

Efek Ekstrak Daun Kedondong pada Kadar Gula Darah, Diameter Pulau Langerhans, dan *Hepatosomatic Index* Mencit Diabetes Melitus Tipe 2

Effect of Ambarella Leaf Extract on Blood Sugar Levels, Langerhans Islet Diameter, and Hepatosomatic Index of Mice with Diabetes Mellitus Type 2

Nonik Anggun Sasmita*, Nur Kuswanti, Firas Khaleyla

Jurusan Biologi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Negeri Surabaya

*e-mail: nonikanggunsasmita@gmail.com

Abstrak. Penyebab diabetes melitus (DM) tipe 2 adalah obesitas dan tingginya kadar ROS yang memicu hiperglikemia. Daun kedondong memiliki kandungan flavonoid yang berpotensi dijadikan obat DM. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh ekstrak daun kedondong terhadap kadar gula darah, diameter pulau Langerhans, dan *hepatosomatic index* (HSI) mencit DM tipe 2. Studi ini menggunakan 6 kelompok perlakuan meliputi kontrol negatif (KN), kontrol positif (KP), dosis ekstrak 250 mg/kg BB (KA), dosis ekstrak 350 mg/kg BB (KB), dosis ekstrak 450 mg/kg BB (KC) dan metformin 1,3 mg/20gr BB (KM). Kadar gula darah puasa diukur menggunakan glukometer. Diameter pulau Langerhans diukur menggunakan *software imageJ* pada hasil pengamatan preparat H-E pankreas. *Hepatosomatic index* dihitung berdasarkan rasio berat hepar terhadap berat badan mencit. Data dianalisis secara statistik menggunakan Anova dan dilanjutkan uji Duncan. Hasil analisis menunjukkan bahwa ekstrak daun kedondong berpengaruh terhadap kadar gula darah ($p > 0,05$), diameter pulau Langerhans ($p < 0,05$) dan HSI ($p < 0,05$). Dosis terbaik adalah 450 mg/kg BB (KC) yang menunjukkan hasil kadar gula darah $100,75 \pm 3,40$ mg/dL, diameter pulau Langerhans $101,46 \pm 15,42$ μ m, dan nilai HSI $4,41 \pm 0,31$. Kesimpulannya, ekstrak daun kedondong berpengaruh terhadap penurunan kadar gula darah, perbaikan diameter pulau Langerhans, dan perbaikan HSI mencit DM tipe 2.

Kata kunci: *Spondias dulcis*; diabetes; *hepatosomatic index*; kadar gula darah puasa; pulau Langerhans

Abstract. Diabetes mellitus (DM) type 2 caused by obesity and high levels of ROS that trigger hyperglycemia. Ambarella leaf contain flavonoids that has the potential to be used for DM treatment. This study aimed to determine the effect of ambarella leaf extract on blood sugar levels, Langerhans islet diameter, and *hepatosomatic index* (HSI) of mice with type 2 DM. This study used 6 groups including negative control (KN), positive control (KP), dose 250 mg/kgBW (KA), 350 mg/kgBW (KB), 450 mg/kgBW (KC) and metformin 1,3 mg/20grBW (KM). Blood sugar levels were measured using glucometer, Langerhans islet diameter was measured using *imageJ* software, and HSI was calculated based on the ratio of hepatic weight to body weight. Data were analyzed statistically using Anova followed by Duncan's test. The results showed that ambarella leaf extract had an effect on blood sugar level, Langerhans islet diameter, and HSI ($p < 0.05$). The best dose was 450 mg/kg BW (KC) which showed the results of blood sugar levels of 100.75 ± 3.40 mg/dL, Langerhans islet diameter of 101.46 ± 15.42 μ m, and HSI value of 4.41 ± 0.31 . In conclusion, ambarella leaf extract had an effect on reducing blood sugar levels, improving Langerhans islet diameter, and improving HSI of mice with type 2 DM.

keywords: *Spondias dulcis*; diabetes; fasting blood sugar level; *hepatosomatic index*; Langerhans islets

PENDAHULUAN

Diabetes melitus (DM) merupakan gangguan kesehatan akibat ketidaknormalan metabolisme yang teridentifikasi dengan meningkatnya kadar gula darah, dan kelainan metabolisme karbohidrat, lemak, serta protein. Gangguan kesehatan ini diakibatkan oleh produksi insulin yang rendah atau sel kurang responsif terhadap insulin (Wells *et al.*, 2015). Diabetes melitus tipe 2 adalah varian DM yang seringkali ditemui pada manusia. Menurut perkiraan, 90% dari total penyakit DM yang terdeteksi adalah kasus DM tipe 2 (IDF, 2021). Diabetes melitus tipe 2 adalah suatu kondisi gangguan kesehatan kronis di mana tubuh tidak bisa merespon hormon insulin hasil sekresi pankreas (American Diabetes Assosiation, 2013).

Kondisi hiperglikemia merupakan ciri khas DM, yaitu peningkatan kadar gula darah yang melampaui batas normal (American Diabetes Assosiation, 2013). Obesitas merupakan salah satu faktor

pemicu hiperglikemia sebagai gejala utama penyakit DM (Wondmkun, 2020). Akumulasi lemak yang memicu obesitas diakibatkan oleh diet tinggi lemak dan kurangnya aktivitas fisik (Arisman, 2014). Peningkatan jaringan lemak di bagian tengah tubuh akan menghasilkan jumlah asam lemak bebas (FFA) yang berlebihan. Hal ini menyebabkan kenaikan pergerakan asam lemak bebas menuju hati dan akumulasi lemak dalam sel otot (Paleva, 2019). Penimbunan asam lemak di dalam sel otot menyebabkan gangguan translokasi *Glucose Transporter 4* (GLUT4). Gangguan ini menyebabkan sel menjadi kurang sensitif terhadap insulin atau mengalami resistensi insulin (Ratri *et al.*, 2021).

Hiperglikemia pada kondisi DM mengaktifkan jalur metabolisme tertentu sehingga meningkatkan jumlah radikal bebas sebagai hasil reaksi dalam tubuh berbentuk *reactive oxygen species* (ROS) (Volpe *et al.*, 2018). Siklus reaksi redoks yang menghasilkan asam dialurik menyebabkan peningkatan radikal bebas ROS. Asam dialurik menghasilkan radikal superoksida selama proses redoks (Hermawati *et al.*, 2020). Setelah itu, reaksi dismutasi mengubah superoksida menjadi hidrogen peroksida. Selama langkah propagasi, senyawa ini akan membentuk radikal hidroksil. Radikal hidroksil dapat merusak membran sel dengan menyebabkan peroksidasi lemak pada membran sel (Parwata, 2015). Jumlah radikal bebas yang melebihi kadar antioksidan memicu terjadinya gangguan pada sel (Panth *et al.*, 2016). Stres oksidatif menyebabkan nekrosis pada sel beta (Farid *et al.*, 2014).

Pada penderita DM tipe 2, umumnya terjadi gangguan pembentukan *very low density lipoprotein* (VLDL) yang menyebabkan penumpukan lemak pada hati (Bhatt dan Smith, 2015). Lemak yang terakumulasi pada sel-sel hati akan meningkatkan berat hati (Francque *et al.*, 2021). Peningkatan berat hati kemudian mempengaruhi nilai *Hepatosomatic Index* (HSI). *Hepatosomatic Index* adalah indikator yang mencerminkan proporsi berat hati terhadap berat tubuh secara keseluruhan. Perlemakan hati dapat mempengaruhi kemampuan hati untuk mengatur metabolisme, termasuk pengaturan kadar gula darah dan metabolisme lipid (Ashwini *et al.*, 2016). Peningkatan berat hati pada pasien DM tipe 2 tidak hanya mencerminkan perubahan struktural, tetapi juga perubahan fisiologis dalam regulasi metabolisme hati yang dapat tercermin dalam nilai HSI (Pangestuningsih dan Rukminingsih, 2022)

Penderita DM pada umumnya mengonsumsi obat kimia yang memiliki banyak dampak yang tidak diharapkan. Obat yang secara umum digunakan untuk mengobati DM antara lain metformin. Metformin termasuk obat golongan biguanid yang bekerja dengan cara menurunkan glukoneogenesis dan meningkatkan penggunaan glukosa dalam jaringan (Gumantara dan Oktarlina, 2017). Metformin dapat membantu menurunkan jumlah gula yang terlarut dalam darah tanpa risiko peningkatan berat badan dan peluang terjadi hipoglikemia yang lebih kecil dibandingkan obat jenis lain (Putra *et al.*, 2017). Namun, obat tersebut juga menimbulkan efek samping misalnya turunnya nafsu makan, gangguan pencernaan, peningkatan kadar asam laktat dalam darah, gangguan absorpsi vitamin B12, kemerahan kulit, gatal, ruam, serta peradangan hati (BPOM., 2015).

Banyaknya efek negatif dari obat kimia membuat pasien-pasien DM mencari obat yang lebih aman dengan substansi dari bahan alam (Hafid, 2019). Daun kedondong (*Spondias dulcis*) adalah tanaman potensial yang bisa menjadi obat DM. Ekstrak alami daun kedondong mengandung senyawa flavonoid, tanin, terpenoid/steroid, dan saponin dari hasil uji fitokimia (Azizah *et al.*, 2019). Flavonoid sebagai zat antioksidan memiliki kemampuan untuk menurunkan kadar glukosa darah (Ajie, 2015). Flavonoid memberikan atom hidrogen dan elektron pada radikal hidroksil, peroksil, dan peroksinitrit, sehingga zat antioksidan tersebut mengikat ROS. Senyawa ini juga mampu mengurangi aktivitas enzim superoksida dismutase, yang berperan dalam produksi ROS (Kumar dan Pandey, 2013). Berkurangnya ROS sebagai penyebab nekrosis pada sel beta pankreas dapat mendorong terjadinya perbaikan sel-sel beta pada pankreas (Lolok *et al.*, 2020).

Berdasarkan penelitian Triyandi *et al.* (2019), pemberian 351 mg/kg BB fraksi air daun kedondong pada mencit mampu memberikan efek penurunan kadar glukosa darah mencit DM sebesar 94,3 mg/dL. Oleh karena itu, penelitian ini dilaksanakan dengan pembaruan pada ekstraksi daun kedondong menggunakan pelarut etanol, dan objek penelitian dikondisikan dalam keadaan diabetes melitus tipe 2. Pelarut etanol digunakan karena relatif tidak toksik dibandingkan dengan aseton dan metanol. Penelitian ini dilaksanakan untuk mengetahui efek ekstrak daun kedondong pada kadar glukosa darah, diameter pulau Langerhans, dan *hepatosomatic index* mencit DM tipe 2.

BAHAN DAN METODE

Jenis penelitian ini penelitian eksperimental dengan Rancangan Acak Lengkap (RAL). Penelitian ini memiliki 6 kelompok perlakuan yaitu kelompok tanpa perlakuan dengan label kontrol negatif (KN), kelompok perlakuan diabetes tanpa pengobatan dengan label kontrol positif (KP), dosis ekstrak 250 mg/kg BB (KA), dosis 350 mg/kg BB (KB), dosis 450 mg/kg BB (KC), dan metformin 1,3

mg/20gr BB (KM). Setiap perlakuan menggunakan empat kali ulangan. Penelitian dilaksanakan selama 3 bulan dari Maret hingga Mei 2022. Pemberian perlakuan *high fat diet*, induksi aloksan monohidrat, pemberian ekstrak daun kedondong dan pemeliharaan mencit dilakukan di Laboratorium Hewan Coba. Proses ekstraksi daun kedondong dilaksanakan di Laboratorium Biologi Dasar. Pengukuran kadar glukosa darah, pengukuran *hepatosomatic index* dan pembuatan preparat histopatologi pankreas dilaksanakan di Laboratorium Fisiologi. Semua kegiatan penelitian dilaksanakan di Prodi Biologi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Negeri Surabaya. Objek penelitian berupa mencit (*Mus musculus*) jantan strain *Deutschland Denken Yoken* (DDY) yang berjumlah 24 ekor. Mencit tersebut berumur 8 minggu dengan berat badan 25-30 gram dan diperoleh dari Pusat Veteriner Farma Surabaya (PUSVETMA).

Daun tanaman kedondong (*Spondias dulcis*) diperoleh dari Desa Sidorejo, Kecamatan Sugio, Kabupaten Lamongan. Daun yang telah dikumpulkan selanjutnya dibersihkan dan dikering-anginkan selama 5-7 hari lalu dibungkus dengan koran. Selanjutnya, daun dioven pada suhu 45^o C selama 3 hari. Setelah kering, daun diblender hingga menjadi serbuk daun kedondong. Serbuk tersebut kemudian diekstrak dengan metode maserasi bertingkat dengan pelarut etanol 96% sejumlah 3 kali. Tiap maserasi bertingkat dilakukan selama 24 jam, kemudian hasil maserasi dikentalkan menggunakan *rotary vacuum evaporator* dengan suhu *water bath* 68-70^o C, 70-80 rpm, dan suhu evaporator 37^o C sampai diperoleh ekstrak yang kental. Ekstrak kental kemudian disimpan dalam wadah tertutup dan di tempat dingin hingga digunakan.

Persiapan hewan coba dimulai dengan aklimasi pada 24 ekor mencit selama 7 hari. Mencit dipelihara dalam kandang berukuran 46×30×12 cm dan diberi tutup kawat serta diberi sekam sebagai alas. Minum dan pakan diberikan setiap hari secara *ad libitum*. Pada saat menjelang pengambilan darah pada mencit, dan dilakukan pemberian pakan sebanyak 50% pada malam hari sebelum dipuasakan.

High Fat Diet (HFD) diberikan kepada mencit kelompok perlakuan yaitu kelompok KP, KA, KB, KC, KM. Induksi HFD diberikan secara *oral gavage* dengan konsentrasi 0,5 ml/hari. Komponen HFD terdiri dari campuran minyak lemak kambing sebanyak 50 ml, kuning telur bebek sebanyak 50 ml, dan PTU 0,001% sebanyak 5 ml. Induksi HFD diberikan sekali dalam satu hari ketika pukul 08.00 WIB selama 14 hari (Morris *et al.*, 2016).

Induksi aloksan dimulai setelah pemberian HFD selama 14 hari yakni di hari ke 15. Kelompok mencit yang diberi perlakuan aloksan monohidrat adalah kelompok perlakuan KP, KA, KB, KC, KM. Sebelum diinduksi aloksan, mencit tersebut dipuasakan selama 8 jam kemudian diukur kadar glukosa darah awalnya. Aloksan diberikan dengan induksi secara intraperitoneal dengan dosis 110 mg/kg berat badan. Setelah 3 jam injeksi aloksan, mencit diberikan minuman larutan sukrosa 1% untuk mencegah hipoglikemia (Furman, 2021).

Penyiapan ekstrak daun kedondong dan metformin pada mencit dilakukan dengan cara dilarutkan dengan NaCMC 1%. Ekstrak daun kedondong diberikan pada mencit kelompok KA, KB, KC secara *oral gavage* dengan dosis sebesar 250 mg/kgBB, 350 mg/kgBB, dan 450 mg/kgBB. Obat metformin diberikan pada kelompok KM secara *oral gavage* dengan dosis 1,3 mg/20gr BB. Pemberian ekstrak daun kedondong dan metformin dilakukan sekali dalam sehari pada pukul 08.00 WIB selama 14 hari. Perlakuan dimulai sejak hari ke-3 setelah induksi aloksan saat mencit dinyatakan DM (Butar-Butar *et al.*, 2022).

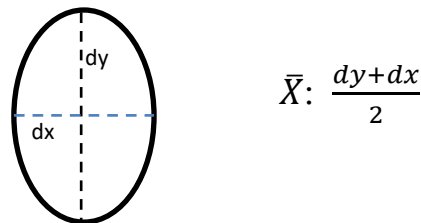
Penghimpunan data dilakukan dengan mengukur kadar gula darah mencit dengan *glucometer easy touch* dalam mg/dL. Sebelum proses pengambilan darah, mencit dipuasakan selama 8 jam. Proses mengambil darah dilakukan sesudah induksi aloksan (H0), dan setelah perlakuan ekstrak pada hari ke-7 (H7) dan hari ke-14 (H14). Darah diambil melalui vena ekor mencit yang dibasuh terlebih dahulu menggunakan air hangat, kemudian di swab menggunakan alkohol 70%. Ekor mencit ditusuk dengan jarum steril lalu darah yang keluar ditetaskan pada *glucose strip test*. Kadar glukosa darah diukur dengan menggunakan *glucometer* merk *easy touch*. Cara pembacaan hasil jika *glucose strip test* sudah terdeteksi oleh alat glukometer, maka ditunggu hasil selama 10 detik, kemudian hasilnya dibaca pada layar glukometer (Skovso, 2014).

Data *hepatosomatic index* diukur dengan menghitung berat hati dan berat badan mencit. Mencit dibius kemudian dibedah dan diambil organ heparnya. Setelah itu, organ hepar dicuci menggunakan garam fisiologis, kemudian ditimbang dan dihitung menggunakan rumus untuk mendapatkan nilai *Hepatosomatic Index* (HSI). *Hepatosomatic index* dihitung dengan bobot hepar (g)/bobot badan (g)×100 (Dewi *et al.*, 2014).

Proses membuat preparat histologi pankreas dilaksanakan melalui metode parafin dan menggunakan pewarnaan HE (*Hematoxilin Eosin*). Pankreas dicuci dengan larutan fisiologis kemudian

dimasukkan dalam larutan *neutral buffer formalin* (NBF) 10% selama 24 jam untuk fiksasi. Sesudah proses fiksasi, pankreas dimasukkan dalam *tissue cassette* dan dicuci menggunakan air mengalir selama dua jam. Organ pankreas tersebut didehidrasi menggunakan alkohol dengan konsentrasi bertingkat, yaitu 70%, 80%, 96%, dan alkohol absolut. Tiap konsentrasi dilakukan selama 30 menit. Ketika tahap *clearing*, organ pankreas dimasukkan ke dalam larutan xylol sebanyak 2 kali, yaitu selama satu jam, dan kemudian didiamkan satu malam (Khaleyla *et al.*, 2021).

Infiltrasi jaringan pankreas adalah proses perendaman jaringan di larutan parafin dicampur xylol dengan perbandingan 1:1 selama 30 menit, dilanjutkan dengan larutan parafin 100% 1, 2, 3 masing-masing selama 1 jam pada suhu 60°C. Proses *embedding* dilakukan yaitu dengan menempatkan jaringan ke dalam cetakan dan menuang larutan parafin bersuhu 40° C di sekitarnya, kemudian didinginkan. Jaringan yang telah terikat dalam parafin selanjutnya dipotong menggunakan *rotary microtome* dengan ketebalan sekitar 4-5 µm. Potongan jaringan tersebut kemudian ditempatkan di atas permukaan air hangat dengan suhu 40°C dan dipindahkan ke *object glass*, lalu diinkubasi dalam bersuhu 40° C selama 2 jam. Selanjutnya preparat pankreas yang telah dibuat diwarnai menggunakan pewarnaan *Hematoxilin Eosin* (HE) (Khaleyla *et al.*, 2021). Pengamatan histologis dilakukan menggunakan mikroskop dengan perbesaran 400 kali. Pengamatan diameter sel dilakukan menggunakan *software ImageJ 1.53* (Rahmania, 2020). Setelah itu, pengukuran rerata diameter sel dengan perhitungan berdasarkan penelitian Shofiati (2021) dengan sketsa yang tersaji pada Gambar 1, menggunakan rumus sebagai berikut.



Gambar 1. Cara pengukuran diameter pulau Langerhans. Keterangan: dy= diameter pada sumbu y; dx= diameter pada sumbu x; \bar{X} = rata-rata diameter

Data yang didapat adalah data kadar gula darah puasa (mg/dL), *hepatosomatic index*, dan diameter pulau Langerhans (µm). Data kemudian dianalisis untuk menguji normalitasnya dengan menggunakan uji *Kolmogorov-Smirnov*. Hasil uji normalitas terbukti data berdistribusi normal lalu dilanjutkan dengan uji homogenitas. Hasil uji homogenitas juga menunjukkan bahwa data homogen, sehingga dilanjutkan analisis menggunakan uji Anova. Untuk mengetahui perbedaan antar data, maka dilanjutkan uji Duncan. Adanya perbedaan bermakna ditunjukkan oleh signifikansi kurang dari nilai p ($P < 0,05$).

HASIL

Data kadar gula darah mencit diambil pada hari ke-0 (H0), hari ke-7 pemberian ekstrak (H7) dan hari ke-14 pemberian ekstrak (H14). Data yang telah dianalisis disajikan pada Tabel 1. Berdasarkan Tabel 1. diketahui bahwa pada kondisi prediabetes yaitu sebelum diberi perlakuan HFD dan Aloksan, kadar gula darah puasa mencit pada hari ke-0 kelompok KP, KA, KB, KC, dan KM, menunjukkan kadar normal. Setelah diberi perlakuan HFD dan aloksan, mencit telah mengalami DM dengan kadar gula darah puasa melebihi 126 mg/dL. Pada hari ke-14 menunjukkan bahwa data pada kelompok perlakuan ekstrak daun kedondong dengan dosis yang semakin naik terjadi penurunan kadar gula darah puasa. Hasil analisis menggunakan uji *Anova* ditemukan $p < 0,05$ dapat diinterpretasikan bahwa ekstrak daun kedondong (*Spondias dulcis*) berpengaruh terhadap kadar gula darah puasa mencit DM. Merujuk hasil analisis uji Duncan pada hari ke-14 diketahui jika dosis 450 mg/kg BB (KC) tidak berbeda signifikan dengan kelompok kontrol negatif (KN) dan Metformin (KM). Rerata kadar gula darah puasa kelompok KM dan KC tersebut tergolong dalam kadar gula darah puasa normal (70-126 mg/dL) (Skovso, 2014).

Hasil pengamatan diameter pulau Langerhans secara kuantitatif dapat dilihat pada Tabel 2, sedangkan hasil pengamatan pulau Langerhans pada tiap kelompok perlakuan ditunjukkan secara histologis dapat dilihat pada Gambar 2. Berdasarkan Tabel 2. didapatkan bahwa data diameter pulau Langerhans pada kelompok yang diberi perlakuan HFD dan aloksan, yaitu KP, KA, KB, KC, dan KM, nilainya lebih kecil dibandingkan KN. Hasil tersebut juga menunjukkan diameter terkecil adalah kelompok KP, dan yang tertinggi adalah data kelompok KN. Hasil analisis menggunakan uji *Anova* ditemukan $p < 0,05$ dapat diinterpretasikan bahwa ekstrak daun kedondong (*Spondias dulcis*)

berpengaruh terhadap diameter pulau Langerhans mencit DM. Merujuk hasil analisis uji Duncan diketahui jika dosis 450 mg/kg BB (KC) tidak berbeda signifikan dengan kelompok kontrol negatif (KN) dan Metformin (KM).

Di sisi lain, HSI merupakan rasio berat hepar terhadap berat badan mencit diabetes yang mengindikasikan cadangan energi yang dimiliki oleh mencit tersebut. Data hasil pengukuran disajikan dalam Tabel 3.

Tabel 1. Kadar gula darah puasa mencit dengan perlakuan dosis ekstrak daun kedondong.

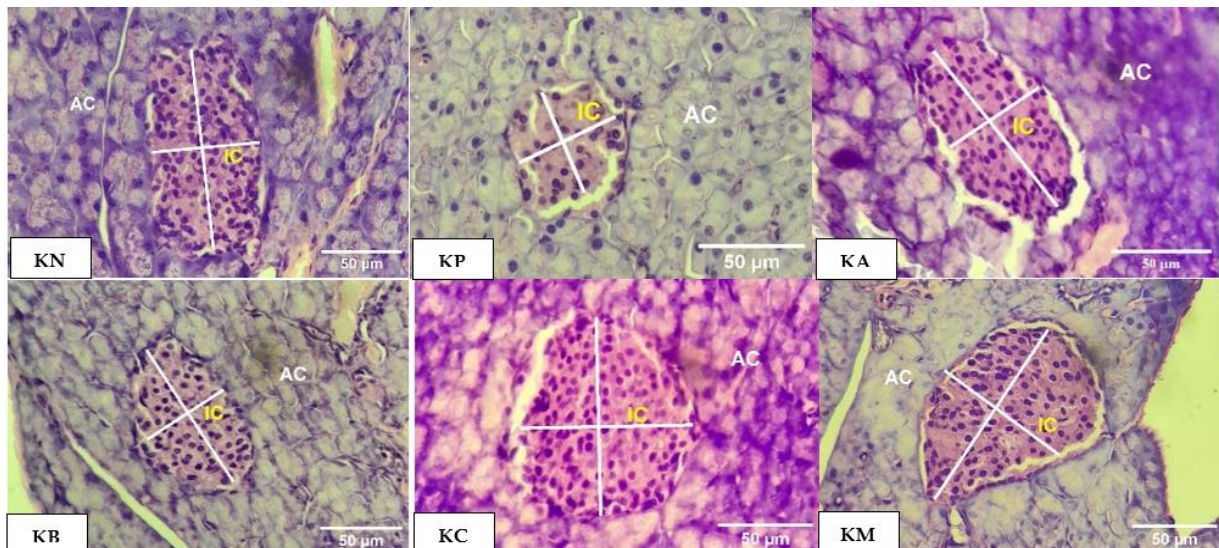
Kelompok	Rata-rata Kadar Gula Darah Puasa Mencit (mg/dL)			
	Prediabetes	Hari ke-0	Hari ke-7	Hari ke-14
KN	83,50±7,19 ^a	87,50±1,91 ^a	86,25±4,92 ^a	92,75±7,41 ^a
KP	78,00±3,16 ^a	161,50±12,07 ^c	162,25±12,69 ^d	167,25± 4,10 ^d
KA	75,25±1,50 ^a	161,75±14,43 ^c	153,50±9,88 ^d	135,25±13,91 ^c
KB	88,50±9,85 ^a	134,00±9,59 ^b	132,75±4,92 ^c	117,50±14,39 ^b
KC	85,25±9,84 ^a	151,25 ± 12,82 ^c	132,00 ± 14,63 ^c	100,75±3,40 ^a
KM	80,25±13,10 ^a	155,50 ± 9,15 ^c	116,50 ± 6,86 ^b	96,50±7,94 ^a

Keterangan: KN= Kontrol Normal, tanpa perlakuan; KP= Kontrol Positif, perlakuan HFD dan aloksan; KA= Dosis ekstrak 250 mg/kg BB; KB= Dosis 350 mg/kg BB; KC= Dosis 450 mg/kg BB; KM= Metformin. Notasi huruf yang berbeda (a,b,c,d) menunjukkan adanya perbedaan yang signifikan ($p>0,05$) antar kelompok perlakuan pada hari yang sama berdasarkan uji Duncan.

Tabel 2. Diameter pulau Langerhans mencit diabetes dengan perlakuan dosis ekstrak daun kedondong.

Kelompok	Rata-rata Diameter pulau Langerhans (μm)
KN	110,93 ± 9,10 ^c
KP	63,94 ± 19,83 ^a
KA	76,71 ± 3,08 ^{ab}
KB	89,26 ± 15,88 ^{bc}
KC	101,46 ± 15,42 ^c
KM	99,65 ± 14,11 ^c

Keterangan: KN= Kontrol Negatif, tanpa perlakuan; KP= Kontrol Positif, perlakuan HFD dan aloksan; KA= Dosis ekstrak 250 mg/kg BB; KB= Dosis 350 mg/kg BB; KC= Dosis 450 mg/kg BB; KM= Metformin. Notasi huruf yang berbeda (a,b,c,d) menunjukkan adanya perbedaan yang signifikan ($p>0,05$) antar kelompok perlakuan berdasarkan uji Duncan.



Gambar 2. Histologi pulau Langerhans. Keterangan: IC= Islet cell; AC= Asinar Cell; KN= Kontrol Negatif; KP= Kontrol Positif; KA= Dosis ekstrak 250 mg/kg BB; KB= Dosis ekstrak 350 mg/kg BB; KC= Dosis ekstrak 450 mg/kg BB; KM= Metformin.

Tabel 3. Data HSI mencit dengan perlakuan ekstrak daun kedondong

Kelompok	Rata-rata hepatosomatic index (HSI)
KN	4,64±0,16 ^{ab}
KP	5,43±0,16 ^d

KA	5,17±0,17 ^{cd}
KB	4,88±0,47 ^{bc}
KC	4,41±0,31 ^a
KM	4,36±0,08 ^a

Keterangan: KN= Kontrol Negatif, tanpa perlakuan; KP= Kontrol Positif, perlakuan HFD dan aloksan; KA= Dosis ekstrak 250 mg/kg BB; KB= Dosis 350 mg/kg BB; KC= Dosis 450 mg/kg BB; KM= Metformin. Notasi huruf yang berbeda (a,b,c,d) menunjukkan adanya perbedaan yang signifikan ($p>0,05$) antar kelompok perlakuan berdasarkan uji Duncan.

Berdasarkan Tabel 3, didapatkan bahwa mencit kelompok KP memiliki nilai HSI tertinggi yaitu $5,43\pm 0,16^d$. Nilai HSI paling rendah ditunjukkan oleh KM yaitu $4,36\pm 0,08^a$. Hasil analisis menggunakan uji *Anova* ditemukan $p<0,05$ yang menunjukkan bahwa ekstrak daun kedondong berpengaruh terhadap HSI mencit DM. Merujuk hasil analisis uji Duncan diketahui jika dosis 450 mg/kg BB (KC) tidak berbeda signifikan dengan kelompok kontrol negatif (KN) dan Metformin (KM).

PEMBAHASAN

Kondisi DM tipe 2 dimodelkan melalui pemberian *high fat diet* (HFD) dan induksi aloksan monohidrat. Induksi HFD menyebabkan obesitas, gangguan metabolisme glukosa, dislipidemia, dan hiperinsulinemia yang memicu DM tipe 2 (Mutiyani *et al.*, 2014). Kandungan lemak kambing dan telur bebek pada perlakuan HFD bertujuan untuk menciptakan kondisi obesitas melalui peningkatan kadar kolesterol darah. Penambahan PTU 0,001% menghambat metabolisme lemak sehingga menyebabkan obesitas yang memicu gangguan dalam penggunaan gula darah dalam sel.

Aloksan monohidrat adalah suatu senyawa yang mampu mengakibatkan keadaan diabetes secara konstan pada hewan percobaan (Maqbool *et al.*, 2019). Siklus redoks aloksan dan asam dialurik menghasilkan hidrogen peroksida sebagai radikal bebas. Zat tersebut mampu menyebabkan peningkatan kadar ROS (Pansare *et al.*, 2021). Jika peningkatan jumlah ROS melampaui jumlah antioksidan maka akan memicu terjadinya stress oksidatif sebagai penyebab rusaknya sel beta pankreas (Panth *et al.*, 2016). Senyawa aloksan adalah salah satu senyawa kimia yang fungsinya membuat kondisi diabetes eksperimental pada penelitian dengan cepat dengan merusak sel β yang merupakan ciri DM tipe 2 tingkat akhir. Hal ini mengindikasikan bahwa diameter sel merupakan salah satu indikator fungsi sel β (Nano *et al.*, 2016).

Jaringan lemak visceral memproduksi asam lemak bebas (FFA) secara berlebihan dan memicu akumulasi lemak dalam sel otot (Mukherjee *et al.*, 2013). Kadar lemak yang tinggi dalam tubuh diketahui mengganggu proses translokasi GLUT4 (*Glucose Transporter 4*) dalam sel-sel target insulin (Widastra *et al.*, 2015). GLUT4 adalah protein transporter glukosa yang berperan sebagai fasilitator masuknya glukosa ke dalam sel otot (Stöckli *et al.*, 2011). Gangguan translokasi GLUT4 terjadi karena peningkatan asam lemak bebas yang mengaktifkan jalur sinyal serin kinase, seperti protein kinase C (PKC) dan inhibitor kinase B. Aktivasi serin kinase dapat menghambat fosforilasi tirosin pada reseptor insulin dan mengurangi kemampuan IRS untuk mengaktifkan PI3k. Gangguan ini menyebabkan jumlah GLUT4 yang tersedia di permukaan sel berkurang sehingga sel otot tidak dapat menyerap glukosa dalam darah dengan efisien (Vargas *et al.*, 2019).

Peningkatan asam lemak bebas akibat obesitas juga mengakibatkan peningkatan produksi glukosa di hati (Paleva, 2019). Hal ini terjadi karena jaringan hati menyerap asam lemak lebih banyak sebagai sumber energi. Proses ini menyebabkan akumulasi lemak di hati yang dikenal sebagai penyakit hati berlemak nonalkohol (Vassilatou, 2014). Akumulasi lemak berlebih di hati menginduksi terjadinya peradangan dan mengganggu kinerja reseptor insulin di jaringan hati. Normalnya, insulin yang masuk ke hati akan menghambat produksi glukosa oleh hati. Namun pada kondisi ini, hati terus memproduksi glukosa secara berlebihan sehingga meningkatkan kadar gula darah (Petersen dan Shulman, 2018).

Kadar gula darah mencit DM yang menurun terjadi akibat pemberian ekstrak daun kedondong. Hal ini ditunjukkan pada data kadar gula darah hari ke-7 dan ke-14 setelah pemberian ekstrak yaitu pada kelompok KA, KB, KC (Tabel 1). Pada kelompok KC, kadar gula darah puasa yang tidak berbeda signifikan dengan kadar gula darah kelompok pembanding obat metformin (KM) dan kelompok KN yaitu berada di kisaran 70-126 mg/dL (Skovso, 2014). Pada kelompok KA dan KB juga terjadi penurunan kadar gula, namun berdasarkan uji Duncan hasilnya masih berbeda signifikan dengan kontrol normal. Hasil uji Duncan menunjukkan bahwa kelompok KC yang merupakan dosis ekstrak 450 mg/kg BB dapat memicu turunnya kadar gula darah dengan optimal karena nilainya paling mendekati kelompok kontrol negatif (KN).

Kadar gula darah yang menurun setelah pengaplikasian ekstrak daun kedondong diinisiasi oleh flavonoid yang berperan sebagai antioksidan alami (Azizah *et al.*, 2019). Kelompok senyawa flavonoid tersebut bekerja dengan cara mengikat senyawa radikal berupa ROS (Hermawati *et al.*, 2020). *Reactive oxygen species* (ROS) merupakan zat radikal bebas yang menginisiasi hiperglikemia melalui perusakan sel beta sehingga terjadi penurunan produksi insulin. Pengikatan ROS oleh flavonoid dapat menurunkan kadar radikal bebas sehingga terjadi perbaikan sel β . Keadaan sel β yang membaik akan meningkatkan produksi insulin sehingga dapat menurunkan kadar gula darah (Bai *et al.*, 2019).

Flavonoid mengurangi kadar ROS dengan menangkap senyawa radikal bebas superoksida secara langsung (Parwata, 2015). Melalui mekanisme penangkapan langsung (*direct scavenging*), flavonoid bereaksi dengan ROS. Flavonoid memiliki cincin aromatik yang dapat berikatan dengan ROS, seperti radikal hidroksil (OH), radikal peroksil (ROO), dan radikal superoksida (O₂⁻). Hasil reaksi ini dapat menghentikan reaksi berantai yang merusak sel beta (Parwata, 2015). Kandungan flavonoid juga menurunkan kadar asam lemak bebas akibat obesitas yang diinisiasi oleh HFD. Flavonoid mampu menghambat kinerja enzim lipase, yang memiliki peran penting dalam proses pemecahan lemak yang berasal makanan menjadi asam lemak bebas untuk dapat diserap oleh tubuh. Hal ini dapat mengurangi penyerapan lemak oleh tubuh dan menghambat pembentukan asam lemak bebas (Liu *et al.*, 2020). Kondisi ini membantu memperbaiki keadaan sel yang mulanya terganggu oleh lemak, sehingga reseptor insulin di dalam sel dapat memfasilitasi penyerapan gula dalam darah oleh jaringan. Selain itu, penurunan asam lemak bebas juga menurunkan produksi glukosa yang berlebihan di hati, sehingga terjadi pengurangan kadar gula dalam darah (Paleva, 2019).

Pemberian ekstrak daun kedondong juga mampu memperbaiki diameter pulau Langerhans. Perbaikan sel β berkaitan dengan peningkatan diameter pulau Langerhans. Hormon insulin sebagai pengendali kadar gula darah diproduksi oleh sel β . Kandungan flavonoid pada daun kedondong mampu mengatasi keadaan gula darah berlebih dan mendorong regenerasi sel β . Hal ini sejalan dengan hasil penelitian yang didapatkan yaitu peningkatan diameter Pulau Langerhans pada kelompok yang diinduksi ekstrak daun kedondong selama 14 hari. Pada kelompok perlakuan dosis ekstrak daun kedondong kelompok KC menjadi kelompok dengan diameter pulau Langerhans paling mendekati hasil pengukuran diameter kelompok KN (Tabel 2 dan Gambar 2). Hasil uji Duncan menunjukkan bahwa kelompok KC yang merupakan dosis ekstrak 450 mg/kg BB mampu memperbaiki kondisi pulau Langerhans dengan optimal karena nilainya tidak berbeda signifikan dengan kelompok kontrol negatif (KN) dan kelompok metformin (KM). Flavonoid sebagai antioksidan membantu menurunkan kadar ROS dan meminimalisir stress oksidatif, sehingga sel β memiliki jangka waktu yang lebih banyak untuk memperbaiki diri (Hermawati *et al.*, 2020), melalui mekanisme *scavenging* stress oksidatif. Regenerasi sel ditunjukkan oleh peningkatan diameter pulau Langerhans yang teramati setelah pemberian ekstrak.

Pengukuran HSI bertujuan untuk mengetahui pengaruh ekstrak daun kedondong terhadap proporsi hati dalam hubungannya dengan berat badan mencit. Dalam hal ini, HSI digunakan sebagai indikator cadangan energi pada hewan dan kesehatan hati (Nunes *et al.*, 2011). Pada penderita DM tipe 2, terutama pada kasus obesitas dan resistensi insulin terkait, dapat terjadi perubahan HSI. Perubahan HSI diinisiasi oleh peningkatan berat hepar akibat penumpukan lemak pada hati. Hal ini dipengaruhi oleh resistensi insulin dan tingginya kadar asam lemak dalam darah (Isdadiyanto *et al.*, 2022).

Hasil penelitian pada Tabel 3 menunjukkan bahwa ekstrak daun kedondong mempengaruhi nilai HSI. Hal ini ditunjukkan pada data HSI kelompok KC yang nilainya tidak berbeda signifikan dengan KN (kontrol negatif). Pada mencit normal, nilai HSI berdasarkan rasio berat hati dan berat badan mencit normal berkisar antara 3 sampai 5% (Najiyah dan Hariani, 2021). Berdasarkan data pada Tabel 3, HSI pada kelompok perlakuan ekstrak 450 mg/kg BB (KC) menunjukkan nilai yang sama dengan kontrol negatif atau kelompok normal. Nilai HSI pada kelompok ekstrak daun kedondong KC menunjukkan hasil terbaik karena pengaruh senyawa flavonoid sebagai agen hipoglikemik dapat menurunkan ketersediaan energi dalam tubuh.

Kelompok perlakuan KP mendapatkan nilai HSI paling tinggi karena terdapat konsumsi lemak berlebih yang berasal dari lemak kambing sebagai salah satu komponen HFD. Selain itu, karena tidak diberi pengobatan maka asam lemak bebas di dalam darah terus meningkat yang menyebabkan penyerapan lemak oleh hepar terus terjadi sehingga nilai HSI turut naik. Hal ini akibat peningkatan berat badan dan berat hepar pada mencit kelompok KP. Nilai HSI yang tinggi menunjukkan cadangan energi yang melimpah dalam jaringan (Nunes *et al.*, 2011).

Kandungan flavonoid sebagai antioksidan pada ekstrak daun kedondong mampu mengurangi efek perlemakan hati yang berkelanjutan akibat obesitas. Flavonoid menghambat kinerja enzim lipase,

yang berperan dalam memecah lipid dari hasil makanan yang dicerna menjadi asam lemak bebas yang akan diserap tubuh. Mekanisme ini dapat mengurangi absorpsi lemak oleh tubuh dan menghambat pembentukan asam lemak bebas (Liu *et al.*, 2020). Hal tersebut membantu menurunkan berat badan dan mengurangi efek perlemakan hati sehingga bobot hepar juga turun.

SIMPULAN

Ekstrak daun kedondong (*Spondias dulcis* L) berpengaruh terhadap kadar gula darah puasa, diameter pulau Langerhans dan *Hepatosomatic index* (HSI) mencit (*Mus musculus*) yang mengalami DM tipe 2. Dosis ekstrak daun kedondong 450 mg/kg BB adalah dosis terbaik dalam upaya penurunan kadar gula darah puasa, memperbaiki diameter pulau Langerhans, dan mengembalikan nilai *Hepatosomatic index* (HSI) hingga mendekati indeks normal.

DAFTAR PUSTAKA

- Ajje RB, 2015. White Dragon Fruit (*Hylocereus undatus*) Potential as Diabetes Mellitus Treatment. *Jurnal Majority*; 4(1): 69-72.
- American Diabetes Association, 2013. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*; 36(74): 67-74.
- Arisman, 2014. *Buku Ajar Ilmu Gizi: Obesitas, Diabetes Melitus, dan Dislipidemia*. Jakarta: EGC.
- Ashwini L, Benakappa S, Anjanayappa HN dan Akshay L, 2016. Observation on the Gonado-Somatic Index-GSI and Hepato-Somatic Index-HSI of *Decapterus russelli* Mangaluru coast. *International Journal of Engineering Science and Computing*; 6(6): 7396-7399.
- Azizah S, Nursamsiar dan Nur S, 2019. Uji Aktivitas Abtioksidan Ektrak (*Spondias pinnata* (L.F.) Kurz.) Etanol Daun Kedondong Hutan Dengan Berbagai Metode Uji. *Jurnal Ilmiah Manuntung*; 5(1): 91-96.
- Bai L, Li X, He L, Zheng Y, Lu H, Li Jinqi, Zhong L, Tong R, Jiang Z, Shi J dan Li Jian, 2019. Antidiabetic Potential of Flavonoids from Traditional Chinese Medicine: A review. *American Journal of Chinese Medicine*; 47(5): 933-957.
- Bhatt HB dan Smith RJ, 2015. Fatty Liver Disease in Diabetes Mellitus. *Hepatobiliary surgery and nutrition*; 4(2): 101-108.
- BPOM., 2015. *Pedoman Umum Diabetes*. Pusat Informasi Obat Nasional. Diakses pada 21 Oktober 2022 <https://pionas.pom.go.id/ioni/bab-6-sistem-endokrin/61-diabetes/612-antidiabetik-oral/6122-biguanida>
- Butar-Butar TN, Ferbriani H, Rasyidah R dan Syukriah S, 2022. Histopatologi Pankreas Tikus (*Rattus norvegicus*) Diabetes Melitus yang Diberi Ekstrak Etanol Bawang Batak (*Allium chinense* G.Don). *KLOROFIL: Jurnal Ilmu Biologi dan Terapan*; 6(1): 5.
- Dewi MK, Lantika UA dan Ahmad S, 2014. Efek Ekstrak Air Daun Sirsak (*Annona Muricata* L) Terhadap Distribusi Lemak Tubuh Pada Tikus Jantan Galur Wistar Model Obesitas. *Prosiding SNaPP2014 Sains, Teknologi, dan Kesehatan*; 81-88.
- Farid M, Darwin E dan Sulastris D, 2014. Pengaruh Hiperglikemia terhadap Gambaran Histopatologis Pulau Langerhans Mencit. *Jurnal Kesehatan Andalas*; 3(3): 420-428.
- Francque SM, Marchesini G, Kautz A, Walmsley M, Dorner R, Lazarus J V, Zelber-Sagi S, Hallsworth K, Busetto L, Frühbeck G, Dicker D, Woodward E, Korenjak M, Willemse J, Koek GH, Vinker S, Ungan M, Mendive JM dan Lionis C, 2021. Non-alcoholic fatty liver disease: A patient guideline. *JHEP Reports*; 3(5): 100322.
- Furman BL, 2021. Streptozotocin - Induced Diabetic Models in Mice and Rats. *Current Protocols*; 1(4).
- Gumantara MPB dan Oktarlina RZ, 2017. Perbandingan Monoterapi dan Kombinasi Terapi Sulfonilurea-Metformin terhadap Pasien Diabetes Melitus Tipe 2. *Majority*; 6(1): 55-59.
- Hafid R, 2019. Pengetahuan Lokal Tentang Pemanfaatan Tanaman Obat Pada Masyarakat Tolaki Di Kabupaten Konawe Sulawesi Tenggara. *Pangadereng: Jurnal Hasil Penelitian Ilmu Sosial dan Humaniora*; 5(1): 46-63.
- Hermawati CM, Sitiswi AJ dan Jannah SN, 2020. Studi Histologi Pankreas Tikus Putih (*Rattus norvegicus* L) Setelah Pemberian Cuka dari Kulit Nanas (*Ananas comosus* L. Merr). *Journal Pro-Life Volume*; 7(1): 61-70.
- International Diabetes Federation, 2021. IDF Diabetes Atlas 10th edition. *Diabetes Research and Clinical Practice*; 147-148.
- Isdadiyanto S, Pratiwi AR dan Mardiaty SM, 2022. Indeks Hepatosomatic *Rattus norvegicus* Hiperlipidemia Setelah Paparan Ekstrak Etanol Daun *Azadirachta indica*. *Buletin Anatomi dan Fisiologi*; 7(2): 110-119.
- Khaleyla F, Ducha N dan Bashri A, 2021. *Metode Parafin untuk Sediaan Irisan Jaringan Hewan*. Surabaya: Universitas Negeri Surabaya.
- Kumar S dan Pandey AK, 2013. Chemistry and Biological Activities of Flavonoids: An Overview. *The Scientific World Journal*; 2013(1): 16.
- Liu TT, Liu XT, Chen QX dan Shi Y, 2020. Lipase Inhibitors for Obesity: A Review. *Biomedicine and Pharmacotherapy*; 128(2020):1-9.
- Lolok N, Yuliasri WO dan Abdillah FA, 2020. Efek Antidiabetes Kombinasi Ekstrak Etanol Daun Pandan Wangi (*Pandanus amaryllifolius* Roxb.) dan Daun Salam (*Syzygium polyanthum* Wight.) pada Tikus Putih dengan Metode Induksi Aloksan. *Jurnal Mandala Pharmacocon Indonesia*; 6(1): 13-29.
- Maqbool M, Dar MA, Gani I dan Mir SA, 2019. Animal Models in Diabetes Mellitus : An Overview. *Journal of Drug*

- Delivery and Therapeutics*; 9(1): 472–475.
- Morris JL, Bridson TL, Alim MA, Rush CM, Rudd DM, Govan BL dan Ketheesan N, 2016. Development of a Diet-Induced Murine Model of Diabetes Featuring Cardinal Metabolic and Pathophysiological Abnormalities of Type 2 Diabetes. *Biology Open*; 5(8): 1149–1162.
- Mukherjee B, Hossain CM, Mondal L, Paul P dan Ghosh MK, 2013. Obesity and Insulin Resistance: An abridged Molecular Correlation. *Lipid Insights*; 6: 1–11.
- Mutiyani M, Soeatmadji DW dan Sunindya BR, 2014. Efek Diet Tinggi Karbohidrat dan Diet Tinggi Lemak terhadap Kadar Glukosa Darah dan Kepadatan Sel Beta Pankreas pada Tikus Wistar. *Indonesian Journal of Human Nutrition*; 1(2): 106–113.
- Najiyah F dan Hariani D, 2021. Efek Pemberian Ekstrak Teripang (*Holothuria leucospilota*) terhadap Morfometri Hepar dan Hepatosomatic Index Mencit (*Mus musculus*) Akibat Mengkonsumsi Minuman Alkohol Oplosan. *LenteraBio : Berkala Ilmiah Biologi*; 10: 251–259.
- Nano R, Melzi R, Mercalli A, Balzano G, Scavini M, Bonadonna R dan Piemonti L, 2016. Islet Volume and Indexes of B-Cell Function in Humans. *Cell Transplantation*; 25(3): 491–501.
- Nunes C, Silva A, Soares E dan Ganius K, 2011. The Use of Hepatic and Somatic Indices and Histological Information to Characterize The Reproductive Dynamics of Atlantic Sardine (*Sardina pilchardus*) From The Portuguese Coast. *Marine and Coastal Fisheries*; 3(1): 127–144.
- Paleva R, 2019. Mekanisme Resistensi Insulin Terkait Obesitas. *Jurnal Ilmiah Kesehatan Sandi Husada*; 10(2): 354–358.
- Pangestuningsih M dan Rukminingsih F, 2022. Gambaran Fungsi Hati Pasien Diabetes Melitus Tipe II Di Salah Satu Rumah Sakit Swasta Di Kabupaten Demak Periode Oktober-Desember 2020. *Jurnal Riset Kefarmasian Indonesia*; 4(2): 134–143.
- Pansare K, Sonawane G, Mahajan T, Khairnar S, Patil C dan Andhale A, 2021. Streptozotocin and Alloxan Induced Diabetic Nephropathy : Protective Role Of Natural Products. *Journal of the Maharaja Sayajirao University of Baroda*; 55(1): 86–102.
- Panth N, Paudel KR dan Parajuli K, 2016. Reactive Oxygen Species: A Key Hallmark of Cardiovascular Disease. *Advances in Medicine*; 2016: 1–12.
- Parwata IMO, 2015. *Bahan Ajar Uji Bioaktivitas : Antioksidan*. Bandung: Universitas Udayana.
- Petersen MC dan Shulman GI, 2018. Mechanisms of insulin action and insulin resistance. *Physiological Reviews*; 98(4): 2133–2223.
- Putra JS, Achmad R, Pramestutie AR dan Hananditia, 2017. Kejadian Efek Samping Potensial Terapi Obat Anti Diabetes pada Pasien Diabetes Melitus Berdasarkan Algoritme Naranjo. *Pharmaceutical Journal of Indonesia*; 2(2): 45–50.
- Rahmania FL, 2020. Perbandingan Tingkat Kerusakan dan Diameter Pulau Langerhans Pankreas Tikus Diabetes Melitus Dengan Pemberian Ekstrak Daun Binahong dan Sambiloto. Jakarta: Universitas Islam Negeri Syarif Hidayatullah Jakarta
- Skovso S, 2014. Modeling Type 2 Diabetes in Rats Using High Fat Diet and Streptozotocin. *Journal of Diabetes Investigation*; 5(4): 349–358.
- Shofiati N, Mardiaty SM, Sitaswi AJ, and Isdadiyanto S, 2021. Efek Pemberian Ekstrak Etanol Daun Mimba (*Azadirachta indica* A. Juss) terhadap Struktur Histologis Pankreas Tikus Putih (*Rattus norvegicus* L.) Hiperqlikemia. *Buletin Anatomi dan Fisiologi*. 6(2): 115–123.
- Stöckli J, Fazakerley DJ dan James DE, 2011. GLUT4 exocytosis. *Journal of Cell Science*; 124(24): 4147–4159.
- Triyandi R, Nopiyansyah N dan Pratama RW, 2019. Pengaruh Fraksi Air Daun Kedondong Bangkok (*Spondias dulcis*) Terhadap Penurunan Kadar Glukosa Darah pada Mencit Putih Jantan. *JFL : Jurnal Farmasi Lampung*; 7(2).
- Vargas E, Podder V dan Sepulveda MAC, 2019. Physiology, Glucose Transporter Type 4 (GLUT4). *StatPearls*; 1(1):4–6.
- Vassilatou E, 2014. Nonalcoholic fatty liver disease and polycystic ovary syndrome. *World Journal of Gastroenterology*; 20(26): 8351–8363.
- Volpe CMO, Villar-Delfino PH, Dos Anjos PMF dan Nogueira-Machado JA, 2018. Cellular Death, Reactive Oxygen Species (ROS) and Diabetic Complications. *Cell Death and Disease*; 9(2):1–9.
- Wells B., Dipiro J, Schwinghammer T dan Dipiro C, 2015. *Pharmacotherapy A Pathophysiologic Approach AIAA Guidance, Navigation, and Control Conference*. New York: McGraw-Hill Education.
- Widastra IM, Rahayu VES dan Yasa IDPGP, 2015. Obesitas Sentral Sebagai Faktor Penyebab Timbulnya Resistensi Insulin pada Orang Dewasa. *Jurnal Skala Husada*; 5(1):103–109.
- Wondmkun YT, 2020. Obesity, Insulin Resistance, and Type 2 Diabetes: Associations and Therapeutic Implications. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*; 13(1): 3611–3616.

Article History:

Received: 26 Juli 2023

Revised: 8 Januari 2024

Available online: 16 Januari 2023

Published: 31 Januari 2024

Authors:

Nonik Anggun Sasmita, Jurusan Biologi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Negeri Surabaya, Jalan Ketintang Gedung C3 Lt.2 Surabaya 60231 , Indonesia, e-mail: nonikanggunsasmita@gmail.com

Nur Kuswanti, Jurusan Biologi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Negeri Surabaya, Jalan Ketintang Gedung C3 Lt.2 Surabaya 60231 , Indonesia, e-mail: nurkuswanti@unesa.ac.id

Firas Khaleyra, Jurusan Biologi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Negeri Surabaya, Jalan Ketintang Gedung C3 Lt.2 Surabaya 60231 , Indonesia, e-mail: firaskhaleyra@unesa.ac.id

How to cite this article:

Sasmita NA, Kuswanti N dan Khaleyra F, 2023. Efek Ekstrak Daun Kedondong pada Kadar Gula Darah, Diameter Pulau Langerhans, dan *Hepatosomatic Index* Mencit Diabetes Melitus Tipe 2. *LenteraBio*; 13(1): 150-159.