

Pengaruh Pemberian Infusa Albedo Semangka terhadap Perubahan Ukuran Diameter Pulau Langerhans Pankreas Tikus Jantan (*Rattus norvegicus*) Diabetes Mellitus

Widi Pangestu Wilujeng¹, Nurul Mahmudati², Ladiya Fitri Ma'rufah², Ninik Fadhillah¹, Fatmi Indah Hati¹, Gebby Agnessya Esa Oktavia^{1,4}, Aurira Thrisna Dwi Aprianti¹, Berlian Rustantina¹, Nazil Dwi Rahayuningtyas¹, Azizaturrohmah¹, Farah Annisa Nurbani¹, Hanik Faizah³, Alfiah Hayati^{1*}

¹Departemen Biologi, Fakultas Sains dan Teknologi, Universitas Airlangga, Surabaya, Indonesia

²Program Studi Pendidikan Biologi, Fakultas Keguruan dan Ilmu Pendidikan, Universitas Muhammadiyah Malang, Malang, Indonesia

³Program Studi Biologi, Fakultas Sains dan Teknologi, UIN Sunan Ampel, Surabaya, Indonesia

⁴Pusat Riset Konservasi Tumbuhan, Kebun Raya dan Kehutanan-BRIN, Bogor, Indonesia

*Corresponding author: alfiah-h@fst.unair.ac.id

ABSTRACT

*Diabetes Mellitus condition (DM) correlates with the damage that occur in pancreas especially in Langerhans islets, one of the damage indicators is diameter changes of Langerhans islets that getting smaller compare with the normal sizes. The use of natural ingredients to control diabetes mellitus can be done by infusing sweet beauty watermelon albedo which can be found abundant in traditional market. Albedo layer of watermelon contain antioxidant compounds that can help to regenerate Langerhans islets of pancreas. This study purpose was to know the effect of giving watermelon's infusion albedo to diameter of Langerhans islets in diabetes mellitus rats (*Rattus norvegicus*), and analyze the potential process occurred based on the result as information source for other research. This study used 25 male rats (*Rattus norvegicus*) as animal model with 5 groups treatment which were normal group, positive group as control (DM without treatment), A group (DM+1000 mg/kgBB watermelon's infusions albedo), B group (DM+1500 mg/kgBB watermelon's infusions albedo), and C group (DM+2000 mg/kgBB watermelon's infusions albedo). After all the treatments, the rats were anesthetized and dissected and then their pancreas was taken. The pancreas was processed into histological slides by fixing the pancreas in a fixative solution (10% formalin) then dehydrated in a series of graded ethanol and embedded in paraffin wax, cut at a thickness of 4 μ m, and finally stained with hematoxylin-eosin dye for microscopic observation, according to the stages Histopathological analysis of the gonads was examined using standard methods. Data was collected by measuring the size of Langerhans islets with microscope Olympus CX33 and connected to the raster image application. Data results from this study indicate that watermelon's infusion albedo had effect to increase the diameter of Langerhans islets of rat with diabetes mellitus.*

Keywords: *Diabetes Mellitus, Infusion Watermelon's Albedo, Antioxidants, Langerhans Islets Diameter*

ABSTRAK

Kondisi Diabetes Mellitus (DM) berkorelasi dengan kerusakan yang terjadi pada pancreas khususnya pulau Langerhans, salah satu indikator kerusakan adalah perubahan diameter pulau Langerhans yang semakin mengecil dibandingkan dengan ukuran normalnya. Pemanfaatan bahan alami untuk mengendalikan diabetes mellitus dapat dilakukan dengan menginfus albedo semangka manis yang banyak ditemukan di pasar tradisional. Lapisan albedo semangka mengandung senyawa antioksidan yang dapat membantu regenerasi pulau Langerhans pankreas. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh pemberian albedo infuse semangka terhadap diameter pulau Langerhans pada tikus diabetes melitus (*Rattus norvegicus*), dan menganalisis potensi proses yang terjadi berdasarkan hasil tersebut sebagai sumber informasi untuk penelitian lain. Penelitian ini menggunakan 25 ekor tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan sebagai hewan model dengan 5 kelompok perlakuan yaitu kelompok normal, kelompok positive sebagai kontrol (DM tanpa perlakuan), kelompok A (DM+1000mg/kgBB infusa albedo semangka), kelompok B (DM+ 1500mg/kgBB infusa albedo semangka), dan kelompok C (DM+2000mg/kgBB infusa albedo semangka). Setelah semua perlakuan, tikus dibius dan dibedah kemudian diambil pankreasnya. Pankreas diproses menjadi slide histologist dengan cara memfiksasi pancreas dalam larutan fiksatif (formalin 10%) kemudian didehidrasi dalam rangkaian etanol bertingkat dan dibenamkan dalam lilin parafin, dipotong setebal 4 μm , dan terakhir diwarnai dengan pewarna hematoxilin-eosin untuk pengamatan mikroskopis sesuai tahapan Analisis histopatologi gonad diperiksa dengan menggunakan metode standar. Pengambilan data dilakukan dengan mengukur ukuran pulau Langerhans dengan mikroskop Olympus CX33 dan dihubungkan dengan aplikasi raster image. Hasil data dari penelitian ini menunjukkan bahwa infusa albedo semangka berpengaruh terhadap peningkatan diameter pulau Langerhans tikus dengan diabetes melitus.

Kata Kunci: Diabetes Mellitus, Infusa Albedo Semangka, Antioksidan, Diameter Pulau Langerhans

PENDAHULUAN

Perkembangan zaman menuju modernisasi memberikan dampak negatif terhadap pola hidup dan pola makan yang dilakukan oleh sebagian besar masyarakat. Penurunan aktivitas masyarakat merupakan salah satu faktor munculnya penyakit degeneratif diabetes mellitus. Diabetes mellitus ditandai dengan perubahan kadar glukosa darah yang meningkat (hiperglikemia) akibat produksi hormon insulin yang tidak mencukupi ataupun resistensi insulin (Dewi *et al.*, 2013; Nurmawati, 2017; Prameswari & Widjanarko, 2014).

Penelitian *International Diabetes Federation* mengungkap adanya data jumlah

pasien diabetes dengan rentang usia 20-79 tahun di 10 negara teratas. Pada tahun 2015 Indonesia menempati urutan ke-7 dunia dengan jumlah pasien diabetes kurang lebih 10 juta orang, sedangkan di Indonesia diprediksi pada tahun 2040 menduduki urutan ke-6 dunia dengan jumlah penderita diabetes kurang lebih 16,2 juta orang. Tahun 2015 sampai 2040 prevalensi diabetes dan gangguan toleransi glukosa diperkirakan sekitar 415 juta orang di seluruh dunia, presentase 8,8% orang dewasa berusia 20-79 tahun diperkirakan menderita diabetes (*International Diabetes Federation*, 2015). Menurut RISKESDAS (2013), proporsi penduduk dengan usia ≥ 15 tahun yang menderita diabetes mellitus (DM) sebesar

6,9%, sedangkan berdasarkan data yang dihimpun konsensus Perkeni tahun 2011 dan 2015 pada Riskesdas 2018 dan *American Diabetes Association (ADA)*, kadar gula darah ART berusia ≥ 15 tahun adalah 8,5% dan 10,9% (RISKESDAS, 2019).

Faktor genetik serta non-genetik adalah faktor yang dapat mengakibatkan penyakit DM. Menurut Amir & Borang (2015), beberapa faktor yang mampu meningkatkan kadar gula darah dan dapat merusak pankreas yaitu genetik, asupan makanan, obesitas dan obat-obatan. Terjadinya penurunan produksi insulin dan terbentuknya radikal bebas yang berlebih dapat mengakibatkan kerusakan pada pankreas (Nurmawati, 2017). Kerusakan pada sel pulau Langerhans ditandai dengan berkurangnya jumlah dan diameter sel pulau Langerhans yang mengecil (Prameswari & Widjanarko, 2014; Roy *et al.*, 2016). Keadaan ini mengakibatkan fungsi sel β pankreas yang terdapat di dalam pulau Langerhans terganggu, sehingga keadaan resistensi insulin akan memperburuk kondisi diabetes. Kerusakan sel β pankreas menyebabkan tubuh tidak mampu menghasilkan insulin dalam jumlah yang cukup sehingga kadar glukosa darah meningkat (terjadi keadaan hiperglikemia) (Aini *et al.*, 2016).

Berbagai upaya pengobatan yang dapat dilakukan oleh penderita diabetes di antaranya dengan penyuntikkan insulin dan pemberian obat antidiabetes kimia (Rismayanthi, 2010; Wulandari & Martini, 2013). Prameswari & Widjanarko (2014) mengungkapkan bahwa pemberian obat oral

antidiabetes memiliki efek samping seperti anoreksia, mual, sakit kepala, dan pusing. Sejalan dengan banyaknya penggunaan obat-obat antidiabetes yang mempengaruhi prevalensi terjadinya efek samping negatif pada organ lain terutama pada ginjal dan hati. Faktor-faktor tersebut menyebabkan perlu adanya pengobatan alternatif untuk mengendalikan diabetes melitus, yaitu dengan menggunakan tumbuhan/ bahan alam yang dapat digunakan sebagai obat dan diyakini mempunyai aktivitas antihiperqlikemik serta memiliki efek samping yang lebih sedikit dibandingkan dengan obat modern yang mengandung bahan kimia. Salah satu bahan alam yang berpotensi sebagai antihiperqlikemik adalah buah semangka (Amir & Borang, 2015; Nur *et al.*, 2016).

Buah semangka (*Citrullus lanatus*), tergolong dalam family Cucurbitaceae. Tergolong jenis buah dengan kulit yang tebal (eksokarp) dan pusat daging (mesokarp dan endokarp) pada bagian kulit buahnya terdapat bagian yang tebal yang berwarna putih (albedo) (Oseni & Okoye, 2013). Menurut Amir & Borang (2012), daging kulit semangka ini disebut dengan albedo. Albedo adalah lapisan tengah (mesokarp) buah semangka yang terletak di antara epidermis luar (eksokarp) dan epidermis dalam (endokarp). Ismayanti *et al.*, (2013) menyatakan bahwa albedo atau lapisan putih pada kulit buah semangka mengandung banyak zat yang bermanfaat bagi kesehatan salah satunya berupa antioksidan.

Pada Albedo semangka terkandung vitamin C, mineral dan enzim, serta *Citrulline* dan pektin yang cukup tinggi yang sangat bermanfaat untuk kesehatan (Triandini *et al.*, 2014). Menurut Kusvuran *et al.*, (2013), *Citrulline* adalah asam amino non esensial yang dilaporkan sebagai penangkap radikal bebas yang efisien dan merupakan antioksidan kuat. *Citrulline* adalah alfa asam amino non esensial yang memiliki peran antioksidan pada sistem nitrit-oksida (NO) manusia (Azizi *et al.*, 2019; Ratu *et al.*, 2016). Alkaloid, flavonoid, tanin, saponin dan polifenol adalah senyawa lain yang terdapat pada albedo kulit semangka (Lairin *et al.*, 2016).

Albedo dari buah semangka memiliki beberapa manfaat yaitu mampu menurunkan kadar gula darah dan mampu meregenerasi sel-sel β pankreas di dalam pulau Langerhans, sehingga mampu memperbaiki penyerapan glukosa di sel otot dan sel hati (Nur *et al.*, 2016). Albedo semangka juga memiliki aktivitas meningkatkan sensitivitas insulin melalui aktifasi substrat reseptor insulin 1 (IRS1), dan mencegah terjadinya fosforilasi serin 1101, saat insulin berikatan dengan reseptornya, tirosin pada IRS terfosforilasi, yang menuju pada aktivasi *Phosphoinositide 3-kinase* (PI3K) dan selanjutnya fosforilasi Akt. Akt merupakan faktor penting dalam jalur pensinyalan insulin dan regulasi metabolisme glukosa (Azizi *et al.*, 2019).

Metode ekstraksi infusa dibuat dengan larutan encer yang mudah larut dari komponen obat mentah. Pembuatan infusa

segar dapat dilakukan dengan menyeduh sampel menggunakan air dingin maupun air mendidih, Infusa kemudian didiamkan selama beberapa menit (periode singkat) (Pandey & Tripathi, 2014; Rasul, 2018; Zhang *et al.*, 2018). Balakrishna *et al.*, (2016) mengungkapkan bahwa ekstraksi infusa dipakai pada pembuatan obat yang bersifat lunak sehingga air mampu melewati jaringan dengan mudah dan mampu larut dalam air, disamping itu infusa ini sangat mudah dibuat.

Kepraktisan dalam pembuatan infusa albedo semangka ini diharapkan dapat dimanfaatkan oleh masyarakat penderita penyakit diabetes mellitus. Berdasarkan latar belakang tersebut, penelitian ini bertujuan untuk membuktikan pengaruh pemberian infusa albedo semangka (*Citrullus lanatus*) terhadap perbaikan ukuran diameter pulau Langerhans pankreas tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) strain wistar yang diinduksi aloksan.

METODE

Pengumpulan Sampel

Penelitian ini merupakan penelitian kuantitatif jenis *true-experimental research* dengan desain penelitian *The PostTest Only with Control Group Design*. Penelitian ini dilakukan selama 5 bulan di Laboratorium Kimia Universitas Muhammadiyah Malang untuk pemeliharaan tikus dan perlakuan, Laboratorium Kessima Medika-Malang untuk pembuatan preparat histologi HE, serta Laboratorium Fakultas Kedokteran UMM

untuk pengukuran diameter pulau Langerhans.

Sampel yang digunakan dalam penelitian ini adalah tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur wistar yang berusia 4-5 bulan dan memiliki bobot tubuh 150-250 gram sebanyak 25 ekor, Aklimatisasi hewan uji dilakukan selama 10 hari di Laboratorium Kimia-Universitas Muhammadiyah Malang, dengan tujuan agar hewan yang digunakan mampu beradaptasi dengan perlakuan dan lingkungan baru. Pada proses aklimatisasi, semua kelompok ditempatkan pada kandang yang diberi media serutan kayu, pemberian minum dilakukan secara *ad libitum*, pakan yang diberikan berupa pellet comfeed BR-1, dipelihara pada suhu ruangan dengan ventilasi udara yang cukup. Beberapa tikus diinjeksi dengan aloksan secara intraperitoneal dengan dosis 125mg/kgBB untuk meningkatkan kadar gula darah dengan kondisi diabetes mellitus > 190 mg/dL. mPada hari ke -14 perlakuan, mkadar gula darah pada hewan cobamtelah menunjukkan adanya peningkatan nilai batas kadar gula normal yang melebihi dari tikus dengan kondisi hiperglikemia yang menetap dan juga stabil, sehingga infusa albedo semangka diberikan sejak hari ke -14.

Pembuatan Sediaan Infusa Albedo Semangka

Proses pembuatan sediaan infusa albedo semangka menggunakan metode ekstraksi. Bahan tanaman dimaserasi lalu diseduh dengan air mendidih dalam kurun waktu

singkat. Ekstraksi infusa akan menghasilkan larutan encer dari komponen yang mudah larut dari obat tradisional (Rasul, 2018). Pada penelitian ini dosis yang digunakan adalah 1000 mg/kgBB, 1500 mg/kgBB, dan 2000 mg/kgBB. Pada penelitian ini dosis yang digunakan ditujukan untuk tikus dengan berat badan 1000 gr (1 kg), tetapi dalam penelitian dosis yang digunakan bergantung pada berat badan tikus yang telah ditimbang, sehingga dilakulan konversi dosis. Dosis penyondean infusa albedo semangka pada tikus diberikan berdasarkan konversi konsumsi 1 gelas air pada masyarakat sebanyak 200ml. Berdasarkan perhitungan konversi, didapatkan bahwa dosis untuk manusia dengan berat badan (BB) 70 kg setara dengan tikus dengan BB 200 gr yaitu 0,018. Adapun jumlah dosis yang disondekan ke tikus dengan berat 200 gr adalah 2,57 ml yang dibulatkan menjadi 3 ml, hal ini didasarkan dari konversi berat badan rata-rata masyarakat adalah 50 kg.

Pengambilan Sampel Pankreas

Pengambilan sampel pankreas tikus dilakukan setelah pemberian infusa albedo semangka selama 28 hari. hewan coba dibius dengan menggunakan klorofom, proses ini dilakukan satu persatu terhadap hewan coba dengan cara memasukkan hewan coba ke wadah tertutup yang pemberisi kapas yang telah diberi kloroform. Pembiusan dilakukan secara inhalasimpada hewan coba dengan dosis 10ml/10 hewan coba, Pembiusanmdilakukan hingga tikus pingsan, kemudian dihitung

selama ± 20 detik, lalu tikus dikeluarkan dari wadah pembiusan untuk dilakukan pembedahan. Hewan coba yang sudah terbius ditandai dengan tidak adanya respon nyeri, kemudian diletakkan pada meja parafin. Lalu pembedahan (nekropsi) dilakukan dengan menyayat kulit dan otot abdominal tikus sampai rongga perut terbuka. Darah dikeluarkan hingga detak jantung terhenti dan selanjutnya pengambilan organ pankreas dilakukan. Organ pankreas bagian *caput* diambil, dibersihkan menggunakan aquades, diletakkan didalam botol fiksasi yang berisi formalin 10%

Pembuatan Preparat Histologi

Pembuatan preparat histologi ini diawasi oleh dokter spesialis patologi anatomi Laboratorium Kessima Medika-Malang. Pankreas yang telah difiksasi dengan formalin kemudian diiris tipis secara melintang dan dicuci dengan larutan *Ringer*, lalu difiksasi kembali dengan larutan FAA. Sampel kemudian dicuci menggunakan alkohol dan diwarnai dengan pewarna eosin kemudian didehidrasi dengan alkohol bertingkat. Tahap berikutnya yaitu dilakukan proses *clearing* dengan alkohol dan xylol kemudian dilanjutkan tahap *embedding* dalam paraffin untuk melakukan proses *sectioning* dengan mikrotom ketebalan 10 μm . Pita hasil *sectioning* ditempel pada gelas objek untuk diamati. Pengamatan histologi pankreas dilakukan secara mikroskopis dengan menggunakan mikroskop Olympus CX33 perbesaran 400x. Pengamatan histologi

pankreas dilakukan dengan melihat diameter pulau Langerhans menggunakan aplikasi *image raster* yang akan secara langsung menampilkan data diameter berdasarkan gambar histologi pankreas yang diambil, data ini tanpa sistem skoring sel β pankreas untuk mendapatkan perbandingan rerata antara diameter pulau Langerhans pankreas tikus pada semua kelompok diuji dengan uji *Post Hoc Bonferroni*.

Analisa Statistik

Seluruh data diameter pulau Langerhans dianalisis secara statistik menggunakan SPSS 16.0. Data dianalisis normalitasnya dengan uji *Saphiro Wilk* dan homogenitasnya dengan uji *Levene's test*. Data kemudian dilanjutkan dengan uji *One Way ANOVA* untuk mengetahui pengaruh pemberian infusa albedo semangka terhadap diameter pulau Langerhans dan dilanjutkan uji *Post Hoc Bonferroni* untuk mengetahui perlakuan mana yang memiliki pengaruh signifikan.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Diabetes mellitus dapat diindikasikan dengan kadar glukosa dalam darah yang melebihi 200 mg/dL, sehingga dilakukan pengukuran kadar glukosa dalam darah pada seluruh tikus sebelum diberi perlakuan untuk memastikan kondisi tikus yang digunakan menderita DM. Berikut data pengukuran kadar gula darah tikus sebelum perlakuan dan diameter pulau langerhans pada tikus.

Tabel 1: Kelompok Perlakuan.

Kelompok Perlakuan	Kontrol -	Kontrol +	A	B	C
Kadar Gula Darah Tikus	140,308	206,769	220,769	213,615	219,007
Diameter Pulau Langerhans	82,4± 1,33 ^{ae)}	38,8± 4,54 ^{b)}	51,39 ± 4,89 ^{c)}	71,4± 2,63 ^{de)}	77,4± 1,72 ^{ead)}

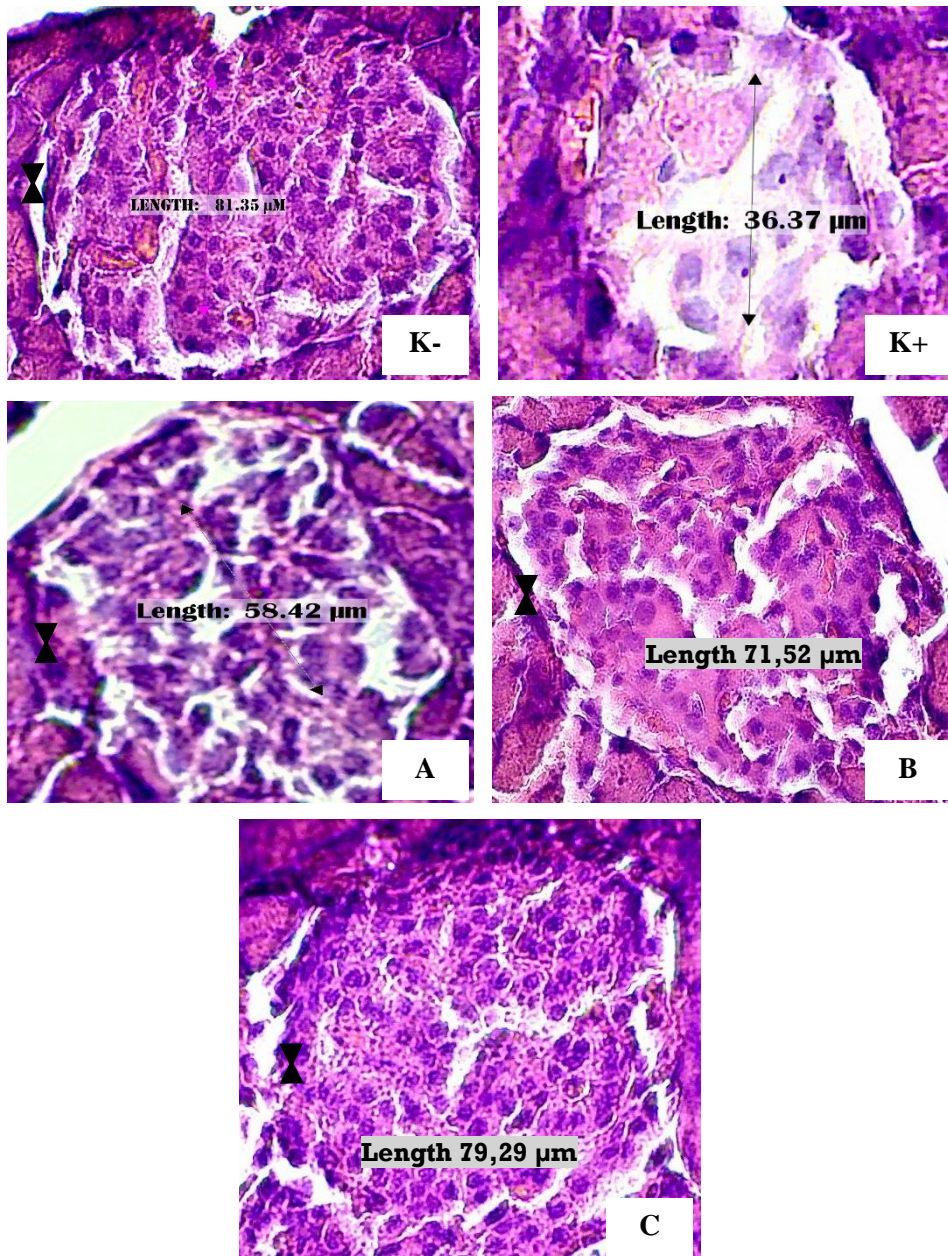
Keterangan: Angka-angka yang diikuti huruf sama berarti tidak ada beda nyata.

Berdasarkan tabel tersebut, tikus yang digunakan pada kelompok kontrol +, A, B, dan C memiliki kadar glukosa darah >200 mg/dL sehingga dapat dikategorikan menderita diabetes mellitus. Sedangkan kelompok kontrol - dikategorikan normal karena kadar gula darah <200 mg/dL.

Setelah perlakuan, semua hewan coba dibedah dan diambil pankreasnya untuk dibuat preparat histologinya. Data yang dihasilkan pada penelitian ini berupa hasil pengukuran diameter pulau Langerhans dan data pengamatan mikroskopis pulau Langerhans pankreas tikus. Indikator adanya perbaikan pada pulau Langerhans tikus diabetes mellitus salah satunya dapat dilihat dari ukuran diameter pulau Langerhans menuju ukuran normal yaitu 100-200 µm (Roy *et al.*, 2016). Pada tabel 1. terlihat bahwa kelompok kontrol negatif memiliki ukuran diameter pulau Langerhans tertinggi yaitu 82,4 ± 1,33, sedangkan kelompok kontrol positif (tikus diabetes mellitus tanpa perlakuan) memiliki rerata diameter pulau Langerhans terendah yaitu 38,8 ± 4,54. Terdapat perbedaan nyata antara tikus

normal dan tikus yang diinduksi aloksan terlihat dari kerusakan pankreas yang ditandai dengan mengecilnya ukuran diameter pulau Langerhans. Antara kelompok kontrol positif dengan kelompok perlakuan infusa albedo semangka A (tikus diabetes mellitus + perlakuan dosis infusa albedo 1000 mg/kg BB), B (tikus diabetes mellitus + perlakuan dosis infusa albedo 1500 mg/kg BB), dan C (tikus diabetes mellitus + perlakuan dosis infusa albedo 2000 mg/kg BB) memberikan hasil berbeda nyata, artinya ketiga kelompok perlakuan dapat meningkatkan ukuran diameter pulau Langerhans, artinya bahwa ketiga perlakuan tersebut dapat membantu proses perbaikan organ pankreas yang mengalami kerusakan karena induksi aloksan, pada tabel 1 juga dapat disimpulkan bahwa perlakuan C memiliki hasil rerata tertinggi dalam peningkatan ukuran diameter pulau Langerhans yaitu 77,4±1,72 pada tikus diabetes mellitus. Hal ini membuktikan bahwa sediaan infusa albedo semangka memiliki efek nyata dalam peningkatan ukuran diameter pulau Langerhans tikus diabetes mellitus.

Menurut Arjadi & Susatyo (2010), pulau Langerhans umumnya bergaris tengah 100-200 μm .



Gambar 1. Hasil Pengamatan Mikroskopis Diameter Pulau Langerhans Pankreas Tikus (Perbesaran 400x). (K-): Kontrol Negatif (81,24 μm); (K+): Kontrol Positif (81,24 μm); (A): Infusa Albedo Semangka 1000mg/kgBB (58,2 μm); (B): Infusa Albedo Semangka 1500mg/kgBB (71,52 μm); (C) : Infusa Albedo Semangka 2000mg/kgBB (79,29 μm).

Berdasarkan hasil uji normalitas dengan Uji *Saphiro-Wilk*, data dari diameter pulau Langerhans pankreas sampel tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) strain wistar secara acak menunjukkan bahwa data terdistribusi normal dengan nilai signifikansi $>0,05$ atau $P>0,05$. Kemudian pada uji homogenitas (*Levene's test*) diperoleh nilai signifikansi $>0,05$ atau $p>0,05$ yang menunjukkan varian data homogen. Sehingga dilanjutkan dengan uji *one-way ANOVA* dan uji *Post Hoc Bonferroni*. Pada uji *one-way ANOVA* didapatkan nilai 0,000 yang berarti terdapat pengaruh signifikan pemberian infusa albedo semangka terhadap diameter pulau Langerhans pankreas antar kelompok perlakuan dan kelompok kontrol, yang dilihat dari perubahan ukuran diameter pulau Langerhans pada setiap perlakuan. Selanjutnya di lakukan uji *Post Hoc Bonferroni* uji lanjut untuk data homogen. Berikut Tabel 2 Uji *Post Hoc Bonferroni*:

Tabel 2. Hasil Ringkasan Uji *Post Hoc Bonferroni*

Kelompok Perlakuan	Rerata	Notasi
Kontrol positif (+)	38,8	(a)
A (1000 mg/Kg BB)	51,39	(b)
B (1500 mg/Kg BB)	71,4	(c)
C (2000 mg/Kg BB)	77,4	(c d)
Kontrol negatif (-)	82,4	(d)

Keterangan : Perbedaan rata-rata signifikan dilihat dari notasi huruf yang sama pada masing-masing kelompok perlakuan

Berdasarkan Tabel 2 ringkasan uji *Post Hoc Bonferroni* diketahui bahwa kelompok kontrol positif (a) dan kelompok perlakuan A (b) memiliki perbedaan rerata yang signifikan dengan seluruh kelompok perlakuan, sedangkan pada kelompok perlakuan B(c) tidak terdapat perbedaan rerata yang signifikan dengan kelompok perlakuan C (c d) serta antara kelompok kontrol negatif (d) dan perlakuan C tidak terdapat perbedaan rerata yang signifikan.

Penelitian ini bertujuan untuk membuktikan pengaruh infusa albedo semangka (*Citrullus lanatus*) terhadap perbaikan ukuran diameter pulau Langerhans pankreas pada tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) strain wistar yang diinduksi aloksan. Senyawa aloksan merupakan salah satu zat diabetogenik yang bersifat toksik (Jeli & Makiyah, 2011; Suarsana *et al.*, 2010), Kerusakan oksidatif yang disebabkan oleh aloksan menyebabkan penurunan diameter pulau Langerhans (Azizah *et al.*, 2019). Keberhasilan senyawa aloksan dalam membuat model diabetes pada hewan penelitian ini dapat dilihat dari data penelitian pada kelompok yang diinduksi aloksan dan kelompok yang tidak diinduksi senyawa aloksan.

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa penginduksian aloksan menyebabkan perubahan struktur histologi diameter pulau Langerhans pada tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) strain wistar berdasarkan data

perbandingan dengan kelompok normal tanpa penginduksian aloksan.

Penginduksian senyawa aloksan dengan dosis 125 mg/kg BB secara intraperitoneal dapat menimbulkan keadaan hiperglikemik pada seluruh tikus jantan (*Rattus norvegicus*) pada kelompok kontrol positif dan kelompok perlakuan A, B, dan C. Hal tersebut terjadi karena aloksan merangsang pengeluaran ion Ca^{2+} dari mitokondria yang mengakibatkan proses oksidasi sel terganggu. Keluarnya ion Ca^{2+} dari mitokondria ini mengakibatkan gangguan homeostasis yang merupakan awal kematian sel. Aloksan juga menghambat aktivitas kalmodulin yang berperan dalam transport Ca^{2+} di dalam sel dan merupakan protein pengikat ion Ca^{2+} (Aisyatussoffi & Abdulgani, 2013; Arjadi & Susatyo, 2010; Ighodaro *et al.*, 2017; Jeli & Makiyah, 2011;). Aksi sitotoksik aloksan diperantarai oleh adanya *Reactive Oxygen Species* (ROS) atau radikal bebas, aloksan dan produk reduksinya, asam dialurat, yang dapat menghasilkan sebuah siklus redoks dengan pembentukan radikal superoksida. Radikal-radikal bebas ini menjalani dismutasi menjadi hidrogen peroksida. Setelah itu, radikal hidroksil yang sangat reaktif terbentuk dari reaksi Fenton (Alawar *et al.*, 2016; Aladodo *et al.*, 2013; Ighodaro *et al.*, 2017; Yanti *et al.*, 2019). Reaksi ROS dengan kalsium dalam sel inilah yang menyebabkan kerusakan yang sangat cepat pada sel β pankreas, pada pulau Langerhans terlihat pengurangan jumlah

massa sel, beberapa pulau Langerhans mengalami kerusakan, dimana ukuran menjadi lebih kecil bahkan ada yang hancur dan menghilang, kerusakan sel β pankreas mengakibatkan ketidakmampuan sel β untuk menghasilkan hormon insulin sehingga akan timbul penyakit diabetes yang dikarakterisasi dengan keadaan hiperglikemia (Ighodaro *et al.*, 2017; Riduan, 2015).

Keadaan dimana terjadinya kenaikan kadar glukosa darah (hiperglikemia) dapat menyebabkan perubahan histopatologis pada pulau Langerhans dalam jaringan pankreas melalui efek glukotoksitasnya secara langsung pada sel β yang menyusun sebagian besar massa sel endokrin pulau Langerhans. Sel akan mengalami apoptosis jika kadar glukosa darah telah melewati ambang batas kritis tertentu sehingga dapat terjadi penurunan diameter dan luas pulau Langerhans (Farid *et al.*, 2014). Berdasarkan hasil penelitian Kunharjito *et al.*, (2018), diabetes mellitus menyebabkan terjadinya penyempitan ukuran pulau Langerhans. Menurut Aisyatussoffi & Abdulgani (2013), ukuran diameter pankreas semakin besar atau pada rentan normal 100-200 μ m pankreas menunjukkan semakin banyak sel β yang ada di dalam pulau Langerhans sehingga dapat diasumsikan pula bahwa banyaknya sekresi insulin berbanding lurus dengan banyaknya sel β pulau Langerhans pankreas pada kondisi normal.

Peneliti memanfaatkan albedo semangka (*Citrullus lanatus*) untuk

menurunkan kadar glukosa darah dan meregenerasi serta meningkatkan ukuran diameter pulau Langerhans pankreas karena beragam antioksidan yang terkandung pada albedo semangka, diantaranya adalah senyawa *citruline*. Konsentrasi *citruline* yang tinggi dapat mempengaruhi sistem NO (Nitrit Oksida) pada manusia (Azizi *et al.*, 2019), sehingga berkaitan dengan penurunan kadar glukosa darah, namun belum diketahui keterlibatan senyawa *citrulline* dalam perbaikan pankreas tikus diabetes mellitus. Menurut Azizi *et al.*, (2019) dan Kusvuran *et al.*, (2013), *citrulline* adalah asam amino non esensial yang dilaporkan sebagai penangkap radikal hidroksil yang efisien dan merupakan antioksidan kuat. Selain senyawa *citrulline* pada albedo semangka juga terdapat senyawa yang bersifat antihiperlipidemik lainnya, yaitu senyawa saponin yang memiliki kemampuan mencegah pengambilan glukosa dari *brush border* di usus halus (Kurniawaty & Lestari, 2016). Kemampuan meregenerasi pankreas terlihat dari peningkatan jumlah sel β pankreas dan regenerasi pulau Langerhans (Indrawati *et al.*, 2015). Saponin yang bergabung dengan membrane sel membentuk struktur yang lebih permeable, sehingga dapat menghambat absorpsi molekul zat gizi yang lebih kecil yang seharusnya cepat diserap, misalnya glukosa (Fiana & Oktaria, 2016).

Senyawa lain yang terdapat pada albedo semangka yaitu senyawa flavonoid juga

memiliki aktivitas antioksidan, termasuk menyaring radikal oksigen dan menghambat xanthineoxidase dan peroksidase lipid (Jeli & Makiyah, 2011). Aktivitas antioksidan dari flavonoid terkait dengan gugus -OH fenolik yang dapat menangkap atau menetralkan radikal bebas (seperti ROS atau RNS). Flavonoid memiliki aktivitas antidiabetes yang mampu meregenerasi sel pada pulau Langerhans, efek hipoglikemik yang juga terlibat dalam menstimulasi sel β pankreas, serta memiliki peran penting dalam meregenerasi pulau Langerhans akibat dari paparan senyawa ROS (*Reactive Oxygen Species*) (Prameswari & Widjanarko, 2014; Tende *et al.*, 2011). Kemampuan flavonoid dalam menghambat Glucosetransporter type 2 (GLUT 2) mukosa usus sehingga dapat menurunkan penyerapan glukosa. Selain itu, flavonoid dapat menghambat fosfodiesterase sehingga dapat menyebabkan sekresi insulin oleh sel β pankreas (Amani & Mustarichie, 2011). Hal ini sesuai dengan penelitian sebelumnya yang membuktikan bahwa flavonoid dapat melindungi integritas dari sel β pankreas, regenerasi sel β yang rusak diawali dengan perbaikan sel-sel β dan pembelahan sel β yang baru (mitosis) yang terjadi secara bertahap (Dinullah *et al.*, 2017; Jeli & Makiyah, 2011).

KESIMPULAN

Pemberian infusa dari albedo semangka (*Citrullus lanatus*) pada tikus jantan (*Rattus norvegicus*) DM dengan dosis sebesar 1000

mg/kg BB (perlakuan A), 1500 mg/kg BB (perlakuan B), dan 2000 mg/kg BB (perlakuan C) dapat mempengaruhi perubahan ukuran diameter pulau Langerhans jika dibandingkan dengan kelompok kontrol positif dengan nilai rerata sebesar 38,8 μ m. Pemberian infusa albedo semangka dengan dosis sebesar 2000 mg/kg BB mempunyai rerata paling tinggi ke arah perbaikan diameter pulau Langerhans pada tikus DM, yaitu 77,4 μ m, dibandingkan dengan perlakuan 1000 mg/kg BB dan 1500 mg/kg BB. Penelitian selanjutnya dapat melihat tentang pengaruh pemberian infusa albedo semangka (*Citrullus lanatus*) terhadap gambaran histopatologi sel β pankreas tikus diabetes mellitus.

DAFTAR PUSTAKA

- Aini, Q., Sabri, M., & Samingan. 2016. Perbandingan Dosis Ekstrak Daun Kelor (*Moringa oleifera*) dalam Memperbaiki Nekrosis Sel Beta Pankreas pada Tikus Hiperglikemik di Laboratorium. *Prosiding Seminar Nasional Biotik*, 189-195.
- Aisyatussoffi, N., & Abdulgani, N. 2013. Pengaruh Pemberian Ekstrak Ikan Gabus (*Channa Striata*) pada Struktur Histologi Pankreas dan Kadar Glukosa Darah Mencit (*Mus Musculus*) Hiperglikemik. *Jurnal Sains Dan Seni Pomits*, 2(1), 1-6.
- Al-awar, A., Kupai, M. K., Veszelka, M., Attieh, Z., Murlasits, Z., Török, S., Pósa, A., & Varga, C. 2016. Experimental Diabetes Mellitus in Different Animal Models. *Journal of Diabetes Research*, 2016. <https://doi.org/10.1155/2016/90514>
- Aladodo, R. A., Muhammad, N. O., & Balogun, E. A. 2013. Effects of Aqueous Root Extract of *Jatropha curcas* on Hyperglycaemic and Haematological Indices in Alloxan-Induced Diabetic Rats. *Fountain Journal of Natural and Applied Sciences*, 2(1), 52-58.
- Amani, Z. A., & Mustarichie, R. M. 2011. Review artikel: Aktivitas Antihiperlikemia Beberapa Tanaman di Indonesia. *Jurnal Farmaka*, 16(1), 127-132.
- Amir, M., & Borang, R. 2015. Uji Efektivitas Sari Albedo Buah Semangka (*Citrullus Lanatus*), Sari Buah Naga Merah (*Hylocereus polyrhizus*), serta Kombinasinya terhadap Penurunan Kadar Gula Darah Mencit (*Mus musculus*) yang diinduksi Aloksan. *Sainstech Farma*, 8(2), 33-38.
- Azizah, M., Ramadhanti, F., & Rendowati, A. 2019. Gambaran Histopatologi Pankreas Mencit Diabetes Mellitus setelah Pemberian Ekstrak Etanol Bonggol Buah Nanas (*Ananas comosus* (L.) Merr.). *Jurnal Kesehatan Saemakers Perdana*, 2(1), 53-58.
- Azizi, S., Mahdavi, R., Vaghef, E., Vahid, M., Karamzad, N., & Ebrahimi, M. 2019. Potential Roles of Citrulline and Watermelon Extract on Metabolic and Inflammatory Variables in Diabetes Mellitus, Current Evidence and Future Directions: A systematic review. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*, 47(2), 187-198. <https://doi.org/10.1111/1440-1681.13190>
- Balakrishna, T., Balakrishna, T., Vidyadhara, S., Sasidhar, R. L. C., Ruchitha, B., Prathyusha, E. V., Hanumaiah, C., & Sciences, P. 2016. A Review on Extraction Techniques. *Indo American Journal of Pharmaceutical Sciences (IAJPS)*, 3(8), 880-891.

- Dewi, D. R., Aulanni'am,x& Roosdiana, A. 2013. Studi Pemberian Ekstrak Rumput Laut Coklat (*Sargassum prismaticum*) terhadap Kadar Mda dan Histologi Jaringan Pankreas pada Tikus (*Rattus norvegicus*) Diabetes Melitus tipe 1 Hasil induksi MLD-STZ (Multiple Low Dose - Streptozotocin). *Kimia Student Jurnal*, 2(1), 351-357.
- Dinullah, L. S., Salim, M.xN., & B., H. 2017. Pengaruh Ekstrak Daun Jamblang (*Syzygium cumini*) terhadap Histopatologi Pankreas Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi streptozotocin. *JIMVET*, 1(4), 678-686.
- Farid, M., Darwin, E., & Sulastri, D. 2014. Pengaruh Hiperglikemia terhadap Gambaran Histopatologis Pulau Langerhans Mencit. *Jurnal Kesehatan Andalas*, 3(3), 420-428.
- Fiana, N., & Oktaria, D. 2016. Pengaruh Kandungan Saponin dalam Daging Buah Mahkota Dewa (*Phaleria macrocarpa*) terhadap Penurunan Kadar Glukosa Darah. *Majority*, 5(4), 128-132.
- Ighodaro, O. M., Adeosun, A. M., & Akinloye, O. A. 2017. Alloxan-induced diabetes, a common model for evaluating the glycemic-control potential of therapeutic compounds and plants extracts in experimental studies. *Medicina*, 3, 365 - 374.
- Indrawati, S., Yuliet, Y., & Ihwan, I. 2015. Efek Antidiabetes Ekstrak Air Kulit Buah Pisang Ambon (*Musa paradisiaca* L.) terhadap Mencit (*Mus musculus*) Model Hiperglikemia. *Galenika Journal of Pharmacy*, 2(1), 133-140.
- International Diabetes Federation. 2015. *Diabetes*.
- Ismayanti, Bahri, S., & Nurhaeni. 2013. Kajian Kadar Fenolat dan Aktivitas Antiosidan Jus Kulit Buah Semangka (*Citrullus lanatus*). *Jurnal of Natural Science*, 2(2), 36-45.
- Jeli, M. M., & Makiyah, S. N. 2011. Pankreas pada Tikus (*Rattus norvegicus*) Diabetes terinduksi Aloksan. *Pharma Medica*, 3(1), 200-204.
- Kunharjito, dW. A. C., Avesina, M., Anggriyawanti, D. P., & Purnama, E. R. 2018. Pemanfaatan Daun Kelor (*Moringa oleifera*) terhadap Pemulihan Struktur Pankreas Mencit Diabetik. *BIOTROPIC The Journal of Tropical Biology*, 2(2), 85-92.
- Kurniawaty, CE., & Lestari, E. E. 2016. Uji Efektivitas Daun Belimbing Wuluh (*Averrhoa bilimbi* L.) sebagai Pengobatan Diabetes Melitus. *Majority*, 5(2), 32-36.
- Kusvuran, S., Dasgan, H. Y., & Abak, K. 2013. Citrulline is an Important Biochemical Indicator in Tolerance to Saline and Drought Stresses in Melon. *The Scientific World Journal*, 2013(4), 1-8.
- Lairin, F., Lyrawati, bD., & Soeharto, S. 2016. Ekstrak Daging Putih Semangka (*Citrulus vulgaris*) Menurunkan Kolesterol Total dan Aktivitas Hidroksi-Metilglutaril-KoA Reduktase Tikus Hiperkolesterolemia. *Jurnal Kedokteran Brawijaya*, 29(2), 104-109.
- M. Amir, & Borang, dR. 2012. Uji Efektivitas Sari Albedo Buah Semangka (*Citrullus lanatus*), Sari Buah Naga Merah (*Hylocereus polyrhizus*), serta Kombinasinya yang diinduksi Aloksan. *Sainstech Farma*, 8(2), 33-38.
- Nur, Savitri M., dAwaloei, H., & Wuisan, J. 2016. Uji Efek Air Perasan Albedo Semangka Kuning (*Citrullus lanatus* (Thunb.) Matsum. & Nakai) terhadap Kadar Glukosa Darah pada Tikus Wistar (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi Aloksan. *Jurnal E-Biomedik (EBM)*, 4(1), 1-6.
- Nurmawati, T. 2017. Studi Respon Fisiologis dan Kadar Gula Darah pada Tikus Putih

- (*Rattus norvegicus*) yang terpapar Streptozotocin (STZ). *Jurnal Ners Dan Kebidanan*, 4(3), 244–247.
- Oseni, O. A., & Okoye, V. I. O. 2013. Studies of Phytochemical and Antioxidant Properties of the Fruit of Watermelon (*Citrullus lanatus*). (Thunb.). *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Sciences*, 27(24), 508–514.
- Pandey, A., & Tripathi, S. 2014. Concept of Standardization, Extraction and Pre Phytochemical Screening Strategies for Herbal Drug. *Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry*, 2(5), 115–119.
- Prameswari, O. M., & Widjanarko, S. B. 2014. Uji Efek Ekstrak Air Daun Pandan Wangi terhadap Penurunan Kadar Glukosa Darah dan Histopatologi Tikus Diabetes Mellitus. *Jurnal Pangan Dan Agroindustri*, 2(2), 16–27.
- Rasul, M. G. 2018. Extraction, Isolation and Characterization of Natural Products from Medicinal Plants. *International Journal of Basic Sciences and Applied Computing (IJBSAC)*, 2(6), 1–6.
- Ratu, A. P., Silabi, N. F., & Citreksoko, P. 2016. Uji Antioksidan Ekstrak Pigmen Karotenoid dan Sitrulin pada Kulit Buah Blewah (*Cucumis melo* L.) secara In Vitro (Metode DPPH). *Jurnal Farmamedika Vol.*, 1(1), 1–12.
- Riduan, R. J. 2015. Pengaruh Pemberian Ekstrak Jahe Merah terhadap Gambaran Histopatologi Pankreas yang diinduksi Aloksan. *Majority*, 4(8), 11–16.
- RISKESDAS. 2013. *Riset kesehatan dasar 2013*.
- RISKESDAS. 2019. *Laporan Nasional Riset Kesehatan Dasar 2018*.
- Rismayanthi, C. 2010. Terapi Insulin sebagai Alternatif Pengobatan bagi Penderita Diabetes. *Medikora*, 6(2), 29–36.
- Roy, V. K., Chenkual, L., & Guru Subramanian, G. 2016. *Mallotus roxburghianus* Modulates Antioxidant Responses in Pancreas of Diabetic Rats. *Acta Histochemica*, 118(2), 152–163. <https://doi.org/10.1016/j.acthis.2015.12.007>
- Suarsana, D. N., Priosoeryanto, B. P., Bintang, M., & Wresdiyati, T. 2010. Profil Glukosa Darah dan Ultrastruktur Sel Beta Pankreas Tikus yang diinduksi Senyawa Aloksan. *JITV*, 15(2), 118–123.
- Tende, D. J. A., Ezekiel, I., Dikko, A. A. U., & Goji, A. D. T. 2011. Effect of Ethanolic Leaves Extract of *Moringa oleifera* on Blood Glucose Levels of Streptozotocin-Induced Diabetics and Normoglycemic Wistar Rats. *British Journal of Pharmacology and Toxicology*, 3(1), 1–4.
- Triandini, M., Aslamiah, & Wicakso, D. R. 2014. Pengambilan Pektin dari Albedo Semangka dengan Proses Ekstraksi Asam. *Jurnal Konversi*, 3(1), 1–9. <https://doi.org/10.20527/k.v3i1.131>
- Wulandari, W. O., & Martini, S. 2013. Perbedaan Kejadian Komplikasi Penderita Diabetes Mellitus Tipe 2 menurut Gula Darah Acak. *Jurnal Berkala Epidemiologi*, 1(2), 182–191.
- Yanti, E. D., Dewi, N. W. S., & Jawi, I. M. 2019. Kombinasi Ekstrak Sambiloto dengan Metformin Lebih Baik dalam Memperbaiki Sel Beta Pulau Langerhans daripada Metformin Tunggal pada Tikus Diabetes. *E-JURNAL MEDIKA (DOAJ)*, 8(2), 1–5.
- Zhang, S. Q. W., Lin, L. G., & Ye, W. C. 2018. Techniques for Extraction and Isolation of Natural Products: a comprehensive review. *Chinese Medicine*, 13(20), 1–26. <https://doi.org/10.1186/s13020-018-0177-x>