpaung, 2020). Selain itu, alkaloid berperan penting dalam pengaturan glukosa darah dan berfungsi sebagai antioksidan. Alkaloid seperti berberine dan palmatine, yang ditemukan pada beberapa tanaman lain, menunjukkan kemampuan menghambat enzim Protein Tyrosine Phosphatase 1B (PTP1B), yang terkait dengan resistensi insulin. Penghambatan PTP1B ini meningkatkan sensitivitas insulin dan memperbaiki pengambilan glukosa oleh sel, yang sangat penting dalam mengontrol hiperglikemia pada diabetes tipe 2 (Muhammad *et al.*, 2021). Selain itu, alkaloid dari tanaman seperti *Tinospora cordifolia* juga telah terbukti memiliki efek hipoglikemik melalui peningkatan sekresi insulin, serta memberikan perlindungan sel dari stres oksidatif dengan sifat antioksidannya (Zhao *et al.*, 2018).
6. Saponin: Saponin adalah jenis glikosida yang memiliki kemampuan untuk menghasilkan buih saat dilarutkan dalam air dan dikocok. Saponin diketahui memiliki banyak manfaat kesehatan, termasuk sebagai antibakteri, antifungi, serta kemampuan untuk menurunkan kadar kolesterol dalam darah dan menghambat pertumbuhan sel tumor (Suwarna *et al.*, 2024). Saponin dalam bunga telang juga memiliki peran penting dalam pengelolaan diabetes. Senyawa ini berkontribusi dalam mengurangi stres oksidatif dan meningkatkan sensitivitas insulin, yang sangat penting dalam mengatasi resistensi insulin pada pasien diabetes. Sebuah penelitian oleh Arulselvan *et al.* (2014) menemukan bahwa saponin dapat memodulasi aktivitas insulin dan meningkatkan metabolisme glukosa, menjadikannya kandidat potensial untuk terapi antidiabetik alami.
7. Asam lemak: Bunga telang mengandung asam lemak, yang merupakan komponen penting dalam metabolisme tubuh (Marpaung, 2020).

8. Tanin: Tanin merupakan polifenol yang memiliki kemampuan antioksidan dan antidiabetik. Mekanisme antidiabetik tanin melibatkan penghambatan enzim-enzim pencernaan seperti  $\alpha$ -glukosidase, yang memperlambat penyerapan glukosa ke dalam darah. Selain itu, tanin juga meningkatkan sensitivitas insulin dan berperan dalam melawan stres oksidatif, yang sering terjadi pada penderita diabetes (Ajeblie & Eddouks, 2019).

Banyak Banyak tanaman mengandung senyawa bioaktif seperti alkaloid, tanin, flavonoid, dan saponin, yang bekerja secara aditif dan sinergis dalam mengelola diabetes. Efek ini terjadi ketika masing-masing senyawa bekerja melalui mekanisme yang berbeda namun saling melengkapi, tanpa saling memperkuat atau menetralkan. Senyawa ini melengkapi mekanisme penghambatan enzim pencernaan, meningkatkan sensitivitas insulin, serta melindungi sel dari kerusakan oksidatif. Flavonoid melindungi sel  $\beta$  pankreas dan meningkatkan sensitivitas insulin (Dewi *et al.*, 2020), tanin memperlambat penyerapan glukosa (Ajeblie & Eddouks, 2019), saponin mendukung sekresi insulin (Arulselvan *et al.*, 2014), dan alkaloid meningkatkan metabolisme glukosa (Muhammad *et al.*, 2021). Kombinasi ini menunjukkan potensi besar dalam menurunkan kadar glukosa darah dan mengurangi risiko efek samping pengobatan konvensional (Tran *et al.*, 2020).

**Tabel 2.** Skrining Fitokimia Simplisia *C. ternatea* (Utami *et al.*, 2024)

Senyawa	Reagen	Hasil
Alkaloid	Reagen Mayer	(-)
	Reagen Dragendorf	(+)
	Reagen Wagner	(+)
Flavonoid	Mg powder + HCl + Alkohol Amil	(+)
	Aquades hangat + HCl 2N	(+)
Tanin	5% FeCl <sub>3</sub>	(+)
Terpenoid	Klorofom dan Ekstraksi Lieberman Burchard	(+)
Steroid	Ekstraksi N-heksan dan Lieberman Burchard	(+)

### 2.4.3 Aktivitas Farmakologis Bunga Telang (*C. ternatea*) pada Hewan

Bunga telang menunjukkan berbagai aktivitas farmakologis pada hewan. Termasuk aktivitas antioksidan, antiinflamasi, antidiabetes, antimikroba, antihistamin, antiasma, dan antimaag. Penelitian telah menunjukkan bahwa ekstrak bunga telang mengandung senyawa fenolik dan flavonoid yang berperan dalam aktivitas antioksidannya. Ini berarti bunga telang dapat membantu melindungi sel-sel tubuh dari kerusakan akibat radikal bebas. Bunga telang juga terbukti memiliki aktivitas antiinflamasi. Ekstrak akar bunga telang dapat menghambat edema kaki dan permeabilitas vaskular pada tikus yang diinduksi oleh asam asetat. Selain itu, ekstrak akar bunga telang juga menunjukkan penghambatan pada demam yang diinduksi ragi pada tikus, membantu mengurangi peradangan dalam tubuh. Sebagai pengobatan diabetes, ekstrak bunga telang telah terbukti menurunkan kadar glukosa darah pada tikus diabetes. Baik ekstrak metanol maupun air bunga telang memiliki efek hipoglikemik yang signifikan, membantu mengontrol kadar glukosa darah pada penderita diabetes. Aktivitas antimikroba dari bunga telang juga tercatat, dengan ekstraknya menunjukkan efektivitas terhadap beberapa jenis bakteri, termasuk *Urophatogenic E. coli*, *Enteropathogenic E. coli*, *Enterotoksigenik E. coli*, *Salmonella typhimurium*, *Klesiella pneumoniae*, dan *Pseudomonas aureginosa*. Ini menunjukkan potensi bunga telang sebagai agen antimikroba alami. Bunga telang juga menunjukkan aktivitas antihistamin dan antiasma. Ekstrak akar bunga telang dapat menghambat respons imun yang terkait dengan alergi dan asma pada tikus, menunjukkan potensi sebagai pengobatan alternatif untuk penyakit asma. Terakhir, bunga telang juga memiliki aktivitas antimaag. Ekstraknya mampu mengurangi sekresi asam lambung, meningkatkan pH, mengurangi keasaman total, dan menghambat ulserasi pada tukak lambung yang diinduksi oleh indometasin. Oleh karena itu, bunga telang juga dapat dianggap sebagai pengobatan alami untuk masalah lambung (Sunarti & Octavini, 2023; Taufik & Ainiyah, 2021).

#### 2.4.4 Manfaat Nutrasetikal dan Efek Diuretik Bunga Telang (*C. ternatea*)

Bunga telang (*C. ternatea*) merupakan tanaman dari keluarga Fabaceae yang telah lama dikenal dalam dunia pengobatan tradisional dan kini semakin mendapat perhatian di kalangan ilmiah. Berbagai komponen bioaktifnya, seperti flavonoid, antosianin, alkaloid, dan terpenoid, berkontribusi pada berbagai manfaat kesehatan, termasuk sifat antioksidan, antidiabetes, antiinflamasi, dan dukungan terhadap kesehatan kardiovaskular. Dengan kandungan tersebut, bunga telang memiliki potensi sebagai bahan nutrasetikal, yang tidak hanya mendukung fungsi tubuh secara umum tetapi juga berperan sebagai suplemen alami untuk menjaga kesehatan (Marpaung, 2020).

Salah satu manfaat bunga telang adalah efek diuretiknya yang terbukti dalam berbagai penelitian. Penelitian oleh Mahajan *et al.* (2022) menemukan bahwa ekstrak etanol dan air dari bunga telang memiliki kemampuan meningkatkan volume urin serta ekskresi natrium dan kalium, menjadikannya pilihan potensial untuk pengobatan penyakit yang memerlukan pengurangan cairan tubuh, seperti hipertensi dan edema. Efek diuretik bunga telang relatif lebih ringan dibandingkan dengan furosemid, diuretik sintetis yang umum digunakan, namun tetap signifikan pada dosis yang tepat. Dalam penelitian tersebut, dosis 500 mg/kg ekstrak bunga telang menunjukkan hasil yang sebanding dengan furosemid dalam meningkatkan volume urin, meskipun pada tingkat yang lebih rendah (Mahajan *et al.*, 2022). Oleh karena itu, bunga telang dapat menjadi alternatif alami dengan risiko efek samping lebih rendah bagi pasien dengan retensi cairan, seperti hipertensi dan edema.

Namun, pada penderita DM yang mengalami poliuria akibat hiperglikemia, penggunaannya harus dilakukan dengan hati-hati, karena meskipun bunga telang memiliki efek diuretik yang lebih ringan dibandingkan dengan diuretik sintetis, tetap ada risiko

memperburuk dehidrasi dan ketidakseimbangan elektrolit. Poliuria pada DM terjadi akibat diuresis osmotik, di mana kadar glukosa yang tinggi dalam darah menyebabkan ginjal tidak mampu menyerap seluruh glukosa yang disaring. Akibatnya, glukosa berlebih dikeluarkan bersama air, menghasilkan peningkatan volume urin. Diuresis osmotik ini dapat menyebabkan pengeluaran cairan yang berlebihan, sehingga meningkatkan risiko dehidrasi dan ketidakseimbangan elektrolit jika tidak dikelola dengan baik. Oleh karena itu, meskipun tanaman dengan efek diuretik ringan, seperti bunga telang, memiliki potensi untuk membantu mengatur volume cairan tubuh tanpa efek samping yang berat, penggunaannya pada penderita DM harus diawasi dengan ketat dan dosisnya perlu dikontrol agar tidak memperparah kondisi poliuria (Ramírez-Guerrero *et al.*, 2022).

#### **2.4.5 Efek Protektif Ekstrak Bunga Telang (*C. ternatea*) terhadap Ginjal**

Ekstrak bunga telang, khususnya dari akarnya, telah terbukti memiliki efek protektif terhadap ginjal tikus putih yang mengalami diabetes melitus. Dalam penelitian menggunakan tikus Wistar yang diinduksi diabetes dengan streptozotocin, pemberian ekstrak alkohol dari akar bunga telang dengan dosis 100 mg/kgBB per hari selama satu bulan berhasil mengurangi komplikasi ginjal yang terkait dengan diabetes. Analisis histopatologi menunjukkan bahwa jaringan ginjal tikus yang diobati mengalami lebih sedikit inflamasi dan kerusakan sel dibandingkan dengan kelompok kontrol (Taufik & Ainayah, 2021).

Selain itu, ekstrak etanol dari bunga telang juga terbukti efektif dalam mencegah nefrotoksisitas yang disebabkan oleh penggunaan acetaminophen (APAP). Efek protektif ini terutama disebabkan oleh aktivitas antioksidan kuat yang dimiliki oleh ekstrak bunga telang, yang melindungi ginjal dari kerusakan oksidatif. Studi ini menyoroti potensi bunga telang sebagai agen terapeutik alami untuk melindungi

fungsi ginjal, terutama pada kondisi diabetes melitus. Namun, penelitian lebih lanjut diperlukan untuk memahami mekanisme kerja yang lebih rinci dan potensi aplikasinya dalam terapi klinis (Taufik & Ainiyah, 2021).

Penelitian lain menunjukkan bahwa ekstrak bunga telang memiliki efek protektif yang signifikan terhadap histopatologi ginjal, terutama dalam mengurangi nekrosis tubulus ginjal yang diinduksi oleh Monosodium Glutamate (MSG). Dengan berbagai dosis ekstrak yang diberikan, terlihat adanya penurunan signifikan dalam jumlah sel nekrosis, yang menunjukkan bahwa ekstrak bunga telang dapat mencegah kerusakan sel yang diakibatkan oleh stres oksidatif. Efek ini terutama disebabkan oleh aktivitas antioksidan yang tinggi dari komponen aktif dalam bunga telang, seperti flavonoid dan antosianin, yang berperan dalam melindungi jaringan ginjal dari efek toksik MSG. Penelitian ini menegaskan potensi bunga telang sebagai agen terapeutik untuk melindungi ginjal dari kerusakan, terutama dalam konteks paparan zat-zat toksik (Dewi, 2024).

Analisis dari penelitian lainnya menunjukkan bahwa ekstrak bunga telang memiliki efek protektif terhadap komplikasi diabetes melitus, termasuk pengurangan stres oksidatif dan peradangan yang diinduksi oleh kondisi hiperglikemik. Meskipun studi ini tidak secara spesifik mengkaji perubahan histopatologi ginjal, hasilnya mengindikasikan bahwa ekstrak bunga telang dapat mengurangi risiko komplikasi ginjal melalui aktivitas antioksidan yang kuat. Ekstrak ini mampu menghambat berbagai faktor yang berkontribusi pada kerusakan organ pada diabetes, seperti pengurangan radikal bebas dan peningkatan sensitivitas insulin. Oleh karena itu, bunga telang memiliki potensi besar sebagai agen terapeutik alami dalam pengelolaan komplikasi diabetes melitus, termasuk komplikasi yang berkaitan dengan fungsi ginjal (Dewi *et al.*, 2023).

## 2.4.6 Ekstraksi dan Rendemen

Ekstraksi adalah proses pemisahan komponen aktif dari suatu bahan dengan menggunakan pelarut yang sesuai. Tujuan utama dari proses ini adalah untuk mendapatkan senyawa-senyawa tertentu dari sampel, yang dalam hal ini disebut simplisia, dengan cara memisahkannya dari campuran aslinya. Pelarut yang digunakan akan melarutkan senyawa-senyawa yang diinginkan, sehingga dapat dipisahkan dari komponen lain yang tidak larut. Efektivitas ekstraksi dapat ditingkatkan dengan memperluas permukaan kontak antara serbuk simplisia dan pelarut. Oleh karena itu, sebelum dilakukan ekstraksi, simplisia biasanya digiling hingga halus. Pemilihan metode ekstraksi sangat dipengaruhi oleh sifat fisik dan kimia dari senyawa yang diekstraksi, jenis pelarut, serta alat yang tersedia. Faktor-faktor lain seperti struktur senyawa, suhu, dan tekanan juga perlu diperhatikan agar hasil ekstraksi optimal (Hujjatusnaini *et al.*, 2021).

### 2.4.6.1 Metode Ekstraksi

Berbagai metode ekstraksi telah dikembangkan dalam penelitian fitokimia, masing-masing dengan kelebihan dan kekurangannya (Hujjatusnaini *et al.*, 2021). Berikut adalah beberapa metode yang sering digunakan:

#### 1. Maserasi

Maserasi adalah teknik ekstraksi di mana simplisia direndam dalam pelarut pada suhu kamar untuk jangka waktu tertentu. Metode ini cocok untuk bahan yang tidak tahan panas. Maserasi biasanya dilakukan pada suhu sekitar 20-30°C untuk mencegah penguapan pelarut yang berlebihan dan biasanya disertai dengan pengadukan untuk meningkatkan efisiensi ekstraksi. Pelarut akan menembus dinding sel simplisia dan melarutkan senyawa aktif di dalamnya, yang kemudian terdorong keluar dari sel karena

perbedaan konsentrasi antara larutan di dalam dan di luar sel.

## 2. Soxhletasi

Soxhletasi adalah metode ekstraksi di mana pelarut segar secara kontinu dialirkan melalui bahan simplisia menggunakan alat Soxhlet. Proses ini memungkinkan ekstraksi berulang kali dalam satu siklus sirkulasi, di mana pelarut menguap, mengembun, dan menetes kembali ke sampel. Soxhletasi sering digunakan untuk senyawa yang tidak tahan panas karena prosesnya dapat dilakukan pada suhu lebih rendah dari titik didih.

## 3. Refluks

Refluks adalah metode ekstraksi yang melibatkan pemanasan pelarut hingga mendidih, kemudian uap pelarut mengalir melalui simplisia dan mengembun kembali ke dalam wadah ekstraksi. Teknik ini memastikan bahwa pelarut selalu jenuh dengan komponen yang diekstraksi, sehingga ekstrak yang dihasilkan lebih pekat dalam waktu yang lebih singkat.

## 4. *Ultrasound-Assisted Extraction (UAE)*

*Ultrasound-Assisted Extraction (UAE)* adalah teknik ekstraksi yang memanfaatkan gelombang ultrasonik pada frekuensi 20 kHz hingga 2000 kHz untuk meningkatkan efisiensi ekstraksi senyawa bioaktif dari tanaman. Gelombang ultrasonik ini menciptakan kavitas yang memperluas kontak antara pelarut dan sampel, serta mempermudah pelepasan senyawa aktif dari matriks tanaman. UAE dikenal sebagai metode yang sederhana, efektif, dan ekonomis, cocok untuk skala kecil maupun

besar. Namun, penggunaan energi ultrasonik yang berlebihan dapat menghasilkan radikal bebas yang merusak senyawa yang diekstraksi. UAE efektif dalam mempercepat waktu ekstraksi dan mengurangi penggunaan pelarut, sehingga banyak digunakan dalam penelitian fitokimia (Azwanida, 2015)

#### **2.4.6.2 Pelarut Berdasarkan Polaritas**

Pemilihan pelarut dalam proses ekstraksi sangat dipengaruhi oleh polaritas senyawa yang akan diekstraksi. Senyawa yang berbeda memiliki polaritas yang berbeda pula, dan hal ini menentukan jenis pelarut yang paling efektif untuk digunakan.

1. Senyawa Nonpolar: Pelarut nonpolar seperti n-heksana atau petroleum eter biasanya digunakan untuk mengekstraksi senyawa nonpolar, seperti lipid atau senyawa hidrokarbon.
2. Senyawa Semi-Polar: Pelarut semi-polar seperti kloroform atau etil asetat cocok untuk senyawa semi-polar yang memiliki beberapa gugus fungsi polar tetapi tetap dominan nonpolar.
3. Senyawa Polar: Pelarut polar seperti metanol atau air digunakan untuk mengekstraksi senyawa polar seperti alkaloid, flavonoid, dan senyawa fenolik lainnya (Hujjatusnaini *et al.*, 2021).

Selain polaritas, kekuatan pelarut (dielectric constant) juga mempengaruhi efisiensi ekstraksi. Misalnya, air memiliki konstanta dielektrik tinggi (78,5 pada 20°C), yang membuatnya sangat efektif untuk mengekstraksi senyawa polar. Sebaliknya, pelarut dengan konstanta dielektrik rendah

seperti heksana (1,89 pada 20°C) lebih cocok untuk mengekstraksi senyawa nonpolar (Azwanida, 2015).

#### 2.4.6.3 Rendemen

Rendemen adalah rasio antara berat ekstrak yang diperoleh dengan berat simplisia sebagai bahan mentah. Rendemen yang lebih tinggi menunjukkan bahwa jumlah ekstrak yang dihasilkan lebih banyak (Nahor *et al.*, 2020). Rendemen dihitung berdasarkan metode yang dirumuskan oleh AOAC (1999). Rendemen merupakan perbandingan antara berat produk yang dihasilkan dengan berat bahan baku yang digunakan, kemudian dikalikan dengan 100% untuk mendapatkan nilai rendemen (AOAC dalam Aristyanti *et al.*, 2017). Rumus yang digunakan untuk menghitung rendemen adalah sebagai berikut:

$$\frac{\text{berat ekstrak yang diperoleh (gr)}}{\text{berat simplisia sebelum diekstraksi (gr)}} \times 100\%$$

### 2.5 Tikus Putih (*R. norvegicus*)

#### 2.5.1 Deskripsi dan Klasifikasi Tikus Putih (*R. norvegicus*)

Secara umum, tikus merupakan hewan yang mendominasi muka bumi setelah manusia. Mereka termasuk dalam keluarga mamalia dan memiliki jumlah spesies terbanyak di antara kelas mamalia, yaitu sekitar 40%. Namun, hanya sembilan spesies tikus yang dianggap sebagai hama. Di antara sembilan spesies tersebut, hanya *Rattus norvegicus* (tikus riul), *Rattus rattus diardii* (tikus rumah), dan *Mus musculus* (tikus rumah) yang dapat ditemui di berbagai tempat. (Malole & Pramono, 1989).

Tikus putih albino (*R. norvegicus*) adalah hewan asli Asia, India, dan Eropa Barat. Mereka termasuk dalam keluarga hewan pengerat dan masih memiliki hubungan kekerabatan dengan tikus sawah. Tikus

putih albino sering digunakan dalam penelitian biomedis, pengujian, dan kegiatan pengajaran. Mereka memiliki warna putih dari kepala hingga ekor dan mata berwarna merah muda. Tikus putih, yang merupakan jenis tikus yang paling sering digunakan dalam penelitian dan sebagai hewan peliharaan, memiliki beberapa keunggulan. Mereka mudah dalam penanganan dan perawatan karena ukurannya kecil, selalu dalam keadaan sehat dan bersih, memiliki tingkat reproduksi yang tinggi dengan masa kebuntingan yang singkat, serta memiliki karakteristik reproduksi dan produksi yang mirip dengan mamalia lainnya (Malole & Pramono, 1989).

Salah satu alasan mengapa tikus, khususnya tikus putih laboratorium, menjadi subjek penelitian yang umum adalah karena kesamaan genetik mereka dengan manusia. Tikus memiliki sekitar 90% gen manusia yang identik, yang memungkinkan para peneliti untuk mempelajari berbagai penyakit manusia dan mencari obat-obatan baru dengan menggunakan tikus sebagai model eksperimental. Tikus dalam kelompok genus *Rattus* dan ordo Rodentia memiliki ciri-ciri fisik umum berupa bola mata yang menonjol keluar dengan orbit yang sedikit, kelopak mata yang berkembang dengan baik dan memiliki bulu mata yang sangat halus dan pendek, telinga berbentuk bulat dan tegak, moncong runcing dengan kumis panjang (*vibrissae*), serta sepasang gigi seri di bagian depan. Ekor tikus memiliki panjang sekitar 85% dari panjang seluruh tubuh dan tidak memiliki bulu di sepanjang ekor, dengan proporsi yang lebih panjang pada betina dibandingkan jantan. Tungkai kaki depan dan belakang memiliki lima jari dengan cakar panjang, dan pertumbuhan bulunya bersifat siklus dalam pola gelombang, menutupi seluruh permukaan tubuh kecuali ekor, hidung, bibir, serta permukaan palmar dan plantar kaki (Wati *et al.*, 2024).

Ada perbedaan signifikan antara tikus liar dan tikus laboratorium. Misalnya, tikus laboratorium memiliki kelenjar adrenal dan preputial

yang lebih kecil, mencapai kematangan seksual lebih awal, tidak memiliki musim siklus reproduksi tertentu, lebih subur, dan memiliki umur yang lebih pendek dibandingkan tikus liar yang berkeliaran bebas. *Rattus norvegicus* sering dianggap sebagai salah satu spesies paling populer di dunia karena kemampuan beradaptasinya pada berbagai macam kondisi iklim dengan beragam kebiasaan makan yang sangat dibantu oleh indra penciuman, pendengaran, dan sentuhan (Wati *et al.*, 2024). Menurut klasifikasi yang dijelaskan oleh Krinke (2000), tikus putih diklasifikasikan sebagai berikut: (Sundari, 2022)

Kingdom	: Animalia
Filum	: Chordata
Kelas	: Mamalia
Ordo	: Rodentia
Subordo	: Odontoceti
Familia	: Muridae
Genus	: Rattus
Spesies	: <i>Rattus norvegicus</i>

### 2.5.2 Strain Sprague-Dawley

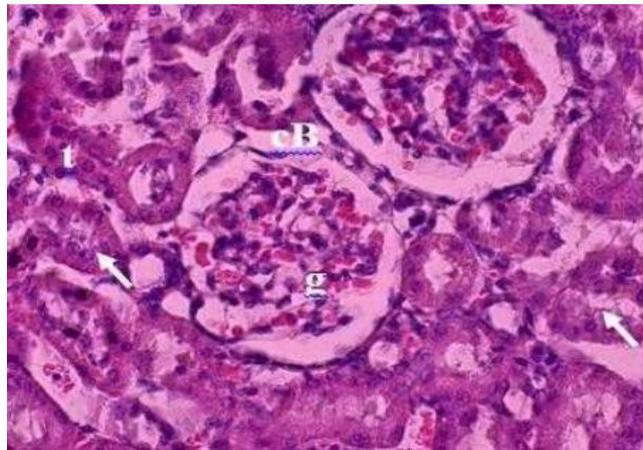
Strain Sprague-Dawley dari *R. norvegicus* pertama kali dikembangkan pada tahun 1925 oleh Robert Worthington Dawley, seorang ahli kimia fisik di Universitas Wisconsin. Nama strain ini diambil dari gabungan nama istri pertamanya (Sprague) dan nama Dawley sendiri. Proses pengembangan strain ini melibatkan penggunaan seekor tikus jantan dengan pola bulu berkerudung (badan putih dan kepala hitam) yang dikawinkan dengan enam betina albino sebagai induk pertama strain tersebut (Wati *et al.*, 2024). Secara morfologi, tikus Sprague-Dawley memiliki tubuh yang lebih besar, kepala lebih panjang dan ramping dibandingkan dengan strain Wistar, serta ekor yang lebih panjang atau sama panjang dengan tubuhnya. Berat rata-rata tikus ini berkisar

antara 250 hingga 520 gram. Strain ini juga dikenal memiliki sistem reproduksi yang stabil dan sifat yang lebih jinak, sehingga mudah dalam penanganannya (Schröder *et al.*, 2020).



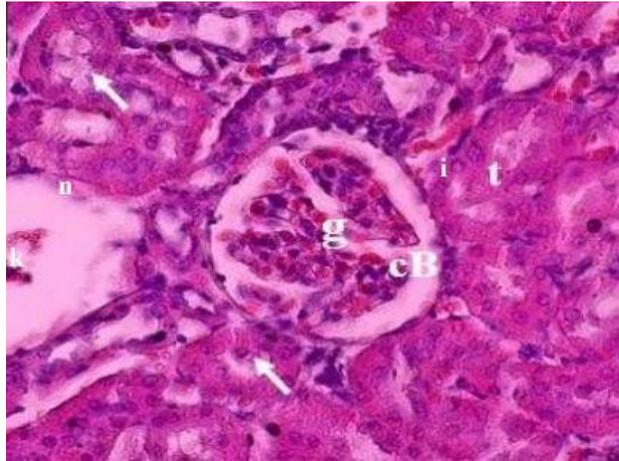
**Gambar 5.** Tikus Putih Galur Sprague-Dawley (Fauziah, 2016).

### 2.5.3 Histologi Ginjal Tikus Putih (*R. norvegicus*)



**Gambar 6.** Histologi Ginjal Tikus Kontrol (Pramesthi, 2023).

Keterangan: (g) menunjukkan glomerulus, (t) menunjukkan tubulus, (anak panah) menunjukkan *brush border* yang utuh, dan (cB) ruang kapsula bowman.



**Gambar 7.** Histologi Ginjal Tikus Toksik (Pramesthi, 2023).

Keterangan: (g) menunjukkan glomerulus, (t) menunjukkan tubulus, (cB) ruang kapsula bowman, (i) infiltrasi sel radang dominan limfosit di interstitial tubulus, (k) kongesti, (n) terdapat jaringan nekrosis, dan *brush border* tidak ditemukan (anak panah).

## 2.6 Aloksan

### 2.6.1 Definisi dan Efek Aloksan

Aloksan adalah senyawa kimia yang digunakan secara luas untuk menginduksi kondisi hiperglikemia eksperimental pada hewan laboratorium. Senyawa ini dikenal sebagai derivat pirimidin sederhana dengan rumus molekul  $C_4H_2N_2O_4$ . Aloksan murni dihasilkan melalui oksidasi asam urat menggunakan asam nitrat, dan bersifat hidrofilik serta tidak stabil, dengan waktu paruh sekitar 1,5 menit pada pH netral dan suhu  $37^\circ C$  (Irdalisa *et al.*, 2015).

Bentuk molekul aloksan menyerupai glukosa. Ketika diinduksi ke dalam tubuh tikus, aloksan akan dikenali oleh reseptor GLUT 2 di sel beta pankreas sebagai glukosa, dan kemudian akan masuk ke sitosol sel beta pankreas. Hal ini mengakibatkan terjadinya reaksi redoks yang menghasilkan ROS (*Reactive Oxygen Species*) dan superoksida. ROS yang terbentuk menyebabkan depolarisasi membran sel beta dan peningkatan konsentrasi  $Ca^{2+}$ , yang mengakibatkan aktivasi berbagai enzim dalam sitosol. Proses ini menyebabkan peroksidasi lipid,

fragmentasi DNA, dan fragmentasi protein. Akibatnya, sel beta pankreas mengalami nekrosis, mengurangi kemampuannya untuk mensintesis dan mengeluarkan insulin (Rarangsari, 2015).

Proses induksi diabetes oleh aloksan melibatkan beberapa tahap kritis. Tahap pertama adalah perubahan cepat dalam konsentrasi insulin yang menyebabkan hipoglikemia sementara dalam beberapa menit setelah injeksi, mencapai puncaknya dalam 30 menit pertama. Hal ini diakibatkan oleh respons sementara insulin akibat penghambatan fosforilasi glukosa melalui penghambatan glukokinase. Tahap kedua adalah peningkatan kadar glukosa dalam darah setelah satu jam pemberian aloksan, bersamaan dengan penurunan konsentrasi insulin plasma. Fase ini mencerminkan fase hiperglikemia awal yang berlangsung selama 24 jam, disebabkan oleh toksisitas langsung aloksan pada sel beta pankreas. Tahap ketiga adalah fase hipoglikemia yang terjadi 4-8 jam setelahnya dan dapat berlangsung beberapa jam, disebabkan oleh kerusakan organel sel seperti badan golgi dan mitokondria yang menyebabkan ruptur membran sel beta. Akhirnya, fase keempat adalah fase hiperglikemia permanen yang terjadi 24-48 jam setelah injeksi, akibat nekrosis selektif sel beta pankreas yang disebabkan oleh radikal bebas yang dihasilkan selama reaksi redoks siklik aloksan dan produk reduksinya, asam dialurat (Lenzen, 2007).

## **2.7 Kerangka Teori**

Aloksan adalah zat kimia yang sering digunakan untuk menginduksi diabetes melitus pada model hewan dengan meniru struktur glukosa. Ketika aloksan diinjeksikan ke dalam tubuh, ia dikenali oleh reseptor GLUT2 di sel beta pankreas, yang mengakibatkan serangkaian reaksi redoks. Reaksi ini menghasilkan *Reactive Oxygen Species* (ROS) dan superoksida, yang pada akhirnya menyebabkan kerusakan oksidatif. Peningkatan ROS menyebabkan depolarisasi membran sel beta pankreas, aktivasi enzim sitosol, dan peningkatan ion  $Ca^{2+}$  intraseluler. Akibatnya, terjadi peroksidasi lipid, fragmentasi DNA, dan protein yang menyebabkan nekrosis sel beta pankreas.

Sel beta pankreas yang mengalami nekrosis tidak dapat lagi memproduksi insulin dalam jumlah yang cukup, sehingga memicu hiperglikemia kronis (Rarangsari, 2015; Lenzen, 2007).

Hiperglikemia yang berkepanjangan adalah ciri utama diabetes melitus, yang meningkatkan risiko komplikasi, seperti pembentukan AGEs. AGEs menyebabkan kerusakan pada struktur seluler, termasuk di ginjal, yang dapat menyebabkan nefropati diabetik. Lebih lanjut, hiperglikemia juga meningkatkan produksi ROS, yang berkontribusi pada stres oksidatif dan memperburuk kerusakan jaringan, terutama pada ginjal. Stres oksidatif merupakan faktor utama yang menyebabkan peradangan dan kerusakan progresif pada sel ginjal, yang pada akhirnya dapat menyebabkan gagal ginjal kronis (Elendu *et al.*, 2023).

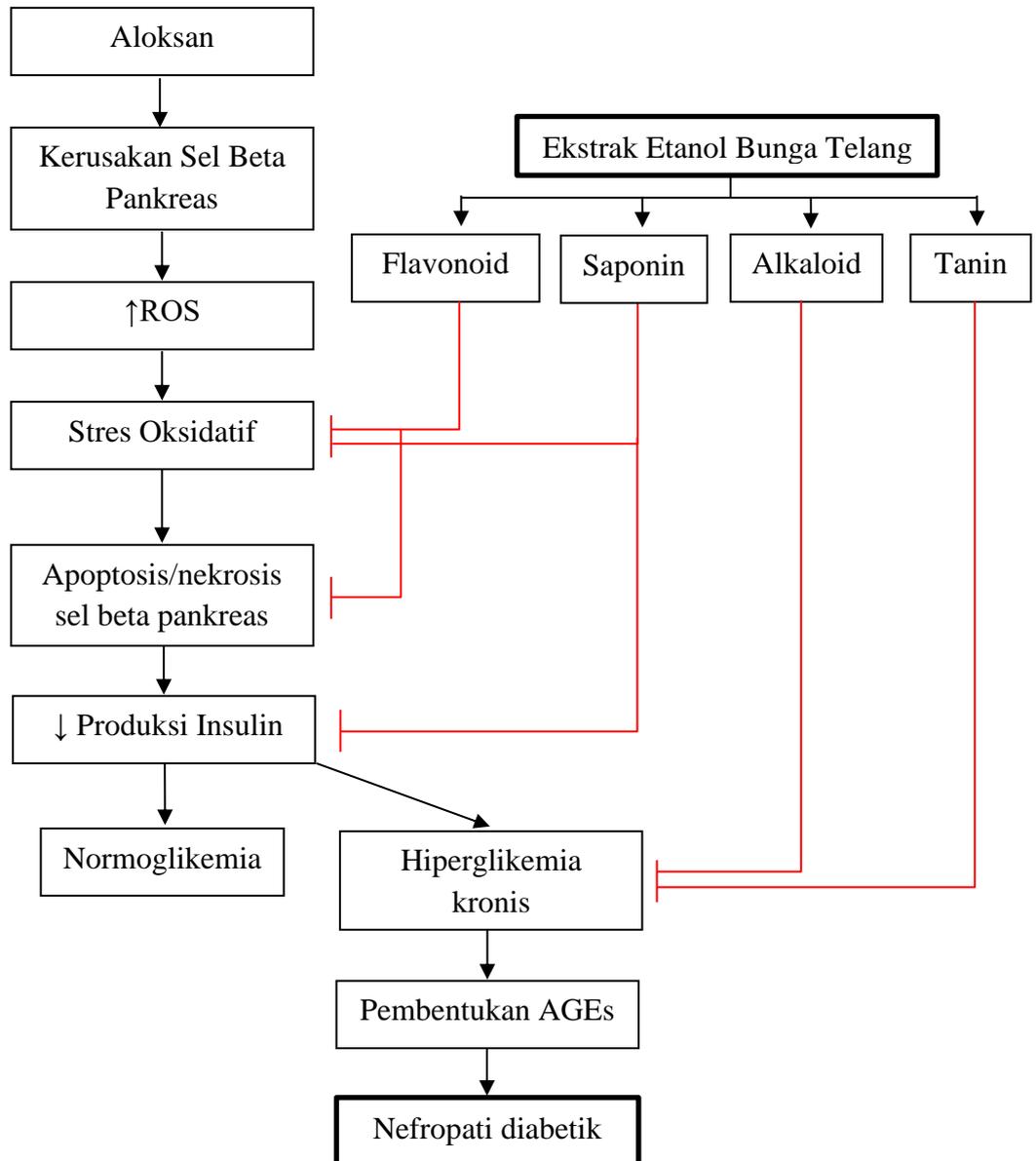
Sebagai upaya pencegahan, ekstrak bunga telang (*C. ternatea*) memiliki potensi untuk melindungi sel beta pankreas dan mengurangi komplikasi yang diakibatkan oleh hiperglikemia. Bunga telang mengandung berbagai komponen bioaktif, termasuk flavonoid, alkaloid, saponin, dan tanin, yang masing-masing memiliki peran dalam mencegah perkembangan diabetes melitus dan komplikasinya. Flavonoid, sebagai senyawa polifenol utama, berfungsi sebagai antioksidan yang dapat menetralkan ROS dan mengurangi stres oksidatif. Selain itu, flavonoid juga mampu melindungi sel beta pankreas dari kerusakan lebih lanjut, sekaligus meningkatkan sensitivitas insulin, yang membantu menurunkan kadar glukosa darah (Suwarna *et al.*, 2024; Dewi *et al.*, 2023).

Selain flavonoid, alkaloid dalam bunga telang juga berperan penting dalam regulasi glukosa darah. Alkaloid dapat menghambat enzim *Protein Tyrosine Phosphatase 1B* (PTP1B), yang berperan dalam resistensi insulin. Dengan menghambat PTP1B, alkaloid meningkatkan sensitivitas insulin dan memperbaiki penyerapan glukosa oleh sel, yang sangat penting dalam mengendalikan hiperglikemia (Muhammad *et al.*, 2021). Saponin, senyawa glikosida yang juga terdapat dalam bunga telang, berperan dalam meningkatkan sensitivitas insulin dan mengurangi stres oksidatif, sehingga

membantu mengurangi resistensi insulin pada penderita diabetes (Arulselvan *et al.*, 2014).

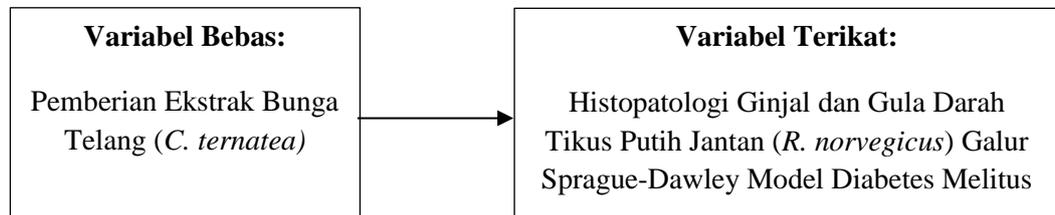
Tanin, senyawa polifenol lainnya, berfungsi menghambat enzim pencernaan, seperti  $\alpha$ -glukosidase, yang memperlambat pemecahan karbohidrat menjadi glukosa. Dengan demikian, tanin dapat mengurangi lonjakan gula darah setelah makan dan meningkatkan sensitivitas insulin, yang berperan penting dalam mengendalikan hiperglikemia (Ajeblie & Eddouks, 2019).

Secara keseluruhan, senyawa bioaktif dalam ekstrak bunga telang bekerja secara sinergis dalam mengurangi stres oksidatif, meningkatkan sensitivitas insulin, dan mengendalikan kadar glukosa darah, sehingga berpotensi mencegah komplikasi diabetes, termasuk nefropati diabetik. Dengan demikian, ekstrak bunga telang dapat menjadi agen alami yang efektif dalam mencegah dan mengelola diabetes melitus dan komplikasinya (Taufik & Ainiyah, 2021; Dewi, 2024).



**Gambar 8** Kerangka Teori

## 2.8 Kerangka Konsep



**Gambar 9.** Kerangka Konsep

## 2.9 Hipotesis

1. H01: Tidak terdapat pengaruh penggunaan efek ekstrak etanol bunga telang terhadap histopatologi ginjal pada tikus putih galur Sprague-Dawley dengan diabetes melitus.
2. Ha1: Terdapat pengaruh penggunaan efek ekstrak etanol bunga telang terhadap histopatologi ginjal pada tikus putih galur Sprague-Dawley dengan diabetes melitus.
3. H02: Tidak terdapat pengaruh penggunaan ekstrak etanol bunga telang terhadap penurunan kadar glukosa darah pada tikus model diabetes melitus.
4. Ha2: Terdapat pengaruh penggunaan ekstrak etanol bunga telang terhadap penurunan kadar glukosa darah pada tikus model diabetes melitus.

## **BAB III**

### **METODE PENELITIAN**

#### **3.1 Jenis & Desain Penelitian**

Penelitian ini merupakan penelitian *true experimental study*, yang bertujuan untuk mengevaluasi efek ekstrak etanol bunga telang terhadap ginjal pada tikus putih model diabetes melitus yang diinduksi aloksan. Penelitian ini menggunakan desain acak terkontrol dengan pola *post-test only control group design*. Hewan uji berupa tikus putih jantan dibagi menjadi lima kelompok: normal, kontrol negatif (diinduksi aloksan tanpa perlakuan), dan tiga kelompok perlakuan ekstrak bunga telang dengan dosis berbeda, untuk menilai dampaknya terhadap morfologi ginjal.

#### **3.2 Tempat dan Waktu Penelitian**

##### **3.2.1 Tempat Penelitian**

Tikus putih jantan (*R. norvegicus*) yang digunakan dalam penelitian ini dirawat dan diberikan ekstrak bunga telang di *Animal House* Fakultas Kedokteran Universitas Lampung. Ekstrak bunga telang (*C. ternatea*) dibuat di Laboratorium Botani Jurusan Biologi FMIPA. Pembuatan preparat dilakukan di Laboratorium Patologi Anatomik Nadafri, sedangkan pembacaan preparat dilakukan di Laboratorium Histologi dan Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Lampung.

##### **3.2.2 Waktu Penelitian**

Penelitian ini dilaksanakan pada bulan September – November 2024.

### 3.3. Populasi dan Sampel Penelitian

#### 3.3.1 Populasi Penelitian

Populasi pada penelitian ini adalah tikus putih (*R. norvegicus*) jantan yang berusia 2-3 bulan dengan berat badan 170-200 gram.

#### 3.3.2 Sampel Penelitian

Perhitungan besar sampel pada penelitian ini menggunakan rumus Federer (Federer, 1991) yaitu

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

Keterangan :

t = jumlah perlakuan selama penelitian

n = jumlah pengulangan setiap kelompok perlakuan

Karena jumlah perlakuan yang akan dilakukan selama penelitian sebanyak 5. Berdasarkan rumus diatas, maka perhitungan besar sampel adalah

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

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

$$4n - 4 \geq 15$$

$$4n \geq 19$$

$$n \geq \frac{19}{4}$$

$$n \geq 4,75$$

$$n \geq 5$$

Didapatkan bahwa jumlah sampel minimal pada tiap kelompok adalah 5 ekor tikus. Sehingga jumlah sampel yang dibutuhkan pada penelitian ini berjumlah 25 ekor tikus.

Koreksi subjek penelitian perlu dilakukan untuk mengantisipasi terjadinya *drop out* selama penelitian berlangsung. Koreksi subjek dapat menggunakan rumus sebagai berikut

$$N = \frac{n}{1-f}$$

$$N = \frac{5}{1-0,1}$$

$$N = \frac{5}{0,9}$$

$$N = 5,56$$

$$N = 6$$

Keterangan :

N = jumlah sampel koreksi

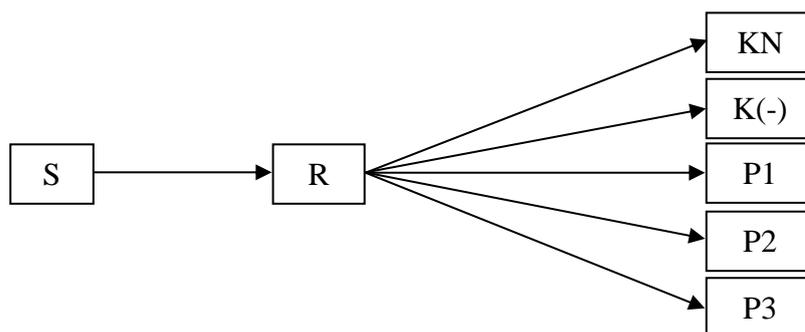
n = jumlah sampel awal

f = perkiraan *drop out* sebanyak 10%

Berdasarkan perhitungan di atas, didapatkan hasil bahwa jumlah sampel yang digunakan sebanyak 6 ekor tikus putih jantan, dengan 1 sebagai cadangan dalam setiap kelompok perlakuan. Sehingga total sampel yang dibutuhkan pada penelitian ini sebanyak 30 ekor tikus.

### 3.3.3 Teknik Sampling

Dalam penelitian ini digunakan teknik *simple random sampling*, yaitu dengan membagi tikus secara acak ke dalam 5 kelompok percobaan melalui proses randomisasi.



**Gambar 10.** Teknik Sampling

Keterangan :

S = Sampel

R = Randomisasi

K = Kontrol

P = Perlakuan

KN = Kontrol normal sebagai pembanding tikus yang mendapat diet standar tanpa induksi aloksan dan pemberian ekstrak etanol bunga telang.

K(-) = Kontrol negatif sebagai pembanding tikus yang mendapat diet standar dan induksi aloksan 140 mg/kgBB, tanpa pemberian ekstrak etanol bunga telang.

P1 = Tikus dengan diet standar dan diinduksi aloksan 140 mg/kgBB, kemudian diberi ekstrak etanol bunga telang 200 mg/kgBB selama 28 hari.

P2 = Tikus dengan diet standar dan diinduksi aloksan 140 mg/kgBB, kemudian diberi ekstrak etanol bunga telang 400 mg/kgBB selama 28 hari.

P3 = Tikus dengan diet standar dan diinduksi aloksan 140 mg/kgBB, kemudian diberi ekstrak etanol bunga telang 800 mg/kgBB selama 28 hari.

### 3.4. Kriteria Sampel

#### 3.4.1 Kriteria Inklusi

1. Tikus putih (*R. norvegicus*) jantan galur *Sprague-Dawley*.
2. Sehat (gerak aktif, rambut, tidak kusam, tidak agresif dan tidak rontok/botak)
3. Tingkah laku dan aktivitas normal serta tidak ada kelainan anatomi yang ditemukan
4. Memiliki berat badan 170-200 gram
5. Berusia sekitar 12-16 minggu

#### 3.4.2 Kriteria Eksklusi

1. Tikus yang mengalami penurunan berat badan lebih dari 10% setelah masa adaptasi di *Animal House*.
2. Tikus yang mati selama masa adaptasi di *Animal House*.
3. Tikus yang sakit atau memiliki kelainan anatomis yang ditemukan selama masa adaptasi di *Animal House*.

### 3.5. Variabel Penelitian

#### 3.5.1 Variabel Bebas

Variabel bebas pada penelitian ini adalah ekstrak etanol bunga telang (*C. ternatea*).

#### 3.5.2 Variabel Terikat

Variabel terikat pada penelitian ini adalah histopatologi ginjal tikus putih (*R. norvegicus*) galur *Sprague-Dawley*.

### 3.6. Definisi Operasional

**Tabel 3.** Definisi Operasional

No	Variabel	Definisi	Alat Ukur	Hasil Ukur	Skala
1.	Ekstrak etanol bunga telang ( <i>C. ternatea</i> )	Pemberian ekstrak etanol bunga telang ( <i>C. ternatea</i> ) secara oral menggunakan sonde (Simangusong <i>et al.</i> , 2023).	Timbangan digital	Dosis ekstrak bunga telang 200 mg/kgBB, 400 mg/kgBB dan 800mg/kgBB (Simangusong <i>et al.</i> , 2023)	Ordinal
2.	Gambar histopatologi ginjal	Pengamatan preparat histopatologi ginjal dilakukan di bawah mikroskop dengan pembesaran 400x. Pengamatan dilakukan pada lima lapang pandang terhadap berbagai perubahan yang terjadi, kemudian diskoring berdasarkan rerata perubahan jaringan.	Mikroskop kop cahaya	Skoring kerusakan glomerulus 0: Normal 1: Infiltrasi sel radang 2: Edema spatium bowman 3: Nekrosis  Skoring kerusakan tubulus ginjal 0: Normal 1: Infiltrasi sel radang 2: Edema sel epitel tubulus 3: Nekrosis (Kasban <i>et al.</i> , 2016).	Numerik

### 3.7. Alat dan Bahan Penelitian

Alat yang digunakan dalam penelitian ini yaitu set alat pemeliharaan tikus putih (bak plastik dengan kawat penutup, tempat pakan dan tempat minum sebanyak 25 buah), set alat pemeriksa kadar gula darah (*lancet pen*, *blood lancet*, kapas, alat glukometer beserta stripnya, dan *alcohol swab*), set alat ekstraksi (oven, blender, kertas saring, corong buchner, *rotary evaporator*, Erlenmeyer), set alat nekropsis (pinset, gunting, skalpel, jarum pins, papan bedah dan tabung sampel), timbangan digital untuk menimbang bahan dan berat badan tikus putih jantan, *object glass*, *cover glass*, mikroskop, tiga buah jarum sonde untuk memberikan ekstrak etanol bunga telang secara oral, jarum suntik untuk induksi aloksan pada tikus putih, alat tulis, sarung tangan, masker dan kamera untuk dokumentasi.

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah hewan uji berupa tikus putih jantan (*R. norvegicus*) dengan berat badan 170-200 gram yang berusia 12-16 minggu sebanyak 25 ekor, aloksan sebagai penginduksi diabetes melitus dan bunga telang (*C. ternatea*). Untuk pemeliharaan hewan uji diperlukan bahan berupa pelet pakan, air minum dan sekam padi. Dalam melarutkan aloksan digunakan aquadest dan Na-CMC 1% untuk melarutkan bunga telang (*C. ternatea*). Bahan yang digunakan untuk pembuatan preparat histologi hepar hewan uji coba adalah chloroform dan larutan buffer neutral formalim (BNF) 10%. Bahan pembuatan preparat mikroteknik (xylool, alkohol bertingkat, paraffin, larutan pewarna Harris Hematoxylin Eosin, dan kanada balsam).

### **3.8. Prosedur Penelitian**

#### **3.8.1 Determinasi Tumbuhan**

Proses determinasi dilakukan di Laboratorium Botani, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam (FMIPA) Universitas Lampung untuk memverifikasi bahwa bahan yang digunakan dalam penelitian ini bunga telang (*C. ternatea*). Tujuan dari determinasi ini adalah memastikan keakuratan identifikasi spesies tumbuhan yang digunakan, sehingga hasil penelitian dapat dianggap valid dan relevan dengan spesies yang telah terkonfirmasi.

#### **3.8.2 Pembuatan Ekstrak Bunga Telang (*C. ternatea*)**

Bagian yang diambil adalah bunganya. Bunga telang (*C. ternatea*) yang telah dikeringkan terlebih dahulu digrinder menggunakan *Powder Grinder*, sehingga diperoleh simplisia atau bubuk kering. Bubuk simplisia ini kemudian digunakan untuk proses pembuatan ekstrak bunga telang dengan metode maserasi. Sebanyak 1500 gram serbuk simplisia dimasukkan ke dalam bejana dan ditambahkan dengan 10 liter pelarut etanol 96%. Proses maserasi dilakukan dengan merendam simplisia dalam pelarut tersebut selama beberapa hari sambil sesekali diaduk, terlindung dari cahaya. Setelah proses

maserasi selesai, campuran disaring untuk memisahkan ampas dari cairan maserat. Ekstrak cair yang diperoleh kemudian diuapkan menggunakan rotary evaporator pada suhu tidak lebih dari 50°C hingga menghasilkan ekstrak kental yang siap untuk digunakan. (Pangondian *et al.*, 2023).

### **3.8.3 Penentuan dan Pemberian Dosis Ekstrak Bunga Telang**

Pemberian ekstrak bunga telang (*C. ternatea*) dengan dosis 200 mg/kgBB menunjukkan hasil yang paling baik dalam menurunkan kadar glukosa darah dibandingkan dengan dosis lainnya (Simangunsong *et al.*, 2023). Untuk menilai keefektifan dosis yang digunakan, peneliti menerapkan tiga varian dosis bertingkat, variasi dosis tersebut meliputi:

1. Dosis 1 x 200 = 200 mg/kgBB
2. Dosis 2 x 200 = 400 mg/kgBB
3. Dosis 4 x 200 = 800 mg/kgBB

Ekstrak bunga telang (*C. ternatea*) diberikan setelah 2 hari sejak induksi aloksan. Pada hari ke-2, dilakukan pemeriksaan kadar glukosa darah tikus untuk memastikan bahwa tikus telah mengalami hiperglikemia, sesuai dengan standar WHO (kadar glukosa darah puasa  $\geq 126$  mg/dl atau glukosa darah sewaktu  $\geq 200$  mg/dl). Hari tersebut juga dianggap sebagai hari ke-1, yang menandai dimulainya pemberian ekstrak bunga telang. Ekstrak diberikan secara peroral setiap hari selama 28 hari, dan pengecekan kadar glukosa darah dilakukan secara berkala selama periode intervensi untuk memantau efektivitas ekstrak dalam menurunkan kadar glukosa darah.

### **3.8.4 Penentuan dan Pemberian Dosis Aloksan**

Pemberian aloksan bertujuan untuk menginduksi hiperglikemia pada tikus putih dengan dosis yang diberikan sebanyak 120 – 150 mg/kgBB. Tikus putih dipuasakan terlebih dahulu selama 6-8 jam. Selanjutnya, kadar glukosa darah puasa diukur menggunakan

glukometer. Pengambilan darah dilakukan dengan membersihkan ekor tikus menggunakan kapas yang dibasahi air, diikuti oleh alkohol swab. Pangkal ekor ditusuk dengan pen lancet, darah pertama dihapus, dan darah berikutnya digunakan untuk pengukuran. Sekitar 2 jam setelah pemeriksaan, aloksan diinduksikan secara intraperitoneal pada tikus putih.

Setelah 4 hari penginduksian aloksan, dilakukan kembali pemeriksaan kadar glukosa darah tikus putih. Nilai parameter yang digunakan untuk menentukan status hiperglikemia adalah menggunakan standar WHO yang menyatakan bahwa kadar glukosa darah puasa  $\geq 126$  atau gula darah sewaktu  $\geq 200$  sudah dapat dikategorikan sebagai hiperglikemia. Selanjutnya dilakukan pemberian ekstrak etanol bunga telang (*C. ternatea*) selama 28 hari secara peroral.

Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Ramadani *et al.* (2016), aloksan dengan dosis 140 mg/kgBB yang diberikan secara intraperitoneal efektif menginduksi hiperglikemia pada mencit setelah 48 jam injeksi. Induksi ini menghasilkan kadar glukosa darah yang melebihi 200 mg/dL, mengindikasikan kondisi diabetes melitus. Dosis ini dipilih karena mampu memberikan efek diabetes tanpa menyebabkan toksisitas berlebih. Berdasarkan hasil tersebut, dalam penelitian ini, dosis aloksan yang digunakan adalah 140 mg/kgBB.

### 3.8.5 Persiapan Hewan Uji

Hewan uji yang digunakan dalam penelitian ini berupa tikus putih jantan (*R. norvegicus*) yang berjumlah 30 ekor dengan usia sekitar 12-16 minggu dan berbobot 170–200 gram. Tikus-tikus ini ditempatkan di Animal House Fakultas Kedokteran Universitas Lampung selama masa adaptasi dan perlakuan. Sebelum penelitian dimulai, tikus diadaptasikan di kandang baru selama satu minggu untuk mengurangi stres yang dapat mempengaruhi metabolisme. Setelah masa adaptasi selesai, tikus diinduksi aloksan dengan dosis 140 mg/kgBB secara

intraperitoneal. Tikus sebelumnya dipuasakan selama 6-8 jam sebelum pengukuran kadar glukosa darah puasa, dan aloksan diberikan sekitar 2 jam setelah pengukuran awal. Pada hari ke-2 setelah penginduksian aloksan, dilakukan pengukuran kadar glukosa darah kembali untuk memastikan terjadinya hiperglikemia sesuai standar WHO, di mana kadar glukosa darah puasa  $\geq 126$  mg/dl atau kadar glukosa sewaktu  $\geq 200$  mg/dl dikategorikan sebagai diabetes. Tikus yang digunakan harus sehat, dengan ciri-ciri bulu normal, mata jernih, dan tanpa cacat. Tikus diberi makan pellet dan air minum, serta alas kandang diganti dua kali seminggu.

### **3.8.6 Pengambilan Darah Hewan Uji**

Sebelum pengambilan darah, ekor tikus dibersihkan dengan alkohol 70%. Darah diambil dari ekor menggunakan autoklik, kemudian diukur kadar glukosa darah menggunakan glukometer. Darah yang keluar diteteskan pada strip glukosa yang sudah dimasukkan ke dalam glukometer, dan hasil konsentrasi glukosa darah dalam satuan mg/dL akan muncul setelah 10 detik. Prosedur ini dilakukan pada hari ke-1, 7, 14, 21, dan 28 untuk memonitor perubahan kadar glukosa darah selama penelitian (Pangondian *et al.*, 2023).

Penggunaan satuan mg/dL dalam pengukuran kadar glukosa darah pada manusia dan tikus didasarkan pada standar laboratorium klinis yang diterima secara luas. Satuan ini mengukur konsentrasi massa glukosa dalam volume darah, yang memungkinkan perbandingan langsung antara spesies dengan volume darah berbeda. Volume darah manusia dewasa sekitar 7% hingga 10% dari berat badan, dengan total volume darah sekitar 5 liter (Pratama, 2017). Sementara itu, rata-rata volume darah pada tikus sekitar 64 ml/kg berat badan, yang berarti tikus dengan berat badan 400 gram (0,4 kg) memiliki total volume darah sekitar 25,6 ml. Meskipun volume darah total antara manusia dan tikus berbeda secara signifikan, pengukuran konsentrasi glukosa dalam mg/dL tetap konsisten karena satuan ini mengacu pada jumlah

glukosa per unit volume darah, terlepas dari total volume darah individu (Noor *et al.*, 2022).

Dalam penelitian yang melibatkan tikus, pengukuran kadar glukosa darah sering dilakukan menggunakan glukometer yang dirancang untuk manusia, seperti dalam studi yang dilakukan oleh Simangunsong (2023) mengenai efektivitas ekstrak etanol bunga telang dalam menurunkan kadar glukosa darah pada tikus jantan. Hasil pengukuran kadar glukosa darah tersebut dinyatakan dalam satuan mg/dL, yang diterima secara luas dalam praktik klinis dan penelitian baik pada manusia maupun hewan model.

### **3.8.7 Pengambilan Organ Ginjal**

Tikus terlebih dahulu dianestesi dengan menggunakan eter yang diteteskan pada kapas dan diletakkan dalam wadah kaca. Setelah tikus tidak menunjukkan tanda vital, dilakukan nekropsi dengan posisi punggung menghadap ke atas, dan keempat ekstremitas ditahan menggunakan jarum pentul. Bagian abdomen kemudian dioleskan alkohol untuk memudahkan proses bedah. Sayatan dilakukan sepanjang *linea alba*, dimulai dari dagu hingga mencapai tulang pelvis, dengan membuka kulit dan fasia. Rongga perut dibuka mulai dari *processus xiphoideus* hingga ke *ossis pubis* untuk memungkinkan pengambilan organ ginjal. Sebelum diambil, ginjal dibebaskan dari jaringan lemak dan organ di sekitarnya dengan bantuan pinset, kemudian dipotong pada area hilus. Sampel ginjal yang telah diperoleh akan disimpan dalam larutan formalin untuk selanjutnya diolah menjadi preparat.

### **3.8.8 Pembuatan Preparat Histologi Ginjal**

Adapun prosedur pembuatan preparat dan pewarnaan adalah sebagai berikut (Feldman & Wolfe, 2014):

1. Fiksasi

Sampel jaringan ginjal difiksasi dengan menggunakan *Neutral Buffer Formalin* (NBF) 10% selama 12-48 jam. Untuk mendapatkan preparat yang sesuai yaitu tidak terlalu tebal, maka pemotongan dilakukan dengan ukuran  $\pm 0,5$  cm – 1 cm. Lalu, dimasukkan ke *embedding cassette*.

2. Dehidrasi

Pada tahap ini menggunakan cairan alkohol bertingkat yang bertujuan untuk mengeluarkan air secara bertahap. Alkohol yang digunakan yaitu alkohol 70% ,80%, 96%, dan alkohol absolut. Waktu yang diperlukan untuk dehidrasi pada masing-masing konsentrasi adalah 1,5 jam.

3. *Clearing*

Selanjutnya alkohol dibersihkan menggunakan xilol sebanyak dua kali. Masing-masing proses dilakukan selama 1,5 jam.

4. *Infiltrasi*

Infiltrasi dilakukan untuk memasukkan media penanaman ke dalam jaringan menggunakan parafin. Dilakukan dengan infiltrasi menggunakan paraffin selama 1 jam sebanyak dua kali.

5. *Embedding*

Proses penanaman jaringan ke cetakan untuk mempermudah pemotongan dengan menggunakan mikrotom. Hal ini bertujuan untuk membuat parafin yang berisi jaringan akan dibuat preparate permanen. Isi cetakan dengan parafin yang sudah dicairkan. Jaringan yang sudah diinfiltrasi dimasukkan ke cetakan yang berisi cairan paraffin dan tekan jaringan sampai menempel di dasar cetakan. Setelah itu tunggu hingga parafin membeku dan keluarkan dari cetakan.

#### 6. *Cutting*

Ketebalan jaringan yang dipotong menggunakan mikrotom adalah 4  $\mu\text{m}$  menggunakan alat mikrotom. Untuk meregangkan hasil pemotongan, potongan dimasukkan ke floating bath yang berisi air dengan suhu 49° C. Setelah itu letakkan pada object glass dan masukkan ke inkubator selama 2-3 jam agar preparat mengering.

#### 7. Pewarnaan dengan Harris Hematoxylin Eosin

Tahapan yang pertama disebut deparafinisasi dengan memasukkan sediaan preparat ke xilol I, II, dan III selama 3 menit, lalu gunakan kain kasa untuk membersihkan bagian perifer jaringan. Selanjutnya adalah tahapan rehidrasi yang dilakukan dengan memasukkan preparat alkohol absolut, 95%, 80%, dan 70% selama 3 menit pada masing-masing konsentrasi. Kemudian cuci preparat dengan akuades. Setelah itu, dilakukan pewarnaan dengan meyer hematoksilin selama 15 menit. Cuci preparat selama 3 menit dengan menggunakan akuades. Preparat direndam dengan alkohol I, II, dan III masing-masing selama 3 menit. Lakukan pewarnaan ke larutan eosin selama 5 menit. Preparat dimasukkan ke alkohol 70%, 80%, 95%, dan absolut selama 3 menit.

#### 8. Mounting

Kaca objek ditetaskan dengan entellan yaitu cairan perekat. Kemudian kaca objek ditutup dengan *object glass*. Hal ini bertujuan untuk memproteksi sampel peparat dari kerusakan.

### 3.8.9 Pengamatan Preparat Histopatologi Ginjal

Pengamatan histopatologi ginjal bertujuan untuk mengevaluasi tingkat kerusakan pada glomerulus dan tubulus ginjal yang diamati menggunakan mikroskop dengan perbesaran 400x. Preparat diambil dari 5 lapang pandang untuk mendapatkan gambaran yang representatif. Skor kerusakan pada glomerulus dan tubulus dinilai berdasarkan parameter yang telah ditetapkan oleh Kasban *et al.*,

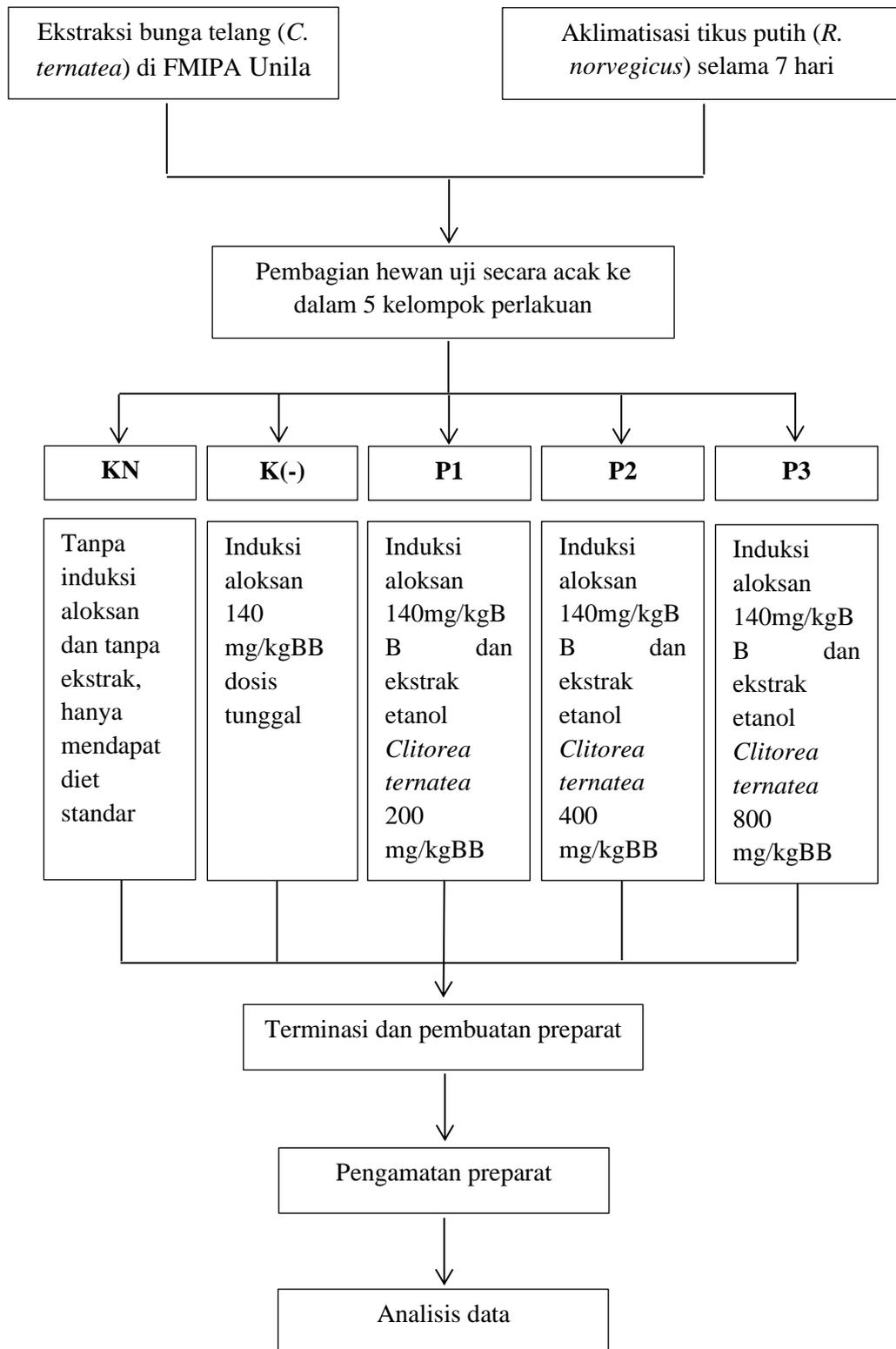
(2016), yang mencakup gambaran normal, infiltrasi sel radang, edema, dan nekrosis. Evaluasi ini penting untuk memahami respons jaringan ginjal terhadap perlakuan atau kondisi patologi tertentu.

### **3.9. Pengelolaan Tikus Pasca Penelitian**

Setelah proses pengambilan ginjal selesai, langkah penting berikutnya adalah melakukan verifikasi kematian tikus. Verifikasi ini dilakukan dengan memeriksa tanda-tanda vital yang menunjukkan bahwa hewan tersebut telah mati, seperti tidak adanya denyut nadi, pernapasan, dan refleks kornea. Proses ini penting untuk memastikan bahwa tikus benar-benar tidak menunjukkan aktivitas biologis yang dapat menandakan bahwa tikus masih hidup, sehingga mematuhi standar etika dan keselamatan dalam penelitian hewan.

Setelah memastikan bahwa tikus telah mati, langkah selanjutnya yang penting adalah penanganan bangkai. Bangkai tikus akan dikuburkan sesuai dengan prosedur yang telah ditetapkan. Penguburan harus dilakukan dengan hati-hati, termasuk menggali lubang yang cukup dalam untuk menempatkan bangkai tersebut, dengan tujuan untuk mencegah pencemaran lingkungan serta memastikan tidak ada risiko kesehatan bagi hewan lain atau manusia yang berada di sekitar lokasi penguburan. Pentingnya pengelolaan bangkai hewan tidak hanya terletak pada aspek etika, tetapi juga pada dampak lingkungan. Dengan mengikuti prosedur penguburan yang tepat, dapat mencegah kontaminasi tanah dan air yang bisa terjadi akibat dekomposisi bangkai. Prosedur ini juga sesuai dengan pedoman yang ditetapkan dalam *AVMA Guidelines for the Euthanasia of Animals*, yang menekankan perlunya penanganan yang menghormati martabat hewan, bahkan setelah kematian mereka (AVMA, 2020).

### 3.10. Alur Penelitian



**Gambar 11.** Alur penelitian

### 3.11 Analisis Data

Data yang diperoleh dianalisis menggunakan metode statistik. Pertama, dilakukan uji normalitas dengan uji Shapiro-Wilk karena jumlah sampel kurang dari 50. Selanjutnya, uji kesamaan varians antar kelompok dianalisis menggunakan Levene's test. Data menunjukkan distribusi normal ( $p > 0,05$ ) dan varians antar kelompok yang homogen ( $p > 0,05$ ), sehingga analisis dilanjutkan dengan uji komparasi menggunakan *One-way* ANOVA ( $p < 0,05$ ). Hasil ANOVA yang menunjukkan perbedaan bermakna dianalisis lebih lanjut dengan uji *post hoc Least Significant Difference* (LSD) untuk menentukan pasangan kelompok yang berbeda secara signifikan.

### 3.12 Etika Penelitian

Etik penelitian ini sudah diajukan kepada Komisi Etik Penelitian dan Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Lampung dan mendapatkan keterangan lulus kaji etik dengan nomor surat:

No: 5274/UN26.18/PP.05.02.00/2024

## **BAB V**

### **SIMPULAN DAN SARAN**

#### **5.1 Simpulan**

Berdasarkan hasil penelitian ini, dapat disimpulkan:

1. Dosis ekstrak etanol bunga telang (*C. ternatea*) 800 mg/kgBB terbukti paling efektif dalam memberikan perbaikan signifikan pada glomerulus dan tubulus ginjal, sebagaimana ditunjukkan oleh hasil histopatologi.
2. Dosis ekstrak etanol bunga telang (*C. ternatea*) 800 mg/kgBB terbukti paling efektif dalam menurunkan kadar glukosa darah secara signifikan, mendekati kondisi normal pada tikus model diabetes melitus.

#### **5.2 Saran**

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan, maka penulis menyarankan:

##### **1. Bagi Peneliti**

- a. Melakukan analisis kuantitatif terhadap senyawa metabolit sekunder dalam ekstrak etanol *C. ternatea* untuk mengetahui komponen aktif yang paling berperan dalam efek terapeutiknya.
- b. Mengukur parameter fungsional ginjal, seperti GFR dan kadar kreatinin serum untuk memberikan gambaran yang lebih lengkap mengenai perbaikan fungsi ginjal setelah perlakuan.
- c. Meningkatkan dosis dan durasi perlakuan dalam penelitian selanjutnya untuk mengetahui efek jangka panjang dan dosis optimal ekstrak *C. ternatea* dalam terapi DM dan kerusakan ginjal.

## **2. Bagi Masyarakat**

Menggunakan bunga telang sebagai bagian dari pola hidup sehat, dengan pemahaman bahwa pengobatan DM memerlukan pendekatan yang holistik, mencakup diet yang tepat, olahraga, dan pengawasan medis rutin, selain penggunaan bahan alami seperti ekstrak bunga telang.

## DAFTAR PUSTAKA

- Achmad GNV, Yufria LN, Rahem A, Pristiany L. 2023. Factors that contribute to blood sugar control in type2 diabetes mellitus. *Pharmacy Education*. 23(4): 48–52.
- Ajebli M, Eddouks M. 2019. The Promising Role of Plant Tannins as Bioactive Antidiabetic Agents. *Current Medicinal Chemistry*. 26(25): 4852–60.
- Aliviameita A, Puspitasari. 2019. *Buku Ajar Mata Kuliah Hematologi*. Sidoarjo: UMSIDA Press.
- American Diabetes Association. 2010. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 33(1): 62-9.
- Angriani L. 2019. Potensi Ekstrak Bunga Telang (*Clitoria Ternatea*) sebagai Pewarna Alami Lokal Pada Berbagai Industri Pangan. *Canrea Journal*. 2(1): 33–4.
- Aristyanti NPP, Wartini NM, Gunam IBW. 2017. Rendemen dan Karakteristik Ekstrak Pewarna Bunga Kenikir (*Tagetes Erecta L.*) pada Perlakuan Jenis Pelarut dan Lama Ekstraksi. *Jurnal Rekayasa dan Manajemen Agroindustri*. 5(3): 13-23.
- Arsa AK, Achmad Z. 2020. Ekstraksi Minyak Atsiri dari Rimpang Temu Ireng (*Curcuma aeruginosa Roxb*) dengan Pelarut Etanol dan N-Heksana. *Jurnal Teknologi Technoscientia*. 13(1): 83–93.
- Arulselvan P, Ghofar HAA, Karthivashan G, Halim MFA, Ghafar MSA, Fakurazi S. 2014. Antidiabetic Therapeutics from Natural Source: A Systematic Review. *Biomedicine & Preventive Nutrition*. 4(4): 607–17.
- AVMA. 2020. *AVMA Guidelines for the Euthanasia of Animals: 2020 Edition*. Schaumburg: American Veterinary Medical Association.
- Azwanida NN. 2015. A Review on the Extraction Methods Use in Medicinal Plants, Principle, Strength and Limitation. *Med Aromat Plants*. 4(3): 1–6.
- Chawla A, Chawla R, Jagii S. 2016. Microvascular and macrovascular complications in diabetes mellitus: Distinct or continuum. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*. 20(4): 546–53.

- Decroli E. 2019. Diabetes Melitus Tipe 2. Padang: Pusat Penerbitan Bagian Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Andalas.
- Dewi I, Chodidjah C, Atina H. 2023. Evaluation of *Clitoria ternatea* L. Flower Extract in Preventing Complications of Diabetes Mellitus. *Tropical Journal of Natural Product Research*. 7(10): 4908–10.
- Dewi LI. 2024. Pengaruh Ekstrak Bunga Telang (*Clitoria ternatea* L.) terhadap Nekrosis Tubulus Ginjal. [skripsi]. Semarang: Universitas Islam Sultan Agung.
- Dewi S, Astuti KI, Rusida ER. 2023. Penetapan LD50 Ekstrak Bunga Telang (*Clitoria ternatea* L.) pada Tikus Galur Wistar dengan Metode OECD 425. *Jurnal Ilmiah Farmasi Farmasyifa*. 6(1): 60–6.
- Dinas Kesehatan Provinsi Lampung. 2021. Profil Kesehatan Provinsi Lampung. Dinas Kesehatan Provinsi Lampung.
- Elendu C, Okah MJ, Fiemotongha KDJ, Adeyemo BI, Bassej BN, Omeludike EK, Obidigbo B. 2023. Comprehensive advancements in the prevention and treatment of diabetic nephropathy: A narrative review. *Medicine (United States)*. 102(40): 2-4.
- Eroschenko VP. 2017. diFIORE'S Atlas of Histology with Functional Correlations (13th ed.). Baltimore: Wolters Kluwer Health.
- Fadel MN, Setyowati E, Besan EJ, Rahmawati I. 2023. Efektivitas antidiabetes ekstrak etanol bunga telang (*Clitoria ternatea* L.) metode induksi aloksan. *Indonesia Jurnal Farmasi*. 8(2): 60-71.
- Fauziyah KR. 2016. Profil Tekanan Darah Normal Tikus Putih (*Rattus Norvegicus*) Galur Wistar dan Sprague-Dawley. [skripsi]. Bogor: Institut Pertanian Bogor.
- Federer WT. 1991. *Statistics and Society : Data Collection and Interpretation* (2nd ed.). New York: Marcel Dekker.
- Feldman AT, Wolfe D. 2014. Tissue processing and hematoxylin and eosin staining. *Methods in Molecular Biology*. Humana Press. 1180: 31–40.
- Filio YL, Maulana H, Aulia R, Suganda T, Ulimaz TA, Aziza V, *et al.* 2023. Evaluation of Indonesian Butterfly Pea (*Clitoria ternatea* L.) Using Stability Analysis and Sustainability Index. *Sustainability*. 15(3): 1–3.
- Firdaus, Rimbawan, Marliyati SA, Roosita K. 2016. Model Tikus Diabetes yang Diinduksi Streptozotocin-Sukrosa untuk Pendekatan Penelitian Diabetes Melitus Gestasional. *Jurnal MKMI*. 12(1): 29–34.
- Hall JE, Guyton AC. 2014. *Buku Ajar Fisiologi Kedokteran* (12th ed.). Jakarta: EGC.

- Handani AR, Salim MN, Harris A, Budiman H, Zainuddin, Sugito. 2015. Pengaruh Pemberian Kacang Panjang (*Vigna unguiculata*) terhadap Struktur Mikroskopis Ginjal Mencit (*Mus musculus*) yang Diinduksi Aloksan. *Jurnal Medika Veterinaria*. 9(1): 18–22.
- Handito D, Basuki E, Saloko S, Dwikasari LG, Triani, E. 2022. Analisis Komposisi Bunga Telang (*Clitoria ternatea*) Sebagai Antioksidan Alami Pada Produk Pangan. *Prosiding SAINTEK*. 4: 64–70.
- Hidayaturrahmah, Santoso HB, Rahmi RA, Kartikasari D. 2020. Blood glucose level of white rats (*Rattus norvegicus*) after giving catfish biscuit (*Pangasius hypophthalmus*). *BIO Web of Conferences*. 20(4005): 1–4.
- Hujjatusnaini N, Ardiansyah, Indah B, Afitri E, Widyastuti R. 2021. *Buku Referensi Ekstraksi*. Palangkaraya: Institut Agama Islam Negeri Palangkaraya.
- International Diabetes Federation. 2021. *IDF Diabetes Atlas 10th Edition*. Brussels: International Diabetes Federation
- Irdalisa I, Safrida S, Khairil K, Abdullah A, Sabri M. 2015. Profil Kadar Glukosa Darah pada Tikus Setelah Penyuntikan Aloksan sebagai Hewan Model Hiperglikemik. *Jurnal EduBio Tropika*, 3(1), 25–8.
- Kasban MS, Windarti I, Liantari DS, Susianti. 2016. Risiko Herbisida Paraquat Diklorida terhadap Ginjal Tikus Putih Sprague Dawley. *Jurnal Kedokteran Brawijaya*. 29(1): 43–6.
- Kemendes RI. 2023. *Survei Kesehatan Indonesia 2023*. Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Kementerian Kesehatan RI.
- Khatib A, Tofrizal, Arisanty D. 2024. Toxicity Effects of *Clitoria Ternatea* L. Extract in Liver and Kidney Histopathological Examination in *Mus Musculus*. *IJUM Medical Journal Malaysia*. 23(1): 133–42.
- Kong L, Andrikopoulos S, Macisaac R, Torkamani N, Coughlan M, Power D, *et al.* 2020. T Lymphocytes Infiltration in Kidneys of People with Type 2 Diabetes. *Diabetes*. 69(1): 485.
- Kottaisamy CPD, Raj DS, Kumar VP, Sankaran U. 2021. Experimental animal models for diabetes and its related complications—a review. *Laboratory Animal Research*. 37(23): 1–14.
- Lenzen S. 2007. The mechanism of alloxan and streptozotocin-induced diabetes. *Diabetologia*. 51: 216–26.

- Lestari L, Zulkarnain Z, Sijid SA. 2021. Diabetes Melitus: Review etiologi, patofisiologi, gejala, penyebab, cara pemeriksaan, cara pengobatan dan cara pencegahan. *Biogenesis: Jurnal Ilmiah Biologi*. 7(1): 237–40.
- Mahajan P, Bundela R, Jain S, Shukla K. 2022. Phytochemical Screening and Diuretic Activity of the Aqueous and Ethanolic Extract of *Clitoria ternatea* Flowers. *Journal of Drug Delivery and Therapeutics*. 12(6): 102–5.
- Malole M, Pramono C. 1989. *Penggunaan Hewan-Hewan Percobaan di Laboratorium*. Bogor: PAU Pangan dan Gizi.
- Marina, Indriasari R, Jafar N. 2015. Konsumsi Tanin dan Fitat sebagai Determinan Penyebab Anemia pada Remaja Putri di SMA Negeri 10 Makassar. *Jurnal MKMI*. 11(1): 50–8.
- Marpaung AM. 2020. Tinjauan Manfaat Bunga Telang (*Clitoria ternatea* L.) Bagi Kesehatan Manusia. *Journal of Functional Food and Nutraceutical*. 1(2): 47–69.
- Marwanto Y. 2022. Pengaruh Pemberian Teh Sari Bunga Telang (*Clitoria Ternatea*) Terhadap Penurunan Tekanan Darah pada Karyawan Poltekkes Kemenkes Yogyakarta. [skripsi]. Yogyakarta: Poltekkes Kemenkes Yogyakarta.
- Mescher AL. 2021. *Junqueira's Basic Histology Text & Atlas (16th Edition)*. New York: McGraw Hill.
- Muhammad I, Noor R, Gul-E-Nayab, Nishan U, Shah, M. 2021. Antidiabetic Activities of Alkaloids Isolated from Medical Plants. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*. 57: 1–12.
- Nabila FPA, Rohmah J. 2023. Acute Toxicity Test of White Turi Flower (*Sesbania grandiflora* (L.) Pers.) Ethanol Extract on SGOT and SGPT Parameters in the Liver of Wistar Strain Male White Rats (*Rattus norvegicus*). *Journal of Pharmaceutical and Sciences*. 6(4): 1578–89.
- Nahor EM, Rumagit BI, Tou HY. 2020. Perbandingan Rendemen Ekstrak Etanol Daun Andong (*Cordyline futilosa* L.) Menggunakan Metode Ekstraksi Maserasi dan Sokhletasi. *PROSIDING Seminar Nasional 2020* ISBN: 978-623-93457-1-6. 40-4.
- Najafian B, Fogo AB, Lusco MA, Alpers CE. 2015. AJKD Atlas of Renal Pathology: Diabetic Nephropathy. *American Journal of Kidney Diseases*. 66(5): 37–8.
- Noor SM, Dharmayanti NI, Wahyuwardani S, Muharsini S, Cahyaningsih T, Widianingrum Y, *et al.* (2022). *Penanganan Rodensia dalam Penelitian Sesuai Kaidah Kesejahteraan Hewan*. Jakarta: IAARD PRESS.

- Oguis GK, Gilding EK, Jackson MA, Craik DJ. 2019. Butterfly pea (*Clitoria ternatea*), a cyclotide-bearing plant with applications in agriculture and medicine. *Frontiers in Plant Science*. 10(645): 6–19.
- Pangondian A, Rambe R, Umayana C, Athaillah, Jambak K. 2023. Potensi Ekstrak Bunga Telang (*Clitoria ternatea* L.) terhadap Antidiabetes pada Mencit Putih Jantan (*Mus musculus*). *Forte Jurnal*. 3(2): 150–7.
- Pramesthi AD. 2023. Uji Toksisitas Akut Ekstrak Daun Teh Hijau (*Camellia Sinensis*) Terhadap Histopatologi Ginjal Tikus Putih (*Rattus Norvegicus*). [skripsi]. Surabaya: Universitas Wijaya Kusuma Surabaya.
- Pratama DMA. 2017. Perbedaan Jumlah Eritrosit menggunakan Antikoagulan K2EDTA dan K3EDTA. [skripsi]. Semarang: Universitas Muhammadiyah Semarang.
- Purwaningsih S. 2004. Efek Perlindungan Antioksidan Probuocol terhadap Terjadinya Nefropati Diabetik pada Mencit: Penelitian Eksperimental Laboratorik. [skripsi]. Surabaya: Universitas Airlangga.
- Purwanto UMS, Aprilia K, Sulistiyani. 2022. Antioxidant Activity of Telang (*Clitoria ternatea* L.) Extract in Inhibiting Lipid Peroxidation. *Current Biochemistry*. 9(1): 26–37.
- Rahmawati R, Siswanto S, Nova K, Santoso PE. 2023. Gambaran Darah (Eritrosit, Hemoglobin, dan Hematokrit) Ayam Kampung Jantan (*Gallus Gallus Domesticus*) Setelah Pemberian Imunomodulator Ekstrak Sambiloto (*Andrographis Paniculata*). *Jurnal Riset Dan Inovasi Peternakan*. 7(2): 229–36.
- Ramadani FH, Intannia D, Ni'mah M. 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.
- Ramírez-Guerrero G, Müller-Ortiz H, Pedreros-Rosales C. 2022. Polyuria in adults. A diagnostic approach based on pathophysiology. *Revista Clínica Española (English Edition)*. 222(5): 1–7.
- Rarangsari NE. 2015. Pengaruh Ekstrak Daun Sirsak (*Annona Muricata* L.) terhadap SOD dan Histologi Hepar Tikus (*Rattus Norvegicus*) yang Diinduksi Aloksan. [skripsi]. Malang: Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim.
- Samsu N. 2021. Diabetic Nephropathy: Challenges in Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment. *BioMed Research International*. 1-10. <https://doi.org/10.1155/2021/1497449>

- Satyatami M. 2014. Pengaruh Paparan Per Oral Fluorida dalam Pasta Gigi Dengan Dosis Bertingkat terhadap Gambaran Mikroskopis Ginjal Mencit Balb/C Usia 3-4 Minggu. *Jurnal Media Medika Muda*. 3(1): 1–11.
- Schröder H, Moser N, Huggenberger S. 2020. *Neuroanatomy of the Mouse*. Cham: Springer International Publishing.
- Setiati S. 2015. *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam FK UI Jilid II (VI)*. Jakarta: Interna Publishing.
- Sherwood L. 2016. *Human Physiology: from cells to system (9th ed.)*. Boston: Cengage Learning.
- Simangusong EMV, Febriani Y, Saputri M, Arisa D, Afifah GZ. 2023. Effectiveness of Butterfly Pea Ethanol Extract on Decreasing Blood Glucose Levels of Male Mice. *Jambura Journal of Health Science and Research*. 5(2): 707–21.
- Sousa RD. 2020. Efek Antidiabetes Ekstrak Bunga Telang (*Clitoria ternatea* L) pada Tikus Jantan Galur Wistar dengan Metode Uji Toleransi Glukosa. [skripsi]. Surakarta: Universitas Setia Budi.
- Sunarti, Octavini P. 2023. Antidiabetic Effect of N-Hexane, Ethyl Acetate, and Water Fractions of *Clitoria ternatea* L. on Streptozotocin-Nikotinamide Induced Rats. *Journal of Pharmaceutical and Sciences*. 6(2): 400–8.
- Sundari E. 2022. Efektifitas Campuran Umbi Gadung Dan Buah Bintaro Sebagai Rodentisida Nabati. [skripsi]. Yogyakarta: Politeknik Kesehatan Kementrian Kesehatan Yogyakarta.
- Suwarna HK, Zainah NY, Putri RG, Umami M. 2024. Uji Fitokimia Ekstrak Daun Telang (*Clitoria Ternate* L.) Menggunakan Metode Tabung. *Jurnal Teknologi Pangan Dan Ilmu Pertanian*. 2(2): 91–7.
- Tandi J, Dewi NP, Handayani KR, Wirawan RC, Surat MR. 2020. Potensi Rumput Laut (*Eucheuma cottonii* J.Agarth) Terhadap Nefropati Diabetik Tikus Putih Jantan (*Rattus norvegicus*). *Jurnal Farmasi Galenika*. 6(2): 286–94.
- Taufik ISC, Ainiyah N. 2021. Pharmacological Activities of *Clitoria Ternatea*. *Jurnal Info Kesehatan*. 11(1): 379–80.
- Thomas HY, Versypt ANF. 2022. Pathophysiology of mesangial expansion in diabetic nephropathy: mesangial structure, glomerular biomechanics, and biochemical signaling and regulation. *Journal of Biological Engineering* 16(19): 1–13.
- Tortora GJ, Derrickson B. 2014. *Principles of anatomy & physiology (14th ed.)*. Danvers: Wiley.

- Tran N, Pham B, Le L. 2020. Bioactive Compounds in Anti-Diabetic Plants: From Herbal Medicine to Modern Drug Discovery. *Biology*. 9(9): 4–21.
- Utami W, Laksono YD, Setiawibowo SNF, Sunarsih ES, Wulandari F, Rohana E. 2024. Antidiabetic and antioxidant activity of *Clitoria ternatea* flower extracts and fractions on blood glucose and MDA in rats induced by alloxan. *Pharmacy Education*. 24(6): 21–7.
- Vogiatzoglou A, Mulligan AA, Lentjes MAH, Luben RN, Spencer JPE, Scroeter H, *et al.* 2015. Flavonoid Intake in European Adults (18 to 64 Years). *PLoS ONE*. 10(5): 1–22.
- Wahyuni BR, Dewi ADA, Hariawan MH. 2023. Hubungan Kualitas Diet dengan Kadar Glukosa Darah pada Pasien Diabetes Mellitus Tipe 2 di Kota Yogyakarta. *Amerta Nutrition*. 7(2): 252–60.
- Wati DP, Ilyas S, Midoen YH. 2024. Prinsip Dasar Tikus sebagai Model Penelitian. Medan: USU Press.
- Widyastutik Y, Hardani PT, Sari DP. 2022. Optimasi Perbandingan Pelarut dan Lama Maserasi terhadap Kadar Total Antosianin Ekstrak Jantung Pisang (*Musa acuminata* x *Musa balbisiana*). *Pharmakon: Jurnal Farmasi Indonesia*. 19(2): 167–9.
- Wijaya SM, Lisdiana, Setiati N. 2014. Pemberian Ekstrak Benalu Mangga terhadap Perubahan Histologis Hepar Tikus yang Diinduksi Kodein. *Journal of Biology & Biology Education*. 6(2): 105–9.
- Yuniwati M, Tanadi K, Andaka G, Kusmartono B. 2019. Pengaruh Waktu, Suhu dan Kecepatan Pengadukan Terhadap Proses Pengambilan Tannin dari Pinang. *Jurnal Teknologi*. 12(2): 109–15.
- Zhao BT, Nguyen DH, Le DD, Choi JS, Min BS, Woo MH. 2018. Protein tyrosine phosphatase 1B inhibitors from natural sources. *Archives of Pharmacal Research*. 41(2): 131–53.