

PENGARUH PEMBERIAN ZAT AKTIF FLAVONOID TERHADAP GAMBARAN HISTOPATOLOGI PANKREAS TIKUS DIABETES MELLITUS DAN TINJAUANNYA DALAM PANDANGAN ISLAM

Jihan Salma Azizah¹, Ety Widayanti², Aan Royhan³, Muhammad Arsyad⁴
Universitas YARSI^{1,2,3}
Email: jihanna@gmail.com

Abstrak

Received: 01-03-2023
Revised : 23-03-2023
Accepted: 30-03-2023

Latar Belakang: Diabetes Melitus (DM) merupakan penyakit metabolik yang ditandai dengan kondisi hiperglikemia kronik yang disebabkan oleh kelainan sekresi insulin di pancreas. Peran antioksidan dalam melindungi sel-sel beta pancreas karena fungsinya dalam menetralkan keberadaan ROS sebagai radikal bebas. Flavonoid dari efek antioksidannya menurunkan malondialdehid, dimana zat ini menurunkan aktivitas enzim antioksidan seperti katalase, glutathion peroksidase dan superoksida dismutase. Sehingga flavonoid berkemungkinan dapat melindungi sel-sel pancreas dari kerusakan oleh ROS pada kondisi diabetes. **Tujuan:** Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh pemberian zat aktif flavonoid terhadap gambaran histopatologi pancreas tikus diabetes melitus dan tinjauannya menurut pandangan Islam. **Metode:** Penelitian ini menggunakan metode *literature review* dengan jenis *narrative literature review*. Teknik pengumpulan data menggunakan *database* atau *search engine* berupa Google Scholar. Sumber penelitian ini didapatkan 8 literatur. **Hasil:** Hasil penelitian menunjukkan bahwa terdapat potensi flavonoid dalam perbaikan sel pankreas baik penurunan skor kerusakan maupun peningkatan jumlah dan luas sel dan terdapat perbaikan kadar glukosa darah hewan coba setelah mengkonsumsi flavonoid. **Kesimpulan:** Ekstrak tanaman yang mengandung senyawa metabolit flavonoid dengan lama pemberian intervensi dan dosis yang berbeda dapat menurunkan kadar glukosa darah dan memperbaiki kerusakan pankreas tikus diabetes melitus berupa regenerasi dan peningkatan jumlah sel β . Dalam ajaran Islam, Allah SWT telah menciptakan segala sesuatu yang memiliki manfaat, termasuk tumbuhan dan hewan.

Kata kunci: Flavonoid; Pankreas; Tikus Diabetes Mellitus; Pandangan Islam

Abstract

Background: Diabetes mellitus (DM) is a metabolic disease characterized by chronic hyperglycemia caused by abnormalities in insulin secretion in the pancreas. The role of antioxidants in protecting pancreatic beta cells is due to their function in neutralizing the presence of ROS as free radicals. Flavonoids have antioxidant effects that reduce malondialdehyde, which can affect the activity of antioxidant enzymes. Thus, flavonoids are likely to protect pancreatic cells from damage by ROS in diabetic conditions. **Objective:** This study aims to determine the effect of flavonoid active substance administration on the histopathological picture of the pancreas of diabetes mellitus rats and its review according to Islamic views. **Methods:** This study uses a literature review method with a narrative literature review type. The data collection technique uses a database or search engine like Google Scholar. The source of this research was obtained from eight pieces of literature. **Results:** The results showed that there was a potential for

*flavonoids in pancreatic cell repair, a decrease in damage score and an increase in the number and area of cells, and an improvement in the blood glucose levels of experimental animals after consuming flavonoids***Conclusion:** Plant extracts containing flavonoid metabolite compounds with different lengths of intervention and doses can reduce blood glucose levels and repair damage to the pancreas of diabetes mellitus rats in the form of regeneration and an increase in the number of β cells. In Islamic teachings, Allah SWT has created everything that has benefits, including plants and animals.

Keywords: Flavonoids; Pancreas; Diabetes Mellitus Rat; Islamic Perspective

*Correspondent Author : Jihan Salma Azizah
Email : Jihannsa@gmail.com



PENDAHULUAN

Diabetes Melitus (DM) merupakan penyakit metabolik yang ditandai dengan kondisi hiperglikemia kronik yang disebabkan oleh kelainan sekresi insulin di pankreas, kerja insulin atau keduanya (PERKENI, 2019). Insulin adalah hormon yang berperan dalam meregulasi keseimbangan kadar gula darah yang dihasilkan oleh sel beta pancreas (Kemenkes, 2014). Prevalensi DM cenderung meningkat setiap tahunnya di seluruh dunia. Menurut *World Health Organization* (WHO) Diabetes Melitus menempati peringkat keenam penyebab kematian di Dunia (Wicaksono, 2015). Indonesia menempati peringkat keenam dunia dengan jumlah pasien DM terbesar yaitu sebanyak 10,3 juta jiwa. Angka tersebut diperkirakan akan terus meningkat hingga 16,7 juta jiwa pada tahun 2045 (International Diabetes Federation, 2017). Hasil Riset Kesehatan Dasar (Rikesdas) Tahun 2018 menunjukkan bahwa angka kejadian DM naik dari 6,9% menjadi 8,5% (RISKESDAS, 2013).

Diabetes melitus berhubungan dengan karakteristik dan perubahan progresif pada struktur sel beta pancreas baik secara kuantitatif yaitu penurunan jumlah atau ukuran maupun secara kualitatif yaitu terjadi nekrosis, degenerasi, dan amyodosis pada sel beta pankreas yang dapat dilihat melalui foto jaringan pancreas atau histopatologi pancreas (Zubaidah, 2015). Penurunan sekresi insulin oleh kerusakan yang terjadi pada sel beta di pancreas menyebabkan penurunan ambilan atau *uptake* glukosa dari dalam darah sehingga mengakibatkan kondisi hiperglikemia dan kegagalan dalam pembentukan glikogen. Sehingga terjadilah peningkatan gula darah (Banjarnahor & Wangko, 2012) Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Tandi *et al.* pada tahun 2018 dan penelitian oleh Suputri pada tahun 2015, dilakukan penilaian terhadap struktur histopatologi dari pancreas untuk menilai perbedaan gambaran sel-sel pada organ yang terganggu. Berdasarkan penelitian tersebut pada penderita DM didapatkan bahwa terdapat perubahan pada pulau Langerhans dilihat dari struktur histopatologi secara kuantitatif dan kualitatif. Penilaian secara kuantitatif mendapatkan pengurangan jumlah dan ukuran sel dan secara kualitatif didapatkan nekrosis sel, atrofi sel, dan juga terdapat fibrinosis (Suputri, 2015).

Perlunya konsumsi diet yang tepat untuk dapat mengontrol kadar gula darah, obat anti hiperglikemia oral hingga insulin untuk mencegah komplikasi pada diabetes (Perkeni, 2019). Namun faktanya, kondisi diabetes tidak hanya permasalahan pada kadar glukosa darah yang tinggi, diabetes juga merupakan sebab dan akibat dari kerusakan pada sel-sel beta pancreas. Perubahan histopatologi pada jaringan pancreas secara biokimia disebabkan oleh efek kronik dari kondisi diabetes itu sendiri. Dimana kondisi diabetes membentuk *reactive oxygen species* (ROS) dan diproduksi di berbagai jaringan. Sumber

ROS ini berasal dari reaksi glikosilasi nonenzimatik, rantai transport electron dalam mitokondria, dan NADPH oksidase yang terikat membran. Pengamatan pada hewan diabetes, reaksi glikasi terjadi di berbagai jaringan dan organ serta berbagai jenis protein terglikasi. Selama proses glikasi tersebut ROS diproduksi. Secara biokimia rantai transfer electron memproduksi ROS sebagai produk sampingan, namun pada kondisi diabetes ROS diproduksi dalam jumlah lebih besar dari proses rantai transfer electron ini. Tumpukan ROS akibat dari kondisi hiperglikemia kronik pada diabetes menyebabkan penurunan ekspresi dan sekresi gen insulin hingga menyebabkan apoptosis. Disisi lain sel beta pancreas menjadi rentan terhadap ROS karena ekspresi enzim antioksidan seperti katalase dan glutathione peroksidase relative rendah akibat kondisi hiperglikemia kronik pada diabetes ([Kaneto, Katakami, Matsuhisa, & Matsuoka, 2010](#)). Tinjauan dari beberapa studi yang telah dilakukan menunjukkan bahwa penurunan ekspresi gen insulin oleh paparan kronis hiperglikemia dapat dicegah dengan pengobatan menggunakan antioksidan. Antioksidan berkemungkinan dapat melindungi sel-sel terhadap toksisitas glukosa pada diabetes. ditunjukkan bahwa tikus diabetes yang diobati dengan antioksidan mengalami peningkatan massa sel beta pankreas dan peningkatan konten insulin, sedangkan ekspresi oksidasi NADPH dan penanda ROS dalam sel mengalami penurunan. ([Kaneto et al., 2010](#)).

Peran antioksidan dalam melindungi sel-sel beta pancreas kemungkinan karena fungsinya dalam menetralkan keberadaan ROS sebagai radikal bebas. Senyawa antioksidan bertindak sebagai senyawa pemberi electron (*electron donor*) atau sebagai reduktan yang dapat menginaktivasi perkembangan reaksi oksidasi dengan mencegah terbentuknya ROS atau radikal bebas sehingga menghambat kerusakan sel (Chandra, 2014). Antioksidan dapat berasal dari dalam tubuh (antioksidan endogen) dan dari luar tubuh (antioksidan eksogen). Salah satu jenis antioksidan adalah flavonoid. Flavonoid dapat berperan sebagai antioksidan, anti-hiperglikemia, anti-inflamasi, dan anti-apoptosis. Peran flavonoid sebagai antioksidan bekerja secara langsung dengan mendonorkan ion hydrogen yang dimilikinya pada elektron bebas ROS sehingga menetralkan efek toksik dari radikal bebas. Flavonoid dari efek antioksidannya menurunkan malondialdehid, dimana zat ini menurunkan aktivitas enzim antioksidan seperti katalase, glutathione peroksidase dan superoksida dismutase. Secara tidak langsung flavonoid meningkatkan ekspresi gen antioksidan endogen. Sehingga flavonoid berkemungkinan dapat melindungi sel-sel pancreas dari kerusakan oleh ROS pada kondisi diabetes (Anggia, 2015). Penelitian pada tikus hiperglikemia yang diinduksi aloksan menunjukkan perbaikan histopatologi pancreas setelah pemberian ekstrak kulit batang pakoba yang mengandung cukup banyak antioksidan salah satunya adalah flavonoid ([Walean, Melpin, Rondonuwu, & Pinontoan, 2020](#)).

Banyak tulisan ilmiah yang mengatakan bahwa flavonoid dapat mempengaruhi perubahan histopatologi pancreas tikus diabetes pada arah perbaikan. mengenai potensi flavonoid dalam mengurangi *cardiac oxidative stress*, inflamasi dan apoptosis pada pasien diabetes mendapatkan hasil bahwa flavonoid menunjukkan potensi yang menjanjikan dalam mengurangi stress oksidatif, dan meningkatkan ekspresi antioksidan endogen ([Jubaidi, Zainalabidin, Taib, Hamid, & Budin, 2021](#)) Sistematis review yang dilakukan oleh Wijana terhadap pengaruh pemberian ekstrak daun kelor terhadap gambaran histopatologi pancreas tikus yang mengalami DM Tipe 2 pada 10 jurnal yang di *review* mendapatkan bahwa ekstrak daun kelor yang mengandung antioksidan salah satunya flavonoid dapat memperbaiki gambaran histopatologi pancreas tikus dengan dosis terbaik 600 mg/kg BB. Berdasarkan latar belakang tersebut peneliti bermaksud untuk melakukan studi literatur untuk meninjau literatur yang membahas pengobatan diabetes menggunakan zat aktif flavonoid terhadap perubahannya pada gambaran histopatologi pancreas tikus diabetes melitus ([Wijana, 2021](#)).

Manusia dan tumbuhan sangat erat kaitannya dalam kehidupan. Banyak sekali hal positif atau manfaat yang didapatkan oleh manusia dari tumbuh-tumbuhan salah satunya adalah manfaat bagi kesehatan. Di dunia ini, Allah SWT telah menciptakan hal-hal yang bermanfaat, salah satu contohnya adalah tumbuhan sesuai dengan firman Allah SWT pada Al-Quran surah Abasa ayat 27-32 yang berbunyi: (27) *lalu di sana Kami tumbuhkan biji-bijian*, (28) *dan anggur dan sayur-sayuran*, (29) *dan zaitun dan pohon kurma*, (30) *dan kebun-kebun (yang) rindang*, (31) *dan buah-buahan serta rerumputan*. (32) *(Semua itu) untuk kesenanganmu dan untuk hewan-hewan ternakmu.*” (QS//Abasa[80]:27-32).

Dalam agama Islam, Islam menjelaskan tentang maqashid al-Syariat yang berarti makna dan tujuan yang dikehendaki dalam mengisyaratkan suatu hukum bagi kemaslahatan yang komprehensif bagi umat manusia sekaligus menghindari dari hal-hal yang merusak, baik di dunia maupun di akhirat. Salah satu tentang kemaslahatan adalah tentang menjaga jiwa (*Hifz an-nafs*). Allah SWT mengimbuai umat Islam untuk menjaga kesehatan karena meningkatkan kualitas hidup karena lebih disukai daripada minum obat. Salah satunya menjaga kesehatan dengan cara mengubah pola hidup dan pola makan yang baik. Pada penderita diabetes mellitus terjadi kerusakan pankreas yang dianjurkan untuk melakukan terapi sesuai kondisi tubuh agar kesehatan tetap terjaga. Oleh karena itu, menurut para ulama pengobatan serta pencegahan pada penyakit berat hukumnya dapat wajib untuk diobati. Rasulullah saw bersabda:

وَالْفَرَاغُ الصَّحَّةُ ، النَّاسُ مِنْ كَثِيرٍ فِيهِمَا مَعْبُورٌ نِعْمَتَانِ

Artinya: “Ada dua anugerah yang karenanya banyak manusia tertipu, yaitu kesehatan yang baik dan waktu luang.” (HR. Bukhari)

Sehubungan dengan uraian diatas, maka penelitian ini bertujuan untuk mengetahui bagaimanakah pengaruh pemberian zat aktif flavonoid terhadap gambaran histopatologi pancreas tikus diabetes melitus dan tinjauannya menurut pandangan Islam, dengan penelitian yang berjudul “Pengaruh Pemberian Zat Aktif Flavonoid Terhadap Gambaran Histopatologi Pankreas Tikus Diabetes Mellitus dan Tinjauannya Menurut Pandangan Islam”.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini menggunakan metode *literature review* dengan jenis *narrative literature review*. Teknik pengumpulan data menggunakan *database* atau *search engine* berupa Google Scholar (scholar.google.co.id) dalam melakukan penelusuran literatur. Penelusuran literatur dilakukan dengan menggunakan kata kunci ‘*Flavonoid AND tikus diabetes AND histopatologi pancreas*’ dan berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi. Dengan flavonoid sebagai variabel bebas/*independent*, sementara tikus diabetes dan histopatologi pankreas sebagai variabel terikat/*dependent*.

Berdasarkan hasil penelusuran literatur didapatkan 8 (delapan) literatur yang menjadi sumber penelitian *literature review* naratif ini. teknik pengelolaan data dilakukan dengan cara membuat tabel yang berisikan kolom judul penelitian, nama penyusun, tahun publikasi, metode penelitian, hasil penelitian, dan kesimpulan penelitian. Dari setiap hasil penelitian tersebut dilakukan pembahasan untuk dapat menyimpulkan mengenai pengaruh pemberian zat aktif flavonoid terhadap gambaran histopatologi pankreas tikus diabetes mellitus.

HASIL DAN PEMBAHASAN

A. Hasil Penelitian

Jumlah literatur setelah dilakukan pencarian pada database Google Scholar (scholar.google.com) dengan kata kunci '*Flavonoid AND tikus diabetes AND histopatologi pankreas*', ditemukan sebanyak 1.270 literatur. Berdasarkan hasil akhir dari penyeleksian, didapatkan 8 jurnal yang telah memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi serta kesesuaian dengan tema dari penelitian ini dengan jurnal yang berbahasa Indonesia sebanyak lima jurnal dan yang berbahasa Inggris sebanyak tiga jurnal.

Literatur yang digunakan pada penelitian ini menggunakan zat penginduksi diabetes melitus dan flavonoid yang berbeda-beda. Sebanyak 3 literatur menggunakan streptozotocin sebagai zat penginduksi diabetes dan 5 literatur lainnya menggunakan alokan. Zat flavonoid yang digunakan dalam literatur penelitian ini bervariasi mencakup ekstrak daun kenikir (*C. caudatus* Kunth.), ekstrak daun nangka (*Artocarpus heterophyllus* Lamk.), air rebusan daun bunga bulan, ekstrak kulit Aloe Vera (EAVP) pada 2 literatur, ekstrak etanol daun begonia (*Begonia* sp.), ekstrak dosis bawang batak dan ekstrak kulit (*Hylocereus polyrhizus*) buah naga merah. Literatur pada penelitian ini menunjukkan bahwa terdapat potensi zat flavonoid sebagai terapi kontrol glikemik dan perubahan gambaran histopatologis sel β pankreas pasien diabetes mellitus.

Berikut di bawah ini berisikan telaah berupa poin penting hasil penelitian dari delapan jurnal yang sesuai dengan tema penelitian:

1. Penelitian Pertama

Judul: Effect Of Ethanol Extract Of Kenikir (*Cosmos caudatus* Kunth.) Leaves in Blood Glucose, Cholesterol and Histopathology Pancreas of Male White Rats (*Rattus norvegicus*)

Penulis (tahun): Joni Tandi, Jong A. Claresta, Gusti Ayu, Irwan Irwan (2018).

Subjek: 30 ekor tikus dibagi menjadi enam kelompok.

Penginduksi: Streptozotocin dosis rendah 30 mg/kg berat badan (1 kali beri).

Intervensi dan durasi: Ekstrak daun kenikir (*C. caudatus* Kunth.) dosis 100mg/kg BB, 200mg/kg BB, dan 400 mg/kg BB selama 14 hari.

Hasil: Pemberian ekstrak daun kenikir dosis 400 mg/kg efektif meregenerasi jaringan pankreas dengan tidak ditemukannya preparat jaringan pankreas tikus skor 1 (degenerasi sitoplasma 1-30%) dan 2 (degenerasi sitoplasma 30-60%) pada pewarnaan HE perbesaran 400x.

Kesimpulan: Pemberian ekstrak daun kenikir pada dosis:

- a. 200 mg/kg efektif dalam menurunkan kadar glukosa darah,
- b. 400 mg/kg efektif menurunkan kadar kolesterol total dan meregenerasi jaringan pancreas
- c. 100 mg / kg BB tidak memberikan dampak maksimal untuk menurunkan kadar glukosa darah.

2. Penelitian Kedua

Judul: Uji Ekstrak Etanol Daun Nangka Terhadap Gambaran Histopatologi Pankreas Tikus Putih Jantan Diinduksi Streptozotocin

Penulis (tahun): Andi Atira Masyita, Moh. Iqbal, Joni Tandi (2018).

Subjek: 30 ekor tikus dibagi menjadi enam kelompok.

Penginduksi: Streptozotocin dosis 40 mg/kg BB 1x pemberian intraperitoneal.

Intervensi dan durasi: Ekstrak daun nangka (*Artocarpus heterophyllus* Lamk.) dosis 175, 250, dan 400 mg/kg bb.

Hasil: Gambaran histopatologi sel pancreas dinilai dengan skoring. Skor 0 yaitu tidak ada sel radang/normal (0%), skor 1 yaitu sel radang sebagian, bentuk sel normal (1-35%), skor 2 yaitu sel radang bagian, bentuk sel sebagian ada yang nekrosis (36-50%), skor 3 yaitu sel radang bagian, bentuk sel banyak yang nekrosis (51-70%) dan skor 4 yaitu nekrosis seluruh sel pankreas (>71%).

Kesimpulan: Ekstrak etanol daun nangka dengan dosis 400 mg/kg bb efektif berpengaruh terhadap regenerasi sel β pancreas. Kemudian, ekstrak etanol daun nangka pada dosis 175 mg/kg bb dan 250 mg/kg bb tidak memberikan efek regenerasi yang maksimal sel β pankreas tikus putih jantan yang diinduksi streptozotocin.

3. Penelitian Ketiga

Judul: Effect of Boiled Water Tithonia diversifolia A. Gray Leaf Against the Pancreas Histology in *Mus musculus* L. Induced by Alloxan.

Penulis (tahun): ([Fitri & Yuniarti, 2019](#))

Subjek: Mencit jantan (*Mus musculus* L.) 25 ekor, berumur 8-10 minggu, berat 25-30gr.

Penginduksi: Pemberian aloksan secara intraperitoneal pada mencit adalah 107 mg/kg BB.

Intervensi dan durasi: Air rebusan daun bunga bulan 24,6 mg/10 ml dan 49,1 mg/10 ml.

Hasil: pola perubahan rata-rata jumlah sel β pulau Langerhans pada mencit jantan pada kelompok perlakuan berturut-turut P1: 95.6 sel, P2: 130.2 sel, P3 144.2 sel dan P4 179.8 sel.

Kesimpulan: Pemberian rebusan daun kembang bulan dan metformin selama 7 hari dapat menurunkan kadar gula darah mencit dan mempercepat regenerasi sel β pankreas. Dampak yang paling nyata adalah perlakuan dengan dosis tertinggi yaitu P4 (air rebusan daun bulan 49,1 mg/10 ml).

4. Penelitian Keempat

Judul: The Effect of Aloe Vera Peel Extract on Histopathology of Rat Pancreas Induced by Alloxan

Penulis (tahun): R. Susanti, Eka Setiadi, Endah Peniati, (2019).

Subjek: 25 ekor tikus dibagi menjadi 5 kelompok: C(-) kelompok normal, diberi makan dan minum standar; C(+) adalah kelompok kontrol positif, diinduksi aloksan 120 mg/kgBB; PI, PII dan PIII merupakan kelompok yang diinduksi aloksan 120 mg/kgBB dan diberi EAVP dosis penuh.

Penginduksi: Aloksan 120 mg/kgBB 1x pemberian.

Intervensi dan durasi: Ekstrak kulit Aloe Vera (EAVP) 87,5, 175 dan 350 mg/kgBB.

Hasil: Berdasarkan analisis skor histopatologi pankreas, diketahui bahwa tiap kelompok memiliki skor rata-rata: PI: 2,4, PII: 1,6, dan PIII: 0,9. Sedangkan golongan PIII hampir mirip dengan golongan C(-) (normal) yang memiliki rerata skor topatologi pankreas terendah (0). Kelompok C(+) memiliki rerata skor histopatologi pankreas tertinggi (3,6). Analisis histopatologi kelompok C(-) menunjukkan morfologi dan struktur pulau langerhans normal, sel-sel terdistribusi secara homogen pada tutupan, tidak ada kerusakan pada sel atau struktur pulau langerhans, struktur pulau langerhans juga normal. dan ukuran yang menunjukkan bahwa tidak terjadi nekrosis pada pulau Langerhans.

Kesimpulan: Mengobati tikus hiperglikemia dengan ekstrak kulit aloe vera selama 28 hari dapat meningkatkan representasi histopatologi pankreas tikus. Di tingkat laboratorium, EAVP telah terbukti memperbaiki kerusakan pankreas tikus.

5. Penelitian Kelima

Judul: Pengaruh Ekstrak Kulit Lidah Buaya Terhadap Kadar Gula Darah Dan Gambaran Histopatologi Pankreas Tikus Yang Diinduksi Aloksan.

Penulis (tahun): Eka Setiadi, Endah Peniati, R. Susanti, (2020).

Subjek: 25 ekor tikus dibagi menjadi 5 kelompok yaitu kelompok K (-) normal yang diberi makanan dan minuman standar. K(+) kelompok kontrol positif yang diinduksi aloksan 120 mg/kgBB. KP I, KP II dan KP III merupakan kelompok yang diinduksi aloksan 120 mg/kgBB dan diberi perlakuan ekstrak kulit lidah buaya.

Penginduksi: Aloksan 120 mg/kgBB 1x pemberian.

Intervensi dan durasi: Ekstrak kulit lidah buaya 87,5, 175 dan 350 mg/kgBB.

Hasil: Rata-rata skor histopatologi kontrol negatif: 0, K+ Kontrol positif 3,6, P I Dosis 87,5 mg/kg BB/hari 2,4, P II Dosis 175 mg/kg BB/hari 1,6 dan P III Dosis 350 mg/kg BB/hari 0,9. Keterangan: Skor 0 yaitu tidak ada nekrosis sel pankreas, skor 1 yaitu $\frac{1}{4}$ total nekrosis sel pankreas, skor 2 yaitu $\frac{1}{2}$ total nekrosis sel pankreas, skor 3 yaitu $\frac{3}{4}$ total nekrosis sel pankreas dan skor 4 yaitu nekrosis seluruh sel pankreas 0,9.

Kesimpulan: Kadar gula darah dan gambaran histopatologi pankreas kelompok K (+) berbeda nyata dengan kelompok perlakuan. Pada kelompok KP III memiliki kadar gula darah dan gambaran histopatologi pankreas tidak berbeda nyata dengan K (-). Dapat disimpulkan bahwa pemberian ekstrak kulit lidah buaya selama 28 hari pada tikus hiperglikemia berpengaruh kadar gula darah dan gambaran histopatologi pankreas tikus

6. Penelitian Keenam

Judul: Uji Potensi Ekstrak Daun Benalu Batu (Begonia Sp) Terhadap Kadar Glukosa Dalam Darah Dan Gambaran Histopatologi Pankreas Tikus Putih Jantan (Rattus Norvegicus).

Penulis (tahun): Joni Tandi, Dela Erni Paerunan, Nurifa, Yunlis Silintowe Kenta, Sri Mulyani, (2020).

Subjek: 30 ekor tikus yang dibagi menjadi 5 ekor per kelompok.

Penginduksi: Streptozotocin dosis 40 mg/kg BB 1x pemberian.

Intervensi dan durasi: Ekstrak etanol daun begonia (Begonia sp.) dosis 50, 100, dan 200 mg/kg BB.

Hasil: Rata-rata skor kerusakan pancreas berturut-turut pada kelompok kontrol normal $0,08 \pm 0,10$, Kontrol negatif $2,13 \pm 0,62$, Kontrol positif $1,84 \pm 0,65$, Ekstrak daun benalu batu dosis 50 mg/kg BB $2 \pm 0,50$, Ekstrak daun benalu batu dosis 100 mg/kg BB $2,06 \pm 0,61$ dan ekstrak daun benalu batu dosis 200 mg/kg BB $2,25 \pm 1,01$. Perlakuan ekstrak daun benalu batu dosis 50 mg/kg BB, 100 mg/kg BB, dan 200 mg/kg BB berbeda signifikan ($p < 0,05$) dengan kelompok kontrol normal yang menyatakan bahwa variasi dosis bertingkat tersebut dalam memperbaiki sel pankreas belum sama dengan kontrol normal.

Kesimpulan: Ekstrak etanol daun begonia dengan dosis 50 mg/kg BB merupakan dosis efektif dalam menurunkan kadar glukosa darah rata-rata 101,8 mg/dL) dan dosis 50 mg/kg BB dapat mempengaruhi gambaran histopatologi pankreas pada Tikus yang diinduksi STZ dengan nilai kerusakan rata-rata 2 dari maksimal 4.

7. Penelitian Ketujuh

Judul: Histopatologi Pankreas Tikus (*Rattus Norvegicus*) Diabetes Melitus Yang Diberi Ekstrak Etanol Bawang Batak (*Allium Chinense* G.Don).

Penulis (tahun): Tri Novitashari, Husnarika Febriani, Rasyidah, Syukriah, (2022).

Subjek: 24 ekor hewan coba tikus putih jantan dengan berat ± 200 gram dibagi menjadi 6 kelompok.

Penginduksi: Aloksan 120 mg/kg BB secara intraperitoneal 1 x pemberian.

Intervensi dan durasi: Ekstrak dosis bawang batak 250 mg/kg BB, 500 mg/kg BB, dan 750 mg/kg.

Hasil: Pada gambaran histologi kelompok perlakuan dosis 250 mg/kg BB (P1), dosis 500 mg/kg BB (P2), dan dosis 750 mg/kg BB (P3) terlihat adanya peningkatan pada luas dan diameter pulau Langerhans dengan diameter dan luas masing-masing kelompok kontrol negatif $136,61 \pm 14,7$ dan $15961,35 \pm 1724,71 \mu\text{m}$, K- $62,57 \pm 1,15$ dan $5980,41 \pm 2278,03 \mu\text{m}$, K+ $69,40 \pm 2,55$ dan $7710,85 \pm 133,76 \mu\text{m}$, P1 $68,93 \pm 5,88$ dan $7436,71 \pm 1169,26 \mu\text{m}$, P2 $87,26 \pm 9,53$ dan $10128,32 \pm 2664,76 \mu\text{m}$, P3 $76,43 \pm 7,26$ dan $8284,92 \pm 1924,76 \mu\text{m}$. Peningkatan luas dan diameter pulau langerhans kelompok P2 dan P3 lebih besar dari P1.

Kesimpulan: Ekstrak bawang batak berpengaruh terhadap perbaikan pankreas pada tikus diabetes melitus dan dosis ekstrak bawang batak yang paling efektif adalah 500 mg/kg.

8. Penelitian Kedelapan

Judul: Histopathological Pancreas Analysis of *Hylocereus polyrhizus* Peel Ethanolic Extract on Alloxan Induced Diabetic Mice.

Penulis (tahun): Tridiganita Intan Solikha, Tania Anggreani Wijaya, Salsabila, Daffa' Alice Pavita, Amin Nur Asdiyanta, Jonathan Mark Hamonangan, (2022).

Subjek: 30 mencit dengan berat 25-35 gram dipisahkan menjadi lima kelompok.

Penginduksi: Injeksi intraperitoneal 150 mg/kg aloksan.

Intervensi dan durasi: ekstrak kulit (*Hylocereus polyrhizus*) buah naga merah 100 mg/kg dan 300 mg/kg.

Hasil: Terdapat perbedaan jumlah sel beta dan ukuran sel langerhans pada masing-masing kelompok perlakuan dengan perbaikan maksimal terjadi pada kelompok ekstrak etanol kulit buah naga merah (*H. polyrhizus*) dengan dosis 300 mg/kg BB.

Kesimpulan: Pemberian ekstrak etanol kulit buah naga merah (*H. polyrhizus*) dapat memperbaiki histopatologi pankreas mencit dengan diabetes melitus. Ekstrak etanol kulit buah naga merah (*H. polyrhizus*) dengan dosis 300 mg/kg BB merupakan dosis optimum untuk memperbaiki kerusakan sel beta pankreas pada mencit diabetes melitus.

B. Pembahasan

1. Efek Flavonoid Terhadap Gambaran Histopatologi Pankreas Tikus Diabetes Mellitus

Literatur pada penelitian ini menggunakan ekstrak-ekstrak yang memiliki metabolit sekunder flavonoid mencakup ekstrak daun kenikir (*C. caudatus* Kunth.), ekstrak daun nangka (*Artocarpus heterophyllus* Lamk.), air rebusan daun bunga bulan, ekstrak kulit Aloe Vera (EAVP), ekstrak etanol daun begonia (*Begonia* sp.), ekstrak dosis bawang batak dan ekstrak kulit (*Hylocereus polyrhizus*) buah naga merah. Flavonoid adalah polifenol yang ditemukan di mana-mana dalam buah-buahan, sayuran, kacang-kacangan, kakao, teh, biji-bijian, dan rempah-rempah yang dikonsumsi sehari-hari. Flavonoid mewakili kelas besar sekitar 8000 senyawa fenolik. Flavonoid dianggap sebagai kelas metabolit sekunder tanaman yang aktif secara biologis yang dikenal sebagai penghasil pigmen yang bertanggung jawab atas bau dan warna bunga, di mana mereka berfungsi sebagai antivirus, anti-alergi, antibakteri dan anti-inflamasi. Struktur flavonoid terdiri dari 15 kerangka karbon dan dua cincin aromatik (A dan B) yang dihubungkan oleh rantai tiga karbon yang biasanya berupa cincin C heterosiklik teroksigenasi. Berdasarkan struktur generik cincin C, gugus fungsi yang terdapat pada cincin, dan posisi di mana cincin B melekat pada cincin C, enam subkelas flavonoid didefinisikan: flavon; flavonol; flavanon; flavan-3-ols; isoflavon; dan anthocyanosides ([Al-Ishaq, Abotaleb, Kubatka, Kajo, & Büsselberg, 2019](#)).

Delapan literatur yang pada penelitian ini menunjukkan potensi flavonoid dalam perbaikan sel pankreas baik penurunan skor kerusakan maupun peningkatan jumlah dan luas sel ([Masyita, Ikbal, & Tandi, 2018](#)) ; ([Fitri & Yuniarti, 2019](#)) ; ([Butar-Butar, Ferbriani, Rasyidah, & Syukriah, 2022](#)) ; ([Setiadi, Peniati, & Susanti, 2020](#)) ; ([Susanti, Setiadi, & Peniati, 2019](#)) ; ([Solikhah, Wijaya, Asdiyanta, & Hamonangan, 2022](#)) ; ([Tandi, Rahmawati, Isminarti, & Lapangoyu, 2018](#)), 2020). Flavonoid memiliki aktivitas antidiabetes yang mampu meregenerasi sel-sel di Pulau Langerhans. Senyawa flavonoid dapat mengatasi defisiensi insulin, oleh karena itu keberadaan flavonoid memberikan efek menguntungkan pada keadaan diabetes melitus yang disebabkan oleh tidak adanya insulin dan rusaknya reseptor insulin. Aktivitas antioksidan mampu menangkap radikal bebas mengakibatkan perbaikan kerusakan sel β pankreas penyebab DM ([Susanti et al., 2019](#)) . Senyawa tersebut berperan dalam meregenerasi sel beta pankreas, karena memiliki aktivitas antioksidan dengan cara menangkap atau menetralkan radikal bebas yang berikatan dengan gugus OH fenolik, memperbaiki jaringan yang rusak. Proses regenerasi ini dimungkinkan karena peningkatan produksi insulin dan stimulasi sekresi GLUT 4 mampu mencapai jaringan otot, adiposa dan hati yang memungkinkan pengurangan malondialdehid (MDA). Kondisi ini didukung oleh enzim antioksidan alami yang dibentuk oleh tubuh yaitu Superoxide Dismutase (SOD), Catalase (CAT), Gluthathion Peroxidase (GPx) yang berperan sebagai garis pertahanan pertama melawan radikal bebas dengan cara membersihkannya, sebagai detoksifikasi H₂O₂ dan mencegah kerusakan komponen sel makromolekul ([Tandi et al., 2018](#)) .

2. Efek Flavonoid Terhadap Fungsi Pankreas

Kedelapan literatur dalam penelitian ini menunjukkan terdapat perbaikan kadar glukosa darah hewan coba setelah mengkonsumsi flavonoid. Flavonoid diketahui berfungsi sebagai antioksidan yang memodulasi stres oksidatif dalam tubuh dengan menetralkan efek spesies nitrogen dan oksigen, sehingga mencegah penyakit termasuk diabetes dengan memperbaiki fungsi pankreas. Aktivitas antidiabetes flavonoid mendukung pengaturan pencernaan karbohidrat, pensinyalan insulin, sekresi insulin, pengambilan glukosa, dan pengendapan adiposa. Mereka menargetkan banyak molekul yang terlibat dalam pengaturan beberapa jalur, seperti meningkatkan proliferasi sel β , meningkatkan sekresi insulin, mengurangi apoptosis, dan meningkatkan hiperglikemia dengan mengatur metabolisme glukosa di hati ([Al-Ishaq et al., 2019](#)).

Flavonoid meningkatkan pelepasan insulin yang distimulasi glukosa dan menangkal disfungsi sel beta yang diinduksi sitokin. Efek menguntungkan ini dimediasi melalui pengaruh baik dalam memicu maupun memperkuat jalur sekresi insulin. Beberapa flavonoid juga mampu meningkatkan sekresi insulin yang diinduksi glukosa melalui jalur penguatan termasuk PLC/PKC dan kaskade pensinyalan cAMP/PKA. Keterlibatan jalur PLC/PKC dalam aktivitas insulin secretagogue rutin ditunjukkan pada pulau pankreas tikus yang terisolasi. Efek insulinotropik genistein dan kaempferol terbukti dimediasi melalui aktivasi jalur cAMP/PKA. Efek penghambatan flavonoid pada produksi NO juga terlibat dalam efek mengunggulkannya pada sekresi insulin dari sel beta. NO pada konsentrasi rendah memfasilitasi osilasi $[Ca^{2+}]$ dan sekresi insulin yang diinduksi oleh glukosa, sedangkan pada konsentrasi tinggi menghasilkan efek penghambatan. Flavonoid memiliki potensi untuk mencegah konsentrasi NO yang berlebihan dalam sel beta yang terpapar sitokin dan rangsangan stressor lainnya sehingga dapat berguna dalam sintesis insulin ([Ghorbani, Rashidi, & Shafiee-Nick, 2019](#)).

3. Mekanisme Flavonoid Memperbaiki Pankreas

Seperti yang disebutkan pada literatur dalam penelitian ini, efek metabolit sekunder flavonoid menyebabkan perbaikan sel pankreas yang tercermin dari penambahan luas dan jumlah sel pankreas. Salah satu mekanisme molekuler utama dimana flavonoid melindungi kelangsungan hidup sel beta adalah penekanan stres oksidatif dan selanjutnya penghambatan kaskade caspase dan kerusakan DNA. Pada hewan diabetes, pemberian flavonoid meningkatkan kapasitas antioksidan sel beta dengan meningkatkan antioksidan baik enzimatis (misalnya peningkatan kapasitas antioksidan menghambat akumulasi ROS dan peroksidasi lipid dalam sel beta dan karenanya melindunginya dari autofagi, apoptosis, atau nekroptosis. Pada diabetes, glukotoksitas, lipotoksitas, dan stres oksidatif kronis dikaitkan dengan peningkatan ekspresi gen pro-apoptosis (misalnya caspases) dan penurunan regulasi gen anti-apoptosis (misalnya protein Bcl-2) dalam sel beta. Flavonoid telah terbukti menjaga kelangsungan hidup sel beta dengan menghambat perubahan ekspresi gen ini ([Ghorbani et al., 2019](#)).

Sitokin yang dilepaskan oleh sel inflamasi di sekitar sel beta merangsang ekspresi inducible nitric oxide synthase (iNOS) dan kelebihan produksi NO, yang menyebabkan kerusakan sel. NO dapat menginduksi stres retikulum endoplasma dengan mengurangi tingkat Ca^{2+} di ER. Selain itu, NO dapat mengaktifkan jalur JNK dan dengan demikian menekan pensinyalan PI3K/Akt. NF- κ B, faktor transkripsi pro-inflamasi, memainkan peran kunci dalam overekspresi iNOS yang diinduksi sitokin dan peningkatan NO dalam sel beta. Flavonoid dikaitkan dengan penurunan ekspresi iNOS, penurunan tingkat NO, dan penghambatan translokasi NF- κ B di pankreas. Efek menguntungkan dari flavonoid seperti proanthocyanidins dan EGCG pada kelangsungan hidup sel beta berkorelasi dengan penurunan penanda tekanan ER. Karena ROS yang diturunkan dari mitokondria memainkan peran penting dalam aktivasi NF- κ B yang sensitif terhadap sitokin, efek

antioksidan dari flavonoid mungkin bertanggung jawab untuk menghambat aktivasi NF- κ B dan ekspresi iNOS. Selain itu, flavonoid dapat meningkatkan ekspresi gen protein kejutan panas (misalnya, Hsp70) dalam sel penghasil insulin. Up-regulasi hsp70 terbukti mempotensiasi resistensi sel beta terhadap NO, ROS, dan berbagai racun termasuk STZ ([Ghorbani et al., 2019](#)). Pengobatan dengan flavonol, secara signifikan meningkatkan viabilitas dan mengurangi apoptosis seluler dan aktivitas caspase-3 dalam sel beta dan pulau manusia. Pemberian flavonoid juga meningkatkan ekspresi protein anti-apoptosis (Bcl-2 dan Akt) yang penting dalam homeostasi sel beta pancreas ([Tanveer, Akram, Farooq, Hayat, & Shafi, 2017](#)). Flavonoid juga memiliki efek perlindungan terhadap toksisitas sel beta yang diinduksi sitokin juga dapat dimediasi melalui aktivasi jalur PI3K/Akt, terlepas dari MAPK atau iNOS ([Lee et al., 2020](#)).

4. Penginduksi Diabetes Mellitus

Pada penelitian ini terdapat 3 literatur yang menggunakan streptozotocin sebagai zat penginduksi diabetes mellitus dan 5 literatur lainnya menggunakan aloksan untuk menginduksi diabetes. Penggunaan tikus diabetes yang diinduksi eksperimental tetap sebagai salah satu cara termudah dan nyaman untuk skrining nutraceuticals obat anti-diabetes baru. Bahan kimia seperti streptozotocin (STZ), aloksan dan lain-lain umumnya digunakan untuk menginduksi diabetes pada hewan percobaan untuk penelitian. STZ memiliki struktur kimia dinamis yang mengandung molekul deoxy-glukosa yang memungkinkan untuk mengidentifikasi reseptor GLUT2 yang banyak terdapat pada membran plasma sel β pankreas. Molekul-molekul ini juga terkait dengan kelompok methylnitrosourea yang sangat reaktif, yang bertanggung jawab atas efek sitotoksik STZ. Oleh karena afinitas STZ yang tinggi untuk mengikat reseptor glukosa yang ada pada sel β pankreas, penggunaan STZ memiliki efek sitotoksik pada sel-sel pankreas dan menyebabkan disfungsi atau kematian sel. Hal ini kemudian menyebabkan perubahan kadar insulin dan konsentrasi glukosa darah ([Omolaoye, Skosana, & du Plessis, 2018](#)).

Meskipun streptozotocin (STZ) adalah agen kimia yang paling umum digunakan untuk induksi diabetes pada tikus, terdapat kerugian yang parah juga dilaporkan oleh beberapa kelompok penelitian. Kerugian paling penting dari penggunaan STZ telah dilaporkan bahwa pemulihan spontan dari kadar glukosa darah tinggi dengan meningkatkan terjadinya insulinoma. Insiden tumor ginjal dan hati yang lebih tinggi juga dilaporkan. Oleh karena itu, alloxan (2,4,5,6-pyrimidinetetrone) merupakan bahan kimia kedua yang paling umum digunakan untuk induksi diabetes melitus karena harganya yang murah dan ketersediaannya yang mudah. Alloxan secara rutin digunakan pada hewan percobaan sejak kemampuannya untuk menginduksi diabetes karena memberikan efek spesifik pada sel β pankreas yang menyebabkan penghambatan lengkap biosintesis pro-insulin ([magalhães et al., 2019](#)).

Dosis aloksan yang dibutuhkan untuk menginduksi diabetes tergantung pada hewan percobaan dan spesiesnya, rute pemberian dan status gizi. Telah dilaporkan bahwa aloksan dengan cepat dan selektif terakumulasi dalam sel beta pankreas dan menginduksi pemutusan untai DNA di pulau pankreas tikus yang terisolasi. Aloksan menginduksi diabetes dengan cara menghambat glukokinase dan pembentukan siklus spesies oksigen reaktif (ROS) sehingga menyebabkan penurunan glukosa glukosa dan pembentukan ATP yang selanjutnya akan menekan sekresi insulin. Di sisi lain pembentukan ROS akan menyebabkan kerusakan DNA dan pada akhirnya sel akan berlanjut hingga kematian sel pankreas ([Butar-Butar et al., 2022](#)).

5. Pengaruh Pemberian Zat Aktif Flavonoid Terhadap Gambaran Histopatologi Pankreas Tikus Diabetes Mellitus Tinjauannya Dalam Pandangan Islam

Tumbuhan yang terdapat dalam Al Quran dan hadits yaitu buah delima, buah tin, buah anggur dan daun zaitun diduga memiliki senyawa kuat sebagai antioksidan. Antioksidan adalah senyawa yang mampu menstabilkan radikal bebas dengan melengkapi kekurangan elektron dan menghambat terjadinya reaksi pembentukan radikal bebas yang menimbulkan stress oksidatif. Hal ini dapat menyebabkan kerusakan sel atau jaringan, penyakit autoimun, penyakit degeneratif, hingga kanker. Oleh karena itu tubuh memerlukan substansi penting, yakni antioksidan yang dapat membantu melindungi tubuh dari serangan radikal bebas dengan meredam dampak negatif senyawa radikal bebas tersebut (Holistic Health Solution, 2011). Kebanyakan sumber antioksidan alami adalah tumbuhan dan umumnya merupakan senyawa fenolik yang tersebar di seluruh bagian tumbuhan baik di kayu, biji, daun, buah, akar, bunga maupun serbuk sari (Sarastani *et al*, 2002; (Zuhra, Tarigan, & Sihotang, 2008) . Senyawa fenolik atau polifenolik antara lain dapat berupa golongan flavonoid. Senyawa flavonoid telah terbukti memiliki banyak manfaat, antara lain sebagai antioksidan, hepatoprotektif, anti-bakteri, antiinflamasi, antikanker, dan antivirus (Mahadi *et al*, 2018; Nur Manik *et al*, 2022).

Allah SWT telah menciptakan alam beserta isinya termasuk pula berbagai macam tumbuhan yang menghijau sebagai salah satu diantara tanda-tanda kekuasaan-Nya. Manfaat tumbuhan bagi kehidupan juga disebutkan oleh Allah SWT dalam ayat berikut: *“Dan Dialah yang menurunkan air hujan dari langit, lalu Kami tumbuhkan dengan air itu segala macam tumbuh-tumbuhan maka Kami keluarkan dari tumbuh-tumbuhan itu tanaman yang menghijau. Kami keluarkan dari tanaman yang menghijau itu butir yang banyak; dan dari mayang korma mengurai tangkai-tangkai yang menjulai, dan kebun-kebun anggur, dan (Kami keluarkan pula) zaitun dan delima yang serupa dan yang tidak serupa. Perhatikanlah buahnya di waktu pohonnya berbuah dan (perhatikan pulalah) kematangannya. Sesungguhnya pada yang demikian itu ada tanda-tanda (kekuasaan Allah) bagi orang-orang yang beriman.” (QS. Al-An’am [6]: 99)*

Pengaruh pemberian zat aktif flavonoid terhadap gambaran histopatologi pankreas tikus diabetes mellitus dalam pandangan islam, dapat disimpulkan bahwa segala sesuatu yang telah diciptakan Allah SWT memiliki banyak manfaat dan tidak ada yang sia-sia termasuk tumbuhan seperti daun kenikir dan daun nangka sebagai contoh pada literature review ini yang tumbuh di muka bumi. Di mana diantaranya memiliki khasiat sebagai antioksidan yang di dalamnya terkandung flavonoid. Sehingga kedokteran dan Islam memiliki pandangan yang sama dalam penggunaan zat aktif flavonoid terhadap gambaran histopatologi pankreas dan hewan

KESIMPULAN

Ekstrak tanaman yang mengandung senyawa metabolit flavonoid dengan lama pemberian intervensi dan dosis yang berbeda dapat menurunkan kadar glukosa darah dan memperbaiki kerusakan pankreas tikus diabetes melitus berupa regenerasi dan peningkatan jumlah sel β . Dalam ajaran Islam, Allah SWT telah menyiptakan segala sesuatu yang memiliki manfaat, termasuk tumbuhan dan hewan.

BIBLIOGRAFI

- Al-Ishaq, Raghad Khalid, Abotaleb, Mariam, Kubatka, Peter, Kajo, Karol, & Büsselberg, Dietrich. (2019). Flavonoids and their anti-diabetic effects: Cellular mechanisms and effects to improve blood sugar levels. *Biomolecules*, 9(9), 430.
- Banjarnahor, Eka, & Wangko, Sunny. (2012). Sel beta pankreas sintesis dan sekresi

- insulin. *Jurnal Biomedik: JBM*, 4(3). <https://doi.org/10.35790/jbm.4.3.2012.795>
- Butar-Butar, Tri Novitashari, Ferbriani, Husnarika, Rasyidah, Rasyidah, & Syukriah, Syukriah. (2022). Histopatologi Pankreas Tikus (*Rattus Norvegicus*) Diabetes Melitus Yang Diberi Ekstrak Etanol Bawang Batak (*Allium Chinense* G. Don). *Klorofil: Jurnal Ilmu Biologi Dan Terapan*, 6(1), 5–8. <https://doi.org/10.30821/kfl:jibt.v6i1.10866>
- Fitri, Yenni, & Yuniarti, Elsa. (2019). Effect of Boiled Water *Tithonia diversifolia* A. Gray Leaf Against the Pancreas Histology in *Mus musculus* L. Induced by Alloxan. *Bioscience*, 3(1), 69–78.
- Ghorbani, Ahmad, Rashidi, Roghayeh, & Shafiee-Nick, Reza. (2019). Flavonoids for preserving pancreatic beta cell survival and function: A mechanistic review. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 111, 947–957.
- Jubaidi, Fatin Farhana, Zainalabidin, Satirah, Taib, Izatus Shima, Hamid, Zariyantey Abd, & Budin, Siti Balkis. (2021). The potential role of flavonoids in ameliorating diabetic cardiomyopathy via alleviation of cardiac oxidative stress, inflammation and apoptosis. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(10), 5094. <https://doi.org/10.3390/ijms22105094>
- Kaneto, Hideaki, Katakami, Naoto, Matsuhisa, Munehide, & Matsuoka, Taka aki. (2010). Role of reactive oxygen species in the progression of type 2 diabetes and atherosclerosis. *Mediators of Inflammation*, 2010.
- Lee, Ming Shih, Chyau, Charng Cherng, Wang, Chi Ping, Wang, Ting Hsuan, Chen, Jing Hsien, & Lin, Hui Hsuan. (2020). Flavonoids identification and pancreatic beta-cell protective effect of lotus seedpod. *Antioxidants*, 9(8), 658. <https://doi.org/10.3390/antiox9080658>
- Magalhães, Diego A., Kume, Willian T., Correia, Francycle S., Queiroz, Thais S., Allebrandt, Edgar W., Santos, Maísa P., Kawashita, Nair H., & França, Suélem A. (2019). High-fat diet and streptozotocin in the induction of type 2 diabetes mellitus: a new proposal. *Anais Da Academia Brasileira de Ciências*, 91. <https://doi.org/10.1590/0001-3765201920180314>
- Masyita, Andi Atira, Ikbal, Moh, & Tandji, Joni. (2018). Uji Ekstrak Etanol Daun Nangka Terhadap Gambaran Histopatologi Pankreas Tikus Putih Jantan Diinduksi Streptozotocin. *Farmakologika: Jurnal Farmasi*, 15(2), 106–113.
- Omolaoye, Temidayo S., Skosana, Bongekile T., & du Plessis, Stefan S. (2018). Diabetes mellitus-induction: Effect of different streptozotocin doses on male reproductive parameters. *Acta Histochemica*, 120(2), 103–109. <https://doi.org/10.1016/j.acthis.2017.12.005>
- Perkeni. (2019). Pengelolaan dan Pencegahan Diabetes Melitus Tipe 2 di Indonesia.
- Setiadi, Eka, Peniati, Endah, & Susanti, R. Susanti R. (2020). Pengaruh Ekstrak Kulit Lidah Buaya Terhadap Kadar Gula Darah Dan Gambaran Histopatologi Pankreas Tikus Yang Diinduksi Aloksan. *Life Science*, 9(2), 171–185.
- Solikhah, Tridiganita Intan, Wijaya, Tania Anggreani, Asdiyanta, Amin Nur, & Hamonangan, Jonathan Mark. (2022). Histopathological Pancreas Analysis of *Hylocereus polyrhizus* Peel Ethanolic Extract on Alloxan Induced Diabetic Mice. *Journal of Drug Delivery and Therapeutics*, 12(5), 149–152. <https://doi.org/10.22270/jddt.v12i5.5607>
- Suputri, Ni Komang Aprilina Widi. (2015). Pengaruh Pemberian Ekstrak Bawang Merah (*Allium ascalonicum* L) Terhadap Gambaran Histopatologi Hepar Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Yang Diinduksi Aloksan. Universitas Airlangga.
- Susanti, R., Setiadi, Eka, & Peniati, Endah. (2019). The Effect of Aloe Vera Peel Extract on Histopathology of Rat Pancreas Induced by Alloxan. *Biosaintifika: Journal of Biology & Biology Education*, 11(3), 311–317. <https://doi.org/10.15294/biosaintifika.v11i3.20896>
- Tandji, Joni, Rahmawati, Rahmawati, Isminarti, Rini, & Lapangoyu, Jerry. (2018). Efek

- Ekstrak Biji Labu Kuning Terhadap Glukosa, Kolesterol dan Gambaran Histopatologi Pankreas Tikus Hiperkolesterolemia-Diabetes. Talenta Conference Series: Tropical Medicine (TM), 1(3), 144–151.
- Tanveer, Amna, Akram, Kashif, Farooq, Umar, Hayat, Zafar, & Shafi, Afshan. (2017). Management of diabetic complications through fruit flavonoids as a natural remedy. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 57(7), 1411–1422. <https://doi.org/10.1080/10408398.2014.1000482>
- Walean, Mario, Melpin, Rostina, Rondonuwu, Mervina, & Pinontoan, Kinzie Feliciano. (2020). Perbaikan Histopatologi Pankreas Tikus Hiperglikemia setelah Pemberian Ekstrak Etanol Kulit Batang Pakoba (*Syzygium luzonense* (Merr.) Merr.). *Majalah Ilmiah Biologi BIOSFERA: A Scientific Journal*, 37(1), 43–48.
- Wicaksono, Andrian Prasetya. (2015). Pengaruh pemberian ekstrak jahe merah (*zingiber officinale*) terhadap kadar glukosa darah puasa dan postprandial pada tikus diabetes. *Jurnal Majority*, 4(7), 97–102.
- Wijana, Komang Darma Putra. (2021). Pengaruh Pemberian Ekstrak Daun Kelor (*Moringa oleifera*) terhadap Gambaran Histopatologi Pankreas Tikus yang Mengalami Diabetes Mellitus Tipe 2: Systematic Review. *Wijaya Kusuma Surabaya University*.
- Zubaidah, Elok. (2015). Efek cuka apel dan cuka salak terhadap penurunan glukosa darah dan histopatologi pankreas Tikus Wistar diabetes. *Jurnal Kedokteran Brawijaya*, 28(4), 297–301. <https://doi.org/10.21776/ub.jkb.2015.028.04.7>
- Zuhra, Cut Fatimah, Tarigan, Julianti Br, & Sihotang, Herlince. (2008). Aktivitas antioksidan senyawa flavonoid dari daun katuk (*Sauropus androgynus* (L) Merr.). *Jurnal Biologi Sumatera*, 3(1), 7–10.



© 2021 by the authors. Submitted for possible open access publication under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY SA) license (<https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/>).