

ARTIKEL

## EFEKTIVITAS EKSTRAK BUAH ANGGUR BALI (*Vitis vinifera* L. Var. Alphonso Lavallee) TERHADAP HISTOLOGI SEL BETA PANKREAS *Mus musculus* L. DENGAN HIPERGLIKEMIA

[*Effectiveness of Bali Grape Extract (Vitis vinifera L. Var. Alphonso Lavallee) on Pancreatic Beta Cell Histology of Mus musculus L. with Hyperglycemia*]

Putu Tiara Zabrina, Lia Puspitasari, Ida Ayu Manik Damayanti\*

Program Sarjana Farmasi Klinik dan Komunitas, Fakultas Kesehatan, Institut Teknologi dan Kesehatan, Bali

### ABSTRAK

Hiperglikemia dapat menyebabkan malfungsi sel beta pankreas yang memicu stress oksidatif. Bahan makanan yang berkaitan dengan suplai antioksidan mampu menjadi profilaksis yang efektif melawan stress oksidatif pada diabetes. Salah satu tanaman yang memiliki aktivitas antioksidan tinggi adalah Anggur Bali (*Vitis vinifera* L. Var. Alphonso Lavallee). Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui aktivitas antidiabetes buah anggur Bali (*V. vinifera* Var. Alphonso Lavallee) dan histopatologi sel beta pankreas *Mus musculus* L. yang diinduksi aloksan. Penelitian ini dilakukan dengan metode *true experimental study design* laboratorium dengan rancangan *post test only control grup design*. Model hiperglikemia dilakukan dengan cara diinduksi aloksan, setelah mengalami peningkatan kadar gula darah diberikan perlakuan glibenklamid dan ekstrak buah anggur Bali selama 21 hari. Hasil penelitian menunjukkan bahwa ekstrak etanol 96% buah anggur Bali dengan dosis 200 mg/kgBB dan 400 mg/kgBB dapat meningkatkan jumlah sel beta pankreas ( $p < 0,05$ ) dan dosis 800 mg/kgBB tidak dapat meningkatkan jumlah sel beta pankreas ( $p > 0,05$ ). Ekstrak etanol 96% buah anggur Bali dapat meningkatkan jumlah sel beta pankreas.

**Kata Kunci:** hiperglikemia, sel beta pankreas, *Vitis vinifera* L. Var. Alphonso Lavallee

### ABSTRACT

*Hyperglycemia can cause malfunction of pancreatic beta cells which trigger oxidative stress. Food ingredients related to the supply of antioxidants can be an effective prophylaxis against oxidative stress in diabetes. One plant that has high antioxidant activity is Bali grape (Vitis vinifera L. Var. Alphonso Lavallee). This study aims to determine the hyperglycemia activity of Bali grapes (V. vinifera Var. Alphonso Lavallee) and the histopathology of Mus musculus L. pancreatic beta cells induced by alloxan. This research was conducted using a true experimental study design laboratory method. The hyperglycemia model was carried out by alloxan induction, after experiencing an increase in blood sugar levels, glibenclamide and Bali grape extract were treated for 21 days. The results showed that extract 96% ethanol of Bali grapes at a dose of 200 mg/kgBW and 400 mg/kgBW could increase pancreatic beta cells ( $p < 0.05$ ) and a dose of 800 mg/kgBW could not increase of pancreatic beta cells ( $p > 0.05$ ). Extract 96% ethanol of Bali grapes can increase the number of pancreatic beta cells*

**Keywords:** hyperglycemia, pancreatic beta cells, *Vitis vinifera* L. Var. Alphonso Lavallee

### PENDAHULUAN

Pembangunan kesehatan di Indonesia diarahkan untuk mencapai derajat kesehatan yang lebih tinggi untuk memungkinkan seseorang hidup lebih produktif, baik sosial maupun ekonomi. Saat ini

terjadi transisi epidemiologi dengan pergeseran pola penyakit dari penyakit menular menjadi penyakit tidak menular seperti penyakit jantung, diabetes melitus, dan hipertensi. Transisi epidemiologi dipengaruhi oleh peningkatan status sosial dan ekonomi, perubahan gaya hidup, bertambahnya umur dan pelayanan kesehatan masyarakat. Jumlah penderita penyakit diabetes melitus dari tahun ke tahun meningkat, prevalensi penyakit diabetes melitus di Indonesia menurut data dari *International Diabetes Federation* (IDF) tahun 2021 pada orang dewasa yang berusia antara 20-79 tahun adalah sebanyak 19.465.100 orang. Hal ini berkaitan dengan bertambahnya *life expectancy*, peningkatan jumlah populasi, kegiatan fisik berkurang, prevalensi obesitas meningkat, dan urbanisasi yang merubah pola hidup tradisional ke pola hidup modern (Setyawati, 2021). Diabetes melitus adalah penyakit metabolik dengan karakteristik hiperglikemia dengan kadar gula darah tinggi (>200 mg/dl). Kondisi diabetes melitus dapat menyebabkan produksi berlebih pada *reactive oxygen species* (ROS) yang selanjutnya dapat mengakibatkan kerusakan DNA mitokondria dan malfungsi dari sel beta pankreas yang semuanya akan berdampak pada munculnya stress oksidatif (Indrayoni dan Damayanti, 2021).

Bahan makanan dan modifikasi gaya hidup yang berkaitan dengan suplai antioksidan mampu menjadi profilaksis yang efektif melawan stress oksidatif pada diabetes dan komplikasinya (Made *et al.*, 2023). Pengobatan pada pasien dengan kadar gula darah tinggi dapat menggunakan obat-obatan kimia dalam waktu jangka panjang atau seumur hidup. Obat-obatan kimia dapat menimbulkan efek samping, yang mana hanya digunakan untuk meredakan indikasi, menghambat perkembangan, serta mencegah terjadinya komplikasi. Pengobatan alternatif sangat dibutuhkan untuk mengurangi efek samping obat, sehingga banyak yang telah menggunakan pengobatan herbal dan ekstrak untuk penanganan kadar gula darah tinggi (Damayanti *et al.*, 2024).

Salah satu tanaman lokal yang memiliki aktivitas antioksidan adalah anggur Bali (*Vitis vinifera* L. Var. Alphonso Lavallee) dengan nilai  $IC_{50}$  sebesar 36,55  $\mu\text{g/mL}$ . Buah anggur diketahui mengandung senyawa flavonoid, karotenoid, tannin, terpenoid, polifenol, dan antosianin. Buah anggur Bali yang termasuk famili *Vitaceae* diketahui memiliki aktivitas antioksidan dikarenakan kandungan flavonoid (Khairunnisa *et al.*, 2022). Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui efektivitas dari buah anggur Bali (*Vitis vinifera* L. Var. Alphonso Lavallee.) terhadap histologi sel beta pankreas pada mencit jantan yang diinduksi aloksan dengan melihat peningkatan sel beta pankreas secara kuantitatif.

## **BAHAN DAN METODE**

### **Preparasi Ekstraksi Sampel**

Buah anggur Bali (*Vitis vinifera* L. Var. Alphonso Lavallee) diperoleh dari Desa Dencarik, Kecamatan Banjar, Kabupaten Buleleng, Bali. Buah yang diperoleh sebanyak 250 gram diekstrak menggunakan metode maserasi etanol 96% hingga menghasilkan maserat yang berwarna pekat. Maserat yang diperoleh kemudian dipekatkan menggunakan *vacuum rotary evaporator*. Ekstrak kental yang diperoleh sebanyak 40,38 gram sehingga dihasilkan rendemen 16,15%.

### **Sediaan Larutan Uji**

Ekstrak kental buah anggur Bali (*Vitis vinifera* L. Var. Alphonso Lavallee) ditimbang sesuai dengan dosis yang telah ditetapkan. Sediaan ekstrak dihomogenkan dengan larutan *Carboxymethyl cellulose* (CMC) dan dimasukkan ke botol sampel ekstrak dengan label P1 (200 mg/kgBB), P2 (400 mg/kgBB), dan P3 (800 mg/kgBB).

### **Sediaan Larutan Aloksan**

Sediaan larutan aloksan dilakukan dengan pengenceran bubuk aloksan dengan melarutkan pada aquades steril. Dosis yang aloksan yang diinduksi sebanyak 150 mg/kgBB yang dilakukan secara intraperitoneal. Pembuatan larutan stok dilakukan dengan menambahkan 10 ml akuades steril dengan 150 mg aloksan dan aduk sampai larutan homogen. Besaran volume yang diberikan yaitu 0,5 ml.

## Pemberian Perlakuan Hewan Coba

Design penelitian yang digunakan adalah *true experimental study design* laboratorium. Seluruh kelompok perlakuan diinduksi dengan aloksan secara intraperitoneal untuk mendapatkan model mencit hiperglikemia. Kelompok kontrol negatif tidak diberi perlakuan, kelompok kontrol positif diberikan glibenklamid (mg/kgBB), dan kelompok perlakuan diberi ekstrak buah anggur Bali (*Vitis vinifera* L. Var. Alphonso Lavallee) dengan masing-masing dosis yaitu P1 (200 mg/kgBB), P2 (400 mg/kgBB), dan P3 (800 mg/kgBB). Perlakuan diberikan selama 21 hari. Hewan coba diberikan pakan dan air *ad libitum* dan dilakukan terminasi euthanasia secara fisik dengan dislokasi leher pada hari ke-22. Metode ini telah disetujui oleh komisi etik dengan surat persetujuan No. 04.0078/KEPITEKES-BALI/II/2024.

## Pembuatan preparat sel beta pankreas

Pewarnaan preparat sel beta dilakukan dengan pewarnaan hematoxylin eosin. Pengamatan dilakukan dengan metode analisis digital. Preparat sel beta diamati menggunakan mikroskop Olympus dengan pembesaran 40 kali dan difoto dengan kamera optilab pro (Miconos, Indonesia). Masing-masing pulau Langerhans pada preparat difoto menggunakan format JPEG menggunakan perangkat lunak *Optilab Viewer 1.0*. (Kurniatanty dan Wadhahah, 2022).

## Analisa Data

Analisis terhadap jumlah sel beta pankreas diperoleh dengan menghitung rata-rata sel beta yang teramati dari seluruh pulau Langerhans preparat dalam 5 bidang pandang. Analisis statistik dilakukan menggunakan program *SPSS statistic 20*.

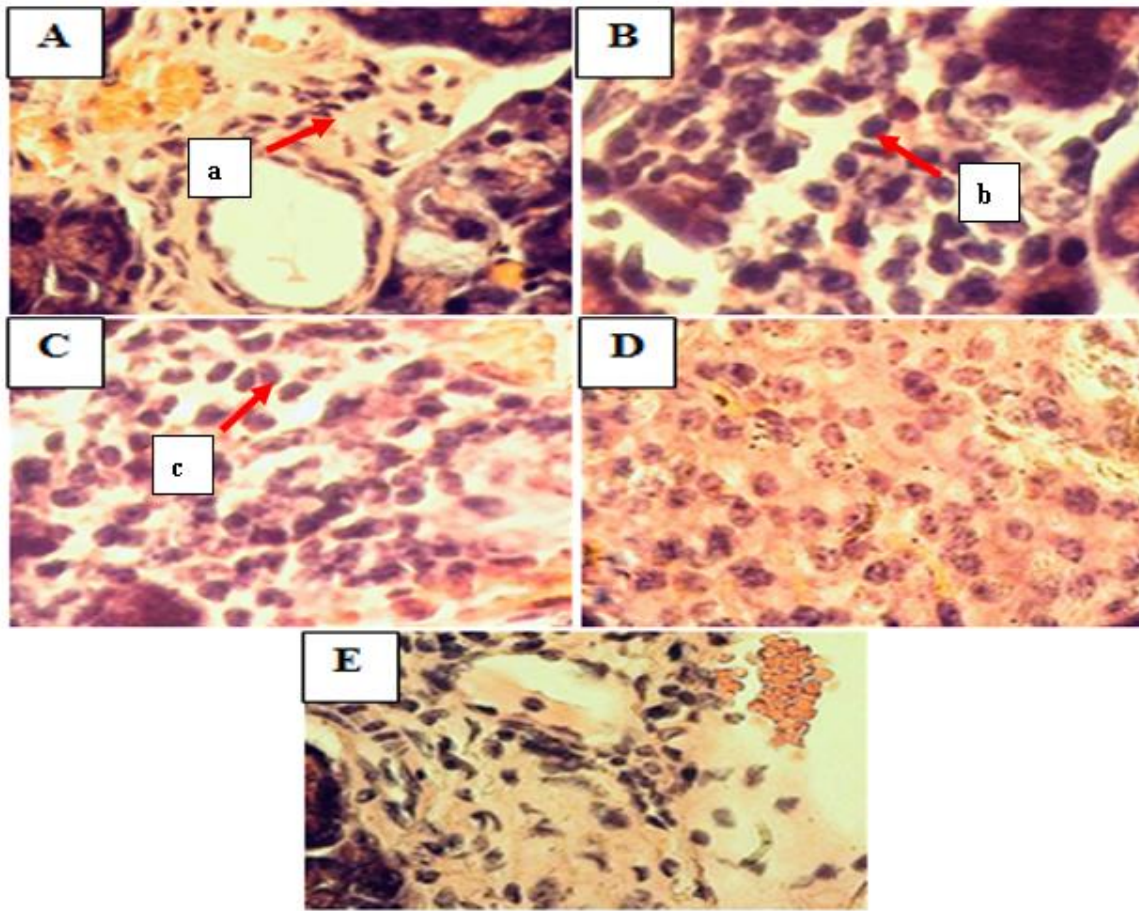
## HASIL

Ekstrak buah anggur Bali diperoleh dengan metode maserasi menggunakan pelarut etanol 96%. Pada penelitian ini digunakan cara ekstraksi metode dingin (maserasi) untuk mencegah terjadinya penguraian senyawa yang terkandung dalam simplisia akibat pengaruh dari suhu pemanasan dan senyawa yang tidak tahan terhadap panas. Hasil rendemen dapat dilihat pada Tabel 1.

**Tabel 1.** Hasil Rendemen (*Yield Results*)

Kategori ( <i>Category</i> )	Nilai ( <i>Value</i> )
Berat Ekstrak (gr)	40,38
Berat Simplisia (gr)	250
Rendemen (%)	16,15

Hasil pengamatan menunjukkan bahwa ekstrak etanol 96% buah anggur Bali dapat memperbaiki dan menghambat kerusakan sel beta pankreas. Hasil pengamatan sel beta pankreas menunjukkan terdapat sel beta pankreas nekrosis pada Gambar A poin a. Sel beta yang mengalami nekrosis memiliki susunan sel tidak teratur menyebar di pulau langerhans, bentuk sel tidak seragam dan adanya ruang kosong pada islet langerhans. Sel beta pankreas normal ditunjukkan pada Gambar B poin b yang susunan sel teratur menyebar di dalam pulau langerhans. Hasil penelitian menunjukkan sel beta pankreas yang mengalami perbaikan ditunjukkan pada Gambar C poin c yang mana luas area kosong relatif kecil dengan jumlah sel beta lebih padat dibandingkan dengan Gambar A (Kontrol Negatif) yang telah diinduksi aloksan terjadi perubahan sel dengan susunan sel tidak teratur.



**Gambar 1.** Histopatologi sel beta pankreas (*Histopate of Pancreatic beta cell*)

Ket.: dengan menggunakan mikroskop optilab perbesaran 40x Gambar A (Kontrol Negatif) yang telah diinduksi aloksan terjadi perubahan sel dengan susunan sel tidak teratur menyebar di pulau langerhans, bentuk sel tidak seragam dan adanya ruang kosong pada islet langerhans disebabkan oleh sel telah mengalami nekrosis. Gambar B (kontrol positif yang diberi glibenklamid) menunjukkan kondisi sel beta pankreas yang terlihat susunan sel teratur menyebar di dalam pulau langerhans, luas area kosong relatif kecil dengan jumlah sel beta lebih padat. Gambar C (dosis 200mg/kgBB) dan Gambar D (dosis 400mg/kgBB) luas area kosong relatif kecil dengan jumlah sel beta lebih padat. Gambar E (dosis 800mg/kgBB) bentuk sel beta tidak seragam, susunan sel tidak teratur dan jumlah sel beta tidak begitu padat (*Notes: using a 40x magnification optilab microscope Figure A (Negative Control) that has been induced by alloxan there is a cell change with an irregular cell arrangement spreading on the langerhans islet, the cell shape is not uniform and the presence of empty space in the langerhans islet is caused by the cell has undergone necrosis. Figure B (positive control given glibenclamide) shows the condition of pancreatic beta cells in which the regular arrangement of cells is seen spreading within the langerhans islets, the area of the empty area is relatively small with a denser number of beta cells. Figure C (dose 200mg/kgBB) and Figure D (dose 400mg/kgBB) the area of empty area is relatively small with a denser number of beta cells. Figure E (dose 800mg/kgBB) the shape of beta cells is not uniform, the cell arrangement is irregular and the number of beta cells is not so dense*)

Hasil pengujian menunjukkan bahwa ekstrak etanol 96% buah anggur Bali dapat meningkatkan jumlah sel beta pankreas. Jumlah sel beta yang dihitung dalam 5 bidang pandang ditunjukkan dengan menghitung sel beta pankreas pada preparat. Rata – rata jumlah sel beta mencit dapat dilihat pada Tabel 2.

**Tabel 2.** Rata-rata Jumlah Sel Beta Pankreas (*Average number of pancreatic beta cells*)

No.	Perlakuan (Treatment)	Rata-rata ±SD Mean ±SD
1.	Kontrol Negatif	180±3,9
2.	Kontrol Positif	350±4,4
3.	P1 (Dosis 200 mg/kgBB)	333,4±18,4
4.	P2 (Dosis 400 mg/kgBB)	290±2,3
5.	P3 (Dosis 800 mg/kgBB)	191±5,8

**Tabel 3.** Hasil uji post hoc jumlah sel beta pancreas (*Results of the post-hoc test of pancreatic beta cell count*)

Perlakuan (Treatment)	p	Keterangan (Notes)
Kontrol Negatif – Kontrol Positif	0,000	Berbeda Bermakna
Kontrol Negatif - P1	0,000	Berbeda Bermakna
Kontrol Negatif – P2	0,000	Berbeda Bermakna
Kontrol Negatif – P3	0,679	Tidak Berbeda Bermakna
Kontrol Positif – P1	1,000	Tidak Berbeda Bermakna
Kontrol Positif – P2	0,000	Berbeda Bermakna
Kontrol Positif – P3	0,000	Berbeda Bermakna
P1 – P2	0,000	Berbeda Bermakna
P1 – P3	0,000	Berbeda Bermakna
P2 – P3	0,000	Berbeda Bermakna

## PEMBAHASAN

Ekstrak buah anggur Bali diperoleh dengan cara ekstraksi menggunakan metode maserasi dengan pelarut etanol 96%. Penggunaan metode maserasi dilakukan untuk mencegah terjadinya penguraian senyawa yang terkandung dalam simplisia akibat pengaruh dari suhu pemanasan dan senyawa yang tidak tahan terhadap panas. Metode maserasi memiliki keuntungan dalam isolasi senyawa simplisia yaitu dalam proses perendaman sampel terjadi proses pemecahan dinding sel akibat adanya perbedaan tekanan di luar sel dan di dalam sel sehingga metabolit sekunder yang larut dalam pelarut organik merubah ekstraksi senyawa menjadi sempurna. Proses ini menggunakan pelarut etanol 96% dalam ekstraksi karena memiliki absorbansi yang baik serta kemampuan penyaringan yang tinggi sehingga dapat menarik senyawa yang bersifat non-polar, semi polar, dan polar. Rendemen yang dihasilkan pada ekstrak sebesar 16,15 %, nilai ini menunjukkan rendemen yang dihasilkan baik. Nilai rendemen yang baik pada ekstrak jika memiliki nilai >10% (Kemenkes RI, 2017).

Berdasarkan hasil pengamatan histopatologi sel beta pankreas dengan menggunakan mikroskop optilab perbesaran 40x pada Gambar 1 diketahui bahwa pada Gambar A (Kontrol Negatif) yang telah diinduksi aloksan terjadi perubahan sel dengan susunan sel tidak teratur menyebar di pulau langerhans, bentuk sel tidak seragam dan adanya ruang kosong pada islet langerhans disebabkan oleh sel telah mengalami nekrosis. Hal ini menunjukkan bahwa mencit mengalami gangguan sekresi insulin sehingga tidak mampu bekerja dengan baik sehingga mencit menderita penyakit diabetes melitus. Pada Gambar 1 (B) yakni kontrol positif yang diberi glibenklamid yang merupakan obat oral antidiabetes menunjukkan kondisi sel beta pankreas yang terlihat susunan sel teratur menyebar di dalam pulau langerhans, luas area kosong relatif kecil dengan jumlah sel beta lebih padat. Sel beta normal apabila terdapat susunan sel yang teratur menyebar di pulau langerhans dengan bentuk sel yang seragam, bentuk bulat dan inti sel nampak jelas serta sel-sel tidak mengalami edema (pembengkakan) (Park, 2021).

Pada Gambar 1 (C), (D), dan (E) yang merupakan kelompok perlakuan yang diberi ekstrak buah anggur Bali menunjukkan bahwa pada Gambar (C) dan (D) masih nampak ruang kosong lebih baik dibandingkan dengan kelompok kontrol negatif, akan tetapi kondisi islet langerhans masih

belum seperti kondisi sel beta pankreas normal. Pada gambar (C) dengan perlakuan ekstrak dosis 200 mg/kgBB menunjukkan kesamaan ciri-ciri dengan kontrol positif, hal tersebut dapat terlihat dengan luas area kosong relatif berkurang dan jumlah sel beta pankreas lebih padat dibandingkan dengan Gambar (D) dan (E). Pada Gambar (E) yaitu perlakuan yang diberi ekstrak dengan dosis 800 mg/kgBB menunjukkan kesamaan ciri-ciri dengan kontrol negatif yang dimana masih banyak terlihat ruang kosong, bentuk sel beta tidak seragam, susunan sel tidak teratur dan jumlah sel beta tidak begitu padat, data tersebut dapat dilihat pada Tabel 2.

Berdasarkan Tabel 1 diketahui bahwa rata-rata jumlah sel beta pankreas mencit pada kontrol negatif yaitu 180 buah sel yang dimana sudah terjadi pengurangan sel beta akibat dari diabetes melitus yang dialami mencit. Pada kontrol positif yang diberi glibenklamid terjadi peningkatan jumlah sel beta pankreas yaitu sebanyak 350 buah sel, dan pada kelompok perlakuan yang diberi ekstrak buah anggur Bali menunjukkan ekstrak buah anggur Bali dengan dosis 200 mg/kgBB lebih mendekati peningkatan jumlah sel beta dengan kontrol positif yaitu sebanyak 333 buah sel yang dimana lebih banyak dibandingkan dengan jumlah sel beta pankreas mencit dengan pemberian ekstrak dosis 400 mg/kg BB sebanyak 290 buah sel dan dosis 800 mg/kgBB sebanyak 191 buah sel. Peningkatan jumlah sel terjadi pada kelompok perlakuan yang diberikan ekstrak dibandingkan dengan kelompok tanpa perlakuan. Peningkatan jumlah sel dapat terjadi karena kandungan antioksidan pada ekstrak mampu melindungi sejumlah sel beta agar tetap normal dan dapat mencegah oksidasi pada sel beta pankreas sehingga kerusakan dapat diminimalisir. Antioksidan juga meregenerasi sel beta yang ada melalui proses mitosis atau melalui pembentukan pulau-pulau baru melalui proliferasi dan diferensiasi endokrin sel duktus dan duktular (Eguchi *et al.*, 2021).

Berdasarkan hasil uji post hoc pada Tabel 3 diperoleh hasil bahwa terdapat perbedaan yang bermakna antara kelompok kontrol negatif dengan seluruh kelompok uji (kontrol positif, P1, P2) namun tidak berbeda bermakna dengan kelompok uji P3. Dapat dilihat juga bahwa pada kelompok kontrol positif tidak berbeda bermakna dengan kelompok P1 dengan  $p > 0,05$ . Data menunjukkan bahwa setiap perlakuan yang diberikan memberikan hasil yang berbeda namun dari semua kelompok perlakuan ekstrak etanol 96% buah anggur Bali, hasil kelompok P1 yang mendekati hasil kelompok kontrol positif.

Berdasarkan hasil analisis pada Tabel 3 diperoleh hasil bahwa terdapat perbedaan yang signifikan antara kelompok kontrol negatif dengan seluruh kelompok uji (kontrol positif, P1, P2) namun tidak berbeda signifikan dengan kelompok uji P3. Terlihat pula bahwa kelompok kontrol positif tidak berbeda nyata dengan kelompok P1 dengan  $p > 0,05$ . Data menunjukkan bahwa setiap perlakuan yang diberikan memberikan hasil yang berbeda-beda, namun dari seluruh kelompok perlakuan ekstrak etanol 96% anggur Bali, hasil pada kelompok P1 mendekati hasil pada kelompok kontrol positif. Terdapat perbaikan pada sel beta pankreas yang ditunjukkan dengan peningkatan sel beta pankreas sebesar 96% ekstrak etanol buah anggur Bali dikarenakan antioksidan yang terkandung dalam buah anggur Bali dimana ekstrak anggur Bali mempunyai kandungan antioksidan sebesar 25,05% - 59,49% dan IC50 nilai 36,55  $\mu\text{g/mL}$ . Aktivitas antioksidan mampu menangkap radikal bebas penyebab kerusakan sel beta pankreas, sehingga sel beta yang tersisa tetap berfungsi.

Berdasarkan hasil penelitian yang dilakukan, ekstrak anggur Bali juga positif mengandung senyawa aktif flavonoid, alkaloid, tanin dan terpenoid. Flavonoid yang terkandung dalam buah anggur Bali bersifat melindungi terhadap kerusakan sel beta sebagai penghasil insulin dan mengembalikan sensitivitas reseptor insulin pada sel serta meningkatkan sensitivitas insulin. Flavonoid memiliki aktivitas glukosa-6-fosfat dan fosfoenol piruvat yang berperan dalam jalur metabolisme glukosa (Wickramasinghe *et al.*, 2021). Mekanisme penurunan glukosa darah pada tumbuhan juga berupa pengendapan protein pada membran usus, sehingga menghambat penyerapan glukosa dan meningkatkan metabolisme glukosa sehingga dapat mengubah glukosa menjadi asam lemak (Gabr *et al.*, 2023).

Alkaloid pada ekstrak anggur Bali merupakan senyawa yang berpotensi sebagai antioksidan yang mengandung satu atau lebih atom nitrogen. Senyawa berbasal nitrogen dari bahan alam dapat menghambat proses oksidatif karena senyawa radikal yang berasal dari senyawa amina mempunyai tahap terminasi yang sangat lama, sehingga mampu menghentikan reaksi berantai radikal

secara efisien (Farid *et al.*, 2022). Mekanisme alkaloid dalam menurunkan kadar glukosa darah adalah dengan menghambat enzim  $\alpha$ -glukosidase pada mukosa duodenum sehingga pemecahan polisakarida menjadi monosakarida dapat terhambat (Malik *et al.*, 2023). Glukosa yang dikeluarkan juga lebih lambat dan penyerapannya ke dalam darah kurang cepat dan rendah sehingga puncak kadar gula darah dapat dihindari. Alkaloid terbukti mempunyai kemampuan regeneratif dimana ekstrak yang mengandung alkaloid terbukti jelas mempunyai kemampuan dalam meregenerasi sel beta pankreas yang rusak. Alkaloid juga mampu merangsang saraf simpatis (simptomimetik) yang mempunyai efek meningkatkan sekresi insulin.

Senyawa tanin dan terpenoid berpotensi menurunkan kadar glukosa darah dan meningkatkan sel beta pankreas. Tanin mengurangi resistensi insulin sehingga meningkatkan sekresi insulin melalui up-regulasi reseptor insulin yang bergantung pada protein kinase C, namun tidak hanya itu, senyawa ini dapat memiliki kemampuan untuk meningkatkan regenerasi sel beta pankreas. Tanin juga bersifat astringen (zat yang menyebabkan penyusutan jaringan sehingga mengurangi sekresi) yang bekerja membentuk lapisan protein selaput lendir yang melindungi usus sehingga dapat menghambat penyerapan glukosa (Ibrahim dan Bashir, 2021). Terpenoid menurunkan kadar glukosa darah dengan merangsang pelepasan insulin dan membantu penyerapan glukosa (Singh *et al.*, 2022). Senyawa terpenoid juga diketahui memiliki aktivitas penghambatan pada enzim  $\alpha$  glukosidase sehingga mencegah peningkatan glukosa darah (Song *et al.*, 2022).

Berdasarkan hasil penelitian diketahui ekstrak etanol 96% anggur Bali dosis rendah lebih efektif dibandingkan dosis tinggi dalam menurunkan kadar glukosa darah dan meningkatkan jumlah sel beta. Hal ini dapat disebabkan oleh beberapa faktor yaitu kemungkinan adanya senyawa antagonis yang terkandung dalam ekstrak etanol 96% anggur Bali. Senyawa antagonis merupakan senyawa yang menghambat atau mengganggu kerja senyawa bioaktif atau senyawa kimia lain yang terkandung dalam ekstrak. Zat uji yang berbentuk ekstrak pada dosis tinggi mengandung senyawa aktif antagonis sehingga mengakibatkan penurunan efek antidiabetik karena efek antagonisnya meningkat (Yao *et al.*, 2023). Senyawa yang mempunyai efek antagonis pada ekstrak etanol 96% anggur Bali adalah alkaloid. Terdapat dua senyawa yang mempunyai kemungkinan efek antagonis, yaitu alkaloid dan saponin yang secara signifikan menurunkan aktivitas antioksidan (Setyawati dan Yuliani, 2024)

## **KESIMPULAN**

Pemberian ekstrak etanol 96% buah anggur Bali (*Vitis vinifera L.* Var. Alphonso Lavallee) dengan dosis 200 mg/kgBB dan 400 mg/kgBB dapat memperbaiki dan meningkatkan jumlah sel beta pankreas mencit jantan (*Mus musculus L.*) yang diinduksi aloksan.

## **UCAPAN TERIMA KASIH**

Ucapan terimakasih disampaikan kepada Institut Teknologi dan Kesehatan Bali atas bantuan fasilitas pada penelitian ini.

## **KONTRIBUSI PENULIS**

PTZ: mengumpulkan data penelitian, membuat draf artikel, merevisi naskah akhir; LP: Membuat konsep penelitian, merevisi naskah akhir; IAMD: Membuat konsep penelitian, mengumpulkan data penelitian, membuat draf artikel, merevisi naskah akhir.

## **REFERENSI**

- Adhikari, B. 2021. Roles of alkaloids from medicinal plants in the management of diabetes mellitus. *Journal of Chemistry*, 2021, pp. 1-10. <https://doi.org/10.1155/2021/2691525>
- Ajebli, M., Khan, H., Eddouks, M. 2021. Natural alkaloids and diabetes mellitus: A review. *Endocrine, Metabolic & Immune Disorders-Drug Targets (Formerly Current Drug Targets-Immune, Endocrine & Metabolic Disorders)*, 21(1), pp. 111-130.

- Damayanti, I.A.M., Wicaksana, I.G. A.T., Sutrisna, I.P.G. 2024. Hepatoprotective Effects of Balinese Grape Extract (*Vitis vinifera* L.) on Hepar Histology and Reducing Blood Sugar Levels. *Jurnal Pijar Mipa*, 19(1), pp. 92–98. <https://doi.org/10.29303/jpm.v19i1.6198>
- Eguchi, N., Vaziri, N.D., Dafoe, D.C., Ichii, H. 2021. The role of oxidative stress in pancreatic  $\beta$  cell dysfunction in diabetes. *International journal of molecular sciences*, 22(4), 1509. <https://doi.org/10.3390%2Fijms22041509>
- Farid, A., Haridyy, H., Ashraf, S., Ahmed, S., Safwat, G. 2022. Co-treatment with grape seed extract and mesenchymal stem cells in vivo regenerated beta cells of islets of Langerhans in pancreas of type I-induced diabetic rats. *Stem Cell Research & Therapy*, 13(1), 528. <https://doi.org/10.1186%2Fs13287-022-03218-y>
- Kementerian Kesehatan RI. 2017. Farmakope Herbal Indonesia Edisi II. Jakarta: Kementerian Kesehatan RI.
- Gabr, N.M., Elbayoumy, F.M., Omar, A.E., Abd El-Lateef, A.E., Eissa, A.A., Younes, A., Elhamaky, K., Abbas, M. 2023. Impact of Antioxidants on Pancreatic B-Cell Damage Caused by Streptozotocin in Adult Male Albino Rats. *International Journal of Medical Arts*, 5(1), pp. 2944-2950. <https://doi.org/10.21608/ijma.2023.194972.1630>
- Ibrahim, A., Bashir, M. 2021. Liquid Chromatography Mass Spectrometer (Lc/Ms) profile revealed flavonoids and terpenoids with antioxidant potential in aqueous fraction of Combretum micranthum leaf extract. *Zanco J. Pure Appl Sci*, 7(4), pp. 236-247.
- Indrayoni, P., Damayanti, I.A.M. 2021. Pengaruh Ekstrak *Averrhoa Bilimbi* L. Terhadap Jumlah Sel Beta Pankreas Tikus Hiperglikemia. *Jurnal Riset Kesehatan Nasional*, 5(2), pp. 159-163.
- Khairunnisa, K.A., Hazar, S., Mulqie, L. 2022. Kajian Literatur Efek Farmakologi Biji dan Buah Anggur (*Vitis vinifera* L.). In *Bandung Conference Series: Pharmacy*, 2(2), pp. 762-772.
- Kurniatanty, I., Wadhahah, Y. 2022. Kadar Gula Darah Dan Gambaran Histopatologi Pankreas Tikus Putih (*Rattus norvegicus* L.) Hiperglikemia Setelah Pemberian Ekstrak Etanol Jenggot Musa (*Tillandsia usneoides* L.). *Bioveritas Journal of Biology*, 1(01), pp. 23-30.
- Made, A.A., Suryawati, A., Santika, W.M. 2023. Potensi dan Efektivitas Farmakologi Ekstrak Kembang Telang (*Clitoria ternatea* L.) sebagai Suplemen Antidiabetes: A Systematic Review. Prosiding Workshop dan Seminar Nasional Farmasi. *Prosiding Workshop Dan Seminar Nasional Farmasi*, 2, pp. 61-76.
- Malik, M.Z., Taslim, M., Putri, A.A. 2023. Lifestyle Modification in the Form of Diet and Physical Activity Proven Effective in Lowering Fasting Blood Sugar Levels of Pre-Diabetes Patients. *Comprehensive Health Care*, 7(3), pp. 196-203.
- Maugeri, A., Lombardo, G.E., Cirimi, S., Süntar, I., Barreca, D., Laganà, G., Navarra, M. 2022. Pharmacology and toxicology of tannins. *Archives of Toxicology*, 96(5), pp. 1257-1277.
- Oluwole, O., Fernando, W.B., Lumanlan, J., Ademuyiwa, O., Jayasena, V. 2022. Role of phenolic acid, tannins, stilbenes, lignans and flavonoids in human health—a review. *International Journal of Food Science & Technology*, 57(10), pp.6326-6335.
- Park, S., Park, S.Y. 2021. Can antioxidants be effective therapeutics for type 2 diabetes?. *Yeungnam University Journal of Medicine*, 38(2), p.83.
- Pratiwi, N.K.Y., Santika, I.W.M. 2023. Mekanisme Aktivitas Anti-Diabetes Dari Kandungan Senyawa Tanaman Kersen (*Muntingia calabura* L.): Systematic Review. In *Prosiding Workshop dan Seminar Nasional Farmasi*, 2, pp. 100-112.
- Setyawati, F.D., Yuliani, Y. 2024. Aktivitas Biofungisida Ekstrak Serai wangi (*Cymbopogon nardus* L.) dan Eceng gondok (*Eichhornia crassipes*) dalam Menghambat Pertumbuhan *Curvularia lunata*. *LenteraBio: Berkala Ilmiah Biologi*, 13(1), pp.32-43.
- Setyawati, R. 2021. Gambaran Kadar Glukosa pada Penderita Obesitas. *Jurnal Health Sains*, 2(11), pp.1479-1482.
- Singh, S., Bansal, A., Singh, V., Chopra, T., Poddar, J. 2022. Flavonoids, alkaloids and terpenoids: a new hope for the treatment of diabetes mellitus. *Journal of Diabetes & Metabolic Disorders*, 21(1), pp. 941-950.



- Song, B.R., Alam, M.B., Lee, S.H. 2022. Terpenoid-rich extract of *Dillenia indica* L. bark displays antidiabetic action in insulin-resistant C2C12 cells and STZ-induced diabetic mice by attenuation of oxidative stress. *Antioxidants*, 11(7), p.1227.
- Wickramasinghe, A.S.D., Kalansuriya, P., Attanayake, A.P. 2021. Herbal medicines targeting the improved  $\beta$ -cell functions and  $\beta$ -cell regeneration for the management of diabetes mellitus. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2021, p.2920530
- Yao, R., Jensen, A.A., Bryce-Rogers, H.P., Schultz-Knudsen, K., Zhou, L., Hovendal, N.P., Laraia, L. 2023. Identification of 5-HT<sub>2</sub> serotonin receptor modulators through the synthesis of a diverse, tropane-and quinuclidine-alkaloid-inspired compound library. *Journal of Medicinal Chemistry*, 66(16), pp.11536-11554.