

**EFEK EKSTRAK ETANOL BUAH TAKOKAK (*Solanum torvum* Sw.)
TERHADAP LUAS PULAU LANGERHANS PANKREAS TIKUS
PUTIH JANTAN (*Rattus norvegicus*) MODEL DIABETES
MELITUS**

(Skripsi)

Oleh

M. Irsyad Nurullah Aziz

2158011035



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

**EFEK EKSTRAK ETANOL BUAH TAKOKAK (*Solanum torvum* Sw.)
TERHADAP LUAS PULAU LANGERHANS PANKREAS TIKUS
PUTIH JANTAN (*Rattus norvegicus*) MODEL DIABETES
MELITUS**

Oleh

M. Irsyad Nurullah Aziz

Skripsi

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

Pada

**Program Studi Pendidikan Dokter
Fakultas Kedokteran Universitas Lampung**



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

Judul Skripsi

: **EFEK EKSTRAK ETANOL BUAH TAKOKAK
(*Solanum torvum* Sw.) TERHADAP LUAS PULAU
LANGERHANS PANKREAS TIKUS PUTIH
JANTAN (*Rattus norvegicus*) MODEL DIABETES
MELITUS**

Nama Mahasiswa

: **M. Irsyad Nurullah Aziz**

No. Pokok Mahasiswa

: 2158011035

Program Studi

: Pendidikan Dokter

Fakultas

: Kedokteran



dr. Waluyo Rudiyanto, S.Ked., M.Kes., Sp.KKLP.

NIP. 197610292003121002

dr. Gigih Setiawan, S.Ked., Sp.P.

NIP. 231609880228101

2. Dekan Fakultas Kedokteran

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

NIP. 197601202003122001

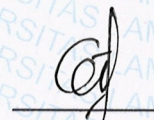
MENGESAHKAN

1. Tim Penguji

**Ketua : dr. Waluyo Rudiyanto, S.Ked., M.Kes.,
Sp.KKLP.**

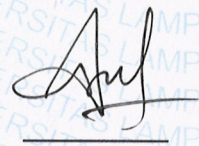


Sekretaris : dr. Gigih Setiawan, S.Ked., Sp.P.



Penguji

**Bukan Pembimbing : Dr. dr. Rika Lisiswanti, S.Ked.,
M.Med.Ed.**



2. Dekan Fakultas Kedokteran



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

NIP. 197601202003122001

Tanggal Lulus Ujian Skripsi: 7 Mei 2025

LEMBAR PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan dengan sebenarnya, bahwa:

1. Skripsi dengan judul **"Efek Ekstrak Etanol Buah Takokak (*Solanum torvum* Sw.) Terhadap Luas Pulau Langerhans Pankreas Tikus Putih Jantan (*Rattus norvegicus*) Model Diabetes Melitus"** adalah hasil karya saya sendiri dan tidak melakukan penjiplakan atau pengutipan atas karya penulis lain dengan cara yang tidak sesuai dengan tata etika ilmiah yang berlaku dalam masyarakat akademik atau yang disebut plagiat.
2. Hak intelektualitas atas karya ilmiah ini diserahkan sepenuhnya kepada Universitas Lampung.

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

Bandar Lampung, 7 Mei 2025

Pembuat Pernyataan,



M. Irsyad Nurullah Aziz

RIWAYAT HIDUP

Penulis dilahirkan di Surabaya pada tanggal 7 Agustus 2003 sebagai anak pertama dari empat bersaudara dari Bapak Jazim dan Ibu Indah.

Pendidikan penulis dimulai dari bangku Taman Kanak-Kanak (TK) yang diselesaikan di TK Pelita Hati pada tahun 2009, Sekolah Dasar (SD) penulis diselesaikan di SD Labs School Kaizen pada tahun 2015, Sekolah Menengah Pertama (SMP) penulis diselesaikan di SMPIT Al Kahfi pada tahun 2018, dan Sekolah Menengah Atas (SMA) penulis diselesaikan di SMAIT Al Kahfi pada tahun 2021.

Penulis terdaftar sebagai mahasiswa Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Lampung pada tahun 2021. Selama menjadi mahasiswa, penulis aktif dalam Lembaga Kemahasiswaan Badan Eksekutif Mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Lampung dan tergabung dalam Dinas Informasi dan Komunikasi pada tahun 2022.

*Sebuah persembahan sederhana untuk
Papa, Mama, dan Adik tercinta,
Tarisha, Aqila, dan Zhafira.*

SANWACANA

Puji syukur penulis panjatkan kepada Allah SWT. yang telah melimpahkan segala rahmat dan karunia-Nya. Shalawat serta salam semoga senantiasa tercurah kepada Rasulullah Muhammad SAW. sehingga skripsi dengan judul “Efek Ekstrak Etanol Buah Takokak (*Solanum torvum* Sw.) Terhadap Luas Pulau Langerhans Pankreas Tikus Putih Jantan (*Rattus norvegicus*) Model Diabetes Melitus” dapat diselesaikan.

Dalam menyelesaikan skripsi ini, penulis banyak mendapat masukan, bantuan, dorongan, bimbingan, dan kritik dari berbagai pihak. Maka pada kesempatan ini, dengan segala kerendahan hati penulis ingin menyampaikan rasa terima kasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. Prof. Dr. Ir. Lusmeilia Afriani, D.E.A., I.P.M., selaku Rektor Universitas Lampung.
2. Dr. dr. Evi Kurniawaty, S.Ked., M.Sc., selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Lampung.
3. dr. Waluyo Rudiyanto, S.Ked., M.Kes., Sp.KKLP. selaku pembimbing utama. Terima kasih atas kesabaran, kebaikan, dan kesediaannya untuk meluangkan waktu, membantu, membimbing serta memberikan kritik, masukan, dan saran dalam penyelesaian skripsi ini.
4. dr. Gigih Setiawan, S.Ked., Sp.P. sebagai pembimbing kedua yang telah bersedia meluangkan waktu, memberikan nasihat, membimbing, memberikan kritik, saran, dan masukan yang sangat bermanfaat dalam penyelesaian skripsi ini.

5. Dr. dr. Rika Lisiswanti, S.Ked., M.Med.Ed. sebagai penguji utama yang telah meluangkan waktu untuk memberikan masukan, kritik, saran, dan motivasi semangat sebagai bentuk penyempurnaan skripsi ini.
6. dr. Maya Ganda Ratna, S.Ked., M.Biomed., sebagai pembimbing akademik saya yang telah memberikan bimbingan, saran, dan motivasi yang sangat bermanfaat selama proses pendidikan di Fakultas Kedokteran Universitas Lampung.
7. Seluruh dosen Fakultas Kedokteran Universitas Lampung. Terima kasih atas ilmu yang telah diberikan yang sangat bermanfaat selama proses pendidikan di Fakultas Kedokteran Universitas Lampung.
8. Seluruh staf dan karyawan Fakultas Kedokteran Universitas Lampung atas bimbingan, bantuan, dan arahnya yang telah diberikan selama proses pendidikan di Fakultas Kedokteran Universitas Lampung.
9. Mas Anggi Suryana, yang telah membantu merawat tikus dan membantu penelitian.
10. Pak Bayu Putra Danan Jaya, S.ST., M.Si., yang telah mengajarkan cara membaca preparat.
11. Bapak dan Ibu tercinta, Bapak Jazim Aziz Mustikawan, dan Ibu Indahyani Lathifah Hariman, dua orang yang sangat berjasa dalam hidup penulis. Terima kasih atas doa, cinta, dan kepercayaan yang telah diberikan, serta tanpa lelah mendengar keluh kesah penulis hingga di titik ini. Semoga Allah SWT. memberikan keberkahan di dunia serta tempat terbaik di akhirat kelak, karena telah menjadi figur orang tua terbaik bagi penulis.
12. Adik tercinta Tarisha, Aqila, dan Zhafira, serta seluruh keluarga besar atas motivasi dan dukungan sehingga penulis bisa berada di tahap ini, sampai bisa menyelesaikan skripsi ini.
13. Teman-teman DPA 18; Zakky, Fadhli, Salma, Nabila, Gadila, Hazima, Deffina, Dina, Monica, Najla, Renitta, Salsa, dan Balqis, terima kasih telah membantu, mendukung, serta berjuang bersama-sama dalam menghadapi perkuliahan di Pendidikan Dokter Universitas Lampung, terima kasih telah menemani penulis di hari-hari yang sulit dan bahagia dengan doa, dukungan,

dan canda tawa yang membuat penulis bisa bertahan di Fakultas Kedokteran Universitas Lampung.

14. Teman-teman seperbimbingan; Nazla, Azzahra, Dimas, dan Rafi, yang telah berjuang bersama hingga penelitian ini selesai, terima kasih untuk segala bantuannya dalam menyelesaikan skripsi ini.
15. Teman-teman angkatan 2021 yang tidak dapat disebutkan satu persatu, terima kasih atas bantuan dan dukungannya selama proses perkuliahan.
16. Seluruh pihak yang tidak dapat disebutkan satu persatu yang telah membantu penyusunan skripsi ini.

Penulis menyadari bahwa skripsi ini memiliki banyak kekurangan. Oleh karena itu, penulis mengharapkan saran dan kritik yang bersifat membangun demi perbaikan skripsi ini. Penulis berharap semoga skripsi ini dapat bermanfaat bagi pembacanya.

Bandar Lampung, 7 Mei 2025

Penulis,

M. Irsyad Nurullah Aziz

ABSTRACT

EFFECTS OF TAKOKAK FRUIT ETHANOL EXTRACT (*Solanum torvum* Sw.) ON THE ISLET OF LANGERHANS AREA IN MALE WHITE RATS (*Rattus norvegicus*) WITH A DIABETES MELLITUS MODEL

By

M. IRSYAD NURULLAH AZIZ

Background: Takokak fruit contains antioxidant compounds with antidiabetic properties. This study aims to determine the effect of administering ethanol extract of takokak fruit and increasing its dosage on the area of the Langerhans islets in the pancreas of male white rats with a diabetes mellitus model.

Methods: This experimental study used a Post Test Only Control Group Design with a randomized controlled trial. A total of 30 male white rats were divided into 5 groups: the KN group (no treatment), the K(-) group (induced with 140 mg/Kg body weight of alloxan), and the P1, P2, and P3 groups (induced with alloxan 140 mg/Kg body weight, then treated with ethanol extract of takokak fruit at doses of 100 mg/kgBW, 200 mg/kgBW, and 400 mg/kgBW) for 28 days. Preparations were observed using a light microscope at 400x magnification in 5 fields of view, then measured using the ImageJ application.

Results: The average area of the islets of Langerhans in the pancreas of male white rats was as follows: KN group: 0.018979 mm², K(-) group: 0.002328 mm², P1 group: 0.004873 mm², P2 group: 0.007529 mm², and P3 group: 0.008585 mm². Significant differences in the average area were found between the KN group and the K(-) and P1 groups; between the K(-) group and the P1, P2, and P3 groups; and between the P1 and P3 groups.

Conclusion: There is an effect of ethanol extract of takokak fruit on the area of the islets of Langerhans in the pancreas of male white rats with a diabetes mellitus model. There is an effect of increased doses of ethanol extract of takokak fruit on the area of the islets of Langerhans in the pancreas of male white rats with a diabetes mellitus model, with the most significant dose being 400 mg/kg body weight.

Keywords: alloxan, diabetes mellitus, pancreas, *Solanum torvum*

ABSTRAK

EFEK EKSTRAK ETANOL BUAH TAKOKAK (*Solanum torvum* Sw.) TERHADAP LUAS PULAU LANGERHANS PANKREAS TIKUS PUTIH JANTAN (*Rattus norvegicus*) MODEL DIABETES MELITUS

Oleh

M. IRSYAD NURULLAH AZIZ

Latar Belakang: Buah takokak mengandung senyawa antioksidan sebagai anti diabetes. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh pemberian ekstrak etanol buah takokak dan peningkatan dosisnya terhadap luas pulau Langerhans pankreas tikus putih jantan model diabetes melitus.

Metode: Penelitian eksperimental ini menggunakan metode rancangan acak terkontrol *Post Test Only Control Group Design*. Sebanyak 30 ekor tikus putih jantan dibagi menjadi 5 kelompok: kelompok KN sebagai tikus tanpa perlakuan; kelompok K(-) yang diinduksi aloksan 140 mg/KgBB; kelompok P1, P2, dan P3 yang diinduksi aloksan 140 mg/KgBB, kemudian diberi ekstrak etanol buah takokak dengan dosis berbeda (100 mg/kgBB, 200 mg/kgBB, dan 400 mg/kgBB) selama 28 hari. Pengamatan preparat menggunakan mikroskop cahaya dengan perbesaran 400x dalam 5 lapang pandang kemudian diukur menggunakan aplikasi *ImageJ*.

Hasil: Didapatkan rerata luas pulau Langerhans pankreas tikus putih jantan kelompok KN: 0,018979 mm², K(-): 0,002328 mm², P1: 0,004873 mm², P2: 0,007529 mm², dan P3: 0,008585 mm². Didapatkan perbedaan rerata yang signifikan antara kelompok KN dengan K(-) dan P1; kelompok K(-) dengan P1, P2, dan P3; dan P1 dengan P3.

Simpulan: Terdapat pengaruh dari pemberian ekstrak etanol buah takokak terhadap luas pulau Langerhans pankreas tikus putih jantan model diabetes melitus. Terdapat pengaruh dari peningkatan dosis ekstrak etanol buah takokak terhadap luas pulau Langerhans pankreas tikus putih jantan model diabetes melitus, dengan dosis yang paling berpengaruh adalah 400 mg/kgBB.

Kata Kunci: aloksan, diabetes melitus, pankreas, *Solanum torvum*

DAFTAR ISI

	Halaman
DAFTAR ISI	i
DAFTAR TABEL	iv
DAFTAR GAMBAR	v
DAFTAR LAMPIRAN	vi
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	3
1.3 Tujuan Penelitian.....	3
1.4 Manfaat Penelitian.....	4
1.4.1 Manfaat Teoritis	4
1.4.2 Manfaat Praktisi.....	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	5
2.1 Tumbuhan Takokak (<i>Solanum torvum</i> Sw.)	5
2.1.1 Morfologi	5
2.1.2 Taksonomi.....	6
2.1.3 Kandungan dan Khasiat	6
2.2 Diabetes Melitus.....	10
2.2.1 Klasifikasi	11
2.2.2 Patofisiologi.....	12
2.2.3 Diagnosis	13
2.2.4 Tata Laksana	14
2.3 Alokasan.....	15
2.4 Tikus putih (<i>Rattus norvegicus</i>)	17
2.4.1 Taksonomi.....	18
2.5 Pankreas.....	18

2.5.1 Histologi Pankreas	19
2.5.2 Histopatologi Pankreas	20
2.6 Kerangka Penelitian	23
2.6.1 Narasi Kerangka Teori	23
2.6.2 Bagan Kerangka Teori	26
2.6.3 Kerangka Konsep.....	27
2.7 Hipotesis.....	27
2.7.1 Hipotesis H0	27
2.7.2 Hipotesis H1	27
BAB III METODE PENELITIAN	28
3.1 Desain Penelitian.....	28
3.2 Lokasi dan Waktu Penelitian	28
3.2.1 Lokasi Penelitian.....	28
3.2.2 Waktu Penelitian	29
3.3 Populasi dan Sampel Penelitian	29
3.3.1 Populasi Penelitian.....	29
3.3.2 Sampel Penelitian	29
3.4 Kelompok Perlakuan	30
3.5 Kriteria Sampel.....	32
3.5.1 Kriteria Inklusi.....	32
3.5.2 Kriteria Eksklusi	32
3.6 Variabel Penelitian.....	32
3.6.1 Variabel Bebas (Independent)	32
3.6.2 Variabel Terikat (Dependent).....	32
3.7 Definisi Operasional.....	33
3.8 Alat dan Bahan Penelitian	33
3.8.1 Alat Penelitian.....	33
3.8.2 Bahan Penelitian	34
3.9 Prosedur Penelitian.....	34
3.9.1 Determinasi Tumbuhan.....	34
3.9.2 Pembuatan Ekstrak Etanol Buah Takokak.....	34
3.9.3 Uji Fitokimia.....	35
3.9.4 Penentuan Dosis Ekstrak Etanol Buah Takokak	36
3.9.5 Prosedur Pemberian Ekstrak Etanol Buah Takokak	37

3.9.6 Penentuan Dosis Aloksan.....	37
3.9.7 Adaptasi Hewan Coba.....	37
3.9.8 Prosedur Pengukuran Kadar Glukosa Darah	37
3.9.9 Prosedur Pembuatan Preparat Histopatologi Pankreas.....	38
3.9.10 Pengamatan Preparat Histopatologi Pankreas	39
3.10 Alur Penelitian	41
3.11 Metode Pengolahan dan Analisis Data	42
3.11.1 Pengolahan Data	42
3.11.2 Analisis Data	42
3.12 Etika Penelitian.....	42
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN.....	43
4.1 Hasil Penelitian.....	43
4.1.1 Hasil Uji Fitokimia Ekstrak Buah Takokak (<i>Solanum torvum</i> Sw.)	43
4.1.2 Hasil Pengukuran Kadar Glukosa Darah Puasa.....	44
4.1.3 Gambaran Mikroskopis Pulau Langerhans Pankreas Tikus	45
4.1.4 Analisis Luas Pulau Langerhans Pankreas Tikus.....	48
4.2 Pembahasan	49
4.3 Keterbatasan	54
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN	55
5.1 Kesimpulan.....	55
5.2 Saran	55
DAFTAR PUSTAKA.....	56
LAMPIRAN.....	66

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 2.1 Taksonomi <i>S. torvum</i> Sw.	6
Tabel 2.2 Klasifikasi Diabetes Melitus	11
Tabel 2.3 Taksonomi <i>R. norvegicus</i>	18
Tabel 3.1 Definisi Operasional.....	33
Tabel 4.1 Hasil Uji Fitokimia Ekstrak Etanol Buah Takokak (<i>S. torvum</i> Sw.)	43
Tabel 4.2 Rerata Kadar Glukosa Darah Puasa Hewan Coba	44
Tabel 4.3 Rerata Luas Pulau Langerhans Pankreas Tikus.....	48
Tabel 4.4 Uji <i>Post Hoc Mann-Whitney</i>	49

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 2.1 Tumbuhan Takokak (<i>S. torvum</i> Sw.)	6
Gambar 2.2 Algoritma Pengobatan DM Tipe-2	15
Gambar 2.3 <i>R. norvegicus</i>	17
Gambar 2.4 Histologi Pankreas Manusia	19
Gambar 2.5 Histologi Pankreas Tikus.....	20
Gambar 2.6 Histopatologi Pankreas Tikus.....	21
Gambar 2.7 Kerangka Teori	26
Gambar 2.8 Kerangka Konsep	27
Gambar 3.1 Kelompok Perlakuan	31
Gambar 3.2 Alur Penelitian.....	41
Gambar 4.1 Gambaran Mikroskopis Pulau Langerhans Kelompok KN	45
Gambar 4.2 Gambaran Mikroskopis Pulau Langerhans Kelompok K(-)	45
Gambar 4.3 Gambaran Mikroskopis Pulau Langerhans Kelompok P1	46
Gambar 4.4 Gambaran Mikroskopis Pulau Langerhans Kelompok P2	46
Gambar 4.5 Gambaran Mikroskopis Pulau Langerhans Kelompok P3	47

DAFTAR LAMPIRAN

- Lampiran 1. Pembuatan Ekstrak Etanol Buah Takokak
- Lampiran 2. Pengujian Fitokimia Ekstrak
- Lampiran 3. Perawatan Hewan Coba
- Lampiran 4. Pengenceran dan Penginduksian Aloksan
- Lampiran 5. Pengukuran Gula Darah Puasa Hewan Coba
- Lampiran 6. Penyondean Ekstrak
- Lampiran 7. Pembedahan dan Pengambilan Organ Pankreas Hewan Coba
- Lampiran 8. Pembuatan Preparat Pankreas
- Lampiran 9. Pengamatan Preparat
- Lampiran 10. Pengukuran Pulau Langerhans Pankreas
- Lampiran 11. *Ethical Clearance*
- Lampiran 12. Surat Hasil Determinasi
- Lampiran 13. Surat Hasil Uji Fitokimia
- Lampiran 14. Surat Keterangan Tikus
- Lampiran 15. *Certificate of Analysis* Aloksan
- Lampiran 16. Hasil Analisis Data

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Diabetes adalah sekelompok penyakit metabolik yang ditandai dengan hiperglikemia yang diakibatkan kelainan sekresi insulin, kerja insulin, atau keduanya. Diabetes dapat menyebabkan kerusakan jangka panjang, disfungsi, dan kegagalan berbagai organ, terutama mata, ginjal, saraf, jantung, dan pembuluh darah (ADA, 2014). Prevalensi diabetes pada orang dewasa pada tahun 2014 sebesar 8,5%. Diabetes menyebabkan 1,5 juta kematian pada tahun 2019 dan 48% kematian terjadi sebelum usia 70 tahun. Sebanyak 460.000 kematian akibat penyakit ginjal lainnya disebabkan oleh diabetes, dan peningkatan glukosa darah menyebabkan sekitar 20% kematian akibat penyakit kardiovaskular (WHO, 2023). Prevalensi kasus diabetes pada orang dewasa di Indonesia pada tahun 2021 sebesar 10,8% dan terdapat total 19 juta kasus diabetes (IDF, 2021).

Pengobatan diabetes melitus (DM) dapat menggunakan beberapa kelas obat hipoglikemik oral yang memiliki efek anti diabetes melalui mekanisme yang berbeda, yaitu sulfonilurea, biguanid, inhibitor penghambat alfa glukosidase, tiazolidinedion, dan *non-sulfonilurease secretagogues*. Obat hipoglikemik oral sintetis bersama dengan insulin adalah rute utama untuk mengendalikan diabetes, tetapi obat tersebut dapat menyebabkan timbulnya resistensi, efek samping, dan toksisitas. Hal tersebut menyebabkan pencarian obat anti diabetes yang lebih baru dari sumber alami terus berlanjut (Salehi *et al.*, 2019).

Obat diabetes alami yang berasal dari tumbuhan memiliki peran penting dalam program pengembangan obat yang akan datang. Keunggulan penggunaan tumbuhan di dunia medis yaitu mudah dijangkau, biaya yang rendah, dan efek samping yang minimal. Kelebihan tersebut membuat pengobatan berbasis tumbuhan menjadi kunci utama dari semua terapi yang tersedia, terutama di daerah pedesaan. Selain itu, banyak tumbuhan menyediakan sumber kaya bahan kimia bioaktif, yang bebas dari efek samping yang tidak diinginkan dan memiliki efek farmakologis yang kuat (Salehi *et al.*, 2019).

Beberapa tumbuhan digunakan dalam pengobatan tradisional untuk mengelola diabetes dan sudah memiliki bukti ilmiah yang cukup dalam model diabetes *in vitro* dan *in vivo* (Sani *et al.*, 2022). Pengujian *in vitro* merupakan pengujian yang dilakukan tidak pada makhluk hidup, sedangkan pengujian *in vivo* merupakan pengujian yang dilakukan langsung kepada makhluk hidup (Shiba *et al.*, 2022). Salah satu tumbuhan yang digunakan dalam pengobatan tradisional untuk mengelola diabetes adalah takokak (*Solanum torvum*). *Solanum torvum* (*S. torvum*) merupakan tumbuhan yang tersebar di seluruh Indonesia yang dijadikan sebagai bahan pangan. Buah *S. torvum* yang belum matang dimakan sebagai sayur atau lalap di Asia Selatan dan Asia Tenggara (Silalahi, 2019).

Buah *S. torvum* digunakan secara tradisional sebagai anti diabetes dengan cara dilalap, direbus, dan dimasak (Febrianti & Krisnawati, 2021). Kandungan alkaloid, flavonoid, saponin, tanin, fenol, terpenoid, dan steroid pada buah *S. torvum* memiliki aktivitas antioksidan yang dapat mencegah perkembangan diabetes (Chah *et al.*, 2000; Namani *et al.*, 2016; Karmakar *et al.*, 2015). Penelitian oleh Satyanarayana *et al.* (2022) menunjukkan bahwa ekstrak etanol 70% buah *S. torvum* dapat merangsang regenerasi sel β pulau Langerhans tikus dan meningkatkan sekresi insulin. Selain itu, ekstrak metanol buah *S. torvum* juga dapat memperbaiki struktur pulau Langerhans

pada tikus dengan diabetes (Gandhi *et al.*, 2011). Berdasarkan latar belakang di atas, penulis tertarik untuk melakukan penelitian dengan judul “Efek Ekstrak Etanol Buah Takokak (*Solanum torvum* Sw.) terhadap Luas Pulau Langerhans Pankreas Tikus Putih Jantan (*Rattus norvegicus*) Model Diabetes Melitus”.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian dan latar belakang masalah yang telah dikemukakan, dapat dirumuskan pertanyaan penelitian sebagai berikut:

1. Apakah terdapat pengaruh pemberian ekstrak etanol buah *Solanum torvum* Sw. terhadap luas pulau Langerhans pankreas tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) model diabetes melitus?
2. Apakah terdapat pengaruh peningkatan dosis ekstrak etanol buah *Solanum torvum* Sw. dengan dosis 100, 200, dan 400 mg/kgBB terhadap luas pulau Langerhans pankreas tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) model diabetes melitus?

1.3 Tujuan Penelitian

1. Untuk mengetahui pengaruh pemberian ekstrak etanol buah *Solanum torvum* Sw. terhadap luas pulau Langerhans pankreas tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) model diabetes melitus.
2. Untuk mengetahui pengaruh peningkatan dosis ekstrak etanol buah *Solanum torvum* Sw. dengan dosis 100, 200, dan 400 mg/kgBB terhadap luas pulau Langerhans pankreas tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) model diabetes melitus.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Teoritis

Penelitian ini dapat menambah ilmu pengetahuan terutama dalam bidang ilmu kedokteran farmakologi dan histopatologi.

1.4.2 Manfaat Praktisi

1. Bagi Pembaca

Menambah wawasan dan pengetahuan mengenai efek ekstrak etanol buah *Solanum torvum* Sw. terhadap luas pulau Langerhans pankreas tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) model diabetes melitus.

2. Bagi peneliti

Sebagai sarana untuk dilakukannya penelitian sehingga menambah pengetahuan peneliti.

3. Bagi Instansi

Penelitian ini diharapkan dapat menjadi salah satu sumber kepustakaan dan referensi yang bermanfaat bagi masyarakat.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Tumbuhan Takokak (*Solanum torvum* Sw.)

2.1.1 Morfologi

Solanum torvum adalah spesies tumbuhan yang tumbuh di daerah tropis Indonesia. Di Asia Selatan dan Asia Tenggara, buah *S. torvum* yang belum matang dimakan sebagai sayur atau lalap (Silalahi, 2019). Buah *S. torvum* merupakan buah beri bulat, dengan sekitar 8-18 buah per tangkai pembungaan. Buah berdiameter 0,8-1,5 cm, dengan perikarp halus, dengan warna biru kehijauan ketika buah masih muda dan berubah menjadi hijau tua kekuningan. Panjang tangkainya 1,2-2,5 cm, berdiameter 1-1,5 mm, berkayu, tegak, tidak berduri, dengan lobus kelopak buah tidak mengembang. Setiap buah mengandung sekitar 100-200 biji, dengan panjang 1,75-2,0 mm dan lebar 1,5-1,75 mm, reniform pipih, kekuningan pucat, permukaan berlubang halus, dan sel testa berliku-liku (Aubriot *et al.*, 2016).

Solanum torvum berbunga dan berbuah sepanjang tahun, dan tersebar luas di Semenanjung Malaya, dari Sumatera bagian Barat, kepulauan Maluku, Sulawesi, sampai kepulauan Talaud. *S. torvum* dapat ditemukan di berbagai jenis habitat, termasuk hutan terbuka, tepi hutan, dan area vegetasi yang mengalami degradasi. *S. torvum* dapat tumbuh dengan baik pada substrat yang bervariasi, sering kali pada batuan kapur atau batuan vulkanik di ketinggian 0–1600 m (Aubriot *et al.*, 2016).



Gambar 2.1 Tumbuhan Takokak (*S. torvum* Sw.)
(Silalahi, 2019; Musarella, 2020)

2.1.2 Taksonomi

Taksonomi *S. torvum* Sw. terdapat dalam Tabel 2.1 (Hariana, 2013).

Tabel 2.1 Taksonomi *S. torvum* Sw.

Taksonomi <i>S. torvum</i> Sw.	
Kingdom	Plantae
Subkingdom	Tracheobionta
Divisi	Magnoliophyta
Kelas	Magnoliopsida
Sub Kelas	Asteridae
Ordo	Solanales
Famili	Solanaceae
Genus	Solanum
Spesies	<i>Solanum torvum</i> Sw.

Sumber: (Hariana, 2013).

2.1.3 Kandungan dan Khasiat

Studi farmakologi pada buah *S. torvum* menunjukkan aktivitas anti diabetes, anti mikroba, antioksidan, antivirus, imunosekretori, analgesik, anti inflamasi, kardiovaskular, dan anti-agregasi trombosit (Gandhi *et al.*, 2011; Mohan *et al.*, 2009). Kandungan kimia yang terdapat pada buah tersebut antara lain isoflavonoid sulfat, glikosida steroid, klorogenon, neoklorogenon, derivat triakontana, oligoglikosida 22- β -ospirostanol, 26-O- β -glukosidase, rutin, asam kafeat, asam galat, katekin, pirogalol, dan metil kafeat (Kusirisin *et al.*, 2009; Mohan *et al.*, 2009; Takahashi *et al.*, 2010).

Rebusan buah *S. torvum* digunakan untuk pengobatan batuk serta pembesaran hati dan limpa (Kala, 2005). Ekstrak metanol buah dan daun *S. torvum* menunjukkan aktivitas anti mikroba spektrum luas (Chah *et al.*, 2000). Selain itu, antivirus isoflavonoid sulfat dan glikosida steroid juga diisolasi dari buah *S. torvum* (Arthan *et al.*, 2001). *S. torvum* menunjukkan aktivitas antioksidan dan kemampuan perbaikan DNA pada kerusakan DNA oksidatif yang disebabkan oleh radikal bebas (Abas *et al.*, 2006). Protein yang diisolasi dari ekstrak air biji *S. torvum* terbukti menjadi antioksidan yang efektif, bahkan pada dosis rendah (Sivapriya & Leela, 2007). Ekstrak air daun *S. torvum* juga menunjukkan sifat anti inflamasi dan analgesik yang kuat (Ndebia *et al.*, 2007).

Fitokimia buah *S. torvum* menunjukkan hasil positif untuk alkaloid, flavonoid, saponin, tanin, fenol, terpenoid, dan steroid (Chah *et al.*, 2000; Namani *et al.*, 2016; Karmakar *et al.*, 2015). Alkaloid adalah nitrogen yang mengandung berat molekul rendah, beragam, dan ditemukan pada bakteri, jamur, tumbuhan, dan hewan. Alkaloid memiliki kemampuan untuk menghambat pembentukan radikal bebas melalui penghambatan aktivitas atau ekspresi enzim penghasil radikal bebas atau dengan meningkatkan aktivitas dan ekspresi enzim yang berfungsi untuk produksi antioksidan (Adhikari, 2021).

Alkaloid juga menghambat *advanced glycation end products* (AGEs) melalui beberapa mekanisme berbeda seperti degradasi produk, melindungi gugus amino, menghilangkan atau mengurangi gugus karbonil aktif, dan menyeimbangkan *reactive oxygen species* (ROS) (Adhikari, 2021). Alkaloid terbukti meningkatkan proses diferensiasi dan regenerasi sel β pankreas pada tikus dengan diabetes melitus (Oh, 2015).

Flavonoid merupakan suatu senyawa golongan besar yang terdapat pada tumbuhan dan mengandung sejumlah gugus hidroksil fenolik yang melekat pada struktur cincin dan memiliki aktivitas antioksidan (Rice-Evans *et al.*, 1996). Pemberian flavonoid pada tikus diabetes dapat menurunkan kadar glukosa darah dan meregenerasi pankreas pada defisiensi insulin dan menekan apoptosis sel β (Rakhmat *et al.*, 2021). Kandungan flavonoid yang terdapat pada buah *S. torvum* yaitu kuersetin, rutin, dan katekin yang memiliki aktivitas antioksidan (Gandhi *et al.*, 2011; Ramamurthy *et al.*, 2012).

Kuersetin mencegah cedera oksidan dan kematian sel melalui beberapa mekanisme, seperti menangkap radikal oksigen, melindungi sel terhadap peroksidasi lipid, dan mengikat ion logam (Coskun *et al.*, 2005). Rutin mengandung banyak substitusi OH dan memiliki efek yang besar dalam menangkal radikal bebas. Rutin mempunyai kecenderungan untuk memberikan elektron pada radikal bebas, mengubahnya menjadi zat antara radikal yang lebih stabil dan menghambat reaksi radikal bebas lebih lanjut (Ghorbani, 2017). Katekin memiliki aktivitas antioksidan dengan menyumbangkan hidrogen dan menangkap radikal bebas secara *in vivo* dan *in vitro* (Samarghandian *et al.*, 2017).

Saponin merupakan senyawa alami yang ditemukan pada tumbuhan dan memiliki beragam kegunaan, salah satunya sebagai antioksidan. Saponin mengaktifkan dan meningkatkan ekspresi enzim antioksidan NRF2, yang mengurangi stres oksidatif dalam sel. NRF2 merupakan pengatur potensial resistensi sel terhadap oksidan, dan menunjukkan berbagai efek perlindungan sel terhadap berbagai toksisitas dan penyakit kronis yang terkait dengan stres oksidatif (Khan *et al.*, 2022). Ekstrak saponin memiliki kemampuan antioksidan dan menangkal radikal bebas sehingga dapat menjadi sumber antioksidan alami yang

potensial dan sangat penting sebagai agen terapeutik dalam mencegah atau memperlambat perkembangan diabetes (El Barky *et al.*, 2017).

Tanin merupakan polifenol yang banyak terdapat pada tumbuhan darat dan beberapa tumbuhan laut. Senyawa tanin memiliki gugus OH yang atom hidrogennya dapat didonorkan ke radikal bebas sehingga menjadi senyawa yang non radikal (DPPH-H) (Hasan *et al.*, 2022). Kemampuan menangkap radikal bebas bergantung pada jumlah dan derajat polimerisasi gugus hidroksil. Semakin banyak gugus hidroksil dalam tanin tumbuhan, semakin mudah teroksidasi. Dengan demikian, tanin memiliki aktivitas antioksidan yang lebih tinggi (Tong *et al.*, 2022).

Senyawa fenolik merupakan metabolit sekunder yang paling banyak terdapat di dalam tumbuhan dan merupakan kelompok utama yang menentukan sifat antioksidan suatu tumbuhan. Jumlah senyawa fenolik yang ada pada tumbuhan dipengaruhi oleh genotipe, metode penyimpanan, dan kondisi lingkungan. Fenolik mampu menangkap ROS karena sifatnya yang menyumbangkan elektron (Namani *et al.*, 2016). Kandungan fenolik yang terdapat di dalam buah *S. torvum* yaitu rutin, asam kafeat, asam galat, pirogalol, dan katekin (Gandhi *et al.*, 2011).

Terpenoid dapat merangsang sel beta pankreas untuk meningkatkan sekresi insulin dengan cara menghambat ekspresi sintesis oksida nitrat. Selain itu, terpenoid juga efektif dalam memperbaiki stres oksidatif dengan menghambat enzim aldosa reduktase dan pembentukan AGEs sehingga efektif dalam pengelolaan diabetes dan komplikasinya (Singh *et al.*, 2013). Terpenoid juga bekerja sebagai antioksidan dengan menangkap langsung ROS dan memodulasi sistem antioksidan endogen tubuh (González-Burgos & Gómez-Serranillos, 2012).

Steroid berperan sebagai antioksidan dengan mekanisme kerja antioksidan primer, yaitu dapat mengurangi pembentukan radikal bebas baru dengan cara memutus reaksi berantai dan mengubahnya menjadi produk yang lebih stabil (Krisna *et al.*, 2014). Steroid dapat mendonasikan satu atau lebih elektron kepada senyawa pro oksidan, kemudian mengubah senyawa oksidan menjadi senyawa yang lebih stabil (Vanessa *et al.*, 2023).

2.2 Diabetes Melitus

Diabetes adalah sekelompok penyakit metabolik yang ditandai dengan hiperglikemia yang diakibatkan kelainan sekresi insulin, kerja insulin, atau keduanya. Hiperglikemia kronis pada diabetes dapat menyebabkan kerusakan jangka panjang, disfungsi, dan kegagalan berbagai organ, terutama mata, ginjal, saraf, jantung, dan pembuluh darah. Diabetes melibatkan beberapa proses patogenik, mulai dari kerusakan autoimun pada sel pankreas yang mengakibatkan defisiensi insulin hingga kelainan yang mengakibatkan resistensi terhadap kerja insulin (ADA, 2014).

Kelainan metabolisme karbohidrat, lemak, dan protein pada diabetes diakibatkan kurangnya kerja insulin pada jaringan target. Defisiensi insulin diakibatkan oleh sekresi insulin yang rendah atau respons jaringan yang menurun terhadap insulin. Gangguan sekresi insulin dan kelainan kerja insulin sering terjadi bersamaan pada pasien yang sama, dan bisa menyulitkan identifikasi penyebab utama hiperglikemia. Gejala hiperglikemia berat meliputi poliuria, polidipsia, penurunan berat badan, kadang disertai polifagia, dan penglihatan kabur. Gangguan pertumbuhan dan kerentanan terhadap infeksi tertentu juga dapat menyertai hiperglikemia kronis (ADA, 2014).

Konsekuensi akut dan mengancam jiwa dari diabetes yang tidak terkontrol adalah hiperglikemia dengan ketoasidosis atau sindrom hiperosmolar

nonketotik. Komplikasi diabetes jangka panjang meliputi retinopati dengan potensi kehilangan penglihatan; nefropati yang menyebabkan gagal ginjal; neuropati perifer dengan risiko ulkus kaki, amputasi, dan sendi Charcot; dan neuropati otonom yang menyebabkan gejala gastrointestinal, genitourinari, dan kardiovaskular serta disfungsi seksual. Pasien dengan diabetes mempunyai peningkatan insiden penyakit jantung aterosklerotik, arteri perifer, dan serebrovaskular. Hipertensi dan kelainan metabolisme lipoprotein sering ditemukan pada penderita diabetes (ADA, 2014).

2.2.1 Klasifikasi

Klasifikasi diabetes melitus terdapat dalam Tabel 2.2 (Kemenkes RI, 2020).

Tabel 2.2 Klasifikasi Diabetes Melitus

Klasifikasi	Keterangan
Diabetes melitus tipe 1	Destruksi sel β , umumnya menjurus ke defisiensi insulin absolut Autoimun Idiopatik
Diabetes melitus tipe 2	Disebabkan oleh resistensi insulin, namun dalam perjalanan penyakit dapat terjadi gangguan sekresi insulin yang progresif
Diabetes melitus tipe lain	Sindroma Diabetes Monogenik, seperti <i>maturity-onset diabetes of the young</i> (MODY) Gangguan pada kelenjar eksokrin pankreas misalnya fibrosis kistik, pankreatitis, dan lain-lain Endokrinopati Diabetes karena obat atau zat kimia misalnya glukokortikoid, obat antiretroviral (ARV) untuk pasien AIDS, pasca transplantasi organ Infeksi Sebab imunologi yang jarang Sindrom genetik lain yang berkaitan dengan DM
Diabetes melitus gestasional	Diabetes melitus yang didiagnosis pada saat trimester kedua atau ketiga kehamilan, dan tidak diketahui sebelum hamil

Sumber: (Kemenkes RI, 2020).

2.2.2 Patofisiologi

DM tipe-1 adalah kelainan sistemik akibat terjadinya gangguan metabolisme glukosa yang ditandai oleh hiperglikemia kronik. Keadaan ini disebabkan oleh kerusakan sel β pankreas baik oleh proses autoimun maupun idiopatik sehingga produksi insulin berkurang bahkan terhenti. Sekresi insulin yang rendah mengakibatkan gangguan pada metabolisme karbohidrat, lemak, dan protein. Autoantibodi yang berkaitan dengan diabetes adalah *glutamicacid decarboxylase 65 autoantibodies* (GAD), *tyrosine phosphatase-like insulinoma antigen 2* (IA2), *insulin autoantibodies* (IAA), dan *β -cell-specific zinc transporter 8 autoantibodies* (ZnT8). Ditemukannya satu atau lebih dari autoantibodi ini membantu konfirmasi diagnosis DM tipe-1 (IDAI, 2015).

Pada DM tipe-2, terjadi gangguan fungsi umpan balik antara kerja insulin dan sekresi insulin sehingga menyebabkan kadar glukosa darah tinggi secara tidak normal. Dalam kasus disfungsi sel β , sekresi insulin berkurang, sehingga membatasi kapasitas tubuh untuk mempertahankan kadar glukosa fisiologis. Di sisi lain, resistensi insulin menyebabkan peningkatan produksi glukosa di hati dan penurunan penyerapan glukosa baik di otot, hati, dan jaringan adiposa (Galicia-Garcia *et al.*, 2020).

Hiperglikemia memicu aktivasi beberapa jalur sinyal dan menyebabkan sel menjadi rentan terhadap nekroptosis, apoptosis, dan/atau nekrosis. Pada komplikasi diabetes, terjadi peningkatan ROS dan stres oksidatif, yang menyebabkan kematian sel melalui beberapa mekanisme, dan akhirnya menyebabkan kerusakan jaringan. Komplikasi diabetes yang disebabkan oleh hiperglikemia disebabkan oleh ketidakseimbangan ROS, yang menyebabkan stres oksidatif dan kematian sel (Volpe *et al.*, 2018).

Peningkatan produksi ROS menyebabkan stres oksidatif, sehingga terjadi beberapa perubahan seluler. Glukosa tinggi akut atau kronis pada diabetes meningkatkan produksi ROS dan mengaktifkan apoptosis pada sel β . Baik apoptosis maupun nekroptosis memiliki peran penting dalam perkembangan komplikasi diabetes dan dapat berujung pada cedera jaringan di jantung, retina, ginjal, dan sistem saraf (Volpe *et al.*, 2018). Pada sebagian besar penderita diabetes tahap awal terjadi kerusakan massa sel β atau pulau Langerhans yang menyebabkan perubahan jumlah dan ukuran pulau Langerhans (Guo *et al.*, 2023).

2.2.3 Diagnosis

Diagnosis DM ditegakkan atas dasar pemeriksaan kadar glukosa darah dan HbA1c dan tidak dapat ditegakkan atas dasar adanya glikosuria. Pemeriksaan glukosa darah yang dianjurkan adalah pemeriksaan glukosa secara enzimatik dengan bahan plasma darah vena. Pemantauan hasil pengobatan dapat dilakukan dengan glukometer. Kecurigaan adanya DM perlu dipikirkan apabila terdapat keluhan klasik DM seperti poliuria, polidipsia, polifagia, dan penurunan berat badan yang tidak dapat dijelaskan sebabnya ataupun keluhan lain seperti lemah badan, kesemutan, gatal, mata kabur, dan disfungsi ereksi pada pria, serta pruritus vulva pada wanita (PERKENI, 2021).

Diagnosis DM ditegakkan atas dasar pemeriksaan kadar glukosa darah dan HbA1c dengan kriteria pemeriksaan glukosa plasma puasa ≥ 126 mg/dL, dengan kondisi tidak ada asupan kalori minimal 8 jam, atau; pemeriksaan glukosa plasma ≥ 200 mg/dL 2-jam setelah Tes Toleransi Glukosa Oral (TTGO) dengan beban glukosa 75 gram, atau; pemeriksaan glukosa plasma sewaktu ≥ 200 mg/dL dengan keluhan klasik atau krisis hiperglikemia, atau; pemeriksaan HbA1c $\geq 6,5\%$ dengan menggunakan metode yang terstandarisasi oleh *National*

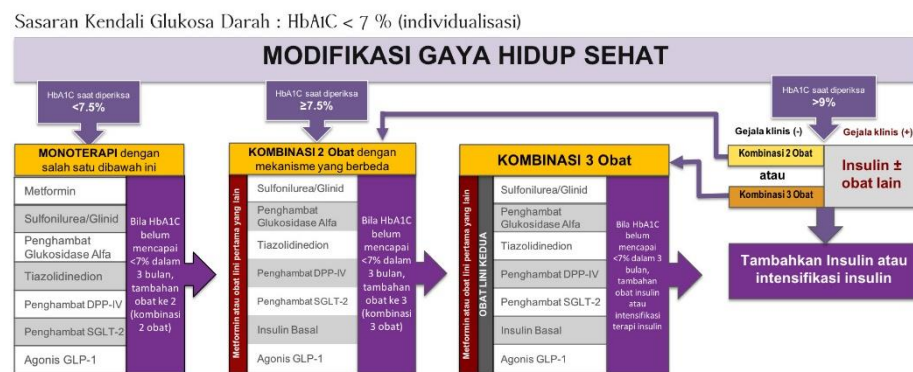
Glycohaemoglobin Standarization Program (NGSP) dan Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) assay (PERKENI, 2021).

2.2.4 Tata Laksana

Komponen pengelolaan DM tipe-1 meliputi pemberian insulin, pengaturan makan, olahraga, dan edukasi, yang didukung oleh pemantauan mandiri (*home monitoring*). Keseluruhan komponen berjalan secara terintegrasi untuk mendapatkan kontrol metabolik yang baik. Dari faktor penderita juga terdapat beberapa kendala pencapaian kontrol metabolik yang baik. Faktor pendidikan, sosioekonomi, dan kepercayaan merupakan beberapa faktor yang harus dipertimbangkan dalam pengelolaan penderita terutama dari segi edukasi (IDAI, 2015).

Insulin merupakan elemen utama kelangsungan hidup penderita DM tipe-1. Berdasarkan lama kerja, insulin terbagi menjadi insulin kerja cepat (*rapid acting*), insulin kerja pendek (*short acting/reguler*), insulin kerja menengah (*intermediate acting*), dan insulin kerja panjang (*long acting*). Jenis insulin yang digunakan harus disesuaikan dengan usia anak, aspek sosioekonomi, sosiokultural, dan faktor distribusi obat (IDAI, 2015).

Pada DM tipe-2, terapi farmakologis diberikan bersama dengan pengaturan makan dan latihan jasmani (gaya hidup sehat). Terapi farmakologis terdiri dari obat oral dan bentuk suntikan. Berdasarkan cara kerjanya, obat anti-hiperglikemia oral dibagi menjadi 6 golongan, yaitu pemacu sekresi insulin (sulfonilurea dan glinid), peningkatan sensitivitas terhadap insulin (metformin dan tiazolidinedion), penghambat alfa glukosidase (acarbose), penghambat enzim dipeptidil peptidase-4 (vildagliptin, linagliptin, sitagliptin, saxagliptin, dan alogliptin), dan penghambat enzim *sodium glucose co-transporter 2*. Obat antihiperglikemia suntik yaitu insulin, GLP-1 RA, dan kombinasi insulin dan GLP-1 RA (PERKENI, 2021).



Gambar 2.2 Algoritma Pengobatan DM Tipe-2 (PERKENI, 2021)

Pemilihan obat dan penentuan target pengobatan dilakukan dengan mempertimbangkan individualisasi dan pendekatan yang berpusat pada pasien (*patient centered approach*). Pertimbangan itu meliputi efek obat terhadap komorbiditas kardiovaskular dan renal, efektivitas penurunan glukosa darah, risiko hipoglikemia, efek terhadap peningkatan berat badan, biaya, risiko efek samping, ketersediaan, dan pilihan pasien. Dengan demikian, pemilihan harus didasarkan pada kebutuhan dan kepentingan pasien DM secara perorangan (individualisasi) (PERKENI, 2021).

2.3 Aloksan

Aloksan yang secara kimia dikenal dengan nama 5,5-dihidroksil pirimidin-2,4,6-trion merupakan senyawa organik, derivat urea, dan analog glukosa karsinogen dan sitotoksik. Senyawa tersebut memiliki rumus molekul $C_4H_2N_2O_4$ dengan massa molekul relatif sebesar 142,06. Aloksan merupakan salah satu agen diabetogenik yang sering digunakan untuk menilai potensi anti diabetes senyawa murni dan ekstrak tumbuhan dalam penelitian yang melibatkan diabetes. Diantara agen diabetogenik lain yaitu ditizon, monosodium glutamat, tioglukosa emas, beban fruktosa tinggi, beban glukosa tinggi, dan serum anti-insulin; aloksan dan streptozotocin (STZ) merupakan

obat yang paling banyak digunakan dalam studi diabetes (Ighodaro *et al.*, 2017).

Aloksan merupakan senyawa yang sangat tidak stabil sehingga mudah mengalami siklus redoks. Adanya tiol intraseluler khususnya GSH menyebabkan aloksan mengalami reaksi siklik terus menerus untuk menghasilkan ROS seperti anion radikal superoksida (O_2^-) dan radikal hidroksil (OH) melalui autooksidasi dari produk reduksinya, yaitu asam dialurat. Prosesnya melibatkan reduksi aloksan menjadi asam dialurat dan reoksidasi asam dialurat menjadi aloksan. Reoksidasi aloksan menjadi asam dialurat menyebabkan pelepasan radikal aloksan yang dengan adanya oksigen menghasilkan O_2 . Setelah itu, O_2 didismutasikan menjadi H_2O_2 yang relatif tidak berbahaya oleh superoksida dismutase (SOD), suatu enzim antioksidan yang terdapat hampir di semua jaringan (Ighodaro *et al.*, 2017).

Enzim katalase diperlukan untuk mencegah akumulasi H_2O_2 dan konversinya menjadi radikal hidroksil. Namun, aktivitas katalase di pankreas sangat rendah sehingga H_2O_2 terakumulasi dan diubah menjadi radikal hidroksil yang sangat reaktif melalui reaksi Fenton. Radikal hidroksil merupakan radikal paling berbahaya di dalam sel dan menjadi penyebab utama toksisitas sel β dan diabetogenesis aloksan. Aloksan yang diserap oleh sel β pankreas secara maksimal menyebabkan toksisitasnya meningkat melalui ROS, menyebabkan pecahnya granula dan sel sekretorik membran sel β (Ighodaro *et al.*, 2017). Aloksan menyebabkan nekrosis selektif pada sel β pulau pankreas (Rohilla & Ali, 2012).

Kerusakan sel β pulau pankreas menurunkan kualitas dan kuantitas insulin yang diproduksi oleh sel-sel tersebut. Defisiensi insulin menyebabkan peningkatan produksi glukosa oleh hepar dan penurunan penggunaan glukosa perifer, yang menyebabkan hiperglikemia (Gaglia *et al.*, 2004). Fase hiperglikemik diabetik permanen terjadi antara 24 dan 48 jam setelah pemberian aloksan, yang ditandai dengan degranulasi total dan hilangnya

integritas struktural sel β yang menyebabkan perubahan jumlah dan ukuran pulau Langerhans (Ighodaro *et al.*, 2017; Guo *et al.*, 2023).

2.4 Tikus putih (*Rattus norvegicus*)

Tikus *Rattus norvegicus* (*R. norvegicus*) berbentuk panjang dan ramping dengan ekor tidak berbulu yang panjangnya mungkin mencapai 85% dari total tubuhnya. Ekor tikus betina lebih panjang secara proporsional dibandingkan jantan. Tingkat pertumbuhan dan waktu pematangan tikus bervariasi berdasarkan *strain*. Berat badan tikus sangat bervariasi, tidak hanya tergantung pada usia tetapi juga tergantung pada *stok*, *strain*, dan sumber tikus. Biasanya tikus dewasa memiliki berat tidak lebih dari 500 g hingga 600 g (Suckow *et al.*, 2006). Penggunaan tikus laboratorium (*R. norvegicus*) dalam penelitian terus meningkat karena siklus hidupnya yang pendek, biaya pembelian yang murah, perawatan yang mudah dalam ruang terbatas, dan ketersediaan *database* besar tentang karakteristiknya yang berguna dalam interpretasi data hewan yang relevan untuk manusia (Said & Abiola, 2014).



Gambar 2.3 *R. norvegicus*
(Liss *et al.*, 2015)

2.4.1 Taksonomi

Taksonomi *R. norvegicus* terdapat dalam Tabel 2.3 (Suckow *et al.*, 2006).

Tabel 2.3 Taksonomi *R. norvegicus*

Taksonomi <i>R. norvegicus</i>	
Kingdom	Animalia
Filum	Chordata
Kelas	Mammalia
Sub Kelas	Theria
Ordo	Rodentia
Famili	Muridae
Genus	Rattus
Spesies	<i>Rattus norvegicus</i>

Sumber: (Suckow *et al.*, 2006).

2.5 Pankreas

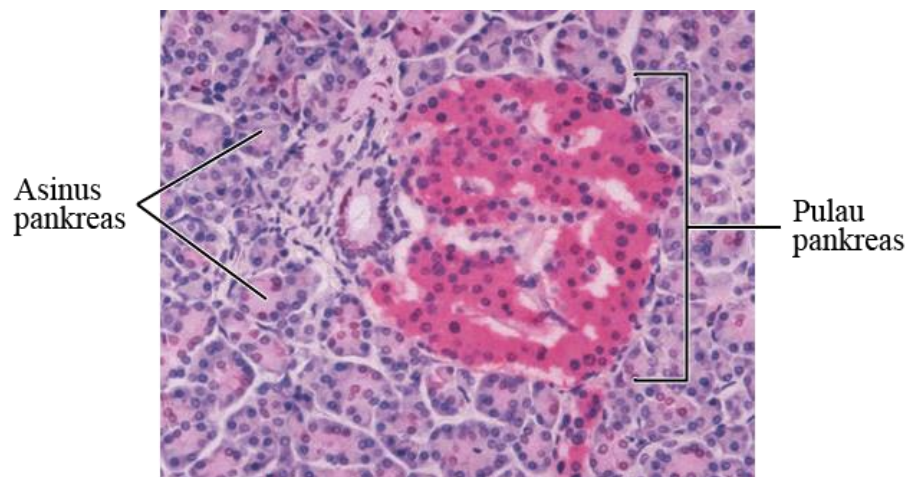
Pankreas merupakan organ yang memanjang dan terletak pada epigastrium dan kuadran kiri atas. Pankreas dapat dibagi menjadi caput, collum, corpus, dan cauda. Caput pancreatis berbentuk seperti cakram dan terletak di dalam bagian cekung duodenum. Sebagian dari caput meluas ke kiri di belakang vasa mesenterica superior dan dinamakan processus uncinatus. Collum pancreatis merupakan bagian pankreas yang mengecil dan menghubungkan caput dan corpus pancreatis. Bagian ini terletak di depan pangkal vena porta dan tempat dicabangkannya arteria mesenterica superior dari aorta. Corpus pancreatis berjalan ke atas dan kiri, menyilang garis tengah. Pada potongan melintang corpus berbentuk hampir segitiga. Cauda pancreatis berjalan ke depan di dalam ligamentum lienorenale dan berhubungan dengan hilus lienalis (Snell, 2008).

Pankreas terdiri dari jaringan eksokrin dan endokrin. Bagian eksokrin mengeluarkan larutan encer, basa, dan enzim pencernaan melalui saluran pankreas ke dalam lumen saluran pencernaan. Terdapat sekitar satu juta kelompok atau “pulau” sel endokrin yang dikenal sebagai pulau Langerhans yang tersebar di seluruh pankreas di antara sel-sel eksokrin. Pulau-pulau kecil tersebut membentuk sekitar 1% hingga 2% dari total massa pankreas. Sel

endokrin yang terdapat pada pankreas yaitu: sel β (beta), yang secara bersamaan menyekresi insulin dan amylin; sel α (alfa), yang menghasilkan hormon glukagon; sel delta atau sel D, sebagai tempat sintesis somatostatin pankreas; sel gamma atau sel F, yang mensekresi polipeptida pankreas; dan sel epsilon, yang melepaskan ghrelin (Sherwood, 2016).

2.5.1 Histologi Pankreas

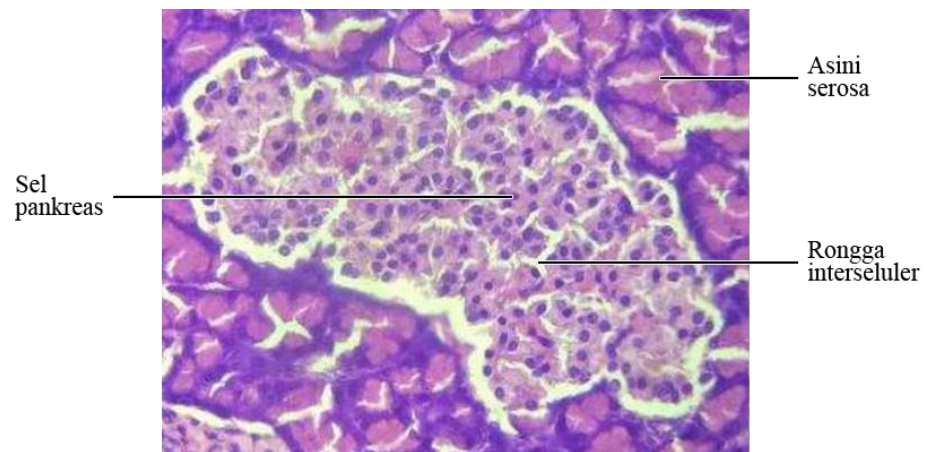
Pankreas memiliki komponen eksokrin dan endokrin. Komponen eksokrin membentuk sebagian besar pankreas dan terdiri dari asinus serosa sekretori yang rapat dan sel-sel zimogenik yang tersusun menjadi lobulus-lobulus kecil. Lobulus-lobulus tersebut dikelilingi oleh septa jaringan ikat intralobular dan interlobular tipis yang mengandung pembuluh darah, duktus interlobular, saraf, dan kadang-kadang, reseptor sensorik yang disebut korpuskula Pacinian. Di dalam asinus serosa terdapat pulau-pulau pankreas yang terisolasi (pulau Langerhans). Pulau-pulau pankreas mewakili bagian endokrin dan merupakan ciri khas pankreas (Eroschenko, 2005).



Gambar 2.4 Histologi Pankreas Manusia
(Mescher, 2018)

Setiap asinus pankreas terdiri dari sel-sel zimogenik berbentuk piramida yang mengelilingi lumen kecil di tengahnya. Saluran ekskresi dari setiap asinus adalah sel-sel sentroasinar pucat di dalam luminanya.

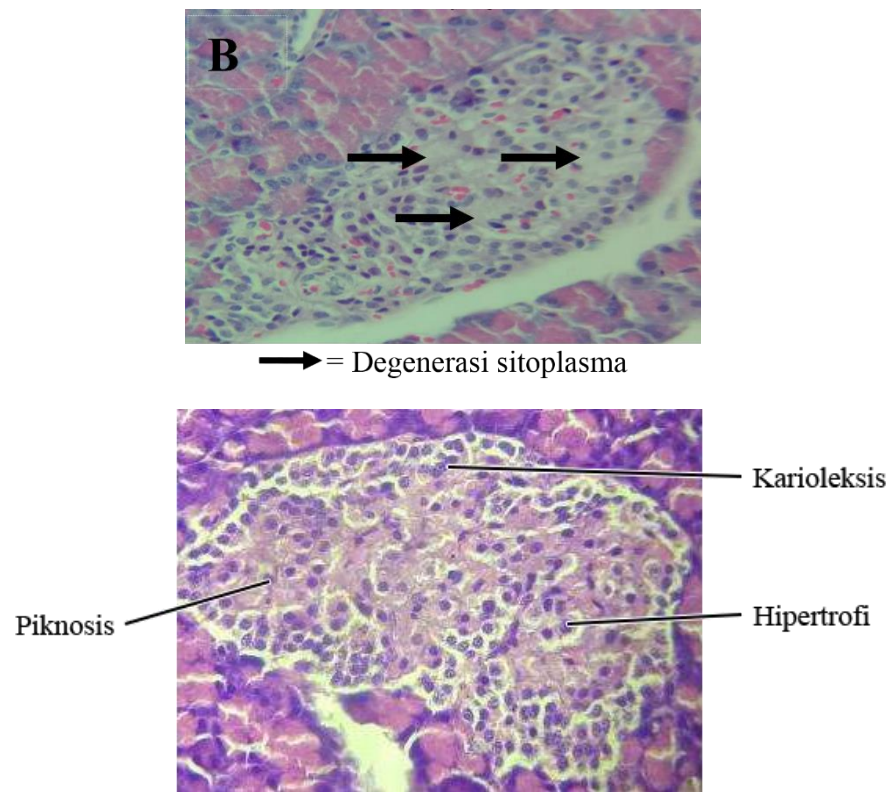
Produk-produk sekretori meninggalkan asinus melalui duktus interkalaris (intralobular) yang merupakan lumina kecil yang dilapisi dengan epitel kuboid rendah. Sel-sel sentroasinar berkesinambungan dengan epitel duktus interkalaris. Duktus interkalaris mengalirkan darah ke duktus interlobularis yang terletak di septa jaringan ikat interlobularis. Duktus interlobularis dilapisi oleh epitel kuboid selapis yang menjadi lebih tinggi dan berlapis-lapis dalam duktus yang lebih besar. Pulau pankreas dibatasi dari jaringan asinus eksokrin di sekitarnya oleh lapisan tipis serat retikuler (Eroschenko, 2005).



Gambar 2.5 Histologi Pankreas Tikus
(Setiadi *et al.*, 2020)

2.5.2 Histopatologi Pankreas

Lesi di pankreas akibat diabetes melitus tidak tetap dan jarang memiliki nilai diagnostik. Perubahan yang dapat terlihat yaitu: pengurangan jumlah dan ukuran pulau Langerhans; infiltrasi leukosit pada pulau Langerhans, yang terutama terdiri atas sel mononukleus (limfosit dan makrofag); penggantian pulau Langerhans oleh amiloid pada diabetes tipe 2 yang berlangsung lama; dan peningkatan jumlah dan ukuran pulau Langerhans, yang merupakan ciri khusus bayi baru lahir non-diabetik yang lahir dari ibu diabetik (Kumar *et al.*, 2013).



Gambar 2.6 Histopatologi Pankreas Tikus
(Irwan *et al.*, 2017; Setiadi *et al.*, 2020)

Pada penelitian yang dilakukan oleh Irwan *et al.* (2017) dan Setiadi *et al.* (2020), tampak pada Gambar 2.6 terdapat adanya degenerasi sitoplasma, nekrosis sel yang ditandai dengan piknosis dan karioleksis, dan hipertrofi sel pulau pankreas. Induksi aloksan secara intraperitoneal pada tikus putih menyebabkan terjadinya degenerasi sitoplasma, piknosis, karioleksis, dan nekrosis sel pulau pankreas (Setiadi *et al.*, 2020; Walean *et al.*, 2020; Ujowundu *et al.*, 2022; Hashim & Ayuba, 2022).

Degenerasi merupakan tanda awal kerusakan akibat toksin yang bersifat sementara (reversibel) dan sel masih dapat pulih atau normal kembali apabila paparan toksin dihentikan. Degenerasi parenkimatosus adalah degenerasi yang paling ringan derajatnya, yang ditandai dengan pembengkakan dan kekeruhan sitoplasma akibat protein yang mengendap. Degenerasi parenkimatosus juga dinamakan degenerasi keruh, degenerasi albuminosa, dan *cloudy swelling*. Kerusakan sel

menyebabkan oksidasi sel terganggu, sehingga proses eliminasi air menjadi terganggu. Akibatnya, terjadi penimbunan air di dalam sel (Budiman & Aliza, 2017).

Degenerasi hidropik merupakan kelainan sel endokrin yang mengenai struktur dalam sel yang menyebabkan pengurangan jumlah massa sel dan susunan sel endokrin menjadi tidak teratur, menjadi lebih kecil, bahkan ada yang hancur dan menghilang (Nuralifah *et al.*, 2022). Gambaran mikroskopisnya menunjukkan vakuol kecil jernih dalam sitoplasma, yang menandakan segmen retikulum endoplasma (RE) yang melebar dan terlepas. Degenerasi hidropik disebut juga degenerasi vakuolar dan bersifat reversibel (Kumar *et al.*, 2013).

Kematian sel dapat dilihat pada nukleusnya yang terbagi menjadi tiga yaitu piknosis, karioreksis, dan kariolisis (Kumar *et al.*, 2013). Piknosis merupakan proses penyusutan kromatin dan nukleus, yang dapat terjadi baik pada apoptosis maupun nekrosis. Karioreksis mengacu pada fragmentasi seluruh nukleus dan pembelahan kromatin, fragmentasi kromatin ini akhirnya berkumpul menjadi badan apoptosis. Kariolisis adalah proses degradasi dan pencernaan kromatin akibat pembelahan nukleus secara acak, yang terjadi pada nekrosis (Liu *et al.*, 2022).

Nekrosis merupakan jenis kematian sel yang dihubungkan dengan hilangnya integritas membran dan bocornya isi sel sehingga terjadi kerusakan sel, terutama akibat pengaruh enzim yang merusak sel yang mengalami jejas fatal. Isi sel yang bocor keluar akan mengakibatkan reaksi lokal pejamu yang disebut radang yang merupakan upaya untuk menghilangkan sel yang mati dan memulai proses perbaikan (Kumar *et al.*, 2013). Nekrosis ditandai oleh adanya ruang-ruang kosong pada pulau Langerhans (Nuralifah *et al.*, 2022).

2.6 Kerangka Penelitian

2.6.1 Narasi Kerangka Teori

Aloksan merupakan senyawa yang sangat tidak stabil sehingga mudah mengalami siklus redoks. Adanya tiol intraseluler khususnya GSH menyebabkan aloksan mengalami reaksi siklik terus menerus untuk menghasilkan ROS seperti anion radikal superoksida (O_2^-) dan radikal hidroksil (OH) melalui autooksidasi dari produk reduksinya, yaitu asam dialurat. Prosesnya melibatkan reduksi aloksan menjadi asam dialurat dan reoksidasi asam dialurat menjadi aloksan. Reoksidasi aloksan menjadi asam dialurat menyebabkan pelepasan radikal aloksan yang dengan adanya oksigen menghasilkan O_2^- . Setelah itu, O_2^- didismutasikan menjadi H_2O_2 yang relatif tidak berbahaya oleh superoksida dismutase (SOD), suatu enzim antioksidan yang terdapat hampir di semua jaringan (Ighodaro *et al.*, 2017).

Enzim katalase diperlukan untuk mencegah akumulasi H_2O_2 dan konversinya menjadi radikal hidroksil. Namun, aktivitas katalase di pankreas sangat rendah sehingga H_2O_2 terakumulasi dan diubah menjadi radikal hidroksil yang sangat reaktif melalui reaksi Fenton. Radikal hidroksil merupakan radikal paling berbahaya di dalam sel dan menjadi penyebab utama toksisitas sel β dan diabetogenisitas aloksan. Aloksan yang diserap oleh sel β pankreas secara maksimal menyebabkan toksisitasnya meningkat melalui ROS, menyebabkan pecahnya granula dan sel sekretorik membran sel β (Ighodaro *et al.*, 2017). Aloksan menyebabkan nekrosis selektif pada sel β pulau pankreas (Rohilla & Ali, 2012).

Kerusakan sel β pulau pankreas menurunkan kualitas dan kuantitas insulin yang diproduksi oleh sel-sel tersebut. Defisiensi insulin menyebabkan peningkatan produksi glukosa oleh hepar dan penurunan penggunaan glukosa perifer, yang menyebabkan hiperglikemia (Gaglia *et al.*, 2004). Fase hiperglikemik diabetik permanen terjadi antara 24

dan 48 jam setelah pemberian aloksan, yang ditandai dengan degranulasi total dan hilangnya integritas struktural sel β yang menyebabkan perubahan jumlah dan ukuran pulau Langerhans (Ighodaro *et al.*, 2017; Guo *et al.*, 2023). Induksi aloksan secara intraperitoneal pada tikus putih menyebabkan terjadinya degenerasi sitoplasma, piknosis, karioleksis, dan nekrosis sel pulau pankreas (Setiadi *et al.*, 2020; Walean *et al.*, 2020; Ujowundu *et al.*, 2022; Hashim & Ayuba, 2022).

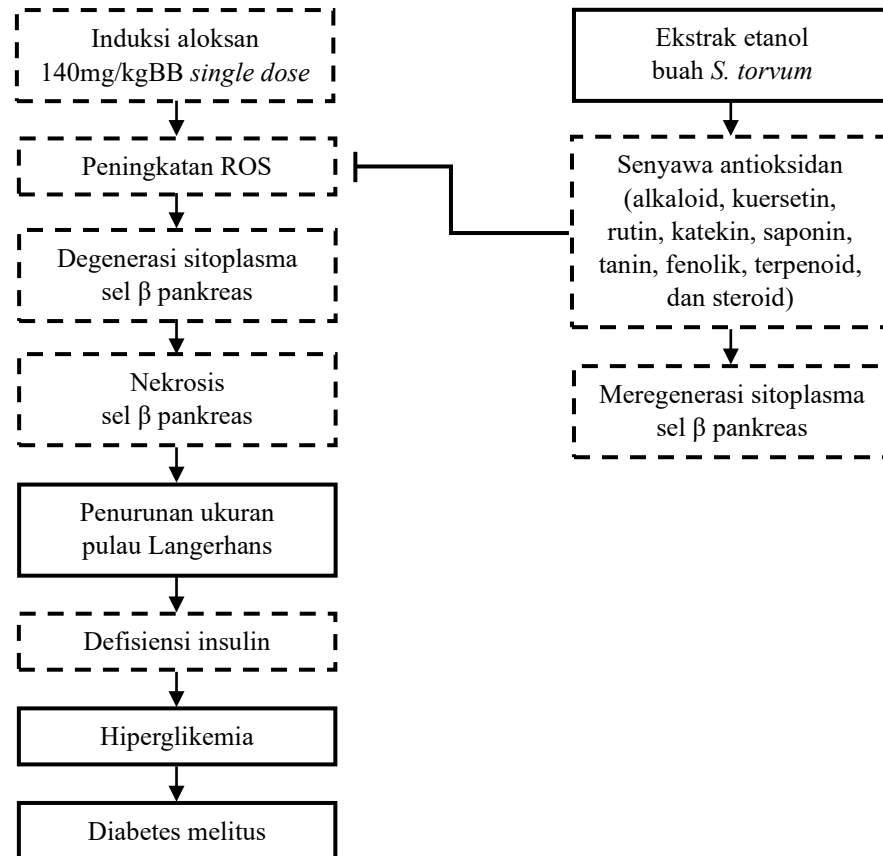
Fitokimia buah *S. torvum* menunjukkan hasil positif untuk alkaloid, flavonoid, saponin, tanin, fenol, terpenoid, dan steroid (Chah *et al.*, 2000; Namani *et al.*, 2016; Karmakar *et al.*, 2015). Alkaloid memiliki kemampuan untuk menghambat pembentukan radikal bebas melalui penghambatan aktivitas atau ekspresi enzim penghasil radikal bebas atau dengan meningkatkan aktivitas dan ekspresi enzim yang berfungsi untuk produksi antioksidan. Selain itu, alkaloid juga menghambat *advanced glycation end products* (AGEs) melalui beberapa mekanisme berbeda seperti degradasi produk, melindungi gugus amino, menghilangkan atau mengurangi gugus karbonil aktif, dan menyeimbangkan ROS (Adhikari, 2021). Alkaloid terbukti meningkatkan proses diferensiasi dan regenerasi sel β pankreas pada tikus dengan diabetes melitus (Oh, 2015).

Pemberian flavonoid pada tikus diabetes dapat menurunkan kadar glukosa darah dan meregenerasi pankreas pada defisiensi insulin dan menekan apoptosis sel β (Rakhmat *et al.*, 2021). Kandungan flavonoid yang terdapat pada buah *S. torvum* yaitu kuersetin, rutin, dan katekin (Gandhi *et al.*, 2011; Ramamurthy *et al.*, 2012). Kuersetin mencegah cedera oksidan dan kematian sel dengan cara menangkap radikal oksigen, melindungi sel terhadap peroksidasi lipid, dan mengikat ion logam (Coskun *et al.*, 2005). Rutin mempunyai kecenderungan untuk memberikan elektron pada radikal bebas, mengubahnya menjadi zat

antara radikal yang lebih stabil dan menghambat reaksi radikal bebas lebih lanjut (Ghorbani, 2017). Katekin menangkap radikal bebas dengan menyumbangkan hidrogen secara *in vivo* dan *in vitro* (Samarghandian *et al.*, 2017).

Saponin mengaktifkan dan meningkatkan ekspresi enzim antioksidan NRF2, yang mengurangi stres oksidatif dalam sel (Khan *et al.*, 2022). Tanin memiliki gugus OH yang atom hidrogennya dapat didonorkan ke radikal bebas sehingga menjadi senyawa yang non radikal (DPPH-H) (Hasan *et al.*, 2022). Fenolik mampu menangkap ROS karena sifatnya yang menyumbangkan elektron (Namani *et al.*, 2016). Terpenoid bekerja sebagai antioksidan dengan menangkap langsung ROS dan memodulasi sistem antioksidan endogen tubuh (González-Burgos & Gómez-Serranillos, 2012). Steroid dapat mengurangi pembentukan radikal bebas baru dengan cara memutus reaksi berantai dan mengubahnya menjadi produk yang lebih stabil (Krisna *et al.*, 2014).

2.6.2 Bagan Kerangka Teori



Keterangan:



Gambar 2.7 Kerangka Teori

(Ighodaro *et al.*, 2017; Rohilla & Ali, 2012; Gaglia *et al.*, 2004; Guo *et al.*, 2023; Setiadi *et al.*, 2020; Walean *et al.*, 2020; Ujowundu *et al.*, 2022; Hashim & Ayuba, 2022; Chah *et al.*, 2000; Namani *et al.*, 2016; Karmakar *et al.*, 2015; Adhikari, 2021; Oh, 2015; Rakhmat *et al.*, 2021; Gandhi *et al.*, 2011; Ramamurthy *et al.*, 2012; Coskun *et al.*, 2005; Ghorbani, 2017; Samarghandian *et al.*, 2017; Khan *et al.*, 2022; Hasan *et al.*, 2022; González-Burgos & Gómez-Serranillos, 2012; Krisna *et al.*, 2014)

2.6.3 Kerangka Konsep



Keterangan:

: Variabel independen

: Variabel dependen

Gambar 2.8 Kerangka Konsep

2.7 Hipotesis

2.7.1 Hipotesis H0

1. Tidak terdapat pengaruh dari pemberian ekstrak etanol buah *Solanum torvum* Sw. terhadap luas pulau Langerhans pankreas tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) model diabetes melitus.
2. Tidak terdapat pengaruh dari peningkatan dosis ekstrak etanol buah *Solanum torvum* Sw. terhadap luas pulau Langerhans pankreas tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) model diabetes melitus.

2.7.2 Hipotesis H1

1. Terdapat pengaruh dari pemberian ekstrak etanol buah *Solanum torvum* Sw. terhadap luas pulau Langerhans pankreas tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) model diabetes melitus.
2. Terdapat pengaruh dari peningkatan dosis ekstrak etanol buah *Solanum torvum* Sw. terhadap luas pulau Langerhans pankreas tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) model diabetes melitus.

BAB III

METODE PENELITIAN

3.1 Desain Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental laboratoris dengan metode rancangan acak terkontrol *Post Test Only Control Group Design*. Penelitian ini menggunakan 30 ekor tikus putih (*R. norvegicus*) dewasa jantan sebagai subjek penelitian yang secara teracak dibagi menjadi 5 kelompok.

3.2 Lokasi dan Waktu Penelitian

3.2.1 Lokasi Penelitian

Pembuatan ekstrak etanol buah *S. torvum* Sw., determinasi tumbuhan, dan uji fitokimia dilakukan di Laboratorium Botani Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Lampung. Pembuatan larutan aloksan dilakukan di Laboratorium Kimia Farmasi Analisa Fakultas Kedokteran Universitas Lampung. Perlakuan pada hewan coba dilakukan di Animal House Fakultas Kedokteran Universitas Lampung. Pembuatan preparat dilakukan di Laboratorium Patologi Anatomi Nafafri. Pengamatan preparat secara mikroskopis dilakukan di Laboratorium Histologi dan Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Lampung.

3.2.2 Waktu Penelitian

Penelitian ini dilaksanakan pada bulan September 2024 sampai dengan Desember 2024.

3.3 Populasi dan Sampel Penelitian

3.3.1 Populasi Penelitian

Penelitian ini menggunakan populasi tikus putih (*R. norvegicus*) berjenis kelamin jantan dengan kriteria galur *Sprague-Dawley* berusia 3-4 bulan dan berat badan 170-200 gram.

3.3.2 Sampel Penelitian

Pengambilan sampel dilakukan dengan menggunakan teknik *simple random sampling*. Untuk menghitung besar sampel menggunakan rumus Federer, yaitu

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

Keterangan :

Nilai t : jumlah perlakuan selama penelitian

Nilai n : jumlah pengulangan setiap kelompok perlakuan

Dari rumus di atas dapat dihitung besar sampel sebagai berikut:

$t = 5$, sehingga:

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

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

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

$$4n - 4 \geq 15$$

$$4n \geq 19$$

$$n \geq 4,75$$

$$n \geq 5$$

Berdasarkan rumus di atas, maka jumlah sampel minimal pada tiap kelompok adalah 5 ekor tikus.

Koreksi subjek penelitian dilakukan untuk mengantisipasi terjadinya *drop out* selama proses penelitian dengan menggunakan rumus sebagai berikut:

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

Keterangan:

Nilai N: jumlah sampel koreksi

Nilai n: jumlah sampel awal

Nilai f: perkiraan proporsi drop out sebesar 10%

$$N = \frac{5}{1 - 10\%}$$

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

$$N = \frac{5}{1 - 0,9}$$

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

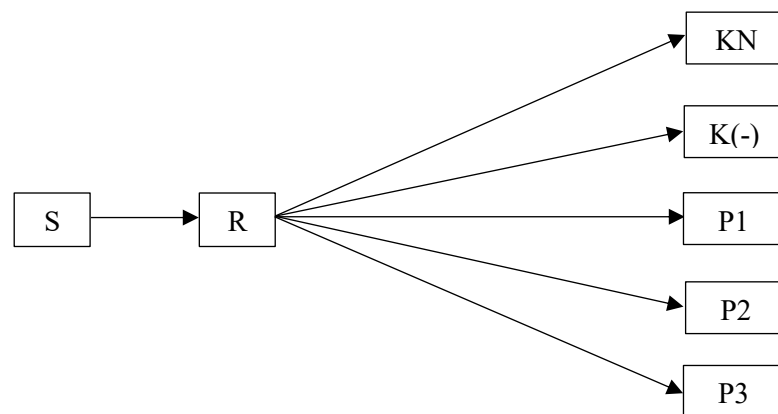
$$N = 5,56$$

$$N = 6$$

Berdasarkan rumus di atas, maka jumlah sampel yang digunakan pada setiap kelompok adalah 6 ekor tikus putih jantan. Sehingga jumlah sampel yang dibutuhkan dalam penelitian ini adalah 30 ekor tikus putih jantan.

3.4 Kelompok Perlakuan

Tikus ditempatkan ke dalam 5 kelompok percobaan secara acak dengan perlakuan yang terdapat pada Gambar 3.1.



Gambar 3.1 Kelompok Perlakuan

- S = Sampel
- R = Randomisasi
- K = Kontrol
- P = Perlakuan
- KN = Kontrol normal sebagai pembanding tikus yang mendapat diet standar tanpa induksi aloksan dan pemberian ekstrak etanol buah takokak.
- K(-) = Kontrol negatif sebagai pembanding tikus yang mendapat diet standar dan diinduksi aloksan 140 mg/KgBB pada hari ke-1, tanpa pemberian ekstrak etanol buah takokak.
- P1 = Tikus dengan diet standar dan diinduksi aloksan 140 mg/KgBB pada hari ke-1, kemudian diberi ekstrak etanol buah takokak 100 mg/kgBB pada hari ke-4 hingga hari ke-31.
- P2 = Tikus dengan diet standar dan diinduksi aloksan 140 mg/KgBB pada hari ke-1, kemudian diberi ekstrak etanol buah takokak 200 mg/kgBB pada hari ke-4 hingga hari ke-31.
- P3 = Tikus dengan diet standar dan diinduksi aloksan 140 mg/KgBB pada hari ke-1, kemudian diberi ekstrak etanol buah takokak 400 mg/kgBB pada hari ke-4 hingga hari ke-31.

3.5 Kriteria Sampel

3.5.1 Kriteria Inklusi

- a. Tikus putih (*R. norvegicus*) jantan galur *Sprague-Dawley*
- b. Sehat (gerak aktif, rambut tidak kusam, tidak agresif, dan tidak rontok/botak)
- c. Tingkah laku dan aktivitas normal serta tidak ada kelainan anatomi yang ditemukan
- d. Memiliki berat badan 170-200 gram
- e. Berusia sekitar 3-4 bulan dengan glukosa darah puasa (GDP) 90-110 mg/dL

3.5.2 Kriteria Eksklusi

- a. Terdapat penurunan berat badan lebih dari 10% setelah masa adaptasi di Animal House Fakultas Kedokteran Universitas Lampung
- b. Mati selama masa adaptasi

3.6 Variabel Penelitian

3.6.1 Variabel Bebas (Independent)

Variabel bebas pada penelitian ini adalah ekstrak etanol buah takokak (*Solanum torvum* Sw.).

3.6.2 Variabel Terikat (Dependent)

Variabel terikat pada penelitian ini adalah luas pulau Langerhans pankreas tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*).

3.7 Definisi Operasional

Tabel 3.1 Definisi Operasional

No.	Variabel	Definisi Operasional	Alat Ukur	Hasil Ukur	Skala
1	Ekstrak etanol buah takokak	Pemberian ekstrak etanol buah <i>S. torvum</i> secara per oral dengan sonde (Satyanarayana <i>et al.</i> , 2022)	Timbangan digital	Dosis ekstrak etanol buah takokak masing-masing kelompok perlakuan: P1= 100mg/kgBB P2= 200mg/kgBB P3= 400mg/kgBB (Satyanarayana <i>et al.</i> , 2022)	Ordinal
2	Luas pulau Langerhans pankreas	Penilaian luas pulau Langerhans pankreas yang dinilai pada mikroskop cahaya dengan perbesaran 400x. Pengamatan dilakukan dalam 5 lapang pandang secara acak dan diukur menggunakan aplikasi <i>ImageJ</i> (Shofiati <i>et al.</i> , 2021)	Mikroskop cahaya dengan perbesaran 400x dan <i>ImageJ</i>	Luas pulau Langerhans yang diukur menggunakan rumus $A = \pi \times r^2$, dengan A adalah luas pulau Langerhans dan r adalah jari-jari pulau Langerhans. Pengukuran diameter dan jari-jari pulau Langerhans menggunakan rumus $Di = \sqrt{ab}$ dan $r = Di/2$, dengan Di adalah diameter pulau Langerhans, a adalah sumbu terpanjang, b adalah sumbu terpendek, dan r adalah jari-jari pulau Langerhans (Shofiati <i>et al.</i> , 2021)	Numerik

3.8 Alat dan Bahan Penelitian

3.8.1 Alat Penelitian

Pembuatan ekstrak buah menggunakan gelas ukur, pisau, kain hitam, blender, saringan, kertas saring, alat timbangan, dan *rotary evaporator*. Perlakuan pada tikus menggunakan kandang tikus, botol minum tikus, sonde lambung, spuit 5 cc, dan timbangan digital. Otopsi tikus menggunakan skapel, pinset, gunting, *handscoon*, dan botol atau wadah penyimpanan organ. Pembuatan preparat dan pemeriksaan histopatologi menggunakan bak parafin, *tissue cassette*, oven, *rotary microtome*,

object glass dan *cover glass*, kertas tabel, mikroskop cahaya, dan alat dokumentasi.

3.8.2 Bahan Penelitian

Bahan penelitian yang digunakan adalah ekstrak etanol buah *S. torvum*, tikus putih (*R. norvegicus*) yang memenuhi kriteria inklusi sebanyak 25 ekor dengan ditambah lima ekor sebagai cadangan, pakan standar makan dan minum, etanol 70%, aloksan, kloroform, larutan fisiologis NaCl 0.9%, larutan *Buffer Neutral Formalin* (BNF) 10%, alkohol 70%, 80%, 90%, dan 95%, dan absolut, xilol, parafin, dan pewarna Hematoksilin dan Eosin.

3.9 Prosedur Penelitian

3.9.1 Determinasi Tumbuhan

Proses determinasi bahan penelitian dilakukan di Laboratorium Botani FMIPA Universitas Lampung untuk memastikan bahwa sampel yang digunakan adalah buah dari spesies *S. torvum* Sw.

3.9.2 Pembuatan Ekstrak Etanol Buah Takokak

Buah takokak diperoleh dari Pasar Rakyat Way Halim, Bandar Lampung. Pembuatan ekstrak dilakukan dengan metode maserasi atau perendaman. Buah takokak segar yang sebelumnya telah dibersihkan dengan air dan ditiriskan, kemudian diiris dan dikeringkan pada sinar matahari dengan dilapisi kain hitam. Buah takokak yang sudah kering diblender hingga terbentuk serbuk kasar. Maserasi 500 gram serbuk buah takokak dilakukan dalam wadah kaca tertutup selama 3 x 24 jam menggunakan pelarut etanol 70% sebanyak 5 liter. Pemisahan residu dan filtrat dilakukan setiap 1 x 24 jam diiringi penggantian pelarut yang sama sehingga diperoleh filtrat I, II dan III. Filtrat dikumpulkan

dan dipekatkan dengan penguap berputar vakum (*rotary evaporator*) pada suhu 45°C hingga diperoleh ekstrak kental. Ekstrak yang diperoleh kemudian ditimbang untuk mengetahui bobot ekstrak (Juliadi & Juanita, 2020).

3.9.3 Uji Fitokimia

1. Uji Alkaloid

Ekstrak ditimbang sebanyak 250 mg kemudian ditambah 1 mL HCl 2 N dan 9 mL air, dipanaskan di atas penangas air selama 2 menit, didinginkan dan disaring. Kemudian masing-masing filtrat dipindahkan ke dalam 3 tabung reaksi masing-masing 3 tetes. Tabung satu ditambah pereaksi Mayer sebanyak 2 tetes, bila terbentuk endapan berwarna putih atau kuning maka positif terdapat alkaloid. Tabung dua ditambah 2 tetes pereaksi Bouchardat, positif adanya alkaloid ditandai bila terbentuk endapan berwarna coklat sampai hitam. Tabung tiga ditambah 2 tetes pereaksi Dragendorff, positif adanya alkaloid ditandai bila terbentuk endapan berwarna kuning jingga (Sari & Nursanty, 2017).

2. Uji Flavonoid

Ekstrak ditimbang sebanyak 250 mg, kemudian ditambahkan dengan 10 mL metanol, dipanaskan selama 10 menit dan disaring. Filtrat yang diperoleh kemudian diencerkan dengan 10 mL akuades. Setelah dingin ditambahkan 5 mL eter minyak tanah, dikocok dan diambil lapisan metanol. Lapisan ini diuapkan pada suhu 40°C. Sisa dari penguapan ditambahkan 5 mL etil asetat dan diambil sebanyak 2 mL untuk diuapkan hingga kering. Sisa dari penguapan ditambah 1-2 mL etanol 95% dan masukkan ke dalam tabung reaksi. Kemudian ditambahkan 100 mg serbuk Mg dan 10 mL HCl pekat. Jika terbentuk warna merah jingga sampai merah ungu menunjukkan adanya flavonoid (Sari & Nursanty, 2017).

3. Uji Saponin

1 ml ekstrak dimasukkan ke dalam gelas kimia, ditambahkan 10 ml akuades dan dididihkan selama 5 menit, disaring menggunakan kertas saring, dan filtrat hasil penyaringan digunakan sebagai larutan uji, dimasukkan filtrat ke dalam tabung reaksi kemudian ditutup dan di kocok selama 10 detik dan didiamkan selama 10 menit, ditambahkan 1 ml HCl 2 M, uji positif ditandai dengan terbentuknya buih yang stabil (Nurjannah *et al.*, 2022).

4. Uji Tanin

1 ml ekstrak dengan 10 ml air dididihkan lalu disaring, ditambahkan beberapa tetes FeCl₃ 1%, terbentuknya warna coklat kehijauan atau biru kehitaman menunjukkan adanya tanin (Nurjannah *et al.*, 2022).

5. Uji Fenol

Analisis kualitatif kandungan fenolik dapat dideteksi menggunakan FeCl₃ 1%. Pengujiannya sebanyak 1 gram sampel dilarutkan menggunakan pelarut etanol 96% sebanyak 2 ml. larutan yang dihasilkan diambil sebanyak 1 ml kemudian ditambahkan 2 tetes larutan FeCl₃ terbentuknya warna hijau, merah, ungu, biru, atau hitam yang kuat menunjukkan adanya senyawa fenolik dalam sampel (Saputri & Sa'ad, 2023).

6. Uji Terpenoid dan Steroid

1 mL fase kloroform dimasukkan ke dalam pelat tetes, kemudian ditambahkan 5 tetes reagen Liebermann-Burchard ke dalam pelat tetes, adanya terpenoid akan memberikan warna hijau pekat, sedangkan steroid akan membentuk lapisan cincin warna biru atau hijau (Nurjannah *et al.*, 2022).

3.9.4 Penentuan Dosis Ekstrak Etanol Buah Takokak

Penelitian yang dilakukan oleh Satyanarayana *et al.* (2022) menunjukkan bahwa pemberian ekstrak etanol buah takokak per oral pada dosis 200 mg/kgBB dapat memperbaiki populasi sel normal dan

pulau Langerhans pada pankreas tikus uji coba. Dosis ekstrak etanol buah takokak yang digunakan dalam penelitian ini untuk tiap tikus pada kelompok P1 adalah 100mg/kgBB, kelompok P2 adalah 200mg/kgBB, dan kelompok P3 adalah 400mg/kgBB.

3.9.5 Prosedur Pemberian Ekstrak Etanol Buah Takokak

Ekstrak etanol buah takokak diberikan pada hewan coba secara per oral dengan menggunakan sonde lambung dengan spuit 5 cc. Pemberian ekstrak etanol buah takokak dilakukan mulai dari hari ke-4 hingga hari ke-31.

3.9.6 Penentuan Dosis Aloksan

Penelitian yang dilakukan oleh Purwaningsih (2004) menunjukkan bahwa induksi aloksan secara intraperitoneal pada dosis 140mg/kgBB menyebabkan terjadinya peningkatan kadar GDP antara 200-450 mg/dL pada tikus dalam waktu 48 jam. Penelitian ini menggunakan aloksan dengan dosis 140 mg/kgBB pada kelompok K(-), P1, P2, dan P3.

3.9.7 Adaptasi Hewan Coba

Hewan coba diadaptasi di Animal House Fakultas Kedokteran Universitas Lampung pada kondisi standar dan diberi makan dengan diet standar dan air secara *ad libitum* selama 7 hari.

3.9.8 Prosedur Pengukuran Kadar Glukosa Darah

Kadar glukosa darah hewan coba diukur pada hari ke-3, hari ke-10, hari ke-17, hari ke-24, dan hari ke-31. Sebelum diukur, tikus dipuasakan terlebih dahulu selama 12 jam. Metode pengukuran secara

enzimatis dengan menggunakan *Glucotest EasyTouch*. Sampel darah diambil pada vena lateralis ekor hewan coba, kemudian ditetaskan pada strip yang telah dipasangkan pada alat, kemudian ditunggu selama 5 detik, kemudian kadar glukosa darah akan muncul pada layar monitor alat (Swastini *et al.*, 2018).

Penentuan tikus yang diabetes pada penelitian ini didasarkan pada kadar GDP. GDP merupakan salah satu cara monitoring gula darah plasma yang diukur setelah berpuasa setidaknya 8 jam sebelum dilakukan pengecekan plasma gula darah. Puasa dilakukan dalam keadaan tidak ada makanan yang dicerna. Oleh karena itu, tubuh akan mempertahankan plasma gula darah pada bagian hati, jaringan perifer, dan hormon-hormon yang dapat berdampak kadar gula darah di dalam tubuh (Yusuf *et al.*, 2023). Tikus dinyatakan diabetes apabila kadar GDP lebih dari 200 mg/dL (Jeong *et al.*, 2024).

3.9.9 Prosedur Pembuatan Preparat Histopatologi Pankreas

Pembuatan preparat histopatologi pankreas yang dilakukan meliputi proses nekropsi, isolasi sampel, fiksasi, dehidrasi, penjernihan (*clearing*), penanaman (*embedding*), pemotongan jaringan, pewarnaan (*staining*), dan pengamatan dengan mikroskop cahaya (Kumar & Kiernan, 2010).

Tikus dianestesi general dengan kloroform. Kemudian tikus dibedah dan diambil organ pankreasnya. Pankreas dicuci dengan menggunakan larutan fisiologis NaCl 0.9% selama 30 menit. Organ kemudian difiksasi dengan larutan BNF 10% selama minimal 24 jam. Pankreas kemudian dipotong kecil dengan ukuran 10mm x 10mm x 3mm dan diletakkan dalam *tissue cassette*. Tahap selanjutnya yakni dehidrasi dalam seri larutan alkohol dengan konsentrasi bertingkat (70%, 80%, 90%, 95%) masing-masing selama 1 jam. Dehidrasi dilanjutkan

dengan merendam sampel dalam alkohol absolut sebanyak 2 kali, masing-masing selama 1 jam. Penjernihan dilakukan dengan *clearing agent* xilol sebanyak 2 kali pada larutan yang berbeda selama 1 jam. Infiltrasi parafin dilakukan dengan merendam sampel menggunakan larutan parafin cair I, II, dan III dalam oven dengan suhu 60°C masing-masing selama 1 jam (Kumar & Kiernan, 2010).

Pemotongan jaringan dilakukan dengan menggunakan *rotary microtome* dengan ketebalan 3-4µm. Sayatan diletakkan di atas gelas benda. Deparafinasi dilakukan dengan larutan xilol I, II, dan III selama 2 menit, kemudian dilanjutkan dengan rehidrasi alkohol mulai dari alkohol absolut I dan II. Rehidrasi dilanjutkan dengan konsentrasi menurun mulai dari 95%, 90%, 80%, dan 70% masing-masing selama 3 menit. Sediaan kemudian dibilas menggunakan air selama 5 menit (Hermawati *et al.*, 2020).

Pewarnaan menggunakan metode Hematoksilin-Eosin dimulai dengan deparafinasi dan rehidrasi alkohol. Sediaan ditetesi dengan larutan Hematoksilin selama 4 menit, kemudian dibilas menggunakan air mengalir. Pewarnaan dilanjutkan dengan meneteskan pewarna Eosin selama 5 menit, dan dibilas menggunakan air. Tahapan selanjutnya yakni dehidrasi alkohol bertingkat (70%, 80%, 90%, 95%, absolut I, II, III) selama 5 menit. Penjernihan kemudian dilakukan dengan xilol I dan II selama 2 menit. Tahap terakhir dari proses ini, yaitu *mounting* atau penempelan gelas penutup pada sediaan dengan bantuan perekat entelan (Hermawati *et al.*, 2020).

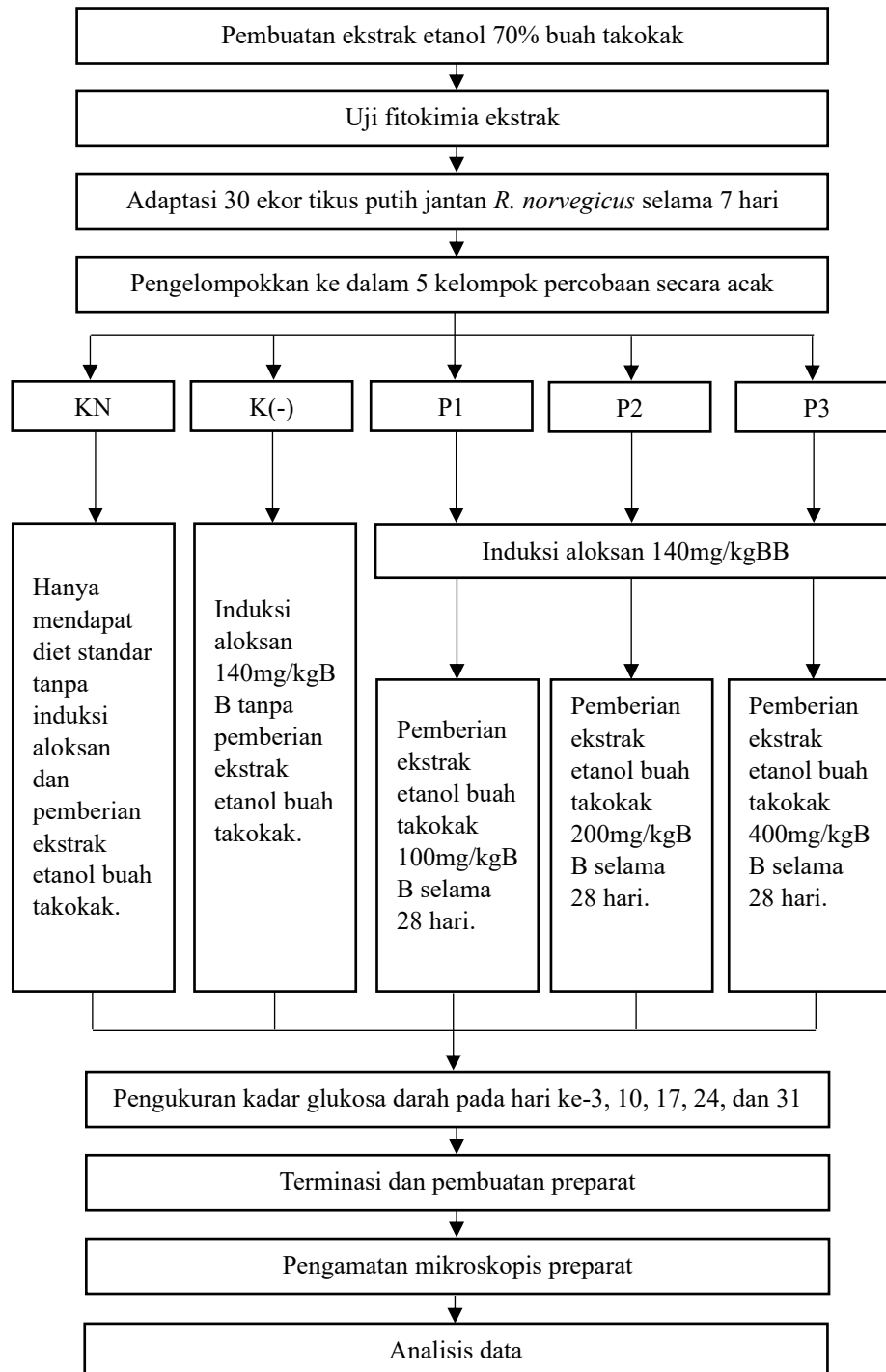
3.9.10 Pengamatan Preparat Histopatologi Pankreas

Pengamatan mikroskopis preparat pankreas dilakukan di Laboratorium Histologi dan Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Lampung. Pengamatan dilakukan menggunakan mikroskop cahaya dengan perbesaran 400x dengan 5 lapang pandang secara acak.

Pengukuran luas pulau Langerhans menggunakan aplikasi *ImageJ* dengan rumus $A = \pi \times r^2$, dengan A adalah luas pulau Langerhans dan r adalah jari-jari pulau Langerhans. Pengukuran diameter dan jari-jari pulau Langerhans menggunakan rumus $Di = \sqrt{ab}$ dan $r = Di/2$, dengan Di adalah diameter pulau Langerhans, a adalah sumbu terpanjang, b adalah sumbu terpendek, dan r adalah jari-jari pulau Langerhans (Shofiati *et al.*, 2021).

3.10 Alur Penelitian

Alur dalam penelitian ini terdapat pada Gambar 3.2.



Gambar 3.2 Alur Penelitian

3.11 Metode Pengolahan dan Analisis Data

3.11.1 Pengolahan Data

Data pada penelitian ini diolah menggunakan *software* uji statistik.

Proses pengolahan data terdiri dari beberapa tahap, yaitu:

1. *Coding*, yaitu menerjemahkan data yang didapatkan selama penelitian ke dalam simbol yang sesuai untuk keperluan analisis. Data dalam bentuk kalimat dan huruf diubah menjadi data angka atau bilangan.
2. *Processing/Data Entry*, yaitu memasukkan data hasil penelitian ke dalam tabel distribusi frekuensi.
3. *Output*, yaitu mencetak hasil yang telah dianalisis oleh *software* uji statistik.

3.11.2 Analisis Data

Data yang telah diolah kemudian diuji variansnya menggunakan uji *Levene*. Hasil analisis data menunjukkan bahwa variansnya tidak homogen ($p < 0,05$), sehingga dilakukan transformasi data dan uji *Levene* pada data yang sudah ditransformasi. Hasil varians pada data hasil transformasi tetap tidak homogen ($p < 0,05$), sehingga dilanjutkan dengan uji komparasi menggunakan uji *Kruskal-Wallis*. Hasil uji *Kruskal-Wallis* menunjukkan bahwa data signifikan ($p < 0,05$), sehingga dilanjutkan dengan uji *Post Hoc Mann-Whitney* untuk melihat perbandingan data pada setiap kelompok.

3.12 Etika Penelitian

Ethical Clearance penelitian ini telah disetujui oleh Komisi Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Lampung dengan nomor persetujuan etik 5271/UN26.18/PP.05.02.00/2024.

BAB V

KESIMPULAN DAN SARAN

5.1 Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian ini, dapat disimpulkan:

1. Terdapat pengaruh dari pemberian ekstrak etanol buah *Solanum torvum* Sw. terhadap luas pulau Langerhans pankreas tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) model diabetes melitus.
2. Terdapat pengaruh dari peningkatan dosis ekstrak etanol buah *Solanum torvum* Sw. terhadap luas pulau Langerhans pankreas tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) model diabetes melitus, dengan dosis yang paling berpengaruh adalah 400 mg/kgBB.

5.2 Saran

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan, maka penulis menyarankan:

1. Bagi Peneliti

- a. Melakukan uji fitokimia secara kuantitatif dan menyertakan pengelompokan masing-masing kekuatan zat-zat aktifnya
- b. Meneliti lebih lanjut mengenai potensi zat-zat aktif dalam tumbuhan *S. torvum* sebagai anti diabetes, tidak hanya yang terkandung di dalam buahnya saja
- c. Menggunakan beberapa jenis pelarut dengan tingkat polaritas yang berbeda

2. Bagi Masyarakat

Ekstrak buah *S. torvum* berpotensi menjadi obat pendukung untuk pengobatan diabetes sehingga perlu dilakukan penelitian lebih lanjut.

DAFTAR PUSTAKA

- Abas F, Lajis NH, Israf DA, Khozirah S, Kalsom YU. 2006. Antioxidant and nitric oxide inhibition activities of selected Malay traditional vegetables. *Food Chemistry*, 95(4): 566–73.
- Adhikari B. 2021. Roles of alkaloids from medicinal plants in the management of diabetes mellitus. *Journal of Chemistry*.
- American Diabetes Association. 2014. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*, 37(Suppl 1): 581–90.
- Aleydaputri AD, Kuswanti N. 2022. Efek ekstrak daun sawo (*Manilkara zapota* L.) terhadap profil pulau langerhans dan berat badan mencit diabetes. *LenteraBio*, 11(1): 122–30.
- Arthan D, Svasti J, Kittakoo P, Pittayakhachonwut D, Tanticharoen M, Thebtaranonth Y. 2001. Antiviral isoflavonoid sulfate and steroidal glycosides from the fruits of *Solanum torvum*. *Phytochemistry*, 59(2002): 459–63.
- Aubriot X, Loup C, Knapp S. 2016. Confirming the identity of two enigmatic “Spiny solanums” (*Solanum* subgenus *Leptostemonum*, Solanaceae) collected by Jean-Baptiste Leschenault in Java. *PhytoKeys*, 70(1): 97–110.
- Band KS, Farkhad NK, Farokhi F, Togmechi A. 2011. Effects of hydro-alcoholic extract of *Prangos ferulacea* (L.) Lindl on histopathology of pancreas and diabetes treatment in STZ-induced diabetic rats. *Avicenna Journal of Phytomedicine*, 2(1): 31–8.
- Budiman H, Aliza D. 2017. Histopatologi ginjal tikus putih (*Rattus norvegicus*) yang diinjeksi formalin. *JIMVET*, 1(3): 424–31.
- Chah KF, Muko KN, Oboegbulem SI. 2000. Antimicrobial activity of methanolic extract of *Solanum torvum* fruit. In *Fitoterapia* (Vol. 71).

- Coskun O, Kanter M, Korkmaz A, Oter S. 2005. Quercetin, a flavonoid antioxidant, prevents and protects streptozotocin-induced oxidative stress and β -cell damage in rat pancreas. *Pharmacological Research*, 51(2): 117–23.
- El Barky A, Hussein SA, Alm-Eldeen AE, Hafez A, Mohamed T. 2017. Saponins and their potential role in diabetes mellitus. *Diabetes Management*, 7(1): 148–58.
- Eroschenko V. 2005. diFiore's atlas of histology with functional correlations. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins.
- Excelinda T, Istiadi H, Retnoningrum D, Hendrianingtyas M. 2021. Pengaruh ekstrak daun wungu terhadap luas islet pankreas tikus wistar diabetes melitus. *Medica Hospitalia*, 8(1): 91–7.
- Febrianti Y, Krisnawati Y. 2021. Analisis pengetahuan masyarakat tentang pemanfaatan tumbuhan obat famili Solanaceae di Kecamatan Tugumulyo. *Bioma: Jurnal Biologi Makassar*, 6(2): 10–22.
- Gaglia JL, Wyckoff J, Abrahamson MJ. 2004. Acute hyperglycemic crisis in the elderly. *Medical Clinics of North America*, 88(4): 1063–84.
- Gandhi GR, Ignacimuthu S, Paulraj MG. 2011. *Solanum torvum* Swartz. fruit containing phenolic compounds shows antidiabetic and antioxidant effects in streptozotocin-induced diabetic rats. *Food and Chemical Toxicology*, 49(11): 2725–33.
- Ghorbani A. 2017. Mechanisms of antidiabetic effects of flavonoid rutin. *Biomedicine and Pharmacotherapy*, 96: 305–12.
- González-Burgos E, Gómez-Serranillos MP. 2012. Terpene compounds in nature: a review of their potential antioxidant activity. *Current Medicinal Chemistry*, 19(31): 5319–41.
- Guo Q, AlKendi A, Jiang X, Mittone A, Wang L *et al.* 2023. Reduced volume of diabetic pancreatic islets in rodents detected by synchrotron X-ray phase-contrast microtomography and deep learning network. *Heliyon*, 9(2).
- Hariana A. 2013. 262 tumbuhan obat dan khasiatnya. Jakarta: Penebar Swadaya.
- Hasan H, Thomas NA, Hiola F, Ramadhani FN, Ibrahim PAS. 2022. Skrining fitokimia dan uji aktivitas antioksidan kulit batang matoa (*Pometia pinnata*) dengan metode 1,1-diphenyl-2 picrylhydrazyl (DPPH). *Indonesian Journal of Pharmaceutical Education*, 2(1): 67–73.

- Hermawati CM, Sitasiwi AJ, Jannah SN. 2020. Studi histologi pankreas tikus putih (*Rattus norvegicus* L.) setelah pemberian cuka dari kulit nanas (*Ananas comosus* L. Merr). Pro-Life, 7(1): 61–70.
- Hashim, Ayuba. 2022. Effects of *Moringa oliefera* Lam. aqueous root extract on the histology of pancreas in alloxan-induced diabetic rats. Scholars International Journal of Anatomy and Physiology, 5(3): 59–64.
- Iddahan V, Sutiningsih D, Martini M. 2024. Efek antidiabetes kombinasi ekstrak mengkudu (*Morinda citrifolia*) dan kunyit (*Curcuma longa*) pada tikus yang dibuat hiperglikemik. Jurnal Epidemiologi Kesehatan Komunitas, 9(1): 98–104.
- Ighodaro OM, Adeosun AM, Akinloye OA. 2017. Alloxan-induced diabetes: a common model for evaluating the glycemic-control potential of therapeutic compounds and plant extracts in experimental studies. Medicina (Lithuania), 53(6): 365–74.
- Ikatan Dokter Anak Indonesia. 2015. Konsensus nasional pengelolaan diabetes melitus tipe-1. Jakarta: Ikatan Dokter Anak Indonesia.
- International Diabetes Federation. 2021. Diabetes in Indonesia. <https://idf.org/our-network/regions-and-members/western-pacific/members/indonesia/> diakses pada 15 Agustus 2024.
- Irwan, Dewi NP, Mulyani S. 2017. Uji efek ekstrak etanol daun kenikir (*Cosmos caudatus* Kunth) terhadap gambaran histopatologi pankreas tikus wistar (*Rattus norvegicus*) diabetes hiperkolestrolemia. Farmakologika Jurnal Farmasi, 14(2): 118–28.
- Jeong E, Baek Y, Kim HJ, Lee HG. 2024. Comparison of the anti-diabetic effects of various grain and legume extracts in high-fat diet and streptozotocin-nicotinamide-induced diabetic rats. Heliyon, 10(3).
- Juliadi D, Juanita RA. 2020. Perbandingan potensi foto protektor ekstrak etanol buah takokak dengan krim ekstrak etanol buah takokak (*Solanum torvum* swartz) secara *in vitro* dengan spektrofotometri *UV-Vis*. Farmagazine, 7(1): 37–44.
- Kala CP. 2005. Ethnomedicinal botany of the apatani in the eastern himalayan region of India. Journal of Ethnobiology and Ethnomedicine, 1(11).
- Karmakar K, Islam A, Chhanda SA, Tarikul IT, Muslim T, Rahman A. 2015. Secondary metabolites from the fruits of *Solanum torvum* Sw. Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry, 4(1): 160–3.

- Kawakami M *et al.* 2010. Promotion of β -cell differentiation by the alkaloid conophylline in porcine pancreatic endocrine cells. *Biomedicine and Pharmacotherapy*, 64(3): 226–31.
- Kementerian Kesehatan RI. 2020. Keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor HK.01.07/MENKES/603/2020 tentang Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Tata laksana Diabetes Melitus Tipe 2 Dewasa.
- Khan MI, Karima G, Khan MZ, Shin JH, Kim JD. 2022. Therapeutic effects of saponins for the prevention and treatment of cancer by ameliorating inflammation and angiogenesis and inducing antioxidant and apoptotic effects in human cells. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(18).
- Krisna IG, Santi SR, Rustini NL. 2014. Senyawa steroid pada daun gayam (*Inocarpus fagiferus* Fosb) dan aktivitasnya sebagai antioksidan terhadap difenilpicril hidrazil (DPPH). *Jurnal Kimia*, 8(2): 251–6.
- Kumar GL, Kiernan JA. 2010. Education guide: special stains and h & e. Carpinteria: Dako North America.
- Kumar V, Abbas AK, Aster JC. 2013. Buku Ajar Patologi Robbins. Philadelphia: Elsevier.
- Kusirisin W, Jaikang C, Chaiyasut C, Narongchai P. 2009. Effect of polyphenolic compounds from *Solanum torvum* on plasma lipid peroxidation, superoxide anion, and cytochrome P450 2E1 in human liver microsomes. *Medicinal Chemistry*, 5(6): 583–8.
- Liss C, Litwak K, Tilford D, Reinhardt V. 2015. Comfortable quarters for laboratory animals. Washington: Animal Welfare Institute.
- Liu L, Gong F, Jiang F. 2022. Epigenetic regulation of necrosis and pyknosis. Amsterdam: Elsevier.
- Lolok N, Yuliasri WO, Abdillah FA. 2020. Efek antidiabetes kombinasi ekstrak etanol daun pandan wangi (*Pandanus amaryllifolius* Roxb.) dan daun salam (*Syzygium polyanthum* Wight.) pada tikus putih dengan metode induksi aloksan. *Jurnal Mandala Pharmacon Indonesia*, 6(1): 13–29.
- Mescher AL. 2018. Junqueira's basic histology: text and atlas. New York: McGraw-Hill Medical.

- Mohan M, Jaiswal BS, Kasture S. 2009. Effect of *Solanum torvum* on blood pressure and metabolic alterations in fructose hypertensive rats. *Journal of Ethnopharmacology*, 126(1): 86–9.
- Musarella CM. 2020. *Solanum torvum* Sw. (Solanaceae): a new alien species for Europe. *Genetic Resources and Crop Evolution*, 67(2): 515–22.
- Namani S, Paripelli S, Chinni SV, Kasi M, Subramaniam S *et al.* 2016. In vitro anti-oxidant assay, HPLC profiling of polyphenolic compounds, AAS and FTIR spectrum of Malaysian origin *Solanum torvum* fruit. *Indian Journal of Pharmaceutical Education and Research*, 50(2): 11–20.
- Ndebia EJ, Kamgang R, Nkeh-ChungagAnye BN. 2007. Analgesic and anti-inflammatory properties of aqueous extract from leaves of *Solanum torvum* (Solanaceae). *Afr. J. Trad. CAM*, 4(2): 240–4.
- Niture NT, Ansari AA, Naik SR. 2014. Anti-hyperglycemic activity of rutin in streptozotocin-induced diabetic rats: an effect mediated through cytokines, antioxidants, and lipid biomarkers. *Indian Journal of Experimental Biology*, 52, 720–7.
- 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(5): S99–S104.
- Nuralifah N, Fitrawan MLO, Parawansah P, Trisetia M. 2022. Histopatologi organ pankreas tikus DM tipe 2 yang diberi ekstrak etanol daun gedi merah (*Abelmoscus manihot* L. Medik). *Journal Syifa Sciences and Clinical Research*, 4(1): 141-51.
- Nurjannah I, Ayu B, Mustariani A, Suryani N. 2022. Skrining fitokimia dan uji antibakteri ekstrak kombinasi daun jeruk purut (*Citrus hystrix*) dan kelor (*Moringa oleifera* L.) sebagai zat aktif pada sabun antibakteri. *SPIN*, 4(1): 23–36.
- Oh YS. 2015. Plant-derived compounds targeting pancreatic beta cells for the treatment of diabetes. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*.
- Perkumpulan Endokrinologi Indonesia. 2021. Pedoman pengelolaan dan pencegahan diabetes melitus tipe 2 dewasa di Indonesia 2021. Jakarta: PB PERKENI.

- Pote LL, Taek MM, Nadut A, Latumakulita G. 2024. Pengaruh jenis pelarut terhadap kadar senyawa metabolit sekunder dan aktivitas antioksidan ekstrak kulit batang lino (*Grewia koordersiana Burret*). *Akta Kimia Indonesia*, 9(1): 71–90.
- Prince PSM, Kamalakkannan N. 2006. Rutin improves glucose homeostasis in streptozotocin diabetic tissues by altering glycolytic and gluconeogenic enzymes. *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology*, 20(2): 96–102.
- Purwaningsih S. 2004. Efek perlindungan antioksidan probucol terhadap terjadinya nefropati diabetik pada mencit: penelitian eksperimental laboratorik [Tesis]. Surabaya: Universitas Airlangga.
- Rakhmat II, Yuslianti ER, Koswara T. 2021. Flavonoid-rutin effect to blood glucose level and pancreas regeneration in diabetic rats. *Advances in Health Sciences Research*, 37: 64–6.
- Ramamurthy CH, Kumar MS, Suyavaran VSA, Mareeswaran R, Thirunavukkarasu C. 2012. Evaluation of antioxidant, radical scavenging activity and polyphenolics profile in *Solanum torvum* L. fruits. *Journal of Food Science*, 77(8): 907–13.
- Rice-Evans CA, Miller NJ, Paganga G. 1996. Structure-antioxidant activity relationships of flavonoids and phenolic acids. *Free Radical Biology & Medicine*, 20(7): 933–56.
- Rohilla A, Ali S. 2012. Alloxan induced diabetes: mechanisms and effects. *International Journal of Research in Pharmaceutical and Biomedical Sciences*, 3(2): 819–23.
- Said NM, Abiola O. 2014. Haematological profile shows that inbred *Sprague Dawley* rats have exceptional promise for use in biomedical and pharmacological studies. *Asian Journal of Biomedical and Pharmaceutical Sciences*, 4(37): 33–7.
- Salehi B, Ata A, Kumar NVA, Sharopov F, Ramírez-Alarcón K *et al.* 2019. Antidiabetic potential of medicinal plants and their active components. *Biomolecules*, 9(551).
- Samarghandian S, Azimi-Nezhad M, Farkhondeh T. 2017. Catechin treatment ameliorates diabetes and its complications in streptozotocin-induced diabetic rats. *Dose-Response*, 15(1).

- Sani S, Lawal B, Ejeje JN, Aliu TB, Onikanni AS *et al.* 2022. Biochemical and tissue physiopathological evaluation of the preclinical efficacy of *Solanum torvum* Swartz leaves for treating oxidative impairment in rats administered a β -cell-toxicant (STZ). *Biomedicine and Pharmacotherapy*, 154.
- Saputri ADS, Sa'ad M. 2023. Penetapan kadar fenolik dan flavonoid fraksi daun insulin (*Smallanthus sonchifolius*) secara spektrofotometri UV-Vis. *Pharmacy Medical Journal*, 6(1): 51–8.
- Sari I, Nursanty R. 2017. Skrining fitokimia dan uji aktivitas antibakteri ekstrak n-heksan dan metanol dari daun tutup bumi (*Elephantopus scaber*) terhadap pertumbuhan bakteri Methicillin Resistant Staphylococcus Aureus (MRSA). *Prosiding Seminar Nasional Biotik 2017*.
- Satyanarayana N, Chinni SV, Gobinath R, Sunitha P, Uma Sankar A, *et al.* 2022. Antidiabetic activity of *Solanum torvum* fruit extract in streptozotocin-induced diabetic rats. *Frontiers in Nutrition*, 9.
- Setiadi E, Peniati E, Susanti R. 2020. Pengaruh ekstrak kulit lidah buaya terhadap kadar gula darah dan gambaran histopatologi pankreas tikus yang diinduksi aloksan. *Life Science*, 9(2): 171–85.
- Sherwood L. 2016. *Human physiology from cells to systems*. Boston: Cengage Learning.
- Shiba K, Nursifa H, Kusumawulan CK, Sopyan I. 2022. Review article: uji efektivitas in vivo dan in vitro anti-aging pada sediaan kosmetik. *Farmaka*, 20(3): 36–49.
- Shofiati N, Mardiaty SM, Sitasiwi AJ, Isdadiyanto S. 2021. Efek pemberian ekstrak etanol daun mimba (*Azadirachta indica* A. Juss) terhadap struktur histologis pankreas tikus putih (*Rattus norvegicus* L.) hiperglikemia. *Buletin Anatomi Dan Fisiologi*, 6(2): 115–23.
- Silalahi M. 2019. *Solanum torvum* dan bioaktivitasnya. *Jurnal Ilmiah Ilmu Kesehatan: Wawasan Kesehatan*, 5(2): 133–42.
- Singh R, Kaur N, Kishore L, Gupta GK. 2013. Management of diabetic complications: a chemical constituents based approach. *Journal of Ethnopharmacology*, 150(1): 51–70.
- Sivapriya M, Leela S. 2007. Isolation and purification of a novel antioxidant protein from the water extract of sundakai (*Solanum torvum*) seeds. *Food Chemistry*, 104(2): 510–7.

- Snell RS. 2008. Anatomi klinis berdasarkan sistem. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC.
- Suckow MA, Weisbroth SH, Franklin CL. 2006. The laboratory rat. Burlington: Elsevier Academic Press.
- Swastini DA, Shaswati GAPA, Widnyana IPS, Amin A, Kusuma LAS *et al.* 2018. Penurunan kadar glukosa darah dan gambaran histopatologi pankreas dengan pemberian gula aren (*Arenga pinnata*) pada tikus jantan galur wistar yang diinduksi aloksan. *Indonesia Medicus Veterinus*, 7(2): 94–105.
- Takahashi K, Yoshioka Y, Kato E, Katsuki S, Iida O *et al.* 2010. Methyl caffeate as an α -glucosidase inhibitor from *Solanum torvum* fruits and the activity of related compounds. *Bioscience, Biotechnology and Biochemistry*, 74(4): 741–5.
- Tong Z, He W, Fan X, Guo A. 2022. Biological function of plant tannin and its application in animal health. *Frontiers in Veterinary Science*, 8.
- Thilagam E, Parimaladevi B, Kumarappan C, Mandal SC. 2013. α -glucosidase and α -amylase inhibitory activity of *Senna surattensis*. *Journal of Acupuncture and Meridian Studies*, 6(1): 24–30.
- Tundis R, Loizzo MR, Menichini F. 2010. Natural products as α -amylase and α -glucosidase inhibitors and their hypoglycemic potential in the treatment of diabetes: an update. *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry*, 10(4): 315–31.
- Ujowundu CO, Onyema CR, Nwachukwu N, Ujowundu FN, Onwuliri VO *et al.* 2022. Antioxidative effect of phenolic extract of *Vitex doniana* leaves on alloxan-induced diabetic stress and histological changes in the pancreas of wistar rat. *Tropical Journal of Natural Product Research*, 6(2): 270–5.
- Vanesa A, Riga, Ikhsan MH. 2023. Aktivitas antioksidan jamur endofitik rs-1 dari *Andrographis paniculata* (Sambiloto) menggunakan media beras merah. *SPIN-Jurnal Kimia & Pendidikan Kimia*, 5(1), 102–11.
- Vinayagam R, Xu B. 2015. Antidiabetic properties of dietary flavonoids: a cellular mechanism review. *Nutrition and Metabolism*, 12(60).
- Volpe CMO, Villar-Delfino PH, Anjos PMFD, Nogueira-Machado JA. 2018. Cellular death, reactive oxygen species (ROS) and diabetic complications. *Cell Death and Disease*, 9(2).

- Walean M, Melpin R, Rondonuwu M, Pinontoan KF. 2020. Perbaikan histopatologi pankreas tikus hiperglikemia setelah pemberian ekstrak etanol kulit batang pakoba (*Syzygium luzonense* (Merr.) Merr.). *Majalah Ilmiah Biologi Biosfera*, 37(1): 43–8.
- World Health Organization. 2023. Diabetes. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diabetes> diakses pada 15 Agustus 2024.
- Yusuf B, Nafisah S, Inayah NN. 2023. Gula darah puasa pada penyakit diabetes melitus. *Pharmacy Medical Journal*, 6(1): 28–33.