

**EFEK EKSTRAK ETANOL BUNGA TELANG (*Clitoria ternatea*)
TERHADAP LUAS PULAU LANGERHANS PANKREAS
TIKUS PUTIH (*Rattus norvegicus*) GALUR SPRAGUE
DAWLEY MODEL DIABETES MELITUS
YANG DIINDUKSI ALOKSAN**

(Skripsi)

**Oleh:
Muhammad Rafi Wibowo
2158011032**



**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS LAMPUNG
BANDAR LAMPUNG
2025**

ABSTRAK

EFEK EKSTRAK ETANOL BUNGA TELANG (*Clitoria ternatea*) TERHADAP LUAS PULAU LANGERHANS PANKREAS TIKUS PUTIH (*Rattus norvegicus*) GALUR SPRAGUE DAWLEY MODEL DIABETES MELITUS YANG DIINDUKSI ALOKSAN

Oleh

MUHAMMAD RAFI WIBOWO

Latar belakang: Bunga telang (*Clitoria ternatea*) terbukti memiliki antioksidan yang bersifat antidiabetes. Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi efektivitas ekstrak etanol bunga telang terhadap luas pulau langerhans tikus putih (*Rattus norvegicus*) model diabetes melitus yang diinduksi aloksan.

Metode penelitian: Penelitian *true experimental* dengan desain *post-test only control group* ini menggunakan 25 tikus dibagi dalam 5 kelompok: kontrol normal (KN), Kontrol negatif (K-), dan 3 kelompok perlakuan pemberian ekstrak bunga telang selama 28 hari dengan dosis bertingkat (200, 400, 800 mg/kgBB). Kelompok K(-) dan perlakuan diinduksikan aloksan 140 mg/kgBB sebagai agen diabetogenik. Preparat pankreas dievaluasi menggunakan mikroskop perbesaran 400x pada 5 lapang pandang serta diukur dengan aplikasi *ImageJ*

Hasil penelitian: Didapatkan rerata luas pulau langerhans pankreas kelompok KN: 0,017888 mm², K(-): 0,003041 mm², P1: 0,005784 mm², P2: 0,007808 mm², P3: 0,014269 mm². Hasil uji *Kruskal-Wallis* menunjukkan adanya perbedaan yang signifikan dengan nilai <0,001. Uji *Post Hoc Mann Whitney* menunjukkan adanya perbedaan yang signifikan antara kelompok KN dengan K(-) dan P1; K(-) dengan P1, P2, dan P3; P1 dengan P3; serta P2 dengan P3 dikarenakan nilai $p < 0,05$. Perbandingan antara KN dengan P2 dan P3 serta antara P1 dengan P2 tidak menunjukkan perbedaan rerata yang signifikan karena nilai $p > 0,05$.

Simpulan: Terdapat pengaruh pemberian ekstrak etanol bunga telang terhadap luas pulau langerhans pankreas tikus putih model diabetes melitus yang diinduksi aloksan. Terdapat pengaruh peningkatan dosis ekstrak etanol bunga telang terhadap luas pulau langerhans pankreas tikus putih model diabetes melitus yang diinduksi aloksan, khususnya pada dosis 800 mg/kgBB.

Kata Kunci: Aloksan, Bunga telang, Diabetes melitus, Pankreas

ABSTRACT

The Effects of Butterfly Pea Flower Ethanol Extract (*Clitoria ternatea*) on The Area of Pancreatic Islets of Langerhans of White Rats (*Rattus norvegicus*) Sprague Dawley Strain Diabetes Melitus Model Induced by Alloxan

By

MUHAMMAD RAFI WIBOWO

Background: Butterfly pea flowers (*Clitoria ternatea*) have been proven to have antioxidants that have antidiabetic properties. This study aimed to activate the effectiveness of ethanol extract of butterfly pea flowers on the area of pancreatic islets of langerhans of white rats (*Rattus norvegicus*) in a model of diabetes mellitus that induced by alloxan.

Methods: This true experimental study with a post-test-only control group design used 25 rats divided into five groups: standard control (KN), negative control (K-), and three treatment groups given butterfly pea flower extract for 28 days with graded doses (200, 400, 800 mg/kgBW). K(-) and treatment group were induced with alloxan 140 mg/kgBW as a diabetogenic agent. Pancreatic preparations were evaluated using a microscope at 400x magnification in 5 fields of view. Then, were measured using the ImageJ application.

Results: Mean area of the pancreatic islets of langerhans in the KN group: 0.017888 mm², K(-): 0.003041 mm², P1: 0.005784 mm², P2: 0.007808 mm², P3: 0.014269 mm². The results of *Kruskal-Wallis* test show there is a significant difference with a value <0.001. *Post Hoc Mann-Whitney* test shows that there is a significant difference between the KN group with K (-) and P1; K(-) with P1, P2, and P3; P1 with P3; and groups P2 with P3 because the *p* value <0.05. Comparisons between the KN with P2 and P3 as well as between P1 with P2 did not show significant differences because the *p* value was >0.05.

Conclusions: There was an effect of giving ethanol extract of butterfly pea flowers on the area of the pancreatic islets of langerhans of white rats in diabetic models that induced by alloxan. There was an effect of increasing the ethanol extract of butterfly pea flowers on the area of the islets of langerhans of white rats in diabetic models that induced by alloxan especially at the dose of 800 mg/kgBW.

Keyword: Alloxan, Butterfly pea flower, Diabetes mellitus, Pancreas

**EFEK EKSTRAK ETANOL BUNGA TELANG (*Clitoria ternatea*)
TERHADAP LUAS PULAU LANGERHANS PANKREAS
TIKUS PUTIH (*Rattus norvegicus*) GALUR SPRAGUE
DAWLEY MODEL DIABETES MELITUS
YANG DIINDUKSI ALOKSAN**

Oleh

MUHAMMAD RAFI WIBOWO

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 Skripsi : Efek Ekstrak Etanol Bunga Telang (*Clitoria ternatea*)
Terhadap Luas Pulau Langerhans Pankreas Tikus
Putih (*Rattus norvegicus*) Galur Sprague Dawley
Model Diabetes Melitus Yang Diinduksi Aloksan

Nama Mahasiswa : Muhammad Rafi Wibowo

No. Pokok Mahasiswa : 2158011032

Program Studi : Pendidikan Dokter

Fakultas : Kedokteran

MENYETUJUI

1. Komisi Pembimbing



dr. Waluyo Rudiyanto, S.ked., M.kes., Sp.KKLP
NIP 197610292003121002



Andi Eka Yulianto, M.Si
NIP 199006202023211027

2. Dekan Fakultas Kedokteran



Dr. dr. Evi Kurniati, S.ked., M.Sc
NIP 197601202003122001

MENGESAHKAN

1. Tim Penguji

Ketua : dr. Waluyo Rudiyanto, S.ked., M.kes., Sp.KKLP



Sekretaris : Andi Eka Yunlanto, M.SI



Penguji : Dr. dr. Tri Umiiana Soleha, S.ked., M.kes



2. Dekan Fakultas Kedokteran



Dr. dr. Evi Kurniaty, S.ked., M.Sc

NIP 197601202003122001

Tanggal Lulus Ujian Skripsi: 21 Januari 2025

LEMBAR PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan dengan sebenarnya, bahwa:

1. Skripsi dengan judul “Efek Ekstrak Etanol Bunga Telang (*Clitoria ternatea*) Terhadap Luas Pulau Langerhans Pankreas Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Galur Sprague Dawley Model Diabetes Melitus Yang Diinduksi Aloksan” adalah hasil karya sendiri dan tidak melakukan penjiplakan atas karya penulis lain dengan cara tidak sesuai 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 ternyata ditemukan adanya ketidakbenaran, saya bersedia menanggung akibat dan sanksi yang diberikan kepada saya.

Bandar Lampung, 21 Januari 2025

Pembuat Pernyataan



Muhammad Rafi Wibowo

NPM 2158011032

RIWAYAT HIDUP

Penulis lahir di Jakarta pada 15 September 2003, merupakan anak pertama dari tiga bersaudara, putra dari Bapak Agung Mustiko Wibowo dan Ibu Sri Rubiasih.

Menempuh pendidikan Taman Kanak-kanak (TK) di TK Muta'alimin pada tahun 2007-2009, Sekolah Dasar (SD) di SD Islam Harapan Ibu pada tahun 2009-2015, Sekolah Menengah Pertama (SMP) di SMP Negeri 19 Jakarta pada tahun 2015-2018, dan Sekolah Menengah Atas (SMA) di SMA Negeri 47 Jakarta 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 anggota di divisi pecinta alam PMPATD Pakis Rescue Team Periode 2023-2024.

Alhamdulillah

Tulisan ini saya persembahkan untuk Mama, Papa, Abang, dan Kakak. Semoga Allah SWT selalu melindungi dan memberikan mereka kebahagiaan baik di dunia maupun akhirat.

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 serta salam juga senantiasa tercurah kepada baginda Rasulullah Muhammad SAW, beserta keluarga, sahabat, dan umatnya.

Skripsi dengan judul **“EFEK EKSTRAK ETANOL BUNGA TELANG (*Clitoria ternatea*) TERHADAP LUAS PULAU LANGERHANS PANKREAS TIKUS PUTIH (*Rattus norvegicus*) GALUR SPRAGUE DAWLEY MODEL DIABETES MELITUS YANG DIINDUKSI ALOKSAN”** merupakan salah satu syarat untuk memperoleh gelar Sarjana Kedokteran di Fakultas Kedokteran Universitas Lampung

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

1. Prof. Dr. Ir. Lusmeilia Afriyanti, DEA., IPM., selaku Rektor Universitas Lampung;
2. Dr. dr. Evi Kurniawaty, S.Ked., M.Sc., selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Lampung;
3. dr. Waluyo Rudianto, M.Kes., Sp. KKLK., selaku Pembimbing I atas kesediannya meluangkan waktu, memberikan bimbingan, saran, dan dorongan selama penyelesaian skripsi ini;
4. Pak Andi Eka Yunianto, M.Si., selaku Pembimbing II atas saran, dukungan, ketersediaan waktu, serta bimbingannya selama penyelesaian skripsi ini;
5. Dr. dr. Tri Umiana Soleha, S.Ked., M.Kes., selaku penguji utama pada ujian skripsi ini yang telah memberikan kritik dan saran yang 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 Ruby dan Papa Agung, yang senantiasa memanjatkan doa kepada Allah SWT demi kesuksesan penulis serta selalu memberikan dukungan dan motivasi, bersama Mas Uta dan Mbak Lista, abang dan kakak yang kehadirannya selalu menjadi sumber inspirasi untuk terus maju dan berjuang hingga mencapai tahap ini;
9. Teman-teman seperkuliahan: Dimas, Rifqi, Fadhli, Rafly, Hanzhal, Irsyad, Isaura, Nazla, dan Ara, yang senantiasa membantu, menemani, berbagi semangat, ide, dan dukungan sepanjang penelitian ini bahkan selama penulis berada di Fakultas Kedokteran Universitas Lampung;
10. Mas Anggi, yang membantu menjaga Animal House dan turut membantu dalam kelancaran penelitian ini hingga selesai;
11. 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, Januari 2025

Penulis,

Muhammad Rafi Wibowo

DAFTAR ISI

	Halaman
DAFTAR ISI	0
DAFTAR TABEL	vi
DAFTAR GAMBAR	vii
DAFTAR LAMPIRAN	ix
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah.....	4
1.3 Tujuan Penelitian	4
1.4 Manfaat Penelitian.....	5
1.4.1 Bagi Praktisi	5
1.4.2 Bagi Masyarakat	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	6
2.1 Diabetes Melitus	6
2.1.1 Definisi Diabetes Melitus	6
2.1.2 Klasifikasi Diabetes Melitus	7
2.1.3 Prevalensi Diabetes Melitus	7

2.1.4 Gejala Klinis Diabetes Melitus	8
2.1.5 Diagnosis Diabetes Melitus.....	10
2.1.6 Patofisiologi Diabetes Melitus	11
2.1.7 Tatalaksana Diabetes Melitus	14
2.2 Aloksan	16
2.2.1 Definisi Aloksan	16
2.2.2 Mekanisme Kerja Aloksan	17
2.3 Pankreas.....	17
2.3.1 Anatomi Pankreas.....	17
2.3.2 Fisiologi Pankreas.....	19
2.3.3 Histologi Pankreas.....	22
2.3.4 Patologi Anatomi Pankreas Pada Diabetes Melitus	25
2.4 Bunga Telang (<i>C. ternatea</i>).....	28
2.4.1 Definisi dan Morfologi Bunga Telang (<i>C. ternatea</i>)	28
2.4.2 Klasifikasi Bunga Telang (<i>C. ternatea</i>).....	29
2.4.3 Senyawa Metabolit Sekunder Bunga Telang (<i>C. ternatea</i>).....	30
2.4.4 Manfaat Pada Bunga Telang (<i>C. ternatea</i>).....	30
2.5 Hubungan Ekstrak Bunga Telang (<i>C. ternatea</i>) Dengan Histo patologi Pankreas Tikus Putih (<i>R. norvegicus</i>) Model Diabetes	31
2.6 Tikus Putih (<i>R. norvegicus</i>).....	43
2.6.1 Deskripsi dan Morfologi Tikus Putih (<i>R. norvegicus</i>).....	43
2.6.2 Tikus Putih (<i>R. norvegicus</i>) Galur Sprague Dawley	45
2.6.3 Alasan Menggunakan Tikus Putih (<i>R. norvegicus</i>).....	46
2.7 Kerangka Teori	47
2.8 Kerangka Konsep	50

2.9 Hipotesis	50
BAB III METODE PENELITIAN	51
3.1 Jenis Penelitian	51
3.2 Waktu dan Tempat Penelitian.....	51
3.2.1 Waktu Penelitian.....	51
3.2.2 Tempat Penelitian	51
3.3 Populasi dan Sampel Penelitian.....	52
3.3.1 Populasi Penelitian	52
3.3.2 Sampel Penelitian	52
3.4 Kriteria Sampel.....	54
3.4.1 Kriteria Inklusi	54
3.4.2 Kriteria Eksklusi	54
3.5 Variabel Penelitian	54
3.5.1 Variabel Bebas (<i>Independent</i>).....	54
3.5.2 Variabel Terikat (<i>Dependent</i>).....	54
3.6 Definisi Operasional.....	55
3.7 Alat dan Bahan Penelitian	55
3.7.1 Alat Penelitian	55
3.7.2 Bahan Penelitian	56
3.8 Prosedur Penelitian.....	56
3.8.1 Pembuatan Ekstrak Etanol Bunga telang (<i>C. ternatea</i>)	56
3.8.2 Uji Fitokimia	57
3.8.3 Penentuan Dosis Ekstrak Etanol Bunga Telang (<i>C. ternatea</i>).....	58
3.8.4 Penentuan Dosis Alokasan	58

3.8.5 Aklimatisasi Hewan Coba	59
3.8.6 Pengelompokkan Hewan Coba	59
3.8.7 Prosedur Pemberian Aloksan	61
3.8.8 Prosedur Pengecekan Kadar Glukosa Darah.....	61
3.8.9 Pemberian Ekstrak Etanol Bunga Telang (<i>C. ternatea</i>)	62
3.8.10 Prosedur Terminasi Dan Pengambilan Pankreas Tikus Putih (<i>R. norvegicus</i>)	62
3.8.11 Pembuatan Preparat Pankreas Tikus Putih (<i>R. norvegicus</i>)	63
3.8.12 Pengamatan Preparat Pankreas Tikus Putih (<i>R. norvegicus</i>)	64
3.9 Alur Penelitian	65
3.10 Pengolahan dan Analisis Data	66
3.11 <i>Ethical Clearance</i>	66
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	67
4.1 Hasil Penelitian	67
4.1.1 Hasil Determinasi Tumbuhan	68
4.1.2 Rendemen Ekstrak	68
4.1.3 Hasil Uji Fitokimia Ekstrak Bunga Telang (<i>C. ternatea</i>).....	68
4.1.4 Hasil Rerata Kadar Glukosa Darah Puasa Tikus Perlakuan.....	69
4.1.5 Gambaran Mikroskopis Pulau Langerhans Tikus Putih	70
4.2 Analisis Luas Pulau Langerhans Pankreas Tikus.....	73
4.2.1 Uji Normalitas Luas Pulau Langerhans Pankreas Tikus	73
4.2.2 Uji Homogenitas Luas Pulau Langerhans Pankreas Tikus	74

4.2.3 Uji <i>Kruskal-Wallis</i> Luas Pulau Langerhans Pankreas Tikus	74
4.2.4 Uji <i>Post Hoc Man-Whitney</i> Luas Pulau Langerhans Pankreas Tikus.	74
4.3 Pembahasan.....	75
4.4 Keterbatasan	82
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN	83
5.1 Simpulan.....	83
5.2 Saran.....	83
DAFTAR PUSTAKA	85
LAMPIRAN	89

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 2. 1. Kadar Tes Laboratorium Darah Untuk Diagnosis Diabetes Melitus dan Prediabetes	11
Tabel 2. 2. Profil Obat Antihiperglikemia Oral yang Tersedia di Indonesia	16
Tabel 2. 3. Parameter Normal Tikus	44
Tabel 3. 1. Definisi Operasional.....	55
Tabel 4. 1. Hasil Uji Fitokimia.....	69
Tabel 4. 2. Rerata Kadar Glukosa Darah Puasa Tikus	70
Tabel 4. 3. Tabel Data Luas Pulau Langerhans Pankreas Tikus	73
Tabel 4. 4. Uji Normalitas <i>Shapiro-Wilk</i>	73
Tabel 4. 5. Uji <i>Post Hoc Mann-Whitney</i>	74

DAFTAR GAMBAR

	HALAMAN
Gambar 2. 1. <i>The Egregious Eleven</i>	12
Gambar 2. 2. Bagian-Bagian Pankreas	18
Gambar 2. 3. Lokasi Dan Struktur Pankreas Serta Tipe Sel Pada Pulau Langerhans	20
Gambar 2. 4. Pankreas Eksokrin dan Endokrin	23
Gambar 2. 5. Insula Pancreatica Pulasan Hematoksilin dan Eosin	24
Gambar 2. 6. Insula Pancreatica (Sediaan Khusus) Pulasan Gomori's	25
Gambar 2. 7. Pankreas Mencit Dengan Diabetes Yang Diinduksi Aloksan Perbesaran 10x10	27
Gambar 2. 8. Pankreas Mencit Dengan Diabetes Yang Diinduksi Aloksan Perbesaran 40x10	27
Gambar 2. 9. Bunga Telang (<i>Clitoria ternatea</i>)	29
Gambar 2. 10. Struktur Kimia Flavonoid	32
Gambar 2. 11. Efek Antioksidan Terhadap Histopatologi Pankreas Tikus	34
Gambar 2. 12. Efek Ekstrak Bunga Telang (<i>Clitoria ternatea</i>) Terhadap Glukosa Darah, Insulin, Protein Pankreas, Parameter Antioksidan, Parameter Oksidatif, Dan Mediator Inflamasi	36
Gambar 2. 13. Efek Ekstrak Bunga Telang (<i>Clitoria ternatea</i>) Terhadap Kadar HbA1c Dan Jumlah Sel Beta Pankreas	38
Gambar 2. 14. Efek Ekstrak Bunga Telang (<i>Clitoria ternatea</i>) Terhadap Kadar Glukosa Puasa, Insulin, Parameter Oksidatif, Dan Parameter Antioksidan	39
Gambar 2. 15. Efek Ekstrak Bunga Telang (<i>Clitoria ternatea</i>) Terhadap	40
Gambar 2. 16. Efek Ekstrak Bunga Telang (<i>Clitoria ternatea</i>) Terhadap Gambaran Imunohistokimia Pankreas Tikus	42
Gambar 2. 17. Tikus Putih (<i>Rattus norvegicus</i>) Galur Sprague Dawley	45
Gambar 2. 18. Kerangka Teori	49
Gambar 2. 19. Kerangka Konsep.	50
Gambar 3. 1. Randomisasi Pengelompokkan Tikus Putih	59
Gambar 3. 2. Alur Penelitian	65

Gambar 4. 1. Gambaran Mikroskopis Pulau Langerhans Pankreas Kelompok KN.....	70
Gambar 4. 2. Gambaran Mikroskopis Pulau Langerhans Pankreas Kelompok K(-).....	71
Gambar 4. 3. Gambaran Mikroskopis Pulau Langerhans Pankreas Kelompok P1	71
Gambar 4. 4. Gambaran Mikroskopis Pulau Langerhans Pankreas Kelompok P2	72
Gambar 4. 5. Gambaran Mikroskopis Pulau Langerhans Pankreas Kelompok P3	72

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran 1. Surat Etik	91
Lampiran 2. Hasil Determinasi Tumbuhan	92
Lampiran 3. Hasil Uji Fitokimia	94
Lampiran 4. Surat Keterangan Tikus Putih Galur Sprague Dawley	95
Lampiran 5. Certificate of Analysis Aloksan	96
Lampiran 6. Pembuatan Ekstrak Etanol Bunga Telang	97
Lampiran 7. Prosesi Uji Fitokimia	98
Lampiran 8. Pemeliharaan Tikus Putih	99
Lampiran 9. Pembuatan dan Penginduksian Aloksan	100
Lampiran 10. Penimbangan Ekstrak Etanol Bunga Telang	101
Lampiran 11. Pemberian Ekstrak Etanol Bunga Telang	102
Lampiran 12. Pengecekan Kadar Glukosa Darah Secara Berkala	103
Lampiran 13. Terminasi Tikus	104
Lampiran 14. Pembuatan Preparat Pankreas	105
Lampiran 15. Pembacaan Preparat Pankreas dan Perhitungan Rumus	106
Lampiran 16. Uji Normalitas <i>Shapiro-Wilk</i>	107
Lampiran 17. Uji Homogenitas <i>Levene's Test</i>	108
Lampiran 18. Uji <i>Kruskal-Wallis</i>	108
Lampiran 19. Uji <i>Post Hoc Mann-Whitney</i>	109

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Diabetes melitus merupakan suatu sindroma hiperglikemia (peningkatan kadar glukosa darah) disertai kelainan metabolisme lemak dan protein yang disebabkan oleh defek sekresi dan jumlah insulin ataupun kombinasi dengan adanya resistensi insulin (Tjokoprawiro *et al.*, 2015). Hal ini selaras dengan Perkeni (2021) yang menyatakan bahwa diabetes melitus merupakan kelompok penyakit metabolik dengan ciri khas peningkatan kadar glukosa darah yang diakibatkan oleh kelainan sekresi insulin, kelainan kerja insulin, ataupun keduanya. Penderita diabetes melitus umumnya ditandai dengan gejala klasik yang meliputi poliuria (banyak berkemih), polidipsia (banyak minum), polifagia (banyak makan), dan penurunan berat badan (Perkeni, 2021).

Pada zaman modern seperti sekarang ini, pola hidup tidak sehat marak terjadi di kalangan masyarakat, sehingga jika mereka terus mempertahankan pola hidup tidak sehat tersebut, maka mereka akan berpotensi tinggi terkena diabetes melitus (Astutisari *et al.*, 2022). Berdasarkan *International Diabetes Federation* (2021) 10,5% populasi dunia atau sekitar 537 juta manusia dengan rentang usia 20-79 tahun mengalami diabetes melitus pada tahun 2021. Populasi diabetes ini diperkirakan akan terus meningkat hingga 643 juta populasi pada tahun 2030 dan sekitar 783 juta populasi pada tahun 2045 (IDF, 2021). Sedangkan, Indonesia sendiri menduduki peringkat kelima sebagai negara dengan jumlah diabetes terbanyak, yakni 19,5 juta jiwa pada tahun 2021 (IDF, 2021). Berdasarkan data *Sample Registration Survey* (SRS) pada

tahun 2014 dikutip dalam Kemenkes (2017) diabetes melitus dengan komplikasi menempati posisi ketiga sebagai penyebab kematian tertinggi di Indonesia dengan angka kematian mencapai 6,7%.

Diabetes melitus berpotensi menimbulkan berbagai komplikasi vaskular ataupun nonvaskular yang bersifat akut maupun kronik (Perkeni, 2022). Berdasarkan Perkeni (2021) komplikasi yang dapat terjadi akibat diabetes melitus meliputi gangguan pembuluh darah baik makrovaskular yang umum pada organ jantung, otak, dan pembuluh darah ataupun mikrovaskular yang umum pada mata dan ginjal, serta gangguan pada sistem saraf atau neuropati. Lesi kardiovaskular adalah penyebab kematian dini tertinggi pada pasien diabetes melitus, insidensi stroke pada pasien diabetes lebih tinggi dibandingkan dengan pasien nondiabetes, fakta lain juga menunjukkan bahwa diabetes melitus merupakan penyebab utama gagal ginjal dan kebutaan di Amerika Serikat (Sherwood, 2013). Komplikasi-komplikasi tersebut masih dapat dicegah jika kita melakukan penatalaksanaan dan kontrol glikemik secara tepat dan optimal (Perkeni, 2021).

Menurut Perkeni (2021) tatalaksana diabetes melitus dapat dilakukan dengan menerapkan serta menjaga pola hidup sehat yang mencakup perbaikan pola makan dan aktivitas fisik. Selain itu, diikuti juga dengan terapi farmakologis yang terdiri dari obat oral ataupun suntik. Obat oral seperti sulfonilurea, glinid, metformin, dan tiazolidinedion serta obat suntik seperti insulin dan GLP-1 RA memiliki harga yang tidak murah dan juga dapat berisiko menimbulkan efek samping seperti hipoglikemia dan gangguan pencernaan (Perkeni, 2021). Oleh karena itu, diperlukannya terapi alternatif yang lebih aman dan terjangkau untuk menangani diabetes melitus ini (Widowati *et al.*, 2023).

Indonesia memiliki keberagaman hayati yang melimpah, salah satunya adalah *Clitoria ternatea* atau yang biasa disebut dengan tanaman bunga telang (Ulimaz *et al.*, 2020). Tanaman ini memiliki bunga yang khas yaitu bewarna ungu dengan kelopak yang berbentuk seperti corong (Apriani & Pratiwi, 2021). Beberapa penelitian menunjukkan bunga telang (*C. ternatea*) memiliki senyawa yang bersifat antidiabetes (Indriyati & Dewi 2022). Tak hanya bersifat antidiabetes, bunga telang (*C. ternatea*) juga memiliki potensi sebagai antioksidan, antibakteri, antianalgetik, antikanker, dan juga antiinflamasi (Apriani & Pratiwi, 2021).

Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Fadel *et al.* (2023) menyatakan bahwa pada bunga telang (*C. ternatea*) terdapat kandungan senyawa metabolit sekunder yaitu flavonoid, alkaloid, saponin, dan tanin. Senyawa metabolit sekunder tersebut memiliki kemampuan antioksidan sehingga dapat melindungi sel dari radikal bebas yang bersifat merusak (Jannah *et al.*, 2022). Jadi secara tidak langsung, kandungan metabolit sekunder tersebut bersifat protektif terhadap kerusakan sel beta pankreas sebagai penghasil insulin serta dapat meningkatkan sensitivitas insulin.

Berdasarkan penelitian Nubatonis *et al.* (2015) dan Setiadi *et al.* (2020) menunjukkan bahwa antioksidan terbukti memiliki efek baik pada penurunan kadar glukosa darah dan juga pada perbaikan sel-sel pankreas yang rusak. Penelitian yang dilakukan untuk meneliti bunga telang pun sudah cukup banyak dilakukan. Pada penelitian yang dilakukan Widowati *et al.* (2023) menunjukkan bahwa ekstrak bunga telang dengan dosis 400 mg/kgBB dan 800 mg/kgBB terbukti efektif dalam memperbaiki sel-sel pankreas yang rusak dengan cara menurunkan kadar glukosa darah berlebih, meningkatkan produksi insulin, meningkatkan protein pankreas, meningkatkan mekanisme defensif antioksidan seperti superoksida dismutase (SOD) dan katalase (CAT), serta menurunkan parameter

oksidatif seperti malondialdehid (MAD) dan menurunkan mediator inflamasi seperti interleukin-18 dan interleukin-16.

Dari data tersebut, peneliti memiliki keinginan untuk melakukan sebuah penelitian guna mengetahui pengaruh ekstrak bunga telang (*C. ternatea*) terhadap luas pulau langerhans pankreas. Pada penelitian ini, peneliti akan menggunakan tikus putih (*R. norvegicus*) sebagai hewan uji coba karena biaya yang relatif murah, perawatannya yang mudah, dan sifat anatomis serta fisiologisnya terkarakterisasi dengan baik (Wati *et al.*, 2024).

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang tersebut, didapatkan rumusan masalah sebagai berikut:

1. Apakah terdapat pengaruh ekstrak etanol bunga telang (*C. ternatea*) terhadap luas pulau langerhans pankreas tikus putih (*R. norvegicus*) galur Sprague Dawley model diabetes melitus yang diinduksi aloksan.
2. Apakah terdapat pengaruh peningkatan dosis ekstrak etanol bunga telang (*C. ternatea*) terhadap luas pulau langerhans pankreas tikus putih (*R. norvegicus*) galur Sprague Dawley model diabetes melitus yang diinduksi aloksan.

1.3 Tujuan Penelitian

1. Untuk mengetahui pengaruh ekstrak etanol bunga telang (*C. ternatea*) terhadap luas pulau langerhans pankreas tikus putih (*R. norvegicus*) galur Sprague Dawley model diabetes melitus yang diinduksi aloksan.
2. Untuk mengetahui pengaruh peningkatan dosis etanol bunga telang (*C. ternatea*) terhadap luas pulau langerhans pankreas tikus putih (*R. norvegicus*) galur Sprague Dawley model diabetes melitus yang diinduksi aloksan.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Bagi Praktisi

Hasil dari penelitian ini diharapkan dapat menjadi literatur bagi peneliti lain yang ingin mendalami topik tentang pengobatan herbal untuk diabetes melitus khususnya bunga telang.

1.4.2 Bagi Masyarakat

Diharapkan dari hasil penelitian ini, bunga telang dapat dipelajari, dimanfaatkan, dan dikembangkan lebih baik lagi sebagai alternatif pengobatan pasien dengan diabetes melitus.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Diabetes Melitus

2.1.1 Definisi Diabetes Melitus

Diabetes melitus termasuk kedalam kelompok penyakit metabolik dengan ciri khas peningkatan kadar glukosa darah (hiperglikemia) yang disebabkan oleh kelainan sekresi insulin, kelainan kerja insulin, ataupun keduanya (Perkeni, 2021). Hal ini didukung dengan pernyataan Sherwood (2013) yang menyatakan bahwa diabetes melitus merupakan penyakit endokrin yang disebabkan karena kurang adekuatnya kerja insulin dengan gambaran yang paling menonjol adalah peningkatan gula darah atau hiperglikemia. Tjokoprawiro *et al.* (2015) mengatakan bahwa diabetes melitus merupakan sindroma hiperglikemia disertai kelainan metabolisme terkait lemak dan protein yang disebabkan oleh defek sekresi insulin dan jumlah insulin ataupun kombinasinya dengan resistensi insulin.

Berdasarkan IDF (2021) diabetes melitus merupakan suatu kondisi kronis dimana pankreas tidak lagi memproduksi insulin ataupun kondisi dimana insulin tidak bisa bekerja secara efektif. Insulin

merupakan hormon yang dihasilkan oleh pankreas untuk mengalirkan glukosa darah ke dalam sel-sel jaringan sehingga dapat menghasilkan energi. Dalam keadaan diabetes, jumlah insulin yang kurang memadai ataupun kerja insulin yang tidak efektif membuat kadar glukosa dalam darah tidak bisa masuk ke dalam sel sehingga menyebabkan kadar glukosa darah meningkat, keadaan ini disebut dengan hiperglikemia.

2.1.2 Klasifikasi Diabetes Melitus

Berdasarkan Perkeni (2021) terdapat empat tipe diabetes melitus. Pertama, diabetes melitus tipe 1, ditandai dengan defisiensi insulin absolut yang terjadi karena adanya kerusakan sel beta pankreas, hal ini terjadi dapat terjadi karena gangguan autoimun ataupun idiopatik. Kedua, diabetes melitus tipe 2, umumnya bervariasi, dari yang defisiensi insulin relatif hingga defek sekresi insulin yang diikuti dengan resistensi insulin. Ketiga, diabetes melitus gestasional, yaitu keadaan dimana seseorang terdiagnosis diabetes saat memasuki trimester kedua atau ketiga kehamilan, yang mana sebelum hamil tidak memiliki riwayat diabetes. Keempat, tipe spesifik yang berhubungan dengan penyebab lain, seperti diabetes neonatal, *maturity onset diabetes of the young* (MODY), pankreatitis, fibrosis kistik pankreas, dan akibat obat atau zat kimia tertentu.

2.1.3 Prevalensi Diabetes Melitus

Sampai saat ini, diabetes melitus masih menjadi faktor yang terkait sebagai penyebab kematian yang cukup besar. *International Diabetes Federation* melaporkan bahwa diabetes melitus menyebabkan 6,7 juta kematian pada tahun 2021. Pada tahun 2021 dilaporkan bahwa 537 juta orang dewasa di seluruh penjuru dunia dengan usia 20-79 tahun hidup dengan diabetes. Hal ini juga belum

termasuk orang yang tidak terdiagnosis, dengan jumlah sekitar 240 juta orang. Jumlah ini diperkirakan akan meningkat menjadi 643 juta atau sekitar 1 dari 9 orang dewasa pada tahun 2030 dan 784 juta atau sekitar 1 dari 8 orang dewasa pada tahun 2045. Fakta lain menunjukkan bahwa 541 juta orang dewasa di seluruh dunia, atau 1 dari 10 orang, mengalami gangguan toleransi glukosa, yang meningkatkan risiko mereka terkena diabetes melitus tipe 2 (IDF, 2021).

Diabetes melitus tipe 2 mendominasi populasi diabetes di seluruh dunia, yakni mencapai 90% dari total populasi. Dahulu, diabetes melitus tipe 2 ini umum ada orang lanjut usia, namun sekarang, dengan meningkatnya angka obesitas, gaya hidup yang tidak aktif bergerak, serta pola makan yang buruk memicu kenaikan angka diabetes melitus tipe 2 pada remaja, dewasa muda, bahkan anak-anak (IDF, 2021).

Diabetes melitus tipe 1 menyusul dengan total populasi sekitar 8,75 juta jiwa, dengan penderita yang berusia dibawah 20 tahun mencapai angka 1,52 juta jiwa. Penyebab pasti dari diabetes melitus tipe 1 belum diketahui secara pasti, namun terdapat dugaan bahwa potensi terjadinya diabetes melitus tipe 1 meningkat jika terdapat riwayat diabetes melitus di keluarganya. Selain itu, faktor lingkungan seperti paparan infeksi virus juga dapat menstimulasi terjadinya reaksi autoimun yang dapat merusak sel beta pankreas sehingga terjadi diabetes melitus tipe 1 (IDF, 2021).

2.1.4 Gejala Klinis Diabetes Melitus

Berdasarkan Tjokoprawiro *et al.* (2015) diabetes melitus tipe 1 umumnya menunjukkan gejala yang mendadak, dengan gejala khasnya adalah poliuria (sering berkemih), polidipsia (sering minum), berat badan menurun drastis, berpotensi mengidap

ketoasidosis diabetikum (KAD), dan umumnya terjadi pada anak dengan usia dibawah 20 tahun. Pada keadaan ketoasidosis, akan tampak pernafasan kussmaul (nafas dalam dan berbau aseton) dengan hasil laboratorium hiperglikemia, ketonuria, ataupun ketonemia. Salah satu dugaan pencetus diabetes melitus tipe 1 adalah penyakit infeksi, sehingga gejala seperti demam, leukositosis, dan CRP yang meningkat juga dapat terjadi pada diabetes melitus tipe 1.

Penderita diabetes melitus tipe 1 ini akan mengidap penyakit tersebut seumur hidup karena sudah terjadi kerusakan pada sel beta pankreasnya sehingga membutuhkan terapi insulin menetap seumur hidupnya, yang mana kondisi ini disebut dengan *insulin dependent*. Terapi insulin sangat dibutuhkan pada penderita diabetes melitus tipe 1, jika mereka telat untuk menyuntikkan insulin dengan rentang waktu hingga 10 hari, maka mereka akan rentan masuk kedalam kondisi prekoma KAD ataupun KAD (Tjokoprawiro *et al.*, 2015).

Pada diabetes melitus tipe 2 umumnya diderita oleh usia diatas 40 tahun atau mereka yang memiliki berat badan berlebih seperti obesitas. Gejala klinis dari diabetes melitus tipe 2 ini bervariasi dari gejala klasik seperti poliuria (banyak berkemih), polidipsia (banyak minum), dan penurunan berat badan hingga gejala lain seperti nokturia (sering berkemih dimalam hari), paresthesia (kesemutan), mudah capai, mudah mengantuk, pandangan kabur, luka sulit sembuh, bahkan bisa sampai melemahnya kemampuan seksual (Tjokoprawiro *et al.*, 2015).

Kelainan laboratorium pada penderita diabetes melitus tipe 2 umumnya menunjukkan adanya hiperglikemia, glukosuria, bahkan ketonuria jika sudah mengarah ke KAD. Sebelum memasuki

diagnosis diabetes melitus tipe 2, seseorang terlebih dahulu berada di tahap prediabetes, yang mana biasanya pada tahap ini, seseorang sudah didahului oleh riwayat penyakit lain seperti hipertensi, dislipidemia, dan juga atherosklerosis (Tjokoprawiro *et al.*, 2015).

2.1.5 Diagnosis Diabetes Melitus

Gejala klasik diabetes melitus merupakan gejala yang sangat khas pada penderita diabetes melitus, namun diagnosis diabetes melitus tidak dapat ditegakkan hanya berdasarkan gejala klinis. Diagnosis kerja diabetes melitus hanya dapat ditegakkan jika sudah melakukan pemeriksaan kadar glukosa darah ataupun HbA1c (Perkeni, 2021).

Berdasarkan Perkeni (2021) terdapat empat kondisi yang dapat menegakkan diagnosis diabetes melitus, yaitu:

1. Pemeriksaan glukosa plasma puasa (minimal 8 jam tanpa asupan kalori) ≥ 126 mg/dL.
2. Pemeriksaan glukosa plasma ≥ 200 mg/dL 2 jam setelah tes toleransi glukosa oral (TTGO) dengan glukosa 75 gram.
3. Pemeriksaan glukosa plasma sewaktu ≥ 200 mg/dL dengan gejala klasik ataupun krisis hiperglikemia.
4. Pemeriksaan HbA1c $\geq 6,5\%$ dengan metode terstandarisasi oleh *National Glycohaemoglobin Standarization Program* (NGSP) dan *Diabetes Control and Complications Trial assay* (DCCT).

Perkeni (2021) menyatakan bahwa hasil Pemeriksaan yang tidak memenuhi kriteria diagnosis diabetes melitus dapat digolongkan kedalam kriteria prediabetes, meliputi toleransi glukosa terganggu (TGT) dan glukosa darah puasa terganggu (GDPT).

Berikut empat kondisi yang dapat menyatakan seseorang memasuki tahapan prediabetes: (Perkeni, 2021)

1. Glukosa darah puasa terganggu (GDPT): pemeriksaan glukosa plasma puasa antara 100 – 125 mg/dL dan pemeriksaan glukosa plasma 2 jam setelah TTGO < 140 mg/dL.
2. Toleransi glukosa terganggu (TGT): pemeriksaan glukosa plasma 2 jam setelah TTGO antara 140 – 199 mg/dL dan glukosa plasma puasa < 100 mg/dL.
3. Didapatkan GDPT dan TGT secara bersamaan.
4. Pemeriksaan HbA1c menunjukkan hasil diantara 5,7 – 6,4%.

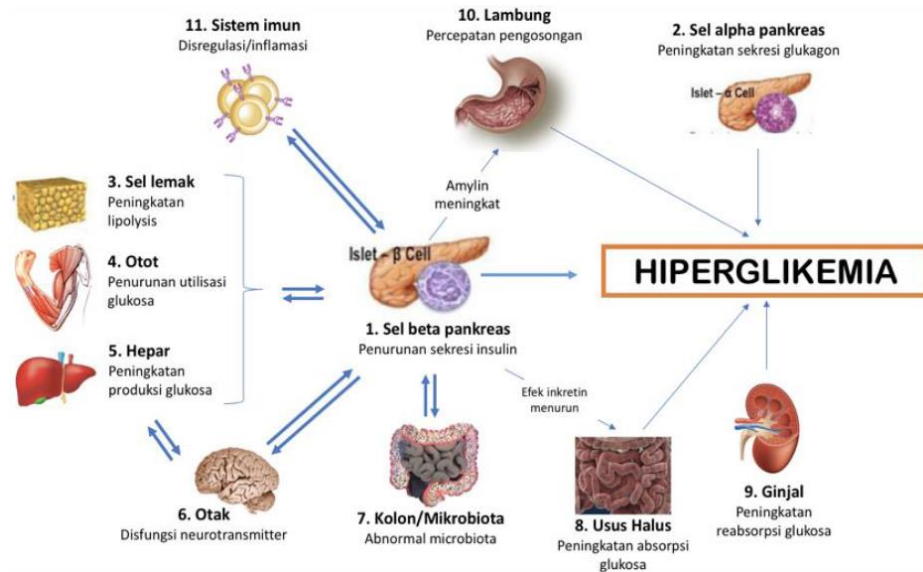
Berikut tabel untuk membedakan kondisi normal, prediabetes, dan juga diabetes berdasarkan Perkeni (2021).

Tabel 2. 1. Kadar Tes Laboratorium Darah Untuk Diagnosis Diabetes Melitus dan Prediabetes (Sumber: Perkeni, 2021)

	HbA1c (%)	Glukosa Darah Puasa (mg/dL)	Glukosa Plasma 2 Jam Setelah TTGO (mg/dL)
Diabetes	≥ 6,5	≥ 126	≥ 200
Prediabetes	5,7 - 6,4	100 - 125	140 - 199
normal	< 5,7	70 - 99	70 - 139

2.1.6 Patofisiologi Diabetes Melitus

Schwartz (2016) dikutip dalam Perkeni (2021) menyatakan bahwa terdapat sebelas organ yang berkorelasi dengan terjadinya diabetes melitus tipe 2, yang dikenal dengan *the egregious eleven*. Berikut adalah keterangan dari *the egregious eleven* yang dijelaskan pada Gambar 2.1.



Gambar 2. 1. The Egregious Eleven (Sumber: Perkeni, 2021)

Berdasarkan Perkeni (2021) hiperglikemia dapat disebabkan oleh sebelas hal, yakni:

- 1) Kegagalan sel beta pankreas, yang menyebabkan kelainan sekresi ataupun kerja insulin.
- 2) Sel alpha pankreas, yang mana pada diabetes melitus terjadi peningkatan sekresi glukagon sehingga perubahan glukosa hati menjadi glukosa darah meningkat.
- 3) Sel lemak, yang mana jika sel lemak resisten terhadap efek lipolisis insulin, maka akan terjadi peningkatan asam lemak bebas yang akan merangsang glukoneogenesis sehingga berpotensi terjadinya resistensi insulin di hepar dan otot.
- 4) Otot. Pada pasien diabetes melitus tipe 2, terjadi gangguan fosforilasi tirosin yang menyebabkan penurunan pada oksidasi glukosa, sintesis glikogen dan juga pada transpor glukosa ke sel otot sehingga menyebabkan gangguan kerja insulin secara multipel di intramioselular.
- 5) Hepar. Resistensi insulin yang berat pada pasien diabetes melitus tipe 2 menyebabkan terjadinya proses glukoneogenesis

sehingga aktivitas hepar dalam memproduksi glukosa darah dalam keadaan basal meningkat.

- 6) Otak. Salah satu efek insulin adalah menekan nafsu makan, sehingga jika terjadi resistensi insulin, yang dapat juga terjadi di otak, maka akan terjadi peningkatan nafsu makan serta dapat juga terjadi hiperinsulinemia sebagai kompensasi dari resistensi insulin.
- 7) Kolon. Kelainan yang terjadi pada mikrobiota kolon berkontribusi dalam mekanisme hiperglikemia, hal ini dapat terjadi karena prebiotik dan probiotik merupakan salah satu mediator menangani kondisi hiperglikemia.
- 8) Usus halus. Pada kondisi diabetes melitus, hormon inkretin (GLP-1 dan GIP) yang umumnya bekerja setelah adanya rangsangan makanan dan dapat menstimulasi kerja insulin, dipecah oleh enzim DPP-4 sehingga kinerja hormon inkretin akan sangat menurun dan akan berpengaruh juga terhadap sekresi insulin.
- 9) Ginjal. Pada ginjal, 90% glukosa yang telah terfiltrasi akan diabsorpsi kembali oleh enzim SGLT-2 dan 10% sisanya akan diabsorpsi oleh SGLT-1. Pada pasien diabetes melitus, akan terjadi peningkatan SGLT-2 sehingga terjadi peningkatan penyerapan glukosa di tubulus ginjal yang berujung pada peningkatan glukosa darah.
- 10) Lambung. Pada penderita diabetes melitus, akan terjadi penurunan amilin sehingga mempercepat pengosongan lambung dan meningkatnya absorpsi glukosa di usus halus.
- 11) Sel imun. Didapatkan bahwa sitokin mampu menginduksi respon fase akut yang berkaitan dengan patogenesis diabetes melitus tipe 2, hal ini juga berhubungan dengan dislipidemia dan aterosklerosis.

2.1.7 Tatalaksana Diabetes Melitus

Berdasarkan Perkeni (2021) tatalaksana diabetes melitus dapat dimulai dari menerapkan pola hidup sehat dengan memperhatikan pola makan dan aktivitas fisik serta didukung dengan terapi farmakologis berupa obat antihiperglikemia oral ataupun injeksi.

Perkeni (2021) menyatakan bahwa berdasarkan mekanisme kerjanya, obat antihiperglikemia oral dibedakan menjadi 5 kelas, yakni:

1. Pemacu sekresi insulin (*insulin secretagogue*)

Terdapat 2 golongan obat yang berkerja sebagai pemacu sekresi insulin, yaitu golongan sulfonilurea dan glinid. Mekanisme utama sulfonilurea adalah menstimulasi sekresi insulin sehingga terjadi penurunan kadar glukosa darah. Glinid memiliki mekanisme yang sama dengan sulfonilurea tetapi berbeda di lokasi reseptornya. Hati-hati dalam penggunaan obat pada kedua golongan ini karena berpotensi tinggi menimbulkan hipoglikemia (Perkeni, 2021).

2. Peningkat sensitivitas terhadap insulin (*insulin sensitizer*)

Terdapat dua golongan, yakni metformin dan tiazolidinedion (TZD). Metformin mempunyai efek utama mengurangi produksi glukosa hati (glukoneogenesis), dan memperbaiki ambilan glukosa di jaringan perifer. Tiazolidinedion merupakan agonis dari *peroxisome proliferator activated receptor gamma* (PPAR-gamma), suatu reseptor inti yang terdapat antara lain di sel otot, lemak, dan hati.

3. Penghambat alpha glukosidase

Obat ini berfungsi dengan menghambat aktivitas enzim alfa glukosidase di saluran pencernaan, sehingga proses penyerapan glukosa di usus halus menjadi terhambat.

4. Penghambat enzim dipeptidil peptidase-4

Dipeptidil peptidase-4 (DPP-4) adalah enzim protease yang tersebar luas di tubuh. Enzim ini berfungsi untuk memecah dua asam amino dari peptida yang mengandung alanin atau prolin pada posisi kedua peptida N-terminal. DPP-4 diekspresikan di berbagai organ, seperti usus, membran brush border ginjal, hepatosit, endotelium vaskular kapiler villi, dan juga ditemukan dalam bentuk larut di plasma. Penghambat DPP-4 bekerja dengan menghalangi situs pengikatan DPP-4, yang mencegah inaktivasi glucagon-like peptide (GLP)-1. Dengan menghambat proses ini, kadar GLP-1 dan glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP) tetap aktif dalam sirkulasi darah, yang dapat memperbaiki toleransi glukosa, meningkatkan respons insulin, dan mengurangi sekresi glukagon.

5. Penghambat enzim sodium glucose co-transporter 2

Obat ini berfungsi dengan menghambat penyerapan kembali glukosa di tubulus proksimal dan meningkatkan pengeluaran glukosa melalui urin. Obat dalam golongan ini dapat membantu menurunkan berat badan dan tekanan darah. Namun, beberapa efek samping yang mungkin timbul akibat penggunaan obat ini antara lain infeksi saluran kemih dan infeksi pada area genital.

Tabel 2. 2. Profil Obat Antihiperqlikemia Oral yang Tersedia di Indonesia (Sumber: Perkeni, 2021)

Golongan Obat	Cara Kerja Utama	Efek Samping Utama	Penurunan HbA1c
Metformin	Meningkatkan sensitifitas terhadap insulin serta menurunkan produksi glukosa hati	Dispepsia, diare, dan asidosis laktat	1,0-1,3%
Thiazolidinedione	Meningkatkan sensitifitas terhadap insulin	Edema	0,5-1,4%
Sulfonilurea	Menstimulasi sekresi insulin	Berat badan naik dan hipoglikemia	0,4-1,2%
Glinid	Menstimulasi sekresi insulin	Berat badan naik dan hipoglikemia	0,5-1,0%
Penghambat Alfa-Glukosidase	Menghambat absorpsi glukosa	Flatulen dan tinja lembek	0,5-0,8%
Penghambat DPP-4	Menstimulasi sekresi insulin dan menghambat sekresi glukagon	Sebah dan muntah	0,5-0,9%
Penghambat SGLT-2	Menghambat reabsorpsi glukosa di tubulus distal	Infeksi saluran kemih dan genital	0,5-0,9%

2.2 Aloksan

2.2.1 Definisi Aloksan

Aloksan merupakan salah satu agen diabetogenik selain streptozotosin, vacor, dithizone, dan 8-dihidroksikuinolon. Aloksan dan streptozotosin merupakan yang paling banyak digunakan untuk studi diabetes. Aloksan sering digunakan dalam penelitian untuk menginduksi diabetes pada hewan coba yang berguna untuk menilai potensi antidiabetes dari senyawa atau ekstrak tumbuhan tertentu (Dachi *et al.*, 2022).

Aloksan sangat efektif dalam merusak sel beta pankreas sehingga akan menimbulkan hiperglikemia dalam waktu dua sampai tiga hari. Selain hiperglikemia, kerusakan sel beta pankreas juga ditandai dengan adanya pengecilan diameter pulau langerhans (Dachi *et al.*, 2022).

2.2.2 Mekanisme Kerja Aloksan

Aloksan merupakan agen diabetogenik yang bersifat toksik terhadap sel beta pankreas sehingga jika diinduksikan dengan dosis tertentu kepada hewan uji seperti tikus ataupun mencit, maka hewan uji tersebut akan mengalami diabetes (Nubatonis *et al.*, 2015). Hal ini didukung dengan pernyataan Akrom *et al.* (2014) dikutip dari Setiadi *et al.* (2020) yang menyatakan bahwa penginduksian aloksan kepada hewan uji coba akan menyebabkan degradasi pada sel beta pankreas yang berujung pada kegagalan produksi insulin sehingga kadar glukosa dalam darah akan meningkat dengan pesat akibat ketidakadaan insulin.

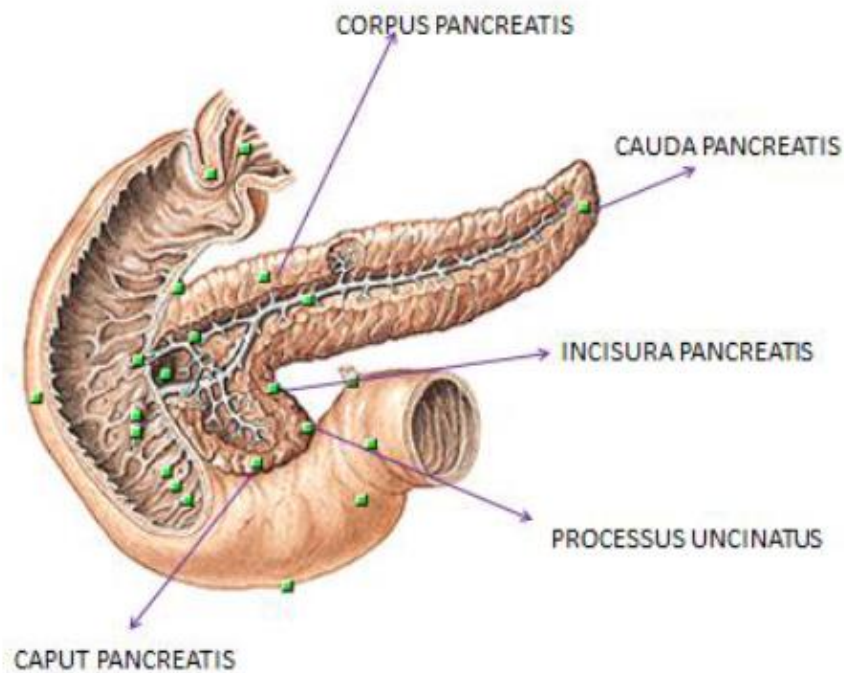
Berdasarkan Dipa *et al.* (2015) dikutip dalam Setiadi *et al.* (2020) aloksan akan membentuk radikal superoksida dari senyawa oksigen reaktif melalui siklus redoks sehingga akan timbul hidroksil yang dapat menyebabkan kerusakan pada sel beta pankreas secara cepat. Hal ini didukung dengan pernyataan Nugroho (2006) dikutip dalam Setiadi *et al.* (2020) yang menyatakan bahwa terbentuknya oksigen reaktif merupakan penyebab utama kerusakan pada sel beta pankreas, yang mana aloksan akan menyebabkan kelainan homeostatis dengan cara mengeluarkan ion kalsium dari mitokondria yang akan mengganggu proses oksidasi sel sehingga berujung pada kematian sel-sel beta pankreas.

2.3 Pankreas

2.3.1 Anatomi Pankreas

Pankreas merupakan organ yang berada di dinding posterior abdomen, tepatnya di belakang peritoneum. Bagian-bagian pankreas meliputi caput, collum, corpus, dan cauda. Caput pankreas berada di

cekungan duodenum, sementara collum, corpus, dan cauda pankreas terbentang ke arah kiri tubuh (Snell, 2012).



Gambar 2. 2. Bagian-Bagian Pankreas (Sumber: Sofyan & Aryenti, 2022)

Pankreas berada pada abdomen regio umbilicalis dan hipokondrium sinistra yang bagian atasnya berada di regio epigastrium. Pankreas memiliki empat bagian, yakni caput, collum, corpus, dan cauda yang terletak di hilum lienalis (Sofyan & Aryenti, 2022).

Pankreas merupakan organ retroperitoneal epigastrium dengan posisi retroperitoneal sekunder. Caput pankreas berada disamping kiri dari duodenum pars descendens. Dibagian dorsal dari caput pankreas terdapat procecus ucinatus yang dilewati oleh arteri dan vena mesentrica superior. Corpus pankreas merupakan lanjutan dari caput pankreas yang melewati collum vertebralis. Berlanjut kepada cauda pankreas yang akan melewati ginjal kiri hingga mencapai hilum splenicum (Paulsen & Waschke, 2014).

Sebagian besar bagian pankreas adalah kelenjar eksokrin yang akan mengalirkan sekret ke duodenum. Sementara itu, bagian endokrin pankreas dibentuk oleh sel-sel berkelompok yang disebut pulau langerhans dengan letak yang tersebar merata diantara asini eksokrin pankreas. Pulau langerhans lebih banyak ditemukan di cauda pankreas dibandingkan dengan caput, collum, ataupun corpus pankreas (Snell, 2012).

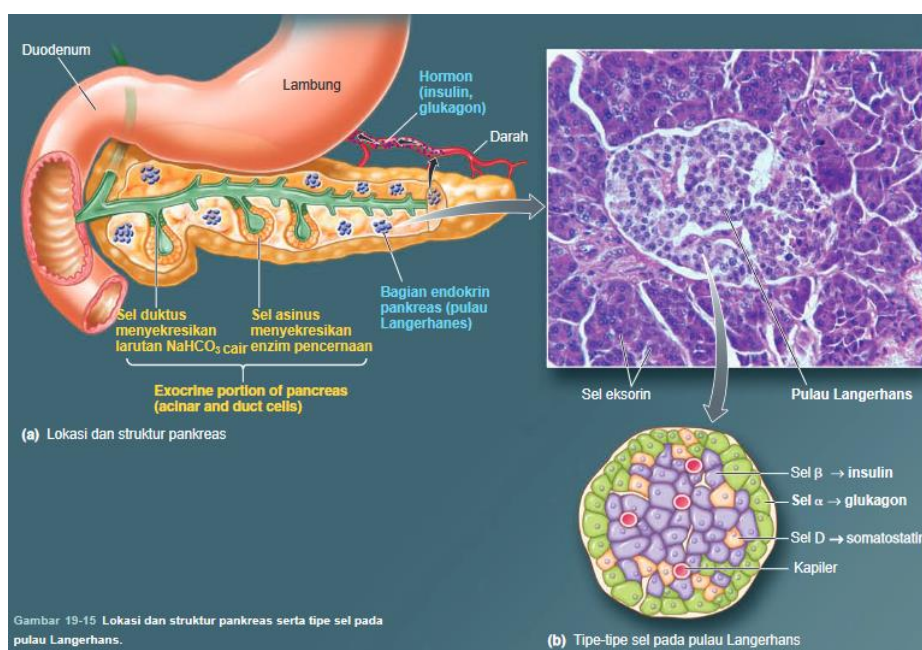
2.3.2 Fisiologi Pankreas

Pankreas terdiri dari jaringan eksokrin dan endokrin. Jaringan eksokrin akan mengeluarkan cairan alkalis dan enzim pencernaan melalui duktus pankreatikus ke saluran cerna. Diantara sel eksokrin tersebut, tersebar kelompok sel endokrin atau yang sering disebut pulau langerhans (Sherwood, 2013).

Pulau langerhans pankreas mengisi 1-2% total massa pankreas, dengan sel endokrin terbanyak adalah sel beta pankreas yang memenuhi 60% total massa pulau langerhans, diikuti dengan sel alpha dengan 25% massa pulau langerhans, lalu sel delta, dan yang paling jarang adalah sel polipeptida pankreas. Jaringan lainnya seperti pembuluh darah dan saraf menempati 4% dari total massa pulau langerhans pankreas (Sherwood, 2013).

sel beta pankreas merupakan tempat sintesis dan sekresi insulin, insulin ini berperan untuk menurunkan kadar glukosa, asam lemak, dan asam amino darah dengan menyimpannya dalam bentuk yang lebih kompleks. Sel alpha merupakan sel penghasil hormon glukagon, glukagon ini akan bekerja berlawanan dengan efek insulin, seperti meningkatkan pelepasan glukosa hati sehingga glukosa darah meningkat, mendorong proses lipolisis sehingga asam lemak meningkat, dan juga menghambat sintesis protein di hati. Sel

delta merupakan tempat sintesis somatostatin, somatostatin ini berperan dalam efek inhibisi dalam kecepatan penyerapan makanan sehingga kadar nutrisi dalam plasma tidak meningkat dengan pesat. Sel polipeptida pankreas akan menyekresi polipeptida pankreas yang berperan sebagai penghambat pembentukan enzim pankreas (Sherwood, 2013).



Gambar 2. 3. Lokasi Dan Struktur Pankreas Serta Tipe Sel Pada Pulau Langerhans (Sumber: Sherwood, 2013)

Insulin berperan penting dalam metabolisme karbohidrat, lemak, dan protein. Insulin akan menurunkan kadar glukosa, asam lemak, dan asam amino dalam darah dengan cara mengubahnya menjadi bentuk yang lebih kompleks yakni glikogen, trigliserida, dan juga protein (Sherwood, 2013).

Insulin memiliki empat mekanisme yang berbeda dalam menurunkan kadar glukosa darah. Pertama, insulin akan memudahkan transport glukosa ke dalam sel. Kedua, insulin akan

menstimulasi glikogenesis (pembentukan glukosa darah menjadi glikogen yang akan disimpan di hati ataupun otot rangka). Ketiga, insulin akan menghambat proses glikogenolisis (penguraian glikogen menjadi glukosa darah). Keempat, insulin akan menghambat proses glukoneogenesis dengan cara menghambat enzim-enzim hati yang diperlukan untuk mengubah asam amino menjadi glukosa (Sherwood, 2013).

Selain menurunkan glukosa darah, insulin juga menurunkan asam lemak dengan mengubahnya menjadi trigliserida, yakni dengan mekanisme sebagai berikut. Pertama, insulin akan meningkatkan pemasukan asam lemak dalam darah ke sel jaringan lemak. Kedua, insulin akan meningkatkan transpor glukosa ke dalam sel jaringan lemak sehingga memicu pembentukan asam lemak dan gliserol (bahan baku utama pembuatan trigliserida). Ketiga, insulin akan menstimulasi reaksi kimia yang akan menggunakan turunan asam lemak dan glukosa sehingga berujung pada pembentukan trigliserida. Keempat, insulin juga akan menghambat proses lipolisis sehingga penguraian asam lemak dari jaringan lemak ke dalam darah berkurang (Sherwood, 2013).

Selain pembentukan glikogen dan trigliserida, insulin juga dapat meningkatkan sintesis protein yang berguna untuk menurunkan kadar asam amino dalam darah. Insulin akan meningkatkan transpor aktif asam amino ke dalam otot dan jaringan serta juga mendorong laju inkorporasi asam amino menjadi protein, selain itu juga insulin dapat menghambat proses penguraian protein menjadi asam amino darah (Sherwood, 2013).

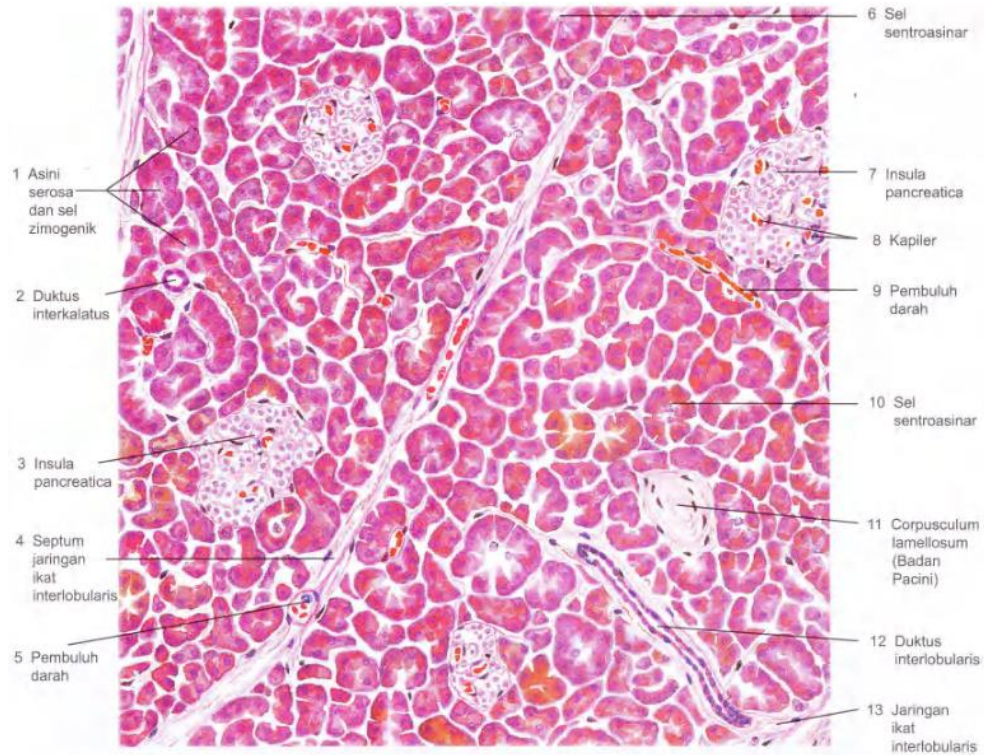
Sekresi insulin ini dipicu langsung oleh sistem umpan balik negatif antara sel beta pankreas dengan konsentrasi glukosa darah. Peningkatan yang terjadi dalam kadar glukosa darah akan memicu

sel beta pankreas untuk menyekresi insulin. Sebaliknya, penurunan kadar glukosa darah, seperti dalam keadaan puasa, akan menghambat sekresi insulin. Selain kadar glukosa darah, sekresi insulin juga bisa dipicu oleh peningkatan kadar asam amino darah, sekresi hormon gastrointestinal, dan juga pengaruh sistem saraf otonom (Sherwood, 2013).

2.3.3 Histologi Pankreas

Secara keseluruhan, pankreas didominasi oleh kekejar eksokrin. Kelenjar eksokrin ini mengandung unit sekretorik yaitu sel asinar berbentuk piramid dengan apeks yang terdapat granula sekretorik. Granula sekretorik tersebut mengandung prekursor enzim pencernaan pankreas yang akan diekskresikan dalam bentuk yang tidak aktif ke dalam duktus ekskretorius (Eroschenko, 2012).

Bagian eksokrin pankreas dapat menyekresikan getah hingga dua liter perharinya. Getah tersebut mengandung ion bikarbonat dan enzim digestif, seperti protease (tripsinogen, kimotripsinogen, dan yang lainnya), alpha amilase, lipase, dan nuklease (DNA-ase dan RNA-ase). Protease akan disimpan dalam bentuk zimogen inaktif di granula sekretoris sel-sel asinus. Jika terjadi sekresi, tripsinogen menjadi aktif dan akan terurai oleh enterokinase di usus halus sehingga menghasilkan tripsin yang nantinya, secara kaskade, akan mengaktifkan protease lain (Mescher, 2012).

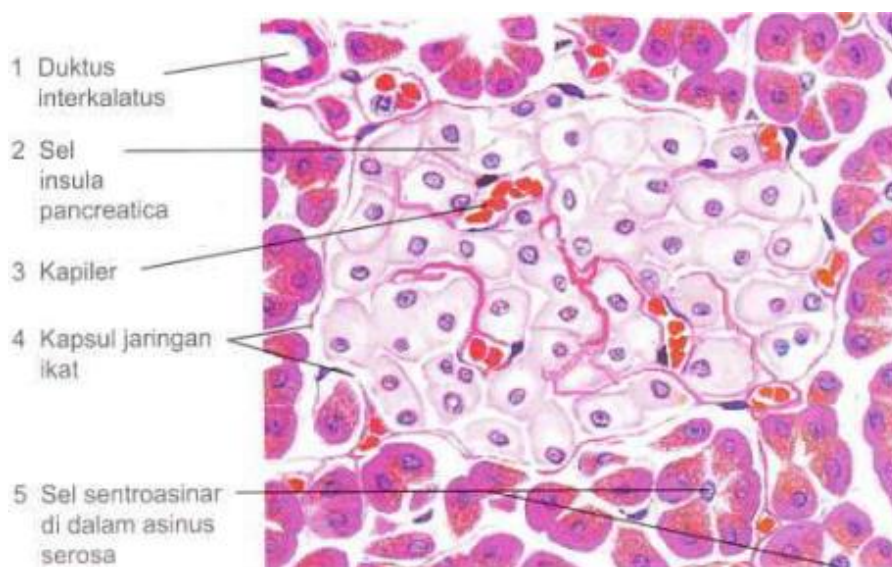


Gambar 2. 4. Pankreas eksokrin dan endokrin (Sumber: Eroschenko, 2012)

Komponen eksokrin pankreas terdiri dari asini serosa dan sel zimogenik yang membentuk lobulus-lobulus kecil. Lobulus tersebut dikelilingi septum jaringan ikat intralobularis dan interlobularis yang berisi pembuluh darah, duktus interlobularis, saraf, dan juga reseptor sensorik (Eroschenko, 2012).

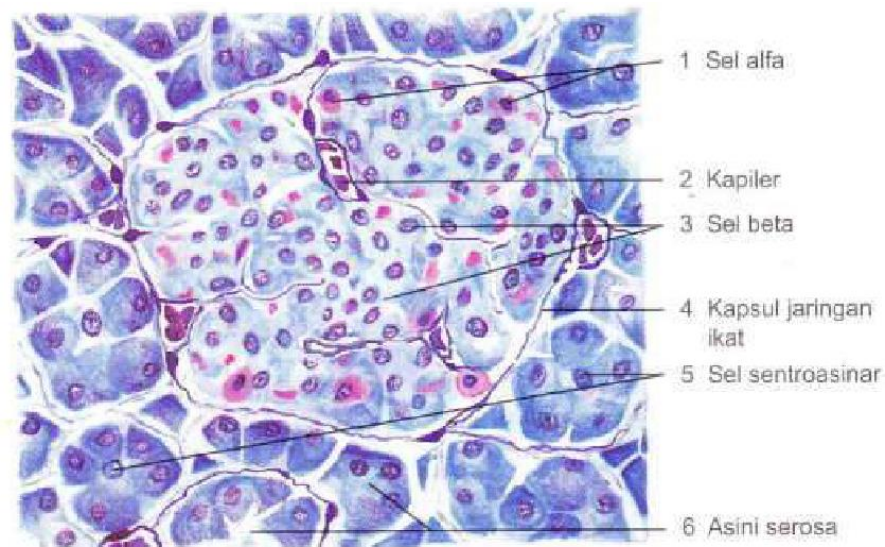
Dalam setiap asini tampak sel sentroasinar yang terlihat pucat di dalam lumennya. Produk sekretorik dari asini keluar melalui duktus interkalaris yang akan mengalir ke dalam duktus interlobularis yang terdapat di dalam septum jaringan ikat interlobularis (Eroschenko, 2012).

Pada pankreas, terlihat *insula pancreatic* (pulau langerhans) yang terpisah. *Insula pancreatic* ini dipisahkan oleh lapisan serat retikular dari jaringan asini eksokrin di sekitarnya. *Insula pancreatic* berukuran lebih besar daripada asini dan membentuk sel-sel epitel berkelompok padat yang juga dilewati oleh kapiler (Eroschenko, 2012).



Gambar 2. 5. *Insula Pancreatica* Pulasan Hematoksilin dan Eosin
(Sumber: Eroschenko, 2012)

Pada gambar 2.5. Terlihat *insula pancreatic* dengan perbesaran yang lebih kuat. Kapsul jaringan ikat memisahkan *insula pancreatic* dengan asini serosa eksokrin pankreas. Sel endokrin insula pankreas berbentuk menderet dan berkelompok dengan diantaranya terdapat jaringan ikat halus dan kapiler. Pada sediaan histologi rutin, sel-sel penghasil hormon pada *insula pancreatic* tidak dapat diidentifikasi (Eroschenko, 2012).



Gambar 2. 6. *Insula Pancreatica* (Sediaan Khusus) Pulasan Gomori's Chrome Alum Hematoxylin and Phloxine (Sumber: Eroschenko, 2012)

Pada gambar 2.6. *Insula pancreatica* dipulas secara khusus untuk membedakan sel alpha dengan sel beta pankreas, yang mana sitoplasma sel alpha berwarna merah muda dan sitoplasma sel beta berwarna biru. Sel alpha berada di bagian perifer dari *insula pancreatica* dengan total hampir 20% dari keseluruhan *insula pancreatica*, sedangkan sel beta yang berada ditengah-tengah terlihat mendominasi dengan menempati hampir 70% dari total isi *insula pancreatica*. Sel delta dan sel polipeptida pankreas tidak dapat diidentifikasi pada sediaan tersebut (Eroschenko, 2012).

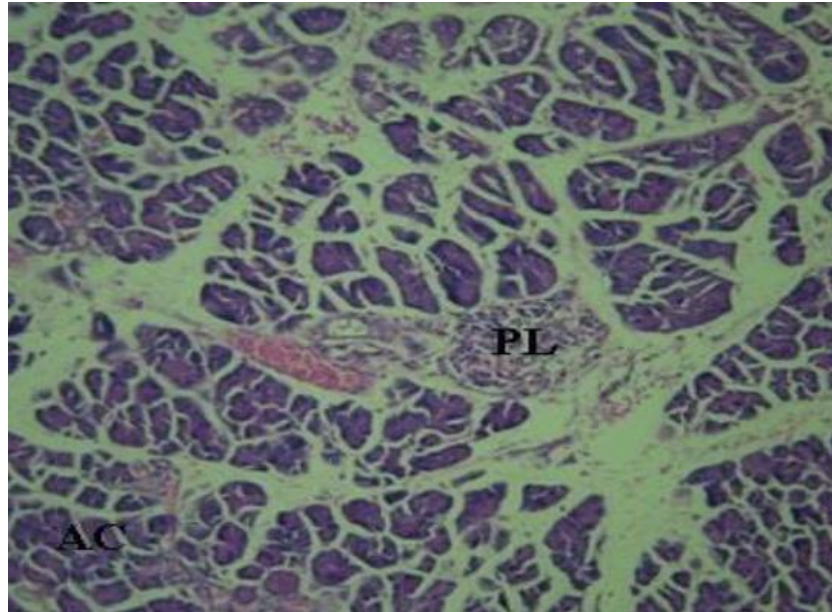
2.3.4 Patologi Anatomi Pankreas Pada Diabetes Melitus

Diabetes melitus merupakan penyakit yang menurunkan progresifitas fungsi sel beta pankreas. Pada diabetes melitus, terdapat lima tahapan dalam kerusakan sel beta pankreas. Tahap pertama adalah kompensasi, yaitu meningkatnya sekresi insulin guna menjaga gula darah tubuh yang normal. Tahap kedua merupakan tahap kenaikan glukosa yang diikuti dengan kerusakan sel beta pankreas. Tahap ketiga merupakan tahap gula darah meningkat pesat. Tahap keempat

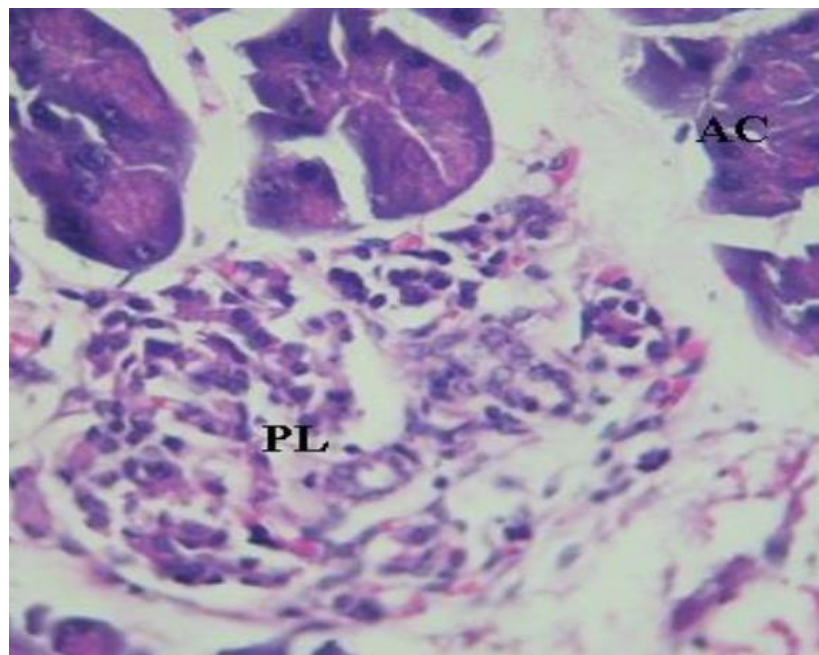
merupakan tahap dekompensasi dimana kerusakan sel beta pankreas semakin parah. Tahap kelima merupakan tahap dekompensasi yang semakin parah yang berujung dengan terjadinya ketosis (Annisa *et al.*, 2014).

Pada pasien diabetes melitus, kondisi hiperglikemia dapat menyebabkan apoptosis sel pada pulau langerhans pankreas akibat konsentrasi glukosa yang terlalu tinggi. Yang mana pada kondisi glukosa yang meningkat, akan terjadi akumulasi *Reactive Oxygen Species* (ROS) yang dapat menurunkan sintesis insulin dan mengaktifkan jaras apoptosis sel beta pankreas. Selain itu, ditemukan juga adanya deposit amiloid pada pulau langerhans pankreas yang berasal dari *islet amyloid peptide protein* (IAPP) yang mana peptida tersebut akan menyebabkan apoptosis sel beta pankreas melalui mekanisme kebocoran kanal ion nonselektif di membran sel (Annisa *et al.*, 2014).

Pada penelitian Nubatonis *et al.* (2015) yang mengamati gambaran histopatologi pankreas mencit dengan diabetes yang diinduksi aloksan menunjukkan hasil bahwa pulau langerhans tidak berbatas jelas, ditemukannya ruang-ruang kosong, dan adanya degenerasi serta nekrosis yang ditandai dengan inti sel yang mengalami piknosis.



Gambar 2. 7. Pankreas Mencit Dengan Diabetes Yang Diinduksi Aloksan Perbesaran 10x10 (Sumber: Nubatonis *et al.*, 2015)
Keterangan: (PL) Pulau Langerhans



Gambar 2. 8. Pankreas Mencit Dengan Diabetes Yang Diinduksi Aloksan Perbesaran 40x10 (Sumber: Nubatonis *et al.*, 2015)
Keterangan: (PL) Pulau Langerhans, (AC) Acini

Pada gambar 2.8. Terlihat melemahnya tautan antara pulau langerhans dengan sel asinar disekitarnya, lalu juga terlihat adanya piknosis dan juga kariolisis pada inti sel, serta terjadi pengerutan diameter pulau langerhans (Nubatonis *et al.*, 2015). Hal ini sesuai dengan Vessel *et al.* (2001) dikutip dalam Nubatonis *et al.* (2015) yang menyatakan bahwa sel beta menempati hampir 60% dari total isi pulau langerhans sehingga ketika terjadi kerusakan pada sel beta pankreas, maka pulau langerhans akan menyusut.

Perubahan histopatologi sel beta pankreas akibat diabetes telah banyak diteliti, seperti pada penelitian yang dilakukan boudreau *et al.* (2006) dikutip dalam Nubatonis *et al.* (2015) menunjukkan bahwa terjadinya kariolisis inti sel beta pankreas, disintegrasi komponen sitoplasma, ditemukan adanya masa debris dengan fragmen inti dan nekrosis, serta batas sel yang tidak jelas. Bahkan berdasarkan Jorns *et al.* (1997) dikutip dalam (Nubatonis *et al.*, 2015) nekrosis yang terjadi pada sel beta pankreas mencapai angka 40-50% akibat dari efek diabetes yang diinduksi aloksan.

2.4 Bunga Telang (*C. ternatea*)

2.4.1 Definisi dan Morfologi Bunga Telang (*C. ternatea*)

Tanaman bunga telang (*C. ternatea*) merupakan tanaman yang berasal dari daerah Ternate. Tanaman ini seringkali ditemukan hidup merambat di pekarangan rumah ataupun di tepi pesawahan. Tanaman bunga telang (*C. ternatea*) menghasilkan kacang berwarna hijau yang menjadikannya sebagai tanaman polong-polongan (Angriani, 2019).

Tanaman bunga telang (*C. ternatea*) termasuk tanaman monokotil yang memiliki akar berbentuk tunggang, berdaun majemuk dengan anak daun berjumlah 3-5 buah, serta bunga berwarna ungu

berukuran $\pm 1,5$ cm yang memiliki ciri khas bertangkai silinder dengan kelopak tunggal berbentuk corong dan mahkota yang berbentuk kupu-kupu (Apriani & Pratiwi, 2021).



Gambar 2. 9. Bunga Telang (*Clitoria ternatea*)
(Sumber: Angriani, 2019)

2.4.2 Klasifikasi Bunga Telang (*C. ternatea*)

Bunga telang (*C. ternatea*) memiliki klasifikasi sebagai berikut (Angriani, 2019):

Kingdom	: Plantae
Divisi	: Magnoliophyta
Kelas	: Magnoliopsida
Ordo	: Fabales
Famili	: Fabaceae
Sub Famili	: Faboldeae
Bangsa	: Cicereae
Genus	: Clitoria
Spesies	: <i>Clitoria ternatea</i>

2.4.3 Senyawa Metabolit Sekunder Bunga Telang (*C. ternatea*)

Dikutip dari Jannah *et al.* (2022) Bunga telang (*C. ternatea*) mengandung senyawa antosianin yang memberikan warna biru atau ungu pada bunga telang. Antosianin memiliki cincin berstruktur aromatik dengan komponen polar dan residu glikosil. Sifat polarnya ini yang membuatnya lebih larut dalam air dibandingkan dengan pelarut nonpolar (Catrien, 2009 dikutip dalam Angriani, 2019). Selain antosianin, bunga telang (*C. ternatea*) memiliki kandungan senyawa metabolit lainnya seperti alkaloid, flavonoid, quinon, saponin, tanin dan steroid (Soegihardjo, 2013 dikutip dalam Apriani & Pratiwi, 2021). Adapun hasil penapisan fitokimia terhadap ekstrak etanol daun bunga telang (*C. ternatea*) yang dilakukan oleh Kavitha (2018) dan Sugaya *et al.* (2014) dikutip dalam Rachmah & Wardhana (2022) menunjukkan adanya kandungan senyawa flavonoid, glikosida, fenol, flavonol, steroid, tanin, saponin, alkaloid, dan triterpenoid. Sedangkan pada penelitian yang dilakukan Vinolina (2014) dikutip dalam Apriani & Pratiwi (2021) menunjukkan hasil senyawa metabolit sekunder yang berbeda dari penelitian sebelumnya, hal ini dikarenakan kestabilan senyawa metabolit tersebut dipengaruhi oleh faktor-faktor seperti suhu, cahaya, aktivitas air, tekanan dan keberadaan senyawa kimia lainnya. Perbedaan wilayah tumbuh bunga telang seperti suhu, iklim serta kesuburan tanah juga dapat mempengaruhi kandungan senyawa metabolit sekunder yang terdapat dalam bunga telang (Apriani & Pratiwi, 2021).

2.4.4 Manfaat Pada Bunga Telang (*C. ternatea*)

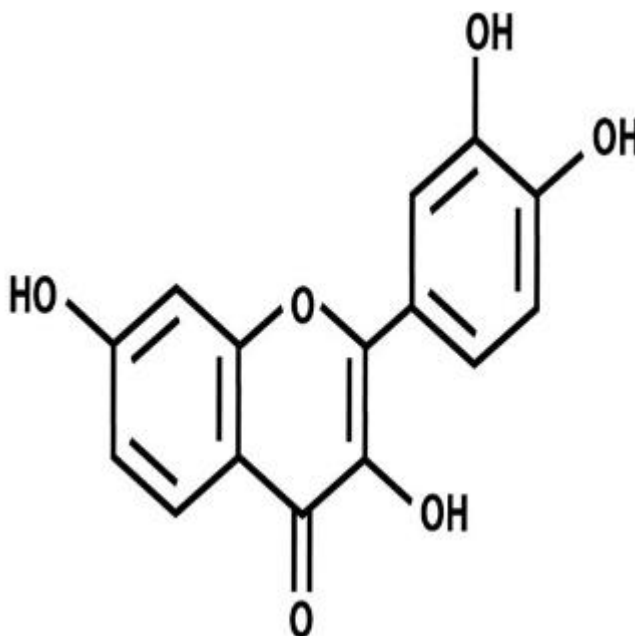
Bunga telang (*C. ternatea*) memiliki banyak manfaat yang dapat dikembangkan oleh manusia, seperti pewarna alami lokal dalam industri pangan, formulasi dibidang kosmetik, dan juga dari potensi farmakologis. Bunga telang (*C. ternatea*) mempunyai potensi farmakologis yang baik sebagai antioksidan, antidiabetes,

antiinflamasi, antibakteri, antihistamin, antikanker, dan analgetik hal ini disebabkan karena kandungan senyawa metabolit sekunder yang terdapat dalam bunga telang (*C. ternatea*) berperan sebagai antioksidan yang dapat menghambat reaksi oksidatif berlebih akibat radikal bebas (Apriani & Pratiwi, 2021).

2.5 Hubungan Ekstrak Bunga Telang (*C. ternatea*) Dengan Histo patologi Pankreas Tikus Putih (*R. norvegicus*) Model Diabetes

Antioksidan dalam pasien diabetes melitus telah ditetapkan sebagai agen yang dapat menghambat aktivitas radikal bebas melalui beberapa mekanisme termasuk sebagai enzim yang dapat menghancurkan radikal bebas melalui kemampuan mengikat logam yang menstimulasi produksi radikal bebas. Sehingga dalam hal ini antioksidan dianggap sebagai *free radical scavenger* atau agen detoksifikasi radikal bebas (Widowati *et al.*, 2023).

Bunga telang (*C. ternatea*) memiliki banyak kandungan senyawa metabolit sekunder yang berperan sebagai antioksidan, salah satunya flavonoid. Flavonoid termasuk dalam golongan senyawa fenolik dengan kerangka yang terdiri atas satu cincin aromatik A dan cincin aromatik B serta cincin tengah berupa heterosiklik yang mengandung oksigen (Ajie, 2015).



Gambar 2. 10. Struktur Kimia Flavonoid (Sumber: Ajie, 2015)

Flavonoid dapat menurunkan kadar glukosa darah yang tinggi serta bersifat protektif terhadap kerusakan sel beta pankreas sebagai penghasil insulin sehingga dapat meningkatkan sensitivitas insulin. Flavonoid yang berperan sebagai antioksidan dapat menekan apoptosis sel tanpa mengubah proliferasi dari sel beta pankreas. Antioksidan ini juga dapat menurunkan *Reactive Oxygen Species* (ROS). ROS terjadi akibat reaksi ikatan antara oksigen dengan elektron bebas yang keluar akibat kebocoran rantai elektron. Kandungan antioksidan pada flavonoid dapat menyumbangkan atom hidrogennya sehingga dapat berikatan dengan radikal bebas dan membuat radikal bebas tersebut menjadi lebih stabil (Ajie, 2015).

Pada penelitian yang dilakukan Song *et al.* (2002) dikutip dalam Ajie (2015) menunjukkan bahwa flavonoid dapat menghambat penyerapan glukosa. Hal ini terjadi karena flavonoid mengandung quercetin yang dapat menghambat GLUT 2 pada mukosa usus sehingga penyerapan glukosa dan fruktosa usus berkurang yang berujung pada penurunan kadar glukosa darah.

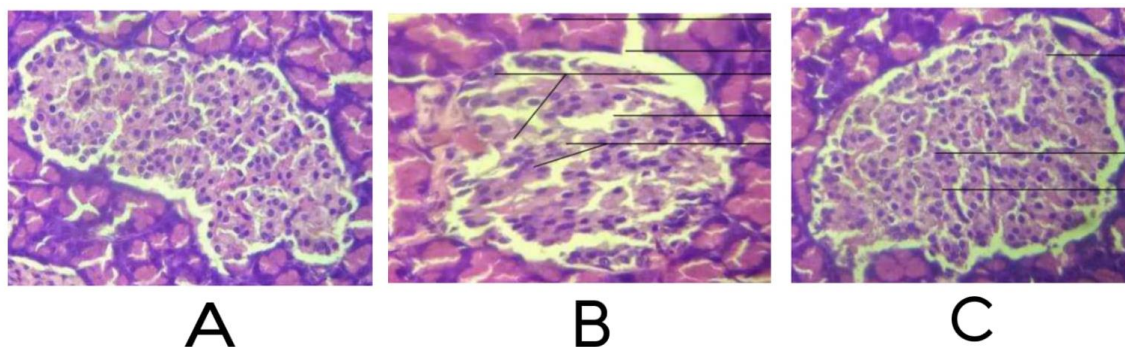
Flavonoid juga dapat meningkatkan c-AMP pada sel beta pankreas melalui penghambatan fosfodiesterase. Peningkatan c-AMP ini akan menstimulasi protein kinase A yang menyebabkan sekresi insulin semakin meningkat (Ajie, 2015). Selain itu, berdasarkan Dewi *et al.* (2011) dikutip dalam Setiadi *et al.* (2020) flavonoid dapat menstimulasi pengambilan glukosa dengan mengatur aktivitas enzim yang terlibat dalam metabolisme karbohidrat dan dapat bekerja menyerupai insulin (*insulinomimetic*) dengan mekanisme *insulin signaling*.

Alkaloid juga merupakan antioksidan yang dapat memperbaiki kerusakan pada sel beta pankreas. Berdasarkan Arjadi & Susatyo (2010) dikutip dalam Setiadi *et al.* (2020) Alkaloid terbukti memiliki kemampuan dalam meregenerasi sel beta pankreas yang rusak. Sehingga kadar glukosa darah akan menurun akibat dari sekresi insulin yang membaik.

Tanin juga berperan dalam penurunan kadar glukosa darah. Berdasarkan Daliamartha (2005) dikutip dalam Setiadi *et al.* (2020) menyatakan bahwa tanin memiliki efek hipoglikemik dengan cara menstimulasi proses glikogenesis. Tak hanya itu, tanin juga memiliki kemampuan sebagai pengkHELAR yang berperan dalam mengerutkan membran epitel usus halus yang menyebabkan penyerapan sari-sari makanan berkurang yang berujung pada penghambatan asupan glukosa dan kadar glukosa darah akan menurun.

Saponin juga dapat menurunkan kadar glukosa darah. Berdasarkan Fitri (2011) dikutip dalam Setiadi *et al.* (2020) Saponin dapat menurunkan efek glukagon, glukagon sendiri berperan dalam mengubah glukosa hati menjadi glukosa darah, sehingga dengan menurunnya efek glukagon, maka kadar glukosa darah akan semakin menurun. Selain itu, saponin juga dapat meningkatkan pelepasan insulin dari islet pankreas sehingga kadar glukosa darah semakin menurun.

Setiadi *et al.* (2020) membuktikan bahwa antioksidan dapat memperbaiki kerusakan yang terjadi pada sel-sel pankreas. Setiadi *et al.* (2020) melakukan penelitian yang meneliti gambaran histopatologi pankreas tikus putih yang diberikan ekstrak kulit lidah buaya pada tikus yang diinduksikan aloksan, berikut gambar 2. 11. yang merupakan hasil dari penelitian Setiadi *et al.* (2020).



Gambar 2. 11. Efek Antioksidan Terhadap Histopatologi Pankreas Tikus
(Sumber: Setiadi *et al.*, 2020)

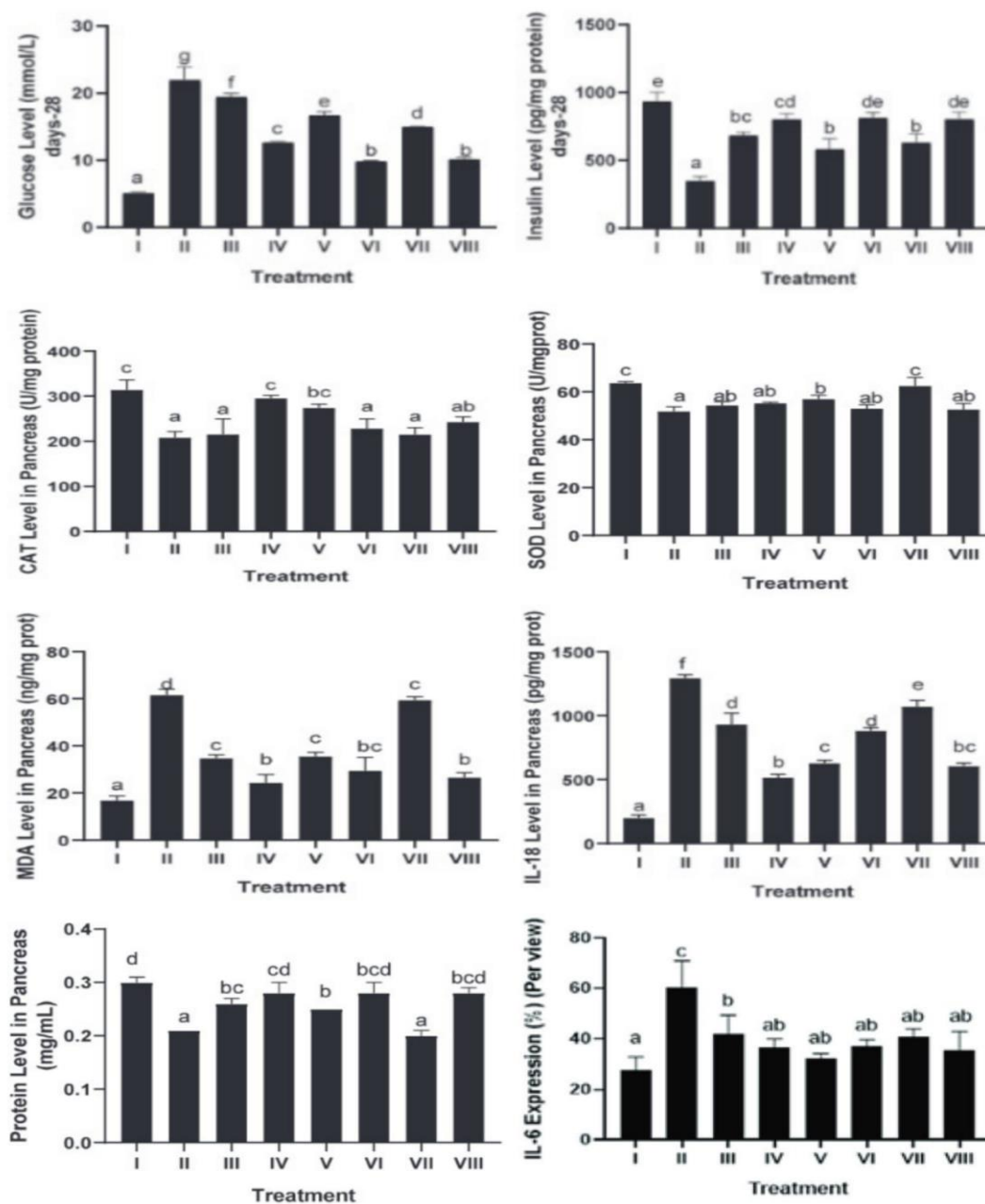
Keterangan: A. Pankreas tikus kelompok normal, B. Pankreas tikus kelompok yang diinduksikan aloksan, C. Pankreas tikus yang diberikan ekstrak kulit lidah buaya setelah diinduksikan aloksan.

Dari gambar 2.11. Pada pankreas normal, tampak gambaran pulau langerhans yang tidak ada kelainan, sel tersebar secara merata di seluruh bagian pulau langerhans, dan tidak adanya kerusakan berupa nekrosis, hipertropi, ataupun degenerasi sel. Sedangkan, pada pankreas tikus yang diinduksikan aloksan, terlihat jelas gambaran degenerasi sel berupa vakuolasi sitoplasma, meningkatnya jumlah jaringan ikat, dan nekrosis sel beta pankreas. Pada pankreas tikus yang diberikan ekstrak kulit lidah buaya setelah diinduksikan aloksan, terlihat sudah tidak adanya degenerasi sel, penurunan jaringan ikat, dan sel-sel terdistribusi secara normal.

Hal ini dapat terjadi karena pada ekstrak kulit lidah buaya juga terdapat antioksidan yang dapat meregenerasi sel-sel pankreas yang rusak akibat induksi aloksan sehingga pankreas yang tadinya rusak dapat kembali seperti normal (Setiadi *et al.*, 2020). Hal tersebut juga didukung dengan penelitian Nubatonis *et al.* (2015) yang menunjukkan bahwa antioksidan terutama flavonoid yang terdapat dalam ekstrak etanol daun sambiloto dapat memperbaiki gambaran histologi pulau langerhans pankreas mencit yang diinduksi aloksan.

Hal ini juga serupa dengan tanaman bunga telang. Berdasarkan penelitian yang dilakukan Widowati *et al.* (2023) menunjukkan bahwa ekstrak bunga telang dapat memperbaiki sel-sel pankreas yang rusak dengan cara menurunkan kadar glukosa darah berlebih, meningkatkan produksi insulin, meningkatkan protein pankreas, meningkatkan mekanisme defensif antioksidan seperti superoksida dismutase (SOD) dan katalase (CAT), serta menurunkan parameter oksidatif seperti malondialdehid (MAD) dan menurunkan mediator inflamasi seperti interleukin-18 dan interleukin-16.

Berikut gambar 2.12. hasil yang didapatkan dari penelitian Widowati *et al.* (2023) tentang efek ekstrak bunga telang terhadap tikus model diabetes melitus dan dislipidemia.



Gambar 2. 12. Efek Ekstrak Bunga Telang (*Clitoria ternatea*) Terhadap Glukosa Darah, Insulin, Protein Pankreas, Parameter Antioksidan, Parameter Oksidatif, Dan Mediator Inflamasi (Sumber: Widowati *et al.*, 2023)

Keterangan: I. Kelompok tikus normal, II. Kelompok tikus diabetes, III. Kelompok tikus diabetes + ekstrak bunga telang 200 mg/kgBB, IV. Kelompok tikus diabetes + ekstrak bunga telang 400 mg/kgBB, V. Kelompok tikus diabetes + ekstrak bunga telang 800 mg/kgBB, VI. Kelompok tikus diabetes + glibenklamid 0,45 mg/kgBB, VII. Kelompok tikus diabetes + simvastatin 0,9 mg/kgBB, VIII. Kelompok tikus diabetes + glibenklamid 0,45 mg/kgBB dan simvastatin 0,9 mg/kgBB.

Berdasarkan gambar 2.12. Terlihat bahwa ekstrak bunga telang menunjukkan efek yang baik terhadap tikus diabetes, dengan dosis efektif yaitu 400 mg/kgBB dan 800 mg/kgBB yang menunjukkan hasil yang lebih baik dibandingkan dengan dosis 200 mg/kgBB, bahkan secara keseluruhan, kelompok tikus yang diberikan ekstrak bunga telang dengan dosis 400 mg/kgBB dan 800 mg/kgBB menunjukkan hasil yang lebih baik daripada kelompok tikus yang diberikan glibenklamid 0,45 mg/kgBB.

Hal tersebut juga didukung dengan penelitian Valentine *et al.* (2019) yang mendapatkan hasil bahwa pemberian ekstrak bunga telang terhadap tikus putih galur wistar model diabetes melitus yang diinduksi streptozotosin mampu meningkatkan jumlah sel beta pankreas serta menurunkan kadar HbA1c dengan hasil yang lebih baik jika dibandingkan dengan kelompok yang tidak diberikan ekstrak bunga telang. Berikut gambar 2.13. hasil penelitian Valentine *et al.* (2019).

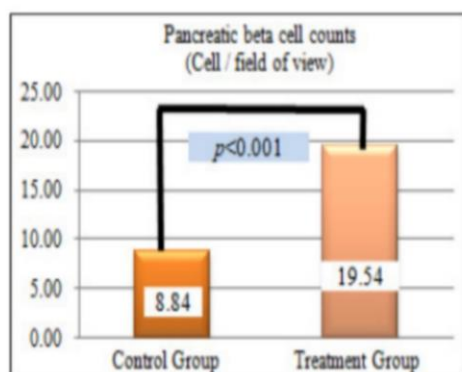


Figure 1: Comparison of the mean of pancreatic beta cells between groups after given treatment

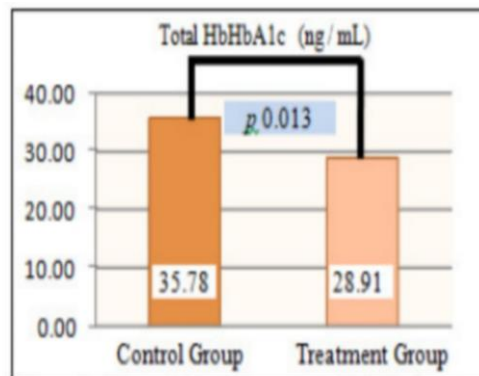


Figure 2: Comparison of the mean of HbA1c between groups after given treatment

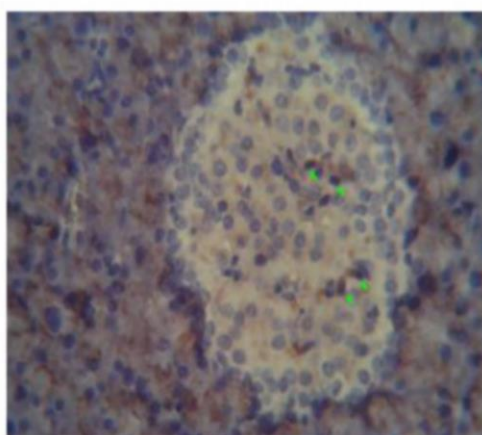


Figure 3: The results of CPI staining were also Langerhans pancreas 400x enlargement of rats; Green arrows obtained less pancreatic beta cells in the control group

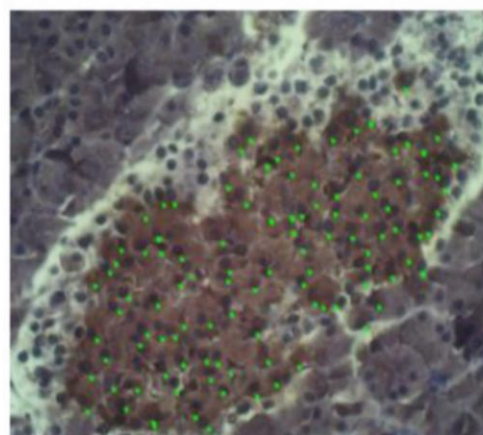


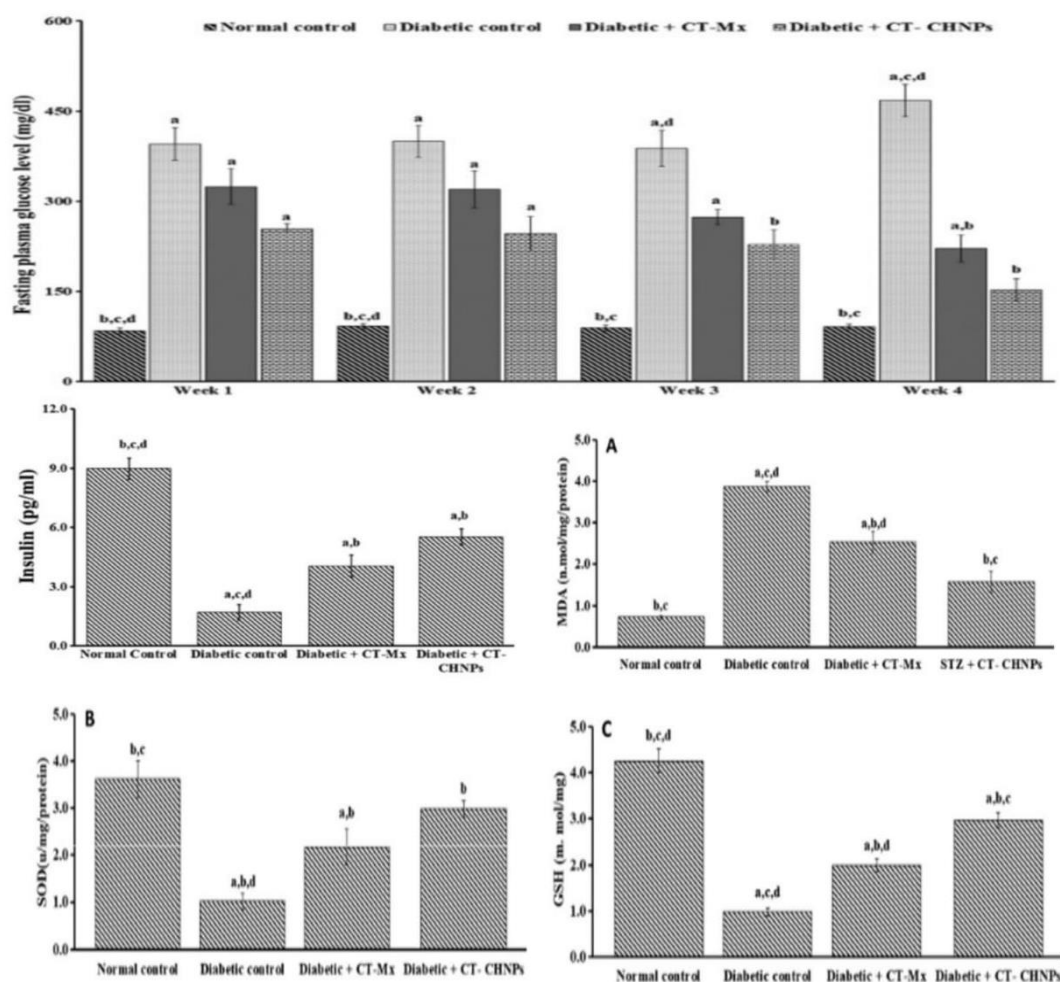
Figure 4: The results of CPI staining were also Langerhans pancreas 400x enlargement of rats; Green arrows obtained more pancreatic beta cells in the treatment group

Gambar 2.13. Efek Ekstrak Bunga Telang (*Clitoria ternatea*) Terhadap Kadar HbA1c Dan Jumlah Sel Beta Pankreas (Sumber: Valentine *et al.*, 2019)

Keterangan: *Control group* merupakan kelompok tikus diabetes yang diberikan aquabidest dan glimepiride 0,036 mg / 200 gr. *Treatment group* merupakan kelompok tikus diabetes yang diberikan ekstrak bunga telang 80 mg / 200 gr dan glimepiride 0,036 mg / 200 gr.

Intervensi pada penelitian Valentine *et al.* (2019) dilakukan selama 60 hari. Berdasarkan gambar 2.13. Terlihat bahwa kelompok tikus yang diberikan ekstrak bunga telang menunjukkan hasil yang lebih baik, yakni kadar HbA1c yang lebih rendah serta gambaran histologi pankreas tikus yang menunjukkan lebih banyak sel beta pankreas jika dibandingkan dengan yang tidak diberikan ekstrak bunga telang.

Penelitian yang dilakukan Mobasher *et al.* (2023) juga menunjukkan bahwa penggunaan ekstrak bunga telang terhadap tikus model diabetes berdampak baik pada gambaran histopatologi pankreasnya. Berikut hasil penelitian Mobasher *et al.* (2023)

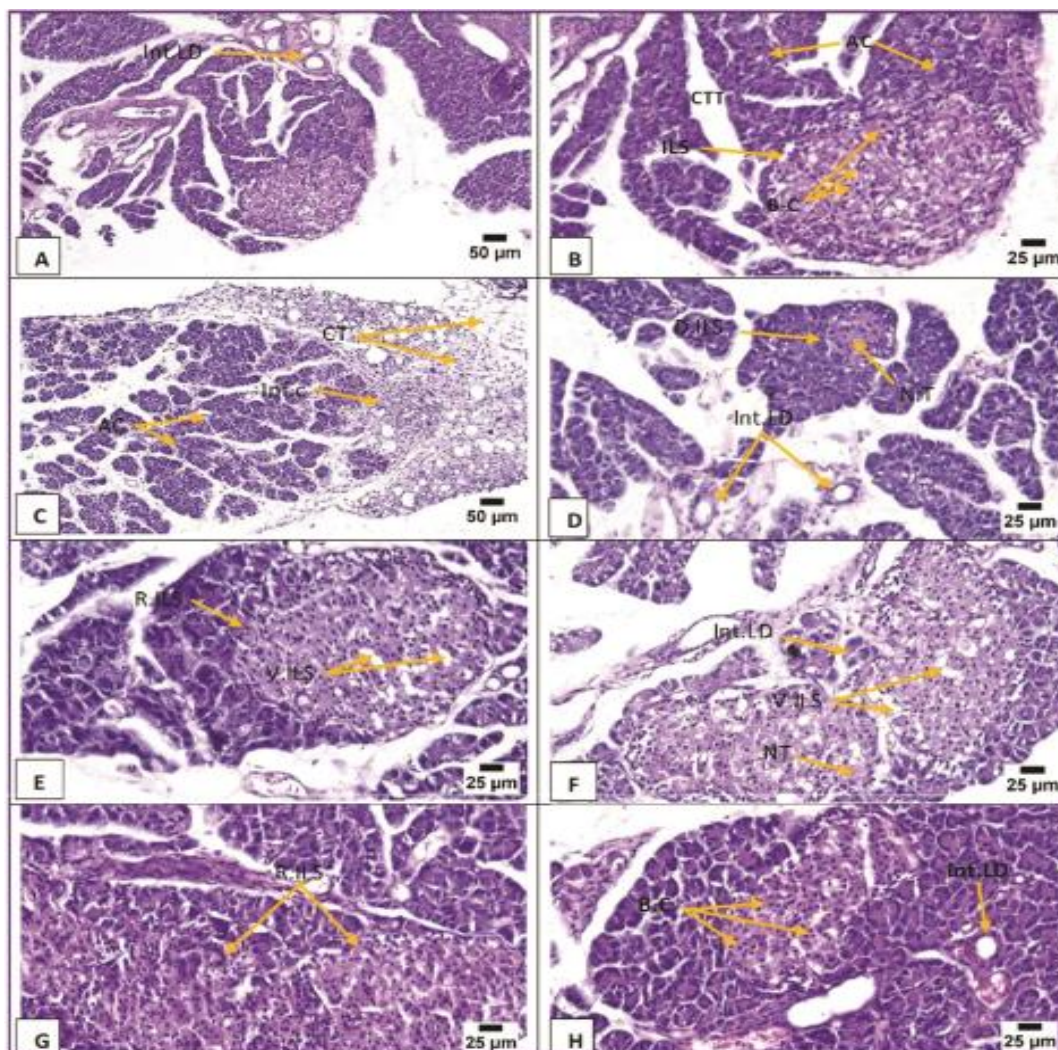


Gambar 2.14. Efek Ekstrak Bunga Telang (*Clitoria ternatea*) Terhadap Kadar Glukosa Puasa, Insulin, Parameter Oksidatif, Dan Parameter Antioksidan (Sumber: Mobasher et al., 2023)

Keterangan: *Normal control*: kelompok tikus normal, *diabetic control*: kelompok tikus diabetes melitus yang diinduksi stretozotosin, *Diabetic + CT-Mx*: kelompok tikus diabetes yang diberikan ekstrak metanol bunga telang 400 mg/kgBB, *Diabetic + CT-CHNPs*: kelompok tikus diabetes yang diberikan ekstrak kitosan nanopartikel bunga telang 400 mg/kgBB.

Berdasarkan gambar 2.14. hasil penelitian Mobasher *et al.* (2023) menunjukkan bahwa ekstrak bunga telang mempunyai pengaruh baik terhadap

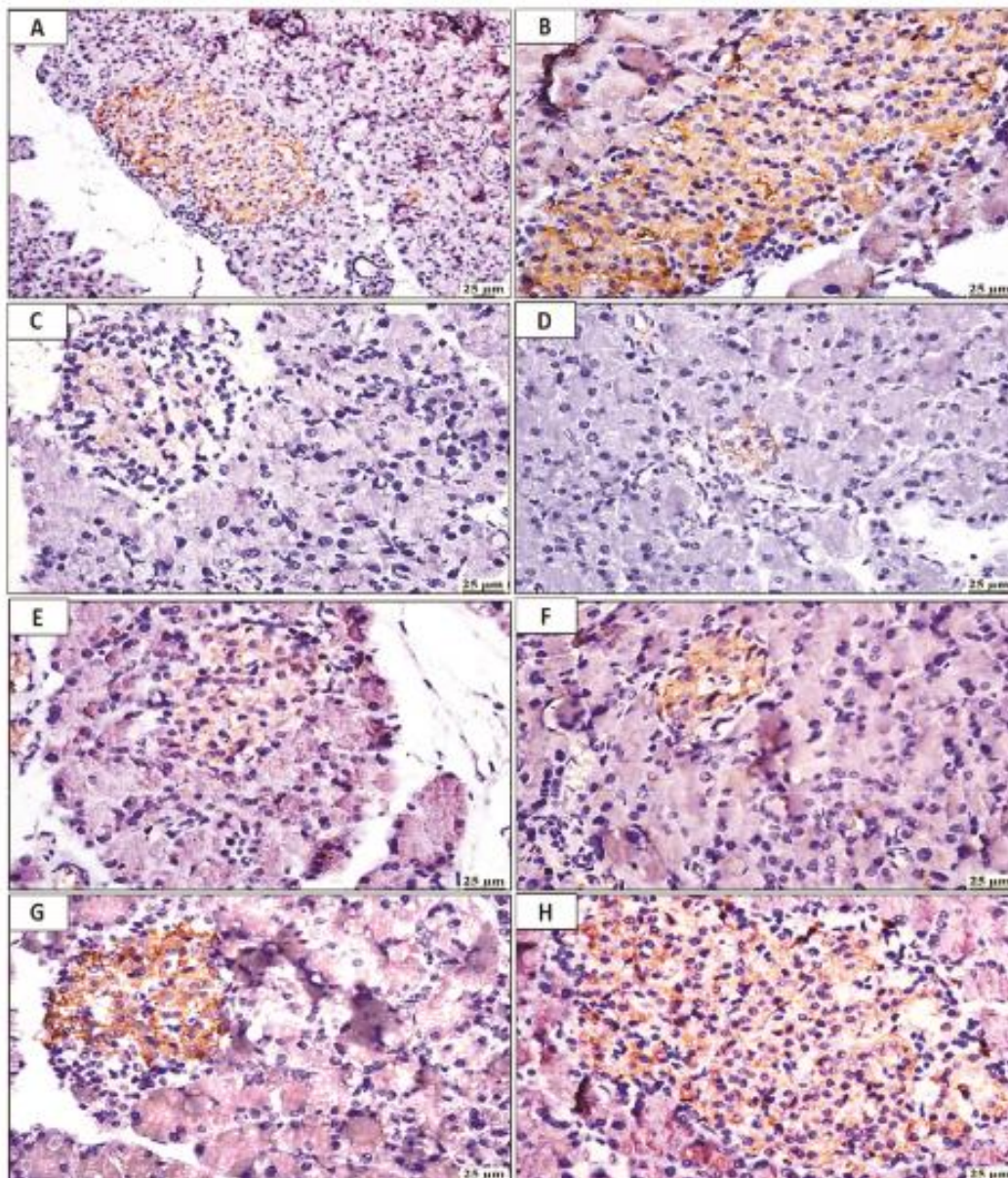
tikus diabetes dengan cara menurunkan kadar glukosa darah, meningkatkan produksi insulin, menurunkan malondialdehid (MDA), meningkatkan enzim antioksidan seperti superoksida dismutase (SOD) dan glutathion (GSH). Tak hanya itu, pada penelitian Mobasher *et al.* (2023) juga memperlihatkan gambaran histopatologi dari tikus-tikus yang diteliti, berikut hasilnya:



Gambar 2. 15. Efek Ekstrak Bunga Telang (*Clitoria ternatea*) Terhadap Histopatologi Pankreas Tikus (Sumber: Mobasher *et al.*, 2023)

Keterangan: A dan B merupakan gambaran histopatologi pankreas tikus kelompok normal, C dan D merupakan gambaran histopatologi pankreas tikus kelompok diabetes tanpa diberikan ekstrak bunga telang, E dan F merupakan gambaran histopatologi pankreas tikus kelompok diabetes yang diberikan ekstrak metanol bunga telang 400 mg/kgBB, G dan H merupakan gambaran histopatologi pankreas tikus kelompok diabetes yang diberikan ekstrak kitosan nanopartikel bunga telang 400 mg/kgBB. ILS = sel islet langerhans, B-C = distribusi sel beta normal, AC = acini, CTT = *connective tissue trabecula*, Int. LD = duktus interlobular, Inf. C = *inflammatory cells*, D. ILS = degenerasi sel islet langerhans, NT = area nekrosis islet, V. ILS = vakuolisasi sel islet langerhans, R. ILS = regenerasi sel islet langerhans.

Pada gambar 2.15. Terlihat gambar A dan B yang menunjukkan gambaran pulau langerhans dan distribusi sel beta pankreas yang normal. Sedangkan pada gambar C dan D menunjukkan gambaran peri pankreatitis yang parah dengan adanya sel-sel inflamasi, pengurangan jumlah sel beta pankreas, serta degenerasi dan nekrosis pulau-pulau langerhans. Pada gambar E dan F menunjukkan gambaran vakuolisasi pulau-pulau langerhans dengan berkurangnya jumlah sel dan sedikit nekrosis jaringan pada pulau-pulau langerhans. Terakhir, pada gambar G dan H menunjukkan gambaran pulau-pulau langerhans yang normal serta sel beta pankreas juga tersebar secara merata (Mobasher *et al.* 2023)



Gambar 2. 16. Efek Ekstrak Bunga Telang (*Clitoria ternatea*) Terhadap Gambaran Imunohistokimia Pankreas Tikus (Sumber: Moabsher *et al.*, 2023)

Keterangan: A dan B merupakan gambaran imunihistokimia pankreas tikus kelompok normal, C dan D merupakan gambaran imunohistokimia pankreas tikus kelompok diabetes tanpa diberikan ekstrak bunga telang, E dan F merupakan gambaran histopatologi pankreas tikus kelompok diabetes yang diberikan ekstrak metanol bunga telang 400 mg/kgBB, G dan H merupakan gambaran histopatologi pankreas tikus kelompok diabetes yang diberikan ekstrak kitosan nanopartikel bunga telang 400 mg/kgBB

berdasarkan gambar 2.16. Terlihat pada gambar A dan B menunjukkan gambaran ekspresi insulin yang normal pada pulau langerhans. Sedangkan pada gambar C dan D menunjukkan gambaran ekspresi insulin yang lemah pada pulau langerhans. Pada gambar E dan F menunjukkan gambaran ekspresi insulin yang sedang pada pulau langerhans. Terakhir, pada gambar G dan H menunjukkan gambaran ekspresi insulin yang lebih tinggi daripada kelompok sebelumnya, bahkan mendekati kelompok normal (Mobasher *et al.* 2023).

Selain itu, banyak penelitian lain seperti pada penelitian yang dilakukan Fadel *et al.* (2023), Simangunsong *et al.* (2023), Kamal *et al.* (2022), Talpate *et al.* (2013), Gunawan *et al.* (2023), Pangondian *et al.* (2023), dan Putri *et al.* (2023) yang menunjukkan bahwa pemberian ekstrak bunga telang terhadap kelompok tikus diabetes memiliki hasil kadar glukosa darah yang lebih baik jika dibandingkan dengan kelompok tikus diabetes yang tidak diberikan ekstrak bunga telang.

2.6 Tikus Putih (*R. norvegicus*)

2.6.1 Deskripsi dan Morfologi Tikus Putih (*R. norvegicus*)

Tikus putih (*R. norvegicus*) merupakan hewan pengerat yang masuk kedalam famili mamalia. Tikus putih (*R. norvegicus*) umumnya aktif pada malam hari (nokturnal) dan hidup secara berkelompok (Wati *et al.*, 2024). Tikus putih (*R. norvegicus*) memiliki ciri-ciri yaitu moncong runcing dengan kumis panjang, telinga berbentuk bulat tegak, bola mata yang menonjol keluar, memiliki sepasang gigi seri depan, memiliki ekor yang tidak berbulu dengan panjang 85% dari panjang tubuh, tungkai kaki depan dan belakang memiliki lima jari dengan cakar yang panjang, serta bulu yang menutupi seluruh bagian tubuhnya kecuali ekor, hidung, mulut, dan permukaan tungkainya (Wati *et al.*, 2024).

Adapun taksonomi tikus putih (*R. norvegicus*) sebagai berikut (Wati *et al.*, 2024):

Kingdom	: Animalia
Phylum	: Chordata
Subphylum	: Vertebrata
Class	: Mammalia
Subclass	: Theria
Infraclass	: Eutheria
Order	: Rodentia
Suborder	: Myomorpha
Family	: Muridae
Superfamily	: Muroidea
Subfamily	: Murinae
Genus	: Rattus
Species	: <i>Rattus norvegicus</i>

Tikus putih (*R. norvegicus*) sering dianggap sebagai hewan uji coba paling sukses karena kemampuan beradaptasi yang tinggi pada berbagai macam kondisi iklim dan makanan. Hal ini didukung oleh indra penciuman, pendengaran, dan penglihatannya yang baik. Selain itu, karakteristik terkait parameter dan fisiologi tikus putih (*R. norvegicus*) dapat dilihat sebagai berikut:

Tabel 2. 3. Parameter Normal Tikus (Sumber: Strohl *et al.*, 1997; Hrapkiewicz *et al.*, 2013; Sundberg *et al.*, 2018; Crisler *et al.*, 2019 dikutip dalam Wati *et al.*, 2024)

Karakteristik	Parameter Normal
Berat Badan	Jantan 300-500 g, Betina 200-300 g
Suhu Tubuh	37°C
Konsumsi Air Harian	10-12 ml/100 g BB
Konsumsi Makanan Harian	10 g/100 g BB
Rentang Hidup	2,5 – 3,5 tahun
Volume Darah	54,3 ml/kg
Sistolik	116-145 mmHg
Diastolik	76-97 mmHg
Detak Jantung	250-450/menit
Laju Pernafasan	70-115/menit
Volume Tidal	0,2-0,3 ml/100 g
Volume Urine	5,5 – 6,2 ml/24jam/100 g
BUN	<20 mmol/L

2.6.2 Tikus Putih (*R. norvegicus*) Galur Sprague Dawley

Tikus putih (*R. norvegicus*) galur Sprague Dawley merupakan tikus yang dikembangkan oleh Robert Worthington Dawley (ahli kimia fisik di Universitas Wisconsin) pada tahun 1925. Nama Sprague Dawley diambil dari nama istrinya (Sprague) dan namanya sendiri (Dawley) yang membentuk nama Sprague Dawley (Wati *et al.*, 2024).

Proses perkembangan Tikus putih (*R. norvegicus*) galur Sprague Dawley melibatkan seekor tikus jantan berkerudung tunggal (badan putih dan kepala hitam) dengan enam betina albino sebagai induk pertama dari galur Sprague Dawley. Secara morfologi, tikus putih (*R. norvegicus*) galur Sprague Dawley memiliki bobot tubuh yang lebih besar, kepala yang lebih ramping dan panjang dibanding galur wistar, serta ekor yang sama ataupun lebih panjang dari panjang tubuhnya. Tikus putih (*R. norvegicus*) galur Sprague Dawley ini memiliki sifat yang lebih jinak sehingga lebih mudah dalam penanganannya (Wati *et al.*, 2024).



Gambar 2. 17. Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Galur Sprague Dawley
(Sumber: Rosidah *et al.*, 2020 dikutip dalam Wati *et al.*, 2024)

2.6.3 Alasan Menggunakan Tikus Putih (*R. norvegicus*)

Penelitian yang menggunakan tikus sebagai hewan uji coba telah dilakukan selama berabad-abad. Tikus putih laboratorium sudah sangat populer dalam penelitian bidang kedokteran, biologi, dan farmakologi. Alasan mengapa tikus dijadikan subjek penelitian adalah karena tikus memiliki genetika yang 90% mirip dengan genetika manusia sehingga memudahkan peneliti untuk mempelajari hal-hal baru mengenai penyakit dan juga obat-obatan dengan menggunakan tikus sebagai subjek eksperimental (Wati *et al.*, 2024).

Translasi tikus dalam penelitian merujuk pada penggunaan tikus sebagai model eksperimental untuk mempelajari kondisi dan penyakit manusia. Tujuan akhir dari proses translasi yang menggunakan tikus sebagai subjek eksperimental ini adalah untuk menerjemahkan temuan ilmiah dasar kedalam praktis klinis yang akan berguna bagi ilmu pengetahuan manusia khususnya dibidang kesehatan (Wati *et al.*, 2024).

Sebagai subjek eksperimental untuk penelitian manusia, tikus memiliki beberapa keunggulan jika dibandingkan dengan mencit ataupun spesies lainnya. Tikus memiliki struktur tubuh yang lebih besar dibandingkan mencit yang membuatnya lebih mudah untuk pengambilan sampel tertentu. Ukuran badan tikus juga memudahkan pengukuran beberapa titik akhir dari suatu sampel. Selain itu, sifat tikus yang relatif lebih jinak dan metaboliknya yang mirip dengan manusia membuatnya populer sebagai model eksperimental penelitian (Wati *et al.*, 2024).

2.7 Kerangka Teori

Penginduksian aloksan pada tikus putih (*R. norvegicus*) akan menyebabkan kerusakan sel beta pankreas tikus putih (*R. norvegicus*) tersebut. Hal ini terjadi melalui mekanisme kerja aloksan yang akan membentuk radikal superoksida dari senyawa oksigen reaktif melalui siklus redoks sehingga akan timbul hidrosil yang dapat menyebabkan kerusakan pada sel beta pankreas secara cepat (Dipa *et al.*, 2015 dikutip dalam Setiadi *et al.*, 2020).

Hal ini didukung dengan pernyataan Nugroho (2006) dikutip dalam Setiadi *et al.* (2020) yang menyatakan bahwa terbentuknya oksigen reaktif merupakan penyebab utama kerusakan pada sel beta pankreas, yang mana aloksan akan menyebabkan kelainan homeostatis dengan cara mengeluarkan ion kalsium dari mitokondria yang akan mengganggu proses oksidasi sel sehingga berujung pada kematian sel-sel beta pankreas.

Berdasarkan Sherwood (2013) sel beta pankreas merupakan tempat sintesis dan sekresi insulin, sehingga dengan terjadinya kematian sel-sel beta pankreas akan menyebabkan insulin tidak dapat tersekresi dengan baik. Insulin sangat berperan penting dalam menurunkan kadar glukosa darah, sehingga dengan adanya gangguan sekresi insulin akan menyebabkan kadar glukosa darah dalam tubuh meningkat dengan pesat, yang disebut juga dengan kondisi hiperglikemia.

Pemberian ekstrak etanol bunga telang terhadap tikus putih yang diinduksi aloksan akan memperbaiki kerusakan yang terjadi pada sel beta pankreas serta menurunkan kadar glukosa darah yang meningkat. Hal ini dapat terjadi karena pada ekstrak etanol bunga telang terdapat kandungan senyawa metabolit sekunder seperti flavonoid, alkaloid, tanin, saponin, dan lain-lain yang bersifat antioksidan (Soegihardjo, 2013 dikutip dalam Apriani & Pratiwi, 2021).

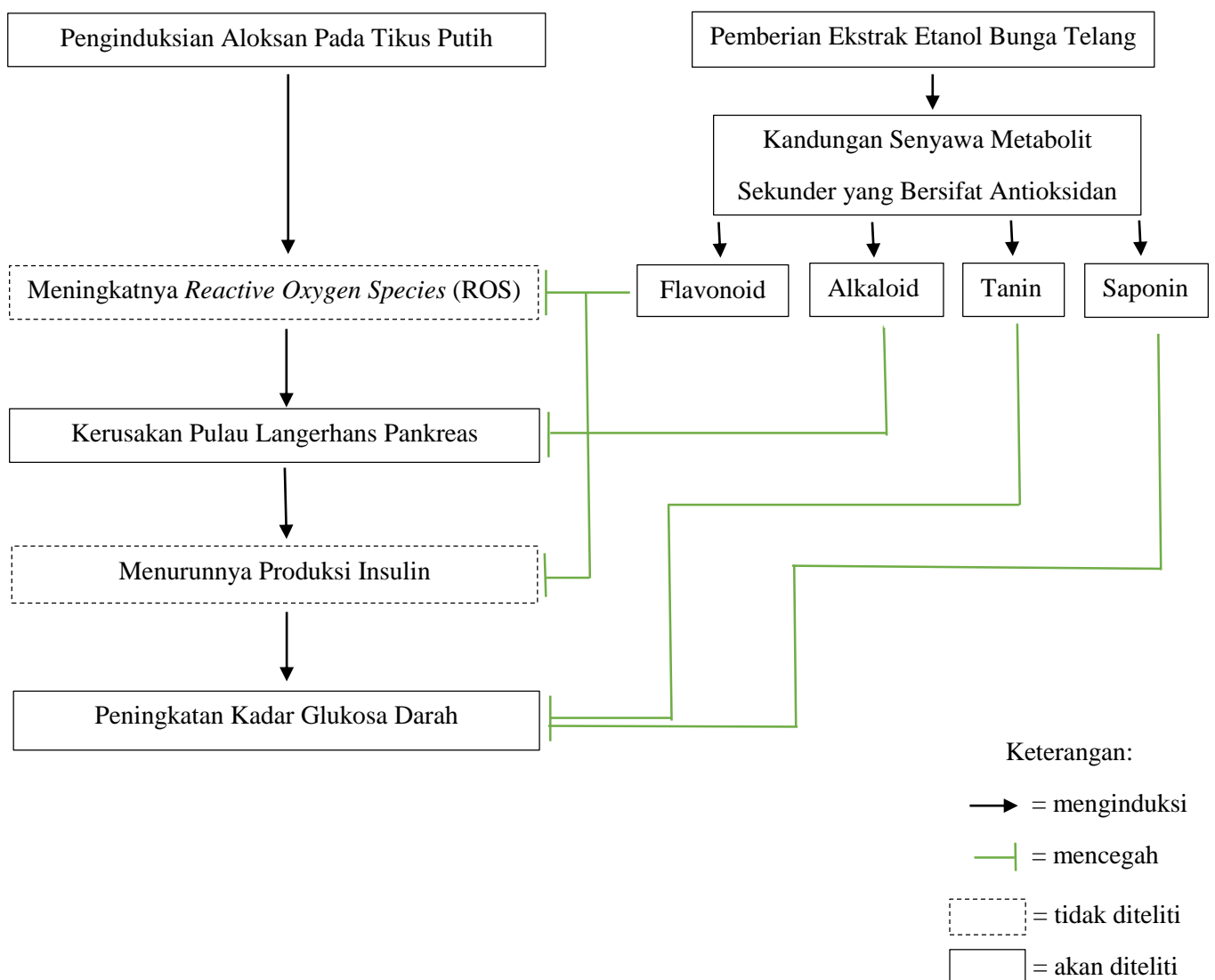
Flavonoid dapat menurunkan kadar glukosa darah yang tinggi serta bersifat protektif terhadap kerusakan sel beta pankreas sebagai penghasil insulin sehingga dapat meningkatkan sensitivitas insulin. Flavonoid yang berperan sebagai antioksidan dapat menekan apoptosis sel tanpa mengubah proliferasi dari sel beta pankreas. Antioksidan ini juga dapat menurunkan *Reactive Oxygen Spesies* (ROS). Kandungan antioksidan pada flavonoid dapat menyumbangkan atom hidrogennya sehingga dapat berikatan dengan radikal bebas dan membuat radikal bebas tersebut menjadi lebih stabil (Ajie, 2015).

Flavonoid juga dapat meningkatkan c-AMP pada sel beta pankreas melalui penghambatan fosfodiesterase. Peningkatan c-AMP ini akan menstimulasi protein kinase A yang menyebabkan sekresi insulin semakin meningkat (Ajie, 2015). Selain itu, berdasarkan Dewi *et al.* (2011) dikutip dalam Setiadi *et al.* (2020) flavonoid dapat menstimulasi pengambilan glukosa dengan mengatur aktivitas enzim yang terlibat dalam metabolisme karbohidrat dan dapat bekerja menyerupai insulin (*insulinomimetic*) dengan mekanisme *insulin signaling*.

Alkaloid juga merupakan antioksidan yang dapat memperbaiki kerusakan pada sel beta pankreas. Berdasarkan Arjadi & Susatyo (2010) dikutip dalam Setiadi *et al.* (2020) Alkaloid terbukti memiliki kemampuan dalam meregenerasi sel beta pankreas yang rusak. Sehingga kadar glukosa darah akan menurun akibat dari sekresi insulin yang membaik.

Tanin juga berperan dalam penurunan kadar glukosa darah. Berdasarkan Daliamartha (2005) dikutip dalam Setiadi *et al.* (2020) menyatakan bahwa tanin memiliki efek hipoglikemik dengan cara menstimulasi proses glikogenesis. Tak hanya itu, tanin juga memiliki kemampuan sebagai pengkhalat yang berperan dalam mengerutkan membran epitel usus halus yang menyebabkan penyerapan sari-sari makanan berkurang yang berujung pada penghambatan asupan glukosa dan kadar glukosa darah akan menurun.

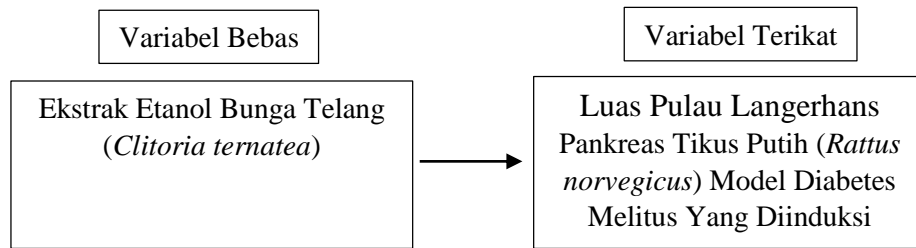
Saponin juga dapat menurunkan kadar glukosa darah. Berdasarkan Fitri (2011) dikutip dalam Setiadi *et al.* (2020) Saponin dapat menurunkan efek glukagon, glukagon sendiri berperan dalam mengubah glukosa hati menjadi glukosa darah, sehingga dengan menurunnya efek glukagon, maka kadar glukosa darah akan semakin menurun. Selain itu, saponin juga dapat meningkatkan pelepasan insulin dari islet pankreas sehingga kadar glukosa darah semakin menurun.



Gambar 2. 18. Kerangka Teori

(Setiadi *et al.*, 2020; Sherwood, 2013; Apriani & Pratiwi, 2021; Ajie, 2015)

2.8 Kerangka Konsep



Gambar 2. 19. Kerangka Konsep.

2.9 Hipotesis

1. H0: Tidak terdapat hubungan antara pemberian ekstrak etanol bunga telang (*C. ternatea*) terhadap luas pulau langerhans pankreas tikus putih (*R. norvegicus*) model diabetes melitus yang diinduksi aloksan.
H1: Terdapat hubungan antara pemberian ekstrak etanol bunga telang (*C. ternatea*) terhadap luas pulau langerhans pankreas tikus putih (*R. norvegicus*) model diabetes melitus yang diinduksi aloksan.
2. H0: Tidak terdapat pengaruh perbedaan dosis ekstrak etanol bunga telang (*C. ternatea*) terhadap luas pulau langerhans pankreas tikus putih (*R. norvegicus*) model diabetes melitus yang diinduksi aloksan.
H1: Terdapat pengaruh perbedaan dosis ekstrak etanol bunga telang (*C. ternatea*) terhadap luas pulau langerhans pankreas tikus putih (*R. norvegicus*) model diabetes melitus yang diinduksi aloksan.

BAB III

METODE PENELITIAN

3.1 Jenis Penelitian

Jenis penelitian yang digunakan dalam penelitian ini adalah *true experimental* menggunakan metode rancangan acak terkontrol dengan pola *post test only control group design*. Peneliti memberikan perlakuan terhadap subjek penelitian berupa hewan coba untuk melihat apakah terdapat efek pemberian ekstrak etanol bunga telang (*C. ternatea*) terhadap luas pulau langerhans pankreas tikus putih (*R. norvegicus*) galur Sprague Dawley model diabetes melitus yang diinduksi aloksan.

3.2 Waktu dan Tempat Penelitian

3.2.1 Waktu Penelitian

Penelitian ini dilakukan pada bulan September hingga November 2024

3.2.2 Tempat Penelitian

Pada penelitian ini, pemeliharaan dan pemberian ekstrak etanol bunga telang (*C. ternatea*) pada tikus putih (*R. norvegicus*) dilaksanakan di *Animal House* Fakultas Kedokteran Universitas Lampung. Pembuatan ekstrak etanol bunga telang (*C. ternatea*) dan uji senyawa fitokimia dilakukan di Laboratorium Botani Jurusan Biologi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam.

Sedangkan, pembuatan preparat dilakukan di Laboratorium Nafdari dan pembacaan preparat dilakukan di Laboratorium Histologi dan Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Lampung.

3.3 Populasi dan Sampel Penelitian

3.3.1 Populasi Penelitian

Populasi pada penelitian ini adalah tikus putih (*R. norvegicus*) jantan galur Sprague Dawley yang berusia 2 - 3 bulan dan memiliki berat badan 175 - 200 gram. Hal ini mengacu pada penelitian sebelumnya, yakni pada penelitian Kamal *et al.* (2023), Fitrianita *et al.* (2018), dan Hasim *et al.* (2020).

3.3.2 Sampel Penelitian

Perhitungan besar sampel pada penelitian ini menggunakan rumus Federer (Federer, 1963) yaitu:

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

Keterangan :

t = jumlah perlakuan selama penelitian

n = jumlah pengulangan setiap kelompok perlakuan

Karena jumlah perlakuan selama penelitian sebanyak lima. Berdasarkan rumus diatas, maka perhitungan besar sampel adalah

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

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

$$n \geq 4,75$$

$$n \geq 5$$

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:

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

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

$$N = 5,56$$

$$N = 6$$

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.

3.4 Kriteria Sampel

3.4.1 Kriteria Inklusi

1. Tikus putih (*R. norvegicus*) jantan galur Sprague Dawley.
2. Sehat (bergerak aktif, tidak agresif, serta rambut tidak kusam dan rontok).
3. Tingkah laku dan aktivitas normal serta tidak ada kelainan anatomi yang ditemukan.
4. Memiliki berat badan 175 - 200 gram.
5. Berusia sekitar 2 – 3 bulan.

3.4.2 Kriteria Eksklusi

1. Terdapat 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 mengalami luka selama masa adaptasi.

3.5 Variabel Penelitian

3.5.1 Variabel Bebas (*Independent*)

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

3.5.2 Variabel Terikat (*Dependent*)

Variabel terikat pada penelitian ini adalah luas pulau langerhans pankreas tikus putih jantan (*R. norvegicus*) galur Sprague Dawley model diabetes melitus yang diinduksi aloksan.

3.6 Definisi Operasional

Tabel 3. 1. Definisi Operasional

Variabel	Definisi Operasional	Alat Ukur	Hasil Ukur	Skala
Ekstrak etanol bunga telang (<i>C. ternatea</i>)	Sediaan ekstrak bunga telang (<i>C. ternatea</i>) yang diberikan secara peroral selama 28 hari (Putri <i>et al.</i> , 2023; Widowati <i>et al.</i> , 2023; Pangondian <i>et al.</i> , 2023).	Neraca analitik dan gelas ukur	Dosis ekstrak bunga telang (<i>C. ternatea</i>) 200 mg/KgBB, 400 mg/KgBB, dan 800 mg/KgBB (Widowati <i>et al.</i> , 2023).	Kategorik ordinal
Kadar glukosa darah puasa tikus	Pengukuran glukosa darah puasa tikus secara berkala pada hari 1, 7, 14, 21, dan 28	Strip glukosa dan glukometer	Nilai konsentrasi glukosa darah dalam satuan mg/dL. Diabetes melitus ditegakkan bila kadar glukosa darah puasa ≥ 126 mg/dL (Perkeni, 2021).	Numerik
Luas pulau langerhans pankreas	Penilaian luas pulau langerhans pankreas dengan membaca tiap preparat jaringan pankreas dalam 5 lapang pandang acak menggunakan perbesaran 400x (Nuralifah <i>et al.</i> , 2022). Lalu diukur dengan menggunakan aplikasi <i>ImageJ</i>	Mikroskop cahaya dengan perbesaran 400x dan aplikasi <i>ImageJ</i>	Luas pulau langerhans pankreas yang diukur menggunakan aplikasi <i>ImageJ</i> dengan rumus $A = \pi r^2$ dengan A adalah luas pulau langerhans dan r adalah jari-jari pulau langerhans. $r = Di: 2$ dengan Di adalah diameter pulau langerhans. Untuk mencari diameter, digunakan rumus $Di = \sqrt{ab}$ dimana a adalah sumbu atau diameter maksimum pulau langerhans pankreas dan b adalah sumbu atau diameter minimum pulau langerhans pankreas (Noor <i>et al.</i> , 2017; Shofiati <i>et al.</i> , 2021).	Numerik

3.7 Alat dan Bahan Penelitian

3.7.1 Alat Penelitian

1. Pembuatan ekstrak etanol bunga telang:

Membutuhkan gelas ukur, pisau, baskom plastik, oven, blender, saringan, spatula, kain hitam, kertas saring, alat timbangan, dan *rotary evaporator*.

2. Perlakuan pada tikus:

Mebutuhkan kandang tikus sebanyak 5 kandang, tempat pakan dan botol air minum tikus, sonde lambung, spuit 1 cc dan 3 cc, sarung tangan (*Handskoer*), timbangan digital, *lancet pen*, *blood lancet*, kapas, *alcohol swab*, *glucometer* beserta stripnya.

3. Otopsi tikus:

Mebutuhkan skapel, pinset, gunting, sarung tangan (*handscoer*), dan wadah penyimpanan organ.

4. Pemeriksaan preparat:

Mebutuhkan mikroskop cahaya, *object glass*, *cover glass*, kertas label, alat dokumentasi.

3.7.2 Bahan Penelitian

Bahan yang diperlukan meliputi: tikus putih (*R. norvegicus*) yang memenuhi kriteria inklusi, pakan standar makan dan minum, sekam padi, aloksan, etanol 96%, ekstrak bunga telang (*Clitoria ternatea*), HCl pekat, serbuk Mg, pereaksi mayer, FeCl 3 10%, HCl 1%, larutan *Neutral Buffer Formalin* (NBF) 10% untuk fiksasi, xilol, paraffin, dan Harris Hematoxylin Eosin.

3.8 Prosedur Penelitian

3.8.1 Pembuatan Ekstrak Etanol Bunga telang (*Clitoria ternatea*)

Pada penelitian ini, bunga telang (*C. ternatea*) kering berasal dari perkebunan di daerah Cepu, Blora, Jawa Tengah yang didapatkan dari toko *online* sebanyak 1,5 kg. setelahnya bunga telang (*C. ternatea*) kering tersebut dihaluskan menggunakan *grinder* hingga menjadi serbuk simplisia bunga telang (*C. ternatea*).

Ekstraksi tanaman bunga telang menggunakan metode maserasi. Maserasi dilakukan dengan perbandingan (1:10) dimana berat sampel yang dimasukkan adalah 1,5 kg serbuk simplisia tanaman bunga telang (*C. ternatea*) dalam wadah, diberi tambahan pelarut etanol 96% sejumlah 10 liter. Etanol yang digunakan sebagai pelarut dengan konsentrasi 96%

dimaksudkan sebagai pelarut dari banyak senyawa metabolit sekunder pada bunga telang. Sampel yang digunakan direndam selama 5 x 24 jam terlindung dari cahaya dan dilaksanakan pengadukan sesekali (Fadel *et al.*, 2023).

Hasil dari maserasi disaring dengan kain untuk memisahkan antara filtrat dan residu menggunakan alat corong. setelahnya dilaksanakan penyaringan kembali dengan kertas saring. Hasil maserasi yang didapatkan berikutnya dibuat lebih pekat dengan *vacuum rotary evaporator* di suhu 40 derajat celcius, karena itu didapat ekstrak cair, selanjutnya ekstrak bunga telang dikentalkan menggunakan *oven binder* dengan suhu 40 derajat celcius sehingga didapatkan ekstrak kental (Fadel *et al.*, 2023).

3.8.2 Uji Fitokimia

1. Flavonoid

Sejumlah 40 mg ekstrak bunga telang diberi tambahan air panas sebanyak 100 ml, dididihkan dengan waktu 5 menit, saring. Dilakukan pengukuran filtrat sejumlah 5 ml lalu diberi tambahan 1 ml HCl pekat dan 0,05 mg serbuk Mg, berikutnya dikocok kuat. Hasil positif diperlihatkan melalui warna larutan yang berubah menjadi jingga, kuning atau merah (Wijaya *et al.*, 2014 dikutip dalam Fadel *et al.*, 2023).

2. Alkaloid

Sejumlah 40 mg ekstrak bunga telang diberi tambahan HCl 1% beberapa tetes, sesudah larut lalu diberikan 1 ml pereaksi mayer. Reaksi positif diperlihatkan melalui perubahan larutan menjadi keruh atau adanya endapan (Mahmiah *et al.*, 2017 dikutip dalam Fadel *et al.*, 2023).

3. Tanin

Sejumlah 40 mg ekstrak bunga telang dilarutkan 4 ml air, berikutnya ekstrak yang telah terlarut diambil sejumlah 2 ml, diberi tambahan 1 ml FeCl₃ 10%. Reaksi positif diperlihatkan dari warna hitam

kehijauan atau biru tua yang terbentuk (Simare, 2014 dikutip dalam Fadel *et al.*, 2023).

4. Saponin

Sejumlah 40 mg ekstrak bunga telang diberi tambahan 10 ml air, lalu dikocok dalam waktu 1 menit, tambahkan 2 tetes HCl 1 N. Ketika ada pembentukan busa yang stabil \pm 7 menit, menandakan ekstrak memperlihatkan hasil positif mempunyai kandungan saponin (Wijaya *et al.*, 2014 dikutip dalam Fadel *et al.*, 2023).

3.8.3 Penentuan Dosis Ekstrak Etanol Bunga Telang (*Clitoria ternatea*)

Pada penelitian ini, dosis ekstrak etanol bunga telang (*C. ternatea*) yang digunakan adalah 200 mg/kgBB, 400 mg/kgBB, dan 800 mg/kgBB. Hal ini merujuk pada penelitian Widowati *et al.* (2023) yang menggunakan ekstrak etanol bunga telang (*C. ternatea*) dengan dosis 200 mg/kgBB, 400 mg/kgBB, dan 800 mg/kgBB dengan dosis efektifnya adalah 400 mg/kgBB dan 800 mg/kgBB.

Sehingga, untuk melihat keefektifan dari ketiga dosis tersebut, peneliti akan mengujikan pada tikus dengan berat 200 g atau 0,2 kg, Berikut penghitungannya:

5. Dosis $200 \times 0,2 = 40$ mg per tikus
6. Dosis $400 \times 0,2 = 80$ mg per tikus
7. Dosis $800 \times 0,2 = 160$ mg per tikus

3.8.4 Penentuan Dosis Aloksan

Pada penelitian ini, dosis aloksan yang digunakan pada tikus putih (*R. norvegicus*) galur Sprague Dawley dengan berat 200 mg adalah 140 mg/kgBB dosis tunggal secara intraperitoneal. Hal ini merujuk pada penelitian sebelumnya, yakni penelitian yang dilakukan oleh Kamal *et al.* (2023), Fitrianita *et al.* (2018), dan Hasim *et al.* (2020). Berdasarkan orientasi sebelumnya, induksi aloksan dosis 100 dan 120 mg/kgBB belum mampu menginduksi diabetes pada tikus, sedangkan pada dosis 140 mg/kgBB sudah mampu menyebabkan tikus menjadi

diabetes (Azizah, 2010 dikutip dalam Kamal *et al.*, 2023). Berdasarkan penelitian yang dilakukan Setiadi *et al.* (2020) menunjukkan bahwa penginduksian aloksan dapat merusak sel-sel beta pankreas pada tikus.

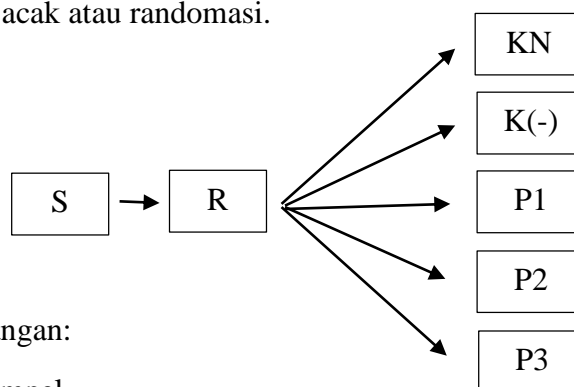
Sehingga perhitungan dosis aloksan pada tikus dengan berat 200 g atau 0,2 kg adalah: $140 \times 0,2 \text{ kg} = 28 \text{ mg per tikus}$

3.8.5 Aklimatisasi Hewan Coba

Hewan coba di aklimatisasikan selama 7 hari di *Animal House* Fakultas Kedokteran Universitas Lampung dengan tujuan agar hewan coba tersebut dapat beradaptasi dengan lingkungannya yang baru. Selama masa adaptasi, hewan coba diberikan pakan dan minum standar secara *ad libitum*. Hal ini mengacu pada penelitian sebelumnya, yakni pada penelitian yang dilakukan Gunawan *et al.* (2023), Talpate *et al.* (2013), dan Putri *et al.* (2023).

3.8.6 Pengelompokkan Hewan Coba

Penelitian ini menggunakan teknik *simple random sampling*. Dengan mengelompokkan tikus ke dalam 5 kelompok percobaan secara acak atau randomasi.



Keterangan:

S = Sampel

R = Randomasi

K = Kontrol

P = Perlakuan

Gambar 3. 1. Randomisasi Pengelompokkan Tikus Putih

Penelitian ini dilakukan dengan menggunakan hewan uji berupa tikus putih jantan (*R. norvegicus*) galur Sprague Dawley sebanyak 30 ekor yang dibagi menjadi 5 kelompok perlakuan. Tiap kelompok berisi 6 ekor tikus putih jantan dengan ketentuan masing-masing kelompok sebagai berikut:

1. Kelompok Kontrol Normal (KN)

Pada kelompok ini terdiri dari 6 ekor tikus putih (*R. norvegicus*) galur Sprague Dawley yang diberikan diet standar tanpa intervensi pemberian aloksan dan ekstrak etanol bunga telang (*C. ternatea*).

2. Kelompok Kontrol Negatif (K-)

Terdiri dari 6 ekor tikus putih (*R. norvegicus*) galur Sprague Dawley yang diinduksikan aloksan 140 mg/KgBB dosis tunggal secara intraperitoneal tanpa pemberian ekstrak etanol bunga telang (*C. ternatea*).

3. Kelompok Perlakuan 1 (P1)

Terdiri dari 6 ekor tikus putih (*R. norvegicus*) galur Sprague Dawley dengan diet standar yang diinduksikan aloksan 140 mg/KgBB dosis tunggal secara intraperitoneal. kemudian diberikan ekstrak etanol bunga telang (*C. ternatea*) dengan dosis 200 mg/KgBB pada hari ke-1 hingga hari ke-28.

4. Kelompok Perlakuan 2 (P2)

Terdiri dari 6 ekor tikus putih (*R. norvegicus*) galur Sprague Dawley dengan diet standar yang diinduksikan aloksan 140 mg/KgBB dosis tunggal. kemudian diberikan ekstrak etanol bunga telang (*C. ternatea*) dengan dosis 400 mg/KgBB pada hari ke-1 hingga hari ke-28.

5. Kelompok Perlakuan 3 (P3)

Terdiri dari 6 ekor tikus putih (*R. norvegicus*) galur Sprague Dawley dengan diet standar yang diinduksikan aloksan 140 mg/KgBB dosis tunggal. kemudian diberikan ekstrak etanol bunga telang (*C. ternatea*) dengan dosis 800 mg/KgBB pada hari ke-1 hingga hari ke-28.

Hal ini mengacu pada penelitian sebelumnya, yakni penelitian yang dilakukan oleh Putri *et al.* (2023), Widowati *et al.* (2023), dan Pangondian *et al.* (2023).

3.8.7 Prosedur Pemberian Aloksan

Sebelum diinduksikan aloksan, hewan coba dipuasakan terlebih dahulu selama 12 jam, hal ini dilakukan karena hewan yang dipuasakan akan menjadi lebih rentan terhadap reaksi dari aloksan (Fitrianita *et al.*, 2018). Setelah 12 jam, tikus diinduksikan aloksan dengan dosis tunggal 140 mg/kgBB secara intraperitoneal. Kemudian, setelah dilakukannya penginduksian aloksan, Hewan uji diberikan larutan glukosa 5% pada botol minumannya selama 24 jam agar mencegah hipoglikemia setelah penginduksian aloksan (Fitrianita *et al.*, 2018).

3.8.8 Prosedur Pengecekan Kadar Glukosa Darah

Sebelum dilakukan pengambilan darah, bagian ekor tikus dibersihkan terlebih dahulu, dibersihkan menggunakan alkohol 70% selanjutnya darah diambil pada bagian ekor dan diukur kadar gula darah dengan alat glukometer. Caranya dengan meneteskan darah tikus yang berasal dari ekor tikus yang diteteskan pada strip glukosa yang telah dimasukkan kedalam glukometer, setelah darah diteteskan pada strip, kemudian ditunggu selama 10 detik untuk hasil dari pembacaan konsentrasi glukosa darah pada glukometer. Hasil yang tertera pada

glukometer merupakan hasil dari nilai konsentrasi glukosa darah dalam satuan mg/dL (Pangondian *et al.*, 2023).

Setelah 48 jam pasca induksi aloksan, kadar glukosa darah puasa hewan diperiksa dan hewan dengan kadar glukosa darah puasa ≥ 126 menunjukkan diabetes melitus (Perkeni, 2021). Pada penelitian lain menyebutkan bahwa glukosa darah puasa tikus yang sudah melebihi 140 mg/dL dinyatakan memenuhi kriteria diabetes dan dapat digunakan pada penelitian (Fitrianita *et al.*, 2018). Hal ini didukung juga oleh pernyataan Lenzen *et al.* (1996) yang dikutip dalam Saputra *et al.* (2018) yang menyatakan bahwa glukosa darah normal pada tikus adalah 75-150 mg/dl, kondisi diabetes ringan dengan glukosa darah 150-200 mg/dL, kondisi diabetes sedang dengan glukosa darah 200-400 mg/dL, dan kondisi diabetes berat dengan glukosa darah di atas 400 mg/dL. Pada penelitian ini, pengecekan kadar glukosa darah tikus akan dilakukan pada hari ke-1, 7, 14, 21, dan 28.

3.8.9 Pemberian Ekstrak Etanol Bunga Telang (*C. ternatea*)

Ekstrak etanol bunga telang (*C. ternatea*) diberikan dengan menggunakan sonde lambung dengan spuit 5 cc yang dimulai pada hari ke-1 hingga hari ke-28. Hal ini merujuk pada penelitian yang dilakukan Widowati *et al.* (2023) yang memberikan ekstrak etanol bunga telang (*C. ternatea*) selama 28 hari.

3.8.10 Prosedur Terminasi Dan Pengambilan Pankreas Tikus Putih (*R. norvegicus*)

Semua tikus dianastesi general dengan kloroform. Selanjutnya tikus dibedah dan diambil organ pankreas. Organ pankreas kemudian dicuci dengan NaCl fisiologis 0,9% dan difiksasi dengan buffer neutral formalin (BNF) 10% untuk dilanjutkan dengan pembuatan preparat histopatologi (Nuralifah *et al.*, 2022).

3.8.11 Pembuatan Preparat Pankreas Tikus Putih (*R. norvegicus*)

Berdasarkan Hermawati *et al.* (2020) dikutip dalam Nuralifah *et al.* (2022) Pembuatan preparat histopatologi pankreas yang dilakukan meliputi proses fiksasi, dehidrasi, penjernihan (*clearing*), penanaman (*embedding*), pemotongan jaringan, dan pewarnaan (*staining*).

1. Fiksasi

Fiksasi jaringan dengan cara merendam dalam *formalin buffer fosfat* 10% selama 24 jam, kemudian diiris (*trimming*) dengan ketebalan ± 3 mm agar dapat dimasukkan dalam kaset untuk diproses dalam *tissue processor*.

2. Dehidrasi

Jaringan yang berada di dalam kaset dimasukkan ke dalam *tissue processor* untuk dilakukan dehidrasi. Proses dehidrasi dilakukan menggunakan alkohol dengan konsentrasi bertingkat yang terdiri dari alkohol 70%, 80% dan 96% masing-masing selama 2 jam. Selanjutnya dijernihkan (*clearing*) dengan memasukkan kaset ke dalam xylol I, xylol II dan xylol III.

3. Perendaman (*Embedding*) dan Pencetakan (*Blocking*)

Jaringan dimasukkan ke dalam parafin cair dengan suhu 56°C selama 2 jam sebanyak 2 kali. Kemudian diambil dengan pinset, dilanjutkan dengan pemblokkan menggunakan parafin blok.

4. Pemotongan (*Cutting*)

Pemotongan dilakukan dengan menggunakan mikrotom dengan ketebalan 4-5 μm . Jaringan yang terpotong dikembangkan di atas air dalam waterbath dan ditangkap dengan gelas objek. Kemudian dikeringkan pada suhu kamar dan preparat siap diwarnai dengan Hematoxylin Eosin (HE).

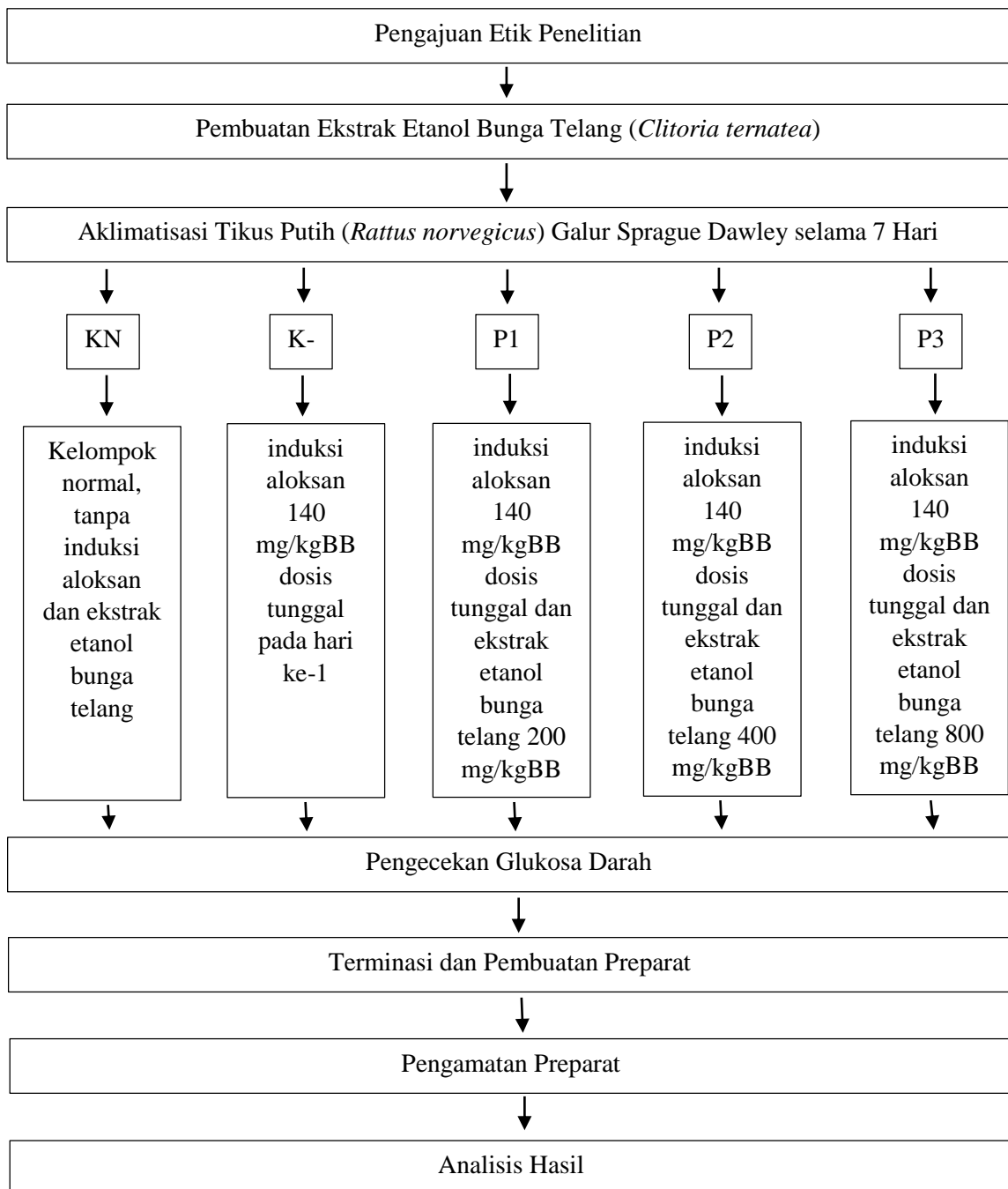
5. Pewarnaan Hematoxilin Eosin (HE)

Pewarnaan dilakukan dengan cara preparat di atas gelas objek direndam dalam xylol I, II dan III masing-masing selama 5 menit. Kemudian preparat direndam dalam alkohol 96%, 80% dan 70% masing-masing 5 menit, selanjutnya dicuci dengan aquades dan kemudian direndam dalam Hematoxilin meyer selama 7 menit. Dicuci menggunakan air mengalir selama 5 menit. Preparat kemudian dicelupkan ke dalam Eosin selama 10 detik. Selanjutnya preparat direndam dalam alkohol bertingkat alkohol 70%, 80%, 96% masing-masing 5 menit, dan dijernihkan dalam xylol I, II, dan III masing-masing 5 menit. Preparat dikeringkan dan dilakukan mounting dengan menggunakan entelan. Preparat diperiksa di bawah mikroskop untuk pemeriksaan terhadap perubahan kondisi pada pankreas (Swarayana *et al.*, 2012 dikutip dalam Nuralifah *et al.*, 2022).

3.8.12 Pengamatan Preparat Pankreas Tikus Putih (*R. norvegicus*)

Pengamatan Mikroskopis preparat pankreas dilakukan di Laboratorium Histopatologi FK Unila. Pemeriksaan preparat pankreas dilakukan dengan mikroskop dimulai dari perbesaran 40x hingga 400x dengan mengamati 5 lapang pandang meliputi keempat sudut dan bagian tengah preparat secara acak. Pengukuran luas pulau langerhans pankreas menggunakan aplikasi *ImageJ* lalu dihitung dengan rumus $A = \pi r^2$ dengan A adalah luas pulau langerhans dan r adalah jari-jari pulau langerhans. $r = Di:2$ dengan Di adalah diameter pulau langerhans. Untuk mencari diameter, digunakan rumus $Di = \sqrt{ab}$ dimana a adalah sumbu atau diameter maksimum pulau langerhans pankreas dan b adalah sumbu atau diameter minimum pulau langerhans pankreas tikus (Noor *et al.*, 2017; Shofiati *et al.*, 2021).

3.9 Alur Penelitian



Gambar 3. 2. Alur Penelitian

3.10 Pengolahan dan Analisis Data

Data pada penelitian ini diolah menggunakan software uji statistik. Dalam penelitian ini, peneliti menggunakan software komputer SPSS. Data yang telah dikumpulkan kemudian diuji kenormalitasan dan variansnya. Uji normalitas data menggunakan uji *Saphiro-Wilk* karena jumlah sampel yang diteliti kurang dari 50 dan uji varians data menggunakan *Levene's test*. Didapatkan data normal dengan variansi tidak homogen sehingga dilanjutkan dengan uji komparasi menggunakan *Kruskal-Wallis*. Selanjutnya dilanjutkan dengan uji *Post Hoc Mann-Whitney* untuk melihat perbandingan data pada setiap kelompok.

3.11 Ethical Clearance

Penelitian ini menggunakan tikus putih (*R. norvegicus*) galur Sprague Dawley sebagai hewan coba. Penelitian ini telah disetujui oleh Komisi Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Lampung dengan nomor surat 5683/UN26.18/PP.05.02.00/2024. penelitian ini dilakukan dengan mengutamakan prinsip 3R (*Reduction, Replacement, Refinement*) dan 5F (*Freedom from; hunger, discomfort, pain, express normal behavior, and fear*).

BAB V

SIMPULAN DAN SARAN

5.1 Simpulan

Berdasarkan hasil penelitian, dapat disimpulkan:

1. Terdapat pengaruh ekstrak etanol bunga telang (*C. ternatea*) terhadap luas pulau langerhans pankreas tikus putih (*R. norvegicus*) galur Sprague Dawley model diabetes melitus yang diinduksi aloksan.
2. Terdapat pengaruh peningkatan dosis ekstrak etanol bunga telang (*C. ternatea*) terhadap luas pulau langerhans pankreas tikus putih (*R. norvegicus*) galur Sprague Dawley model diabetes melitus yang diinduksi aloksan, dengan dosis yang paling efektif adalah 800 mg/kgBB.

5.2 Saran

Berdasarkan Penelitian yang telah dilakukan, maka penulis menyarankan:

1. Bagi Peneliti

- a. Melakukan analisis kuantitatif terhadap senyawa metabolit sekunder yang terkandung dalam ekstrak etanol bunga telang (*C. ternatea*) untuk mengetahui komponen aktif yang berperan dalam efek teurapetik serta membuat pengkategorian untuk masing-masing kekuatan zat aktifnya.
- b. Menggunakan beberapa jenis pelarut dengan tingkat polaritas yang berbeda dalam pembuatan ekstrak bunga telang (*C. ternatea*) sehingga dapat membandingkan efek teurapetik yang dihasilkan.
- c. Menggunakan pewarnaan lain yang lebih baik dan canggih dalam pembuatan preparat pankreas agar dapat melihat gambaran histopatologi kerusakan sel pankreas.
- d. Meningkatkan dosis dan durasi pemberian perlakuan dalam penelitian selanjutnya untuk menilai efek jangka panjang serta dosis optimal dari

ekstrak etanol bunga telang (*C. ternatea*) dalam memperbaiki kerusakan pankreas akibat diabetes melitus.

2. Bagi Masyarakat

Masyarakat dapat mempelajari, memanfaatkan, dan mengembangkan ekstrak etanol bunga telang (*C. ternatea*) sebagai salah satu alternatif untuk pengobatan diabetes melitus.

DAFTAR PUSTAKA

- Ajebli M, Eddouks M. 2019. The Promising Role of Plant Tannins as Bioactive Antidiabetic Agents. *Current Medicinal Chemistry*. 26(25): 4852–60.
- Ajie RB. 2015. White Dragon Fruit (*Hylocereus undatus*) Potential as Diabetes Mellitus Treatment. *Jurnal Majority*. 4(1): 70-2.
- Angriani L. 2019. Potensi Ekstrak Bunga Telang (*Clitoria ternatea*) Sebagai Pewarna Alami Lokal Pada Berbagai Industri Pangan. *Canrea Journal*. 2(1): 32-4.
- Annisa F, Viryawan C, Santoso F. 2014. Hipoksia Berpeluang Mencegah Kerusakan Sel β pankreas Pada Pasien Diabetes Melitus Tipe 2: Tinjauan Biologi Molekular. *CDK-214*. 41(3): 199.
- Apriani S, Pratiwi FD. 2021. Aktivitas Antioksidan Ekstrak Bunga Telang (*Clitoria ternatea* L.) Menggunakan Metode DPPH (2,2 Diphenyl 1-1 Pickrylhydrazyl). *Jurnal Ilmiah Kohesi*. 5(3): 83-5.
- Astutisari IDAEC, Darmini AAAY, Wulandari IAP. 2022. Hubungan Pola Makan Dan Aktivitas Fisik Dengan Kadar Gula Darah Pada Pasien Diabetes Melitus Tipe 2 Di Puskesmas Manggis I. *Jurnal Riset Kesehatan Nasional*. 6(2): 80.
- Cronquist A. 1981. *An Integrated System of Clasification of Flowering Plants*. Columbia University Press. New York
- Dachi VNO, Rayyan TA, Utami SP, Mutia R, Akbar K, Lumbantobing CJRE, *et al.* 2022. Pengaruh Variasi Pemberian Dosis Aloksan Terhadap Angka Kadar Gula Darah Hewan Coba. *Jurnal Prima Medika Sains*. 4(1): 33.
- 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): 63-5.
- Eroschenko VP. 2012. *Atlas Histologi DiFiore Dengan Korelasi Fungsional Edisi 11*. Jakarta: EGC. 326 & 336-40.
- 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): 60-8.

- Federer W. 1963. *Experimental Design, Theory and Application*. New York: Mac Millan.
- Fitrianita A, Yardi, Musir A. 2018. Antihyperglycemic Effect of 70% Ethanolic Extract of Kecombrang (*Etlingera elatior*) Leaves on Alloxan-Induced Sprague Dawley Rats. *Jurnal Ilmiah Farmasi*. 14(1): 11
- Gunawan O, Putranto RPA, Subandono J, Budiastuti VI. 2023. The Effect of Butterfly Pea Extract on Blood Glucose Levels in White Rats with Metabolic Syndrome Model. *Smart Medical Journal*. 6(1): 14-21.
- Hasan H, Thomas NA, Hiola F, Ramadhani FN, Ibrahim AS. 2022. Skrining Fitokimia dan Uji Aktivitas Antioksidan Kulit Batang Matoa (*Pometia pinnata*) dengan metode uji 1,1-Diphenyl-2 picrilhidrazyl (DPPH). *Indonesian Journal of Pharmaceutical Education (e-Journal)*. 2(1):52-66.
- Hasim, Faridah DN, Safithri M, Husnawati, Setiyono A, Manshur HA. 2020. Aktivitas Penurunan Kadar Glukosa pada Tikus yang Diinduksi Aloksan dari Ekstrak Air Angkak, Bekatul, dan Kombinasinya. *Journal of Agro-Based Industry*. 37(2): 174.
- Hidayat AR, Hanipah, Nurjanah A, Farizki R. 2021. Upaya Untuk Mencegah Penyakit Diabetes Pada Usia Dini. *Jurnal Forum Kesehatan: Media Publikasi Kesehatan Ilmiah*. 11(2): 66-8.
- Hidayati LN, Astuti KI, Rizaldi G. 2024. Uji Toksisitas Akut Limit Test Ekstrak Etanol 70% Bunga Telang (*Clitoria ternatea* L.). *Media Pharmaceutica Indonesiana*. 6(1): 60.
- Indriyani YF, Dewi DN. 2022. Kajian Sistematis: Potensi Bunga Telang (*Clitoria ternatea*) Sebagai Antidiabetes. *Journal of Research in Pharmacy*. 2(1): 4-5
- IDF. 2021. *IDF Diabetes Atlas 10th Edition*. *Journal of Experimental Biology*.
- Jannah S, Kurniawan DS, Mulyani E. 2022. Uji Aktivitas Antioksidan Variasi Perlakuan Bunga Telang (*Clitoria ternatea* L.) Dengan Metode DPPH. *Jurnal Ilmiah Pharmacy*. 9(1): 154-55.
- Kamal SE, Rusli, Temarwut FF, Sary SB. 2022. Efek Proteksi Pankreas Ekstrak Bunga Telang (*Clitoria ternatea* L.) Terhadap Tikus Putih Jantan (*Rattus norvegicus*) Yang Diinduksi Aloksan. *Jurnal Farmasi Sandi Karsa*. 8(1): 143-48.
- Kemenkes. 2017. *Rencana Aksi Kegiatan Pengendalian Penyakit Tidak Menular*. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia.

- Khatib A. 2022. Uji Toksisitas Ekstrak Bunga Telang (*Clitoria ternatea*) Menggunakan Parameter Fungsi Hati Dan Ginjal Dengan Model Mencit Putih (*Mus musculus*). Tesis. Universitas Andalas: Padang.
- Merlani V, Febrina D, Sunarti. 2024. Studi Toksisitas Akut Ekstrak Etanol Bunga Telang (*Clitoria ternatea* L.) Pada Tikus Putih. *Jurnal Ilmiah Farmasi Terapan & Kesehatan*. 2(1): 23-5.
- Mescher AL. 2012. *Histologi Dasar Junqueira: Teks & Atlas Edisi 12*. Jakarta: EGC. 281.
- Mobasher MA, Baioumy SA, Alazzouni AS, Khayyat AIA, Awad NS, Hakeem MAA, et al. 2023. *Clitoria ternatea* Extract-Loaded Chitosan Nanoparticles Ameliorate Diabetes and Oxidative Stress in Diabetic Rats. *Indian Journal of Biochemistry and Biophysics*. 60: 501-13.
- 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.
- Noor A, Gunasekaran S, Vijayalakshmi MA. 2017. Improvement of Insulin Secretion and Pancreatic β -Cell Function in Streptozotocin-induced Diabetic Rats Treated with Aloe Vera Extract. *Pharmacognosy Research*. 9 (1): 99-102
- Nubatonis DC, Ndaong NA, Selan YN. 2015. Pengaruh Pemberian Ekstrak Etanol Daun Sambiloto (*Andrographis paniculata* Nees) Terhadap Histopatologi Pankreas Mencit (*Mus musculus*) Diabetes melitus (DM) Tipe I. *Jurnal Kajian Veteriner*. 3(1): 35-7.
- Nuralifah, Fitrawan LOM, Parawansah, Trisetya M. 2022. Histopatologi Organ Pankreas Tikus DM Tipe 2 yang Diberi Ekstrak Etanol Daun Gedi Merah (*Abelmoscus manihot* L. Medik). *Journal Syifa Science and Clinical Research*. 4(1): 145-46.
- Paulsen F, Waschke J. 2014. *Sobotta Atlas Anatomi Manusia Jilid 2 Edisi 23*. 122.
- 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 Journal*. 3(2): 150-56.
- Perkeni. 2021. *Pedoman Pengelolaan Dan Pencegahan Diabetes Melitus Tipe 2 Dewasa Di Indonesia*. Cetak Pertama: Juli 2021. 23-9. Tersedia di ISBN: 978-602-53035-5-5.
- Perkeni. 2022. *Tatalaksana Pasien Dengan Hiperglikemia Di Rumah Sakit*. PB Perkeni. Cetak Pertama: Juni 2022. Tersedia di ISBN: 978-623-98963-0-0.

- Putri TF, Wasita B, Indarto D. 2023. Administrations of Butterfly Pea Flower (*Clitoria ternatea* L) Extract Reduce Oxidative Stress and Increase Body Weight of Male Wistar Rats with Diabetes. *Amerta Nutrition*. 7(3): 400-4.
- Rachmah SA, Wardhana YW. 2022. Review Artikel: Kandungan Metabolit Sekunder Tanaman Bunga Telang (*Clitoria ternatea* L.) Sebagai Terapi Diabetes. *Jurnal Farmaka*. 20(2): 39
- Saputra NT, Suartha IN, Dharmayudha AAGO. 2018. Agen Diabetogenik Streptozotocin untuk Membuat Tikus Putih Jantan Diabetes Mellitus. *Buletin Veteriner Udayana*. 10(2): 118
- Setiadi E, Peniati E, Susanti R. 2020. Pengaruh Ekstraks Kulit Lidah Buaya Terhadap Kadar Gula Darah Dan Gambaran Histopatologi Pankreas Tikus Yang Diinduksi Aloksan. *Life Science Journal of Biology*. 9(2): 181-82.
- Sherwood L. 2013. *Introduction to Human Physiology 8th Edition*. Jakarta: EGC. 744-53.
- Simangunsong 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): 709-18.
- Snell RS. 2012. *Anatomi Klinis Berdasarkan Sistem*. Jakarta: EGC. 851-52.
- Sofyan A, Aryenti. 2022. *Buku Ajar Anatomi Endokrin*. Jakarta: Fakultas Kedokteran Universitas Yarsi.
- Shofiati N, Mardiaty SM, Sitasiwi AJ, Isdadiyanti S. 2021. Efek Pemberian Ekstrak Etanol Daun Mimba (*Azadirachta indica* A. Juss) Terhadap Struktur Histologi Pankreas Tikus Putih (*Rattus norvegicus* L.) Hiperglikemia. *Buletin Anatomi dan Fisiologi*. 6(2): 118
- Suwarna HK, Zainah NY, Putri RG, Umami M. 2024. Uji Fitokimia Ekstrak Daun Telang (*Clitoria Ternatea* L.) Menggunakan Metode Tabung. *Jurnal Teknologi Pangan Dan Ilmu Pertanian*. 2(2): 91-7.
- Talpate KA, Bhosale UA, Zambare MR, Somani R. 2013. Antihyperglycemic and Antioxidant Activity of *Clitoria ternatea* Linn. On Streptozotocin-Induced Diabetic Rats. *Ayu Journal*. 34(4): 434-38.
- The Angiosperm Phylogeny Group. 2003. An Update of the Angiosperm Phylogeny Group Classification for the Orders and Families of Flowering Plants: APG II. *Botanical Journal of the Linnean Society*. 141: 399-436.

- Tjokoprawiro A, Setiawan PB, Santoso D, Soegiarto G, Rahmawati LD. 2015. Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam Edisi 2. Surabaya: Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga. 71-3.
- Ulimaz TA, Ustari D, Aziza V, Suganda T, Concibido V, Levita J, *et al.* 2020. Keragaman Genetik Bunga Telang (*Clitoria ternatea*) Asal Indonesia Berdasarkan Karakter Bunga Dan Komponen Hasil Pada Dua Lahan Berbeda. *Jurnal AgroBiogen*. 16(1): 2.
- 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.
- Valentine V, Budhiarta AAG, Susraini AAAN. 2021. Administration of Butterfly Pea (*Clitoria ternatea*) Flower Etanol Extract Oral Increased the Number of Pancreatic Beta Cells and Decrease the Level of Glycated Hemoglobin (HbA1c) of Diabetic Male Wistar Rats (*Rattus norvegicus*). *International Journal of Science and Research*. 10(1): 1369-72.
- Wati PD, Ilyas S, Yurnadi. 2024. Prinsip Dasar Tikus Sebagai model Penelitian. Medan: USU Press. 1 & 4-11.
- Widowati W, Darsono L, Lucianus J, Setiabudi E, Obeng SS, Stefani S, *et al.* 2023. Butterfly Pea Flower (*Clitoria ternatea* L.) Extract Displayed Antidiabetic Effect Through Antioxidant, Anti-Inflammatory, Lower Hepatic GSK-3 β , and Pancreatic Glycogen on Diabetes Mellitus and Dyslipidemia Rat. *Journal of King Saud University*. 35(4): 1-9.