 DOI : 10.35311/jmpi.v11i2.1035

Karakterisasi Senyawa dan Aktivitas Antidiabetik Ekstrak Etanol Batang Kesum *Polygonum minus* Huds. Pada Tikus Hiperglikemik

Fadli Sukandiarsyah^{1*}, Meri Ropiqa², Rahmi Jumadilah¹¹Program Studi Sarjana Terapan Teknologi Laboratorium Medis, Politeknik 'Aisyiyah Pontianak²Program Studi Sarjana Farmasi, Fakultas Kedokteran, Universitas Tanjungpura Pontianak

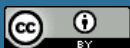
Sitasi: Sukandiarsyah, F., Ropiqa, M., & Jumadilah, R. (2025). Karakterisasi Senyawa dan Aktivitas Antidiabetik Ekstrak Etanol Batang Kesum *Polygonum minus* Huds. pada Tikus Hiperglikemik. *Jurnal Mandala Pharmacon Indonesia*, 11(2), 417–430. <https://doi.org/10.35311/jmpi.v11i2.1035>

Submitted: 01 November 2025

Accepted: 12 Desember 2025

Published: 25 Desember 2025

*Penulis Korespondensi:
Fadli Sukandiarsyah
Email: fadli.s@polita.ac.id



Jurnal Mandala Pharmacon Indonesia is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License

ABSTRAK

Tanaman Kesum (*Polygonum minus* Huds) banyak dimanfaatkan oleh masyarakat Kalimantan Barat sebagai bahan makanan bubur pedas. Kesum memiliki aktivitas antioksidan yang tinggi. Tujuan dari penelitian ini yaitu untuk mengkaji lebih jauh mengenai kandungan senyawa dan manfaat batang tanaman kesum yang berpotensi sebagai obat herbal bagi khususnya sebagai antidiabetik. Penelitian ini menggunakan tikus putih (*Rattus norvegicus*) yang dibagi menjadi 6 kelompok (KN : kel. normal, K- : kel. negatif (STZ), K+ : kel. Positif (STZ+metformin), P1 : kel. Perlakuan I (STZ+ ekstrak 25 mg/200g), P2 : kel. Perlakuan II (STZ+ ekstrak 50 mg/200g), P3 : kel. Perlakuan III (STZ+ekstrak 100mg/200g) dengan masing-masing 6 sampel tikus perlakuan. Analisis kandungan senyawa bioaktif dengan GC-MS, penentuan glukosa darah secara spektrofotometri, profil darah menggunakan *hematology analyzer* dengan prinsip impedance dan histopatologi pancreas dengan pewarnaan jaringan H&E. Analisis GC-MS ekstrak etanol batang kesum diperoleh senyawa yang dominan yaitu didominasi oleh Cyclopentadecanone; Cyclopropanetetradecanoic acid; Hexadecanoic acid; Borane, diethylmethyl-, 9-Octadecenal, Hexadecanoic acid, Urs-12-en-28-al. Senyawa tersebut dilaporkan diduga memiliki aktivitas bioaktif sebagai obat. Data yang didapatkan dianalisis dengan ANOVA one-way. Hasil pemeriksaan glukosa darah mengalami penurunan dengan dilakukan pemberian terapi ekstrak batang kesum. Profil darah pada parameter leukosit dan trombosit mengalami perbaikan dengan penurunan yang signifikan serta jumlah eritrosit, nilai hemoglobin dan hematokrit juga mengalami peningkatan sebagai tanda adanya perbaikan kondisi. Histopatologi pankreas menunjukkan perbaikan sel endokrin dan ukuran diameter pulau Langerhans. Kesimpulan dari penelitian yaitu berdasarkan analisis statistik menunjukkan bahwa terdapat perbedaan yang signifikan ($p < 0,05$) pada setiap kelompok perlakuan.

Kata Kunci: Antidiabetik, Histopatologi Pankreas, Karakterisasi Senyawa, Parameter Hematologi, *Polygonum minus* Huds

ABSTRACT

Kesum (*Polygonum minus* Huds) is widely utilized by the community in West Kalimantan as an ingredient in spicy porridge. This plant is known for its high antioxidant activity. This study aimed to further investigate the bioactive compounds and potential medicinal benefits of Kesum stems, particularly as an antidiabetic agent. The study employed white rats (*Rattus norvegicus*) divided into six groups: KN (normal control), K- (negative control, STZ-induced), K+ (positive control, STZ + metformin), P1 (treatment I, STZ + 25 mg/200 g stem extract), P2 (treatment II, STZ + 50 mg/200 g stem extract), and P3 (treatment III, STZ + 100 mg/200 g stem extract), with six rats per group. Bioactive compound analysis was performed using GC-MS, blood glucose levels were measured spectrophotometrically, hematological profiles were assessed using a hematology analyzer based on the impedance principle, and pancreatic histopathology was examined with H&E staining. GC-MS analysis of the ethanol extract of Kesum stems revealed dominant compounds, including Cyclopentadecanone, Cyclopropanetetradecanoic acid, Hexadecanoic acid, Borane diethylmethyl-, 9-Octadecenal, Hexadecanoic acid, and Urs-12-en-28-al, which have been reported to possess potential bioactive properties. Data were analyzed using one-way ANOVA. Blood glucose examination showed a decrease following administration of Kesum stem extract. Hematological profiles indicated significant improvements in leukocyte and platelet counts, as well as increased erythrocyte counts, hemoglobin levels, and hematocrit values, reflecting overall health improvement. Pancreatic histopathology demonstrated repair of endocrine cells and enlargement of the Langerhans islets. Statistical analysis indicated significant differences ($p < 0.05$) among all treatment groups.

Keywords: Antidiabetic, Pancreatic Histopathology, Compound Characterization, Hematological Parameters, *Polygonum minus* Huds

PENDAHULUAN

Tanaman Kesum (*Polygonum minus* Huds) merupakan tanaman khas Kalimantan Barat. Tanaman banyak dimanfaatkan oleh masyarakat sekitar sebagai

bahan makanan bubur pedas. Selain sebagai bumbu masak, daun kesum memiliki aktivitas antioksidan yang baik dengan nilai IC_{50} sebesar 20.632 ppm (Purwaningsih *et al.*, 2018). Daun kesum telah dilaporkan mengandung

senyawa golongan fenolik, flavonoid, alkaloid, terpenoid-steroid, saponin dan tanin (Ervando *et al.*, 2019; Kartikasari *et al.*, 2022). Berdasarkan kajian fitofarmaka, tanaman kesum memiliki aktivitas antioksidan yang baik, kemudian sebagai antiviral, antibakteri, antijamur, antikanker dan antiulcer (Vikram *et al.*, 2014; Christopher *et al.*, 2015; Hamid *et al.*, 2020). Penelitian terdahulu melaporkan berhasil mengisolasi senyawa PolygonuminsA dari daun kesum yang berpotensi sebagai antivirus HIV, mengatasi sel kanker dan antidiabetik (Ahmad *et al.*, 2018).

Penelitian lain telah melaporkan bahwa daun kesum aman dikonsumsi dengan dosis 100mg/hari selama 12 minggu berdasarkan kajian terhadap organ liver dan ginjal (Christopher *et al.*, 2015). Laporan mengenai manfaat batang tanaman kesum belum ada dikarenakan sejauh ini masyarakat hanya memanfaatkan bagian daunnya saja sedangkan bagian lainnya dibuang. Sehingga diperlukan kajian lebih jauh untuk mengetahui manfaat dari bagian tanaman yang lain, bagian batangnya. Salah satunya pada penyakit diabetes melitus.

Diabetes Melitus (DM) adalah kondisi kronis yang ditandai dengan peningkatan kadar glukosa darah, yang dikenal sebagai hiperglikemia. Diabetes adalah masalah yang terus meningkat, dengan 2,6 juta orang didiagnosis setiap tahunnya. Diabetes Melitus tipe-2 mempengaruhi sekitar 2,3 juta orang, sedangkan DM tipe-I mempengaruhi sekitar 0,3 juta orang (Cooppan, 2016). Sebuah survei statistik terkini yang dilakukan oleh *National School of Economics* menyatakan bahwa Diabetes adalah salah satu dari sepuluh penyebab utama kematian, yang diperkirakan sekitar 6,7 juta kematian (Nirenjen *et al.*, 2023).

Keadaan hiperglikemia pada individu dengan diabetes melitus berkontribusi terhadap terjadinya kerusakan jaringan melalui berbagai mekanisme biokimia. Mekanisme tersebut mencakup peningkatan proses autooksidasi glukosa, glikasi non-enzimatik protein, serta aktivasi jalur metabolik poliol, yang secara keseluruhan berperan dalam mempercepat pembentukan senyawa oksigen reaktif (ROS) (Pratiwi *et al.*, 2020).

Meningkatnya prevalensi diabetes melitus di Indonesia menuntut penatalaksanaan yang mencakup perubahan gaya hidup dan terapi obat. Namun, efek samping dari obat konvensional mendorong pengembangan alternatif pengobatan herbal yang dinilai lebih aman bagi penderita. Salah satunya adalah batang tanaman kesum.

Analisis kadar glukosa menjadi parameter untuk skrining dan diagnosa serta pemantauan terapi menjadi tujuan utama pemeriksaan glukosa darah. Penelitian sebelumnya telah menunjukkan bahwa penderita diabetes melitus akan mengalami perubahan profil darah. Glikasi hemoglobin, protrombin, fibrinogen, dan protein lain yang terlibat dalam proses pembekuan darah dapat terjadi ketika eritrosit mengalami penurunan kadar glukosa akibat hiperglikemia, hal ini dapat mengakibatkan penurunan MCV (Mean Corpuscular Volume), tumpang tindih dan jumlah eritrosit menurun (Kesuma *et al.*, 2020) (Alifiah *et al.*, 2021).

Terjadinya perubahan pada DM yaitu hipokromia atau disebut Anemia pada sel darah merah, terlihat lebih pucat dari warna normal, karena penurunan hemoglobin yang mengurangi afinitas oksigen. Jumlah leukosit penderita DM cenderung lebih meningkat hal tersebut karena terlalu banyak glukosa darah membuat sel darah tidak mudah bergerak, terutama eritrosit, yang menyebabkan banyak jaringan kekurangan oksigen dan mengalami stres oksidatif. Hal ini dapat menyebabkan peradangan, dan peradangan merangsang produksi leukosit (Kesuma *et al.*, 2020) (Poli *et al.*, 2022).

Hiperglikemia yang berlangsung kronis dapat menimbulkan stres oksidatif yang mengganggu kinerja sel beta pankreas melalui peningkatan produksi reactive oxygen species (ROS), sehingga menghambat proses sekresi insulin. Selain itu, kerusakan jaringan pankreas juga berhubungan dengan peningkatan respon inflamasi dan gangguan metabolik, yang berkontribusi terhadap progresivitas penyakit (Utama *et al.*, 2025). Sehingga pemantauan kondisi histopatologi pankreas menjadi sangat penting dilakukan untuk melihat kondisi tingkat kerusakan dan perbaikan dengan penggunaan ekstrak etanol batang kesum.

Tujuan dari penelitian ini untuk mengkaji lebih jauh mengenai manfaat batang tanaman kesum sebagai tanaman endemik kearifan alam lokal Kalimantan barat yang berpotensi sebagai obat herbal bagi Masyarakat, Dimana selama ini masyarakat hanya memanfaatkan daunnya saja sedangkan batangnya dibuang sebagai limbah.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini bersifat eksperimen semu yaitu penelitian eksperimen yang tidak memiliki kontrol penuh terhadap variabel (Abraham and Supriyati, 2022) dan menggunakan desain *posttest only with control group design* dengan metode analisis kandungan senyawa bioaktif dengan GC-MS, penentuan glukosa darah secara spektrofotometri, profil darah menggunakan *hematology analyzer* dengan prinsip impedance dan histopatologi pankreas.

Alat

Lemari freezer -20°C, mesin mikrotom, mesin processor otomatis, mesin blocking, mesin vacuum, embedding tisu ES500, mikroskop, oven, sentrifus, waterbath, rak pewarnaan, kandang tikus, tempat pakan dan botol minum tikus, timbangan analitik, Blood Glucose Test Meter, tabung erlenmeyer, alat bedah/ dissecting set, tabung vakum tutup merah dan ungu, magnetic stirrer, sonde oral, tabung ukur, tabung eppendorf, toples kaca, sarung tangan kain, sarung tangan lateks, serta alat tulis.

Bahan

ekstrak batang kesum (*Polygonum minus* Huds.) , alkohol 70%,80%, 90%, 96%, akuades, kaca objek, kaca penutup, microtube, pisau mikrotom, pisau scalpel, talenan, larutan fiksatif BNF 10%, etanol absolut p.a, kaset tissue, kloroform, NaCl 0,9%, parafin, pewarna Hematoxilin-Eosin, xylo, akuades, streptozotocin (STZ) dan hewan uji tikus putih jantan galur wistar.

Determinasi Tumbuhan

Identifikasi tumbuhan dilakukan di Laboratorium Biologi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Tanjungpura Pontianak. Kegiatan ini bertujuan untuk memastikan bahwa sampel tanaman yang digunakan sebagai bahan uji benar merupakan tanaman kesum (*Polygonum minus* Huds).

Pengolahan Simplisia

Sebanyak 2 kg batang tanaman kesum (*Polygonum minus* Huds) dikumpulkan, kemudian dilakukan sortasi basah dan pencucian menggunakan air mengalir. Selanjutnya, batang diiris tipis dan dikeringkan menggunakan cabinet dryer pada suhu 35–38°C hingga benar-benar kering. Setelah proses pengeringan, dilakukan sortasi kering dan penimbangan berat keringnya, kemudian sampel digiling menggunakan blender dan diayak dengan saringan berukuran 60 mesh. Serbuk hasil ayakan disimpan dalam wadah tertutup yang bersih dan kering, serta dijauhkan dari paparan sinar matahari langsung (Ilyas *et al.*, 2024).

Pembuatan Ekstrak Etanol Batang Kesum

Simplisia Batang tanaman kesum (*Polygonum minus* Huds) dilakukan perendaman dengan pelarut etanol absolut p.a selama 3 hari dan di ganti pelarut setiap 1x24 jam. Supernatan hasil perendaman di lakukan evaporasi. Hasil ekstrak kental disimpan di dalam botol tutup rapat.

Analisis Senyawa Aktif Ekstrak Dengan GC-MS

Ekstrak etanol batang kesum (*Polygonum minus* Huds) yang telah bebas pelarut kemudian diuapkan kembali menggunakan evaporator untuk memastikan penghilangan sisa pelarut sebelum dilakukan analisis. Sampel ekstrak yang telah siap selanjutnya dianalisis menggunakan instrumen GC-MS. Pada tahap kromatografi gas, sampel dipanaskan hingga berubah menjadi uap, kemudian melewati kolom kromatografi di mana pemisahan senyawa terjadi berdasarkan perbedaan volatilitas dan interaksi dengan fase diam.

Senyawa yang telah terpisah selanjutnya dideteksi oleh spektrometer massa, di mana masing-masing senyawa diionisasi dan dipecah menjadi fragmen yang menghasilkan spektrum massa karakteristik. Spektrum tersebut dibandingkan dengan pustaka spektrum referensi untuk menentukan identitas senyawa dalam ekstrak. Data hasil analisis berupa waktu retensi dan luas area kemudian disusun kembali dalam bentuk tabel untuk mempermudah interpretasi dan penyajian hasil (Harahap and Priawan, 2024).

Ethical Clearance

Uji kode etik penelitian hewan coba akan dilakukan di Komisi Etik Fakultas Kedokteran Universitas Tanjungpura Pontianak.

Persiapan Hewan Uji

Penelitian ini dilakukan di Laboratorium Hewan Politeknik 'Aisyiyah Pontianak. Sebanyak 36 ekor tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) galur Wistar dengan berat badan 150–200 g dan berumur 2–3 bulan digunakan sebagai sampel.

Hewan percobaan ditempatkan dalam kandang beralas serutan kayu yang berfungsi menyerap kotoran, dengan ventilasi, pencahayaan, dan suhu yang terkontrol.

Tikus diberi pakan standar serta air minum secara ad libitum, dan menjalani masa aklimatisasi selama 7 hari sebelum perlakuan (Oktariani *et al.*, 2024).

Pemodelan Tikus Hiperglikemi

Induksi diabetes dilakukan dengan menyuntikkan streptozotisin (STZ) secara intraperitoneal pada dosis 40 mg/kgBB yang telah dilarutkan dalam buffer sitrat dengan pH 4,5. Semua kelompok hewan uji, kecuali kelompok normal, menerima perlakuan injeksi STZ. Pada hari pertama, dilakukan penyuntikan STZ dan hewan diberi larutan dextrose 5% sebagai minuman selama tiga hari setelah induksi.

Pemberian STZ bertujuan untuk menimbulkan kerusakan pada sel β pankreas sehingga terjadi peningkatan kadar glukosa darah. Tikus dengan kadar glukosa darah puasa lebih dari 250 mg/dL dinyatakan berhasil menjadi model hewan diabetes (Oktariani *et al.*, 2024).

Perlakuan Terhadap Tikus

Penelitian antidiabetes dilakukan secara in vivo menggunakan 36 ekor tikus Wistar yang dibagi menjadi enam kelompok. Kelompok kontrol normal (KN) tidak mendapatkan perlakuan apapun, sedangkan kelompok kontrol negatif (K-) hanya diinduksi dengan STZ. Kelompok kontrol positif (K+) diinduksi STZ dan diberi metformin dosis 9 mg/200 g BB. Tiga kelompok perlakuan lainnya diberikan ekstrak batang kesum (*Polygonum minus* Huds.) dengan dosis berbeda setelah induksi STZ, yaitu P1 sebesar 25 mg/200 g BB, P2 sebesar 50 mg/200 g BB, dan P3 sebesar 100 mg/200 g BB.

Perlakuan diberikan secara oral selama 14 hari. Kelompok kontrol normal (KN) dan kontrol negatif (K-) hanya diberi makan dan minum seperti biasa. Setelah 14 hari dilakukan pengambilan darah dari sinus orbital mata untuk pemeriksaan glukosa darah dan profil darah. Kemudian, selanjutnya dilakukan pengambilan organ pankreas dengan nekropsi yang dilakukan dengan menyayat kulit dan otot abdominal hingga rongga perut terbuka (Oktariani *et al.*, 2024).

Pemeriksaan Glukosa Darah

Pemeriksaan menggunakan serum. Kadar glukosa serum diperiksa menggunakan reagen kit khusus. Setelah reagen stabil, siapkan tabung untuk blanko menggunakan aquadest, tabung kedua untuk campuran 1000 μ l reagen dengan 10 μ l reagen standar dan tabung ketiga untuk campuran 1000 μ l monoreagen dengan 10 μ l sampel serum, selanjutnya pengukuran dilakukan dengan menggunakan alat *Chemistry Analyzer* pada panjang gelombang 505 nm lalu catat hasil yang di peroleh.

Pemeriksaan Profil Darah

Siapkan darah yang sudah homogen dengan antikoagulan EDTA, kemudian masukkan probe dalam tabung sampel dan tekan tombol start. Tunggu hasil yang keluar kemudian baca hasil.

Pemeriksaan Histopatologi Pankreas

Organ pancreas segera dimasukkan ke dalam larutan formalin 10% sebagai fiksatif untuk menghentikan proses autolisis dan menjaga struktur sel. Setelah difiksasi, jaringan mengalami proses dehidrasi bertahap menggunakan alkohol dengan konsentrasi meningkat,

dilanjutkan dengan clearing menggunakan xylol untuk membuat jaringan transparan dan siap diinfiltrasi parafin. Jaringan kemudian dibenamkan dalam parafin cair hingga membeku menjadi blok padat yang memungkinkan pemotongan menggunakan mikrotom dengan ketebalan sekitar 3–5 mikrometer.

Irisan jaringan tersebut ditempelkan ke kaca objek dan diwarnai dengan pewarna hematoxylin dan eosin (H&E) untuk membedakan komponen inti dan sitoplasma. Setelah proses pewarnaan selesai, preparat ditutup dengan kaca penutup menggunakan media perekat, lalu siap diperiksa di bawah mikroskop guna menilai struktur

mikroskopis pankreas seperti pulau Langerhans, asinus, dan saluran pankreatik, serta mendeteksi kemungkinan adanya kelainan histopatologis.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Penelitian ini dimulai dengan pembuatan ekstrak etanol, lalu dilakukan analisis senyawa dengan menggunakan GC-MS kemudian ekstrak diuji perlakuan terhadap hewan coba (in vivo) untuk mengkaji nilai glukosa, profil darah dan histopatologi pankreas hewan coba. Randemen Ekstrak etanol batang kesum (*Polygonum minus* Huds.).

Tabel 1. Randemen Ekstrak Etanol Batang Kesum (*Polygonum minus* Huds.)

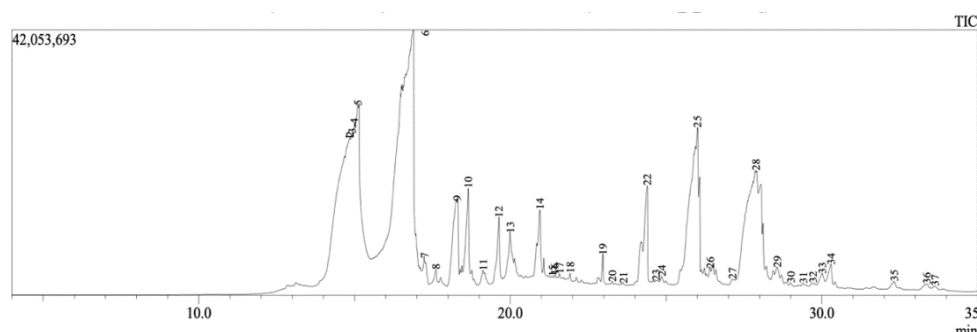
Simplisia Batang Kesum (g)	Ekstrak Batang Kesum (g)	Randemen (%)
250,4	30,42	12,14

Rendemen dikatakan baik jika nilainya lebih dari 10%. Beberapa faktor dapat memengaruhi hasil ekstraksi, termasuk metode ekstraksi yang digunakan, jenis dan konsentrasi pelarut, lama waktu ekstraksi, serta ukuran partikel atau kehalusan serbuk bahan tanaman yang digunakan (Putri *et al.*, 2023).

Analisis GC-MS

Analisis ekstrak dilakukan menggunakan instrumen GC-MS untuk mengidentifikasi secara spesifik senyawa yang terkandung dalam ekstrak etanol batang kesum (*Polygonum minus* Huds.). Analisis senyawa bioaktif

ini memanfaatkan GC-MS, yaitu kombinasi antara kromatografi gas (GC) dan spektrometer massa (MS). Pada tahap GC, campuran senyawa dipisahkan menjadi komponen individual, yang kemudian masuk ke MS untuk dideteksi. Identifikasi jenis senyawa dilakukan berdasarkan pola fragmentasi masing-masing senyawa dengan membandingkannya terhadap data referensi yang tersedia (Fadillah, Hambali and Muslich, 2020). Hasil identifikasi senyawa pada ekstrak etanol batang kesum (*Polygonum minus* Huds.) dapat dilihat dari hasil kromatogram yang disajikan pada Tabel 2.



Gambar 1. Spektrogram hasil GC-MS Ekstrak etanol batang kesum (*Polygonum minus* Huds.)

Tabel 2. Kromatogram Ekstrak Etanol Batang Kesum (*Polygonum minus* Huds.)

Peak	R.Time (menit)	Area (%)	Senyawa
1	14.825	11.79	Cyclopropanetetradecanoic acid, 2-octyl-, methyl ester (CAS) METHYL 15,16-METHYLENE TETRACOSANOATE
3	14.925	1.94	Hexadecanoic acid (CAS) Palmitic acid
4	14.993	1.57	Hexadecanoic acid (CAS) Palmitic acid
5	15.108	7.41	Hexadecanoic acid (CAS) Palmitic acid
6	16.872	29.11	Cyclopentadecanone, 2-hydroxy-
9	18.295	3.16	9-Octadecenoic acid (Z)-, 2-hydroxy-1-(hydroxymethyl)ethyl ester (CAS) 2-Monoolein
10	18.651	2.47	Hexadecanoic acid, 2-[(trimethylsilyl)oxy]-1,3-propanediyl ester (CAS) 3-TRIMETHYLSIYL-1,3-DIPALMITIN
12	19.135	1.39	ACETIC ACID 13-HYDROXY-4,4,6A,6B,8A,11,11,14B-OCTAMETHYL-DOCOSAHYDRO-PICEN-3-YL
13	20.003	2.47	3-METHOXYMETHOXY-2,3-DIMETHYL-UNDEC-1-ENE
14	20.952	3.06	Urs-12-en-28-al
22	24.397	3.22	16-Hentriacontanone (CAS) Palmitone
25	26.005	10.17	Borane, diethylmethyl- (CAS) Methyl-diethylborane
26	26.421	1.23	(Z)14-Tricosenyl formate
28	27.887	12.12	9-Octadecenal, (Z)- (CAS) CIS-OCTADEC-9-ENAL
29	28.574	1.10	TRICYCLO[20.8.0.0E7,16]TRIACONTAN, 1(22),7(16)-DIEPOXY-

Berdasarkan hasil kromatogram pada Tabel 2 diketahui bahwa ada 15 senyawa yang berhasil terdeteksi pada ekstrak etanol batang kesum (*Polygonum minus* Huds.) yang didominasi oleh Cyclopentadecanone; Cyclopropanetetradecanoic acid; Hexadecanoic acid; Borane, diethylmethyl-, 9-Octadecenal

dengan persentase area berturut-turut yaitu 29,11%; 11,79%; 10,17%; 12,12% dan waktu retensi berturut-turut 16.872 menit, 14.825 menit, 18.651 menit, 26.005 menit, 27.887 menit. Beberapa senyawa tersebut dilaporkan memiliki potensi sebagai senyawa obat disajikan dalam Tabel 3.

Tabel 3. Klasifikasi dan Aktivitas Biologis Senyawa Ekstrak Etanol Batang Kesum (*Polygonum minus* Huds)

No.	Nama Senyawa	Jenis / Kelas Senyawa	Ciri Struktur Utama	Aktivitas Biologis
1	Cyclopentadecanone	Keton siklik (makrosiklik)	Cincin 15 karbon, gugus keton (-C=O)	Antibiotik, antitumor (Liu, Li and Liu, 2022)
2	Cyclopropanetetradecanoic acid	Asam lemak siklik	Rantai C14 dengan cincin siklopropana + gugus asam karboksilat (-COOH)	Antimikrobal (Srivastava, Mukerjee and Verma, 2015; Youssef, Maaty and Al-Saraireh, 2023)
3	Hexadecanoic acid (Palmitic acid)	Asam lemak jenuh	Rantai lurus C16, tanpa ikatan rangkap, gugus -COOH	antispasmodik, antikanker, antifungi, antiinflamasi, antivirus, antihelmintik/obat cacing, dan dapat menghambat pertumbuhan bakteri <i>Bacillus cereus</i> (Hasanah, Pringgenies and Wulandari, 2012; Mohammed, Al-Jassani and Hameed, 2016; Sogandi, Darma and Jannah, 2019)
4	urs-12-en-28-al	Triterpenoid aldehida	Kerangka ursane, ikatan rangkap C12, gugus aldehida di C28	Antiinflamasi, antikanker, dan antidiabetic (Mlala <i>et al.</i> , 2019)(Bhat <i>et al.</i> , 2016)

Urs-12-en-28-al senyawa ini merupakan bagian dari keluarga triterpenoid yang lebih luas, seperti ursolic acid, yang telah banyak dipelajari. Ursolic acid diketahui memiliki aktivitas. Karena struktur kimianya yang serupa, urs-12-en-28-al mungkin memiliki potensi aktivitas biologis yang serupa, namun penelitian lebih lanjut diperlukan untuk mengonfirmasi hal ini.

Kadar Glukosa Tikus

Penelitian antidiabetes dilakukan secara *in vivo* menggunakan 36 ekor tikus Wistar sebagai hewan percobaan. Hewan-hewan tersebut dibagi menjadi enam kelompok perlakuan. Kelompok kontrol normal (KN) tidak menerima perlakuan apa pun, sedangkan kelompok kontrol negatif (K-) hanya diinduksi dengan STZ. Kelompok kontrol positif (K+) diinduksi STZ dan diberikan

metformin dengan dosis 9 mg/200 g BB. Sementara itu, tiga kelompok perlakuan diberikan ekstrak batang kesum (*Polygonum minus* Huds.) dengan dosis berbeda setelah induksi STZ, yaitu P1 dengan 25 mg/200 g BB, P2 dengan 50 mg/200 g BB, dan P3 dengan 100 mg/200 g BB. Perlakuan diberikan secara oral selama 14 hari. Setelah 14 hari dilakukan pengambilan darah untuk pemeriksaan glukosa darah dan profil darah serta pembedahan untuk dilakukan pembuatan preparat histologi.

Pemeriksaan kadar glukosa dilakukan pada hari ke-15 setelah pemberian ekstrak batang kesum. Sampel yang digunakan adalah serum tikus wistar dan pengukuran kadar glukosa dilakukan menggunakan *chemistry analyzer* metode GOD-POD. Hasil pemeriksaan kadar glukosa dilihat pada Tabel 3.

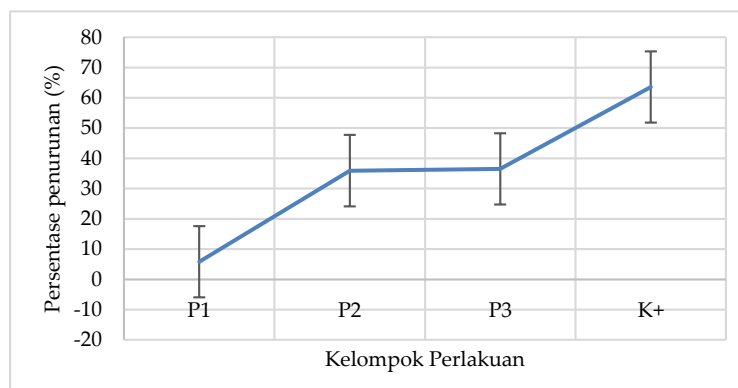
Tabel 3. Hasil Pemeriksaan Glukosa Darah

No.	Kelompok Perlakuan	Rata-Rata Kadar Glukosa Darah Pasca Induksi STZ (mg/dl)	Rata-Rata Kadar Glukosa Darah (mg/dl)	Keterangan
1	KN	97,2	98,99	Makan+Minum
2	K-	301,6	313,25	STZ
3	K+	312,5	114,13	STZ + Metformin
4	P1	300,7	259,02	Stz+ Ekstrak Etanol Batang Kesum 25 mg/200 g BB
5	P2	298,3	200,70	Stz+ Ekstrak Etanol Batang Kesum 50 mg/200 g BB
6	P3	309,3	198,82	Stz+ Ekstrak Etanol Batang Kesum 100 mg/200 g BB

Pada Tabel 3, kadar glukosa mengalami peningkatan pada kelompok (K-) hal ini sejalan dengan penelitian sebelumnya dimana akan mengalami peningkatan setelah 3 hari pasca-induksi STZ (Munjiati, 2021). Karena perlakuan (K-) hewan coba hanya diberikan STZ tanpa adanya terapi. Streptozotocin (STZ) berperan dalam induksi stres oksidatif melalui pembentukan radikal bebas yang menyebabkan kerusakan pada sel β pankreas, sehingga menghambat sekresi insulin. Molekul STZ memasuki sel β pankreas melalui glucose transporter tipe 2 (GLUT2) dan selanjutnya memicu proses alkilasi DNA, yang berkontribusi terhadap kerusakan genetik dan disfungsi seluler. Proses alkilasi diawali dengan terbatasnya pembentukan adenosin trifosfat (ATP) di tingkat mitokondria, yang disebabkan oleh peningkatan produksi radikal bebas, peningkatan aktivitas enzim xanthine oxidase, serta hambatan pada siklus Krebs. Kombinasi faktor-faktor ini secara keseluruhan memperburuk kerusakan metabolik pada sel β pankreas (Saputra *et al.*, 2018; Munjiati, 2021).

Kelompok lainnya mengalami penurunan dengan pemberian terapi metformin dan ekstrak etanol batang kesum (*Polygonum minus* Huds.) walaupun pemberian dari variasi konsentrasi ekstrak belum ada yang mencapai nilai normal glukosa 50-135 mg/dl (Pratiwi *et al.*, 2020), seperti dengan pemberian metformin. Mekanisme kerja metformin meliputi aktivasi enzim sensor energi AMP-activated Protein Kinase (AMPK) di sel hepatosit yang mengarah pada penurunan ekspresi gen-kunci untuk glukoneogenesis dan peningkatan pengambilan glukosa perifer serta berkurangnya sensitivitas terhadap sinyal glucagon (Lamoia and Shulman, 2021; Wei, 2024).

Selain itu, metformin juga memperbaiki keseimbangan redoks sel melalui penghambatan glycerol-3-phosphate dehydrogenase sehingga mengubah rasio NADH/NAD⁺ dan menghambat aliran substrat ke jalur pembentukan glukosa dari gliserol dan laktat, yang akan menurunkan glukoneogenesis secara selektif (Lamoia and Shulman, 2021). Persentase penurunan kadar glukosa dibandingkan dengan kelompok (K-) bisa dilihat pada Gambar 2.



Gambar 2. Persentase Penurunan Kadar Glukosa Darah

Pada Gambar 2 terlihat adanya kecenderungan sebanding, peningkatan kadar ekstrak diikuti dengan peningkatan persentase penurunan kadar glukosa darah. Analisis data dilakukan secara bivariat, meliputi uji normalitas dan uji One Way ANOVA diikuti uji Post Hoc. Uji normalitas menggunakan Shapiro-Wilk karena jumlah sampel kurang dari 50. Hasil menunjukkan semua kelompok memiliki p-value $\geq 0,05$, yang menandakan data berdistribusi normal. Analisis dilanjutkan dengan One Way ANOVA untuk menguji perbedaan rata-rata antar dua kelompok atau lebih. Hasil ANOVA menunjukkan p-value 0,000 ($p \leq 0,05$), menandakan terdapat perbedaan signifikan antar kelompok. Selanjutnya dilakukan uji Post Hoc untuk menentukan kelompok mana yang berbeda secara signifikan.

Hasil analisis uji Post Hoc diperoleh kelompok perlakuan yang berbeda bermakna terhadap kelompok KP yaitu semua kelompok kecuali P1, dimana p-value yang diperoleh KN (0,000) ; KM (0,000) ; P2 dan P3 (0,000). Sedangkan kelompok yang berbeda bermakna terhadap kelompok KM yaitu KP dan P1 (0,000) dengan kelompok P2 dan P3 tidak terdapat perbedaan yang bermakna.

Penurunan kadar glukosa darah tikus diduga karena kandungan senyawa bioaktif didalam ekstrak

etanol batang kesum (*Polygonum minus* Huds.), dari hasil skrining fitokimia ekstrak batang kesum mengandung flavonoid, alkaloid, tanin dan saponin sebagai senyawa antioksidan alami (Sukandiarsyah, *et al.*, 2025), dan beberapa senyawa hasil GC-MS diatas yaitu Urs-12-en-28-al yang mirip ursolic acid, namun hal ini masih perlu dikaji lebih jauh.

Senyawa flavonoid sebagai antioksidan alami bekerja dengan menekan pembentukan spesies oksigen reaktif (ROS), menetralkan ROS yang telah terbentuk, serta mengatur dan memperkuat sistem pertahanan antioksidan tubuh (Widiasriani *et al.*, 2024; Udayani *et al.*, 2024). Kandungan flavonoid berperan dalam meningkatkan penyerapan glukosa pada jaringan perifer serta merangsang sekresi insulin melalui modulasi mekanisme pleiotropik (Nguyen *et al.*, 2021; Udayani *et al.*, 2024).

Mekanisme pleiotropik ini menstimulasi pelepasan glucagon-like peptide-1 (GLP-1), yang menghambat sintesis glukosa melalui aktivasi reseptor GLP-1 serta meningkatkan fungsi Pulau Langerhans (Naomi *et al.*, 2021; Udayani *et al.*, 2024). Akibatnya, terjadi peningkatan sekresi insulin, penurunan sekresi glukagon, serta penurunan proses inflamasi pada Pulau Langerhans (Apriani *et al.*, 2023; Udayani *et al.*, 2024).

Tanin merupakan senyawa dengan aktivitas antioksidan yang tinggi dan berpotensi memperbaiki kondisi stres oksidatif patologis yang terjadi pada diabetes. Mekanisme kerja tanin melibatkan penghambatan enzim α -glukosidase di usus, yang berfungsi menguraikan disakarida menjadi glukosa, sehingga dapat menurunkan laju peningkatan kadar glukosa darah. Selain itu, tanin juga diketahui mampu menginduksi regenerasi sel β pankreas, yang berpengaruh terhadap peningkatan aktivitas insulin melalui modulasi fungsi sel adiposa (Fatmawati *et al.*, 2021; Udayani *et al.*, 2024).

Saponin merupakan senyawa glikosida triterpenoid atau steroid yang memiliki aktivitas antidiabetik melalui berbagai mekanisme fisiologis. Senyawa ini dapat menghambat enzim α -glukosidase dan α -amilase di saluran pencernaan, sehingga memperlambat penyerapan glukosa dan menekan lonjakan kadar glukosa postprandial (Nafiu and Ashafa, 2017). Pada tingkat hati, saponin berfungsi menekan glukoneogenesis dan meningkatkan sintesis glikogen, sehingga membantu menurunkan kadar glukosa darah puasa (Chen *et al.*, 2022).

Aktivitas antioksidan saponin turut melindungi sel β pankreas dari stres oksidatif dan memperbaiki fungsi metabolik melalui modulasi adipokina dan metabolisme lipid (Luo *et al.*, 2020). Dengan demikian, saponin bekerja secara sinergis melalui penghambatan enzim pencernaan, peningkatan sekresi serta kerja insulin, dan perlindungan seluler dalam menurunkan kadar glukosa darah.

Alkaloid berkontribusi dalam regenerasi sel β yang mengalami kerusakan sebagian melalui berbagai mekanisme, salah satunya dengan meningkatkan aktivitas enzim katalase yang menguraikan hidrogen peroksida

menjadi air dan oksigen, sehingga sel terlindungi dari stres oksidatif. Aktivitas antioksidannya juga mendukung pembelahan sel (mitosis) dan memulihkan kondisi sel β ke keadaan normal (Safani *et al.*, 2019; Pay, Watuguly and Wael, 2022; Udayani *et al.*, 2024).

Senyawa Urs-12-en-28-al termasuk senyawa triterpenoid hasil identifikasi GC-MS, merupakan turunan dari asam ursolat, menunjukkan potensi sebagai agen antidiabetik melalui beberapa mekanisme molekuler. Salah satu mekanisme utamanya adalah penghambatan enzim glikogen fosforilase (GP), yang berperan dalam proses glikogenolisis di hati. Modifikasi struktural pada posisi C-2 dan C-3 dari kerangka ursane meningkatkan aktivitas penghambatan GP, yang berkontribusi pada penurunan produksi glukosa endogen dan pengendalian kadar glukosa darah.

Selain itu, turunan asam ursolat seperti 2 α -hidroksiurs-12-en-28-oat juga menunjukkan aktivitas penghambatan GP yang signifikan, dengan nilai IC₅₀ yang lebih rendah dibandingkan dengan senyawa induknya, asam ursolat (Obloh *et al.*, 2021). Meskipun demikian, penelitian lebih lanjut diperlukan untuk memahami potensi terapeutik dan bioavailabilitas senyawa ini dalam konteks pengelolaan diabetes.

Profil Darah Tikus

Pemeriksaan profil darah dilakukan pada hari ke-15 setelah pemberian ekstrak batang kesum (*Polygonum minus* Huds.). Sampel yang digunakan adalah *wholeblood* tikus wistar dan pengukuran dilakukan menggunakan *Hematology Analyzer* dengan prinsip impedansi & fotometri.

Tabel 4. Rata-Rata Hasil Pemeriksaan Profil Darah

No.	Kelompok Perlakuan	Leukosit (10 ³ / μ L)	Eritrosit (10 ⁶ / μ L)	Hemoglobin (g/dl)	Hematokrit (%)	Trombosit (10 ³ / μ L)
1	KN	7,39	7,53	13,63	44,20	686,5
2	K-	18,28	4,07	10,12	30,73	1108,66
3	K+	6,90	6,85	14,09	41,38	721,66
4	P1	14,77	4,87	10,87	31,20	1087,33
5	P2	13,01	4,93	11,14	31,87	962,5
6	P3	9,82	5,98	11,31	33,42	883,66

Hasil uji menggunakan One Way ANOVA menunjukkan nilai p-value ($p \leq 0,05$) pada profil darah yaitu leukosit (0,000), eritrosit (0,000), hemoglobin (0,000), hematokrit (0,000) dan trombosit (0,000) maka terdapat perbedaan antar kelompok terhadap pemeriksaan profil darah kadar pada tikus wistar.

Dari data pada Tabel 4. Kita dapat mengetahui bahwa pada kelompok (K-) yang diberikan STZ mengalami peningkatan pada nilai leukosit yaitu 18,28x10³/ μ L dari kelompok KN 7,39x10³/ μ L dan trombosit 1108,66x10³/ μ L dari kelompok KN 686,5x10³/ μ L. Sedangkan pada kelompok (K+), P1, P2 dan P3 nilai leukosit dan trombosit mengalami penurunan, hal ini

menandakan adanya perbaikan, akibat dilakukan terapi dengan menggunakan metformin dan variasi konsentrasi ekstrak etanol batang kesum (*Polygonum minus* Huds.).

Hasil analisis uji Post Hoc pada pemeriksaan leukosit diperoleh kelompok perlakuan (K-) berbeda bermakna pada semua kelompok perlakuan ($p \leq 0,05$). Sedangkan, pada kelompok (K+) yang berbeda bermakna dengan kelompok (K-), P1 dan P2 ($p \leq 0,05$). Hal ini menandakan bahwa sudah terjadi perbaikan karena kelompok (K+) tidak berbeda bermakna dengan kelompok KN dan P3. Penelitian ini sejalan dengan penelitian sebelumnya dimana

tikus hiperglikemia mengalami peningkatan nilai leukosit dan trombosit (Febriani *et al.*, 2023).

Peningkatan jumlah leukosit menjadi indikator adanya inflamasi. Diabetes melitus dapat menyebabkan malnutrisi imun akibat kadar glukosa darah yang tinggi dan tidak terkontrol dalam jangka panjang. Kondisi ini mengganggu fungsi fagositosis sel leukosit, sehingga meningkatkan kerentanan penderita terhadap berbagai infeksi yang dapat memicu peradangan (Handayani, Dianita and Yuantari, 2022). Peningkatan kadar glukosa darah memicu stres oksidatif dan pembentukan advanced glycation end products (AGEs) yang menstimulasi pelepasan sitokin proinflamasi seperti tumor necrosis factor-alpha (TNF- α), interleukin-1 beta (IL-1 β), dan interleukin-6 (IL-6). Aktivasi jalur inflamasi ini kemudian mendorong proliferasi dan mobilisasi leukosit dari sumsum tulang ke sirkulasi perifer, sehingga menghasilkan kondisi leukositosis terutama pada fraksi neutrofil dan monosit (Yakhchalian *et al.*, 2018).

Nilai trombosit pada kelompok (K-) tidak berbeda nyata dengan kelompok perlakuan P1 dan kelompok (K+) tidak berbeda nyata hanya pada kelompok perlakuan KN. Hal tersebut menandakan perubahan yang terjadi belum signifikan namun sudah mulai terlihat adanya perbaikan. Stres oksidatif yang terjadi pada kondisi diabetes melitus berperan dalam meningkatkan aktivasi trombosit, yang berfungsi sebagai sumbat primer dalam mekanisme hemostasis. Peningkatan aktivitas sistem koagulasi tersebut dapat menyebabkan hiperkoagulabilitas darah, sehingga berpotensi menimbulkan komplikasi kardiovaskular (Kartikasari *et al.*, 2019). Trombosit dari pasien dengan diabetes melitus tipe 2 memiliki reaktivitas dan aktivasi dasar percepatan proses trombopoiesis, peningkatan laju pergantian trombosit, serta penurunan masa hidup trombosit. Hiperglikemia yang berlangsung terus-menerus memicu serangkaian perubahan saling terkait yang berpotensi menimbulkan disfungsi endotel serta komplikasi vaskular (Shilpi and Potekar, 2018; Febriani *et al.*, 2023).

Kondisi ini berkontribusi terhadap perubahan morfologi trombosit yang menjadi lebih besar, lebih reaktif, dan memiliki potensi trombogenik yang tinggi. Selain itu, hal ini juga menimbulkan kondisi protrombotik yang ditandai oleh peningkatan sensitivitas trombosit, gangguan proses koagulasi, serta berkurangnya aktivitas fibrinolisis. Hiperglikemia dan resistensi insulin menyebabkan perubahan jumlah dan aktivasi trombosit, serta modifikasi kualitatif dan/atau

kuantitatif faktor koagulasi dan fibrinolitik, yang mengakibatkan pembentukan bekuan darah yang resisten terhadap fibrinolisis pada pasien diabetes (Li *et al.*, 2021).

Kelompok (K-) mengalami penurunan pada nilai eritrosit yaitu $4,07 \times 10^6/\mu\text{L}$ dari kelompok KN $7,53 \times 10^6/\mu\text{L}$, hemoglobin dari 13,63 g/dl menjadi 10,12 g/dl dan hematokrit 44,20% menjadi 30,73%. Namun, pada kelompok (K+), P1, P2 dan P3 mengalami peningkatan. Hal tersebut dikarenakan adanya pemberian terapi pada kelompok (K+) yaitu dengan metformin sedangkan pada P1, P2, dan P3 menggunakan variasi konsentrasi ekstrak etanol batang kesum (*Polygonum minus* Huds.).

Penelitian ini sejalan dengan penelitian sebelumnya bahwa mengalami penurunan nilai hematokrit, hemoglobin, dan eritrosit dibandingkan kelompok kontrol sehat, yang menunjukkan terjadinya anemia akibat hiperglikemia kronis (Konsue, Picheansoonthon and Talubmook, 2017; Ali *et al.*, 2019). Jumlah eritrosit, hematokrit dan nilai hemoglobin tidak berbeda nyata dengan P1 dan P2 pada kelompok (K-) sehingga diketahui bahwa pada pemberian konsentrasi ekstrak 25 mg/200g dan 50 mg/200g belum memberikan perbaikan yang signifikan, namun tidak dengan konsentrasi 100mg/200g. Karena kelompok P3 tidak berbeda nyata dengan kelompok (K+) yang diberikan terapi dengan metformin.

Pada tikus diabetes, jumlah sel darah merah (eritrosit) ditemukan menurun, yang disebabkan oleh glikosilasi non-enzimatik pada protein membran eritrosit yang berhubungan langsung dengan kondisi hiperglikemia. Kadar glukosa yang tinggi menyebabkan terbentuknya produk-produk toksik yang dapat menghambat produksi sel darah merah di sumsum tulang (Abbas *et al.*, 2017), serta memengaruhi bentuk eritrosit sehingga mengakibatkan anemia dan penurunan produksi hemoglobin, yang pada akhirnya mengganggu kemampuan eritrosit untuk mengalir dengan baik di dalam pembuluh darah.

Oksidasi protein membran eritrosit yang terglykasi secara abnormal akibat hiperglikemia juga menghasilkan peroksida lipid, yang menyebabkan peningkatan kekakuan membran, penurunan deformabilitas sel, penurunan umur eritrosit, berkurangnya fluiditas lipid, serta meningkatkan laju hemolisis. Oleh karena itu, hal ini menjadi salah satu alasan kuat mengapa penderita diabetes sering mengalami anemia (Jaman *et al.*, 2017, 2018). Kondisi anemia tersebut dapat menyebabkan gangguan penyembuhan luka dan meningkatkan risiko penyakit makrovaskular (Hajam *et al.*, 2020).

Selain jumlah eritrosit dan hemoglobin, hematokrit juga menunjukkan penurunan. Hematokrit adalah bagian sel eritrosit dan hemoglobin, tetapi berdasarkan volume darah secara keseluruhan (Aiba *et al.*, 2016). Pada kondisi hiperglikemia yang diinduksi oleh streptozotocin (STZ), penurunan hematokrit ini disebabkan oleh stres oksidatif, yang memicu kerusakan membran eritrosit, meningkatkan laju hemolisis, serta menghambat eritropoiesis akibat disfungsi ginjal dan penurunan produksi eritropoietin. Secara keseluruhan, hasil-hasil tersebut menunjukkan bahwa hiperglikemia kronis berdampak negatif terhadap komponen seluler darah, khususnya eritrosit, sehingga menurunkan kapasitas pengangkutan oksigen dan meningkatkan risiko komplikasi hematologis pada model diabetes eksperimental (Ali *et al.*, 2019).

Hiperglikemia kronis pada tikus yang diinduksi diabetes meningkatkan produksi radikal bebas dan stres oksidatif, yang merusak membran eritrosit, trombosit, dan leukosit, sehingga menurunkan jumlah sel darah merah (RBC), hemoglobin (Hb), hematokrit (Hct), dan mengganggu fungsi trombosit. Pemberian senyawa bioaktif seperti flavonoid, tannin, alkaloid, dan triterpenoid dapat memperbaiki profil hematologi melalui mekanisme antioksidan dan antiinflamasi. Flavonoid, seperti quercetin, meningkatkan aktivitas enzim antioksidan endogen (SOD, CAT, GPx) dan menurunkan malondialdehid (MDA), sehingga melindungi membran sel dari peroksidasi lipid (Rahmani *et al.*, 2023). Tanin membentuk kompleks dengan protein membran dan mengikat ion logam transisi, mengurangi kerusakan oksidatif pada eritrosit (E. Akpotu *et al.*, 2024).

Alkaloid memiliki efek serupa dengan menurunkan MDA dan meningkatkan aktivitas

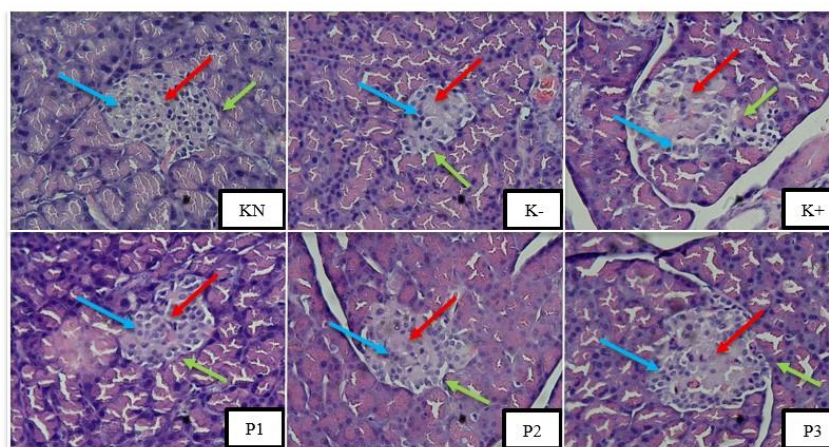
enzim antioksidan, sekaligus menekan peradangan vaskular (E. Akpotu *et al.*, 2024). Sementara itu, triterpenoid menekan peradangan dan meningkatkan kapasitas antioksidan seluler, sehingga menormalkan jumlah trombosit dan leukosit (Idris *et al.*, 2022). Kombinasi mekanisme ini secara sinergis memperbaiki profil hematologi tikus hiperglikemia dengan meningkatkan RBC, Hb, Hct, serta menstabilkan fungsi trombosit dan leukosit, sehingga menurunkan dampak kerusakan oksidatif akibat diabetes.

Histopatologi Pankreas

Analisis histopatologis pankreas tikus dilakukan menggunakan teknik pewarnaan Hematoxylin-Eosin (HE). Metode ini memanfaatkan dua jenis zat pewarna, yaitu hematoxylin dan eosin, yang secara luas digunakan dalam pemeriksaan jaringan untuk meningkatkan kontras struktur seluler di bawah mikroskop.

Prinsip utama pewarnaan HE adalah interaksi antara sifat kimiawi komponen seluler dan zat pewarna. Komponen bersifat asam, seperti inti sel, akan berikatan dengan pewarna basa (hematoksilin) sehingga tampak berwarna biru keunguan, sedangkan komponen bersifat basa, seperti sitoplasma, akan menyerap pewarna asam (eosin) dan berwarna merah muda. Preparat histologis kemudian diamati menggunakan mikroskop cahaya dengan perbesaran 400× (Nuralifah *et al.*, 2022).

Secara histopatologis, pankreas tikus model diabetes melitus memperlihatkan perubahan morfologi jaringan yang berbeda secara nyata dibandingkan dengan pankreas tikus normal, yang dapat diamati melalui susunan sel endokrin serta diameter dan luas pulau Langerhans (Butar-Butar *et al.*, 2022).



Gambar 3. Histologi Pankreas Tiap Kelompok (Perbesaran 400x)

Keterangan : (KN) Kontrol Normal, (K-) Kontrol Negatif, (K+) Kontrol Metformin, (P1) ekstrak batang kesum 25 mg/200g BB, (P2) ekstrak batang kesum 50 mg/200g BB, (P3) ekstrak batang kesum 100 mg/200g BB, : pulau langerhans, : sel endokrin, : sel asinar

Struktur histologis pankreas tikus pada masing-masing kelompok menunjukkan perbedaan yang signifikan, terutama pada bagian pulau Langerhans. Pada kelompok kontrol normal (KN), pulau Langerhans tampak memiliki ukuran dan luas area yang relatif besar. Batas antara pulau Langerhans dengan sel-sel asinar terlihat jelas melalui hasil pewarnaan Hematoxylin-Eosin (HE). Secara histologis, gambaran jaringan pankreas pada kelompok kontrol normal (KN) menunjukkan kondisi yang hampir sama dengan penelitian sebelumnya oleh Yaturramadhan (2019) dan Butar-Butar *et al.*, (2022), pada kelompok normal terlihat bahwa sel-sel endokrin yang terdapat di pulau Langerhans tersusun secara merata dan teratur. Inti sel tampak jelas berwarna ungu dan tidak menunjukkan adanya nekrosis atau edema pada inti sel.

Pemeriksaan histologi pankreas tikus pada kelompok kontrol negatif (K-) menunjukkan perubahan morfologis berupa penurunan jumlah sel endokrin di pulau Langerhans. Batas antara pulau Langerhans dan jaringan asinar mulai relatif tidak terlihat, ukuran pulau Langerhans tampak menyusut jika dibandingkan dengan kelompok kontrol normal (KN) dan adanya kerusakan berupa nekrosis dan degenerasi pada pulau Langerhans sejalan dengan penelitian oleh Ilyas *et al.*, (2024) dimana sel pada pulau langerhans dan sel endokrin masih mengalami nekrosis yang ditandai dengan adanya ruang kosong pada pulau langerhans dan sel endokrin yang mengalami degenerasi serta susunan sel-sel endokrinnya yang tidak rapat. Fenomena ini berkaitan dengan perlakuan induksi streptozotocin pada kelompok kontrol negatif (K-), yang berfungsi untuk menimbulkan kondisi hiperglikemia melalui kerusakan selektif sel β pada pulau Langerhans.

Pada pemeriksaan histologis pankreas kelompok kontrol metformin (K+), batas antara pulau Langerhans dan jaringan asinar masih tampak jelas dan terdefinisi dengan baik. Pulau Langerhans menunjukkan ukuran yang relatif lebih besar dibandingkan dengan kelompok kontrol negatif (K-). Secara farmakologis, metformin bekerja dengan meningkatkan sensitivitas insulin serta memperbaiki pemanfaatan glukosa di jaringan perifer, sehingga efek utamanya berfokus pada penurunan kadar glukosa darah (Yanti, Dewi and Jawi, 2019).

Namun demikian, pengaruh metformin terhadap regenerasi atau perbaikan struktural jaringan pankreas terbatas, yang ditunjukkan dengan masih ditemukannya area nekrosis pada sel-sel di pulau Langerhans. Penelitian ini sejalan dengan

penelitian Butar-Butar *et al.*, (2022) mekanisme kerja metformin terutama memengaruhi penurunan kadar glukosa darah di perifer, namun pada pemeriksaan histologi pankreas masih terlihat adanya nekrosis.

Pada pengamatan histologis pankreas kelompok perlakuan dengan dosis 25 mg/200g BB (P1), 50 mg/200g BB (P2), dan 100 mg/200g BB (P3), terlihat adanya peningkatan luas serta diameter pulau Langerhans dibandingkan dengan kelompok kontrol. Peningkatan tersebut lebih nyata pada kelompok P2 dan P3 dibandingkan dengan kelompok P1. Pembesaran luas dan diameter pulau Langerhans pada kelompok perlakuan diduga berkaitan dengan adanya respon positif terhadap kandungan senyawa metabolit sekunder dalam ekstrak batang kesum (*Polygonum minus* Huds.), seperti alkaloid, flavonoid, tanin dan triterpenoid.

Senyawa alkaloid diketahui mampu merangsang proses regenerasi sel β pankreas yang mengalami kerusakan akibat induksi streptozotocin (Yanti, Dewi and Jawi, 2019). Selain itu, senyawa flavonoid juga berperan sebagai antioksidan yang dapat mengurangi stres oksidatif, sehingga menekan terjadinya nekrosis sel akibat paparan streptozotocin yang menginduksi kondisi hiperglikemia (Hermawati *et al.*, 2020). Flavonoid memiliki kemampuan untuk meregenerasi sel di pulau Langerhans, memberikan efek hipoglikemik melalui stimulasi sel β pankreas, serta berperan penting dalam perbaikan pulau Langerhans yang rusak akibat paparan senyawa ROS (*Reactive Oxygen Species*) (Wilujeng *et al.*, 2023).

Senyawa lain yang terdapat dalam batang kesum (*Polygonum minus* Huds), yaitu tanin, juga berperan dalam memperbaiki kondisi diabetes melalui beberapa mekanisme. Tanin diketahui dapat menekan ketersediaan nutrisi dengan cara menghambat penyerapan glukosa di saluran usus, sekaligus merangsang proses regenerasi sel β pankreas. Efek tersebut berdampak pada peningkatan aktivitas sel adiposa dalam merespons kerja insulin, sehingga dapat memperbaiki sensitivitas insulin dan menurunkan kadar glukosa darah (Butar-Butar *et al.*, 2022).

Senyawa triterpenoid yang bersifat sebagai antioksidan dapat menghambat pemicu munculnya radikal bebas (ROS) pada penderita diabetes mellitus dengan cara memperbaiki sel β di pulau Langerhans. Hal ini berfungsi untuk melindungi sel pankreas dari kerusakan akibat radikal bebas, sehingga produksi insulin tetap berlangsung dan kadar glukosa darah dapat diturunkan. (Haryanto *et al.*, 2023).

KESIMPULAN

Analisis GC-MS Ekstrak etanol batang kesum (*Polygonum minus* Huds.) menunjukkan adanya senyawa Cyclopentadecanone; Cyclopropanetetradecanoic acid ; Hexadecanoic acid (Palmitic acid) dan urs-12-en-28-al yang memiliki aktivitas biologis, berdasarkan senyawa tersebut yang diduga sebagai antihiperqlikemia adalah urs-12-en-28-al, hal tersebut dapat dilihat dari penurunan kadar glukosa darah walaupun tidak signifikan, jumlah leukosit dan trombosit, peningkatan jumlah eritrosit, nilai hemoglobin dan hematokrit darah. Selain itu, pemeriksaan histopatologi pankreas menunjukkan perbaikan pada sel-sel pulau Langerhans, terlihat dari regenerasi morfologi sel endokrin dan peningkatan diameter pulau Langerhans di seluruh kelompok perlakuan. Namun, masih diperlukan kajian lebih lanjut. Dosis yang paling efektif adalah 100 mg/200 g BB, yang pada beberapa parameter menunjukkan hasil hampir mendekati kelompok kontrol positif metformin.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Direktorat Penelitian dan Pengabdian kepada Masyarakat (DPPM), Direktorat Jenderal Riset dan Pengembangan, Kementerian Pendidikan Tinggi, Sains, dan Teknologi Republik Indonesia melalui Program Bantuan Operasional Perguruan Tinggi Negeri (BOPTN) Penelitian Batch II atas dukungan pendanaan penelitian ini pada Tahun Anggaran 2025. Selain itu, penulis juga berterima kasih kepada semua pihak yang telah memberikan *support* sehingga penelitian ini bisa diselesaikan, khususnya kepada Politeknik 'Aisyiyah Pontianak yang telah mengizinkan dan memberikan dukungan penuh dalam pelaksanaan penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

Abbas, M. *et al.*. 2017. "Haematological evaluation of sodium fluoride toxicity in oryctolagus cuniculus," *Toxicology Reports*, 4(July), pp. 450–454. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.toxrep.2017.07.002>.

Abraham, I. and Supriyati, Y. 2022. Desain Kuasi Eksperimen Dalam Pendidikan: Literatur. 8(3), pp. 2476–2482. Available at: <https://doi.org/10.36312/jime.v8i3.3800/http>.

Ahmad, R. *et al.* 2018. Polygonumins A, a newly isolated compound from the stem of *Polygonum minus* Huds with potential medicinal activities. *Scientific Reports*, 8(1), pp. 1–15. Available at: <https://doi.org/10.1038/s41598-018-22485-5>.

Aiba, S. *et al.* 2016. Gambaran Nilai Hematologi Tikus

Putih Betina Dara pada Pemberian Tombong Kelapa. *Acta VETERINARIA Indonesiana*, 4(2), pp. 74–81. Available at: <https://doi.org/10.29244/avi.4.2.74-81>.

- Ali, A. *et al.* 2019. Effects of Diabetogenic Agent Streptozotocin on Hematological Parameters of Wistar Albino Rats 'An Experimental Study. *Journal of Advances in Medicine and Medical Research*, 30(5), pp. 1–8. Available at: <https://doi.org/10.9734/jammr/2019/v30i530194>.
- Alifiah, S.R., Suhariyadi, S. and Diah, W.E. 2021. Perbedaan Indeks Eritrosit Sebelum Dan Sesudah Pemberian Suplemen Spirulina Platensis Pada Penderita Diabetes Melitus Tipe 2 Di Puskesmas Waru Sidoarjo. *Analisis Kesehatan Sains*, 10(1).
- Apriani, R., Kamaluddin, A.M.T. and Saleh, I. 2023. Mekanisme Aksi Kuesetin dan Sensitizer Insulin Terhadap Peningkatan Sensitivitas Insulin. *Oceana Biomedicina Journal*, 6(2).
- Widiasriani A, P. 2024. Artikel Review: Peran Antioksidan Flavonoid dalam Menghambat Radikal Bebas. *Journal Syifa Sciences and Clinical Research*, 6(2), pp. 188–197. Available at: <https://doi.org/10.37311/jsscr.v6i2.27055>.
- Bhat, R.A. *et al.* 2016. Effect of ursolic acid in attenuating chronic constriction injury-induced neuropathic pain in rats, *Fundamental and Clinical Pharmacology*. Available at: <https://doi.org/10.1111/fcp.12223>.
- Butar-Butar, T.N. *et al.* 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), p. 5. Available at: <https://doi.org/10.30821/kfl:jibt.v6i1.10866>.
- Chen, Z. *et al.* 2022. Polygonatum sibiricum saponin Exerts Beneficial Hypoglycemic Effects in Type 2 Diabetes Mice by Improving Hepatic Insulin Resistance and Glycogen Synthesis-Related Proteins. *Nutrients*, 14(24). Available at: <https://doi.org/10.3390/nu14245222>.
- Christapher, P. *et al.* 2015. Review on polygonum minus. Huds, a commonly used food additive in Southeast Asia. *Pharmacognosy Research*, 7(1), pp. 1–6. Available at: <https://doi.org/10.4103/0974-8490.147125>.
- Cooppan, R. 2016. Rationale and Goals for Glucose Control in Diabetes Mellitus and Glucose Monitoring. *Type 2 Diabetes: Principles and Practice, Second Edition*, 10, pp. 27–44. Available at: <https://doi.org/10.3109/9780849379581-6>.
- Ervando, H. *et al.* 2019. Efek Ekstrak Etanol Daun

- Kesum (*Polygonum minus* Huds.) terhadap Jumlah Neutro l, Monosit, dan Limfosit Tikus Putih Jantan Galur Wistar yang Diinduksi Karagenin. *Cermin Dunia Kedokteran*, 46(6), pp. 423–426.
- Fadillah, U.F., Hambali, E. and Muslich, M. 2020. Identifikasi Senyawa Aktif Ekstrak Daun Pulutan (*Urena lobata* L) dengan GC-MS. *Jurnal Sains dan Kesehatan*, 2(3), pp. 217–221. Available at: <https://doi.org/10.25026/jsk.v2i3.155>.
- Fatmawati et al. 2021. Uji Aktivitas Penghambatan Enzim α -glucosidase Ekstrak Air dan Ekstrak Etanol Kayu Kuning (*Arcangelisia flava*) Abstrak ditandai dengan peningkatan kadar glukosa asetat daun kayu kuning mempunyai aktifitas yang menggunakan kayu kuning ini dengan FMIPA U," *Kedokteran Dan Kesehatan*, 8(1).
- Febriani, H. et al. 2023. Pengaruh Pemberian Beberapa Jenis Yogurt Komersial Terhadap Jumlah Profil Darah Tikus (*Rattus norvegicus*) Yang Diinduksi Diabetes Melitus. *Bioscientist : Jurnal Ilmiah Biologi*. Volume 11, Issue 2, December 2023; Page, 1724-1733," 11(2), pp. 1724–1733.
- Hajam, Y.A. et al. 2020. \Combined administration of exogenous melatonin and insulin ameliorates streptozotocin induced toxic alteration on hematological parameters in diabetic male Wistar rats," *Toxicology Reports*, 7(January), pp. 353–359. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.toxrep.2020.01.020>.
- Hamid, A.A. et al. (2020). Antioxidative and anti-inflammatory activities of *Polygonum minus*: A review of literature. *Reviews in Cardiovascular Medicine*, 21(2), pp. 275–288. Available at: <https://doi.org/10.31083/J.RCM.2020.02.50>.
- Handayani, E.S., Dianita, F.J. and Yuantari, R.Y. 2022. Pengaruh Durasi DM Tipe 2 Terhadap Angka Leukosit dan Hitung Jenis Leukosit Pada Tikus Wistar Pasca Bilateral Common Carotid Artery Occlusion (BCCAO). *Smart Medical Journal*, 5(1), p. 29. Available at: <https://doi.org/10.13057/smj.v5i1.42787>.
- Harahap, A.M. and Priawan, I. 2024. Identifikasi Senyawa Bioaktif Ekstrak Etanol Kulit Melinjo (*Gnetum gnemon*) Dengan Metode GC-MS. *Forte Journal*, 4(2), pp. 421–426. Available at: <https://doi.org/10.51771/fj.v4i2.948>.
- Haryanto, H. et al. 2023. Potential of Therapeutic *Curculigo latifolia* Extracts on Alloxan-induced Diabetes in a Male *Mus musculus*. *Biosaintifika*, 15(3), pp. 370–377. Available at: <https://doi.org/10.15294/biosaintifika.v15i3.40498>.
- Hasanah, N.F., Pringgenies, D. and Wulandari, S.Y. 2012. "Karakterisasi Metabolit Sekunder Bakteri Symbion Gastropoda *Conus miles* dengan Metode GC-MS Sebagai Antibakteri MDR (*Multi Drug Resistant*)," *Journal Of Marine Research*, 141(3569), pp. 548–549. Available at: <https://ejournal3.undip.ac.id/index.php/jmr/article/view/2038>.
- Hermawati, C.M., Sitaswi, A.J. and Jannah, S.N. 2020. Studi histologi pankreas tikus putih (*Rattus norvegicus* L.) setelah pemberian cuka dari kulit nanas (*Ananas comosus* L. Merr). *Jurnal Pro-Life*, 7(1), pp. 61–70.
- Idris, M. et al. 2022. Antidiabetic, cytotoxic and antioxidant activities of *Rhodomyrtus tomentosa* leaf extracts. *RSC Advances*, 12(39), pp. 25697–25710. Available at: <https://doi.org/10.1039/d2ra03944c>.
- Ilyas, M.Y. et al. 2024. Profil Histologi Pankreas pada Kemanjuran Ekstrak Purifikasi Batang Galing terhadap Diabetes yang Diinduksi Streptozotocin pada Tikus Model Diabetes IKN : *Jurnal Informatika dan Kesehatan*. *IKN : Jurnal Informatika dan Kesehatan*, 1(2), pp. 98–106.
- Ilyas Y, M. et al. 2024. Evaluasi Morfologi Organ Pankreas Tikus Wistar Model Diabetes Melitus oleh Ekstrak Purifikasi Daun Galing (*Cayratia trifolia* L. Domin) Sebagai Antidiabetes. *Jurnal Mandala Pharmacoon Indonesia*, 10(1), pp. 280–289. Available at: <https://doi.org/10.35311/jmpi.v10i1.518>.
- Jaman, M.S. et al. 2018. Diabetes and red blood cell parameters," *Annals of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2, pp. 001–009.
- Jaman, S. et al. 2017. Association of Mean Platelet Volume and Platelet Distribution Width with Hba1c-Journal of endocrinology and Diabetes." September.
- Kartikasari, D., Rahman, R I., Ridha, A.2022. Uji Fitokimia Pada Daun Kesum (*Polygonum minus* Huds.) Dari Kalimantan Barat," *Jurnal Insan Farmasi Indonesia*, 5(1), pp. 35–42. Available at: <https://doi.org/10.36387/jifi.v5i1.912>.
- Kartikasari, D.M., Indahyani, D.E. and Praharani, D. 2019. Jumlah trombosit pada mencit diabetes setelah pemberian ekstrak rumput laut merah (*Rhodophyceae*). *Pustaka Kesehatan*, 7(3), pp. 171–176.
- Kesuma, Ramadani, L, Mayasari, U. and Nasution, Amelia, R 2020. Effect of Ethanol Extract of Coffee Epiphyte Leaves (*Scurrula ferruginea*

- (Roxb. Ex Jack) Danser) against Blood Profile of Male White Rats (*Rattus norvegicus* L.) Induced Alloxan," *Spizaetus : Jurnal Biologi dan Pendidikan Biologi*, 1(1), pp. 21–26. Available at: <http://spizaetus.nusanipa.ac.id/index.php/spizaetus/article/view/4/4>.
- Konsue, A., Picheansoonthon, C. and Talubmook, C. 2017. Fasting blood glucose levels and hematological values in normal and streptozotocin-induced diabetic rats of mimosa pudica L. extracts," *Pharmacognosy Journal*, 9(3), pp. 315–322. Available at: <https://doi.org/10.5530/pj.2017.3.54>.
- Lamoia, T.E. and Shulman, G.I. 2021. Cellular and Molecular Mechanisms of Metformin Action. *Endocrine Reviews*, 42(1), pp. 77–96. Available at: <https://doi.org/10.1210/endrev/bnaa023>.
- Li, X. *et al.* 2021. Effects of hyperglycemia and diabetes mellitus on coagulation and hemostasis. *Journal of Clinical Medicine*, 10(11). Available at: <https://doi.org/10.3390/jcm10112419>.
- Liu, P., Li, W. and Liu, X. 2022. A novel synthesis method of cyclopentadecanone and cyclopentadecanolide from vegetable oil. *BMC Chemistry*, 16(1), pp. 1–6. Available at: <https://doi.org/10.1186/s13065-022-00840-y>.
- Luo, Z. *et al.* 2020. A review of saponin intervention in metabolic syndrome suggests further study on intestinal microbiota. *Pharmacological Research*, 160(June), p. 105088. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2020.105088>.
- Mlala, S. *et al.* 2019. Ursolic Acid and Its Derivatives as Bioactive Agents. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 24(15), pp. 1–25. Available at: <https://doi.org/10.3390/molecules24152751>.
- Mohammed, G.J., Al-Jassani, M.J. and Hameed, I.H. 2016. Anti-bacterial, Antifungal Activity and Chemical Analysis of Punica grantanum (Pomegranate peel) Using GC-MS and FTIR Spectroscopy. *International Journal of Pharmacognosy and Phytochemical Research*, 8(3), pp. 480–494.
- Munjiati, N.E. 2021. Pengaruh Pemberian Streptozotocin Dosis Tunggal terhadap Kadar Glukosa Tikus Wistar (*Rattus norvegicus*). *Meditory : The Journal of Medical Laboratory*, 9(1), pp. 62–67. Available at: <https://doi.org/10.33992/m.v9i1.1330>.
- Nafiu, M.O. and Ashafa, A.O.T. 2017. Antioxidant and Inhibitory Effects of Saponin Extracts from *Dianthus basiticus* Burt Davy on Key Enzymes Implicated in Type 2 Diabetes In vitro," *Pharmacognosy Magazine*, 13(62), pp. 179–188. Available at: <https://doi.org/10.4103/pm.pm>.
- Naomi, R. *et al.* 2021. Potential effects of sweet potato (*Ipomoea batatas*) in hyperglycemia and dyslipidemia—A systematic review in diabetic retinopathy context," *International Journal of Molecular Sciences*, 22(19), pp. 1–21. Available at: <https://doi.org/10.3390/ijms221910816>.
- Nguyen, H.C. *et al.* 2021. Bioactive compounds, antioxidants, and health benefits of sweet potato leaves. *Molecules*, 26(7), pp. 1–13. Available at: <https://doi.org/10.3390/molecules26071820>.
- Nirenjen, S. *et al.* 2023. Exploring the contribution of pro-inflammatory cytokines to impaired wound healing in diabetes. *Frontiers in Immunology*, 14(July), pp. 1–17. Available at: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1216321>.
- Nuralifah, N. *et al.* 2022. Histopathology Of The Pancreatic Organ Of Type 2 Dm Rats Given Ethanol Extract Of Red Gedi Leaves (*Abelmoscus manihot* L. Medik). *Journal Syifa Sciences and Clinical Research*, 4(1), pp. 141–151.
- Oboh, M. *et al.* 2021. Anti-diabetic potential of plant-based pentacyclic triterpene derivatives: Progress made to improve efficacy and bioavailability. *Molecules*, 26(23). Available at: <https://doi.org/10.3390/molecules26237243>.
- Oktariani, E. *et al.* 2024. Novel Finding of Pineapple Peel Extract as Antidiabetic Potential on Rats Induced With Streptozotocin. *JOPS: Journal of Pharmacy and Science*, 7(2), pp. 126–134.
- Pay, C., Watuguly, T.W. and Wael, S. 2022. Potensi Ekstrak Daun Bandotan (*Ageratum conyzoides* L) Sebagai Obat Diabetes Melitus," *BIOPENDIX: Jurnal Biologi, Pendidikan dan Terapan*, 9(1), pp. 89–99.
- Poli, A.R., Katja, D.G. and Aritonang, H.F. 2022. Potensi Antioksidan Ekstrak dari Kulit Biji Matoa (*Pometia pinnata* J. R & G. Forst)," *Program Studi Kimia, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Sam Ratulangi*, Vol. 15. N(1), pp. 25–30.
- Pratiwi, A., Alioes, Y. and Aprilia, D. 2020. Pengaruh Ekstrak Ubi Ungu terhadap Glukosa Darah dan MDA Hepar Tikus Hiperglikemia. *Jurnal Ilmu Kesehatan Indonesia*, 1(2), pp. 117–124.
- Purwaningsih, I., Sapriani, R. and Indrawati, R. 2018. Aktivitas antioksidasi ekstrak metanol daun kesum (*Polygonum minus* Huds.) metode DPPH," *Jurnal Laboratorium Khatulistiwa*, 2(2), pp. 161–165.
- Putri, D.H., Oktavia, S. and Abdilah, N.A. 2023. Uji Biolarvasida Ekstrak Etanol Daun Walang

- (*Etlintera Walang* (Blume) R.M.Sm.) Terhadap Nyamuk *Aedes Aegypti*. *SENTRI: Jurnal Riset Ilmiah*, 2(8), pp. 2971–2981. Available at: <https://doi.org/10.55681/sentri.v2i8.1311>.
- Rahmani, A.H. *et al.* 2023. Quercetin, a Plant Flavonol Attenuates Diabetic Complications, Renal Tissue Damage, Renal Oxidative Stress and Inflammation in Streptozotocin-Induced Diabetic Rats. *Metabolites*, 13(1). Available at: <https://doi.org/10.3390/metabo13010130>.
- Safani, E.E. *et al.* 2019. Potensi Ekstrak Daun Bandotan (*Ageratum conyzoides* L.) Sebagai Spray Untuk Pemulihan Luka Mencit Diabetik Yang Terinfeksi *Staphylococcus aureus*," *Biotropic: The Journal of Tropical Biology*, 3(1), pp. 68–78. Available at: <https://doi.org/10.29080/biotropic.2019.3.1.68-78>.
- Saputra, N.T., Suartha, I.N. and Dharmayudha, A. 2018. Agen diabetagonik streptozotocin untuk membuat tikus putih jantan diabetes mellitus," *Buletin Veteriner Udayana*, 10(2), pp. 116–121.
- Shilpi, K. and Potekar, R.M. 2018. A Study of Platelet Indices in Type 2 Diabetes Mellitus Patients," *Indian Journal of Hematology and Blood Transfusion*, 34(1), pp. 115–120. Available at: <https://doi.org/10.1007/s12288-017-0825-9>.
- Sogandi, G., Darma, W.S.T. and Jannah, R. 2019. Potensi Senyawa Antibakteri dari Ekstrak Akar Manis (*Glycyrrhiza glabra* L) terhadap *Bacillus cereus*, *Jurnal Kimia Sains dan Aplikasi. Chemistry Department, Faculty of Sciences and Mathematics, Diponegoro University*, 22(4), pp. 105–111.
- Srivastava, R., Mukerjee, A. and Verma, A. 2015. GC-MS analysis of phytocomponents in, PET ether fraction of wrightia tinctoria seed," *Pharmacognosy Journal*, 7(4), pp. 249–253. Available at: <https://doi.org/10.5530/pj.2015.4.7>.
- Sukandaryah, F., Ropiqa, M. and Riska, B. 2025. Uji Antioksidan dan Toksisitas Ekstrak Batang *Polygonum Minus* Huds Ginjal Tikus Wistar. *ARTERI: Jurnal Ilmu Kesehatan*, 6(2), pp. 104–113.
- Udayani, N.N.W. *et al.* 2024. Uji Aktivitas Antidiabetes Granul Daun Ubi Jalar (*Ipomoea Batatas*) Pada Tikus Putih Yang Di Induksi Streptozotocin. *Forum Publikasi Ilmiah Indonesia*, pp. 57–62.
- Utama, J.A. *et al.* 2025. Gambaran Histologi Pankreas Tikus Wistar yang diberi Ekstrak Daun Kelor (*Moringa Oleifera*) setelah diinduksi Aloksan. 6(02), pp. 212–222.
- Vikram, P. *et al.* 2014. A recent review on phytochemical constituents and medicinal properties of kesum (*Polygonum minus* Huds.)," *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*, 4(6), pp. 430–435. Available at: <https://doi.org/10.12980/APJTB.4.2014C1255>.
- Wei, M. 2024. An Overview on Metformin and Mechanism of Action *Journal of Developing Drugs*. 13(1000231), pp. 1–2. Available at: <https://doi.org/10.35841/2329-6631.24.13.231.Citation>.
- Wilujeng, W.P. *et al.* 2023. Pengaruh Pemberian Infusa Albedo Semangka terhadap Perubahan Ukuran Diameter Pulau Langerhans Pankreas Tikus Jantan (*Rattus norvegicus*) Diabetes Mellitus," *Biotropic: The Journal of Tropical Biology*, 7(1), pp. 41–54. Available at: <https://doi.org/10.29080/biotropic.v7i1.1715>.
- Yakhchalian, N. *et al.* 2018. Hematological and Serum Biochemical Analysis of Streptozotocin-Induced Insulin Dependent Diabetes Mellitus in Male Adult Wistar Rats," *bioRxiv*.
- Yanti, E.D., Dewi, N.W.S. and Jawi, I.M. 2019. Kombinasi Ekstrak Sambiloto Dengan Metformin Lebih Baik Dalam Memperbaiki Sel Beta Pulau Langerhans Dari Pada Metformin Tunggal pada Tikus Diabetes. *E-Jurnal Medika*, 8(2), pp. 1–5.
- Yaturramadhan, H. 2019. Pengaruh Ekstrak Umbi Bawang Dayak (*Eleutherine bulbosa* (Mill) Urb) Terhadap Kadar Glukosa Darah, Insulin dan Histopatologi Pankreas Tikus Wistar Diabetes yang Diberikan Diet Tinggi Lemak dan Diinduksi dengan Streptozotocin. Universitas Sumatera Utara.
- Youssef, A.M.M., Maaty, D.A.M. and Al-Saraireh, Y.M. 2023. Phytochemistry and Anticancer Effects of Mangrove (*Rhizophora mucronata* Lam.) Leaves and Stems Extract against Different Cancer Cell Lines," *Pharmaceuticals*, 16(1). Available at: <https://doi.org/10.3390/ph16010004>.