



Efek Ekstrak Daun Bidara (*Ziziphus Mauritiana*) Terhadap Perubahan Histopatologi Pankreas Tikus Wistar (*Rattus Norvegicus*) yang Diinduksi Aloksan

Maria Amelia Rambu E. Sili Wolu* , Efrisca M Br. Damanik, Rahel Rara Woda, Ika Febianti Buntoro

Universitas Nusa Cendana Kupang, Indonesia

Email: amysiliwolu@gmail.com* , efriscadamanik@staf.undana.ac.id, rahelrarawoda@staf.undana.ac.id, ika_febianti@staf.undana.ac.id

Abstrak

Diabetes melitus adalah penyakit kronis berupa gangguan metabolik yang ditandai dengan adanya kadar glukosa darah yang melebihi batas normal. Aloksan mengakibatkan kerusakan sel beta pankreas dengan cara mengaktifkan oksigen reaktif (ROS) yang dimulai oleh reaksi reduksi dari aloksan. Target dari ROS yaitu DNA dari sel pulau Langerhans pada pankreas. Daun bidara mengandung senyawa flavonoid, saponin, tanin dan fenolat sebagai antioksidan alami yang menetralkan dan menstabilkan radikal bebas dalam organ pankreas. Untuk mengetahui efek ekstrak daun bidara (*Ziziphus mauritiana*) terhadap perubahan histopatologi pankreas tikus wistar (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi aloksan. Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental laboratorium dengan pendekatan true experimental design posttest only with control group pada kelompok perlakuan dan kontrol. Sampel terbagi menjadi 5 kelompok uji yaitu kelompok kontrol negatif, kontrol positif, perlakuan 1 (dosis 200 mg/kgBB), perlakuan 2 (dosis 400 mg/kgBB) dan perlakuan 3 (dosis 800 mg/kgBB). Penilaian kerusakan hepar menggunakan skoring histopatologi pankreas. Analisis data menggunakan uji Kruskal-Wallis dan dilanjutkan dengan uji Post Hoc Tukey HSD. Hasil uji menggunakan Kruskal-Wallis terdapat perbedaan yang signifikan antara pemberian ekstrak daun bidara terhadap gambaran histopatologi pankreas tikus wistar yang diinduksi aloksan dengan nilai signifikan $p=0,000$ ($p<0,05$). Terdapat pengaruh pemberian ekstrak daun bidara terhadap perubahan histopatologi pankreas tikus wistar (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi aloksan dengan dosis yang paling efektif yaitu 800 mg/kgBB.

Kata Kunci: Daun Bidara; Diabetes Melitus; Aloksan; Pankreas.

Abstract

*Diabetes mellitus is a chronic disease in the form of metabolic disorders characterized by blood glucose levels that exceed normal limits. Aloksane causes damage to pancreatic beta cells by activating reactive oxygen (ROS) initiated by a reduction reaction from alloxane. The target of ROS is DNA from islet cells of Langerhans in the pancreas. Bidara leaves contain flavonoid compounds, saponins, tannins and phenolics as natural antioxidants that neutralize and stabilize free radicals in the pancreas organ. To determine the effect of bidara leaf extract (*Ziziphus mauritiana*) on histopathological changes in the pancreas of alloxan-induced wistar rats (*Rattus norvegicus*). This study is a laboratory experimental research with a true*

*experimental design posttest only with control group approach in the treatment and control groups. The samples were divided into 5 test groups, namely negative control group, positive control, treatment 1 (dose 200 mg/kgBB), treatment 2 (dose 400 mg/kgBB) and treatment 3 (dose 800 mg/kgBB). Assessment of liver damage using pancreatic histopathology scoring. Data analysis using the Kruskal-Wallis test and continued with the Post Hoc Tukey HSD test. Test results using Kruskal-Wallis there was a significant difference between the administration of bidara leaf extract on the histopathological features of the pancreas of alloxan-induced wistar rats with a significant value of $p = 0.000$ ($p < 0.05$). There is an effect of bidara leaf extract on histopathological changes in the pancreas of wistar rats (*Rattus norvegicus*) induced by alloxane with the most effective dose of 800 mg / kg BB.*

Keywords: bidara leaf; diabetes mellitus; alloxan; pancreas.

PENDAHULUAN

Beberapa penelitian telah dilakukan untuk mengkaji potensi daun bidara (*Ziziphus mauritiana*) sebagai agen antidiabetes dan pelindung organ pankreas. Gde dkk (2022) dalam penelitiannya tentang efek protektif ekstrak daun bidara terhadap skor kerusakan pankreas dan histopatologi pulau Langerhans tikus yang diinduksi diet lemak tinggi menemukan bahwa pemberian ekstrak daun bidara dosis 800 mg/kgBB menghasilkan perbaikan gambaran histopatologi pankreas mendekati keadaan normal. Penelitian tersebut membuktikan bahwa daun bidara memiliki efek protektif terhadap kerusakan pankreas akibat stres oksidatif yang dipicu oleh diet tidak sehat. Sementara itu, Niamat dkk (2012) dalam studi mereka tentang tanaman *Zizyphus* sebagai antidiabetic melaporkan bahwa pemberian ekstrak daun bidara pada tikus putih diabetes melitus menghasilkan penurunan glukosa darah yang signifikan, selain itu juga ditemukan adanya penurunan berat badan pada tikus yang mengindikasikan perbaikan metabolisme glukosa. Penelitian oleh Jarald dkk (2019) menguji aktivitas antidiabetes dari ekstrak dan fraksi *Zizyphus mauritiana* dan menemukan bahwa pemberian ekstrak dengan dosis 200 mg/kgBB belum memberikan efek perbaikan yang signifikan terhadap histopatologi pankreas dibandingkan dengan pemberian dosis 400 mg/kgBB, yang ditandai juga dengan adanya perubahan kadar glukosa darah yang signifikan. Sakka dkk (2022) mengidentifikasi kandungan senyawa antioksidan dalam ekstrak daun bidara dan membuktikan bahwa ekstrak tersebut memiliki aktivitas antioksidan yang kuat berkat kandungan flavonoid, tanin, saponin, dan fenolat yang berperan dalam menetralkan radikal bebas. Azizah dkk (2023) dalam penelitiannya tentang pengaruh pemberian zat aktif flavonoid terhadap gambaran histopatologi pankreas tikus diabetes melitus menegaskan bahwa senyawa flavonoid berperan penting

dalam melindungi sel-sel beta pankreas dari kerusakan oksidatif. Pratiwi (2023) juga melaporkan bahwa ekstrak etanol buah bidara memiliki aktivitas antidiabetes melalui penghambatan enzim α -glukosidase secara *in vitro*, dengan dosis 400 mg/kgBB terbukti efektif menurunkan kadar glukosa darah dan memperbaiki gambaran histopatologi pankreas tikus diabetes.

Meskipun berbagai studi tersebut telah membuktikan potensi daun bidara sebagai antidiabetes dan pelindung pankreas, masih terdapat kesenjangan penelitian yang perlu diisi. Sebagian besar penelitian lebih berfokus pada parameter kadar glukosa darah dan belum banyak yang mengkaji secara mendalam efek perbaikan histopatologi pankreas dengan variasi dosis bertingkat pada model diabetes yang diinduksi aloksan. Selain itu, penelitian dengan dosis 800 mg/kgBB sebagai dosis tertinggi yang menunjukkan perbaikan optimal masih terbatas dan perlu dikonfirmasi lebih lanjut (Haryanto et al., 2025; Kurniawati, 2018). Oleh karena itu, penelitian ini menjadi penting untuk mengisi kesenjangan tersebut dengan menguji efek ekstrak daun bidara pada tiga tingkatan dosis (200, 400, dan 800 mg/kgBB) terhadap perubahan histopatologi pankreas tikus wistar yang diinduksi aloksan, serta mengidentifikasi dosis paling efektif dalam memperbaiki kerusakan sel pulau Langerhans.

Menurut World Health Organization, diabetes melitus adalah penyakit kronis berupa gangguan metabolik yang ditandai dengan adanya kadar glukosa darah yang melebihi batas normal. Adanya penurunan fungsi pankreas dalam memproduksi insulin akan terjadi gangguan metabolisme sehingga glukosa darah meningkat. Glukosa darah dimetabolisme oleh hormon insulin yang dihasilkan dari sel β pankreas. Sel β terletak di pulau kecil Langerhans, yang tersebar di dalam eksokrin pankreas. Fungsi utama insulin adalah memetabolisme glukosa dalam sirkulasi darah (World Health Organization, 2019).

Gejala khas dari diabetes melitus adalah poliuria (sering buang air kecil), polidipsia (sering merasa haus), dan polifagia (cepat merasa lapar) (Widiasari et al., 2021). Komplikasi diabetes melitus biasanya terjadi akibat gangguan metabolik akut (hipoglikemia atau hiperglikemia) atau pada tahap lanjut, akibat kerusakan kronis (mikrovaskular) dan akut (makrovaskular) (Tjahjono, 2019). Beberapa organ yang terkait dalam diabetes melitus adalah sel alfa dan beta pankreas, sel lemak, otot, hepar, otak, kolon, usus halus, ginjal, lambung,

dan sistem imun. Semua organ ini disebut dengan *the egregious eleven* (Soelistijo, 2021).

Secara global, pada tahun 2021 International Diabetes Federation (IDF) mencatat bahwa sekitar 537 juta orang dewasa (20–79 tahun) menderita diabetes melitus. Organisasi IDF memprediksi bahwa jumlah penderita diabetes melitus akan meningkat menjadi 643 juta pada tahun 2030 dan 783 juta pada tahun 2045. IDF (2021) juga mencatat Indonesia berada di urutan ke-5 di antara 10 negara yang memiliki prevalensi tertinggi yaitu 19,5 juta dan diprediksi akan meningkat menjadi 28,6 juta pada tahun 2045 (International Diabetes Federation, 2021). Menurut Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) pada tahun 2018, prevalensi diabetes melitus di provinsi Nusa Tenggara Timur (NTT) memiliki prevalensi terendah dari seluruh provinsi di Indonesia yaitu sebesar 0,9%. Sedangkan di NTT, kabupaten/kota yang memiliki prevalensi diabetes melitus terbesar adalah Kota Kupang yaitu 1,01% (Kementerian Kesehatan RI, 2020).

Diabetes melitus merupakan gangguan metabolik yang tidak dapat disembuhkan, namun bisa dikontrol. Pasien diabetes melitus harus menjalani pengobatan seumur hidup agar kadar insulin dalam darah tetap normal. Terapi diabetes melitus terdiri dari terapi menggunakan obat dan tanpa menggunakan obat. Terapi tanpa menggunakan obat dilakukan dengan pengaturan diet makanan dan olahraga secara teratur. Jika terapi tanpa obat tidak berhasil maka dilanjutkan dengan terapi menggunakan obat baik terapi oral maupun terapi insulin atau kombinasi keduanya (Lestari et al., 2021).

Indonesia terletak di daerah tropis yang memiliki keanekaragaman hayati yang luar biasa, tercatat ada lebih dari 30.000 jenis tanaman herbal yang tumbuh di seluruh wilayah Indonesia. Munculnya *trend back to nature* mengakibatkan masyarakat semakin menyadari pentingnya penggunaan bahan alami bagi kesehatan. Tentunya masyarakat sudah lama mengenal dan memakai tanaman herbal sebagai obat tradisional untuk mengobati berbagai macam penyakit. Penggunaan obat tradisional secara umum dinilai lebih aman daripada penggunaan obat modern. Dibandingkan dengan obat-obatan sintetis, penggunaan tanaman herbal dalam pengobatan diabetes memiliki kemungkinan efek samping yang lebih rendah. Hal ini karena tanaman herbal umumnya lebih alami dan memiliki komponen yang bervariasi, yang dapat memberikan manfaat kesehatan tanpa efek samping yang serius. Selain itu, obat tradisional memiliki banyak keuntungan yakni mudah didapatkan, mudah

ditanam, dan dapat diramu sendiri. Berbagai macam tumbuhan dapat digunakan sebagai obat herbal, contohnya daun bidara, daun kelor, daun sirih, lidah buaya, kumis kucing, dan lain-lain (Dirhamsyah, 2021).

Salah satu tanaman herbal yang memiliki banyak manfaat adalah tumbuhan bidara (*Ziziphus mauritiana*). Tanaman ini banyak tumbuh di pulau Timor (Nusa Tenggara Timur), bidara banyak digunakan dalam pengobatan tradisional; hampir semua bagiannya (daun, buah, biji, akar, dan batang) dapat dimanfaatkan. Tanaman bidara merupakan tanaman yang memiliki banyak manfaat seperti sebagai antidiabetes, antioksidan, anti-inflamasi, antikanker, antimikroba, antianalgetik serta berfungsi sebagai pelindung sel-sel tubuh seperti ginjal, hati, dan otak (Siregar, 2020; Hermawati et al., 2022). Menurut Utamiwati (2018), kandungan kimia yang berperan sebagai pengobatan dalam tanaman bidara antara lain alkaloid, fenol, flavonoid, saponin, kuersetin, terpenoid, dan fenolik (Utamiwati, 2018).

Secara tradisional tanaman bidara (*Ziziphus mauritiana*) digunakan sebagai tonik. Selain itu juga digunakan untuk menghentikan mual, muntah dan untuk meredakan nyeri dalam kehamilan dan untuk penyembuhan luka. Daun bidara digunakan untuk mengobati diare, menurunkan panas, keputihan dan sebagai antiobesitas (Taufiq, 2018).

Menurut penelitian terdahulu yang dilakukan Gde et al. (2022), pemberian ekstrak daun bidara dosis 800 mg/kgBB pada pankreas tikus putih dengan diet lemak tinggi dihasilkan adanya perbaikan gambaran histopatologi pankreas mendekati keadaan normal (Gde et al., 2022). Menurut penelitian sebelumnya yang dilakukan Niamat et al. (2012), pemberian ekstrak daun bidara pada tikus putih diabetes melitus dihasilkan adanya penurunan glukosa darah yang signifikan, selain itu juga diteliti bahwa adanya penurunan berat badan pada tikus putih (Niamat et al., 2012).

Berdasarkan latar belakang diatas dan kandungan pada daun bidara (*Ziziphus mauritiana*) dalam proses pengobatan dari diabetes melitus maka perlu dilakukan penelitian untuk menguji efek ekstrak daun bidara terhadap kerusakan pankreas diabetes melitus karena diinduksi aloksan dengan melihat gambaran histopatologinya sesuai dengan dosis yang tepat sesuai dengan yang ditentukan.

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efek pemberian ekstrak daun bidara (*Ziziphus mauritiana*) terhadap perubahan histopatologi pankreas tikus wistar (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi aloksan. Batasan masalah yang

diteliti adalah perubahan gambaran histopatologi pankreas pada tikus wistar yang diberi ekstrak daun bidara. Tujuan umum dari penelitian ini adalah untuk mengetahui efek ekstrak daun bidara terhadap perubahan histopatologi pankreas, sementara tujuan khususnya adalah untuk membuktikan perbedaan gambaran histopatologi pankreas antara kelompok yang diberi ekstrak daun bidara dan kelompok kontrol serta untuk mengetahui dosis paling efektif dari ekstrak daun bidara dalam memperbaiki gambaran histopatologi pankreas. Manfaat penelitian ini diharapkan dapat memberikan tambahan pengetahuan bagi peneliti tentang efek ekstrak daun bidara terhadap pankreas, serta menjadi referensi bagi civitas akademika dalam penelitian selanjutnya. Selain itu, penelitian ini diharapkan dapat memberikan wawasan bagi masyarakat tentang manfaat daun bidara dalam mengurangi atau mencegah penyakit diabetes melitus serta pengaruhnya terhadap organ pankreas.

METODE

Jenis dan Rancangan

Jenis penelitian ini menggunakan penelitian eksperimental laboratorium dengan pendekatan *posttest only control group design* dimana dalam penelitian ini menekankan dengan perbandingan antara kedua kelompok eksperimen adalah kelompok yang diberi perlakuan khusus dan kelompok kontrol merupakan kelompok yang tidak mendapatkan perlakuan khusus. Dengan jumlah 5 kelompok penelitian yang dalam satu kelompok terdiri dari 6 ekor tikus wistar.

Lokasi dan Waktu

Penelitian ini akan dilaksanakan dari bulan Juli – Oktober 2023 :

1. Laboratorium Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran dan Kedokteran Hewan Universitas Nusa Cendana Kupang.
2. UPT Laboratorium Bioscience Universitas Nusa Cendana Kupang.
3. Laboratorium Patologi Anatomi Rumah Sakit Umum Daerah Prof.Dr.W.Z Johannes Kupang.

Subyek Penelitian, Alat dan Bahan

Subyek Penelitian

Subyek dalam penelitian ini adalah 30 ekor tikus wistar (*Rattus norvegicus*) galur wistar yang berusia 8-12 minggu dengan berat badan 150-200 gram.

Alat Penelitian

Alat yang digunakan dalam penelitian ini antara lain kandang hewan, tempat pakan hewan, botol minuman hewan, neraca digital, glukometer set dan lancet, alat suntik dengan ujung sonde, kapas, desikator, alat cukur, surgery kit, papan bedah dan pin, oven/pemanggang, rotator evaporator, blender, kertas saring, toples maserasi, alat uji fitokimia, alcohol swab, handscoen, dan mikroskop.

Bahan Penelitian

- a. Daun bidara (*Ziziphus mauritiana*)
- b. Akuades
- c. Pakan standar
- d. Aloksan monohidrat
- e. Etanol 70%
- f. Eter

Populasi dan Sampel

Populasi

Populasi yang akan digunakan untuk penelitian ini adalah tikus wistar (*Rattus norvegicus*) yang memenuhi kriteria inklusi.

Sampel

Sampel pada penelitian ini menggunakan rumus *Federer* yang digunakan pada penelitian eksperimental dengan menggunakan hewan uji. Kesimpulan sampel yang digunakan dalam tiap kelompok percobaan sebanyak 6 ekor. Oleh karena itu di dalam penelitian ini menggunakan 30 tikus yang dibagi kedalam 5 kelompok percobaan yaitu antara lain :

- a. Kelompok Kontrol Negatif (K-) : Kelompok yang hanya diberikan pakan standar BR1 dan *aquades* (6 ekor).
- b. Kelompok Kontrol Positif (K+) : Kelompok yang diberikan pakan standar BR1 dan *aquades* serta diinduksi aloksan (6 ekor).
- c. Kelompok Perlakuan 1 (P1) : Kelompok yang diberikan ekstrak daun bidara 200 mg/kg BB, pakan standar BR1 dan *aquades* serta diinduksi aloksan (6 ekor)
- d. Kelompok Perlakuan 2 (P2) : Kelompok yang diberikan ekstrak daun bidara 400 mg/kg BB, pakan standar BR1 dan *aquades* serta diinduksi aloksan (6 ekor)

- e. Kelompok Perlakuan 3 (P3) : Kelompok yang diberikan ekstrak daun bidara 800 mg/kg BB, pakan standar BR1 dan *aquades* serta diinduksi aloksan (6 ekor).

Analisis Data

Untuk mengidentifikasi dan mendeskripsikan karakteristik setiap variabel penelitian maka uji yang dilakukan untuk mengetahui data homogen atau tidak dilakukan dengan Uji Varian *Levene's test* dan untuk mengetahui data terdistribusi dengan normal atau tidak maka dapat digunakan Uji *Shapiro-wilk*. Sedangkan untuk menilai ada tidaknya pengaruh pemberian ekstrak bidara terhadap gambaran histopatologis pankreas hewan uji maka digunakan uji statistik berupa Uji *One Way ANOVA*. Apabila data tidak terdistribusi normal maka digunakan uji nonparametrik, yaitu Uji *Kruskall-Wallis*. Kemudian dilanjutkan dengan Uji *Post Hoc Tuckey* jika didapatkan adanya perbedaan yang bermakna.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil Penelitian

Uji Bebas Etanol Ekstrak Daun Bidara

Uji bebas etanol dilakukan untuk membebaskan ekstrak dari etanol sehingga didapatkan ekstrak yang murni tanpa ada kontaminasi, selain itu etanol sendiri bersifat sebagai toksik terhadap organ pankreas sehingga akan menyebabkan hasil yang bias pada perlakuan sampel.

Tabel 1. Uji Bebas Etanol Daun Bidara





Metode pengujian	Hasil Reaksi	Interpretasi
Masukan ekstrak daun bidara sebanyak 1 mL ke dalam tabung reaksi lalu tambahkan 2 tetes asam sulfat pekat (H_2SO_4) dan 1 mL kalium dikromat ($K_2Cr_2O_7$).		Negatif (-) etanol Tidak ada perubahan warna.

Gambar 4. 1 Uji Bebas Etanol

Sumber: Data primer penelitian di UPT Laboratorium Bioscience Universitas Nusa Cendana, 2023

Uji Fitokimia Ekstrak Daun Bidara

Tabel 2. Uji Fitokimia Ekstrak Daun Bidara

No.	Golongan senyawa	Hasil Reaksi	Interpretasi
1	Flavonoid		Positif (+) Flavonoid Hasil terdapat warna merah, merah tua, atau jingga.
Gambar 4. 2 Uji Flavonoid			
2	Saponin		Positif (+) Saponin Terbentuk busa yang stabil dan tidak hilang selama 10 menit.
Gambar 4. 3 Uji Saponin			
3	Tanin		Positif (+) Tanin Menghasilkan warna hijau biru (tanin katekol) dan biru hitam (tanin pirogalol)
Gambar 4. 4 Uji Tanin			
4	Fenolat		Positif (+) Fenolat Menghasilkan warna hijau, biru, atau kehitaman.
Gambar 4. 5 Uji Fenolat			

Sumber: Data primer penelitian di UPT Laboratorium Bioscience Universitas Nusa Cendana, 2023

Interpretasi dan Data Hasil Penelitian

Pemberian induksi aloksan diberikan setelah masa adaptasi selesai. Pada hari ke-7 setelah masa adaptasi selesai dilakukan pengukuran kadar glukosa darah puasa terlebih dahulu untuk mengetahui kadar glukosa darah sebelum diinduksi dengan aloksan. Hari ke-8 sampel diinduksi aloksan dengan dosis 150mg/kgBB pada kelompok kontrol positif, perlakuan 1, perlakuan 2 dan perlakuan 3. Pada hari ke-10 dilakukan pemeriksaan kadar glukosa darah

didapat hasil bahwa terjadi kenaikan kadar glukosa darah yang signifikan pada kelompok kontrol positif, kelompok perlakuan 1, kelompok perlakuan 2 dan kelompok perlakuan 3.

Pemberian ekstrak daun bidara dilakukan pada hari ke-11 dengan kelompok perlakuan satu (P1) diberikan ekstrak daun bidara dosis 200 mg/kgBB, perlakuan dua (P2) diberikan ekstrak daun bidara dosis 400 mg/kgBB dan perlakuan tiga (P3) diberikan ekstrak daun bidara dosis 800 mg/kgBB.

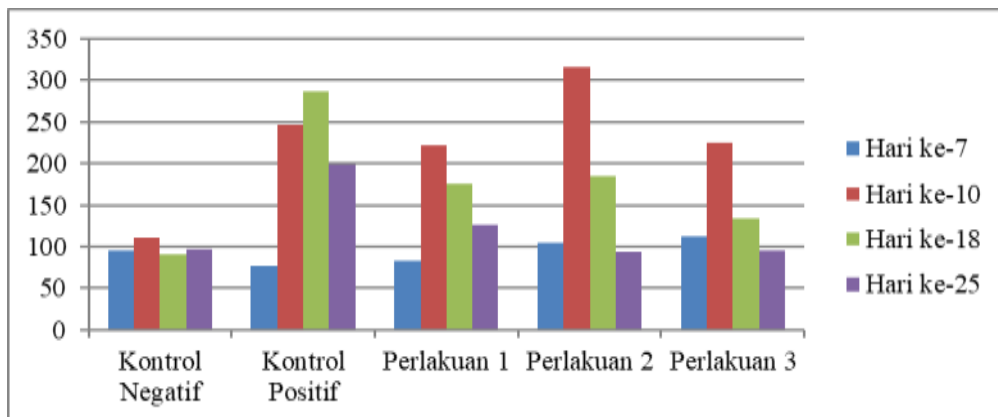
Tabel 3. Kadar Glukosa Darah Puasa Total Rata-rata (mg/dL)

Sampel	Hari ke-7	Hari ke-10	Hari ke-18	Hari ke-25
Kontrol Negatif*	95.4	110.6	91.2	97.4
Kontrol Positif	77.1	246.1	268.8	198.3
Perlakuan 1	83.8	222	176.2	127
Perlakuan 2	104.6	315.3	184.8	94
Perlakuan 3	111.8	241	134.6	95

Keterangan : * = tidak diinduksi aloksan

Sumber: Data primer penelitian (2023)

Dari tabel diatas dapat dilihat bahwa hari ke-10 terjadi peningkatan kadar glukosa darah pada tikus yang signifikan terjadi pada kelompok kontrol positif, kelompok perlakuan satu, kelompok perlakuan dua dan kelompok perlakuan tiga sebagai efek dari penginduksian aloksan monohidrat sedangkan pada kelompok kontrol negatif mengalami sedikit peningkatan namun kadar glukosa darah masih normal karena tidak diinduksi dengan aloksan.



Gambar 1 Grafik Kadar Glukosa Darah Puasa Rata-rata

Sumber: Data primer penelitian (2023)

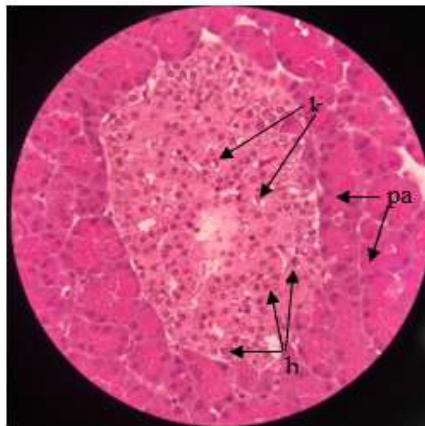
Pada hari ke-25 didapatkan penurunan kadar glukosa darah pada 3 kelompok perlakuan yaitu perlakuan 1 dengan dosis 200 mg/kgBB, perlakuan 2 dengan dosis 400 mg/kgBB, dan perlakuan 3 dengan dosis 800 mg/kgBB. Pada kelompok kontrol positif didapatkan tikus mengalami hiperglikemia karena tidak diberi perlakuan dengan ekstrak daun bidara.

Tabel 4. Rata-rata Kerusakan Sel Pulau Langerhans Pankreas

No	Kelompok	Rata-rata (dibulatkan)	%
1	Kontrol Negatif	0.1→0	4%
2	Kontrol Positif	3.6→4	92%
3	Perlakuan 1	3.2→3	81%
4	Perlakuan 2	2.6→3	65%
5	Perlakuan 3	1	25%

Sumber: Data primer penelitian (2023)

Hasil dari tabel 4 didapatkan bahwa kontrol negatif yang merupakan kontrol normal memiliki nilai terendah dengan skor kerusakan 0 dan persentase kerusakan pulau langerhans 4%. Kelompok kontrol positif yaitu kelompok yang diberikan aloksan memiliki rata-rata skor kerusakan 4 serta persentase kerusakan sebesar 92%. Kelompok perlakuan 1 yang diberikan aloksan dan ekstrak daun bidara dosis 200 mg/kgBB memiliki skor kerusakan 3 dengan rata-rata kerusakan pulau langerhans 81%, perlakuan 2 yang diberikan aloksan dan ekstrak daun bidara dosis 400 mg/kgBB memiliki rata-rata skor kerusakan 3 dengan persentase kerusakan 65% dan perlakuan 3 yang diberikan aloksan dan ekstrak daun bidara dosis 800 mg/kgBB menghasilkan rata-rata skor kerusakan 1 dengan persentase kerusakan 25%



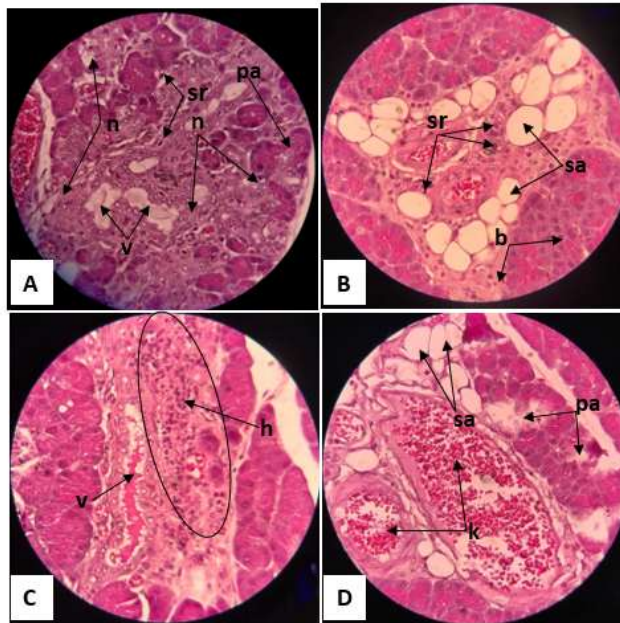
Gambar 2. Gambaran Histopatologi Pankreas Kelompok Kontrol Negatif (Normal)

Keterangan: Gambaran histopatologi pulau Langerhans kelompok kontrol negatif pewarnaan HE perbesaran 400x. b = sel beta, ukuran dan bentuk normal, k = kapiler normal, pa = pancreatic acinar padat normal.

Sumber: Dokumentasi penelitian, Laboratorium Patologi Anatomi, 2023

Pada kelompok normal atau kelompok negatif yakni kelompok yang diberikan pakan standar BR1 dan *aquades* gambaran histopatologinya dapat dilihat pada gambar 2 terdapat sel-sel beta dalam keadaan normal dan banyak memenuhi pulau Langerhans pankreas, inti sel terlihat jelas dan pulau langerhans dikelilingi oleh sel asinar yang normal.

Pada kelompok kontrol positif sampel diberikan pakan standar BR1 dan *aquades* serta diinduksi dengan aloksan yang gambaran penelitiannya dapat dilihat pada gambar 2 didapatkan adanya gambaran kerusakan histologi sel beta pankreas berupa nekrosis yang ditandai dengan hilangnya inti sel, terjadinya nekrosis menyebabkan sel beta menjadi jarang atau lebih sedikit dibandingkan dengan kelompok negatif atau normal selain itu juga ukuran sel beta mulai tidak bervariasi. Pada kelompok ini juga diperoleh degenerasi sel yang ditandai dengan adanya vakuolisasi dan ukuran sel menjadi lebih kecil, serta terdapat kapiler darah.



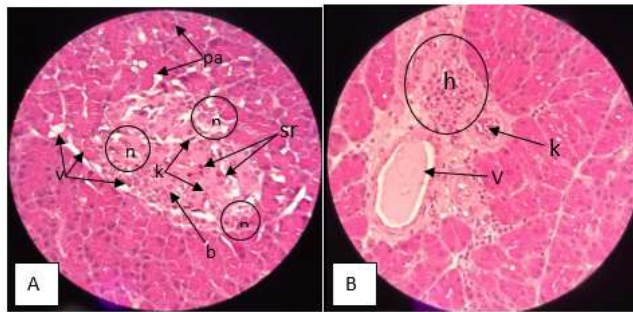
Gambar 3. Gambaran Histopatologi Pankreas Kelompok Kontrol Positif

Gambaran histopatologi pulau Langerhans kelompok kontrol positif pewarnaan HE perbesaran 400x. A. Nekrosis dan degenerasi sel, B. Perlemakan, C. Hiperplasia dan degenerasi, D. Perdarahan dan perlemakan

Keterangan: b = sel beta, ukuran sel tidak bervariasi, n = nekrosis, k = kapiler pembuluh darah, v = vakuolisasi, tanda degenerasi sel, pa = pancreatic asinar, batas tidak jelas, h = hiperplasia, sa = sel adiposa, terjadi perlemakan, sr = sel radang, peradangan sel.

Sumber: Dokumentasi penelitian, Laboratorium Patologi Anatomi, 2023

Kelompok positif juga menunjukkan adanya batas pulau tidak jelas serta sel-sel asinar yang mengelilingi pulau langerhans tampak rusak. Kelompok kontrol positif ini juga menunjukkan adanya kerusakan lain seperti yang dilihat pada gambar diatas adanya perlemakan pada gambaran histopatologi pankreas, selain itu ditemukan adanya hiperplasia dan perdarahan yang cukup luas serta terlihat banyak sel radang. Jadi, induksi aloksan tidak hanya mengakibatkan bentuk dan batas organ menjadi tidak normal, pengurangan jumlah sel, degenerasi sel, serta nekrosis, namun juga dapat menimbulkan kerusakan lain yakni ditemukan adanya hiperplasia, peradangan sel, perlemakan hingga terlihat perdarahan pada histopatologi pankreas tikus.



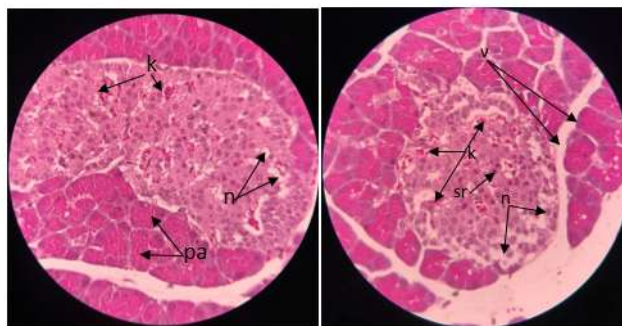
Gambar 4. Gambaran Histopatologi Pankreas Kelompok Perlakuan 1 Dosis 200mg/kgBB

Gambaran histopatologi pulau Langerhans kelompok perlakuan 1 dosis 200 mg/kgBB pewarnaan HE perbesaran 400x. A. Nekrosis dan degenerasi, B. Hiperplasia dan degenerasi.

Keterangan: b = Sel beta, n = nekrosis, k = kapiler pembuluh darah dan v = vakuolisasi, tanda degenerasi sel, pa = pancreatic asini berenergerasi, h = hiperplasia, sr = sel radang.

Sumber: Dokumentasi penelitian, Laboratorium Patologi Anatomi, 2023

Pada kelompok perlakuan pertama sampel diberikan pakan standar BR, *aquades*, induksi aloksan dan ekstrak daun bidara (*Ziziphus mauritiana*) dengan dosis 200 mg/kgBB, gambaran histopatologi kelompok ini dapat dilihat pada gambar 4.8 diatas dihasilkan gambaran yang tidak jauh berbeda dengan kelompok kontrol positif yakni terjadinya nekrosis pada sel pulau pankreas, tampak vakuolisasi dan kapiler darah yang merupakan tanda terjadinya degenerasi sel, terlihat beberapa sel beta terjadi peradangan, ditemukan sedikit perbaikan atau regenerasi pada pancreatic asini serta masih ditemukan keadaan hiperplasia.



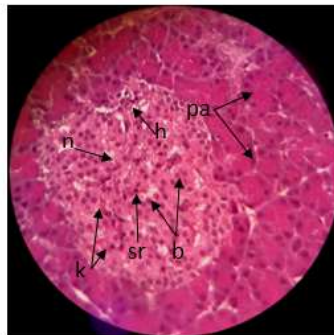
Gambar 5. Gambaran Histopatologi Pankreas Kelompok Perlakuan 2 Dosis 400mg/kgBB

Efek Ekstrak Daun Bidara (*Ziziphus Mauritiana*) Terhadap Perubahan Histopatologi Pankreas Tikus Wistar (*Rattus Norvegicus*) Yang Diinduksi Aloksan

Keterangan: Gambaran histopatologi pulau Langerhans kelompok perlakuan 2 dosis 400 mg/kgBB pewarnaan HE perbesaran 400x. b = Sel beta mulai regenerasi, k = kapiler pembuluh darah, adanya degenarasi, v = vakuolisasi adanya degenerasi, pa = pancreatic acinar tampak normal, h = hiperplasia, sr = sel radang.

Sumber: Dokumentasi penelitian, Laboratorium Patologi Anatomi, 2023

Pada perlakuan dua dengan pemberian pakan standar BR1, *aquades*, induksi aloksan, dan pemberian ekstrak dan bidara dosis 400 mg/kgBB yang dapat dilihat pada gambar 5 dapat ditemukan nekrosis, serta degenerasi sel masih banyak, sel-sel mengalami perbaikan yang dapat dilihat dari sel beta yang mengalami regenerasi dan vakuolisasi sempit dan menurun. Jumlah sel yang bertambah dibandingkan dengan kelompok perlakuan 1. Selain itu, juga kapiler pembuluh darah yang jelas menandakan adanya vakuolisasi. Hiperplasia dan sel radang masih ada namun tidak begitu terlihat dibandingkan dengan kelompok kontrol positif.



Gambar 6. Gambaran Histopatologi Pankreas Kelompok Perlakuan 3 Dosis 800mg/kgBB

Keterangan : Gambaran histopatologi pulau Langerhans kelompok perlakuan 3 dosis 800 mg/kgBB pewarnaan HE perbesaran 400x. a = Sel beta normal, n = nekrosis, sangat sedikit, k = kapiler pembuluh darah, pa = pancreatic acinar tampak normal, h = hiperplasia dan sr = sel radang sudah berkurang.

Sumber: Dokumentasi penelitian, Laboratorium Patologi Anatomi, 2023

Pada kelompok perlakuan 3 dengan pemberian pakan standar BR2, *aquades*, induksi aloksan serta diberikan dosis 800 mg/kgBB ditemukan gambaran histopatologi pankreas mendekati kelompok kontrol negatif atau normal dimana sel-sel di pankreas sudah mengalami regenerasi, adanya penambahan jumlah sel beta serta ukuran sel yang sama mendektai normal, terlihat nekrosis yang sangat jarang dan degenarasi sel yang lebih sedikit

dibandingkan dengan perlakuan dua. Kapiler pembuluh darah yang menurun menandakan adanya penurunan degenerasi sel dan hiperplasia tidak begitu nyata.

Analisis Data

Uji Normalitas *Shapiro Wilk*

Semua kelompok memiliki data yang terdistribusi tidak normal dengan nilai $p < 0.05$. Sehingga hasil uji normalitas pemberian ekstrak daun bidara terhadap kerusakan pankreas adalah terdistribusi tidak normal.

Uji Homogenitas *Levene Test*

Hasil uji homogenitas data pemberian ekstrak daun bidara terhadap kerusakan sel pada pankreas tikus wistar diperoleh nilai $p = 0.001$. Hal tersebut menunjukkan bahwa data tersebut tidak homogen.

Uji *Kruskal-Walis*

Hasil analisis didapatkan nilai $p = 0.000$ dimana jika nilai $p < 0.05$, dapat disimpulkan bahwa H_0 ditolak dan H_1 diterima atau ekstrak daun bidara berpengaruh signifikan terhadap kerusakan di pankreas. Artinya dengan pemberian ekstrak daun bidara (*Ziziphus mauritiana*) pada tikus wistar diabetes terjadi perbaikan sehingga gambaran histologi pankreas mendekati normal.

Uji *Post Hoc Tukey HSD*

- a. Kelompok kontrol negatif memiliki perbedaan yang signifikan dengan kelompok kontrol positif, kelompok perlakuan satu dan kelompok perlakuan dua, sedangkan tidak memiliki perbedaan yang signifikan dengan kelompok perlakuan tiga. Artinya gambaran histopatologi kelompok kontrol negatif yakni kelompok normal memiliki gambaran yang hampir sama dengan kelompok perlakuan 3 yang diberikan ekstrak daun bidara dosis 800 mg/kgBB.
- b. Kelompok kontrol positif memiliki perbedaan yang signifikan dengan kelompok kontrol negatif dan kelompok perlakuan tiga, serta tidak memiliki perbedaan yang signifikan dengan kelompok perlakuan satu dan perlakuan dua. Artinya gambaran histopatologi pankreas tikus kelompok kontrol positif memiliki gambaran yang sama dengan kelompok perlakuan satu pemberian dosis 200 mg/kgBB dan kelompok dosis 400mg/kgBB, dan memiliki perbedaan gambar histopatologi dengan kelompok kontrol negatif dan kelompok dosis 800mg/kgBB.

- c. Kelompok perlakuan satu memiliki perbedaan yang signifikan dengan kelompok kontrol negatif dan kelompok perlakuan tiga, sedangkan tidak ada perbedaan yang signifikan dengan kelompok kontrol positif dan perlakuan 3. Artinya gambaran histopatologi pankreas tikus kelompok perlakuan satu dosis 200mg/kgBB memiliki gambaran yang sama dengan kelompok kontrol positif dan kelompok perlakuan dua pemberian dosis 400 mg/kgBB serta dihasilkan perbedaan yang signifikan gambar histopatologi dengan kelompok kontrol negatif dan kelompok dosis 800mg/kgBB.
- d. Kelompok perlakuan dua memiliki perbedaan yang signifikan dengan kelompok kontrol negatif, dan kelompok perlakuan tiga, sedangkan tidak memiliki perbedaan yang signifikan dengan kelompok kontrol positif dan kelompok perlakuan satu. Artinya gambaran histopatologi pankreas tikus kelompok perlakuan dua dosis 400mg/kgBB memiliki gambaran yang sama dengan kelompok kontrol positif dan kelompok perlakuan satu dosis 200 mg/kgBB serta dihasilkan perbedaan yang signifikan gambar histopatologi dengan kelompok kontrol negatif dan kelompok perlakuan tiga dosis 800mg/kgBB.
- e. Kelompok perlakuan tiga memiliki perbedaan yang signifikan dengan kelompok kontrol positif, kelompok perlakuan satu dan kelompok perlakuan dua, sedangkan tidak memiliki perbedaan yang signifikan dengan kelompok kontrol negatif. Artinya gambaran histopatologi pankreas tikus kelompok perlakuan tiga dosis 800mg/kgBB memiliki gambaran yang sama dengan kelompok kontrol negatif sedangkan terdapat perbedaan yang signifikan dengan gambar histopatologi dengan kelompok kontrol positif, kelompok perlakuan satu dosis 200 mg/kgBB dan kelompok perlakuan dua dosis 400mg/kgBB.

Penelitian ini bertujuan untuk melihat efek ekstrak daun bidara (*Ziziphus mauritiana*) terhadap gambaran histopatologi tikus wistar (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi aloksan. Sebelum dilakukan perlakuan pemberian ekstrak daun bidara, tikus harus diinduksi dengan diabetagon agar tikus menjadi diabetes. Terdapat berbagai diabetagon yang sering dipakai sebagai model tikus diabetes di antaranya streptozotosin, aloksan, vacor, dithizone, dan 8-dihidroksikuinolon. Yang paling sering digunakan adalah aloksan dikarenakan aktivitasnya cepat menimbulkan hiperglikemia yang permanen dalam waktu dua sampai tiga hari. Dosis aloksan yang diberikan pada

kelompok kontrol positif, perlakuan 1, perlakuan 2, dan perlakuan 3 adalah 150 mg/kgBB. Tikus dipuasakan selama 12 jam terlebih dahulu sebelum diinduksi dengan aloksan. Setelah disuntikkan, aloksan secara efektif merusak sel beta pulau Langerhans yang ditandai dengan pengecilan diameter sel pulau Langerhans dan gangguan fungsi sel beta sehingga tidak mampu lagi meningkatkan sekresi insulin yang menyebabkan kenaikan kadar glukosa dalam darah. Setelah itu, pada hari ketiga setelah diinduksi dilakukan pengecekan kembali glukosa darah pada tikus dan dihasilkan adanya peningkatan gula darah secara signifikan (Dachi et al., 2022). Secara statistik penelitian ini dengan nilai $p = 0,000$ menunjukkan adanya hasil yang signifikan.

Pada kelompok kontrol negatif dimana hewan uji hanya diberikan pakan standar dan *aquades* menunjukkan gambaran histologi normal pankreas yaitu sel masih normal, tidak ada perubahan batas organ, tidak ada pengurangan jumlah sel, tidak terlihat degenerasi sel maupun nekrosis pada kelompok ini.

Kelompok kontrol positif diberikan pakan standar, *aquades* dan diinduksi dengan aloksan dosis 150 mg/kgBB menunjukkan gambaran histopatologi yang berbeda dengan kelompok kontrol negatif di mana terjadi penurunan jumlah sel, batas pulau yang tidak jelas, adanya degenerasi sel dan adanya nekrosis (Tionando et al., 2021). Aloksan mengakibatkan kerusakan sel beta pankreas dengan cara mengaktifkan oksigen reaktif (ROS) yang dimulai oleh reaksi reduksi dari aloksan. Nekrosis yang terjadi pada sel beta pankreas diduga terjadi karena proses depolarisasi membran sel beta pankreas akibat dari induksi aloksan. Nekrosis menyebabkan perubahan lisis yang melibatkan sitoplasma sel yang memiliki ciri yaitu terdapat bentukan vakuola, namun perubahan yang paling jelas terjadi pada inti sel yaitu kematian sel yang biasanya terlihat menyusut, batas tidak jelas serta berwarna gelap atau biasa disebut dengan piknosis (Pratama et al., 2020). Sel pulau Langerhans pankreas merupakan sumber utama insulin dan glukagon yang masing-masing diproduksi oleh sel β dan sel α . Keadaan hiperplasia (peningkatan jumlah sel) sel pulau pankreas pada tikus disebabkan oleh penurunan apoptosis sel β dan sel α dan meningkatkan konsentrasi insulin serum. Hiperplasia seringkali merupakan respons terhadap peningkatan kebutuhan insulin, jadi tidak mengherankan bahwa bahan kimia seperti aloksan yang meningkatkan kebutuhan insulin atau merangsang pelepasannya dari sel β pankreas juga merangsang perkembangan hiperplasia sel pulau (Rosol et al., 2013).

Perlemakan yang berlebihan menyebabkan hipertrofi jaringan adiposa diikuti dengan gangguan peredaran darah di jaringan, dan selanjutnya, perubahan lemak yang disebabkan oleh enzim yang dikeluarkan dari kapiler darah yang mengalami degenerasi setelah gangguan peredaran darah yakni perdarahan (Tani et al., 2017).

Pada kelompok perlakuan satu, sampel diberikan pakan standar BR, aquades, aloksan dan ekstrak daun bidara dosis 200 mg/kgBB. Pada penilaian gambaran histologi didapatkan gambaran yang tidak jauh berbeda dengan kelompok kontrol positif. Sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Jarald et al. (2019), pemberian ekstrak daun bidara dengan dosis 200 mg/kgBB tidak memberikan efek perbaikan yang signifikan terhadap histopatologi pankreas dibandingkan dengan pemberian dosis 400 mg/kgBB yang ditandai juga dengan adanya perubahan kadar glukosa darah yang signifikan (Jarald et al., 2019).

Pada kelompok perlakuan dua, di mana sampel diberikan pakan standar, aquades, aloksan dan ekstrak daun bidara dosis 400 mg/kgBB, didapatkan adanya sedikit perbaikan gambaran histologi pankreas yang ditandai dengan nekrosis yang jarang dan degenerasi sel. Selain keadaan tersebut, ditemukan hiperplasia, perdarahan yang lebih sempit dibandingkan dengan kontrol positif dan perlakuan satu, dan masih terlihat sel radang. Menurut Sakka & Muin (2022), ekstrak daun bidara memiliki aktivitas antioksidan yang kuat, hal ini berkat kandungan flavonoid yang terkandung di dalamnya. Selain flavonoid, daun bidara mengandung tanin, saponin, dan fenolat. Peran antioksidan dalam melindungi sel-sel beta pankreas kemungkinan karena fungsinya dalam menetralkan keberadaan ROS sebagai radikal bebas (Sakka & Muin, 2022; Azizah et al., 2023). Pratiwi (2023) juga menyatakan bahwa dosis 400 mg/kgBB memiliki efek antidiabetes terbaik karena mampu menurunkan kadar glukosa darah dan adanya perbaikan gambaran histopatologi pankreas tikus diabetes (Pratiwi, 2023). Sehingga pemberian dosis 400 mg/kgBB pada tikus wistar diabetes melitus mengalami perbaikan gambaran histopatologi, nekrosis masih ada, degenerasi sel, hiperplasia, dan sel-sel pankreas yang mulai beregenerasi.

Pada kelompok perlakuan tiga, sampel diberikan pakan standar BR1, aquades, aloksan dan ekstrak daun bidara dosis 800 mg/kgBB. Pada penilaian gambaran histopatologi didapatkan gambaran histologi sel pankreas yang hampir serupa dengan kontrol negatif. Pada penelitian ini didapatkan bahwa

adanya perbaikan yang signifikan terhadap kerusakan histopatologi pankreas tikus wistar diabetes. Selain itu juga, adanya penurunan kadar glukosa darah pada tikus wistar yang diinduksi aloksan setelah pemberian aloksan selama 14 hari. Penelitian ini sesuai dengan penelitian Gde et al. (2022), yang menyatakan bahwa pemberian ekstrak daun bidara dengan dosis 800 mg/kgBB berpotensi baik dalam perbaikan kerusakan pankreas mendekati normal (Gde et al., 2022). Sesuai juga dengan penelitian yang dilakukan Niamat et al. (2012) bahwa pemberian ekstrak daun bidara pada tikus wistar diabetes melitus dihasilkan adanya penurunan glukosa darah yang signifikan. Oleh karena itu, kerusakan pada pankreas dapat dicegah dan diperbaiki dengan adanya senyawa flavonoid, saponin, tanin, dan fenolat sebagai senyawa antidiabetes, antioksidan maupun antiinflamasi yang terkandung dalam ekstrak daun bidara.

KESIMPULAN

Ekstrak daun bidara (*Ziziphus mauritiana*) berpengaruh signifikan terhadap perubahan histopatologi pankreas tikus wistar (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi aloksan. Adanya perbedaan yang signifikan pada gambaran histopatologi pankreas tikus wistar (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi aloksan pada masing-masing kelompok yang diberi ekstrak daun bidara (*Ziziphus mauritiana*) dibandingkan dengan kelompok kontrol. Dosis paling efektif dari pemberian ekstrak daun bidara (*Ziziphus mauritiana*) yang dapat memperbaiki gambaran histopatologi pankreas tikus wistar (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi aloksan adalah dosis 800 mg/kgBB. Berdasarkan temuan tersebut, disarankan agar penelitian lanjutan dilakukan untuk menguji efektivitas ekstrak daun bidara pada dosis di atas 800 mg/kgBB guna mengetahui apakah terdapat efek peningkatan perbaikan yang lebih optimal atau justru efek toksik pada dosis yang lebih tinggi. Selain itu, perlu dilakukan uji fitokimia lebih mendalam untuk mengidentifikasi senyawa aktif spesifik yang bertanggung jawab terhadap efek perbaikan sel pankreas, serta uji keamanan jangka panjang (toksisitas subkronis dan kronis) untuk memastikan profil keamanan ekstrak sebelum dikembangkan menjadi fitofarmaka. Penelitian dengan model hewan diabetes tipe 1 atau tipe 2 yang diinduksi secara lebih alami, seperti melalui diet tinggi lemak atau induksi streptozotocin dosis berulang, juga direkomendasikan untuk memperkuat validitas hasil. Dari sisi aplikasi klinis, perlu dilakukan uji praklinis lebih

lanjut pada hewan model diabetes dengan parameter yang lebih komprehensif, meliputi kadar insulin, kadar gula darah puasa, serta biomarker stres oksidatif dan inflamasi. Dengan langkah-langkah tersebut, potensi daun bidara sebagai agen terapi diabetes berbasis bahan alam dapat dioptimalkan dan dipertanggungjawabkan secara ilmiah.

REFERENSI

- Azizah, J. S., Widayanti, E., Royhan, A., & Arsyad, M. (2023). Pengaruh pemberian zat aktif flavonoid terhadap gambaran histopatologi pankreas tikus diabetes melitus. *Cerdika: Jurnal Ilmiah Indonesia*, 3(3), 219–232.
- Dachi, V. N. O., Rayyan, T. A., Utami, S. P., & Mutia, R. (2022). Pengaruh variasi pemberian dosis aloksan terhadap angka kadar gula darah hewan coba. *Jurnal Prima Medika Sains*, 4(1), 32–36.
- Dirhamsyah, T. (2021). *Buku saku tanaman obat*. Pusat Penelitian dan Pengembangan Perkebunan.
- Gde, D., Dharma, D., & Wiradewi, A. A. (2022). Efek protektif Bekul Bali (*Ziziphus jujuba* Mill.) terhadap skor kerusakan pankreas dan histopatologi pulau Langerhans tikus terinduksi diet. *Jurnal Medika Udayana*, 11(6), 40–43.
- Haryanto, H., Gunawan, S., Putri, A. A., Purwanti, A. E., Ramadhani, S., Muthiah, H., Adiajuns, S., Dwiyantri, N. A. N., & Ode, N. F. (2025). Analisis dosis dan efek neurofarmakologi infusa daun *Tamarindus indica* (L.) pada hewan uji mencit. *Jurnal Ventilator*, 3(4), 178–189.
- Hermawati, I. N., Astriani, T., et al. (2022). PODCAST (Potency of Bidara (*Ziziphus mauritiana*) special plant as a destroyer of COVID-19). *Jurnal STIKes Muhammadiyah Ciamis*, 9(1), 6–13.
- Jarald, E. E., Joshi, S. B., & Jain, D. C. (2019). Antidiabetic activity of extracts and fraction of *Zizyphus mauritiana*. *Pharmaceutical Biology*, 47(4), 328–334.
- Kurniawati, D. R. (2018). *Pengaruh ekstrak etanol kulit batang kayu manis (Cinnamomum burmannii) dan daun pepaya gunung (Carica pubescens) terhadap kadar LDL-C dan HDL-C serum mencit (Mus musculus) secara in vivo dan in silico* [Skripsi, Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang].
- Lestari, Z., Zulkarnain, & Sijid, S. A. (2021). Diabetes melitus: Review etiologi, patofisiologi, gejala, penyebab, cara pemeriksaan, cara pengobatan, dan cara pencegahan. *UIN Alauddin Makassar*, 237–241.
- Pratama, R. Y., Pranitasari, N., & Purwaningsari, D. (2020). Pengaruh ekstrak daun sirsak terhadap gambaran histopatologi pankreas *Rattus norvegicus* jantan yang diinduksi aloksan. *Hang Tuah Medical*

- Journal*, 17(2), 116.
- Pratiwi, N. (2023). *Aktivitas antidiabetes ekstrak etanol buah bidara (Ziziphus mauritiana Lam.) secara in vitro melalui penghambatan α -glukosidase* [Skripsi, UIN Syarif Hidayatullah Jakarta].
- Sakka, L., & Muin, R. (2022). Identifikasi kandungan senyawa antioksidan ekstrak daun bidara (*Ziziphus mauritiana* Lamk.) dengan menggunakan metode DPPH. *Jurnal Syifa Sciences and Clinical Research*, 4(1), 92–100.
- Siregar, M. (2020). Berbagai manfaat daun bidara (*Ziziphus mauritiana* Lamk) bagi kesehatan di Indonesia: Meta-analisis. *Jurnal Pandu Husada*, 1(2), 75.
- Soelistijo, S. (2021). *Pedoman pengelolaan dan pencegahan diabetes melitus tipe 2 dewasa di Indonesia 2021*.
- Stitapajna, A., & Aslam, M. (2020). Hubungan status gizi dan asupan energi dengan produktivitas kerja pada pekerja PT Propack Kreasi Mandiri Cikarang. *Jurnal Nutrisia*, 22(2), 86–93.
- Taufiq. (2018). Aktivitas efek antimikroba ekstrak etanol daun bidara laut (*Ziziphus mauritiana* Lam.) terhadap pertumbuhan *Candida albicans* dan *Escherichia coli*. *Jurnal Kesehatan Yamasi*, 3(1), 1–8.
- Tionando, W. A., Wulandari, S., Doloksaribu, G. E., & Yulizal, O. K. (2021). Pengaruh ekstrak daun salam terhadap gambaran histopatologi pankreas tikus Wistar model diabetes melitus. *Majalah Kedokteran Andalas*, 44(6), 402–410.
- Tjahjono, H. D. (2019). Analisis kejadian komplikasi akut dan kronis pada pasien diabetes melitus tipe 2. *STIKes William Booth*.
- Utamiwati, N. P. M. (2018). Identifikasi komponen fitokimia ekstrak bidara (*Ziziphus mauritiana*). *CHMK Nursing Scientific Journal*.
- Widiasari, K. R., Wijaya, I. M. K., & Suputra, P. A. (2021). Diabetes melitus tipe 2: Faktor risiko, diagnosis, dan tatalaksana. *Ganesha Medika*, 1(2), 114.
- World Health Organization. (2019). *Classification of diabetes mellitus*. World Health Organization.
- Yulia, & Amaliyah, N. (2023). *Buku sisi lain abu jerami dan daun bidara*. Deepublish.