

## Pengaruh Ekstrak Kulit Durian Sidikalang Terhadap Kadar Glukosa dan Histopatologi Pankreas Tikus Wistar

Andre Budi<sup>1\*</sup>, Aditya Aginta Tarigan<sup>2</sup>, Suandy<sup>3</sup>

<sup>1,2,3</sup>PUI Phyto Degenerative & Lifestyle Medicine, Universitas Prima Indonesia, Universitas Prima

Email: [andrebudi@unprimdn.ac.id](mailto:andrebudi@unprimdn.ac.id)<sup>1\*</sup>

### Abstrak

*Diabetes melitus merupakan masalah kesehatan global. Ekstrak kulit durian (*Durio zibethinus*) kaya senyawa fenolik, berpotensi antidiabetik. Tujuan penelitian ini adalah untuk menilai efek antihiperglikemik serta proteksi histologis pankreas ekstrak kulit durian pada tikus Wistar yang diinduksi aloksan. Penelitian ini menggunakan desain eksperimental dengan kelompok kontrol dan beberapa dosis ekstrak. Kadar glukosa darah diukur pada baseline, setelah induksi, dan pada hari ke-5,10,15. Pankreas diperiksa secara histopatologi dan jumlah pulau Langerhans dihitung. Hasil penelitian menunjukkan bahwa ekstrak kulit durian sidikalang menurunkan glukosa darah secara bermakna pada hari ke-15 dibanding kontrol, dengan kecenderungan respons dosis. Kerusakan histologis acinar/insula tidak berbeda bermakna, namun jumlah pulau Langerhans kelompok ekstrak lebih tinggi signifikan dibanding kontrol ( $p=0,006$ ). Kesimpulan ekstrak kulit durian menunjukkan efek antihiperglikemik dan menjaga pulau Langerhans pada model aloksan, sehingga berpotensi sebagai adjuvan fitoterapi untuk pengendalian glukosa. Penelitian lanjutan perlu menguji biomarker stres oksidatif dan uji toleransi glukosa untuk memperkuat mekanisme.*

**Keywords:** *Durian, Flavonoid, Kulit, Tikus, Wistar*

### PENDAHULUAN

Diabetes Melitus (DM) merupakan penyakit metabolik kronis yang ditandai oleh hiperglikemia persisten, yang berujung pada kerusakan organ jangka panjang di sistem kardiovaskular, ginjal, mata, dan saraf. Beban DM meningkat tajam secara global: menurut International Diabetes Federation (IDF), sekitar 589 juta orang dewasa (20–79 tahun) hidup dengan DM pada tahun 2024, sebuah angka yang diproyeksikan mencapai 853 juta pada tahun 2050 (Soelistijo, 2021; Purwandari et al., 2022). DM menyumbang jutaan kematian dan menimbulkan beban biaya kesehatan global yang sangat besar (Authority, 2022).

Di tingkat nasional, Indonesia menempati peringkat tinggi, terdapat sekitar

20,4 juta orang dewasa dengan DM pada 2024 yang berpotensi meningkat menjadi 28,6 juta pada 2050 (Adli, 2021; Murtiningsih et al., 2021). Tingginya proporsi kasus yang belum terdiagnosis memperberat penanganan karena banyak individu baru mengetahui setelah muncul komplikasi (Purwandari et al., 2022). Konteks ini mempertegas kebutuhan akan strategi pencegahan dan terapi adjuvan yang aman, terjangkau, dan berbasis bukti.

DM tipe 2 mendominasi kasus global dan ditandai resistensi insulin disertai disfungsi atau kegagalan sel  $\beta$  pankreas. Stres oksidatif, inflamasi derajat rendah, dan lipotoksitas berperan penting dalam progresi disfungsi sel  $\beta$  dan komplikasi (Hardianto, 2021). Model hewan diabetik sangat krusial untuk memahami

patofisiologi dan mengevaluasi kandidat intervensi. Aloksan dan streptozotosin merupakan agen diabetogenik yang secara selektif merusak sel  $\beta$  melalui transport GLUT2, generasi spesies oksigen reaktif, dan penghambatan glukokinase, yang akhirnya memicu nekrosis sel  $\beta$  dan keadaan *alloxan diabetes* (Nifadila Dachi et al., 2022; Howe et al., 2021). Model aloksan banyak dipakai untuk menilai potensi antihiperglikemik dan proteksi pankreas dari kandidat fitoterapi.

Meskipun terdapat terapi standar (misalnya metformin, sulfonilurea, insulin), masih terdapat tantangan terkait aksesibilitas, keterjangkauan, dan efek samping, terutama di negara berpendapatan menengah. Untuk sebagian penyandang DM, akses terhadap insulin yang terjangkau tetap menjadi isu strategis yang diakui badan internasional dan asosiasi diabetes (Soelistijo, 2021; Authority, 2022; Rahman et al., 2023). Hal ini menegaskan urgensi eksplorasi adjuvan berbasis bahan alam dengan profil keamanan baik dan potensi menarget jalur patofisiologis kunci seperti stres oksidatif dan disfungsi sel  $\beta$ .

Ekstrak kulit durian dilaporkan kaya senyawa fenolik dan flavonoid (misalnya katekin, quersetin, EGCG, dan tanin) yang memiliki aktivitas antioksidan dan antiinflamasi (Esti & Bakti, 2023). Tinjauan dan studi terbaru menunjukkan fitokimia tumbuhan termasuk flavonoid dapat meningkatkan homeostasis glukosa, memperbaiki sensitivitas insulin, mengurangi stres oksidatif, serta berpotensi

mendukung regenerasi atau kelangsungan fungsi sel  $\beta$  (Husna et al., 2022; Budi et al., 2023; Butar-Butar et al., 2022; Shamin-Shazwan et al., 2020). Dalam model tikus diabetik-aloksan, ekstrak kulit durian menunjukkan penurunan glukosa darah dan perbaikan profil metabolik pada rentang dosis praklinis ( $\approx 125$ – $500$  mg/kg bb) (Budi et al., 2023; Butar-Butar et al., 2022).

Tujuan dari penelitian ini adalah untuk menilai efek antihiperglikemik serta proteksi histologis pankreas dari ekstrak kulit durian pada tikus Wistar yang diinduksi aloksan, dengan fokus pada penurunan kadar glukosa darah dan gambaran pulau Langerhans sebagai indikator fungsi sel  $\beta$ .

Studi ini penting secara ilmiah dan praktis karena berpotensi memperluas opsi adjuvan berbasis bahan alam yang relevan untuk konteks LMICs, serta menyediakan landasan bagi pengembangan penelitian lanjutan (penanda stres oksidatif *in vivo*, OGTT, dan karakterisasi fitokimia lanjutan)

## METODE

Penelitian dengan rancangan *post-test only control group* dilakukan menggunakan 25 ekor tikus wistar jantan, disusun dalam rancangan acak lengkap dengan tiga tingkat dosis ekstrak kulit durian dan satu kelompok kontrol kendaraan. Pelaporan metode dirancang agar selaras dengan pedoman ARRIVE 2.0 khususnya unsur “Essential 10” yang menekankan transparansi tujuan, pemilihan ukuran sampel, randomisasi, pembutaan, kriteria

inklusi eksklusif, penyajian data per hewan, serta pendekatan statistik guna meningkatkan replikasi dan ketelitian ilmiah.

Seluruh prosedur hewan dilaksanakan sesuai Guide for the Care and Use of Laboratory Animals (edisi ke-8) dan telah mendapatkan persetujuan Komisi Etik Penelitian Hewan Universitas Prima Indonesia dengan nomor protokol [135/KEPK/UNPRI/IV/2025]. Tikus Wistar jantan berusia 8–10 minggu dengan bobot 180–220 g diperoleh dari [penyedia], diaklimatisasi selama tujuh hari dalam kondisi lingkungan terkontrol (suhu 22–25 °C, kelembapan 40–70%, siklus terang–gelap 12:12 jam) dengan pakan standar dan air ad libitum. Setelah aklimatisasi, hewan dialokasikan ke kelompok menggunakan randomisasi berbasis komputer; pembacaan histologi dilaksanakan oleh penilai yang dibutakan terhadap alokasi kelompok, dan analisis statistik tidak terlibat dalam pemberian perlakuan untuk meminimalkan bias.

Bahan tanaman berupa kulit durian (*Durio zibethinus* Murr.) dikumpulkan dari [lokasi] dan diidentifikasi oleh ahli botani; voucher specimen disimpan dengan nomor [isi nomor voucher]. Bahan dikeringkan pada 40–45 °C, digiling, kemudian dimaserasi menggunakan etanol 70% dengan rasio 1:10 (b/v) selama 3×24 jam pada suhu ruang, disaring, dan pelarut diuapkan menggunakan rotary evaporator pada suhu ≤45 °C hingga memperoleh ekstrak kental; rendemen dihitung sebagai persentase berat terhadap berat kering.

Untuk pemberian oral, ekstrak disuspensikan dalam kendaraan [mis. CMC-Na 0,5%]. Ekstrak diberikan per oral sekali sehari selama lima belas hari pada dosis [mis. 125], [250], dan [500] mg/kg bb dengan volume 10 mL/kg; kelompok kontrol menerima kendaraan dengan volume yang sama.

Induksi diabetes dilakukan menggunakan aloksan monohidrat yang dilarutkan segar dalam larutan fisiologis/penyangga sitrat (pH ~4,5) dan diberikan secara intraperitoneal pada dosis [mis. 150 mg/kg bb] setelah puasa 8–12 jam. Untuk mencegah hipoglikemia akut pasca-induksi, hewan diberi akses larutan glukosa 10% selama 24 jam. Status hiperglikemia dikonfirmasi 72 jam setelah induksi; hanya hewan dengan glukosa darah ≥200 mg/dL yang dimasukkan dalam analisis.

Kadar glukosa darah diukur menggunakan glucometer terkalibrasi pada baseline (sebelum induksi), 72 jam pasca-induksi (pra-terapi), serta pada hari ke-5, ke-10, dan ke-15 terapi, dengan pengambilan sampel darah ekor pada jam yang konsisten untuk mengurangi variasi sirkadian.

Pada hari ke-15, hewan dieutanasia sesuai pedoman etik, pankreas diambil dan segera difiksasi dalam buffered formalin 10% minimal 24 jam, diproses secara rutin menjadi blok parafin, dipotong setebal 4–5 µm, dan diwarnai hematoksin-eosin (H&E). Pemeriksaan histologis dilakukan di bawah mikroskop cahaya pada perbesaran mis. 100× dan 400×]. Skor

kerusakan acinar dan insula dinilai menggunakan skema semikuantitatif terstandar yang menetapkan kriteria derajat lesi; jumlah pulau Langerhans dihitung pada [mis. 10] bidang pandang acak per sediaan menggunakan pendekatan stereologi sederhana. Dua penilai yang dibutakan melakukan penilaian independen dan reliabilitas antar-penilai dihitung (Cohen's kappa). Semua citra representatif disajikan dengan bar skala dan keterangan struktur.

Kriteria eksklusi telah ditetapkan pra-spesifik meliputi kematian sebelum titik akhir, kegagalan induksi diabetes (glukosa <200 mg/dL pada 72 jam), atau artefak pengukuran yang terverifikasi; alasan eksklusi didokumentasikan dan data per hewan tetap dilaporkan. Analisis statistik dilakukan dua-arah dengan  $\alpha=0,05$ . Uji normalitas residu menggunakan Shapiro-Wilk dan homogenitas varians menggunakan Levene. Data yang memenuhi asumsi dilaporkan sebagai rerata $\pm$ SD dan dianalisis dengan ANOVA satu arah diikuti uji lanjut yang sesuai (Tukey/LSD), sedangkan data non-normal dilaporkan sebagai median (IQR) dan dianalisis menggunakan Kruskal-Wallis diikuti uji Dunn dengan penyesuaian nilai-p. Untuk mengatasi ketidakseimbangan baseline (misalnya bobot badan awal), dilakukan ANCOVA dengan baseline sebagai kovariat atau dianalisis sebagai perubahan ( $\Delta$ ) dari baseline. Besaran efek (misalnya  $\eta^2$  parsial atau Cliff's delta) beserta 95% CI

dilaporkan untuk memperkaya interpretasi hasil. Perhitungan dilakukan menggunakan SPSS.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

Penelitian ini menggunakan ekstrak kulit durian yang diekstrak dengan metode maserasi. Hasil maserasi kemudian diuji aktifitas antidiabetes dan pengaruhnya terhadap jaringan histologi pankreas dari tikus sebagai hewan coba. kadar gula darah dari kelompok perlakuan dan analisa distribusi data kadar gula darah tikus dalam penelitian ini dapat dilihat pada Tabel 1.

**Tabel 1.** Analisa Distribusi Data Kadar Gula Darah pada Seluruh Kelompok Perlakuan

| Parameter                        | Kelompok Perlakuan     | Nilai P | Distribusi Data |
|----------------------------------|------------------------|---------|-----------------|
| Kadar Gula Darah Sebelum Induksi | Kontrol Negatif        | 0.943   | Normal          |
|                                  | Kontrol Positif        | 0.848   | Normal          |
|                                  | Ekstrak Kulit Durian-1 | 0.793   | Normal          |
|                                  | Ekstrak Kulit Durian-2 | 0.161   | Normal          |
|                                  | Ekstrak Kulit Durian-3 | 0.847   | Normal          |
| Kadar Gula Darah Setelah Induksi | Kontrol Negatif        | 0.043   | Tidak Normal    |
|                                  | Kontrol Positif        | 0.323   | Normal          |
|                                  | Ekstrak Kulit Durian-1 | 0.037   | Tidak Normal    |
|                                  | Ekstrak Kulit Durian-2 | 0.498   | Normal          |
|                                  | Ekstrak Kulit Durian-3 | 0.374   | Normal          |
| Kadar Gula Darah Hari ke-5       | Kontrol Negatif        | 0.588   | Normal          |
|                                  | Kontrol Positif        | 0.240   | Normal          |
|                                  | Ekstrak Kulit Durian-1 | 0.775   | Normal          |
|                                  | Ekstrak Kulit Durian-2 | 0.787   | Normal          |
|                                  | Ekstrak Kulit Durian-3 | 0.472   | Normal          |
| Kadar                            | Kontrol                | 0.913   | Normal          |

|                                      |                           |       |        |
|--------------------------------------|---------------------------|-------|--------|
| Gula<br>Darah<br>Hari ke-10          | Negatif<br>Kontrol        | 0.145 | Normal |
|                                      | Positif                   |       |        |
|                                      | Ekstrak Kulit<br>Durian-1 | 0.976 | Normal |
|                                      | Ekstrak Kulit<br>Durian-2 | 0.922 | Normal |
|                                      | Ekstrak Kulit<br>Durian-3 | 0.130 | Normal |
| Kadar<br>Gula<br>Darah<br>Hari ke-15 | Kontrol                   | 0.590 | Normal |
|                                      | Negatif<br>Kontrol        | 0.529 | Normal |
|                                      | Positif                   |       |        |
|                                      | Ekstrak Kulit<br>Durian-1 | 0.088 | Normal |
|                                      | Ekstrak Kulit<br>Durian-2 | 0.943 | Normal |
|                                      | Ekstrak Kulit<br>Durian-3 | 0.886 | Normal |

Tabel 1 menunjukkan bahwa dari seluruh data kadar gula darah cenderung terdistribusi normal, kecuali kadar gula darah setelah induksi yang menunjukkan distribusi data tidak normal. Oleh karena itu, seluruh data kadar gula dari dianalisa dengan uji statistik parametrik berupa one way ANOVA, kecuali kadar gula darah setelah induksi yang dianalisa dengan uji non-parametrik berupa Kruskal-Wallis. Hasil analisa dengan uji komparasi tersebut terhadap kadar gula darah tersebut dapat dilihat pada Tabel 2.

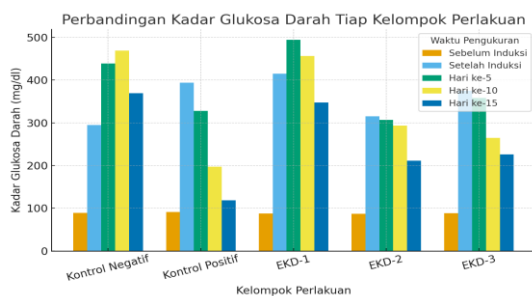
**Tabel 2.** Perbandingan Kadar Gula Darah pada Seluruh Kelompok Perlakuan

| Kelompok<br>Perlakuan        | Kadar Gula Darah (mg/ dl) |                    |                 |                 |                |
|------------------------------|---------------------------|--------------------|-----------------|-----------------|----------------|
|                              | Sebelum<br>Induksi        | Setelah<br>Induksi | Hari<br>Ke-5    | Hari<br>Ke-10   | Hari ke-<br>15 |
| Kontrol                      | 88.80 ± 9.18              | 295<br>(270-600)   | 439.20 ± 127.34 | 469.40 ± 114.76 | 369.40 ± 70.42 |
| Negatif                      | 91.20 ± 7.53              | 394<br>(208-600)   | 327.80 ± 196.60 | 197.60 ± 95.66  | 118.40 ± 28.50 |
| Kontrol<br>Positif           | 87.80 ± 14.57             | 415<br>(379-600)   | 494.60 ± 59.53  | 456.60 ± 111.93 | 347.80 ± 92.77 |
| Ekstrak<br>Kulit<br>Durian-1 | 87.20 ± 16.36             | 315<br>(257-410)   | 307.00 ± 3.67   | 293.20 ± 58.56  | 211.40 ± 27.01 |
| Ekstrak<br>Kulit<br>Durian-2 | 88.60 ± 10.36             | 375<br>(200-600)   | 358.00 ± 136.60 | 264.80 ± 80.62  | 226.40 ± 55.65 |
| Ekstrak<br>Kulit<br>Durian-3 |                           |                    |                 |                 |                |
| Nilai P                      | 0.988                     | 0.529              | 0.129           | < 0.001         | < 0.001        |

Tabel 2 di atas menunjukkan perbandingan kadar gula darah tikus selama pemberian perlakuan berupa ekstrak kulit durian pada tikus. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa sebelum perlakuan kadar gula darah tikus tidak menunjukkan perbedaan yang signifikan, hal ini tercermin dari nilai  $P > 0.05$  (Nilai  $P$ : 0.988). Sebelum perlakuan rerata kadar gula darah tikus cenderung normal yang berkisar antara 87.20-91.20 mg/ dl. Setelah diberikan induksi berupa aloksan, kadar gula darah tikus mengalami peningkatan pada seluruh kelompok perlakuan (Nilai  $P$ : 0.529), dengan kecenderungan kadar gula darah pada seluruh kelompok perlakuan mengalami peningkatan dengan kisaran antara 295-415 mg/ dl. Kadar gula darah tikus cenderung masih tinggi bahkan setelah 5 hari perlakuan, hal ini tercermin dari rerata kadar gula darah tikus yang masih  $> 300$ mg/ dl (Nilai  $P$ : 0.129). Menariknya setelah 10 dan 15 hari perlakuan kadar gula darah mulai turun, namun penurunan kadar gula darah pada kelompok yang mendapat ekstrak kulit durian masih  $> 200$  mg/ dl dan hanya kelompok kontrol positif yang mengalami penurunan  $< 200$ mg/ dl. Meskipun demikian, perubahan kadar gula darah tikus yang mendapat ekstrak kulit durian menunjukkan penurunan yang signifikan dibandingkan dengan kelompok kontrol negatif. Gambaran penurunan kadar gula darah tikus setelah pemberian ekstrak dibandingkan dengan kadar gula darah awal setelah induksi dapat dilihat pada Tabel 4.5.

### Kadar glukosa darah tiap kelompok perlakuan

Gambar berikut menunjukkan perubahan kadar glukosa darah pada setiap kelompok perlakuan selama 15 hari setelah diinduksi aloksan. EKD (Ekstrak Kulit Durian) dibagi menjadi tiga dosis berbeda: EKD-1 (dosis rendah), EKD-2 (dosis sedang), dan EKD-3 (dosis tinggi).



**Gambar 1.** Kadar glukosa darah tiap kelompok perlakuan

Dari grafik terlihat bahwa kelompok kontrol positif menunjukkan penurunan kadar glukosa darah paling signifikan hingga hari ke-15, sedangkan kelompok kontrol negatif tetap memiliki kadar glukosa yang tinggi. Kelompok EKD-2 dan EKD-3 menunjukkan penurunan yang cukup besar, menandakan potensi efek antihiperglikemik dari ekstrak kulit durian.

**Tabel 3.** Persentase Penurunan Kadar Gula Darah pada Seluruh Kelompok Perlakuan

| Kelompok Perlakuan     | Persentase Penurunan Kadar Gula Darah (%) |                |               |  |
|------------------------|-------------------------------------------|----------------|---------------|--|
|                        | Hari ke-5                                 | Hari ke-10     | Hari ke-15    |  |
| Kontrol Negatif        | -13.57 ± 18.32                            | -23.64 ± 28.90 | 0.19 ± 30.82  |  |
| Kontrol Positif        | 22.46 ± 16.60                             | 51.72 ± 4.96   | 67.47 ± 10.71 |  |
| Ekstrak Kulit Durian-1 | -6.90 ± 19.40                             | -0.97 ± 38.74  | 21.90 ± 32.93 |  |
| Ekstrak Kulit Durian-2 | 3.85 ± 18.28                              | 7.80 ± 25.14   | 34.73 ± 8.66  |  |
| Ekstrak Kulit Durian-3 | 2.47 ± 18.05                              | 23.87 ± 23.60  | 33.43 ± 26.31 |  |

Tabel 3 menunjukkan bahwa persentase penurunan kadar gula darah paling tinggi dijumpai setelah 15 hari perlakuan pada seluruh kelompok perlakuan. Meskipun, penurunan kadar gula darah cenderung sangat kecil pada kelompok kontrol negatif yaitu sebesar  $0.19 \pm 30.82\%$ . Persentase penurunan kadar gula darah paling tinggi ditemukan pada kelompok kontrol positif yang mendapat obat metformin yaitu sebesar  $67.47 \pm 10.71\%$ , kemudian diikuti kelompok ekstrak kulit durian-2 sebesar  $34.73 \pm 8.66\%$ , ekstrak kulit durian-3 sebesar  $33.43 \pm 26.31\%$ , dan terakhir kelompok ekstrak kulit durian-1 sebesar  $21.90\%$ . Hal ini menunjukkan bahwa pemberian ekstrak kulit durian secara signifikan dapat menurunkan kadar gula darah tikus setelah 10 hari perlakuan dan terus meningkat hingga hari ke-15. Lebih lanjut, peningkatan dosis ekstrak kulit durian akan diikuti dengan peningkatan persentase penurunan kadar gula darah namun besar penurunan kadar gula darah tidak lebih tinggi dibandingkan kelompok kontrol positif.

Penelitian ini tidak hanya menilai kadar gula darah sebagai efek farmakologis yang diteliti dari ekstrak kulit durian. Penelitian ini juga menilai efek dari pemberian dari ekstrak durian terhadap histologi jaringan pankreas tikus melalui skor semikuantitatif yang meliputi parameter jumlah pulau Langerhans dan kerusakan jaringan. Perbandingan hasil pemeriksaan histologi dari jaringan

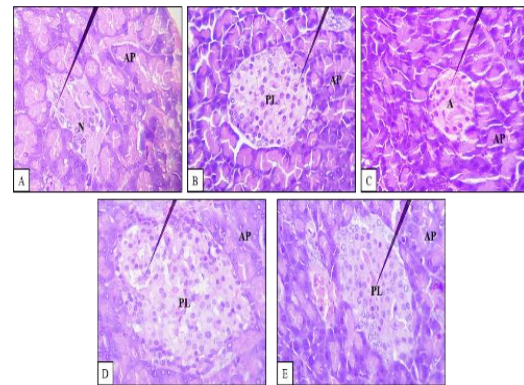
pankreas tikus diabetes yang mendapat ekstrak kulit durian dalam penelitian ini dapat dilihat pada Tabel 4.

**Tabel 4.** Perbandingan Skor Semikuantitatif Histologi Jaringan Pankreas pada Seluruh Kelompok Perlakuan

| Kelompok Perlakuan     | Skor Semikuantitatif Histologi Pankreas, Median (Min-Max) |           |
|------------------------|-----------------------------------------------------------|-----------|
|                        | Jumlah Pulau Langerhans                                   | Kerusakan |
| Kontrol Negatif        | 7 (2-16)                                                  | 2 (1-4)   |
| Kontrol Positif        | 17 (11-36)                                                | 2 (1-3)   |
| Ekstrak Kulit Durian-1 | 6 (4-13)                                                  | 4 (2-4)   |
| Ekstrak Kulit Durian-2 | 17 (5-28)                                                 | 2 (1-4)   |
| Ekstrak Kulit Durian-3 | 26 (22-44)                                                | 2 (1-3)   |
| Nilai P                | 0.006                                                     | 0.143     |

Tabel 4 menunjukkan bahwa pada hasil pemeriksaan semikuantitatif histologi melalui skoring pada jaringan pankreas tidak dijumpai kerusakan yang signifikan antar kelompok perlakuan yang dapat dilihat melalui nilai  $P > 0.05$  (Nilai P: 0.143). Sementara itu, pada perbesaran yang lebih kecil jumlah pulau Langerhans pada jaringan pankreas menunjukkan perbedaan yang signifikan antar kelompok perlakuan, hal ini tercermin dari nilai  $P < 0.05$  (Nilai P: 0.006). Kecenderungan jumlah pulau Langerhans paling banyak dijumpai pada kelompok ekstrak kulit durian-3 yaitu sebanyak 26, kemudian diikuti oleh kelompok kontrol positif dan ekstrak kulit durian-2 yaitu 17, kelompok kontrol negatif sebanyak 7 dan yang paling sedikit pada kelompok ekstrak durian-1 yaitu 6. Hal ini

menunjukkan bahwa pemberian ekstrak kulit durian secara signifikan mempengaruhi jumlah pulau Langerhans pada jaringan pankreas. Peningkatan dosis ekstrak kulit durian akan diikuti dengan peningkatan jumlah pulau Langerhans pada jaringan pankreas. Gambaran histologi dari jaringan pankreas pada seluruh kelompok perlakuan dapat dilihat pada gambar 2.



Keterangan: (A) Kontrol Negatif; (B) Kontrol Positif; (C) Ekstrak Kulit Durian-1; (D) Ekstrak Kulit Durian-2; (E) Ekstrak Kulit Durian-3. N: Nekrosis pada Pulau Langerhans; PL: Pulau Langerhans; AP: Asini Pankreas; A: Atrofi Pulau Langerhans. Pewarnaan: Hematoksilin dan Eosin. Pembesaran: 400x. Terlihat perbaikan struktur pulau Langerhans dan penurunan degenerasi sel  $\beta$  pada kelompok ekstrak tinggi

**Gambar 2.** Histologi jaringan pankreas pada seluruh kelompok perlakuan

Gambar 2 menampilkan gambaran histologis pankreas dengan penekanan pada pulau Langerhans (ditunjukkan oleh panah hitam). Analisis statistik berdasarkan skor semikuantitatif tidak menunjukkan perbedaan yang bermakna antar kelompok. Meskipun demikian, perubahan patologis pada pulau Langerhans dapat diamati. Pada kelompok kontrol negatif serta kelompok yang diberikan Ekstrak Kulit Durian-1, pulau Langerhans tampak mengecil dan mengarah pada proses nekrosis. Sementara itu, kelompok Ekstrak Kulit Durian- 2 dan 3 menunjukkan gambaran degeneratif,

sedangkan kelompok kontrol positif memperlihatkan struktur pulau Langerhans yang relatif normal.

Hasil penelitian ini menegaskan bahwa ekstrak kulit durian memiliki potensi sebagai antidiabetik melalui perlindungan terhadap jaringan pankreas. Efek pemberian ekstrak kulit durian cenderung bersifat *dose-dependent*, di mana peningkatan dosis ekstrak berkontribusi terhadap penurunan kadar glukosa darah. Temuan ini diperkuat oleh hasil pemeriksaan histologi jaringan pankreas, yang menunjukkan peningkatan jumlah pulau Langerhans yang lebih banyak pada dosis ekstrak kulit durian yang lebih tinggi. Hal ini mengindikasikan bahwa ekstrak kulit durian berpotensi untuk menurunkan kadar gula darah dan meningkatkan perlindungan jaringan pankreas terhadap stress oksidatif maupun radikal aloksan sebagai zat penginduksi diabetes.

Durian, yang banyak tumbuh di Asia Tenggara termasuk Indonesia, memiliki kandungan bioaktif hampir di seluruh bagiannya. Kulit, daun, hingga akar durian dilaporkan mengandung berbagai senyawa biaktif seperti flavonoid, saponin, polifenol, dan tanin, sedangkan daging buahnya diperkaya oleh berbagai vitamin dan mineral. Kombinasi senyawa ini berpotensi memberikan efek farmakologis, terutama sebagai antioksidan, serta mendukung pengelolaan kondisi seperti hiperkolesterolemia maupun diabetes mellitus. (Amir *et al.*, 2020).

Efek antidiabetic yang dimiliki oleh kulit durian sejalan dengan kandungan fitokimia yang dimiliki oleh kulit durian. Zhan *et al.* (2021) melaporkan bahwa kulit durian memiliki berbagai kandungan fitokimia meliputi: *phenolic acids* dan *phenolic glycosides*, *flavonoids*, *coumarins*, *triterpenes*, *simple glycosides*, *cellulose*, *pigments*, dan masih banyak kandungan fitokimia lainnya. Sebagai tambahan, minyak atsiri dari kulit durian juga dilaporkan memiliki kandungan senyawa organik berupa derivat ester dan asam organik. (Zhan *et al.*, 2021) Lebih lanjut Noorhashim *et al.* (2025) melaporkan kandungan senyawa fitokimia berupa jumlah fenolik total pada endocarp sebesar 6.216 mg GEA/ g dan mesocarp sebesar 5.129 mg GEA/ g, sementara itu kandungan total *flavonoid* pada endocarp sebesar 32.3 mg QE/ g dan mesocarp sebesar 27.84 mg QE/ g. Menariknya pada durian jenis *musang king* kandungan dari fenol dan flavonoid dilaporkan lebih rendah. (Noorhashim *et al.*, 2025)

Aloksan merupakan senyawa derivat urea yang dapat menyebabkan nekrosis pada sel-sel beta pankreas (Dewangan *et al.*, 2017). Aloksan akan mengalami reduksi oleh GSH membentuk asam dialurik, dimana asam dialurik ini bersifat tidak stabil dan dapat mengalami autooksidasi membentuk radikal aloksan. (Ighodaro, Adeosun and Akinloye, 2017) Radikal aloksan tersebut akan merusak sel-sel beta pankreas melalui perusakan terhadap struktur DNA sel beta pankreas dan inhibisi

terhadap gugus thiol enzim glukokinase. Kerusakan struktur DNA dari sel beta pankreas akan menyebabkan kematian pada sel beta sedangkan penghambatan terhadap gugus thiol pada enzim glukokinase akan mengganggu pembentukan ATP dalam sel beta pankreas sehingga menyebabkan penurunan sekresi insulin (Karthikeyan, Balasubramanian and Kumar, 2016; Vijayaraj, Kumaran and Swarnakala, 2019)

Berdasarkan mekanisme kerja dari aloksan tersebut, senyawa-senyawa bioaktif yang dimiliki dari ekstrak kulit durian berpotensi untuk menurunkan kadar gula darah hewan coba melalui dua mekanisme berbeda yaitu melalui penghambatan absorpsi glukosa dari saluran cerna dan sifat antioksidan dari senyawa biaktif yang menetralkan radikal aloksan. Rabbaniyyah dan Suciati (2023) melaporkan bahwa fraksi dari kulit durian memiliki efek antidiabetik dengan menghambat enzim *alfa glucosidase* ( $IC_{50}$ : 24.1 ppm), efek antidiabetik ini tidak jauh berbeda dengan efek antidiabetic yang dimiliki oleh akarbose ( $IC_{50}$ : 23ppm) sebagai obat komersil untuk diabetes mellitus. (Rabbaniyyah *et al.*, 2023) Hasil penelitian ini juga sejalan dengan penelitian *in vivo* yang dilakukan oleh Muhtadi *et al.* (2016) yang melaporkan bahwa ekstrak kulit durian dapat menurunkan kadar gula darah dan efek penurunan kadar gula darah tertinggi ditemukan pada kelompok dosis 500mg/ kgBB dengan persentase penurunan kadar gula darah sebesar  $50.19 \pm 3.66\%$ , penurunan dosis ekstrak menjadi 250mg/ kgBB diikuti dengan penurunan persentase penurunan kadar gula darah menjadi 35.09

$\pm 3.84\%$ , dan pada dosis terkecil (125mg/ kgBB) menunjukkan penurunan kadar gula darah terendah yaitu  $16.55 \pm 2.99\%$ . (Muhtadi *et al.*, 2016)

Selain menghambat penyerapan glukosa di saluran cerna, ekstrak kulit durian juga terbukti memiliki aktivitas antioksidan yang signifikan. Noorhashim *et al.* (2025) melaporkan nilai  $IC_{50}$  melalui metode DPPH sebesar 39,52  $\mu\text{g/ml}$  pada endokarp dan 46,62  $\mu\text{g/ml}$  pada mesokarp, sedangkan dengan metode FRAP diperoleh nilai masing-masing 1,9650  $\mu\text{M TE/gram}$  dan 1,923  $\mu\text{M TE/gram}$ . Aktivitas ini berhubungan erat dengan kandungan flavonoid dalam ekstrak, yang berperan sebagai *radical scavenger* dengan menetralkan spesies oksigen reaktif serta mencegah terbentuknya radikal bebas berbahaya. (Noorhashim *et al.*, 2025)

Sejalan dengan mekanisme tersebut, ekstrak kulit durian memberikan proteksi terhadap pankreas dari kerusakan radikal aloksan, ditunjukkan dengan meningkatnya jumlah pulau Langerhans yang terselamatkan seiring peningkatan dosis. Hal ini memperkuat peran flavonoid tidak hanya sebagai agen antidiabetik melalui modulasi metabolisme glukosa dan stimulasi sekresi insulin, tetapi juga sebagai agen hepatoprotektif dan sitoprotektif melalui efek antioksidan yang menekan stres oksidatif pada jaringan target. Keterbatasan penelitian ini Adalah durasi perlakuan yang singkat dan belum dilakukan uji toksisitas lanjut.

## KESIMPULAN

Ekstrak flavonoid kulit durian (*Durio zibethinus*) menurunkan kadar glukosa darah dan memperbaiki struktur histologis pankreas pada tikus Wistar yang diinduksi aloksan. Efek tersebut meningkat seiring dosis dan menunjukkan potensi ekstrak kulit durian sebagai bahan antidiabetik alami. Mulai hari ke-10 hingga ke-15, kadar glukosa darah berbeda bermakna antar kelompok (keduanya  $p < 0,001$ ), dengan penurunan paling besar pada kontrol positif dan penurunan substansial pada kelompok EKD-2 dan EKD-3 dibanding kontrol negatif. Secara histologis, skor kerusakan acinar/insula tidak berbeda bermakna ( $p = 0,143$ ); namun jumlah pulau Langerhans berbeda bermakna ( $p = 0,006$ ), dengan median tertinggi pada EKD-3 dan kontrol positif. Temuan ini mengindikasikan bahwa efek utama ekstrak lebih terkait pada preservasi/kelangsungan pulau Langerhans dibanding perbaikan derajat lesi jaringan dalam durasi 15 hari.

Secara keseluruhan, data mendukung potensi ekstrak kulit durian sebagai adjuvan fitoterapi untuk membantu pengendalian glukosa pada model diabetik-aloksan, sejalan dengan mekanisme biologis yang menekankan peran stres oksidatif pada kerusakan sel  $\beta$  dan kemungkinan kontribusi senyawa fenolik/flavonoid dalam proteksi pulau. Meski demikian, interpretasi perlu mempertimbangkan ketidakseimbangan baseline bobot badan serta keterbatasan durasi dan parameter uji.

## UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terima kasih kepada semua pihak yang telah memberikan dukungan dalam pelaksanaan penelitian ini, khususnya kepada laboratorium biologi Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara atas fasilitas dan bimbingannya, serta kepada rekan-rekan yang telah membantu dalam proses pengumpulan dan analisis data. Dukungan dan kerja sama tersebut sangat berperan dalam terselesaikannya penelitian.

## DAFTAR PUSTAKA

- Adli, F. K. (2021). Diabetes Melitus Gestasional: Diagnosis dan Faktor Risiko. *Jurnal Medika Hutama*, 03(01), 1545–1551.
- Al-Hadi, H., Zurriyani, S. A., & Saida, S. A. (2020). Prevalensi diabetes melitus tipe 2 dengan kejadian hipertensi di Poliklinik Penyakit Dalam RS Pertamedika Ummi Rosnati. *Jurnal Medika Malahayati*, 4(4), 291–297.
- Authority, H. I. and Q. (2022). *Health technology assessment of metabolic surgery for the treatment of comorbid type 2 diabetes and obesity*. July.
- Biologi, J., Sains dan Teknologi, F., Alauddin Makassar, U., Pemeriksaan, C., Pengobatan dan Cara Pencegahan LESTARI, C., Aisyah Sijid, S., Studi Biologi, P., & Alauddin Makassar Jl Yasin Limpo Gowa, U. H. (2021). *Diabetes Melitus: Review Etiologi*. <http://journal.uin-alauddin.ac.id/index.php/psb>
- Budi, A., Nababan, S. M. T., & Nardi, L. (2023). Effectiveness of durian peel ethanol extract for lowering blood sugar levels in alloxan diabetic wistar rats. *Jurnal Prima Medika Sains*, 5(2), 218–222.

- <https://doi.org/10.34012/jpms.v5i2.4523>
- Butar-Butar, T. N., Ferbriani, H., Rasyidah, R., & Syukriah, S. (2022). Histopatologi Pankreas Tikus (*Rattus Norvegicus*) Diabetes Melitus Yang Diberi Ekstrak Etanol Bawang Batak (*Allium chinense* G.Don). *Klorofil: Jurnal Ilmu Biologi Dan Terapan*, 6(1), 5. <https://doi.org/10.30821/kfl:jibt.v6i1.10866>
- Ente, D. R., Thamrin, S. A., Arifin, S., Kuswanto, H., & Andreza, A. (2020). Klasifikasi Faktor-Faktor Penyebab Penyakit Diabetes Melitus Di Rumah Sakit Unhas Menggunakan Algoritma C4. 5. *Indonesian Journal of Statistics and Its Applications*, 4(1), 80-88.
- Esti, T., & Bakti, K. (2023). Skrining Fitokimia Dan Analisis Kadar Flavonoid Total Fraksi Etil Asetat Kulit Buah Durian Merah (*Durio graveolens* Becc.) Dengan METODESPEKTROFOTOMETRI Uv-VIS. *Journal Of Pharmacy Science and Technology*, 4(1), 2023.
- Hardianto, D. (2021). Telaah Komprehensif Diabetes Melitus: Klasifikasi, Gejala, Diagnosis, Pencegahan, Dan Pengobatan. *Jurnal Bioteknologi & Biosains Indonesia (JBBi)*, 7(2), 304–317. <https://doi.org/10.29122/jbbi.v7i2.4209>
- Howe, K., Dwinell, M., Shimoyama, M., Corton, C., Betteridge, E., Dove, A., ... & Blaxter, M. (2021). The genome sequence of the Norway rat, *Rattus norvegicus* Berkenhout 1769. *Wellcome Open Research*, 6, 118. <https://doi.org/10.12688/wellcomeopenres.16854.1>
- Husna, P. A. U., Kairupan, C. F., & Lintang, P. M. (2022). Tinjauan Mengenai Manfaat Flavonoid pada Tumbuhan Obat Sebagai Antioksidan dan Antiinflamasi. *EBiomedik*, 10(1), 76–83. <https://doi.org/10.35790/ebm.v10.i1.38173>
- Murtiningsih, M. K., Pandelaki, K., & Sedli, B. P. (2021). *Gaya Hidup sebagai Faktor Risiko Diabetes Melitus Tipe 2*. <https://doi.org/10.35790/eci.9.2.2021.32852>
- Nifadila Dachi, V. O., Arif Rayyan, T., Putri Utami, S., Mutia, R., Akbar, K., Esmaralda Lumbantobing, C. J., Kunardi, S., & Hendriani Djuang, M. (2022). Pengaruh variasi pemberian dosis aloksan terhadap angka kadar gula darah hewan coba. *Jurnal Prima Medika Sains*, 4(1), 33. <https://doi.org/10.34012/jpms.v4i1.2460>
- Ningsih, A. W., Nurrosyidah, I. H., & Hisbiyah, A. (2020). Pengaruh Perbedaan Metode Ekstraksi Rimpang Kunyit (*Curcuma domestica*) Terhadap Rendemen dan Skrining Fitokimia. *Journal of Pharmaceutical-Care Anwar Medika*, 2(2), 49–57. <https://doi.org/10.36932/jpcam.v2i2.27>
- Nurvita, S. (2023). Diabetes Mellitus Tipe 1 Pada Anak Di Indonesia. *PREPOTIF: Jurnal Kesehatan Masyarakat*, 7(1), 635–639.
- Purwandari, C. A. A., Wirjatmadi, B., & Mahmudiono, T. (2022). Faktor Risiko Terjadinya Komplikasi Kronis Diabetes Melitus Tipe 2 pada Pra Lansia. *Amerta Nutrition*, 6(3), 262–271. <https://doi.org/10.20473/amnt.v6i3.2022.262-271>
- Rahman, A., Yustian, A. A., Fitria, A., Hariyanto, A. Y., Rahmah, A., Saputri, R., Mustaqimah, M., & Hakim, A. R. (2023). Edukasi Tentang Diabetes Melitus Pada Kader Kesehatan Desa Sungai Rangas Tengah. *Majalah Cendekia Mengabdi*, 1(3), 141–145. <https://doi.org/10.63004/mcm.v1i3.204>
- Sayed, S. A. El, & Mukherjee, S. (2023).

- Physiology, Pancreas. *StatPearls*.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459261/>
- Shamin-Shazwan, K., Shahari, R., Amri, C. N. A. C., Ghazali, M. Z., & Go, R. (2020). Trichome morphology of *Durio zibethinus* L. *Malaysian Journal of Microscopy*, 16(1), 196–204.
- Soelistijo, S. (2021). Pedoman Pengelolaan dan Pencegahan Diabetes Melitus Tipe 2 Dewasa di Indonesia 2021. *Global Initiative for Asthma*, 46. [www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org).
- Talathi, S. S., Zimmerman, R., & Young, M. (2023). Anatomy, Abdomen and Pelvis, Pancreas. *StatPearls*.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532912/>
- Ummah, M. S. (2019). *Sustainability (Switzerland)*, 11 (1), 1–14.
- Wahyuningsih, S., & Dkk. (2024). *Buku Ekstraksi Bahan Alam Edisi 2024* (Issue March)