



**PENGARUH EKSTRAK DAUN MANGGA KUINI (*Mangifera odorata* Griff.)
TERHADAP HISTOLOGI PANKREAS MENCIT (*Mus musculus*)
HIPERGLIKEMIK SERTA PEMANFAATANNYA
SEBAGAI *BOOK CHAPTER***

*Diajukan untuk memenuhi persyaratan memperoleh gelar Sarjana pada
Program Studi Pendidikan Biologi*

Skripsi

Oleh

**Naufal Oktadian Harfat
220210103127**

**KEMENTERIAN PENDIDIKAN TINGGI, SAINS, DAN TEKNOLOGI
UNIVERSITAS JEMBER
FAKULTAS KEGURUAN DAN ILMU PENDIDIKAN
PENDIDIKAN BIOLOGI
JEMBER
2026**



**PENGARUH EKSTRAK DAUN MANGGA KUINI (*Mangifera odorata* Griff.)
TERHADAP HISTOLOGI PANKREAS MENCIT (*Mus musculus*)
HIPERGLIKEMIK SERTA PEMANFAATANNYA
SEBAGAI *BOOK CHAPTER***

*Diajukan untuk memenuhi persyaratan memperoleh gelar Sarjana pada
Program Studi Pendidikan Biologi*

Skripsi

Oleh

**Naufal Oktadian Harfat
220210103127**

Dosen Pengampu
Prof. Dr. Drs. Joko Waluyo, M.Si.

**KEMENTERIAN PENDIDIKAN TINGGI, SAINS, DAN TEKNOLOGI
UNIVERSITAS JEMBER
FAKULTAS KEGURUAN DAN ILMU PENDIDIKAN
PENDIDIKAN BIOLOGI
JEMBER
2026**

PERSEMBAHAN

Puji syukur ke hadirat Allah SWT atas segala rahmat, hidayah, serta kelancaran yang diberikan sehingga skripsi ini dapat terselesaikan dengan baik. Karya sederhana ini penulis persembahkan dengan penuh rasa hormat, syukur, dan cinta kasih kepada:

1. Baginda Nabi Muhammad SAW yang telah membuat kedamaian di kota Madinah sehingga penulis bisa merasakan kedamaian di kota haram tersebut dan membantu penulis untuk menenangkan diri di tengah tekanan dari dalam dan luar dalam menyelesaikan penelitian ini.
2. Ayah dan ibu tercinta, Dwi Suharyanto, S.P.,d., dan Fatimah, S.P.,d. Terima kasih yang tak terhingga atas setiap peluh, doa yang tak pernah putus di setiap sujud, serta kasih sayang dan dukungan, baik moril maupun materiil, yang tak pernah lelah diberikan. Pengorbanan kalian adalah alasan terbesar saya bisa menyelesaikan perjalanan ini.
3. Sepupu penulis, Shelsa Alfiyah Damayanti dan Ahmad Suja'i. Terima kasih atas segala dukungan, semangat, dan bantuan moril saat penulis menghadapi sempro hingga sidang.
4. Guru-guru dan para dosen yang telah tulus membagikan ilmunya sejak penulis kecil hingga duduk di bangku perkuliahan.
5. Almamater tercinta, Program Studi Pendidikan Biologi, Fakultas Keguruan dan Ilmu Pendidikan, Universitas Jember yang telah menjadi wadah bagi penulis untuk berproses, menimba ilmu, dan menambah wawasan penulis.

MOTTO

"Apakah kamu mengira bahwa kamu akan masuk surga, padahal belum datang kepadamu (cobaan) sebagaimana halnya orang-orang terdahulu sebelum kamu?..."

(Q.S. Al-Baqarah: 214)

"Allah tidak membebani seseorang melainkan sesuai dengan kesanggupannya."

(Q.S. Al-Baqarah: 286)

"Maka sesungguhnya bersama kesulitan ada kemudahan. Sesungguhnya bersama kesulitan ada kemudahan."

(Q.S. Al-Insyirah: 5-6)

"Every Choices Have Consequences"

Life Is Strange

PERNYATAAN ORISINALITAS

Saya yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : Naufal Oktadian Harfat

NIM : 220210103127

Menyatakan dengan sesungguhnya bahwa skripsi yang berjudul: *Pengaruh Ekstrak Daun Mangga Kuini (Mangifera odorata Griff.) Terhadap Histologi Pankreas Mencit (Mus musculus) Hiperglikemik Serta Pemanfaatannya Sebagai Book Chapter*, adalah benar-benar hasil karya sendiri, kecuali jika dalam pengutipan substansi disebutkan sumbernya, dan belum pernah diajukan pada institusi mana pun, serta bukan karya jiplakan. Saya bertanggung jawab atas keabsahan dan kebenaran isinya sesuai dengan sikap ilmiah yang harus dijunjung tinggi.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya, tanpa adanya tekanan dan paksaan dari pihak mana pun serta bersedia mendapat sanksi akademik jika ternyata di kemudian hari pernyataan ini tidak benar.

Jember, 15 Juli 2026

Yang menyatakan,

Naufal Oktadian Harfat

NIM 220210103127

HALAMAN PERSETUJUAN

Skripsi berjudul *Pengaruh Ekstrak Daun Mangga Kuini (Mangifera odorata Griff.) Terhadap Histologi Pankreas Mencit (Mus Musculus) Hiperglikemik Serta Pemanfaatannya Sebagai Book Chapter* telah diuji dan disetujui oleh Fakultas Keguruan dan Ilmu Pendidikan Universitas Jember pada:

Hari : Rabu

Tanggal : 15 Juli 2026

Tempat : Fakultas Keguruan dan Ilmu Pendidikan Universitas Jember

Pembimbing

1. Pembimbing Utama

Nama : Prof. Dr. Drs. Joko Waluyo, M.Si

NIP : 195710281985031001

Tanda Tangan

(..........)

Penguji

1. Penguji Utama

Nama : Prof. Dr. Dwi Wahyuni, M.Kes.

NIP : 196003091987022002

(.....)

2. Penguji Anggota 1

Nama : Hajar Syifa Fiarani, S.Si., M.Si.

NIP : 198902162019032013

(.....)

ABSTRAK

Diabetes melitus merupakan penyakit kronis yang ditandai oleh hiperglikemia akibat gangguan fungsi dan kerusakan sel beta pankreas. Daun mangga kuini (*Mangifera odorata* Griff.) kaya akan flavonoid yang berperan sebagai antioksidan dan berpotensi memperbaiki struktur serta gambaran histologis pankreas. Penelitian ini bertujuan mengevaluasi pengaruh dan menentukan dosis efektif ekstrak daun mangga kuini terhadap histologi pankreas mencit (*Mus musculus*) yang mengalami hiperglikemia, sekaligus menilai kelayakannya sebagai bab buku edukasi. Penelitian eksperimental laboratorium melibatkan 36 mencit jantan galur Balb/c. Ekstraksi dilakukan dengan metode soxhletasi menggunakan etanol 70%. Hiperglikemia diinduksi dengan aloksan 150 mg/kg BB secara intraperitoneal. Kelompok perlakuan meliputi Kontrol Normal (K[N]), Kontrol Negatif (K[-]), Kontrol Positif (K[+]) yang diberi glibenklamid 0,65 mg/kg BB, serta tiga kelompok perlakuan ekstrak pada dosis 100 mg/kg BB (P1), 200 mg/kg BB (P2), dan 300 mg/kg BB (P3). Preparat histologi diwarnai Hematoksilin Eosin (HE) dan dianalisis secara deskriptif kualitatif menggunakan skoring 0–3 untuk menilai kehilangan dan regenerasi pulau Langerhans, degenerasi sel beta, serta keberadaan sel radang. Analisis statistik dilakukan dengan uji Kruskal–Wallis. Berdasarkan skor histologis dan hasil visual, dosis 100 mg/kg BB (P1) menunjukkan kecenderungan perbaikan gambaran pankreas dengan mempertahankan struktur pulau Langerhans (skor 0) dan memicu proliferasi sel awal. Namun, uji Kruskal–Wallis tidak menemukan perbedaan bermakna antarkelompok pada semua parameter histologis ($p > 0,05$), kemungkinan disebabkan oleh ketidakstabilan kimia aloksan yang memicu pemulihan spontan pada beberapa hewan. Secara kualitatif, dosis 100 mg/kg BB tampak efektif dalam mempertahankan dan memperbaiki struktur pankreas, meskipun hasil ini belum didukung oleh signifikansi statistik karena keterbatasan model induksi; temuan dirangkum untuk penilaian kelayakan sebagai bab buku.

Kata kunci: Diabetes melitus, Daun mangga kuini, Histologi pankreas, Aloksan, Book chapter

RINGKASAN

Pengaruh Ekstrak Daun Mangga Kuini (*Mangifera Odorata* Griff.) Terhadap Histologi Pankreas Mencit (*Mus musculus*) Hiperglikemik Serta Pemanfaatannya Sebagai *Book Chapter*, Naufal Oktadian Harfat, 220210103127, Jurusan Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Program Studi Pendidikan Biologi, Fakultas Keguruan dan Ilmu Pendidikan, Universitas Jember.

Diabetes Mellitus terus meningkat dan menimbulkan komplikasi serius akibat hiperglikemia kronis yang bermula dari kerusakan sel beta pankreas. Terapi konvensional seperti glibenklamid cenderung memaksa sisa sel pankreas untuk terus mensekresikan insulin, yang jika berlangsung lama dapat menyebabkan kelelahan seluler dan kerusakan permanen tanpa perbaikan jaringan. Oleh karena itu diperlukan eksplorasi pengobatan alternatif dari bahan alam, salah satunya daun mangga kuini (*Mangifera odorata* Griff.), yang kaya metabolit sekunder seperti flavonoid dan mangiferin dengan aktivitas antioksidan pelindung sel. Meskipun memiliki potensi melawan stres oksidatif penyebab kematian sel pankreas, pemanfaatan daun mangga kuini masih terbatas dan literatur tentangnya belum tersosialisasi luas di masyarakat.

Penelitian ini dilakukan untuk menilai sejauh mana pemberian ekstrak etanol daun mangga kuini mampu melindungi dan memperbaiki gambaran mikroskopis jaringan pankreas pada hewan uji yang mengalami hiperglikemia, serta untuk menentukan dosis terapeutik ekstrak yang paling efektif. Selain itu, temuan dari rangkaian eksperimen ini dirangkum menjadi draf purwarupa bab buku yang bertujuan mengedukasi masyarakat tentang potensi pemanfaatan tanaman lokal Nusantara.

Penelitian ini menggunakan rancangan eksperimental laboratorium dengan 36 ekor mencit jantan galur Balb/c. Ekstraksi senyawa aktif dari daun dilakukan secara kontinu menggunakan metode sokletasi dengan pelarut etanol 70%. Hiperglikemia diinduksi pada hewan uji melalui injeksi intraperitoneal aloksan sebesar 150 mg/kgBB. Subjek dibagi menjadi enam kelompok: kontrol normal,

kontrol negatif (aloksan tanpa pengobatan), kontrol positif yang diberi glibenklamid 0,65 mg/kgBB, serta tiga kelompok perlakuan ekstrak mangga kuini pada dosis 100, 200, dan 300 mg/kgBB. Fokus analisis histologis tertuju pada Pulau Langerhans dengan penilaian penyusutan massa pulau, tingkat regenerasi, kerusakan sitoplasma sel beta, dan infiltrasi inflamasi. Preparat diwarnai Hematoksilin-Eosin dan dinilai secara semikuantitatif pada skala 0–3, kemudian perbandingan antar kelompok diuji menggunakan uji nonparametrik Kruskal–Wallis.

Uji fitokimia awal mengonfirmasi keberadaan turunan flavonoid dalam ekstrak daun mangga kuini. Secara mikroskopis, kelompok yang menerima dosis 100 mg/kgBB menunjukkan perlindungan pankreas terbaik—Pulau Langerhans relatif terjaga dan muncul tunas regeneratif awal. Sebaliknya, dosis tertinggi (300 mg/kgBB) memperlihatkan tanda-tanda toksisitas sekunder yang memperburuk kerusakan jaringan, sedangkan glibenklamid hanya mempertahankan kondisi organ tanpa merangsang pembentukan struktur seluler baru. Meskipun secara kualitatif dosis 100 mg/kgBB tampak unggul, analisis Kruskal–Wallis tidak menemukan perbedaan signifikan antar kelompok ($p > 0,05$), yang kemungkinan besar disebabkan oleh ketidakstabilan kimiawi aloksan sehingga beberapa sampel mengalami pemulihan spontan secara acak.

Secara morfologis dan kualitatif, pemberian ekstrak daun mangga kuini pada dosis 100 mg/kgBB terbukti paling efektif dalam mempertahankan dan merangsang perbaikan sel beta pankreas yang rusak akibat hiperglikemia. Namun, perbaikan biologis tersebut tidak menunjukkan perbedaan signifikan secara statistik karena keterbatasan model induksi aloksan yang menyebabkan pemulihan spontan pada beberapa hewan kontrol. Temuan kualitatif ini kemudian dirangkum menjadi draf book chapter yang dinilai memiliki potensi kelayakan baik sebagai bahan edukasi publik.

PRAKATA

Puji syukur ke hadirat Allah SWT. Atas segala rahmat dan karunia-Nya, penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul “Pengaruh Ekstrak Daun Mangga Kuini (*Mangifera odorata* Griff.) Terhadap Histologi Pankreas Mencit (*Mus musculus*) Hiperglikemi Serta Pemanfaatannya Sebagai *Book Chapter*”. Skripsi ini disusun untuk memenuhi salah satu syarat menyelesaikan pendidikan strata satu (S1) pada Program Studi Pendidikan Biologi, Fakultas Keguruan dan Ilmu Pendidikan, Universitas Jember. Penyusunan skripsi ini tidak lepas dari bantuan, bimbingan, dan dukungan dari berbagai pihak. Oleh karena itu, penulis menyampaikan ucapan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. Dr. Mohamad Na'im, M.Pd., selaku Dekan Fakultas Keguruan dan Ilmu Pendidikan Universitas Jember.
2. Prof. Dr. Erlia Narulita, Ph.D., selaku Ketua Program Studi Pendidikan Biologi Universitas Jember.
3. Prof. Dr. Drs. Joko Waluyo, M.Si., selaku dosen pembimbing utama yang telah meluangkan waktu, pikiran, dan tenaga dengan penuh kesabaran dalam memberikan bimbingan, arahan, serta motivasi hingga skripsi ini dapat terselesaikan.
4. Prof. Dr. Dwi Wahyuni, M.Kes. dan Hajar Syifa Fiarani, S.Si., M.Si., selaku dosen penguji yang telah memberikan kritik, saran, dan masukan yang membangun demi kesempurnaan skripsi ini.
5. Seluruh dosen Program Studi Pendidikan Biologi yang telah memberikan bekal ilmu pengetahuan yang tak ternilai harganya selama masa perkuliahan.
6. Kepala dan staf Laboratorium Toksikologi, Laboratorium Zoologi FKIP Universitas Jember, serta Laboratorium Hewan Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Jember yang telah memfasilitasi dan banyak membantu kelancaran teknis penelitian ini.

7. Seluruh sahabat dan teman-teman seperjuangan Pendidikan Biologi angkatan 2022, terima kasih atas kebersamaan, diskusi, dan saling menyemangati selama masa perkuliahan.

Penulis menyadari bahwa skripsi ini masih jauh dari kata sempurna. Oleh karena itu, penulis mengharapkan kritik dan saran yang membangun dari semua pihak. Akhir kata, semoga skripsi ini dapat memberikan manfaat bagi perkembangan ilmu pengetahuan, khususnya di bidang pendidikan dan biologi.

Jember, 15 Juli 2026

Penulis

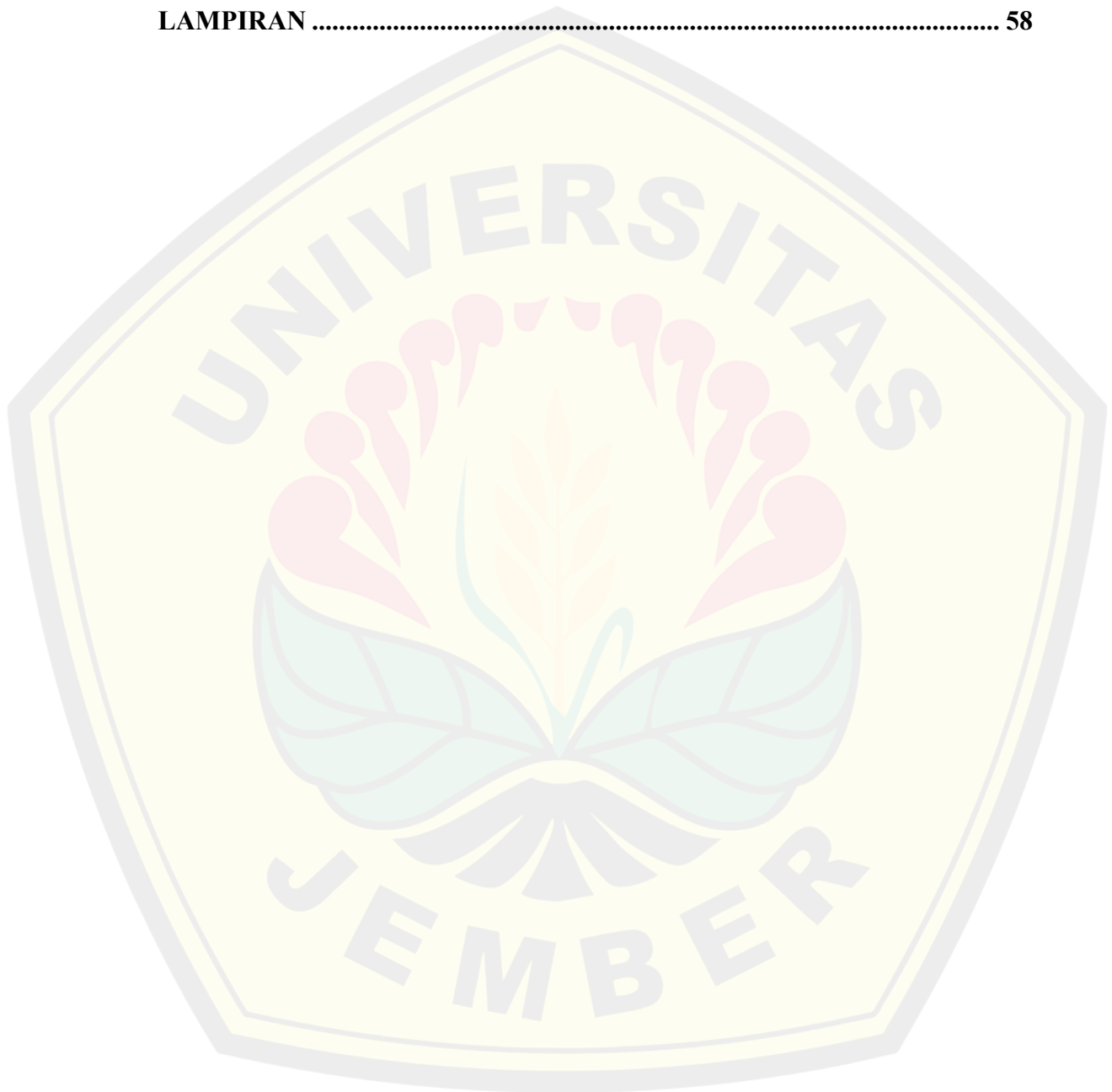
Naufal Oktadian Harfat

NIM 220210103127

DAFTAR ISI

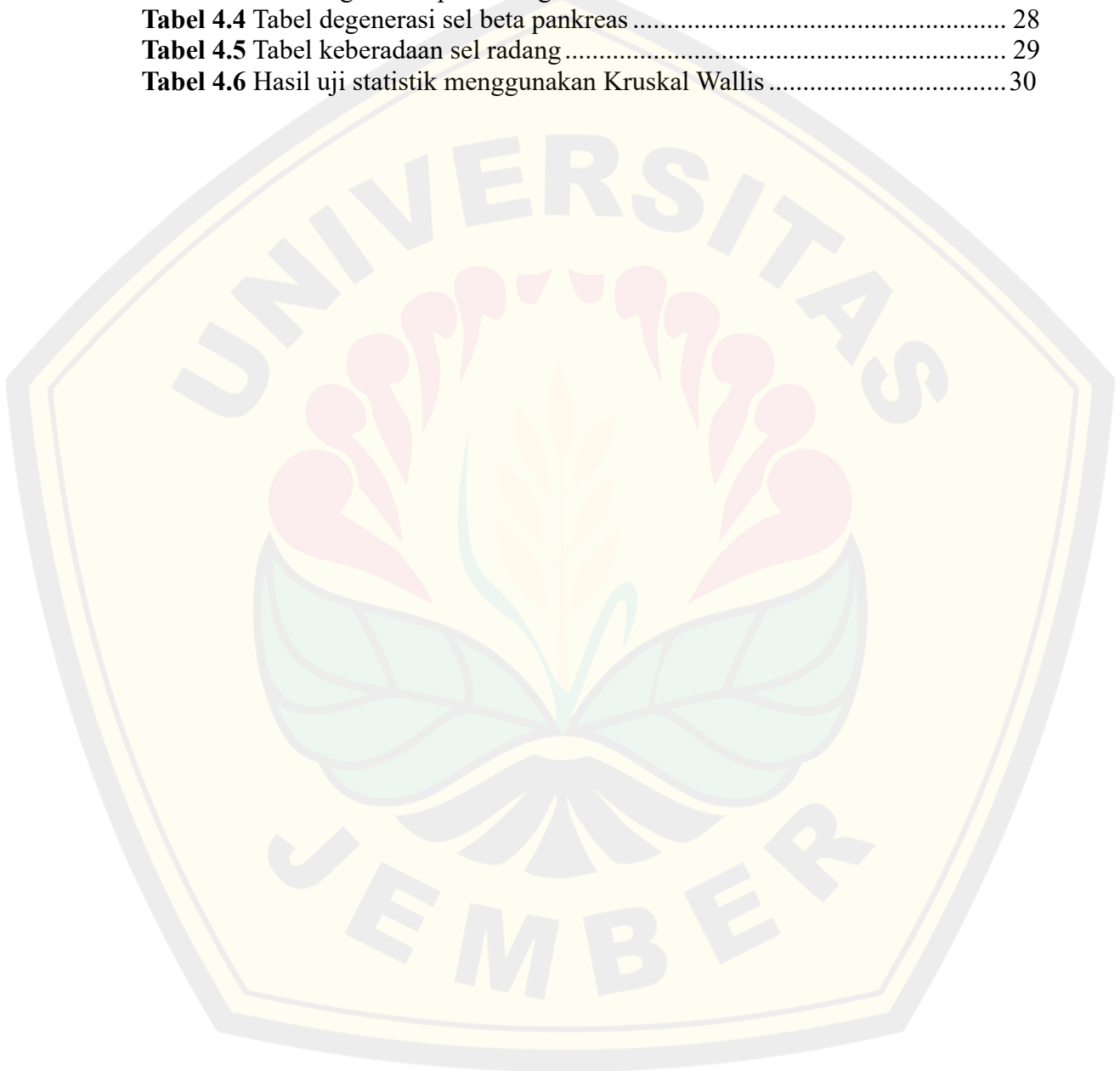
HALAMAN JUDUL	i
PERSEMBAHAN	ii
MOTTO	iii
PERNYATAAN ORISINALITAS	iv
HALAMAN PERSETUJUAN	v
ABSTRAK	vi
RINGKASAN	vii
PRAKATA	ix
DAFTAR ISI	xi
DAFTAR TABEL	xiii
DAFTAR GAMBAR	xiv
DAFTAR LAMPIRAN	xv
BAB 1 PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	3
1.3 Batasan Penelitian	4
1.4 Tujuan Penelitian	4
1.5 Manfaat Penelitian	4
BAB 2 TINJAUAN TEORI	5
2.1 Hiperglikemi	5
2.2 Pankreas	6
2.3 Mencit (<i>Mus musculus</i>)	7
2.4 Mangga Kuini (<i>Mangifera odorata</i>)	8
2.5 Metode Ekstraksi Sokletasi	10
2.6 <i>Book Chapter</i>	11
2.7 Hipotesis	11
2.8 Kerangka Konsep	12
BAB 3 METODE PENELITIAN	13
3.1 Lokasi dan Waktu Penelitian	13
3.2 Populasi dan Sampel/Subjek Penelitian	13
3.3 Desain Penelitian	13
3.4 Prosedur Penelitian	13
3.5 Pengumpulan Data Penelitian	16
3.6 Alat dan Bahan Penelitian	17
3.7 Metode Analisis	18
3.6 Skema Alur	21
BAB 4 HASIL DAN PEMBAHASAN	22
4.1 Hasil Penelitian	22

4.2	Pembahasan	31
4.3	<i>Book Chapter</i>	43
BAB 5	PENUTUP	46
5.1	Kesimpulan	46
5.2	Saran	47
DAFTAR PUSTAKA		50
LAMPIRAN		58



DAFTAR TABEL

Tabel 3.1 Kelompok Perlakuan Penelitian	17
Tabel 3.2 Tabel parameter dan sistem skoring histologi pankreas mencit	18
Tabel 3.3 Kriteria Validitas Book Chapter	20
Tabel 4.1 Tabel hasil uji fitokimia	23
Tabel 4.2 Tabel kehilangan pulau langerhans	26
Tabel 4.3 Tabel regenerasi pulau langerhans	27
Tabel 4.4 Tabel degenerasi sel beta pankreas	28
Tabel 4.5 Tabel keberadaan sel radang	29
Tabel 4.6 Hasil uji statistik menggunakan Kruskal Wallis	30



DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.3.1 Gambar Histologi Pankreas normal (atas) dan pankreas yang telah diinduksi alloksan (Bawah).....	6
Gambar 2.3.1 Gambar mencit strain Balb/c (Anggoro, 2023).....	7
Gambar 2.5.1 Pohon mangga Kuini (Faizu & Hassan, 2023).....	8
Gambar 2.6.1 Alat Sokletasi (Savira & Hariani, 2023).....	10
Gambar 2.9.1 Kerangka Konsep	12
Gambar 4.1 Hasil uji fitokimia.....	22
Gambar 4.2 Gambar Preparat histologi pankreas mencit dengan pulau langerhans dalam keadaan normal yang diberikan pewarnaan H&E	24
Gambar 4.3 Gambar preparat histologi pankreas mencit dengan pulau langerhans mengalami kerusakan yang diberikan pewarnaan H&E	25



DAFTAR LAMPIRAN

- Lampiran A. Surat Etik **Kesalahan! Bookmark tidak ditentukan.**
- Lampiran B. Surat Keterangan Sehat Mencit **Kesalahan! Bookmark tidak ditentukan.**
- Lampiran C. Surat Ijin Penelitian..... **Kesalahan! Bookmark tidak ditentukan.**
- Lampiran D. Surat Keterangan Bebas Tanggungan dan Selesai Penelitian **Kesalahan! Bookmark tidak ditentukan.**
- Lampiran E. Dokumentasi Proses Penelitian **Kesalahan! Bookmark tidak ditentukan.**
- Lampiran F. Preparat Histologi Pankreas **Kesalahan! Bookmark tidak ditentukan.**
- Lampiran G. Hasil Uji Normalitas **Kesalahan! Bookmark tidak ditentukan.**
- Lampiran H. Hasil Uji Kruskal Wallis . **Kesalahan! Bookmark tidak ditentukan.**
- Lampiran I. Desain Book Chapter **Kesalahan! Bookmark tidak ditentukan.**
- Lampiran J. Lampiran Perhitungan Dosis **Kesalahan! Bookmark tidak ditentukan.**
- Lampiran K. Surat Rekomendasi Sebagai Validator **Kesalahan! Bookmark tidak ditentukan.**
- Lampiran L. Lembar Penilaian Dan Validasi Book Chapter..... **Kesalahan! Bookmark tidak ditentukan.**

BAB 1 PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Mangga merupakan salah satu tanaman yang banyak dibudidayakan di Indonesia. Budidaya mangga tersebar di berbagai wilayah karena tanaman ini memiliki nilai ekonomi tinggi dan permintaan pasar yang stabil. Selain itu, mangga dapat tumbuh baik di berbagai kondisi iklim tropis yang ada di Indonesia, menjadikannya pilihan utama bagi petani (Pakasi *et al.*, 2023). Mangga secara fitokimia memiliki banyak senyawa yang bisa digunakan sebagai bahan pembuatan obat herbal. Misalnya, kulit pohon mangga terkenal untuk pengobatan diare, buah matang digunakan untuk mengatasi sembelit, bijinya digunakan sebagai astringen untuk usus, dan daunnya digunakan untuk mengobati wasir. Daun mangga juga memiliki sifat antioksidan yang kuat karena kandungan flavonoid dan fenol yang tinggi (Khosroyar *et al.*, 2024). Hal ini semakin mendorong pengembangan tanaman mangga secara luas di Indonesia, baik untuk konsumsi domestik maupun ekspor. Budidaya mangga yang intensif juga memberikan kontribusi signifikan terhadap perekonomian lokal dan nasional (Pakasi *et al.*, 2023).

Indonesia memiliki beberapa jenis dan varietas mangga yang dikenal memiliki kualitas baik, seperti mangga golek, mangga arumanis, mangga manalagi, mangga endog, mangga madu, mangga lalijiwo, mangga Kuini, mangga pakel, dan mangga kemang. Mangga-mangga ini populer karena rasanya yang lezat dan teksturnya yang menarik, sehingga menjadi pilihan favorit baik untuk konsumsi langsung maupun bahan baku dalam berbagai olahan makanan (Fitri *et al.*, 2022). Mangga Kuini merupakan buah musiman dengan kandungan air yang signifikan, yaitu 79%. Selain itu, buah ini juga mengandung pati sebesar 10,8%, gula sebanyak 11,3%, dan serat kasar mencapai 2,3%, yang tergolong tinggi. Tingginya kadar serat kasar ini membuat tekstur daging buah mangga Kuini terasa lebih padat saat dimakan, dan lebih tinggi dibandingkan dengan jenis mangga lainnya (Sebayang *et al.*, 2017). Di Kabupaten Jember sendiri, mangga Kuini tersebar di Kecamatan Silo dengan 8 individu (Sari *et al.*, 2024), membuatnya layak digunakan sebagai bahan

penelitian ini. Diketahui berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Uyun *et al* (2023), Ekstrak buah mangga Kuini memiliki senyawa phenolic, flavonoid, alkaloid, saponin, triterpenoid, dan steroid yang bisa digunakan sebagai obat alternatif dalam mengobati penyakit. Penelitian ini juga didukung oleh Mistry *et al* (2023) yang dalam penelitiannya membuktikan adanya senyawa mangiferin pada kulit buah mangga Kuini yang bisa digunakan untuk mengobati diabetes pada mencit. Namun masih belum ada penelitian yang mendalami senyawa yang terdapat pada daun mangga Kuini yang bisa digunakan untuk mengobati penyakit, salah satunya adalah penyakit Diabetes melitus (DM).

Diabetes melitus (DM) adalah penyakit kronis yang ditandai dengan peningkatan kadar gula darah, atau hiperglikemia. Hal ini dapat disebabkan oleh gangguan sekresi insulin oleh sel Beta pankreas atau resistensi insulin, atau kombinasi keduanya (Fitriani *et al.*, 2023; Galicia-garcia *et al.*, 2020). Prevalensi penyakit ini terus meningkat di berbagai negara, termasuk Indonesia. Prediksi dari *International Diabetes Federation* (IDF) menunjukkan bahwa pada tahun 2045, Indonesia akan menduduki peringkat ke-8 dunia dengan jumlah pasien DM mencapai 16,6 juta (Fitriani *et al.*, 2023; Saeedi *et al.*, 2019). Diabetes Melitus bisa diobati dengan meminum obat seperti Glibenklamid. Namun, penggunaan obat ini secara terus-menerus menimbulkan ketergantungan kimiawi yang justru menghambat kemampuan pulau Langerhans di pankreas untuk beregenerasi (Solikhah *et al.*, 2022). Diperlukan penelitian untuk mencari bahan lain yang memiliki senyawa yang mampu menurunkan kadar gula darah akibat gangguan sekresi insulin oleh pankreas.

Pankreas berfungsi sebagai pusat kontrol metabolisme energi, yang dipengaruhi oleh fungsi endokrin pankreas di pulau-pulau langerhans, yaitu sel-sel epitel yang tersebar di seluruh organ. Pulau-pulau langerhans menghasilkan dua hormon penting untuk metabolisme karbohidrat, yaitu insulin oleh sel Beta dan glukagon oleh sel Alfa. Perubahan pola diet tentu akan berdampak pada produksi dan fungsi insulin serta glukagon (Tan *et al.*, 2019). Sel Beta pankreas berfungsi utama memproduksi dan mengeluarkan hormon insulin, yang mengatur kadar glukosa dalam darah. Insulin membantu sel tubuh menyerap glukosa untuk energi

atau menyimpannya sebagai cadangan. Saat kadar glukosa darah meningkat setelah makan, sel Beta pankreas melepaskan insulin untuk menurunkan glukosa darah ke tingkat normal. Kerusakan pada sel Beta pankreas akan menyebabkan tubuh tidak mampu memproduksi insulin, sehingga kadar glukosa dalam darah akan meningkat atau menyebabkan hiperglikemia (Iswara *et al.*, 2022; Sofyanita *et al.*, 2024). Hal yang juga menyebabkan Diabetes melitus tipe 2 biasanya disebabkan oleh kombinasi resistensi insulin dan penurunan sekresi insulin akibat menurunnya fungsi sel Beta pankreas (Udayani & Meriyani, 2016). Senyawa daun mangga Kuini (*Mangifera odorata* Griff) salah satunya adalah mangiferin yang terdapat dalam kulit batang, daun, kulit buah, dan biji mangga (Lasano *et al.*, 2019), dapat digunakan dalam penelitian ini karena memiliki kemampuan untuk merangsang regenerasi sel Beta pankreas yang rusak (Mistry *et al.*, 2023). Dengan demikian, uji histologis terhadap pankreas perlu dilakukan untuk melihat efektifitas senyawa pada daun mangga Kuini sebagai senyawa alternatif mengobati penyakit.

Mengingat belum adanya kajian komprehensif terhadap kandungan fitokimia dan efek histologis ekstrak daun mangga Kuini (*Mangifera odorata* Griff.), penelitian ini bertujuan menilai peran senyawa antioksidan daun dalam memulihkan sel Beta pankreas mencit hiperglikemik. Hasilnya diharapkan tidak hanya menambah khazanah fitokimia mangga lokal, tetapi juga menjadi dasar *book chapter* yang memasyarakatkan upaya alternatif penanganan diabetes.

1.2 Rumusan Masalah

- a. Apakah pemberian ekstrak daun mangga Kuini (*Mangifera odorata* Griff.) memiliki pengaruh terhadap histologi mencit (*Mus musculus*).
- b. Berapakah dosis yang paling efektif untuk pemberian ekstrak daun mangga Kuini (*Mangifera odorata* Griff.) terhadap histologi pankreas mencit (*Mus musculus*).
- c. Bagaimana penilaian kelayakan *book chapter* tentang manfaat ekstrak daun mangga Kuini (*Mangifera odorata* Griff.)
- d. Bagaimana penilaian kelayakan *book chapter* tentang pengaruhnya terhadap histologi pankreas mencit (*Mus musculus*).

1.3 Batasan Penelitian

- a. Penelitian ini menggunakan mencit jantan strain balb/c dengan berat badan dengan kisaran 20-30 gram.
- b. Penelitian ini menggunakan Aloksan untuk menaikkan kadar gula darah pada mencit.
- c. Penelitian ini hanya melakukan percobaan dengan menginduksikan aloksan tanpa memberikan HFD.

1.4 Tujuan Penelitian

- a. Melihat pengaruh pemberian ekstrak daun mangga Kuini (*Mangifera odorata* Griff.) terhadap histologi pankreas mencit (*Mus musculus*).
- b. Menentukan dosis efektif dalam pemberian ekstrak daun mangga Kuini (*Mangifera odorata* Griff.) terhadap histologi pankreas mencit (*Mus musculus*).
- c. Menilai kelayakan *book chapter* tentang manfaat dan pengaruh ekstrak daun mangga Kuini (*Mangifera odorata* Griff.) terhadap histologi pankreas mencit (*Mus musculus*).

1.5 Manfaat Penelitian

- a. Menemukan manfaat daun mangga Kuini (*Mangifera odorata* Griff.) yang sebelumnya belum diketahui potensinya kepada masyarakat.
- b. Pembuatan *Book Chapter* dapat berguna sebagai bahan bacaan bagi masyarakat akan manfaat dari mangga Kuini.
- c. Penelitian ini diharapkan bisa dimanfaatkan sebagai dasar untuk penelitian lanjutan tentang potensi pengembangan ekstrak daun mangga Kuini yang bisa dimanfaatkan untuk kesehatan.

BAB 2 TINJAUAN TEORI

2.1 Hiperglikemi

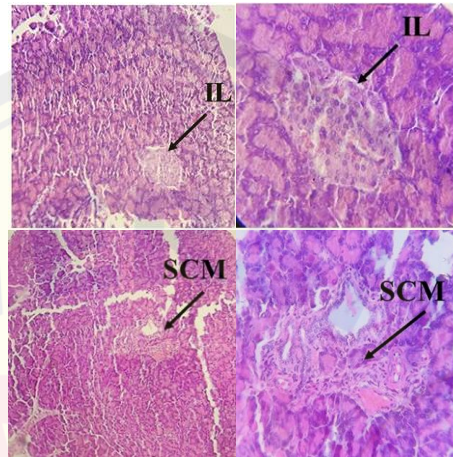
Hiperglikemia adalah kondisi medis peningkatan kadar glukosa darah melebihi normal yang menjadi ciri beberapa penyakit, terutama diabetes melitus (DM) (Chandra *et al.*, 2023; Soelistijo *et al.*, 2021). Diabetes melitus adalah penyakit kronis yang disebabkan oleh kegagalan sekresi insulin, kerja insulin, atau keduanya, yang mengakibatkan tubuh tidak mampu memetabolisme karbohidrat, lemak, dan protein, sehingga terjadi hiperglikemia (Irmawati *et al.*, 2022). Diabetes disebabkan oleh kerusakan sel Beta pankreas, dengan mekanisme termasuk nekroptosis, autofagi, dan piroptosis (Rojas *et al.*, 2018).

Berbagai penelitian epidemiologi menunjukkan peningkatan insiden dan prevalensi DM tipe 2 di berbagai negara. WHO memprediksi bahwa jumlah pasien DM akan terus melonjak di tahun-tahun mendatang. Prediksi kenaikan jumlah pasien DM tipe 2 di Indonesia dari 8,4 juta pada tahun 2000 menjadi sekitar 21,3 juta pada tahun 2030 (Chandra *et al.*, 2023; Soelistijo *et al.*, 2021). Kondisi hiperglikemia kronis dapat menyebabkan luka diabetes, yang merupakan komplikasi neuropati DM akibat kerusakan jaringan nekrosis oleh emboli pembuluh darah besar arteri sehingga suplai darah terhenti (Chandra *et al.*, 2023).

Kadar gula darah adalah jumlah glukosa yang ada dalam darah. Glukosa merupakan hasil pecahan karbohidrat yang diserap tubuh dalam aliran darah dan berperan sebagai bahan bakar utama untuk menghasilkan energi dalam tubuh (Yuliadarwati *et al.*, 2021). Pengendalian gula darah tidak efektif hanya dengan pengobatan saja, karena diabetes melitus disebabkan oleh kerusakan pankreas dalam memproduksi insulin, yang berfungsi mengendalikan kadar gula darah. Penurunan kadar gula darah menunjukkan perbaikan kondisi diabetes melitus (Hardika, 2018).

2.2 Pankreas

Pankreas adalah organ pencernaan spesial yang termasuk dalam sistem pencernaan dan sistem endokrin. Pada manusia, pankreas terletak di rongga perut, di sisi kiri tubuh. Pankreas berbatasan dengan lambung di depan, diafragma di atas, limpa di kiri, serta usus duodenum di kanan dan bawah (Kuntoadi, 2019).



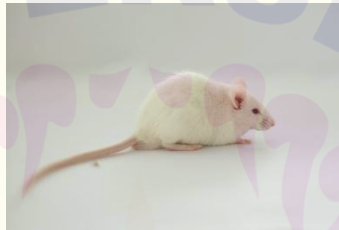
Gambar 2.3.1 Gambar Histologi Pankreas normal (atas) dan pankreas yang telah diinduksi aloksan (Bawah). IL menandakan pulau Langerhans yang normal dan SCM menandakan penyusutan massa sel (Mistry *et al.*, 2023).

Diabetes disebabkan oleh kerusakan sel Beta pankreas, dengan mekanisme termasuk nekroptosis, autofagi, apoptosis, dan piroptosis (Rojas *et al.*, 2018). Nekrosis pada sel Beta pankreas diperkirakan terjadi akibat proses depolarisasi membran sel Beta pankreas yang disebabkan oleh induksi aloksan. Perubahan yang terjadi di pankreas akibat induksi aloksan meliputi penyusutan pulau-pulau Langerhans dan inti sel piknosis yang menunjukkan adanya nekrosis. Nekrosis menyebabkan perubahan litik yang melibatkan sitoplasma sel yang ditandai dengan pembentukan vakuola, namun perubahan paling jelas terjadi pada inti sel, yaitu kematian sel yang biasanya terlihat lebih kecil, batas-batasnya tidak jelas dan berwarna gelap atau biasa disebut piknosis (Decroli, 2019; Nasution *et al.*, 2022).

Insulin adalah hormon yang mengontrol kadar glukosa darah. Insulin disintesis sel Beta pankreas dari proinsulin (peptida B–C–A) dan dilepaskan saat glukosa darah naik, melalui regulasi saluran KATP dan Ca^{2+} -channel (Hardianto, 2021; Rahmawati, 2022; Rutter *et al.*, 2020). Aloksan memiliki struktur kimia yang menyerupai glukosa, sehingga dapat dengan mudah diambil oleh sel Beta Pankreas

(Wulandari et al., 2024b). Setelah masuk, aloksan merusak sel Beta pankreas melalui pembentukan ROS yang dipicu oleh reaksi reduksi aloksan menjadi asam dialurat. Asam ini mengalami oksidasi ulang membentuk siklus redoks, menghasilkan radikal superoksida yang kemudian membentuk hidrogen peroksida. ROS ini menyerang DNA sel-sel Pulau Langerhans. Aloksan juga bereaksi dengan senyawa -SH, termasuk sistein dan protein sulfhidril, serta meningkatkan kadar ion kalsium bebas intraseluler yang memicu depolarisasi membran sel Beta dan menyebabkan nekrosis (Solikhah *et al.*, 2022).

2.3 Mencit (*Mus musculus*)



Gambar 2.3.1 Gambar mencit strain Balb/c (Anggoro, 2023)

2.3.1. Klasifikasi mencit (*Mus musculus*)

Mencit (*Mus musculus*) menurut gbif.org diklasifikasikan menjadi:

Kingdom	: Animalia
Phylum	: Chordorata
Class	: Rodentia
Family	: Muridae
Genus	: <i>Mus</i>
Spesies	: <i>Mus musculus</i>

2.3.2. Deskripsi mencit

Hewan yang paling sering digunakan dalam penelitian medis adalah rodensia atau hewan pengerat, dengan persentase penggunaan mencapai 69%. Rodensia dipilih karena relatif murah, mudah ditangani, memiliki rentang hidup yang singkat, cepat beradaptasi dengan lingkungan sekitarnya, dan tingkat reproduksi yang tinggi, yang memungkinkan penelitian proses biologis pada semua tahap siklus hidup (Putri, 2018). Rodensia yang sering digunakan adalah mencit (*Mus musculus*) dan tikus putih (*Rattus norvegicus*) juga sering digunakan sebagai

hewan percobaan (Adelia & Mahdana, 2024). Namun penggunaan mencit dinilai lebih baik dikarenakan biayanya yang lebih murah dibandingkan tikus putih. Dengan memahami sifat dan perilaku hewan coba, peneliti dapat mengeksplorasi mekanisme biologi dasar dan mengembangkan pengetahuan yang dapat diterapkan pada pemahaman dan penanganan berbagai kondisi medis pada manusia (Adelia & Mahdana, 2024).

2.4 Mangga Kuini (*Mangifera odorata*)



Gambar 2.5.1 Pohon mangga Kuini (Faizu & Hassan, 2023)

2.4.1. Klasifikasi Mangga Kuini (*Mangifera odorata* Griff.)

Mangga Kuini (*Mangifera odorata* Griff.) menurut gbif.org diklasifikasikan menjadi:

Kingdom	: Plantae
Phylum	: Tracheophyta
Class	: Magnoliopsida
Order	: Sapindales
Family	: Anacardiaceae
Genus	: <i>Mangifera</i> L.
Spesies	: <i>Mangifera odorata</i> Griff.

2.4.2. Deskripsi Mangga Kuini

Kuini (*Mangifera odorata* Griff.) adalah spesies mangga asli Asia Tenggara (Chng *et al.*, 2020; Lasano *et al.*, 2019). Buahnya berwarna oranye kekuningan, berserat, berair, dengan rasa kuat mirip terpenin, dan dagingnya lebih manis

dibandingkan mangga biasa (Chng et al., 2020). Kuini adalah spesies dalam kategori *Mangifera*. Spesies *Mangifera* terkenal lainnya termasuk *Mangifera indica* (mangga) dan *Mangifera pajang* (bambangan). Mangga Kuini (*Mangifera odorata* Griff.) dianggap sebagai tanaman yang kurang dimanfaatkan. Tanaman ini adalah tanaman tropis klimakterik yang tumbuh liar di hutan hujan dan biasanya ditanam di kebun atau pekarangan sekitar rumah (Saiful Bahri et al., 2022).

Mangga Kuini (*Mangifera odorata* Griff.) adalah pohon yang dapat mencapai tinggi 20-30 meter dan tumbuh di dataran rendah hingga ketinggian 1000 meter dpl. Tanaman ini memiliki daun lebat dengan diameter pohon sekitar 10 meter. Daunnya bergelombang, dengan panjang 25 cm dan lebar 6 cm. Mangga Kuini banyak tumbuh di daerah lembap Asia Tenggara, termasuk Indonesia dan Filipina (Octariani et al., 2021). Berdasarkan penelitian (Sari et al., 2024), setelah dilakukan pengambilan sampel di 8 Kecamatan Jember, terdapat beragam persebaran mangga di dalam kota Jember, diantaranya adalah mangga Kuini (*Mangifera odorata* Griff.) yang terletak di Kecamatan Silo.

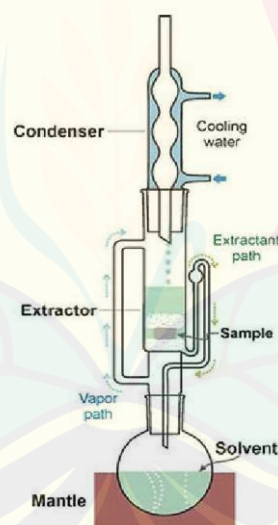
2.4.3. Kandungan Fitokimia dan Manfaatnya

Penelitian yang dilakukan oleh Uyun et al., (2023) menunjukkan bahwa daging buah yang diekstrak menggunakan etanol 70% memiliki kandungan flavonoid, fenol, alkaloid, saponin, triterpenoid, dan steroid. Flavonoid adalah senyawa bioaktif yang termasuk dalam kelas penting metabolit sekunder tanaman dengan struktur polifenolik. Flavonoid banyak ditemukan dalam buah, sayuran, herbal, minuman, rempah, dan minyak, sehingga juga dikenal sebagai flavonoid diet. Banyak studi in vitro menunjukkan kemampuan flavonoid dalam memodulasi enzim seluler kunci, yang mempengaruhi jalur seluler penting yang mengatur pembelahan dan proliferasi sel, respons inflamasi dan imun, detoksifikasi, dan agregasi platelet (Ramesh et al., 2021). Senyawa mangiferin juga ditemukan dalam ekstrak kulit buah mangga Kuini, mampu memulihkan sel Beta pankreas dan mendukung peningkatan sekresi atau respons insulin (Mistry et al., 2023).

Peningkatan insulin plasma dapat disebabkan oleh kelangsungan hidup sel Beta yang terjaga dan/atau stimulasi pelepasan insulin. Efek menguntungkan ini dimediasi melalui pengaruh pada jalur pemicu dan amplifikasi sekresi insulin.

Akumulasi ROS menghambat rantai transpor elektron di mitokondria dan mengubah fungsi saluran K_{ATP}, sehingga efek antioksidan flavonoid dapat mempertahankan jalur sinyal pemicu pelepasan insulin pada sel Beta diabetik. Efek stimulasi apigenin, epicatechin, EGCG, dan quercetin pada sekresi insulin dari sel Beta disertai penurunan substansial tingkat ROS intraseluler (Ghorbani *et al.*, 2019). Quercetin merupakan salah satu senyawa flavonoid paling melimpah dalam bahan pangan dan ditemukan pada berbagai jenis mangga. Selain itu, Peran senyawa fenolik mencakup modulasi sistem imun dalam menangkal penyakit degeneratif, dengan manfaat seperti mencegah penuaan, inflamasi, diabetes, proliferasi abnormal, dan melindungi fungsi jantung. Salah satu senyawa fenolik yang ditemukan pada kebanyakan mangga adalah Asam Galat (Fitmawati *et al.*, 2020).

2.5 Metode Ekstraksi Sokletasi



Gambar 2.6.1 Alat Sokletasi (Savira & Hariani, 2023)

Metode sokletasi adalah ekstraksi panas yang menghasilkan lebih banyak ekstrak dengan penggunaan pelarut yang lebih sedikit, lebih cepat, dan sampel terekstraksi secara sempurna karena dilakukan secara kontinu. Metode ini cocok untuk pencarian bahan induk obat. Metode ekstraksi yang diterapkan dapat mempengaruhi standardisasi ekstrak bahan alam berpotensi sebagai obat, dengan dua parameter standardisasi yaitu parameter spesifik (uji organoleptik, skrining

fitokimia, dan kadar fenolik total) dan non-spesifik (uji kadar air, kadar abu total, dan bobot jenis) (Ulfa *et al.*, 2023).

Proses ekstraksi ini dilakukan dengan menggunakan alat ekstraksi soxhlet. Alat ekstraksi Soxhlet pada dasarnya adalah perkolator yang dirancang untuk bekerja secara terus-menerus tanpa perlu menuang pelarut secara manual berulang kali. Keunggulan alat ini adalah proses ekstraksi yang lebih cepat dan penggunaan pelarut yang lebih efisien. Namun, teknik ini juga memiliki kelemahan, yakni risiko kerusakan senyawa bioaktif yang sensitif terhadap panas pada tahap pemanasan hingga titik didih pelarut (Savira & Hariani, 2023).

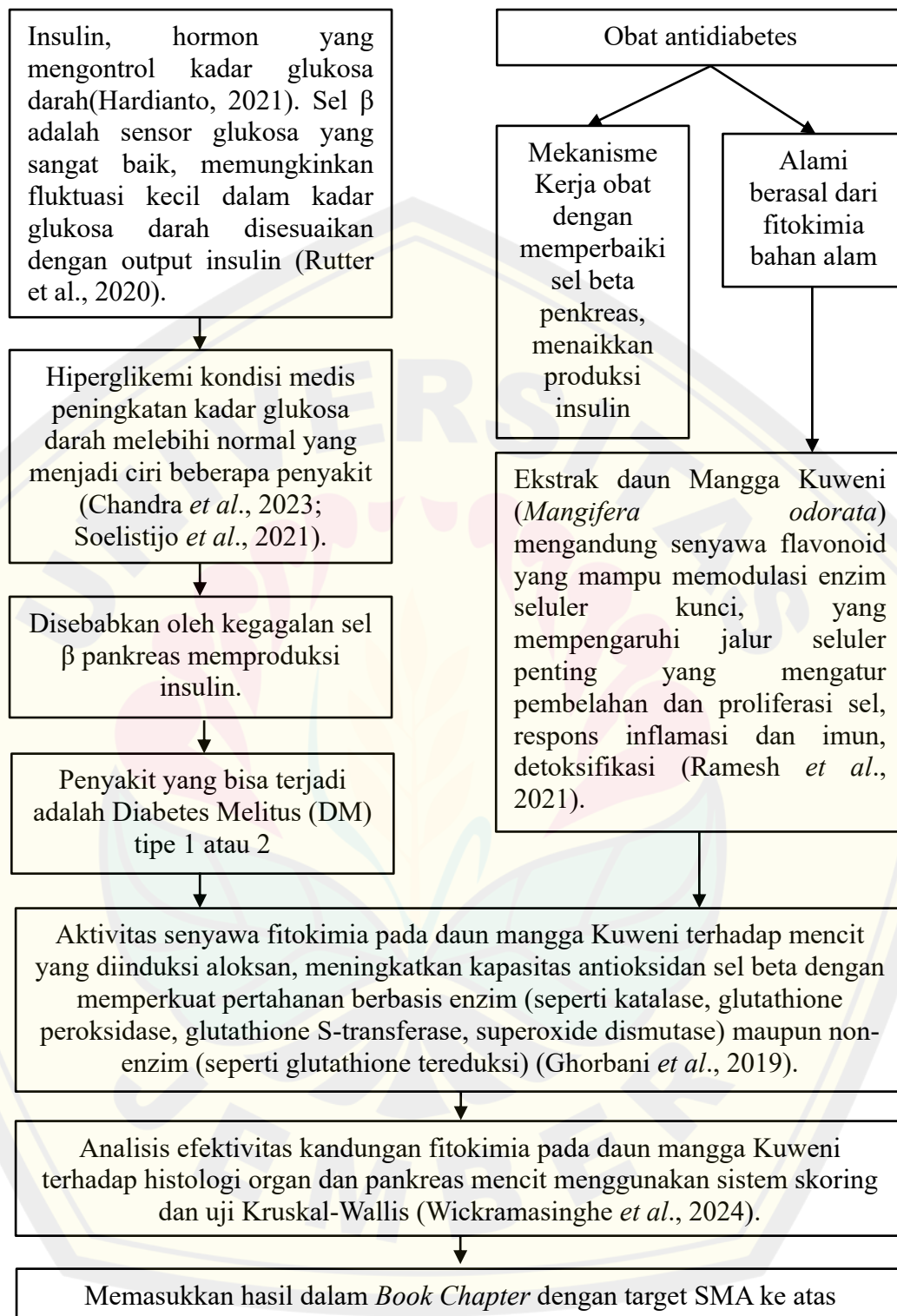
2.6 Book Chapter

Book chapter adalah bagian dari buku yang terdiri dari beberapa halaman yang membentuk sub-bagian dari isi buku. Fungsi utamanya adalah untuk menyajikan penjelasan, ide, atau gagasan yang terkait dengan topik buku secara terstruktur dan terorganisir. Dalam buku ilmiah, *book chapter* sering digunakan untuk menggabungkan berbagai karya tulis ilmiah dari berbagai penulis yang membahas satu tema tertentu. Hal ini membantu dalam dokumentasi ide-ide, penyebaran hasil penelitian, dan meningkatkan reputasi akademis penulisnya (Admin, 2024; Pujiati, 2023).

2.7 Hipotesis

- a. Terdapat pengaruh ekstrak daun mangga varietas Kuini (*Mangifera odorata*) terhadap pankreas mencit terutama dalam memperbaiki kerusakan sel Beta pankreas yang berfungsi untuk sintesis insulin.
- b. Ekstrak daun mangga varietas Kuini yang diinjeksikan kepada mencit hiperglikemi tidak memiliki perbedaan signifikan terhadap histologi pankreas mencit dibandingkan dengan obat diabetes glibenklamid sehingga bisa digunakan sebagai salah satu obat alternatif.
- c. *Book chapter* mampu menjadi literatur untuk masyarakat luas sehingga layak untuk diproduksi.

2.8 Kerangka Konsep



Gambar 2.9.1 Kerangka Konsep

BAB 3 METODE PENELITIAN

3.1 Lokasi dan Waktu Penelitian

Penelitian dilaksanakan pada bulan Agustus hingga bulan September 2025, di beberapa lokasi. Proses ekstraksi dilakukan di Laboratorium Toksikologi, Pendidikan Biologi, Fakultas Keguruan dan Ilmu Pendidikan, Universitas Jember. Pemberian perlakuan pada mencit, pembedahan, dan pembuatan preparat dilakukan di Laboratorium Hewan, Fakultas Kedokteran Gigi, Universitas Jember. Lalu terakhir dilakukan pengamatan terhadap histologi organ di Laboratorium Zoologi, Fakultas Keguruan dan Ilmu Pendidikan, Universitas Jember.

3.2 Populasi dan Sampel/Subjek Penelitian

Penelitian ini menggunakan mencit jantan strain Balb/C berusia 2-3 bulan (Cahyaningrum *et al.*, 2019; Kumalsari *et al.*, 2019) sebagai subjek penelitian yang berjumlah 36 ekor. 36 ekor mencit kemudian akan digunakan untuk 6 perlakuan dengan tiap perlakuan menggunakan 5 ekor mencit ditambah 1 ekor sebagai cadangan.

3.3 Desain Penelitian

Penelitian ini berjenis eksperimental laboratorium menggunakan 6 perlakuan guna menentukan efektivitas penggunaan ekstrak daun mangga Kuini terhadap histologi pankreas mencit.

3.4 Prosedur Penelitian

3.4.1. Pengumpulan sampel dan pembuatan simplisia

Pengumpulan sampel dilakukan di Kecamatan Wringin, Kabupaten Bondowoso. Daun yang dipilih merupakan daun yang sehat, tidak terlalu tua, dan tidak terlalu muda. Daun yang terkumpul kemudian dicuci bersih untuk menghilangkan kotoran yang menempel pada permukaan daun.

Daun kemudian dikeringkan. Pembuatan simplisia melalui tahap pengeringan menggunakan energi panas untuk mengeluarkan air dari bahan tertentu yang digunakan, diikuti dengan penentuan kadar air untuk mengevaluasi hasilnya. Pemilihan metode pengeringan dalam pengolahan simplisia memengaruhi kualitas kandungan bahan aktif yang dihasilkan (Widayanti *et al.*, 2023). Pengeringan bahan yang terlalu lama dan pada suhu tinggi dapat menurunkan mutu karena merusak komponen-komponen di dalamnya. Proses pengeringan yang tidak tepat dapat menyebabkan penurunan aktivitas antioksidan (Purwanti *et al.*, 2018). Pengeringan dilakukan dengan dikering-anginkan. Daun yang telah kering kemudian diblender hingga menjadi potongan kecil, lalu diayak untuk memperoleh bubuk simplisia yang seragam (Jayani & Handojo, 2018).

3.4.2. Pembuatan Ekstrak Menggunakan Metode Soxhletasi

Proses ekstraksi dimulai dengan memastikan Labu alas bulat bebas dari senyawa yang tidak diinginkan dengan mengeringkannya di oven pada suhu 105°C. Setelah itu, Labu didinginkan di desikator selama 15 menit. Sampel simplisia ditimbang dan ditandai sebagai W1. Labu alas bulat kosong ditimbang dan ditandai sebagai W2. Selanjutnya, pelarut etanol 70% dituangkan ke dalam Labu yang telah diisi batu didih dan ditempatkan pada *heating mantel*. Sampel dibungkus kertas saring agar tidak bercampur dengan pelarut, lalu dimasukkan ke dalam timbal yang dihubungkan dengan Labu alas bulat. Kondensor dihubungkan di atas timbal dan dijepit dengan klem dan statif. Selang air dipasang pada alat Soxhlet dan *heating mantel* disambungkan ke listrik. Saat pelarut mencapai timbal, uap mengalir ke kondensor, menjadi kondensat, dan kembali ke Labu alas bulat. Proses ini berulang hingga cairan ekstraksi pada timbal tidak berwarna lagi, menandakan ekstraksi selesai (Ali, 2024). Fitrat kemudian diuapkan dengan *Rotary evaporator* pada suhu 50°C hingga menjadi ekstrak kental.

3.4.3. Menaikkan kadar gula darah hewan coba

Mencit terlebih dulu menjalani aklimatisasi selama tujuh hari, hewan uji tersebut kemudian diinjeksi dengan bahan kimia yang dapat menaikkan kadar gula darah (Cahyaningrum *et al.*, 2019). Model diabetes pada hewan coba dihasilkan dengan menggunakan bahan kimia yang dapat meningkatkan kadar gula darah.

Beberapa agen diabetogenik yang sering digunakan sebagai penginduksi diabetes pada hewan coba meliputi streptozotocin, aloksan, vacor, dithizone, dan 8-dihidrosikuinon. Pemberian aloksan pada hewan uji dapat dilakukan secara intravena, intraperitoneal, dan subkutan (Wulandari et al., 2024b). Aloksan dipilih sebagai induktor diabetes dalam penelitian ini karena selain dapat menaikkan kadar gula darah, aloksan juga dapat mempertahankan kadar darah agar tidak cepat kembali normal seperti pada metode yang menggunakan glukosa, serta hiperglikemia pada mencit tetap terjaga hingga akhir percobaan. Induksi aloksan dilakukan secara intraperitoneal agar senyawa tersebut langsung mencapai pankreas serta merusak sel beta pankreas. Metode parenteral dipakai sebab aloksan menunjukkan suatu sifat diabetogenik yang optimal. Rute pemberian secara intravena maupun secara intraperitoneal adalah metode parenteral (Kumalsari *et al.*, 2019). Dosis aloksan yang digunakan adalah 150 mg/kg BB (Solikhah *et al.*, 2022).

3.4.4. Pemberian dosis pada hewan coba

3 Hari setelah aloksan diberikan secara intraperitoneal, mencit kemudian diberikan perlakuan sesuai dengan pengelompokan perlakuan (Noena *et al.*, 2020). Penelitian ini menggunakan 6 perlakuan yakni kontrol positif, kontrol negatif, kontrol netral, perlakuan 1, perlakuan 2, dan perlakuan 3. Kontrol positif diberikan glibenklamid dengan dosis 0,65mg/Kg BB setelah dilakukan konversi. Dengan sediaan glibenklamid 5 mg per tablet dan faktor konversi massa tubuh manusia (70 kg) ke mencit (20 g) sebesar 0,0026, dosis yang tepat untuk setiap mencit 20 g dihitung dengan mengalikan $5\text{mg} \times 0,0026 = 0,013\text{mg}/20\text{g}$ BB mencit (Gunawan *et al.*, 2023). Nilai ini kemudian dikonversi menjadi satuan mg/Kg BB dengan mengalikannya dengan faktor pengali (50), menjadi 0,65mg/Kg BB. Kontrol netral diberikan aquades. Kontrol negatif tidak diberi ekstrak atau obat apa pun selain Aloksan. Perlakuan 1 diberikan ekstrak dengan dosis 100mg/Kg BB. Perlakuan 2 diberikan ekstrak dengan dosis 200mg/Kg BB. Perlakuan 3 diberikan ekstrak dengan dosis 300mg/Kg BB. Seluruh ekstrak, dan glibenklamid diberikan secara oral.

3.4.5. Pembedahan dan Analisis Histologi Organ Mencit

Mencit yang telah dilakukan perlakuan selama 2 minggu kemudian dibedah dan di ambil organ pankreasnya. Pankreas mencit diangkat, dicuci bersih, kemudian dibuat sediaan histologi menggunakan metode parafin (Jannah *et al.*, 2022) dengan direndam dalam larutan Bouin. Jaringan tersebut kemudian didehidrasi menggunakan konsentrasi alkohol bertahap sebelum dimasukkan ke dalam parafin (Mistry *et al.*, 2023). Organ kemudian di potong menggunakan mikrotom menjadi irisan tipis untuk pemeriksaan mikroskopis. Irisan tipis dimasukkan ke atas kaca benda. Preparat kemudian diberi warna dengan pewarnaan Hematoxylin Eosin (HE) (Jannah *et al.*, 2022). Preparat diamati histologi dan dibandingkan tiap perlakuan dengan preparat perlakuan kontrol. Dalam setiap perlakuan hanya 2 ekor mencit yang akan di analisis histologinya.

3.4.6. Penyusunan *Book Chapter*

Book Chapter adalah kumpulan karya tulis yang membahas satu topik permasalahan dengan pendekatan dari berbagai aspek atau sudut pandang keilmuan. *Book Chapter* akan disusun dengan judul “Potensi Ekstrak Daun Mangga Kuini (*Mangifera odorata* Griff.) Sebagai Antidiabetik dan Dampaknya Terhadap Histologi Pankreas dan Ginjal”. Struktur bab buku meliputi: sampul buku, kata pengantar, daftar isi, Bab 1. Efektivitas ekstrak daun mangga Kuini (*Mangifera odorata* Griff.) untuk menurunkan kadar gula darah mencit hiperglikemi, Bab 2. Pengaruh pemberian ekstrak daun mangga Kuini (*Mangifera odorata* Griff.) terhadap histologi pankreas mencit hiperglikemi, Bab 3. Pengaruh pemberian ekstrak daun mangga Kuini (*Mangifera odorata* Griff.) terhadap histologi ginjal mencit hiperglikemi, Glosarium, dan Daftar Pustaka. Target *Book Chapter* adalah berasal dari kalangan akademik atau sedang menempuh pendidikan SMA keatas.

3.5 Pengumpulan Data Penelitian

Jumlah pengulangan ditentukan menggunakan rumus Federer $(t-1)(r-1) \geq 15$, dengan t mewakili jumlah perlakuan dan r menunjukkan jumlah ulangan. Berdasarkan perhitungan tersebut, ditetapkan bahwa jumlah ulangan yang diperlukan adalah sebanyak enam kali. Rincian perhitungannya sebagai berikut:

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

$$(6 - 1)(r - 1) \geq 15$$

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

$$5r - 5 \geq 15$$

$$5r \geq 15 + 5$$

$$5r \geq 20$$

$$r \geq 20 \div 5$$

$$r \geq 4$$

Keterangan:

r : Jumlah ulangan

t : Jumlah perlakuan

Tabel 3.1 Kelompok Perlakuan Penelitian

Kelompok Perlakuan	Ulangan				
	1	2	3	4	5
P1	P1U1	P1U2	P1U3	P1U4	P1U5
P2	P2U1	P2U2	P2U3	P2U4	P2U5
P3	P3U1	P3U2	P3U3	P3U4	P3U5
K(+)	K(+U1	K(+U2	K(+U3	K(+U4	K(+U5
K(-)	K(-)U1	K(-)U2	K(-)U3	K(-)U4	K(-)U5
K(n)	K(n)U1	K(n)U2	K(n)U3	K(n)U4	K(n)U5

Keterangan:

P1 = Perlakuan 1 dengan pemberian ekstrak dosis 100mg/KgBB

P2 = Perlakuan 2 dengan pemberian ekstrak dosis 200mg/KgBB

P3 = Perlakuan 3 dengan pemberian ekstrak dosis 300mg/KgBB

K(+)= Kontrol positif dengan glibenklamid dosis 0,65mg/KgBB

K(-)= Kontrol negatif dengan diberi aloksan

K(n)= Kontrol netral dengan diberi aquades

3.6 Alat dan Bahan Penelitian

Beberapa alat dan bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah sebagai berikut:

3.6.1 Alat

Peralatan yang digunakan adalah pisau, gunting, sendok, loyang aluminium, ayakan, *blender*, timbangan analitik, set alat soxhletasi, gelas beaker, gelas ukur, pengaduk, set alat *rotary evaporator*, bunsen, gelas labu, set alat mikrotom, kamera, mikroskop, set alat bedah, papan paravin, *syringe*, papan plastik, jaring kawat,

tempat air mencit, tempat makan mencit, kertas saring, pinset, kaca benda, kaca penutup, dan pipet.

3.6.2 Bahan

Bahan yang diperlukan untuk penelitian antara lain daun mangga Kuini (*Mangifera odorata* L.), air, etanol 70%, aloksan, 30 ekor mencit (4 tiap perlakuan dan 1 cadangan tiap perlakuan), makanan mencit, serbuk kayu, tissue, kertas label, aluminium foil,

3.7 Metode Analisis

3.7.1 Analisis Penelitian

Data pengamatan mikroskopis sediaan histologi pankreas mencit yang menunjukkan efektivitas pemberian ekstrak daun mangga kuini (*Mangifera odorata*) dianalisis secara deskriptif kualitatif dan disajikan dalam bentuk skoring. Perubahan histologi pada pankreas dilihat pada perbandingan jumlah pulau-pulau Langerhans pada tiap potongan preparat pankreas pada masing-masing perlakuan dengan pembesaran $\times 100$ serta menghitung regenerasi pulau Langerhans. Nilai skor histopatologi disajikan sebagai rata-rata untuk setiap kelompok hewan uji (Wickramasinghe *et al.*, 2024). Parameter skoring indikator pengamatan disajikan dalam bentuk tabel.

Tabel 3.2 Tabel parameter dan sistem skoring histologi pankreas mencit

Parameter	Indikator Pengamatan	Skor
Kehilangan Pulau Langerhans (rata-rata 25/LP mencit) (Attanayake <i>et al.</i> , 2016; Farid <i>et al.</i> , 2014; Wickramasinghe <i>et al.</i> , 2024)	Kehilangan <25%	0
	Kehilangan 25-50%	1
	Kehilangan 50 – 75%	2
	Kehilangan >75%	3
Regenerasi Pulau Langerhans (Attanayake <i>et al.</i> , 2016)	Tidak terlihat tanda-tanda regenerasi pulau langerhans tersisa	0
	Terlihat tanda-tanda regenerasi pada < 1/3 pulau langerhans tersisa	1
	Terlihat tanda-tanda regenerasi pada 1/3 – 2/3 pulau langerhans tersisa	2
	Terlihat tanda-tanda regenerasi pada > 2/3 pulau langerhans tersisa	3

Degenerasi Sel Beta Pankreas (Haerani <i>et al.</i>, 2023)	Terlihat tanda-tanda regenerasi pada > 2/3 pulau langerhans tersisa	3
	Tidak terlihat adanya sel beta pankreas yang mengalami degenerasi dalam LP	0
	Terlihat ada < 25% sel beta pankreas yang mengalami degenerasi dalam LP	1
	Terlihat ada 25 – 50% sel beta pankreas yang mengalami degenerasi dalam LP	2
	Terlihat ada > 75% sel beta pankreas yang mengalami degenerasi dalam LP	3
Keberadaan Sel Radang (Haerani <i>et al.</i>, 2023)	Tidak Terlihat sel radang dalam LP	0
	Terlihat < 10 sel radang dalam LP	1
	Terlihat 10 – 25 sel radang dalam LP	2
	Terlihat 10 – 25 sel radang dalam LP	3

Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Farid *et al.*, (2014), dikatakan bahwa jika jumlah dan ukuran pulau Langerhans pada mencit jauh lebih rendah dan bervariasi dibandingkan dengan tikus Wistar, maka (umpamakan) secara numerik berkisar sekitar 20 hingga 25 pulau tiap organ. Maka indeks skor untuk kehilangan pulau Langerhans perlu dimodifikasi menjadi rata-rata 25 pulau per potongan jaringan pankreas mencit. Sebagai pelengkap terhadap sistem skoring kehilangan dan regenerasi pulau Langerhans, digunakan pula parameter morfologis dalam konteks histologi tambahan berupa degenerasi sel beta dan jumlah sel radang, sebagaimana diadaptasi dari Haerani *et al.* (2023), guna memberikan gambaran menyeluruh terhadap integritas struktural dan inflamasi jaringan pankreas. Penilaian terhadap degenerasi sel beta dan jumlah sel radang dimodifikasi agar

menjadi 4 kategori agar konsisten dengan rentang skoring oleh penelitian Attanayake *et al* (2016) dan Wickramasinghe *et al.* (2024).

Analisis data semi-kuantitatif dari skor histopatologi dilakukan menggunakan uji *Kruskal-Wallis*. Hasil dengan nilai $p < 0,05$ dianggap memiliki signifikansi statistik (Wickramasinghe *et al.*, 2024). Jika menggunakan uji *Kruskal-Wallis*, diperoleh nilai yang menunjukkan adanya perbedaan signifikan dalam tingkat regenerasi pulau Langerhans maupun jumlah pulau Langerhans pankreas antarkelompok mencit. Analisis dilanjutkan dengan uji *post hoc Mann-Whitney* untuk mengidentifikasi pasangan kelompok yang berbeda secara nyata (Safitri *et al.*, 2023).

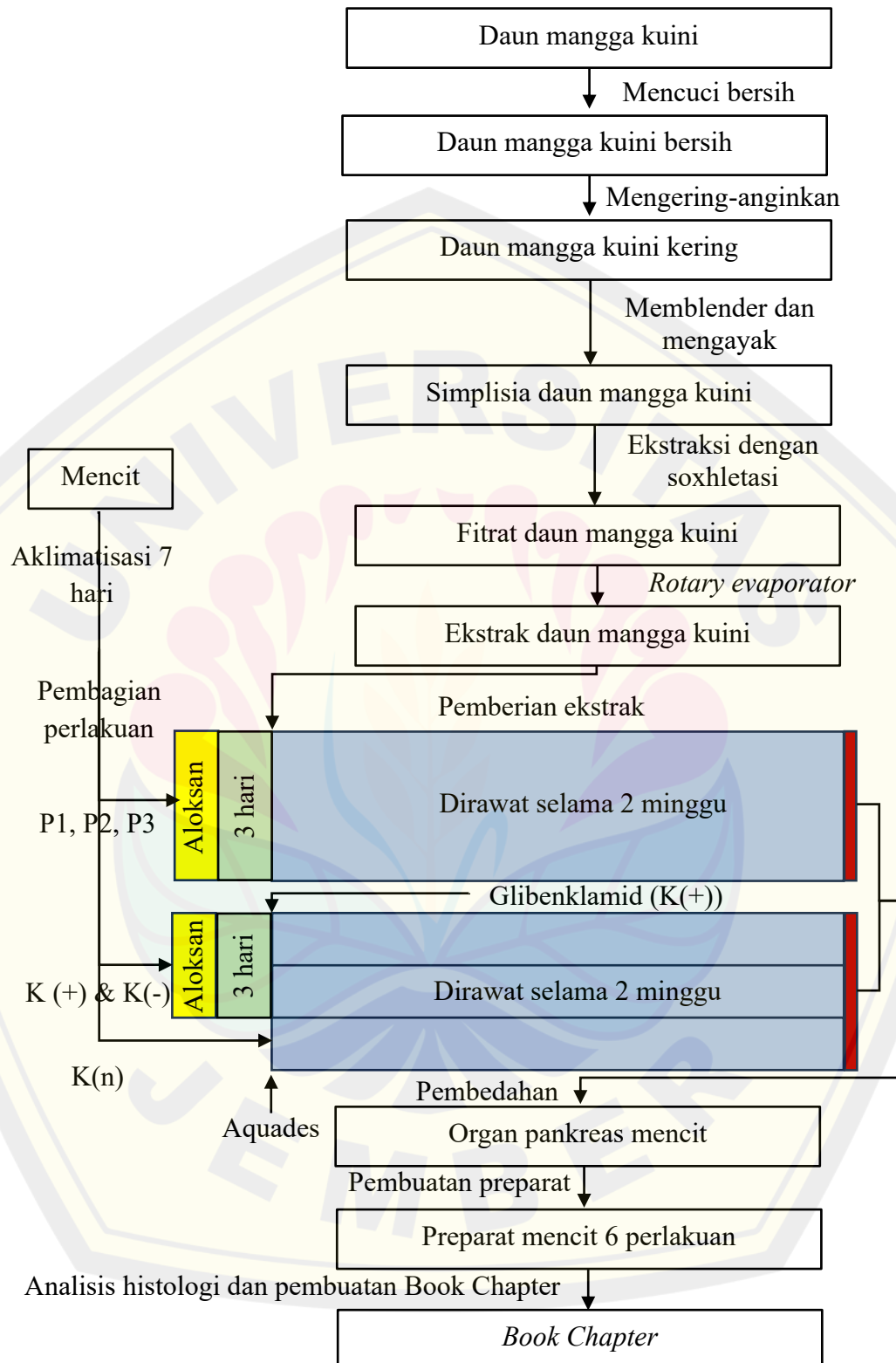
3.7.2 Analisis Validasi *Book Chapter*

Analisis data validasi book chapter didasarkan pada instrumen validasi deskriptif kualitatif. Uji validasi dilakukan oleh para validator yang terdiri dari; ahli materi yang merupakan dosen Pendidikan Biologi FKIP Universitas Jember yang menguasai materi, ahli media yang merupakan dosen Pendidikan Biologi FKIP Universitas Jember yang memiliki ilmu dibidang media dan pengembangan produk, dan perwakilan pengguna dari masyarakat umum dimulai dari pelajar yang sedang menempuh SMA/ sederajat hingga individu yang telah lulus gelar Doktoral hingga Profesor. Data dianalisis dengan menghitung skor validitas menggunakan rumus Presentasi skor = $\frac{\text{Skor hasil pengumpulan data}}{\text{Skor maksimal}} \times 100\%$. Data hasil persentasi kemudian diubah menjadi data kuantitatif deskriptif menggunakan kriteria kelayakan.

Tabel 3.3 Kriteria Validitas Book Chapter

Skor	Kriteria
81% - 100%	Sangat Layak
61% - 80%	Layak
41% - 60%	Cukup Layak
21% - 40%	Kurang Layak
0% - 20%	Tidak Layak

3.6 Skema Alur



Gambar 3.6.1 Skema Alur

BAB 4 HASIL DAN PEMBAHASAN

4.1 Hasil Penelitian

4.1.1. Uji Fitokimia

Sebelum diaplikasikan sebagai agen terapeutik pada model hewan coba, ekstrak daun mangga kuini yang diekstraksi melalui metode sokletasi menggunakan pelarut etanol 70% perlu dievaluasi secara kualitatif untuk mengonfirmasi keberadaan senyawa metabolit sekunder yang diasumsikan memiliki bioaktivitas antidiabetik. Pemilihan metode sokletasi didasarkan pada kemampuannya untuk mengekstraksi senyawa secara sirkular dan kontinu dengan efisiensi pelarut yang tinggi, meskipun memerlukan pengawasan termal untuk mencegah degradasi molekul termolabil. Fokus utama dari pengujian skrining fitokimia ini adalah untuk memastikan presensi golongan senyawa flavonoid. Secara teoretis farmakognosi, flavonoid bertindak sebagai antioksidan primer yang mendonasikan elektron untuk menangkal kaskade stres oksidatif seluler, yang dalam konteks penelitian ini, diinduksi oleh paparan aloksan pada jaringan pankreas.



Gambar 4.1 Hasil uji fitokimia. Tabung kiri adalah kontrol dan sebelah kanan adalah kelompok uji

Ekstrak daun mangga kuini diuji kandungan flavonoid menggunakan Mg dan HCL, memperlihatkan perubahan warna menjadi lebih gelap, menandakan adanya kandungan senyawa flavonoid yang merupakan senyawa yang dapat

mengobati kerusakan jaringan pada organ pankreas yang merupakan organ memproduksi insulin untuk menurunkan kadar gula darah.

Tabel 4.1 Tabel hasil uji fitokimia

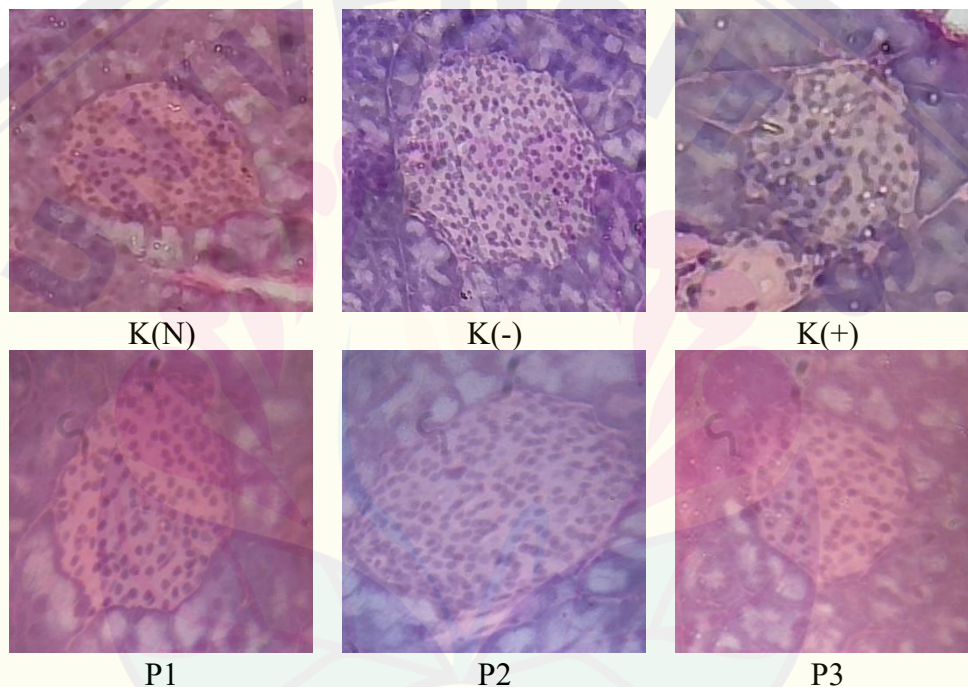
Kelompok Uji	Hasil	Deskripsi
Kontrol	-	Tidak terdapat perubahan warna pada ekstrak
P1	+	Terdapat perubahan warna pada ekstrak

Berdasarkan data kualitatif yang dipaparkan pada Tabel 4.1, uji tabung kimiawi menunjukkan reaksi positif yang ditandai dengan terjadinya perubahan warna yang signifikan pada sampel ekstrak daun mangga kuini apabila dibandingkan dengan tabung kontrol yang tidak diberikan reagen spesifik. Perubahan warna ini merupakan manifestasi visual dari reaksi reduksi kompleks fitokimia yang secara definitif mengonfirmasi bahwa fraksi etanolik daun mangga kuini (*Mangifera odorata* Griff.) sukses mempertahankan kandungan flavonoidnya pasca-ekstraksi termal. Keberadaan senyawa flavonoid ini sejalan dengan berbagai literatur botani yang menempatkan genus *Mangifera* sebagai reservoir alami polifenol, di mana mangiferin merupakan turunan fitoaktif dominan. Deteksi positif ini memberikan dasar rasionalisasi biomolekuler yang esensial bagi penggunaan ekstrak daun mangga kuini sebagai agen peredam radikal bebas (*reactive oxygen species scavenger*) yang potensial pada jaringan pankreas mamalia yang menderita toksisitas seluler.

4.1.2. Hasil histopatologi pankreas berdasarkan sistem skoring semikualitatif

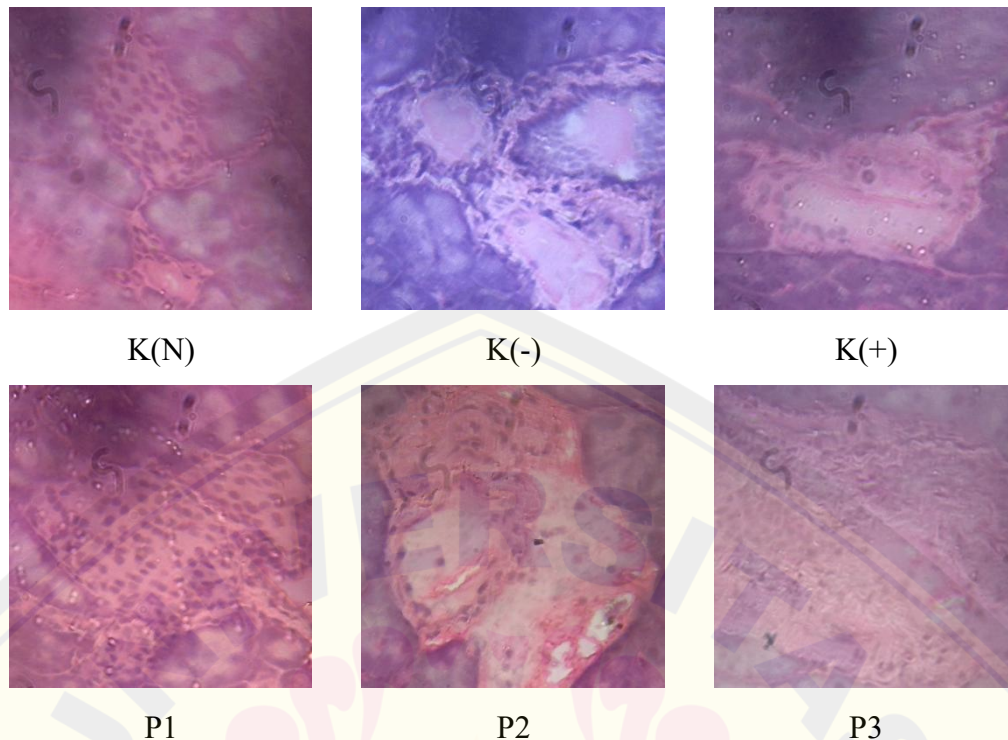
Pengamatan arsitektur histologi pankreas mencit dilakukan di bawah mikroskop cahaya pada pembesaran objektif 100x menggunakan sediaan jaringan yang telah difiksasi, dipotong dengan presisi dengan mikrotom, dan diwarnai dengan teknik standar pewarnaan H&E. Pewarnaan ini dipilih karena kemampuannya membedakan nukleus yang basofilik (biru/ungu) dari sitoplasma yang asidofilik (merah muda), sehingga memudahkan identifikasi batas sel dan morfologi inti. Penilaian tingkat kerusakan dan progres pemulihan jaringan difokuskan secara eksklusif pada area Pulau Langerhans, mengingat struktur

anatomi mikro ini merupakan pusat endokrin vital yang menampung populasi sel beta pankreas. Parameter kerusakan dievaluasi menggunakan modifikasi sistem skoring ordinal yang bergerak pada skala 0 hingga 3. Skoring semikuantitatif ini mencakup empat indikator spesifik: tingkat kehilangan pulau Langerhans, laju regenerasi pulau Langerhans, tingkat degenerasi seluler yang mengarah pada nekrosis, dan tingkat infiltrasi sel radang di sekitar jaringan asinar dan endokrin. Mengingat protokol rancangan percobaan menetapkan analisis pada dua ekor mencit per kelompok perlakuan untuk pengamatan histologis mendalam, data yang disajikan merefleksikan variabilitas biologis intrakelompok yang natural.



Gambar 4.2 Gambar Preparat histologi pankreas mencit dengan pulau langerhans dalam keadaan normal yang diberikan pewarnaan H&E 400x

Pengamatan yang dilakukan terhadap preparat histologi pankreas dari enam perlakuan menggunakan mikroskop cahaya memperlihatkan masih terdapat pulau Langerhans yang normal meski telah diberikan aloksan. Pada perlakuan kontrol negatif (K-) juga masih terlihat pulau Langerhans yang normal meski telah diberikan aloksan tanpa tindakan tambahan.



Gambar 4.3 Gambar preparat histologi pankreas mencit dengan pulau langerhans mengalami kerusakan yang diberikan pewarnaan H&E perbesaran 400x

Gambar 4.3 memperlihatkan kerusakan yang paling parah pada tiap preparat. Pengamatan yang dilakukan terhadap preparat juga menunjukkan adanya kerusakan struktur pulau Langerhans pada kelompok yang diberikan perlakuan. Kelompok kontrol dan perlakuan 1 terlihat memiliki kerusakan yang minor dibandingkan dengan preparat dari kelompok lainnya.

4.1.3. Tingkat kerhilangan pulau Langerhans

Pengamatan preparat histologi pankreas dilakukan untuk melihat jumlah pulau Langerhans yang terdapat dalam irisan histologi organ. Berdasarkan jurnal yang ditulis oleh Attanayake *et al.*, (2016) dan Wickramasinghe *et al.*, (2024) dan mempertimbangkan penelitian yang dilakukan oleh Farid *et al.*, (2014), rata-rata jumlah pulau Langerhans pada tiap potongan jaringan berkisar 25 pulau. Dengan demikian, dibuatlah sistem skoring 0-3 untuk melihat keadaan kehilangan pulau Langerhans pada tiap potongan jaringan pankreas.

Tabel 4.2 Tabel kehilangan pulau langerhans

Perlakuan	Ulangan	Jumlah Pulau Langerhans	Skor
K(N)	1	11	2
	2	24	0
K(-)	1	4	3
	2	19	0
K(+)	1	12	2
	2	12	2
P1	1	23	0
	2	14	2
P2	1	12	2
	2	12	2
P3	1	5	3
	2	13	2

Distribusi data metrik yang terangkum pada Tabel 4.2 menunjukkan fluktuasi antarsubjek yang mencerminkan heterogenitas dampak sitotoksik aloksan serta respons fisiologis individual setiap hewan coba. Pada kelompok Kontrol Negatif (K-), yang hanya diinduksi oleh aloksan tanpa diberikan intervensi apa pun, ulangan pertama menunjukkan kerusakan arsitektural masif dengan hanya 4 pulau Langerhans yang tersisa dan dapat diidentifikasi (mencapai skor 3). Hal ini mengindikasikan nekrosis jaringan yang ekstensif akibat badai stres oksidatif yang tak terbendung. Sebaliknya, kelompok perlakuan P1 (yang diberikan intervensi ekstrak daun mangga kuini dengan dosis 100 mg/kgBB) memperlihatkan retensi struktur pulau yang sangat baik pada salah satu subjek uji dengan penemuan 23 pulau utuh (skor 0). Temuan ini secara fundamental mengindikasikan adanya pertahanan struktural yang diinduksi oleh agen fitokimia yang mencegah runtuhnya matriks pulau Langerhans. Konsistensi moderat terlihat pada kelompok Kontrol Positif (K+) yang menerima Glibenklamid dan kelompok Perlakuan 2 (P2), di mana rata-rata pulau yang diamati berkisar pada angka 12, menghasilkan penandaan Skor 2 secara stabil pada seluruh ulangan.

4.1.4. Skoring regenerasi pulau langerhans

Pengamatan preparat histologi pankreas dilakukan untuk melihat jumlah pulau Langerhans yang terdapat dalam irisan histologi organ. Berdasarkan jurnal

yang ditulis oleh Attanayake *et al.*, (2016) dilakukan sistem skoring untuk melihat tingkat regenerasi pulau.

Tabel 4.3 Tabel regenerasi pulau langerhans

Perlakuan	Ulangan	Angka Regenerasi	Skor
K(N)	1	9	2
	2	20	3
K(-)	1	0	0
	2	9	2
K(+)	1	1	1
	2	7	1
P1	1	14	2
	2	4	1
P2	1	4	1
	2	10	2
P3	1	0	0
	2	4	1

Data hasil skoring yang direpresentasikan pada Tabel 4.3 memaparkan fenomena biologis bahwa kelompok Kontrol Negatif (K-) mengalami penekanan fungsi regeneratif yang ekstrem, ditandai dengan Angka Regenerasi 0 (Skor 0) pada ulangan pertama. Temuan ini sejalan dengan sifat ireversibel dari toksisitas akut aloksan jika dibiarkan tanpa intervensi, di mana lisis seluler melampaui kapasitas proliferasi intrinsik organ. Menariknya, pada kelompok intervensi P1 dan P2, aktivitas perbaikan jaringan atau regenerasi mulai nampak secara parsial dan terukur (mencapai skor 1 hingga 2 pada kedua ulangan), memberikan indikasi morfologis awal bahwa keberadaan komponen ekstrak mangga kuini di dalam sirkulasi darah mampu menstimulasi siklus seluler dan kemampuan ekstrak dalam menstimulasi pemulihan struktur Pulau Langerhans. Secara biologis, pemulihan ini didorong oleh pembelahan mitosis pada sisa sel fungsional, serta pengaktifan sel punca progenitor (*progenitor cells*) epitelial di sekitar duktus pankreas untuk berdiferensiasi menjadi sel beta yang baru di dalam pulau tersebut. Sebaliknya, pada kelompok Kontrol Positif yang menggunakan glibenklamid, tingkat regenerasi Pulau Langerhans hanya tertahan pada Skor 1. Hal ini mendemonstrasikan bahwa mekanisme kerja obat sintetik tersebut lebih condong

pada eksitasi (memaksa sekresi) sisa sel beta yang fungsional daripada mendorong pertumbuhan arsitektur jaringan yang baru secara anatomis.

4.1.5. Skoring degenerasi sel Beta

Pengamatan preparat histologi pankreas dilakukan untuk melihat tingkat degenerasi sel beta pankreas yang terdapat di dalam pulau Langerhans pada tiap irisan histologi organ. Skoring ini merupakan modifikasi dari jurnal yang ditulis oleh peneliti sebelumnya, Haerani *et al.*, (2023), agar memiliki rentang skoring yang sama dengan sebelumnya.

Tabel 4.4 Tabel degenerasi sel beta pankreas

Perlakuan	Ulangan	Skor
K(N)	1	0
	2	0
K(-)	1	0
	2	3
K(+)	1	1
	2	2
P1	1	3
	2	0
P2	1	2
	2	1
P3	1	3
	2	0

Berdasarkan analisis silang yang ditampilkan pada Tabel 4.4, kelompok Kontrol Normal K(N) mempertahankan integritas sitoplasmik yang absolut secara seragam (skor 0 pada kedua ulangan), sebuah temuan yang secara deduktif mengonfirmasi ketiadaan faktor perusak eksogen dalam lingkungan pemeliharaan dan validitas model pengamatan dasar. Variasi data yang cukup ekstrem terlihat pada kelompok perlakuan P1 dan P3, di mana satu subjek hewan coba mengalami degenerasi seluler yang parah (Skor 3) dengan bukti vakuolisasi ekstensif, sementara subjek ulangan lainnya dalam kelompok yang sama mampu mempertahankan arsitektur seluler yang nyaris normal tanpa degenerasi berarti (Skor 0). Disparitas hasil skoring ini secara biologis merepresentasikan dinamika efek protektif fitofarmaka yang sangat mungkin dipengaruhi oleh efisiensi laju absorpsi gastrointestinal, variasi metabolisme lintas pertama (*first-pass*

metabolism) di organ hepatic, serta bioavailabilitas senyawa mangiferin aktif pada reseptor sirkulasi pankreas dari masing-masing individu hewan coba.

4.1.6. Skoring keberadaan sel radang

Pengamatan preparat histologi pankreas dilakukan untuk melihat keberadaan sel radang pankreas yang terdapat di dalam pulau Langerhans pada tiap irisan histologi organ. Skoring ini merupakan modifikasi dari jurnal yang ditulis oleh peneliti sebelumnya, Haerani *et al.*, (2023), agar memiliki rentang skoring yang sama dengan sebelumnya.

Tabel 4.5 Tabel keberadaan sel radang

Perlakuan	Ulangan	Skor
K(N)	1	0
	2	0
K(-)	1	0
	2	0
K(+)	1	0
	2	0
P1	1	0
	2	0
P2	1	0
	2	0
P3	1	0
	2	0

Secara sangat seragam dan konsisten, hasil pengamatan mikroskopis yang terekam pada Tabel 4.5 menunjukkan perolehan mutlak Skor 0 pada seluruh kelompok perlakuan dan seluruh ulangan spesimen. Temuan absolut yang tidak menunjukkan adanya infiltrasi sel-sel inflamasi ini mengindikasikan sebuah profil farmakodinamika temporal. Mengingat terminasi hewan coba dilakukan pada akhir minggu kedua setelah masa perlakuan intensif, fase inflamasi akut yang dipicu oleh kerusakan awal sel beta (yang biasanya ditandai dengan masuknya makrofag secara masif) kemungkinan besar telah mereda secara fisiologis. Alternatif interpretasi lain adalah bahwa tingkat infiltrasi leukositik yang tersisa berada di bawah ambang batas deteksi visual konvensional pada irisan jaringan dua dimensi yang diwarnai dengan preparasi H&E standar, sehingga penanda inflamasi persisten tidak terekam dalam evaluasi sistem skoring ini.

4.1.7. Uji statistik

Uji statistik dilakukan untuk melihat signifikansi hasil yang didapatkan yang dibandingkan antarkelompok perlakuan. Analisis komparatif varians menggunakan uji nonparametrik Kruskal-Wallis. Model ini dirancang untuk mendeteksi divergensi median di antara tiga atau lebih kelompok independen. Jika hasilnya signifikan, dilanjutkan dengan uji post hoc Mann-Whitney U untuk menemukan perbedaan secara spesifik antarpasangan kelompok perlakuan secara lebih terisolasi.

Tabel 4.6 Hasil uji statistik menggunakan Kruskal Wallis

	Skor Kehilangan pulau langerhans	Skor regenerasi pulau langerhans	Skor degenerasi sel beta pankreas	Skor keberadaan sel radang
Shapiro-Wilk				
P>0,05=normal	0,004	0,160	0,012	1
P<0,05≠normal				
Kruskal-Wallis				
Test	0,676	0,337	0,771	1
Sig <0,05				

Data kuantitatif pada Tabel 4.6 memperlihatkan hasil uji normalitas menggunakan uji Shapiro-Wilk untuk memastikan normalitas distribusi data. Meski skor regenerasi pulau langerhans menghasilkan $p=0,160$ namun mengingat jumlah ulangnya yang hanya 2, maka analisis data menggunakan uji non-parametrik seperti Kruskal-Wallis Test menjadi lebih baik untuk semua kelompok perlakuan. Data tersebut, mengonfirmasi bahwa (p -value/Asymp. Sig.) untuk seluruh indikator dan parameter evaluasi histologis berada di atas ambang toleransi standar kesalahan alpha (0.05). Berdasarkan tabel perhitungan statistik tersebut, secara spesifik dicatatkan bahwa skor tingkat kehilangan pulau Langerhans menghasilkan $p=0.676$, skor laju regenerasi menorehkan $p=0.337$, skor keparahan degenerasi menghasilkan $p=0.771$, dan skor mutlak ketiadaan radang menghasilkan $p=1.000$.

Keseluruhan perolehan nilai probabilitas ini tidak menembus batas signifikansi. Oleh karena itu, hipotesis nol (H_0) diterima, yang secara deduktif memberikan landasan kesimpulan bahwa tidak terdapat perbedaan yang bermakna

secara statistik di antara seluruh kelompok uji perlakuan terhadap perubahan parameter histopatologi pankreas mencit. Mengingat evaluasi signifikansi uji Kruskal-Wallis ini menyatakan tidak adanya perbedaan antarkelompok secara keseluruhan, uji Mann-Whitney tidak diperlukan.

4.2 Pembahasan

4.2.1. Interpretasi Hasil Pengamatan Visual dan Karakteristik Histologis Pankreas Mencit

Salah satu tujuan utama penelitian ini adalah mengamati perubahan mikroskopis pada pankreas, sehingga preparat histologi disiapkan menurut protokol Bab 3 dengan teknik blok parafin. Jaringan pankreas yang dibedah difiksasi dalam larutan Bouin untuk menghentikan autolisis dan mempertahankan arsitektur sel, kemudian didehidrasi melalui rangkaian alkohol, dijernihkan, ditanam dalam parafin cair yang membeku, dipotong tipis menggunakan mikrotom, ditempatkan pada kaca benda, dan diwarnai dengan Hematoksin-Eosin (Jannah *et al.*, 2022; Mistry *et al.*, 2023). Pewarnaan H&E dipilih karena memberikan kontras yang jelas antara komponen intraseluler. Hematoksin yang bersifat basa mengikat struktur asam seperti DNA sehingga inti sel tampak biru tua, sedangkan eosin yang bersifat asam mewarnai komponen asidofilik seperti sitoplasma dan matriks ekstraseluler menjadi merah muda, sehingga batas antarsel dan perbedaan morfologi jaringan mudah diidentifikasi. Secara anatomi, pankreas mencit terdiri dari dua komponen utama, yaitu bagian eksokrin yang mendominasi lebih dari 95% volume kelenjar dan tersusun dari sel-sel asinar penghasil enzim pencernaan yang sitoplasmanya kaya akan granula zimogen, serta bagian endokrin yang tersebar sebagai pulau-pulau Langerhans berwarna lebih pucat (Tan *et al.*, 2019). Di dalam pulau-pulau ini sel beta merupakan populasi terbesar dan bertanggung jawab atas produksi insulin, sehingga perubahan struktural pada area ini menjadi fokus utama analisis histologis (Iswara *et al.*, 2022).

Berdasarkan pengamatan mikroskop cahaya pada perbesaran objektif 100× dan 400× pada Gambar 4.2, ditemukan pulau Langerhans yang terlihat sehat pada mencit dari semua kelompok perlakuan. Pada kelompok perlakuan K(-) masih terlihat pulau Langerhans yang tampak teratur, bentuknya bulat atau oval dengan

batas tegas yang memisahkan dari jaringan asinar, kepadatan sel homogen, inti-inti sel bulat berwarna ungu terang tanpa vakuola abnormal di sitoplasma, dan tidak terdapat infiltrasi sel radang. Namun, Gambar 4.3 memperlihatkan tingkat kerusakan pada Pulau Langerhans paling parah yang dapat diamati. Terlihat kelompok kontrol netral K(N) dan kelompok perlakuan 1 memiliki tingkat kerusakan yang minor dibandingkan dengan kelompok lainnya. Pada kelompok perlakuan 2, 3, kontrol positif K(+) dan kontrol negatif K(-) terlihat perubahan patologis yang jelas, pulau mengecil dan bentuknya menjadi tidak beraturan, batasnya kabur terhadap jaringan sekitarnya, sitoplasma sel beta memucat dan mengalami vakuolisasi sehingga membengkak, banyak inti menunjukkan piknosis (Nasution *et al.*, 2022; Rojas *et al.*, 2018), dan pada area yang parah sering hanya tersisa rongga akibat lisis sel beta (Solikhah *et al.*, 2022). Gambaran morfologis ini menjadi dasar penilaian semi-kuantitatif yang digunakan peneliti untuk memberi skor objektif pada setiap irisan jaringan.

4.2.2. Evaluasi Hasil Pengamatan Histologi Tiap Kelompok Perlakuan Melalui Sistem Skoring

Analisis Tabel 4.2 menunjukkan variasi data yang sangat besar dan heterogen antarspesimen dalam kelompok yang sama. Pada kelompok Kontrol Negatif (K-), ulangan pertama memperlihatkan kerusakan parah dengan hanya tersisa empat pulau Langerhans di seluruh bidang pandang sehingga memperoleh skor maksimum 3, menggambarkan efek destruktif aloksan yang mampu mengeliminasi populasi sel beta dalam waktu singkat (Wulandari *et al.*, 2024). Namun, pada ulangan kedua, kelompok yang sama ditemukan memiliki hasil paradoksial berupa 19 pulau utuh (skor 0), yaitu mencit yang hanya diberi aloksan tetapi menunjukkan pankreas tampak sehat, indikasi adanya variabel biologis lain di luar kendali agen induksi. Fenomena yang akan dibahas lebih lanjut pada subbab 4.2.3 tentang *Spontaneous Recovery*.

Kelompok perlakuan dengan dosis 100 mg/kgBB (P1) menunjukkan efek protektif jaringan paling menonjol. Salah satu mencit mempertahankan 23 pulau Langerhans sehingga kondisi pankreasnya setara dengan hewan sehat (skor 0). Tingginya retensi pulau pada dosis rendah ini menguatkan bukti dari studi *in vivo*

lain bahwa pemberian senyawa fenolik bioaktif seperti mangiferin pada konsentrasi optimal efektif menghambat rantai peroksidasi lipid dan dengan demikian mencegah kerusakan matriks ekstraseluler pulau Langerhans secara signifikan (Ghorbani *et al.*, 2019; Mistry *et al.*, 2023).

Kelompok perlakuan dengan dosis ekstrak dinaikkan menjadi 200 mg/kgBB (P2) dan 300 mg/kgBB (P3), efek proteksi justru menurun. Rata-rata pulau Langerhans yang tersisa sekitar 12 (skor 2) dan pada salah satu sampel P3 hanya ditemukan 5 pulau (skor 3). Penurunan efikasi pada dosis tinggi ini mengindikasikan pola respons dosis berbentuk lonceng yang sering dijumpai pada farmakologi bahan alam, di mana peningkatan konsentrasi tidak selalu meningkatkan manfaat. Pada level yang berlebihan, senyawa antioksidan dapat mengalami kejenuhan reseptor, terakumulasi di organ seperti hati, atau bahkan beralih menjadi pro-oksidan sehingga justru menambah beban stres oksidatif pada jaringan.

Pada kelompok Kontrol Positif (K+) yang diberi glibenklamid, terlihat perlindungan jaringan yang konsisten namun berskala sedang, kedua ulangan menunjukkan tersisnya 12 pulau Langerhans (skor 2). Obat sintetik ini efektif menekan kenaikan glukosa darah, tetapi mekanismenya bukan untuk menetralkan radikal bebas yang merusak jaringan, melainkan lebih kepada merangsang sel-sel yang masih ada agar terus menyekresikan insulin (Solikhah *et al.*, 2022).

Selanjutnya, lihat laju regenerasi pulau Langerhans pada Tabel 4.3. Kelompok Kontrol Negatif (K-) ulangan pertama, paparan aloksan menghasilkan kerusakan total yang menekan kemampuan perbaikan organ hingga nol (skor 0), menunjukkan bahwa toksisitas melampaui ambang kapasitas mitotik intrinsik. Berlawanan dengan itu, kelompok yang menerima ekstrak daun mangga kuini, terutama P1 dan P2, memperlihatkan tanda-tanda morfologis regenerasi seluler dengan skor perbaikan moderat (skor 1-2), termasuk munculnya tunas-tunas pulau baru pada P1 yang mengindikasikan kemampuan fitokimia ekstrak untuk merekonstruksi pulau Langerhans (Mistry *et al.*, 2023). Sementara itu, glibenklamid (K+) hanya menunjukkan laju perbaikan yang sangat lambat (skor 1 pada kedua ulangan), yang konsisten dengan mekanisme kerja sulfonilurea yang

berfokus pada stimulasi sekresi insulin dari sel yang tersisa tanpa mendorong regenerasi massa sel beta secara struktural atau genetik (Udayani & Meriyani, 2016).

Selanjutnya, analisis dilakukan sesuai dengan Tabel 4.4. Paparan aloksan pada salah satu ulangan kelompok Kontrol Negatif (K-) menghasilkan kerusakan total yang meniadakan kemampuan perbaikan organ hingga nol (skor 0), menunjukkan toksisitas yang melampaui ambang kapasitas mitotik intrinsik. Sebaliknya, kelompok yang menerima ekstrak daun mangga kuini, terutama P1 dan P2, memperlihatkan tanda-tanda regenerasi seluler dengan skor perbaikan moderat (skor 1–2), termasuk munculnya tunas-tunas pulau baru pada P1 yang mengindikasikan bahwa fitokimia ekstrak mampu merekonstruksi struktur pulau Langerhans (Mistry *et al.*, 2023). Di lain sisi, glibenklamid (K+) hanya menunjukkan laju pemulihan yang sangat lambat (skor 1 pada kedua ulangan), konsisten dengan mekanisme sulfonilurea yang menstimulasi sekresi insulin dari sel yang tersisa tanpa mendorong regenerasi massa sel beta secara struktural atau genetik.

Menganalisis degenerasi sel beta pankreas pada Tabel 4.5 dimulai dari kelompok K(N) teramati pada mencit dalam kondisi normal. Ini menunjukkan integritas sitoplasma yang utuh dan konsisten (skor 0 pada semua ulangan), menandakan kondisi pemeliharaan laboratorium yang bebas dari stresor eksternal. Sebaliknya, kelompok intervensi P1 dan P3 memperlihatkan variabilitas yang tajam; beberapa hewan mengalami degenerasi masif (skor 3), sementara yang lain mempertahankan arsitektur sel hampir sempurna (skor 0). Perbedaan ekstrem ini kemungkinan besar mencerminkan variasi farmakokinetik antar-individu, di mana penyerapan gastrointestinal ekstrak dipengaruhi oleh enzim pencernaan dan komposisi mikrobioma usus masing-masing mencit, serta metabolisme lintas-pertama di hati yang dapat mengeliminasi sebagian besar komponen fenolik sebelum mencapai sirkulasi pankreas, sehingga konsentrasi senyawa aktif dalam darah menjadi tidak seragam dan memunculkan perbedaan tingkat keparahan degenerasi sel.

Hasil pengamatan mikroskopis untuk menilai keberadaan sel radang pada Tabel 4.6 menunjukkan konsistensi mutlak berupa skor 0 pada seluruh kelompok dan ulangan, namun ketiadaan sel leukosit bukan berarti tidak pernah terjadi peradangan, melainkan mencerminkan fase waktu patologis yang dipilih. Sesuai metode penelitian yang dipilih pada Bab 3, hewan diterminasi pada hari ke-14 pasca-intervensi, sedangkan infiltrasi sel inflamasi akut (neutrofil dan makrofag) biasanya memuncak 24–72 jam setelah paparan aloksan dan kemudian mereda menuju fase resolusi dan fibrosis (Peng *et al.*, 2021; Wan *et al.*, 2021; Ye *et al.*, 2026), sehingga pada hari ke-14 debris nekrotik telah dibersihkan dan proses perbaikan jaringan sedang berlangsung, sehingga sisa infiltrasi leukosit berada di bawah ambang deteksi visual pada irisan dua dimensi yang diwarnai H&E.

4.2.3. Analisis Statistik dan Pengungkapan Anomali Eksperimental

Data kuantitatif dalam Tabel 4.6 menunjukkan hasil statistik yang tidak terduga. Semua nilai probabilitas (Asymp. Sig.) untuk keempat indikator jauh di atas ambang signifikansi ($p > 0,05$)—skor kehilangan pulau $p = 0,676$, laju regenerasi $p = 0,337$, dan derajat degenerasi $p = 0,771$ —sedangkan nilai $p = 1,000$ untuk sel radang tercatat karena semua kelompok memiliki nilai nol. Karena tidak ada satu pun uji yang mencapai signifikansi, secara statistik Hipotesis Nol (H_0) harus diterima, artinya tidak ditemukan perbedaan bermakna antara efek ekstrak daun mangga kuini, glibenklamid, dan tanpa terapi terhadap parameter histopatologi pankreas, sehingga uji lanjutan Mann–Whitney menjadi tidak relevan untuk dijalankan.

Ketiadaan perbedaan statistik dalam konteks biomedis tidak otomatis berarti bahwa bahan herbal tidak efektif. Ketika menelaah data mentah skoring (subbab 4.2.2), terlihat bahwa hilangnya signifikansi disebabkan oleh variasi intragrup yang sangat besar dan adanya outlier. Ambil contoh kelompok Kontrol Negatif (K-). Meskipun semua mencit hanya diberi aloksan tanpa terapi, satu mencit menunjukkan kerusakan parah (tersisa 4 pulau, skor 3) sementara yang lain secara tak terduga mempertahankan pankreas hampir normal dengan 19 pulau Langerhans fungsional (skor 0), menandakan adanya faktor biologis lain yang memengaruhi respons selain efek toksin itu sendiri.

Bagaimana mungkin seekor hewan uji yang disuntik dengan racun mematikan tanpa mendapat pengobatan menunjukkan struktur organ yang tampak normal pada akhir pengamatan? Perbedaan ekstrem antara skor 3 dan skor 0 dalam satu kelompok kontrol inilah yang mengganggu perhitungan rata-rata pada uji Kruskal–Wallis sehingga efek terapeutik dari ekstrak daun mangga kuini dan glibenklamid menjadi tersamarkan. Fenomena biologis di mana hewan eksperimen pulih sendiri dari diabetes eksperimental ini dikenal dalam literatur farmakologi sebagai *Spontaneous Recovery* atau *Self-Recovery* (Fajarwati *et al.*, 2023).

4.2.4. Akar Patologi Anomali

Fenomena *Self-Recovery* yang mengganggu validitas uji komparatif ini hanya dapat dipahami dengan mengkaji secara mendalam profil farmakokinetik, sifat fisiko-kimiawi, dan mekanisme farmakodinamik dari agen pemicu hiperglikemia yang digunakan dalam metode penelitian yang dipilih pada Bab 3, yaitu aloksan.

Aloksan (2,4,5,6-tetraoksipirimidin) telah menjadi agen utama dalam penelitian diabetes *in vivo* selama lebih dari enam dekade, sebagai analog struktural glukosa (Solikhah *et al.*, 2022). Bentuk tiga dimensinya menyerupai gula sehingga memudahkan pengenالannya dan masuk ke dalam sel beta pankreas mamalia, terutama melalui transporter glukosa berafinitas rendah namun berkapasitas tinggi, GLUT2. Pada Rodentia (tikus dan mencit), transporter GLUT2 diekspresikan sangat melimpah pada membran sel beta sebagai bagian dari mekanisme sensor glukosa. Afinitas tinggi GLUT2 terhadap aloksan menjelaskan selektivitas racun ini. Aloksan mudah masuk dan merusak sel beta penghasil insulin, sementara sel alfa penghasil glukagon serta jaringan otot dan adiposa yang bergantung pada isoform transporter lain (GLUT1, GLUT4) relatif terlindungi dari efek nekrotik (Lenzen, 2008).

Setelah memasuki sitosol sel beta, aloksan segera melakukan aksi biokimia dengan mengambil elektron dari antioksidan intraseluler yang mengandung gugus tiol (-SH), terutama mereduksi glutathione (GSH) dan residu sistein serta menonaktifkan gugus aktif pada enzim glukokinase, enzim pengatur laju sintesis insulin (Lenzen, 2008). Perampasan elektron ini mengubah aloksan menjadi

intermediat yang sangat toksik, yaitu asam dialurat. Puncak kerusakan terjadi saat aloksan dan asam dialurat hadir bersamaan di dalam sel, karena keduanya terlibat dalam siklus reduksi-oksidasi berulang yang terus-menerus menghasilkan radikal anion superoksida (O_2^-). Radikal ini kemudian segera ditangani oleh enzim superoxide dismutase (SOD) di mitokondria yang mengubahnya menjadi molekul hidrogen peroksida (H_2O_2) (Solikhah *et al.*, 2022). Sel beta pankreas secara genetik kekurangan enzim detoksifikasi lanjutan seperti katalase dan glutathione peroksidase dibandingkan dengan organ detoks utama seperti hati, sehingga hidrogen peroksida (H_2O_2) yang dihasilkan menumpuk dan bereaksi dengan ion besi bebas (Fe^{2+}) melalui reaksi Fenton, menghasilkan radikal hidroksil (OH^-) yang sangat reaktif (Lenzen, 2008). Radikal ini, tanpa penangkal enzimatis khusus, menyerang lipid membran organel (peroksidasi lipid), mengubah permeabilitas membran, memicu depolarisasi dan pembukaan kanal kalsium abnormal, lalu mengeksekusi sel beta melalui mekanisme lisis dan nekrosis (Solikhah *et al.*, 2022).

Mengapa beberapa mencit di kelompok Kontrol Negatif justru pulih dan menunjukkan pankreas normal seperti tercatat pada Tabel 4.2 (skor 0) jika mekanisme destruktif aloksan begitu sistematis dan brutal? Jawabannya terletak pada kerentanan fisiko-kimia aloksan itu sendiri. Meskipun toksik, aloksan adalah padatan yang sangat tidak stabil dan mudah terdegradasi saat dilarutkan dalam medium berair yang meniru cairan tubuh. Studi farmakokinetika menunjukkan bahwa pada suhu tubuh mamalia ($\approx 37^\circ C$) dan pH darah fisiologis ($\sim 7,4$) molekul aloksan memiliki waktu paruh yang sangat singkat, hanya sekitar 1,5–2 menit, sehingga kerap terjadi variasi eksposur antar-hewan yang memungkinkan sebagian mencit menerima dosis efektif yang jauh lebih rendah dan akhirnya mengalami pemulihan spontan (Lenzen, 2008).

Poin penting secara biologis adalah bahwa asam aloksanat bersifat inert dan tidak menimbulkan diabetes. Setelah terbentuk, ia kehilangan afinitas terhadap transporter GLUT2, tidak lagi mampu memasuki siklus pembentukan asam dialurat, dan berhenti memproduksi radikal hidroksil yang merusak. Akibatnya, asam aloksanat hanya beredar dalam darah tanpa menimbulkan kerusakan berarti hingga akhirnya dieliminasi lewat urin. Dalam percobaan yang melibatkan banyak

hewan (36 ekor), kestabilan kimiawi aloksan ini menyebabkan variasi besar pada laju penyerapan melalui membran peritoneal, sehingga beberapa mencit pada praktiknya hanya terekspos pada jumlah aloksan aktif yang jauh di bawah ambang mematikan karena sebagian besar molekulnya telah terkonversi menjadi asam aloksanat dalam hitungan menit sebelum mencapai permukaan sel beta. Kerusakan pada pulau Langerhans menjadi parsial jika dosis aloksan yang mencapai target bersifat suboptimal. Pada kondisi inilah paradoks biologis rodentia muncul: mencit dan tikus (subkeluarga Muridae) secara evolusi memiliki plastisitas dan kapasitas regeneratif epitel pankreas yang jauh lebih tinggi dibandingkan dengan manusia (Bennett-Brown *et al.*, 2026), sehingga bila sebagian sel beta masih tersisa, sel punca/progenitor yang berada di lapisan epitel duktus eksokrin pankreas dapat teraktivasi dan memicu proses pemulihan (Qadir *et al.*, 2020).

Melalui sinyal autokrin dan parakrin, sel-sel progenitor pada duktus merespons cedera dengan proliferasi dan diferensiasi masif, termasuk transdiferensiasi alfa ke beta atau neogenesis, untuk menggantikan populasi sel beta yang rusak (Fajarwati *et al.*, 2023). Proses regeneratif inilah yang menjelaskan munculnya gambaran 19 pulau Langerhans utuh (Skor 0) pada beberapa mencit Kontrol Negatif, seolah-olah pankreas tersebut pulih sendiri tanpa intervensi obat, sebuah fenomena yang dikenal dalam literatur sebagai *Spontaneous Recovery* atau *Self-Recovery*.

Anomali metodologis semacam ini bukan hal baru dalam literatur penelitian eksperimental sejak 1952 A. Lazarow menerbitkan laporan klasik di jurnal Diabetes berjudul "*Spontaneous recovery from alloxan diabetes in the rat*", yang menunjukkan bahwa hewan pengerat dapat pulih sepenuhnya secara histologis dan biokimiawi dari kerusakan akibat aloksan setelah dipantau selama beberapa minggu (Lazarow, 1952).

Tinjauan literatur terkini yang dipublikasikan di jurnal bereputasi Heliyon menegaskan bahwa aloksan cenderung memicu kejadian *Self-Recovery* meskipun diberikan pada dosis tinggi (misalnya 150 mg/kgBB seperti pada penelitian ini) (Fajarwati *et al.*, 2023). Fajarwati *et al* (2023) mengklasifikasikan pola pemulihan menjadi dua. Pemulihan sementara ditandai oleh fluktuasi kadar gula dalam dua

minggu pertama, dan pemulihan permanen, di mana arsitektur pulau Langerhans kembali pulih sepenuhnya.

Jain dan Arya (2011) secara tegas meragukan keandalan model aloksan karena inkonsistensi hasil, waktu paruh senyawa yang sangat singkat, dan frekuensi pemulihan mandiri pada tikus dan mencit, menyebutnya sebagai model yang dipertanyakan akurasi. Kesesuaian antara temuan non-signifikan pada uji Kruskal–Wallis dalam penelitian ini ($p > 0,05$) dan peringatan dari para ahli internasional tersebut memberikan penjelasan ilmiah yang kuat bahwa ketiadaan perbedaan antarkelompok kemungkinan besar disebabkan oleh ketidakstabilan reagen aloksan yang digunakan dalam Bab 3.

4.2.5. Perbandingan Komprehensif Agen Diabetogenik

Menyadari kelemahan kritis aloksan, sangat penting untuk mengevaluasi agen induksi alternatif sebagai dasar rekomendasi ke depan. Salah satu kandidat utama adalah streptozotocin (STZ), yang saat ini mendominasi sekitar 57,9% studi diabetes in vivo global, sedangkan penggunaan aloksan hanya sekitar 30,3% (Fajarwati *et al.*, 2023). STZ (2-deoksi-2-(3-(metil-3-nitrosoureido)-D-glukopiranos) diproduksi oleh bakteri tanah *Streptomyces achromogenes* dan, serupa dengan aloksan, merupakan analog glukosa yang secara selektif memasuki sel beta pankreas melalui transporter GLUT2 (Lenzen, 2008).

Streptozotocin (STZ) memang memiliki kesamaan jalur masuknya, namun unggul jauh dibanding aloksan dalam hal mekanisme kerja, stabilitas fisik-kimia, dan konsistensi kemampuan induksinya, sehingga menjadikannya lebih andal untuk model diabetes eksperimental:

- a. Kelemahan paling krusial aloksan adalah waktu paruhnya yang sangat singkat, hanya sekitar 1,5 menit pada pH 7,4. Sebagai perbandingan, streptozotocin (STZ) menunjukkan stabilitas jauh lebih baik dengan waktu paruh sekitar 15–20 menit dalam medium cair tubuh (Lenzen, 2008). Ketahanan yang hampir sepuluh kali lipat ini memberi peneliti jeda waktu yang jauh lebih longgar untuk melakukan injeksi dan memastikan konsentrasi senyawa toksik tetap utuh cukup lama agar dapat menembus dan

berikatan secara efektif dengan reseptor pankreas sebelum terdegradasi dalam sirkulasi.

- b. Aloksan bekerja terutama melalui satu mekanisme, memicu stres oksidatif dengan menghasilkan radikal hidroksil (ROS) yang merusak membran sel beta hingga menyebabkan nekrosis (Solikhah *et al.*, 2022). Karena efeknya murni bergantung pada stres oksidatif, kerusakan yang ditimbulkannya sering kali dapat terelakkan secara spontan oleh kondisi metabolik hewan atau pertahanan genetik intrinsik, sehingga memicu pemulihan mandiri (*self-recovery*). Sebaliknya, STZ menyerang langsung pada tingkat genetik sel. Setelah masuk ke sitosol, STZ terurai dan melepaskan gugus nitrosourea yang toksik. Gugus ini bertindak sebagai agen alkilasi radikal yang membentuk ion metil karbonium (CH_3^+), lalu menyusup ke nukleus dan menyerang DNA genomik dengan mengalkilasi basa nitrogen serta memutus untai heliks ganda menjadi fragmen sehingga terjadi fragmentasi DNA. Kerusakan pada DNA sel beta memicu respons darurat di nukleus. Enzim Poly(ADP-ribose) polymerase (PARP) diaktifkan secara masif untuk memperbaiki kerusakan tersebut, namun aktivitas hiperaktif PARP menghabiskan cadangan kofaktor NAD^+ secara berlebihan. Kekosongan NAD^+ menyebabkan produksi ATP melalui respirasi mitokondrial terhenti mendadak (Lenzen, 2008), sehingga sel beta kehabisan energi, mengalami kolaps metabolik akut, lisis berat, dan akhirnya mati.
- c. Karena STZ merusak DNA sampai ke tingkat paling mendasar, kematian populasi sel beta bersifat total, menetap, dan tak dapat dipulihkan, bertahan dalam jangka panjang, bahkan berbulan-bulan. Data perbandingan menunjukkan bahwa pada dosis diabetogenik optimal ($>50 \text{ mg/kgBB}$), induksi dengan STZ menjamin tidak terjadinya fenomena pemulihan spontan yang sering mengganggu keandalan model aloksan (Fajarwati *et al.*, 2023). Hewan tetap hiperglikemik sepanjang masa pengamatan sehingga efek terapi ekstrak tumbuhan dapat dinilai secara matematis dengan presisi tinggi dan menghasilkan kurva statistik yang sangat signifikan.

Satu-satunya alasan yang sering mendorong peneliti memilih aloksan daripada STZ, termasuk dalam batasan metode pada Bab 3 skripsi ini, adalah perbedaan harga yang sangat besar. Berdasarkan tinjauan literatur, aloksan tersedia dengan biaya yang terjangkau untuk penelitian tingkat sarjana, sedangkan STZ harganya berkali-kali lipat lebih mahal. Ketika harus menanggung pengeluaran untuk puluhan ekor mencit, pilihan ekonomis yang paling masuk akal pada level S1 biasanya jatuh pada aloksan, meskipun keputusan itu mengorbankan reliabilitas dan keandalan hasil statistik.

4.2.6. Komparasi Farmakodinamika

Fokus analisis selanjutnya dialihkan untuk menilai efektivitas pengobatan pada sampel mencit yang benar-benar mengalami kerusakan jaringan tanpa pemulihan mandiri. Subbab ini akan menguraikan mengapa pendekatan fitokimia menggunakan daun mangga kuini menawarkan prospek pemulihan yang lebih terukur bagi sisa struktur pulau Langerhans bila dibandingkan dengan antidiabetik sintesis konvensional, glibenklamid, yang dipakai pada kontrol positif (K+).

Kelompok Kontrol Positif (K+) diberi intervensi glibenklamid dengan konversi dosis untuk mencit sebesar 0,65 mg/kgBB (Gunawan *et al.*, 2023). Secara farmakologis, glibenklamid yang termasuk sulfonilurea generasi kedua, diakui luas sebagai *insulin secretagogue*, yaitu agen yang merangsang pelepasan insulin dari sel beta pankreas.

Obat ini bekerja secara sangat mekanistik dan tidak menangani akar peradangan atau degenerasi sel. Glibenklamid yang beredar di kapiler pankreas secara spesifik berikatan dan menghambat reseptor *Sulfonylurea Receptor 1* (SUR1), yang merupakan subunit integral dari saluran K-ATP pada membran plasma sel beta (Hardianto, 2021). Pemblokiran “kunci” kanal ini menghentikan keluarnya ion kalium (K⁺) dari sitoplasma, sehingga muatan positif menumpuk di dalam sel dan menyebabkan membran mengalami depolarisasi.

Gelombang depolarisasi mendadak ini berperan seperti impuls listrik yang merambat dan memaksa kanal kalsium sensitif terhadap tegangan (*voltage-gated calcium channels*) terbuka. Ribuan hingga ratusan ribu ion Ca²⁺ lalu masuk deras ke dalam sel beta. Kenaikan kalsium intraseluler itulah yang menjadi penggerak

bagi protein SNARE, yang menempel pada vesikel berisi kristal insulin, mengarahkan dan menyatukannya dengan membran plasma, lalu melepaskan isi vesikel melalui eksositosis ke dalam aliran kapiler darah (Hardianto, 2021).

Lonjakan sekresi insulin yang dipicu obat ini memang menurunkan kadar gula darah dalam beberapa jam. Namun, pemeriksaan histologis pada preparat Kelompok Kontrol Positif (K+) mengungkapkan sisi patologis. Rata-rata jumlah pulau Langerhans tetap sekitar 12 (Skor 2), sementara perbaikan regeneratif yang tampak hanya bersifat minimal (Skor 1) dan tidak disertai tanda-tanda proliferasi lebih lanjut.

Sebagai bukti mikroskopis yang kuat terhadap fenomena yang ditakuti dalam diabetologi, *Beta-Cell Exhaustion* (Udayani & Meriyani, 2016), preparat Kelompok Kontrol Positif (K+) menunjukkan bahwa glibenklamid terus-menerus memaksa populasi sel beta yang tersisa, yang sudah rusak akibat aloksan, untuk terus melepaskan insulin melampaui kapasitas biologisnya. Obat ini tidak memiliki sifat antioksidan atau kemampuan untuk menyumbang bahan perbaikan genetik bagi pembelahan sel, sehingga stimulasi sekresi hormon yang berkepanjangan pada dosis berulang menguras granula penyimpanan sel, memicu kegagalan organ sekunder, menurunkan sensitivitas sel beta, dan akhirnya menyebabkan kematian sel akibat kelelahan (Solikhah *et al.*, 2022).

Penilaian skor pada Kelompok Perlakuan 1 (P1 - 100 mg/kgBB) menunjukkan 23 pulau Langerhans fungsional utuh (Skor 0) dan tingkat regenerasi mencapai skor 2. Temuan ini secara nyata menggambarkan bahwa terapi fitofarmaka berbasis bahan alam memberikan mekanisme proteksi yang lebih unggul, bersifat restoratif, dan menenangkan jaringan.

Daun mangga kuini kaya akan flavonoid bebas, seperti yang ditunjukkan oleh uji fitokimia pada Tabel 4.1 dan Gambar 4.1 yang juga sesuai dengan penelitian oleh Uyun *et al.* (2023). Terapi herbal ini bekerja dari hulu, gugus hidroksil polifenol yang melimpah bertindak sebagai pembersih radikal, menetralkan radikal hidroksil dan hidrogen peroksida yang tersisa akibat ledakan asam diurut di dalam mitokondria (Ghorbani *et al.*, 2019). Meredanya stres oksidatif intraseluler ini menjaga keutuhan DNA heliks ganda dan mencegah lisis pada rantai fosfolipid

membran organel. Pelestarian struktur seluler semacam ini menjadi prasyarat mutlak bagi kelangsungan hidup Pulau Langerhans.

Pemulihan fungsi tidak terjadi karena pemaksaan pelepasan hormon. Bukti genetik menunjukkan bahwa mangiferin mampu memodulasi jalur sinyal *Mitogen-Activated Protein Kinases* (MAPK) dan kaskade Wnt/ β -catenin (Jariyapongskul *et al.*, 2025). Senyawa ini juga memengaruhi usus sehingga meningkatkan sekresi *Glukagon-Like Peptide-1* (GLP-1). Kenaikan GLP-1 dalam serum menekan sekresi glukagon, memperlambat pengosongan lambung, dan secara bersamaan berinteraksi dengan jaringan eksokrin pankreas. Aktivasi reseptor GLP-1 mengirimkan sinyal genetik langsung ke populasi sel progenitor dan epitel pankreas untuk menekan gen-gen pro-apoptotik dan mengaktifkan gen-gen proliferasi yang mendorong neogenesis sel beta (Jariyapongskul *et al.*, 2025; Mistry *et al.*, 2023). Tumbuhnya tunas-tunas regeneratif pada preparat mikroskopis mencit perlakuan (Skor 1–2 pada parameter regenerasi) merefleksikan proses biologis di mana kaskade pemulihan struktur pankreas secara bertahap hidup kembali berkat sinyal yang dimediasi oleh bahan alam.

Efektivitas pemulihan ini tidak berdiri sendiri melainkan diperkuat oleh efek sinergis dari beragam metabolit sekunder. Berdasarkan tinjauan pustaka di Bab 2, selain flavonoid, daun mangga kuini juga mengandung fraksi fitokimia penting seperti alkaloid, saponin, triterpenoid, dan steroid (Uyun *et al.*, 2023). Kehadiran senyawa pendamping, terutama sterol dan triterpenoid, memegang peranan penting secara farmakologis sebagai agen antiinflamasi lokal. Secara sinergis, mereka membantu meredakan badai sitokin mikro di pulau Langerhans yang rusak, mempercepat penurunan pembengkakan, dan memungkinkan jaringan pankreas memasuki fase regenerasi tanpa gangguan dari sel imun yang hiperaktif.

4.3 *Book Chapter*

Literasi sains bagi publik, eksperimen laboratorium seharusnya tidak berhenti hanya pada penerbitan artikel atau laporan skripsi yang tersimpan di perpustakaan. Sejalan dengan tujuan penelitian di Bab 1, hasil eksperimen ini diolah menjadi alat komunikasi sains (*translational science*) berupa karya edukatif dalam bentuk *Book Chapter*. Rencana antologi ini bertujuan melampaui batas-batas teks

akademis dengan mentransfer pemahaman tentang kemandirian dan resiliensi jaringan tubuh ekstrem, misalnya kemampuan pankreas untuk meregenerasi diri setelah cedera, serta menyoroti keterbatasan instrumen dalam riset biomedis.

Draf *Book Chapter* tersebut diuji kelayakan oleh panel ahli yang terdiri dari validator ahli media, validator ahli materi, dan perwakilan pengguna masyarakat untuk menilai validitas produk luaran. Hasil penilaian gabungan menunjukkan kualitas yang meyakinkan. Perwakilan pengguna, Achmad Syuja'i, S.Pd., sebagai tenaga pendidik, memberikan nilai sangat tinggi, yaitu 27 dari 28 poin (96,4%). Ia menilai bahwa penyajian isi buku ini sangat relevan dan berguna sebagai jembatan bagi siswa dalam mempelajari biologi terapan secara kontekstual. Meskipun mendapat predikat "Sangat Layak", validator pengguna mengkritik bahwa judul *Book Chapter* saat ini terasa kaku, terlalu struktural, dan mirip dengan format skripsi formal. Demi memperluas jangkauan dan daya tarik di luar ranah akademik, judul disarankan diubah menjadi lebih komersial, populer, dan mampu membangkitkan rasa ingin tahu pembaca umum.

Validator ahli media, Dr. Bea Hana Siswati, S.Pd., M.Pd., bersama ahli materi, Nadyatul Ilma Indah Savira, S.Si., M.Si., memberi penilaian layak setelah mengevaluasi secara menyeluruh aspek pedagogis dan tata letak. Dari segi penyajian materi dengan skor 72,5%, para validator ahli menilai alur literatur belum sepenuhnya mampu memberi wawasan atau memotivasi pembaca nonakademik. Kedua validator menyoroti kelemahan penting pada integrasi konten visual. Gambar preparat mikroskopis pankreas kurang dilengkapi dengan anotasi dan atribut yang memadai. Para validator ahli meminta peningkatan resolusi gambar agar lebih tajam serta penambahan keterangan seperti angka perbesaran (mis. 100x atau 400x), teknik pewarnaan (H&E), dan tanda panah yang jelas untuk menunjukkan sel atau fokus lesi jaringan yang dibahas.

Validator media memberikikan penilaian dengan skor 87,5% setelah menemukan beberapa masalah kebahasaan dan tata rupa yang mengurangi kesan profesional produk, misalnya, masih tersisipnya teks placeholder "Lorem ipsum" pada daftar isi yang harus dihapus atau diganti dengan subjudul sebenarnya sebelum publikasi. Kenyamanan membaca juga terganggu oleh kontras yang buruk antara

teks hijau tua dan latar bermotif hijau muda. Disarankan mengganti dengan warna teks gelap pada latar yang lebih sederhana, terutama di bagian berisi informasi padat. Perbaikan konsistensi ruang kosong, perataan teks, serta kewajiban mencantumkan sumber atribusi untuk gambar yang bukan hasil laboratorium peneliti menjadi langkah penting. Dr. Bea Hana Siswati, S.Pd., M.Pd., menegaskan bahwa pembenahan elemen-elemen tersebut merupakan syarat mutlak agar *Book Chapter* ini dapat berkembang menjadi karya literasi saintifik yang utuh, etis, dan mudah diakses.

Penyempurnaan yang dilakukan berdasarkan masukan ketiga validator, meliputi penggantian judul agar lebih menarik, penambahan anotasi beresolusi tinggi pada mikroskop (H&E), dan perbaikan tata letak visual, membentuk sebuah buku yang menggabungkan wawasan tentang pengaruh daun mangga kuini terhadap histologi pankreas mencit, sehingga menjadi rujukan yang sangat berharga. Draf *Book Chapter* ini diharapkan dapat diintegrasikan ke dalam pembelajaran Biologi tingkat menengah (mis. Sistem Hormon dan Struktur Jaringan), sekaligus berperan menurunkan prevalensi diabetes melalui peningkatan pemahaman publik dan mempromosikan manfaat tanaman mangga Nusantara.

BAB 5 PENUTUP

5.1 Kesimpulan

- a. Intervensi oral menggunakan ekstrak etanol dari helai daun mangga kuini (*Mangifera odorata* Griff.) secara visual kualitatif menunjukkan adanya potensi dalam mempertahankan struktur histologis pankreas pada mencit hiperglikemik. Hal ini terlihat dari terhambatnya penyusutan jumlah pulau Langerhans dan munculnya tunas proliferasi seluler awal yang menandakan regenerasi positif.
- b. Berdasarkan profil spektrum skoring kerusakan jaringan yang diamati pada seluruh ulangan, dapat disimpulkan bahwa dosis terendah 100 mg/kgBB (Kelompok P1) dari senyawa bioaktif daun mangga kuini menunjukkan potensi farmakologis paling optimal. Pada parameter ini spesimen mampu mencegah keruntuhan total Pulau Langerhans (mencapai skor perlindungan tertinggi/skor 0) dan menekan degenerasi sel beta secara moderat. Sebaliknya, dosis tinggi 300 mg/kg BB (Kelompok P3) memicu toksisitas sekunder yang memperparah vakuolisasi dan mengecilkan area pulau hingga tersisa lima pulau (skor 3).
- c. Semua nilai p dari uji Kruskal-Wallis pada keempat parameter histologis menunjukkan angka mayoritas di atas ambang signifikansi ($p > 0,05$), sehingga tidak ditemukan perbedaan skor yang bermakna secara statistik antar kelima perlakuan. Penafsiran utama dari hasil non-signifikan ini bukanlah bahwa ekstrak daun mangga tidak efektif, melainkan mengindikasikan adanya kelemahan pada model hiperglikemia yang digunakan, yakni ketidakstabilan aloksan. Sifat fisikokimia aloksan yang rapuh, dengan waktu paruh sangat singkat sekitar 1,5 menit dan konversinya menjadi bentuk inaktif (asam aloksanat), memberi kesempatan bagi sebagian sel beta mencit untuk mengalami regenerasi spontan. Fenomena pemulihan otomatis ini menghasilkan outlier yang menonjol pada kelompok kontrol negatif dan mengaburkan perbedaan efek antarintervensi.

- d. Transformasi sintesis yang merangkum seluruh analisis fenomena biologi patologis laboratorium—mulai dari potensi polifenol pada tanaman endemik Kecamatan Silo, perbedaan laju kerusakan yang disebabkan oleh STZ dan Aloksan, hingga gambaran anatomi mikroskopis ke dalam narasi berbahasa pendidikan untuk tingkat SMA sampai perguruan tinggi, menghasilkan sebuah monograf edukatif berupa *Book Chapter* dengan nilai guna saintifik tinggi. Draf publikasi ini memenuhi kriteria kelayakan, memperoleh penilaian 72,5% dari ahli materi, 87,5% dari ahli media, dan 96,4% dari pengguna/guru, sehingga dikategorikan antara Layak hingga Sangat Layak, setelah dilakukan revisi menyeluruh pada visualisasi gambar, tata letak, dan penggantian judul menjadi lebih komersial.

5.2 Saran

Dengan mempertimbangkan berbagai kompleksitas yang muncul selama pelaksanaan dan interpretasi data eksperimen *in vivo*, serta untuk menyempurnakan metodologi dalam pengembangan bioteknologi dan pemanfaatan fitofarmaka nusantara ke depan, disusun serangkaian rekomendasi dan saran progresif sebagai pedoman perbaikan riset lanjutan.

- a. Untuk instansi atau peneliti yang merancang eksperimen guna mengeksplorasi potensi penyembuhan organ dari bahan alam, secara metodologis dapat mempertimbangkan untuk beralih ke penggunaan Streptozotocin (STZ) sebagai agen induksi dibandingkan dengan pemakaian aloksan. STZ menawarkan stabilitas fisikokimia yang lebih baik dengan waktu sirkulasi darah sekitar 15–20 menit dan menyebabkan lisis seluler melalui kerusakan DNA yang spesifik (alkilasi/fragmentasi), sehingga menghasilkan kematian sel beta yang *irreversibel*. Mekanisme ini mengurangi kemungkinan terjadinya pemulihan spontan sel beta yang dapat mengganggu validitas perbandingan dosis herbal.
- b. Mengingat dosis puncak 300 mg/kgBB menimbulkan sitotoksitas, berubah menjadi pro-oksidan yang merusak organ, disarankan agar penelitian selanjutnya merancang rentang dosis pada kuadran rendah (*low-dose profiling*), misalnya skema mikrodosis 25 mg/kgBB, 50 mg/kgBB, dan 100

mg/kgBB. Pemetaan dosis semacam ini berpotensi mengidentifikasi titik puncak efektivitas antioksidan mangiferin dari daun kuini sebelum tercapai fase kejenuhan yang merugikan hepatosit dan ginjal.

- c. Metode konvensional yang mengandalkan pewarnaan asam-basa Hematoxylin-Eosin (H&E) hanya mampu menampilkan integritas morfologi perifer asinus, namun tidak menggambarkan fungsi endokrin organ secara langsung. Untuk penelitian histologi selanjutnya dianjurkan penggunaan Imunohistokimia (IHC) dengan penanda antibodi primer anti-insulin atau anti-glucagon. Pendekatan imunofluoresensi ini memungkinkan pengamatan intensitas fluoresensi dari granula proinsulin dalam sitoplasma, sehingga mengkuantifikasi viabilitas endokrin dengan lebih akurat sebelum dan sesudah kerusakan.
- d. Pada penilaian infiltrasi sel radang (neutrofil/makrofag), ketiadaan skor pada seluruh spesimen menunjukkan bahwa terminasi hewan pada hari ke-14 terlambat. Karena inflamasi akut mencapai puncaknya pada hari ke-1 sampai ke-3, protokol selanjutnya sebaiknya menerapkan pengorbanan bertahap secara kronologis (misalnya sebagian sampel diambil pada hari ke-3, kemudian hari ke-7, dan sisanya pada hari ke-14) untuk menangkap pergeseran migrasi limfosit dan monosit menuju area insulitis.
- e. Peneliti pada tahap pasca-uji wajib menindaklanjuti seluruh catatan instruksional panel validator secara menyeluruh agar produk riset mudah dipahami dan tersebar luas di kalangan sekolah menengah serta masyarakat nonakademik. Prioritas perombakan diarahkan pada kemasan buku, termasuk mengganti judul yang kaku dan bernuansa skripsi menjadi versi yang lebih populer dan menarik untuk menumbuhkan minat belajar serta rasa ingin tahu pembaca. Setiap foto sayatan histopatologi harus dilengkapi label informatif beresolusi tinggi yang memuat skala perbesaran, nama reagen pewarna, serta panah tebal atau penanda lain yang jelas menunjukkan lokasi kerusakan dan nama komponen sel. Perbaikan etika dan konsistensi desain visual juga wajib dilakukan, menghapus teks placeholder seperti “Lorem ipsum”, menata ulang proporsi ruang kosong dan perataan huruf,

mereduksi kontras latar agar keterbacaan meningkat, serta mencantumkan atribusi sumber akademik untuk semua aset grafis eksternal. Penyempurnaan menyeluruh ini dimaksudkan agar *Book Chapter* menjadi karya pengajaran biologi yang komprehensif, etis, dan mudah dicerna oleh khalayak luas.



DAFTAR PUSTAKA

- Adelia, K. A. C., & Mahdana. (2024). Kerusakan Pada Organ Hewan Coba Mencit (Mus Musculus) dan Tikus (Rattus Novergicus) Akibat dari Efek Paparan Radiasi : A Review. *Magnetics: Research Journal Of Physics and It's Aplication*, 4(2), 333–340.
- Admin. (2024). *Book Chapter: Panduan Lengkap Sobat Netizen*. Definisi. <https://definisi.ac.id/book-chapter/?form=MG0AV3>
- Ali. (2024). *Soxhlet: Prinsip Kerja, Jenis, Fungsi, Bagian, Cara Penggunaan, dan Cara Pemeliharaan Pada Soxhlet*. DitsALab. https://www.lemariasam.id/soxhlet/#cara_kerja_soxhlet
- Anggoro, A. S. (2023). *Mencit BALB/C*. Kemuning Your Partner for Health Research. <https://kemuning.co.id/balb-c-mice/>
- Attanayake, A. P., Jayatilaka, K. A. P. W., Pathirana, C., & Mudduwa, L. K. B. (2016). Gmelina arborea Roxb. (Family: Verbenaceae) Extract Upregulates the β -Cell Regeneration in STZ Induced Diabetic Rats. *Journal of Diabetes Research*, 2016(1), 1–8. <https://doi.org/10.1155/2016/4513871>
- Bennett-Brown, H. A., Willemsen, N., Yuan, Y., Kranchk, A., & Sancho, R. (2026). Pancreatic Plasticity - Mechanism and Pathways of Beta Cell Fate Change in Health, Regeenration and Disease. In *King's Collage London*.
- Cahyaningrum, P. L., Yuliari, S. A. M., & Suta, I. B. P. (2019). Antidiabetic Activity Test Using Amla Fruit (Phyllanthus emblica L) Extract in Alloxan-Induced Balb/C Mice. *Journal of Vocational Health Studies*, 03(1), 6–10. <https://doi.org/10.20473/jvhs.V3I2.2019.53>
- Chandra, P. P. B., Laksmiawati, D. R., & Rahmat, D. (2023). Aktivitas Gel Ekstrak Buah Okra (Abelmoschus esculentus L.) Terhadap Luka Mencit Hiperglikemik Berdasarkan Jumlah Infiltrasi Neutrofil. *Jurnal Kefarmasian Akfarindo*, 8(1), 11–17. <https://doi.org/10.37089/jofar.v8i1.169>
- Chng, Y. V. G., Chang, L. S., & Pui, L. P. (2020). Effects of Maltodextrin Concentration and Inlet Temperature on The Physicochemical Properties of Spray-Dried Kuini Powder. *Asia-Pacific Journal of Molecular Biology and Biotechnology*, 28(4), 117–131. <https://doi.org/10.35118/apjmbb.2020.028.4.10>

Decroli, E. (2019). Diabetes Melitus Tipe 2. In A. Kam, Y. P. Efendi, G. P. Decroli, & A. Rahmadi (Eds.), *Sustainability (Switzerland)* (1st ed., Vol. 11, Issue 1). Pusat Penerbitan Bagian Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Andalas.
http://scioteca.caf.com/bitstream/handle/123456789/1091/RED2017-Eng-8ene.pdf?sequence=12&isAllowed=y%0Ahttp://dx.doi.org/10.1016/j.regsciurbeco.2008.06.005%0Ahttps://www.researchgate.net/publication/305320484_SISTEM_PEMBETUNGAN_TERPUSAT_STRATEGI_MELESTARI

Faizu, N., & Hassan, N. (2023). *Mangifera odorata* Griff. INaturalist.
<https://www.gbif.org/occurrence/4126916511>

Fajarwati, I., Duryadi, D., Wresdiyati, T., & Batubara, I. (2023). Self-recovery in Diabetic Sprague Dawley Rats Induced by Intraperitoneal Alloxan and Streptozotocin. *Heliyon*, 9(5), 1–7.
<https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e15533>

Farid, M., Darwin, E., & Sulastris, D. (2014). Pengaruh Hiperglikemia terhadap Gambaran Histopatologis Pulau Langerhans Mencit. *Jurnal Kesehatan Andalas*, 3(3), 420–428.

Fitmawati, F., Resida, E., Kholifah, S. N., Roza, R. M., Almuradani, M., & Emrizal, E. (2020). Antioxidant (Gallic Acid and Quercetin) Profile of Sumatran Wild Mangoes (*Mangifera* spp.): A Potential Source For Antidegenerative Medicine. *F1000Research*, 9(220), 1–14.
<https://doi.org/10.12688/f1000research.22380.2>

Fitri, Z. E., Aprilia, R., Madjid, A., & Imron, A. M. N. (2022). Ensiklopedia Digital Berdasarkan Klasifikasi Varietas Buah Mangga (*Mangifera* spp.) Menggunakan Algoritma Backpropagation. *Komputika: Jurnal Sistem Komputer*, 11(2), 113–120. <https://doi.org/10.34010/komputika.v11i2.5513>

Fitriani, U., Triyono, A., Ardiyanto, D., Zulkarnain, Z., Astana, P. R. W., Nisa, U., Novianto, F., & Wijayanti, E. (2023). Efek Pemberian Kapsul Ekstrak Jamu Hiperglikemi Terhadap Kualitas Hidup. *Jurnal Tumbuhan Obat Indonesia*, 16(1), 52–58. <https://journal.untidar.ac.id/index.php/toi/article/view/600>

Galicja-garcia, U., Benito-vicente, A., Jebari, S., Larrea-sebal, A., Siddiqi, H., Uribe, K. B., Ostolaza, H., & Martin, C. (2020). *Costus Ignus*: Insulin Plant and It's Preparations as Remedial Approach For Diabetes Mellitus. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(6275), 1–34.

Ghorbani, A., Rashidi, R., & Shafiee-Nick, R. (2019). Flavonoids For Preserving Pancreatic Beta Cell Survival and Function: A Mechanistic Review.

Biomedicine and Pharmacotherapy, 111(2019), 947–957.
<https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.12.127>

Gunawan, M., Safriana, & Andilala. (2023). Uji Efektivitas Ekstrak Etanol Ikan Gabus (*Channa striata*) Terhadap Penurunan Kadar Glukosa Darah Mencit Jantan (*Mus musculus*). *Journal of Pharmaceutical and Sciences*, 6(2), 758–765.

Haerani, Sijid, A., & Zulkarnain. (2023). Pengaruh Pemberian Cuka Aren Terhadap Kadar Gula Darah dan Histopatologi Pankreas Mencit (*Mus musculus*) ICR Jantan. *Teknosains: Media Informasi Sains Dan Teknologi*, 17(2), 210–219.
<https://doi.org/10.24252/teknosains.v17i2.36424>

Hardianto, D. (2021). Insulin: Produksi, Jenis, Analisis, Dan Rute Pemberian. *Jurnal Bioteknologi & Biosains Indonesia*, 8(2), 321–331.
<http://ejurnal.bppt.go.id/index.php/JBBI>

Hardika, B. D. (2018). Penurunan Gula Darah Pada Pasien Diabetes Melitus Tipe II Melalui Senam Kaki Diabetes. *Medisains*, 16(2), 60–66.
<https://doi.org/10.30595/medisains.v16i2.2759>

Irmawati, N. E., Indarti, D., Komsiyah, K., & Marahayu, M. (2022). Pengaruh Penerapan Rebusan Daun Salam Terhadap Kadar Gula Darah Pada Penderita Diabetes Mellitus Tipe 2 di Desa Kopek Kecamatan Godong Kabupaten Grobogan. *JiIP - Jurnal Ilmiah Ilmu Pendidikan*, 5(6), 1945–1955.
<https://doi.org/10.54371/jiip.v5i6.657>

Iswara, A., Tanaka, K., Ishijima, T., Nakajima, Y., Mukai, K., Tanaka, Y., Nakano, Y., Sugama, J., Oe, M., Okuwa, M., & Nakatani, T. (2022). Wound Healing in DB/DB Mice With Type 2 Diabetes Using Non-Contact Exposure With An Argon Non-Thermal Atmospheric Pressure Plasma Jet Device. *PLoS ONE*, 17(1), 1–19. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0275602>

Jain, D. K., & Arya, R. K. (2011). Anomalies in Alloxan-Induced Diabetic Model : It Is Better To Standardize it First. *Indian Journal of Pharmacology*, 43(1), 91.
<https://doi.org/10.4103/0253-7613.75684>

Jannah, M., Pagalla, D. B., & Megawati, A. (2022). Aktivitas Regenerasi Hepatosit Pasca Pemberian Ekstrak Daun *Phyllanthus niruri* L. *Prosiding Seminar Nasional Biologi Dan Sains*, 2(1), 55–60.

Jariyapongskul, A., Boonsri, P., Sungwienwong, I., Dolsophon, K., Apiratikul, N., Jittangprasert, P., Sitthisuk, P., Rungsiwiwut, R., Samosorn, S., Suksamrarn,

- S., & Watanapokasin, R. (2025). Molecular Mechanisms and Antidiabetic Effects of Mango (*Mangifera indica*) Leaf Extract as a GLP-1 Analogue in Type 2 Diabetic Rats. *International Journal of Molecular Sciences*, 26(12149), 1–22.
- Jayani, N. I. E., & Handojo, H. O. (2018). Standarisasi Simplisia Daun Tempuyung (*Sonchi folium*) Hasil Budidaya di Ubaya Training Center Trawas Mojokerto. *Journal of Pharmacy Science and Technology*, 1(1), 68–79. <https://doi.org/10.30649/pst.v1i1.59>
- Khosroyar, S., Hasanzadeh, T., & Kaj, F. (2024). Evaluation and Comparison of Blood Glucose Lowering Material From Different Parts of The Mango (Leaf, Peel, Fruit). *International Journal of Industrial Chemistry (IJIC)*, 15(1), 1–9.
- Kumalsari, E., Susanto, Y., Rahmi, M. Y., & Febrianty, D. R. (2019). Pengaruh Pemberian Ekstrak Etanol Daun Ramania (*Bouea macrophylla* Griffith) Terhadap Penurunan Kadar Gula Darah Mencit Putih (*Mus musculus*) Yang Diinduksi Aloksan. *Journal Current Pharmaceutical Sciences*, 2(2), 2598–2095.
- Kuntoadi, G. B. (2019). *Buku Ajar Anatomi Fisiologi Untuk Mahasiswa APIKES-Semester 1*. Pantera Publishing. <https://books.google.co.id/books?id=OdScDwAAQBAJ>
- Lasano, N. F., Hamid, A. H., Karim, R., Dek, M. S. P., Shukri, R., & Ramli, N. S. (2019). Nutritional Composition, Anti-Diabetic Properties and Identification of Active Compounds Using UHPLC-ESI-Orbitrap-MS/MS in *Mangifera odorata* L. Peel and seed kernel. *Molecules*, 24(2), 1–20. <https://doi.org/10.3390/molecules24020320>
- Lazarow, A. (1952). Spontaneous Recovery from Alloxan Diabetes in The Rat. *Diabetes*, 1(5), 363–372.
- Lenzen, S. (2008). The Mechanisms of Alloxan- and Streptozotocin-Induced Diabetes. *Diabetologia*, 51(1), 216–226. <https://doi.org/10.1007/s00125-007-0886-7>
- Mistry, J., Biswas, M., Sarkar, S., & Ghosh, S. (2023). Antidiabetic Activity of Mango Peel Extract and Mangiferin in Alloxan-Induced Diabetic Rats. *Future Journal of Pharmaceutical Sciences*, 9(1), 1–13. <https://doi.org/10.1186/s43094-023-00472-6>
- Nasution, S. L. R., Ginting, C. N., & Lister, I. N. E. (2022). Potential Ethyl Acetate

Fraction of Mangkokan Leaf Extract (*Nothopanax Scutellarium*) in Hyperglycemic Rats: A Systematic Review. *Jurnal Aisyah : Jurnal Ilmu Kesehatan*, 7(1), 259–268. <https://doi.org/10.30604/jika.v7i1.855>

Noena, R. A. N., Thahir, Z., Base, N. H., & Fahriani. (2020). Aktivitas Anti Hiperglikemia Minyak Kluwak Pada Hewan Uji Mencit (*Mus Musculus*). *Jurnal Kesehatan Yamasi Makasar*, 4(1), 40–46.

Octariani, S., Mayasari, D., & Ramadhan, A. M. (2021). Uji Aktivitas Antibakteri Asap Cair Daun Mangga Kuweni (*Mangifera odorata*) Terhadap *Propionibacterium acnes*. *Proceeding of Mulawarman Pharmaceuticals Conferences*, 1(1), 135–138. <http://prosiding.farmasi.unmul.ac.id/index.php/mpc/article/view/416/399>

Pakasi, S., Jermias, J., & Pioh, D. (2023). Evaluasi Kesesuaian Lahan Tanaman Mangga (*Mangifera indica* L.) Dengan Memanfaatkan Sistem Informasi Geografi (SIG). *Jurnal Agroekoteknologi Terapan*, 4(1), 54–66.

Peng, C., Li, Z., & Yu, X. (2021). The Role of Pancreatic Infiltrating Innate Immune Cells in Acute Pancreatitis. *International Journal of Medical Sciences*, 18(2), 534–545. <https://doi.org/10.7150/ijms.51618>

Pujiati. (2023). *Book Chapter: Format, Ketentuan, Contohnya*. Deepublish. <https://penerbitdeepublish.com/book-chapter/?form=MG0AV3>

Purwanti, N. U., Yuliana, S., & Sari, N. (2018). Pengaruh Cara Pengeringan Simplisia Daun Pandan (*Pandanus amaryllifolius*) Terhadap Aktivitas Penangkal Radikal Bebas DPPH (2,2-Difenil-1-Pikrilhidrazil). *Jurnal Farmasi Medica/Pharmacy Medical Journal (PMJ)*, 1(2), 63–72. <https://doi.org/10.35799/pmj.1.2.2018.21644>

Putri, F. M. S. (2018). Urgensi Etika Medis Dalam Penanganan Mencit Pada Penelitian Farmakologi. *Jurnal Kesehatan Madani Medika*, 9(2), 51–61. <https://doi.org/10.36569/jmm.v9i2.11>

Qadir, M. M. F., Álvarez-cubela, S., Klein, D., Dijk, J. Van, Muñoz-anquela, R., Moreno-Hernandez, Y. B., Lanzoni, G., Sadiq, S., Navarro-Rubio, B., Garcia, M. T., Diaz, A., Johnson, K., Sant, D., Ricordi, C., Griswold, A., Pastori, R. L., & Dominguez-Bendala, J. (2020). Single-Cell Resolution Analysis of The Human Pancreatic Ductal Progenitor Cell Niche. *Proceedings of The National Academy of Sciences*, 117(20), 10876–10887. <https://doi.org/10.1073/pnas.1918314117>

Rahmawati. (2022). *Disfungsi Sel Beta Pankreas dan Hiperglikemia pada Pasien Skizofrenia*. Penerbit NEM.
<https://books.google.co.id/books?id=yCZmEAAAQBAJ>

Ramesh, P., Jagadeesan, R., Sekaran, S., Dhanasekaran, A., & Vimalraj, S. (2021). Flavonoids: Classification, Function, and Molecular Mechanisms Involved in Bone Remodelling. *Frontiers in Endocrinology*, 12(November), 1–22.
<https://doi.org/10.3389/fendo.2021.779638>

Rojas, J., Bermudez, V., Palmar, J., Martínez, M. S., Olivar, L. C., Nava, M., Tomey, D., Rojas, M., Salazar, J., Garicano, C., & Velasco, M. (2018). Pancreatic Beta Cell Death: Novel Potential Mechanisms in Diabetes Therapy. *Journal of Diabetes Research*, 2018(601801), 1–19.
<https://doi.org/10.1155/2018/9601801>

Rutter, G. A., Georgiadou, E., Martinez-Sanchez, A., & Pullen, T. J. (2020). Metabolic and Functional Specialisations of The Pancreatic Beta Cell: Gene Disallowance, Mitochondrial Metabolism and Intercellular connectivity. *Diabetologia*, 63(10), 1990–1998. <https://doi.org/10.1007/s00125-020-05205-5>

Saeedi, P., Petersohn, I., Salpea, P., Malanda, B., Karuranga, S., Unwin, N., Colagiuri, S., Guariguata, L., Motala, A. A., Ogurtsova, K., Shaw, J. E., Bright, D., & Williams, R. (2019). Global and Regional Diabetes Prevalence Estimates For 2019 and Projections For 2030 and 2045: Results From The International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 157(1), 1–10.
<https://doi.org/10.1016/j.diabres.2019.107843>

Safitri, E., Sutyarso, Wahyuningsih, S., & Agustrina, R. (2023). Pancreas Histology of Hyperglycemia of Mice (*Mus musculus* L.) After Treatment Basil (*Ocimum x africanum* Lour.) Leaf Extract and Papaya (*Carica papaya* L.). *Jurnal Natur Indonesia*, 21(2), 118–123. <https://doi.org/10.31258/jnat.21.2.118-123>

Saiful Bahri, S., Kasmah, M., Hadijah, H., Umi Kalsum, H. Z., Effendi, M. N., Nor Zalina, M. S., Zul Helmey, M. S., Hasri, H., & Mohd Fakhri, H. (2022). Physicochemical Properties and Microbiological Safety of Steam-Blanched Frozen Kuini (*Mangifera odorata*) Pulp. *Food Research*, 6(2), 284–291.
[https://doi.org/10.26656/FR.2017.6\(S2\).25](https://doi.org/10.26656/FR.2017.6(S2).25)

Sari, V. K., Sa'diyah, H., Rusdiana, R. Y., Hariyono, K., & Hartatik, S. (2024). Keragaman Mangga (*Mangifera indica* L.) di Jawa Timur Berdasarkan Karakter Morfologi: Studi Kasus di Kabupaten Jember. *Vegetalika*, 13(1), 90–103. <https://doi.org/10.22146/veg.87516>

Savira, N. I. I., & Hariani, S. A. (2023). *Buku Ajar Kimia Bahan Alam Berbasis Case Method dan Team Based Project Learning*. UPT Penerbitan Universitas Jember.

Sebayang, E. F. B., Nainggolan, R. J., & Lubis, L. M. (2017). Pengaruh Perbandingan Bubur Kweni dengan Sari Jeruk Manis dan Jumlah Gelatin Terhadap Mutu Marshmallow. *Jurnal Rekayasa Pangan Dan Pertanian*, 5(1), 81–88.

Soelistijo, S. A., Suastika, K., Lindarto, D., Decroli, E., Permana, H., Sucipto, K. W., Budiman, Ikhsan, R. M., Sasiarini, L., Sanusi, H., Nugroho, H. K., & Susanto, H. (2021). Pedoman Pengelolaan dan Pencegahan Diabetes Melitus Tipe 2 Dewasa di Indonesia 2021. In *Global Initiative for Asthma* (p. 46). PB Perkeni. www.ginasthma.org.

Sofyanita, E. N., Syanubari, S. P., & Afriansya, R. (2024). Pengaruh Pemberian Seduhan Kopi Robusta (*Coffea canephora*) Terhadap Jumlah Sel Beta Pankreas (Studi Eksperimen Pada Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Yang Diinduksi Streptozotocin). *Jurnal Teknologi Laboratorium Medik*, 9(1), 7–13.

Solikhah, T. I., Wijaya, T. A., Salsabila, Pavita, D. A., Asdiyanta, A. N., & Hamonangan, J. M. (2022). Histopathological Pancreas Analysis of *Hylocereus polyrhizus* Peel Ethanolic Extract on Alloxan Induced Diabetic Mice. *JDDT*, 12(5), 149–152. <https://doi.org/10.33899/ijvs.2022.132178.2061>

Tan, E. I. A., Irfannuddin, I., & Murti, K. (2019). Pengaruh Diet Ketogenik Terhadap Proliferasi Dan Ketahanan Sel Pada Jaringan Pankreas. *JAMBI MEDICAL JOURNAL “Jurnal Kedokteran Dan Kesehatan,”* 7(1), 102–116. <https://doi.org/10.22437/jmj.v7i1.7127>

Udayani, N. N. W., & Meriyani, H. (2016). Perbedaan Efektivitas Penggunaan Obat Antidiabetik Oral Tunggal Dengan Kombinasi Pada Pasien Dm Tipe 2 Di Upt. Puskesmas Dawan Ii Kabupaten Klungkung Periode November 2015-Februari 2016. *Jurnal Ilmiah Medicamento*, 2(2), 47–52. <https://doi.org/10.36733/medicamento.v2i2.1096>

Ulfa, A. S. M., Emelda, Munir, M. A., & Sulistyani, N. (2023). Pengaruh Metode Ekstraksi Maserasi dan Sokletasi Terhadap Standardisasi Parameter Spesifik dan Non Spesifik Ekstrak Etanol Biji Pepaya (*Carica papaya L.*). *Jurnal Insan Farmasi Indonesia*, 6(1), 1–12. <https://doi.org/10.36387/jifi.v6i1.1387>

Uyun, H. S. K., Bakhtra, D. D. A., Fajrina, A., Octavia, I. B., & Mustika, M. (2023). Cytotoxic Activity Ethanol Extract Rind of Arumanis Mango (*Mangifera indica* Linn.) and Ethanol Extract Rind of Kweni Mango (*Mangifera odorata*

- Griff.) by Brine Shrimp Lethality Test Method. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Medicine*, 8(2), 1–5. <https://doi.org/10.47760/ijpsm.2023.v08i02.001>
- Wan, J., Ren, Y., Yang, X., Li, X., Xia, L., & Lu, N. (2021). The Role of Neutrophils and Neutrophil Extracellular Traps in Acute Pancreatitis. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 8(1), 1–8. <https://doi.org/10.3389/fcell.2020.565758>
- Wickramasinghe, A. S. D., Attanayake, A. P., Wijesiri, T. W., Peiris, H. H., & Mudduwa, L. K. B. (2024). Pancreatic and Hepatic Histopathology of High-Fat Diet Fed Streptozotocin-Induced Wistar Rat Model of Type 2 Diabetes Mellitus. *Ceylon Journal of Science*, 53(2), 235–242. <https://doi.org/10.4038/cjs.v53i2.8274>
- Widayanti, E., Mar'ah Qonita, J., Ikayanti, R., & Sabila, N. (2023). Pengaruh Metode Pengeringan terhadap Kadar Flavonoid Total pada Daun Jinten (*Coleus amboinicus* Lour). *Indonesian Journal of Pharmaceutical Education*, 3(2), 219–225. <https://doi.org/10.37311/ijpe.v3i2.19787>
- Wulandari, N. L. W. E., Udayani, N. N. W., Dewi, N. L. K. A. A., Triansyah, G. A. P., Dewi, N. P. E. M. K., Widiarsiani, I. A. P., & Prabandari, A. A. S. S. (2024a). Artikel review: pengaruh pemberian induksi aloksan terhadap gula darah tikus. *Indonesian Journal of Pharmaceutical Education (e-Journal)*, 4(3), 2775–3670. <https://doi.org/10.37311/ijpe.v4i2.26494>
- Wulandari, N. L. W. E., Udayani, N. N. W., Dewi, N. L. K. A. A., Triansyah, G. A. P., Dewi, N. P. E. M. K., Widiarsiani, I. A. P., & Prabandari, A. A. S. S. (2024b). Artikel Review: Pengaruh Pemberian Induksi Aloksan Terhadap Gula Darah Tikus. *Indonesian Journal of Pharmaceutical Education (e-Journal)*, 4(3), 2775–3670. <https://doi.org/10.37311/ijpe.v4i2.26494>
- Ye, S., Qu, Y., Zhang, J., Wang, X., Wang, J., Xue, Y., & Liu, J. (2026). Neutrophil Efferocytosis in Chronic Inflammatory Gastrointestinal Diseases: Mechanistic Insights and Therapeutic Potential. *Frontiers in Immunology*, 17(1835168), 1–25. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2026.1835168>
- Yuliadarwati, N. M., Harianto, T. D., & Yulianti, A. Y. (2021). Hubungan Kadar Gula Darah Sewaktu Dengan Kualitas Tidur Pada Lansia Beresiko Diabetes Melitus Di Posyandu Desa Kincang Wetan Kota Madiun. *FISIO MU: Physiotherapy Evidences*, 2(2), 77–84. <https://doi.org/10.23917/fisiomu.v2i2.12060>

LAMPIRAN

Lampiran Skripsi

