

Uji Toksisitas dan Gambaran Histologi Pankreas Mencit (*Mus musculus*) yang Diberikan Ekstrak Etil Asetat Ranting Puspa (*Schima wallichii*) sebagai Antidiabetes

Lussy Carnellya Fitri¹, Nisa Febrianti¹, Liah Kodariah¹, Nindy Sekar Mayuri², Alfi Rumidatul³

¹ Program Studi D III Teknologi Laboratorium Medis Institut Kesehatan Rajawali

² Program Studi D III Farmasi Politeknik Meta Industri Cikarang

³ Program Studi S I Teknologi Pasca Panen Sekolah Ilmu dan Teknologi Hayati ITB

Abstrak

Diabetes melitus adalah penyakit kronis yang ditandai dengan hiperglikemia akibat gangguan sekresi atau kerja insulin. Tanaman puspa (*Schima wallichii*) berpotensi sebagai antidiabetes alami karena kandungan senyawa bioaktif flavonoid dan tanin. Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi toksisitas ekstrak etil asetat ranting *S. wallichii* serta pengaruhnya terhadap perbaikan histopatologi pankreas pada mencit diabetes. Penelitian eksperimental dengan pre-test dan post-test kelompok kontrol ini menggunakan 20 ekor mencit (*Mus musculus*) yang diinduksi aloksan, dibagi menjadi kelompok kontrol negatif, kontrol positif, dan kelompok perlakuan dengan dosis 98 mg/kgBB dan 196 mg/kgBB. Analisis data berat badan dan kadar gula darah menggunakan uji *One-Way ANOVA*, sedangkan histologi pankreas diamati dengan pewarnaan *Hematoxylin-Eosin* (HE). Uji toksisitas menunjukkan bahwa ekstrak ranting *S. wallichii* memiliki toksisitas rendah; tidak ditemukan kematian hewan uji, namun terlihat respons fisiologis ringan sementara berupa piloereksi (bulu mengembang) dan hiperaktif. Secara histologis, kelompok kontrol positif menunjukkan kerusakan pankreas signifikan berupa nekrosis dan degenerasi sel. Sebaliknya, pemberian ekstrak secara signifikan memperbaiki struktur histologi pankreas dibandingkan kontrol positif ($p < 0,05$), dengan perbaikan optimal dan pengurangan kerusakan sel terbesar terlihat pada dosis 196 mg/kgBB. Ekstrak etil asetat ranting *S. wallichii* relatif aman dan memiliki potensi terapeutik sebagai agen antidiabetes melalui mekanisme perbaikan jaringan pankreas pada mencit yang diinduksi aloksan.

Kata Kunci : Diabetes melitus, histopatologi pankreas, *Schima wallichii*, toksisitas, ekstrak etil asetat

Toxicity Assessment and Histological Examination of the Pancreas in Mice (*Mus musculus*) Treated with Ethyl Acetate Extract from *Schima wallichii* branches as an Antidiabetic Medication

Abstract

Diabetes mellitus is a long-term condition characterized by high blood sugar levels. This can occur if the body does not produce enough insulin or if it cannot use insulin effectively. This study examined the effect of an ethyl acetate extract of *Schima wallichii* on the health of the pancreas in diabetic mice. For the experiment, the mice were made diabetic by administering alloxan. The mice were then split into three groups: one received no treatment, one received standard diabetes treatment, and two received different doses of the plant extract (98 mg and 196 mg per kilogram of body weight). The group that received standard treatment experienced serious pancreatic damage, including cell death and tissue harm. In contrast, the groups that received the plant extract exhibited significantly better pancreatic health compared to the treated group. Those that received the highest dose of 196 mg/kg showed the greatest improvement in pancreatic structure and the least cell damage. These results suggest that ethyl acetate extract from the twigs of *S. wallichii* is safe and could be used to treat diabetes, as it repairs pancreatic damage caused by alloxan in mice.

Keywords: : Diabetes melitus, pancreatic histopathology, *Schima wallichii*, toxicity, ethyl acetate extract

Korespondensi: Alfi Rumidatul, Prodi S I Teknologi Pasca Panen, Sekolah Ilmu dan Teknologi Hayati ITB, Jalan Ganesha No. 10 Bandung, *mobile* 081221508295, *e-mail* alfirumidatul@itb.ac.id

Pendahuluan

Diabetes Melitus (DM) merupakan gangguan metabolismik kronis yang ditandai dengan hiperglikemia akibat kelainan sekresi insulin, kerja insulin, atau keduanya. Prevalensi penyakit ini terus meningkat secara global dan menjadi tantangan kesehatan utama (Kodariah *et al.*, 2022). Di Indonesia, kasus DM menunjukkan angka yang mengkhawatirkan karena sering kali berkaitan dengan gaya hidup dan minimnya kesadaran akan perawatan kesehatan. Hiperglikemia yang tidak terkontrol dapat menyebabkan komplikasi serius karena gangguan metabolisme karbohidrat, lemak, dan protein, di mana glukosa yang seharusnya diubah menjadi energi justru menumpuk dalam darah (Lestari *et al.*, 2021).

Pengelolaan DM umumnya meliputi pengaturan pola makan, aktivitas fisik, dan terapi farmakologi. Namun, penggunaan Obat Hipoglikemik Oral (OHO) sintetik dalam jangka panjang sering kali menimbulkan efek samping yang merugikan, seperti gangguan fungsi ginjal, pencernaan, hingga resistensi obat. Keterbatasan ini mendorong masyarakat untuk kembali memanfaatkan bahan alam sebagai alternatif pengobatan yang dianggap lebih minim efek samping dan terjangkau (Azizah dan Novrianti, 2022).

Salah satu tanaman asli Indonesia yang berpotensi sebagai agen antidiabetes adalah Puspa (*Schima wallichii*). Tanaman ini banyak ditemukan di hutan tropis Sumatera dan Kalimantan dan secara empiris telah dimanfaatkan untuk berbagai masalah kesehatan. Potensi farmakologis *S. wallichii* terletak pada kandungan metabolit sekundernya (Indrayani & Mustarichie, 2020). Studi fitokimia terbaru menunjukkan bahwa fraksi dari tanaman ini kaya akan senyawa bioaktif seperti flavonoid, alkaloid, tanin, dan saponin yang memiliki aktivitas antioksidan tinggi. Flavonoid, khususnya, telah banyak diteliti karena kemampuannya dalam memperbaiki sensitivitas insulin dan melindungi sel beta pankreas dari stres oksidatif (Azizah *et al.*, 2023).

Meskipun potensi terapeutiknya besar, penggunaan bahan alam tidak serta merta bebas dari risiko toksisitas. Prinsip farmakologi menekankan bahwa setiap senyawa bioaktif memiliki batas keamanan; dosis yang efektif sebagai obat dapat menjadi racun jika berlebihan.

Oleh karena itu, sebelum mengembangkan *S. wallichii* lebih lanjut sebagai fitofarmaka, uji toksisitas sangat krusial dilakukan untuk menentukan derajat keamanan (LD_{50}) dan mendeteksi respons toksik awal pada organ vital (Utami & Anjani, 2020).

Selain aspek keamanan, evaluasi efektivitas terhadap perbaikan organ target juga diperlukan. Pada kondisi DM, pankreas sering mengalami kerusakan struktur histologis akibat glukotoksisitas. Penelitian ini menggunakan pelarut etil asetat untuk menarik senyawa semipolar dari ranting *S. wallichii* yang diduga kuat mengandung flavonoid aktif. Berdasarkan urgensi tersebut, penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi toksisitas ekstrak etil asetat ranting *S. wallichii* dan pengaruhnya terhadap perbaikan gambaran histologi pankreas pada mencit (*Mus musculus*) model diabetes yang diinduksi aloksan.

Metode

Jenis penelitian eksperimental dengan desain penelitian pre-test and post-test control group design. Dilaksanakan bulan Februari - Juni 2025 di laboratorium Sitohistoteknologi Institut Kesehatan Rajawali dan laboratorium Biopath Bandung. Dalam penelitian menggunakan 20 ekor mencit (*Mus musculus*) jantan galur swiss Webster. Mencit dibagi menjadi 4 kelompok, yaitu kelompok kontrol negatif, kontrol positif, dan kelompok perlakuan dosis 1 (P1) dan kelompok perlakuan dosis 2 (P2).

Alat yang digunakan meliputi kandang mencit standar, timbangan digital, rotary evaporator, seperangkat alat bedah (dissecting set), mikroskop cahaya, alat gelas laboratorium, dan mikrotom. Bahan utama yang digunakan adalah ranting tanaman puspa (*Schima wallichii*), pelarut etil asetat, aloksan monohidrat (Sigma Aldrich), pakan standar mencit, akuades, formalin 10%, alkohol, parafin, dan pewarna Hematoxylin-Eosin (HE).

Ekstraksi Sampel

Ranting *Schima wallichii* dicuci bersih, dikeringkan menggunakan oven pada suhu 50°C selama 2 jam, dan dihaluskan menggunakan mesin menjadi serbuk simplisia dengan saringan

60 mesh. Sebanyak 250 gram serbuk dimaserasi menggunakan pelarut etil asetat 100% dengan perbandingan 1:3 selama 3 x 24 jam. Filtrat yang diperoleh disaring dan dipekatkan menggunakan *rotary evaporator* hingga diperoleh ekstrak kental. Metode ekstraksi dengan pelarut semipolar ini dipilih untuk menarik senyawa bioaktif spesifik seperti flavonoid dan fenol yang berperan dalam aktivitas farmakologis (Rumidatul et al., 2021).

Hewan Uji dan Persiapan Etik

Penelitian ini menggunakan hewan uji 20 ekor mencit jantan (*Mus musculus*) galur swiss, usia 2–3 bulan dengan berat badan 20–30 gram. Seluruh prosedur penanganan hewan uji telah disetujui oleh Komite Etik Penelitian Kesehatan dengan nomor persetujuan: REC-UAD/02/02/10-2025/148. Mencit diaklimatisasi selama 7 hari pada suhu ruang terkontrol ($22\pm2^{\circ}\text{C}$) dengan siklus gelap-terang 12 jam serta pemberian pakan dan minum secara *ad libitum* untuk meminimalisasi stres lingkungan (Kodariah et al., 2024).

Induksi Diabetes dan Pengelompokan

Sebelum induksi, mencit dipuaskan selama 10 jam. Induksi diabetes dilakukan dengan injeksi aloksan dosis 150 mg/kgBB secara oral gavage (sonde lambung). Kadar glukosa darah (KGD) diukur 72 jam pasca-induksi menggunakan glukometer digital. Mencit dengan KGD >200 mg/dL dinyatakan diabetes dan digunakan dalam penelitian (Muttaqien & Purnama, 2024). Hewan uji dibagi menjadi 4 kelompok perlakuan ($n=$ jumlah ekor per kelompok, 5):

1. Kontrol Negatif (K-): Mencit normal tanpa perlakuan.
2. Kontrol Positif (K+): Mencit diabetes (induksi aloksan 130mg/20 gram BB) tanpa pemberian ekstrak.
3. Perlakuan Dosis I (P1): Mencit diabetes + Ekstrak Etil Asetat *S. wallichii* 98 mg/kgBB.
4. Perlakuan Dosis II (P2): Mencit diabetes + Ekstrak Etil Asetat *S. wallichii* 196 mg/kgBB.

Uji Toksisitas

Uji toksisitas dilakukan dengan mengacu pada pedoman standar OECD *Guideline 423: Acute Toxic Class Method*. Uji ini bertujuan untuk mendeteksi efek toksik dan menentukan keamanan ekstrak. Pengamatan meliputi gejala klinis (perubahan perilaku, kondisi bulu, aktivitas motorik), perubahan berat badan, dan mortalitas (kematian) hewan uji. Pengamatan intensif

dilakukan pada 24 jam pertama, dilanjutkan pengamatan harian selama 14 hari sesuai panduan uji toksitas standar (Hamid et al., 2024).

Prosedur Histopatologi Pankreas

Pada akhir penelitian, mencit dieutanasia menggunakan uap eter. Organ pankreas diambil melalui prosedur nekropsi, dicuci dengan NaCl fisiologis, dan difiksasi dalam larutan formalin 10% selama 30 menit (Kodariah et al., 2022). Pembuatan preparat histologi meliputi tahap dehidrasi (alkohol bertingkat) selama 30 menit, *clearing* (xilol) selama 30 menit, *embedding* (parafin) selama 1 jam, dan pemotongan (*sectioning*) dengan ketebalan 3–5 mikron. Pewarnaan jaringan dilakukan menggunakan metode *Hematoxylin-Eosin* (HE) untuk memperjelas struktur sel.

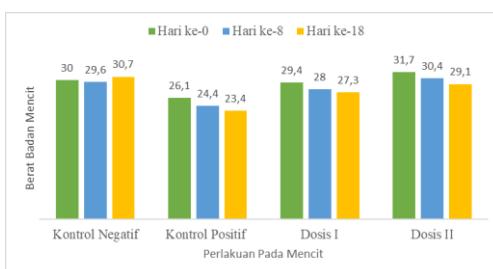
Pengamatan dan Analisis Data

Pengamatan mikroskopis dilakukan pada perbesaran 40x dan 400x untuk melihat kerusakan pulau Langerhans, nekrosis, degenerasi sel, dan infiltrasi radang (Ilyas et al., 2024). Tingkat kerusakan dinilai menggunakan sistem *scoring* semikuantitatif. Data kuantitatif (berat badan, KGD, skor kerusakan) diuji normalitasnya menggunakan *Shapiro-Wilk*. Data berdistribusi normal dianalisis dengan *One-Way ANOVA* dilanjutkan uji *Post Hoc Bonferroni*. Jika data tidak normal, digunakan uji *Kruskal-Wallis*. Analisis dilakukan menggunakan perangkat lunak statistik dengan taraf kepercayaan 95% ($p<0,05$).

Hasil

Pengaruh Ekstrak terhadap Berat Badan Mencit

Hasil pemantauan berat badan mencit selama masa perlakuan disajikan pada Gambar 1. Pada awal penelitian (Hari ke-0), berat badan mencit relatif seragam. Kelompok kontrol negatif menunjukkan ketabilan berat badan hingga akhir pengamatan, yang mengindikasikan kondisi fisiologis normal. Sebaliknya, kelompok kontrol positif (induksi aloksan tanpa terapi) mengalami tren penurunan berat badan dari 26,1 g menjadi 23,4 g. Penurunan berat badan ini merupakan manifestasi klinis khas diabetes akibat katabolisme protein dan lemak otot ketika glukosa tidak dapat dimanfaatkan oleh sel (Ukratalo et al., 2024).



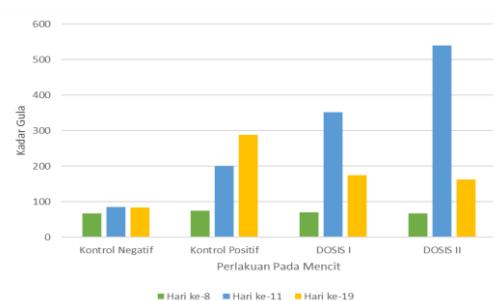
Gambar 1. Grafik Berat Badan Mencit

Kelompok perlakuan dosis I (98 mg/kgBB) dan dosis II (196 mg/kgBB) menunjukkan respons berbeda. Meskipun sempat terjadi fluktuasi, kelompok Dosis II mampu mempertahankan berat badan akhir yang lebih baik dibandingkan kontrol positif. Berdasarkan uji *One-Way ANOVA*, terdapat perbedaan signifikan antar kelompok perlakuan ($p=0,001$). Hal ini sejalan dengan penelitian Kodariah *et al.* (2024), yang menyatakan bahwa pemberian bahan alam antioksidan dapat menghambat penurunan berat badan drastis pada hewan uji diabetes dengan meminimalisasi stres oksidatif.

Pengaruh Ekstrak terhadap Kadar Glukosa Darah Mencit

Profil kadar glukosa darah (KGD) selama 19 hari pengamatan ditampilkan pada Gambar 2. Induksi aloksan berhasil menyebabkan hiperglikemia pada kelompok kontrol positif, ditandai dengan peningkatan KGD yang konsisten dari 75 mg/dL (hari ke-8) menjadi 285 mg/dL (hari ke-19).

Pada kelompok perlakuan ekstrak ranting *S. wallichii*, terjadi dinamika kadar gula darah yang signifikan. Dosis I (98 mg/kgBB), terjadi penurunan signifikan pada hari ke-19 menjadi 175 mg/dL setelah sebelumnya mencapai 355 mg/dL. Dosis II (196 mg/kgBB), menunjukkan efek hipoglikemik paling optimal. Meskipun terjadi lonjakan sementara pada hari ke-11 (540 mg/dL), kadar glukosa turun secara signifikan menjadi 160 mg/dL pada akhir perlakuan (hari ke-19).



Gambar 2. Grafik Kadar Gula Darah Mencit

Analisis statistik *Post Hoc Bonferroni* menunjukkan bahwa penurunan KGD pada kelompok dosis II berbeda signifikan dibandingkan kontrol positif ($p < 0,05$) dan mendekati profil glukosa kontrol negatif. Penurunan ini diduga berkaitan dengan kandungan flavonoid dalam *S. wallichii* yang memiliki aktivitas antioksidan dan kemampuan regenerasi sel β -pankreas, sebagaimana dilaporkan dalam studi terbaru mengenai tanaman genus *Schima* (Kodariah *et al.*, 2022).

Uji Toksisitas

Pengamatan toksisitas dilakukan untuk menilai keamanan ekstrak. Selama periode pengamatan 14 hari, tidak ditemukan adanya kematian (mortalitas 0%) pada seluruh hewan uji hingga dosis tertinggi 196 mg/kgBB. Berdasarkan kriteria toksisitas, hal ini mengindikasikan bahwa nilai LD₅₀ ekstrak semu (pseudo-LD₅₀) berada di atas dosis maksimal yang diujikan.

Gejala klinis yang teramati pada 3 jam pertama pasca-pemberian ekstrak meliputi piloereksi (bulu berdiri/mengembang) dan peningkatan aktivitas motorik (hiperaktif), seperti terlihat pada tabel 1. Namun, gejala ini bersifat transien (sementara) dan menghilang setelah 24 jam, di mana perilaku mencit kembali normal. Tidak adanya gejala toksik berat seperti kejang, diare, atau letargi berkepanjangan menunjukkan bahwa ekstrak etil asetat ranting *S. wallichii* relatif aman pada dosis uji (Handayani *et al.*, 2022).

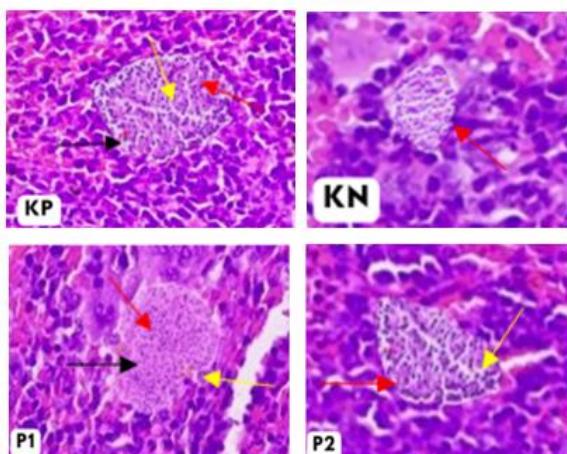
Table 1. Gejala Klinis Mencit

No.	1.	2.	3.	4.
Dosis	K (-)	K (+)	98 mg	196 mg
Jml Hewan	5	5	5	5
Hewan Mati	0	0	0	0
Waktu Kematian	0	0	0	0
Gejala Klinis yang Teramati (Waktu)	30 N N	Bulu Berdiri Hiperaktif	Bulu Berdiri Hiperaktif	Bulu Berdiri Hiperaktif
	60 N N	Bulu Berdiri Hiperaktif	Bulu Berdiri Hiperaktif	Bulu Berdiri Hiperaktif
	90 N N	N	Bulu Berdiri Hiperaktif	Bulu Berdiri Hiperaktif
	120 N N	Bulu Berdiri Mengembang	Lemas	
	180 N N	Bulu Berdiri Normal	Bulu Berdiri Normal	

Keterangan: N = Normal

Histopatologi Pankreas Mencit

Evaluasi histologi pankreas dilakukan menggunakan pewarnaan *Hematoxylin-Eosin* (HE) untuk mengamati kerusakan pulau Langerhans, sebagaimana terlihat pada Gambar 3.



Gambar 3. Gambaran Mikroskopis Pankreas dengan Perbesaran 400x

Keterangan:

- KP : Kelompok yang diberi aloksan
- KN : Kelompok yang tidak diberi perlakuan
- P1 : Kelompok yang diberi aloksan + ekstrak ranting tanaman puspa 96mg/KgBB
- P2 : Kelompok yang diberi aloksan + ekstrak ranting tanaman puspa 198mg/KgBB.
- : Vakuola
- : Karyorrhexis
- : Sel nekrotik.

Berdasarkan Gambar 3 terlihat bahwa Kontrol Negatif (KN) menunjukkan arsitektur pulau Langerhans yang normal dengan sel-sel β yang padat dan inti sel yang utuh. Kontrol Positif (KP) terlihat kerusakan jaringan yang parah, ditandai dengan adanya nekrosis (kematian sel), piknosis inti, dan pembentukan vakuola (degenerasi hidropik). Kerusakan ini merupakan akibat spesifik dari induksi aloksan yang menghasilkan spesies oksigen reaktif (ROS) (Nuralifah *et al.*, 2022). Perlakuan Dosis I & II (P1, P2), pemberian ekstrak *S. wallichii* menunjukkan perbaikan morfologi. Pada Dosis II, jumlah vakuola dan sel nekrotik tampak berkurang dibandingkan kontrol positif, serta pulau Langerhans terlihat lebih padat.

Berdasarkan analisis semikuantitatif (Tabel 2), rata-rata skor kerusakan histologi terendah ditemukan pada kelompok Dosis II (Skor: 0,80), lebih rendah dibandingkan Kontrol Positif (Skor: 1,20). Meskipun uji statistik menunjukkan perbedaan skor yang belum signifikan secara statistik antar kelompok ($p > 0,05$) pada jumlah sampel ini, terdapat tren perbaikan jaringan secara deskriptif seiring peningkatan dosis ekstrak.

Tabel 2. Skor Kerusakan Histologi Pankreas Mencit

No Slide	Kelompok	LP	Skor	Rata-rata Kerusakan
RBIO250030.1	Kontrol (+)	1	2	
		2	2	
		3	1	
		4	1	
		5	0	1,20
RBIO250030.2	Kontrol (-)	1	0	
		2	0	
		3	1	
		4	0	
		5	0	0,20
RBIO250030.3	Dosis I	1	1	
		2	2	
		3	3	
		4	0	
		5	0	1,00
RBIO250030.4	Dosis II	1	1	
		2	2	
		3	0	
		4	1	
		5	0	0,80

Keterangan: LP = Lapang Pandang

Pembahasan

Evaluasi Aktivitas Antidiabetes dan Dinamika Berat Badan Mencit

Penurunan berat badan yang signifikan pada kelompok kontrol positif (tanpa perlakuan) menegaskan keberhasilan induksi diabetes oleh aloksan. Dalam kondisi defisiensi insulin, sel tubuh gagal melakukan metabolisme glukosa menjadi energi, memicu pemecahan simpanan lemak (lipolisis) dan protein otot (proteolisis) secara berlebihan untuk memenuhi kebutuhan energi, yang berujung pada penyusutan massa tubuh (Wang *et al.*, 2025).

Sebaliknya, pemberian ekstrak etil asetat ranting *Schima wallichii*, khususnya pada Dosis II (196 mg/kgBB), terbukti mampu menahan laju penurunan berat badan secara signifikan dibandingkan kontrol positif ($p < 0,05$). Fenomena ini berkaitan erat dengan kemampuan ekstrak dalam memperbaiki homeostasis glukosa. Penurunan kadar glukosa darah yang drastis pada hari ke-19 (mencapai 160 mg/dL) mengindikasikan bahwa senyawa aktif dalam ekstrak, seperti flavonoid dan tanin, bekerja dengan mekanisme yang mirip insulin (*insulin-like effect*) atau meningkatkan sensitivitas reseptor insulin. Hal ini memungkinkan glukosa kembali masuk ke dalam sel dan menghentikan katabolisme otot (Rohdiana *et al.*, 2022).

Fluktuasi kadar gula darah yang tajam pada hari ke-11, terutama pada kelompok Dosis II yang melonjak hingga 540 mg/dL sebelum turun drastis di hari ke-19, menarik untuk dicermati. Dinamika ini kemungkinan disebabkan oleh pelepasan cadangan glukosa

hepar (glikogenolisis) akibat respons stres awal terhadap perlakuan, sebelum efek terapeutik flavonoid bekerja optimal dalam meregenerasi sel pankreas pada minggu berikutnya. Studi fitokimia terbaru pada genus *Schima* mengonfirmasi tingginya kandungan fenolik yang berperan sebagai antioksidan kuat. Antioksidan ini bekerja dengan mendonorkan elektron pada Radikal Bebas (ROS) yang dihasilkan aloksan, sehingga mencegah kerusakan oksidatif lebih lanjut pada jaringan tubuh mencit (Priyanto *et al.*, 2023).

Profil Keamanan dan Toksisitas

Data pengamatan toksisitas akut menunjukkan bahwa ekstrak etil asetat ranting *S. wallichii* memiliki profil keamanan yang baik, dikategorikan sebagai praktis tidak toksik pada rentang dosis uji. Absennya mortalitas (0%) selama 14 hari pengamatan menjadi indikator utama tingginya nilai LD₅₀.

Meskipun demikian, munculnya gejala klinis transien berupa piloereksi (bulu mengembang) dan hiperaktivitas pada 3 jam pertama pasca-pemberian dosis mengindikasikan adanya stimulasi ringan pada sistem saraf otonom atau iritasi mukosa lambung sementara. Respons piloereksi sering dikaitkan dengan mekanisme termoregulasi atau respons adrenergik terhadap senyawa asing (xenobiotik). Namun, karena gejala ini menghilang sepenuhnya setelah 24 jam dan berat badan mencit tetap stabil selama masa observasi, efek ini dianggap sebagai respons adaptasi fisiologis yang dapat ditoleransi dan bukan tanda toksisitas sistemik berat.

Korelasi Perbaikan Histologi Pankreas dengan Efek Terapi

Pankreas merupakan organ target utama kerusakan akibat induksi aloksan. Aloksan bekerja secara spesifik menghancurkan sel beta pankreas melalui pembentukan *Reactive Oxygen Species* (ROS), menyebabkan nekrosis seluler yang terlihat jelas pada kelompok kontrol positif berupa piknosis inti, hilangnya arsitektur pulau Langerhans, dan vakuolisasi sitoplasma.

Hasil pengamatan mikroskopis pada kelompok perlakuan menunjukkan bahwa pemberian ekstrak *S. wallichii* memberikan efek protektif terhadap jaringan pankreas. Meskipun analisis statistik skor kerusakan (Tabel 2) menunjukkan nilai $p > 0,05$ (belum signifikan secara statistik akibat variasi individual sampel), secara deskriptif terdapat tren penurunan skor kerusakan yang konsisten

seiring peningkatan dosis (Skor Dosis II 0,80 vs Kontrol Positif 1,20).

Penurunan jumlah sel nekrotik dan perbaikan densitas sel pada pulau Langerhans di kelompok Dosis II (196 mg/kgBB) diduga kuat dimediasi oleh aktivitas flavonoid. Mekanisme perbaikannya melalui jalur *scavenging* radikal bebas, yang meredam stres oksidatif di lingkungan mikro pankreas, memberikan kesempatan bagi sel-sel beta yang masih hidup untuk pulih (revitalisasi) atau memicu neogenesis sel beta baru dari sel duktus pankreas. Hal ini sejalan dengan temuan Nuralifah *et al.* (2022), yang menyatakan bahwa perbaikan histologi pankreas berkorelasi linear dengan penurunan kadar gula darah pada terapi herbal diabetes. Temuan ini memperkuat potensi *S. wallichii* sebagai agen antidiabetes yang bekerja melalui mekanisme sitoprotektif.

Berdasarkan penelitian ini, dapat disimpulkan bahwa ekstrak etil asetat ranting puspa (*Schima wallichii*) memiliki profil keamanan yang baik atau toksitas rendah, ditandai dengan tidak adanya mortalitas pada hewan uji selama 14 hari pengamatan, meskipun memicu respons fisiologis ringan yang bersifat sementara seperti piloereksi dan hiperaktivitas. Terkait efektivitas antidiabetes, ekstrak pada dosis 196 mg/kgBB menunjukkan aktivitas terapeutik paling optimal yang dibuktikan dengan penurunan kadar glukosa darah yang signifikan serta kemampuan menahan penurunan berat badan mencit secara efektif. Perbaikan kondisi metabolismik tersebut berkorelasi positif dengan pemulihan struktur histologi pankreas, di mana pemberian ekstrak terbukti mampu meminimalkan derajat kerusakan jaringan berupa nekrosis sel dan vakuolisasi pada pulau Langerhans akibat induksi aloksan. Temuan ini menegaskan potensi ekstrak ranting *S. wallichii* sebagai kandidat agen antidiabetes yang bekerja melalui mekanisme sitoprotektif terhadap kerusakan organ pankreas.

Berdasarkan hasil penelitian yang menunjukkan potensi ekstrak ranting *Schima wallichii* sebagai antidiabetes yang aman pada fase akut, peneliti menyarankan agar dilakukan uji toksisitas sub-kronis dan kronis untuk memastikan keamanan penggunaan ekstrak dalam jangka panjang. Selain itu, perlu dilakukan penelitian lanjutan mengenai isolasi senyawa aktif spesifik, seperti flavonoid, serta pengujian terhadap parameter biokimia lain (kadar insulin) dan histopatologi organ vital lainnya (hati dan ginjal) guna memahami

mekanisme aksi molekuler dan profil keamanan ekstrak secara lebih komprehensif.

Daftar Pustaka

- Azizah, S.A., & Novrianti, I. (2022). Pharmacotherapy of Diabetic Mellitus : A Review. *Journal of Pharmacy and Science*, 5(2), 80-91.
- Azizah, J.S., Widayanti, E., Royhan, A., Arsyad, M. (2023). Pengaruh Pemberian Zat Aktif Flavonoid terhadap Gambaran Histopatologi Pankreas Tikus Diabetes Mellitus dan Tinjauannya dalam Pandangan Islam. *Cerdika: Jurnal Ilmiah Indonesia*, 3(3), 219-232.
- Hamid, S.W., Lolok, N., Baco, J. (2024). Uji Toksisitas Akut Ekstrak Etanol Daun Sagu (*Metroxylon sagu* Rottb.) terhadap Mencit (*Mus musculus*). *Jurnal Pharmacia Mandala Waluya*, 3(6), 375-383.
- Handayani, V., Rahman, S., & Amaliah, A. N. A. (2022). Uji Toksisitas Ekstrak Etanol Batang Kayu Wole Woe terhadap Larva *Artemia salina* Leach menggunakan Metode Brine Shrimp Lethality Test (BSLT). *As-Syifaa Jurnal Farmasi*, 14(2), 131-138.
- Ilyas, M.Y., Bambang, Apriyanto, Rasak, A., Jabbar, A., Nasrudin, Wahyuni, Malik, F., Susanty, S., Mubarak, Halid, Z. (2024). Evaluasi Morfologi Organ Pankreas Tikus Wistar Model Diabetes Melitus oleh Ekstrak Purifikasi Daun Galing (*Cayratia trifolia* L. Domin) Sebagai Antidiabetes. *Jurnal Mandala Pharmacon Indonesia*, 10(1), 280-289.
- Indrayani, S., & Mustarichie, R. (2020). Review Artikel: Aktivitas Antidiabetes beberapa Tanaman di Indonesia. *Farmaka*, 18(1), 58-65.
- Kodariah, L., Maulana, W., Fadilah, T. I., & Murtafi, M. (2022). The effect of breadfruit (*Artocarpus altilis*) decoction on the liver histology of mice (*Mus musculus*) aloksan induced. *Prosiding Basic and Applied Medical Science Conference (BAMS-Co)*, 9-19.
- Kodariah, L., Mulyadi, A., Abdullah, I., & Purwaeni. (2024). Pengaruh rebusan buah pare (*Momordica charantia*) terhadap histologi hati mencit (*Mus musculus*) yang diinduksi aloksan. *Prosiding Asosiasi Institusi Pendidikan Tinggi Teknologi Laboratorium Medik Indonesia*, 3(2), 246-260.
- Lestari, L., Zulkarnain, Z., & Sijid, S.A. (2021). Review: Etiologi, Patofisiologi, Gejala, Penyebab, Pemeriksaan, Pengobatan, dan Pencegahan. *Prosiding Seminar Nasional Biologi*, 7(1), 237-241.
- Muttaqien, Y.V., Purnama, E.R. (2024). Kadar Glukosa Darah dan Penyembuhan Ulkus Mencit Diabetes Setelah Perlakuan Ekstrak Daun Bakau *Bruguiera gymnorhiza*. *LenteraBio*, 13(1), 55-64.
- Nuralifah, Fitrawan, L.O.M., Parawansah, & Trisetya, M. (2022). Histopatologi Organ Pankreas Tikus DM tipe 2 yang diberi Ekstrak Etanol Daun Gedi Merah (*Abelmoscus manihot* L. Medik). *Journal Syifa Sciences and Clinical Research (JSSCR)*, 4(1), 141-151.
- Rohdiana, D., Deswati, D.A., Jamliati, Rosanti, N., Fajrina, N.N., Maryam, S., Widowaty, W. (2022). Aktivitas Antihiperglemik Ekstrak Etanol Daun Cincau Hitam pada Mencit Putih Jantan yang Diinduksi Aloksan. *Pasundan Food Technology Journal*, 9(2), 58-61.
- Rumidatul, A., Fadhila, F., Maryana, P., Yayan, Listiani, & Hasanah, P. (2021). Pengujian aktivitas antimikroba ekstrak etil asetat dan metanol kayu ranting sengon (*Falcataria moluccana*) sakit. *Journal of Indonesian Medical Laboratory and Science (JoIMedLabS)*, 2(1), 55-67.
- Ukratalo, A.M., Amahoru, G., Manery, D.E., Zuneldi, T., Pangemanan, V.O., Loilatu, M.F. (2024). Perubahan Berat Badan Mencit (*Mus musculus*) Model Diabetes Melitus Tipe 1 yang Diterapi Ekstrak Alga Coklat *Sargassum* sp. *Jurnal Anestesi: Jurnal Ilmu Kesehatan dan Kedokteran*, 2(3), 39-47.
- Utami, M.R., & Anjani, R.D. (2020). Analisis Fitokimia dan Toksisitas Ekstrak Etanol Daun, Kulit Batang, Akar Tanaman

Simpur (*Dillenia indica* L) Dengan Metode Brine Shrimp Lethality Test (BSLT). *Media Farmasi*, 16(2), 230-237.

Wang, J., Dai, L., Yu, T., Xiao, J. (2025). Insights into the Progressive Impact of High-fat-diet Induced Insulin Resistance on Skeletal Muscle and Myocardium: A Comprehensive Study on C57BL6 Mice. *PLoS One*, 20(1), e0310458.

Priyanto, Y., Christijanti, W., Lisdiana, Marianti, A. (2023). Aktivitas Antioksidan Daun Kelor (*Moringa oleifera*) pada Tikus Diabetik Induksi Aloksan. *Life Science*, 12(1), 97-106.