

**PENGARUH ASAM GALAT EKSTRAK KULIT PISANG
KEPOK (*MUSA PARADISIACA L.*) DALAM FORMULASI
NANOPARTIKEL PERAK (AGNPS) TERHADAP MODULASI
JALUR FOXO1 PADA DIABETES MELITUS**

SKRIPSI



UMSU
Unggul | Cerdas | Terpercaya

Oleh:

ANGGI YULISNA FRISILIA SAPUTRI

2208260119

**FAKULTAS KEDOKTERAN DAN ILMU KESEHATAN
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SUMATERA UTARA**

MEDAN

2026

**PENGARUH ASAM GALAT EKSTRAK KULIT PISANG
KEPOK (*MUSA PARADISIACA L.*) DALAM FORMULASI
NANOPARTIKEL PERAK (AGNPS) TERHADAP MODULASI
JALUR FOXO1 PADA DIABETES MELITUS**

**Skripsi Ini Diajukan Sebagai Salah Satu Syarat Untuk
Memperoleh Kelulusan Sarjana Kedokteran**



UMSU
Unggul | Cerdas | Terpercaya

Oleh:

ANGGI YULISNA FRISILIA SAPUTRI

2208260119

**FAKULTAS KEDOKTERAN DAN ILMU KESEHATAN
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SUMATERA UTARA
MEDAN**

2026

HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS

Saya yang bertandatangan dibawah ini menyatakan bahwa skripsi ini adalah hasil karya saya sendiri dan semua sumber baik yang dikutip maupun dirujuk telah saya nyatakan dengan benar.

Nama : Anggi Yulisna Frisilia Saputri

NPM : 2208260119

Judul Skripsi : Pengaruh Asam Galat Ekstrak Kulit Pisang Kepok (*Musa Paradisiaca L.*) Dalam Formulasi Nanopartikel Perak (AgNPs) Terhadap Modulasi Jalur FOXO1 Pada Diabetes Melitus

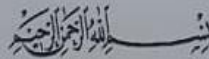
Demikianlah pernyataan ini saya perbuat, untuk dapat dipergunakan sebagaimana mestinya.

Medan, 6 Januari 2026


Anggi Yulisna Frisilia Saputri



MAJELIS PENDIDIKAN TINGGI, PENELITIAN & PENGEMBANGAN
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SUMATERA UTARA
FAKULTAS KEDOKTERAN DAN ILMU KESEHATAN
Jalan Gedung Arca No. 53 Medan 20217 Telp. (061) 7350163 – 7333162 Ext. 20 Fax. (061)
7363488
Website : fk@umsu.ac.id



HALAMAN PENGESAHAN

Skripsi ini diajukan oleh

Nama : Anggi Yulisna Frisilia Saputri

NPM : 2208260119

Judul : Pengaruh Asam Galat Ekstrak Kulit Pisang Kepok (*Musa Paradisiaca L.*) Dalam Formulasi Nanopartikel Perak (AgNPs) Terhadap Modulasi Jalur FOXO1 Pada Diabetes Melitus

Telah berhasil dipertahankan di hadapan Dewan Penguji dan diterima sebagai bagian persyaratan yang diperlukan untuk memperoleh gelar Sarjana Kedokteran Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara.

DEWAN PENGUJI

Pembimbing

(Assoc. Prof Dr. dr. Humairah Medina Liza Lubis M.Ked.(P.A)., Sp. P.A)

NIDN:115077401

Mengetahui

Dekan FKIK UMSU



(dr. Siti Musliana Siregar, Sp. THT-KL, Subsp. Rino(K))

NIDN: 0106098201

Ketua Program Studi

Pendidikan Dokter

FKIK UMSU

(dr. Desi Isnayanti, M.Pd.Ked)

NIDN: 0112098605

Ditetapkan di: Medan
Tanggal: 6 Januari 2026

KATA PENGANTAR

Assalamu'alaikum Warahmatullaahi Wabarakatuh

Puji dan syukur saya panjatkan kepada Allah SWT karena berkat rahmat dan karunia-Nya, saya dapat menyelesaikan penelitian yang berjudul **“Pengaruh Asam Galat Ekstrak Kulit Pisang Kepok (*Musa Paradisiaca L.*) Dalam Formulasi Nanopartikel Perak (AgNPs) Terhadap Modulasi Jalur FOXO1 Pada Diabetes Melitus”** sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar Sarjana Kedokteran pada Program Studi S1 Pendidikan Dokter di Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara. Saya sadar bahwa tanpa bantuan dan bimbingan dari berbagai pihak, saya tidak akan mampu untuk melakukan dan menyelesaikan penelitian yang saya jalankan. Oleh karena itu, saya mengucapkan terima kasih kepada seluruh pihak, antara lain:

1. dr. Siti Masliana Siregar, Sp.THT-KL., Subsp.Rino(K) selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara.
2. dr. Desi Isnayanti, M.Pd. Ked selaku Ketua Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara.
3. Assoc. Prof. Dr. dr. Humairah Medina Liza Lubis M.Ked.(P.A)., Sp. P.A selaku dosen pembimbing penelitian yang telah berkenan memberikan waktu, ilmu, dan tenaga dalam membimbing saya selama proses penelitian, penulisan karya tulis ilmiah ini dan banyak kegiatan akademik selama masa pendidikan ini.
4. dr. Ilham Hariaji M.Biomed selaku dosen pembimbing akademik yang telah berkenan memberikan waktu, ilmu, dan saran nya dalam membimbing saya selama menjalani pendidikan.
5. Kedua orangtua tercinta, Ayahanda Yulianto dan Ibunda Asnati, yang telah memberikan kasih sayang, berbagai dukungan, dan doa yang sangat berarti untuk hidup saya hingga saat ini, kasih sayang yang tak pernah berkurang yang menjadi kekuatan bagi setiap langkah dalam melalui segala proses dan momen untuk tumbuh.
6. Kedua adik saya, Aprilia Umayyah Habibah dan Azahra Nur Adibah yang telah memberikan semangat, keceriaan dan dukungan yang menjadi sumber motivasi untuk terus melangkah.
7. Sahabat saya Tika Permata Sari, Fannisa Adani Suhartono, Natasya Nurmalia, dan Nasywa Salsapido yang senantiasa memberikan dukungan,

semangat serta berbagi suka dan duka selama menjalani pendidikan, terimakasih telah membuat proses ini menjadi lebih menyenangkan.

8. Kepada tim penelitian saya, tim kepokers, Nasywa Salsapido, Alifia Larasati, Anastasya Hanum Siregar, dan Shaqilla Miftahul Jannah yang telah bersama menyelesaikan penelitian ini dalam program PKM 2025, tanpa semangat dan kerja sama kita, penelitian ini tidak akan berjalan dengan baik dan menyenangkan.
9. Saya juga berterimakasih kepada diri saya sendiri, yang tidak pernah berhenti dalam berusaha, dan tidak menyerah dalam mencoba banyak hal yang baru. Terimakasih sudah terus tumbuh dan berkembang. *Le vent se lève! Il faut tenter de vivre.*
10. Serta berbagai pihak yang telah memberikan dukungan selama menjalani pendidikan yang tidak dapat saya sebutkan satu-persatu.

Untuk seluruh dukungan yang diberikan, saya ucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya. Semoga karya tulis ini dapat berguna bagi kemajuan ilmu pengetahuan, almamater serta bangsa dan negara khususnya pada bidang kedokteran. Saya menyadari bahwa karya tulis ini masih memiliki banyak kekurangan pada berbagai sisi. Oleh karena itu, dengan segala kerendahan hati, saya berharap agar dapat diberikan kritik dan saran demi perbaikan karya tulis ini di kemudian hari.

Medan, 6 Januari 2026

Anggi Yulisna Frisilia Saputri

**LEMBAR PERSETUJUAN PUBLIKASI SKRIPSI UNTUK
KEPENTINGAN AKADEMIS**

Sebagai sivitas akademika Universitas Muhammadiyah
Sumatera Utara, saya yang bertanda tangan di bawah ini,

Nama : Anggi Yulisna Frisilia Saputri

NPM : 2208260119

Fakultas : Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan

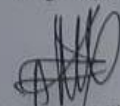
Demi pengembangan ilmu pengetahuan, menyetujui untuk
memberikan kepada Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan
Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara Hak Bebas Royalti
Noneksklusif atas skripsi saya yang berjudul:
**"Pengaruh Asam Galat Ekstrak Kulit Pisang Kepok (*Musa
Paradisiaca* L.) Dalam Formulasi Nanopartikel Perak
(AgNPs) Terhadap Modulasi Jalur FOXO1 Pada Diabetes
Melitus"**

Dengan Hak Bebas Royalti Noneksklusif ini Universitas
Muhammadiyah sumatera utara berhak menyimpan,
mengalihmedia/formatkan, mengelola dalam bentuk pangkalan
data (*database*), merawat dan mempublikasikan tugas akhir saya
selama tetap mencantumkan nama saya sebagai penulis/pencipta
dan sebagai pemilik Hak Cipta.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya.

Dibuat di : Medan
Pada tanggal : 6 Januari 2026

Yang menyatakan,



Anggi Yulisna Frisilia Saputri

ABSTRAK

Pendahuluan: Diabetes melitus (DM) merupakan gangguan metabolik kronis dengan beban global yang meningkat secara pesat serta berkontribusi signifikan terhadap morbiditas dan mortalitas, sehingga diperlukan terapi alami seperti senyawa asam galat dari kulit pisang kepok sebagai imunomodulator potensial. **Metode:** Metode riset meliputi analisis in silico dengan molecular docking menggunakan AutoDockTools untuk interaksi asam galat dengan protein FOXO1, identifikasi fitokimia melalui maserasi etanol 70% dan uji kualitatif, green synthesis AgNPs dengan karakterisasi PSA, SEM, EDS, dan HPLC, serta uji in vivo pada tikus Wistar model DM induksi *streptozotocin* selama 14 hari diikuti pengukuran glukosa darah dan histopatologi pankreas, dianalisis dengan SPSS (Kolmogorov-Smirnov dan Kruskal-Wallis). **Hasil:** terdapat interaksi docking kuat dengan energi ikatan rendah, konfirmasi senyawa bioaktif positif, AgNPs berukuran rata-rata 99.6 nm dengan komposisi perak 21.7% wt, deteksi asam galat dengan HPLC pada retensi 1.11 menit, penurunan glukosa darah signifikan pada perlakuan, dan perbaikan histopatologi sel β pankreas (skor 0-4) dengan kecenderungan regenerasi meskipun tidak signifikan secara statistik ($p=0.124$). **Kesimpulan:** senyawa asam galat dari kulit pisang kepok berpotensi sebagai kandidat imunoterapi dan anti-inflamasi DM melalui modulasi jalur FOXO1, mendukung pengembangan fitofarmaka berkelanjutan dari limbah, dengan manfaat teoritis di kedokteran, pendidikan, serta sosial-ekonomi melalui *waste to wealth*.

Kata Kunci: Asam Galat, Diabetes melitus, FOXO1, Hiperglikemia, sel β

ABSTRACT

Introduction: Diabetes mellitus (DM) is a chronic metabolic disorder with a rapidly increasing global burden and a significant contribution to morbidity and mortality. Therefore, alternative natural therapies are needed, such as gallic acid derived from kepok banana peel, which has potential as an immunomodulatory agent. **Method:** this study integrated *in silico*, *in vitro*, and *in vivo* approaches. Molecular docking using AutoDockTools evaluated interactions between gallic acid and the Forkhead box O1 (FOXO1) protein. Phytochemical identification was performed through seventy percent ethanol maceration followed by qualitative screening. Green synthesis of silver nanoparticles from banana peel extract was conducted and characterized using particle size analyzer, scanning electron microscopy energy dispersive spectroscopy (SEM EDS), and high-performance liquid chromatography (HPLC). *In vivo* evaluation, streptozotocin induced diabetic Wistar rats treated for fourteen days, followed by blood glucose measurement and pancreatic histopathological assessment. Statistical analyses were performed using SPSS including Kolmogorov Smirnov and Kruskal Wallis tests. **Results:** Molecular docking demonstrated strong gallic acid-FOXO1 interactions with low binding energy. Phytochemical screening confirmed bioactive compounds. The synthesized AgNPs exhibited an average particle size of 99.6 nm with a silver content of 21.7 wt%. HPLC identified gallic acid at a retention time of 1.11 minutes. Treated groups showed significant reductions in blood glucose levels and improved pancreatic β -cell histopathology scores, with a non-significant trend toward β -cell regeneration ($p = 0.124$). **Conclusion:** Gallic acid from green-synthesized kepok banana peel shows potential as an immunotherapeutic and anti-inflammatory candidate for DM via FOXO1 modulation, supporting sustainable phytopharmaceutical development through a waste-to-wealth approach.

Keywords: Gallic Acid, Diabetes Mellitus, FOXO1, Hyperglycemia, β -cell

DAFTAR ISI

HALAMAN SAMPUL.....	i
HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS.....	ii
LEMBAR PENGESAHAN	iii
KATA PENGANTAR.....	iv
LEMBAR PERSETUJUAN PUBLIKASI SKRIPSI UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS	vi
ABSTRAK	vii
<i>ABSTRACT</i>	viii
DAFTAR ISI.....	ix
DAFTAR TABEL	xii
DAFTAR GAMBAR	xiii
DAFTAR SINGKATAN.....	xiv
DAFTAR LAMPIRAN	xv
BAB I	1
1.1. Latar Belakang	1
1.2. Rumusan Masalah.....	3
1.3. Tujuan Penelitian	4
1.3.1. Tujuan Umum	4
1.3.2. Tujuan Khusus	4
1.4. Manfaat Penelitian	4
1.4.1. Peneliti	4
1.4.2. Institusi Kesehatan	4
BAB 2	5
2.1. Diabetes Melitus	5
2.1.1 Definisi dan Klasifikasi.....	5
2.1.2 Epidemiologi.....	6
2.1.3 Patofisiologi dan Mekanisme Molekuler	7
2.1.4 Komplikasi	7
2.2. Forkhead Box O1 (FOXO1)	8
2.2.1. Definisi.....	8

2.2.2. Peran FOXO1	9
2.2.3. Implikasi Molekular FOXO1 dalam Diabetes Melitus	9
2.3. Pisang Kepok (<i>Musa paradiasca L.</i>).....	10
2.4. Aktivitas Asam Galat pada Penyakit Diabetes Melitus	10
2.5. <i>Green Synthesis</i> AgNPs	11
2.6. Kerangka Teori.....	12
2.7. Kerangka Konsep.....	12
2.8. Hipotesis.....	13
BAB III	14
3.1. Definisi Operasional	14
3.2. Jenis Penelitian.....	15
3.3. Tempat dan Waktu Penelitian.....	15
3.3.1. Tempat Penelitian.....	15
3.3.2. Waktu Penelitian	16
3.4. Sampel Penelitian.....	16
3.5. Alat dan Bahan.....	16
3.5.1. Alat.....	16
3.5.2. Bahan	16
3.6. Prosedur Penelitian	17
3.6.1. Analisa <i>In Silico</i>	17
3.6.2. Preparasi Sampel, Maserasi, dan Fitokimia	17
3.6.3. Analisis <i>Particle Size Analyzer</i> (PSA)	18
3.6.4. Analisis <i>Electron Microscopy – Energy Dispersive X-ray Spectroscopy</i> (SEM-EDS).....	18
3.6.5. Analisis <i>High Performance Liquid Chromatography</i> (HPLC)	18
3.6.6. Perlakuan Hewan Coba dengan <i>Treatment Green Synthesis</i> AgNPs dari Ekstrak Kulit Pisang Kepok	19
3.6.7. Perlakuan Hewan Coba dengan <i>Treatment Green Synthesis</i> AgNPs dari Ekstrak Kulit Pisang Kepok	19
3.7. Alur Penelitian	20
BAB IV	21

HASIL DAN PEMBAHASAN	21
4.1 Hasil Penelitian	21
4.1.1. Hasil <i>In Silico</i> (<i>Molecular Docking</i>)	21
4.1.2. Hasil Uji Fitokimia	25
4.1.3. Hasil Analisis Particle Size Analyzer (PSA).....	26
4.1.4. Hasil Analisis Scanning Electron Microscopy - Energy Dispersive X-ray Spectroscopy (SEM-EDS)	27
4.1.5. Hasil Analisis High Performance Liquid Chromatography (HPLC)	29
4.1.6. Hasil Analisis <i>In Vivo</i> dengan <i>Treatment</i> Ekstrak Kulit Pisang Kepok ..	30
4.1.7. Hasil Analisis Histopatologi	30
4.1.8. Potensi Ekstrak Kulit Pisang Kepok sebagai Modulator Jalur protein FOXO1 pada Diabetes Melitus.....	32
4.2 Pembahasan Hasil	33
4.3 Keterbatasan Penelitian.....	38
BAB V.....	40
KESIMPULAN DAN SARAN	40
5.1. Kesimpulan	40
5.2. Saran.....	40
DAFTAR PUSTAKA.....	41
LAMPIRAN.....	44

DAFTAR TABEL

Tabel 3.1 Definisi Operasional.....	14
Tabel 3.2 Waktu Penelitian.....	16
Tabel 4.1 Komponen Bioaktif ADMETOX dengan <i>druglikeness</i>	22
Tabel 4.2 Komponen Bioaktif ADMETOX dengan farmakokinetik	23
Tabel 4.3 Uji ADMETOX	23
Tabel 4.4 Hasil Docking antara Reseptor dengan Ligan	23
Tabel 4.5 Residu Asam Amino.....	24
Tabel 4.6 Hasil Uji Fitokimia.....	25
Tabel 4.7 Hasil Pengecekan Kadar Gula Darah pada Hewan Uji	30
Tabel 4.8 Kriteria Skor Histopatologis Sel β Pankreas.....	30
Tabel 4.9 Hasil Analisis Histopatologi.....	31
Tabel 4.10 Uji Kolmogorov-Smirnov	32
Tabel 4.11 Uji Kruskal-Wallis.....	33

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Kerangka Teori.....	12
Gambar 2.2 Kerangka Konsep.....	13
Gambar 3.1 Alur Penelitian.....	20
Gambar 4.1 Struktur Protein 4lg0	21
Gambar 4.2 Ligan Uji	22
Gambar 4.3 Hasil Visualisasi 3D	24
Gambar 4.4 Hasil Uji Fitokimia.....	25
Gambar 4.5 Hasil Analisis PSA	26
Gambar 4.6 Tabel Distribusi Diameter x(μ m), Kumulatif (Q3), Diferensial (q3) Analisis PSA	27
Gambar 4.7 Hasil Analisis SEM	28
Gambar 4.8 Grafik EDS %wt.....	28
Gambar 4.9 Grafik EDS %a.....	28
Gambar 4.10 Hasil EDS	29
Gambar 4.11 Hasil Analisis HPLC	29
Gambar 4.12 Hasil Analisis Histopatologi.....	31

DAFTAR SINGKATAN

DM	: Diabetes Melitus
AgNPs	: <i>Silver Nanoparticles</i>
FOXO1	: <i>Forkhead Box O1</i>
STZ	: <i>Streptozotocin</i>
PSA	: <i>Particle Size Analyzer</i>
SEM-EDS	: <i>Scanning Electron Microscopy-Energy Dispersive X-ray Spectroscopy</i>
HPLC	: <i>High Performance Liquid Chromotography</i>
MDA	: <i>Malondialdehyde</i>
HbA1c	: <i>Glycated Hemoglobin</i>
α -amilase	: <i>Alpha-amylase</i>
SPSS	: <i>Statiscal Package for the Social Science</i>

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Surat Hasil Determinasi Tanaman	44
Lampiran 2. Surat Izin Riset dari Komisi Etik FK Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara.....	45
Lampiran 3. Riwayat Hidup Penulis	46
Lampiran 4. Artikel Ilmiah	47

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Diabetes melitus (DM) merupakan salah satu tantangan kesehatan global utama dan berasosiasi dengan morbiditas kronis yang signifikan serta angka mortalitas yang tinggi. Pada tahun 2024, International Diabetes Federation memperkirakan bahwa sekitar 588,7 juta individu di seluruh dunia hidup dengan DM, dan jumlah ini diproyeksikan akan meningkat menjadi 852,6 juta pada tahun 2050. DM merupakan gangguan metabolik kompleks dengan etiologi multifaktorial yang ditandai oleh insufisiensi sekresi insulin dan/atau gangguan aksi insulin, sehingga menyebabkan hiperglikemia persisten.¹

Ditinjau dari aspek patofisiologi, DM terjadi akibat kegagalan dalam mempertahankan homeostasis glukosa yang terutama dipicu oleh disfungsi sel β pankreas dan penurunan massa sel β . Kondisi ini mengakibatkan berkurangnya produksi insulin serta terganggunya sekresi insulin yang dipicu oleh glukosa, yang pada akhirnya menyebabkan peningkatan kadar glukosa darah. Stres oksidatif merupakan faktor utama dalam kegagalan sel β , mengingat sel β memiliki kapasitas pertahanan antioksidan endogen yang terbatas. Hiperglikemia kronis memicu produksi berlebihan spesies oksigen reaktif, mengganggu proses eksositosis insulin, merusak fungsi kanal K-ATP, serta menginduksi apoptosis sel β . Secara bersamaan, stres oksidatif juga memperburuk resistensi insulin melalui gangguan transduksi sinyal insulin, khususnya pada jalur PI3K/Akt.²

Insulin mengatur berbagai proses metabolik penting, termasuk homeostasis glukosa dan lipogenesis, melalui aktivasi kaskade pensinyalan intraseluler seperti PI3K/Akt dan ERK1/2. Jalur-jalur ini mengoordinasikan jaringan transkripsi yang mendukung metabolisme anabolik sekaligus menekan ekspresi gen katabolik. Salah satu komponen krusial dalam regulasi ini adalah inhibitor Forkhead box O1 (FOXO1), suatu faktor transkripsi utama yang mengendalikan

glukoneogenesis hepatic. Fosforilasi FOXO1 yang dimediasi oleh Akt mencegah lokalisasi FOXO1 ke dalam inti sel dan menekan produksi glukosa di hati, sehingga mengindikasikan pentingnya represi FOXO1 dalam pengendalian glikemik yang efektif.³ Selain berperan dalam metabolisme glukosa, FOXO1 juga mengatur proses autofagi, diferensiasi sel, angiogenesis, penyembuhan luka, integritas muskuloskeletal, fungsi jantung, metabolisme otot rangka, serta pensinyalan inflamasi. Dengan demikian, FOXO1 berfungsi sebagai faktor transkripsi nodal yang menghubungkan hiperglikemia, stres oksidatif, resistensi insulin, disfungsi sel β , serta perkembangan komplikasi DM yang multisistem.⁴

Terapi DM masih memiliki beberapa masalah dalam penggunaannya seperti mual muntah, perut kembung, cepat lelah, sakit kepala dan hipoglikemia.⁵ Selain itu, terapi DM yang memberikan efek perbaikan dan proteksi pada sel pankreas masih diperlukan untuk perkembangan terapi pada DM.⁶ Oleh karena itu, diperlukan terapi alami dengan basis pendekatan imunoterapi. Salah satu bahan alami potensial adalah kulit pisang kepok (*Musa paradisiaca* L.), yang merupakan limbah organik dengan kandungan senyawa metabolit sekunder seperti flavonoid dan asam galat yang berfungsi sebagai antioksidan alami.⁷ Pisang kepok juga diketahui memiliki kandungan serat dan kalium yang tinggi sehingga berpotensi mencegah penyakit degeneratif.⁸

Pada penelitian sebelumnya dilaporkan bahwa asam galat memiliki kemampuan memperbaiki kondisi hiperglikemia, meningkatkan kadar insulin, serta menekan inflamasi dan stres oksidatif pada berbagai komplikasi diabetes melitus. Efek tersebut dimediasi melalui aktivasi dan modulasi sejumlah jalur molekuler penting, antara lain regulasi produksi radikal bebas, sistem antioksidan GPx/GSH, pembentukan NO/iNOS, jalur AGE/ALE, aktivasi JNK/ERK, peningkatan translokasi GLUT4, serta aktivasi jalur Nrf2 sebagai regulator utama respons antioksidan seluler.⁹ Selain itu, penelitian lain juga melaporkan bahwa asam galat mampu menurunkan kondisi hiperglikemia, meningkatkan sekresi insulin, dan mengurangi resistensi insulin melalui

penurunan kadar reactive oxygen species (ROS), peningkatan aktivitas enzim antioksidan seperti superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT), dan glutathione peroxidase (GPx), serta penekanan peroksidasi lipid.¹⁰ Temuan-temuan tersebut menunjukkan bahwa asam galat berperan penting dalam regulasi metabolisme glukosa dan pengendalian stres oksidatif pada diabetes melitus.

Meskipun demikian, dari literatur yang diperoleh, asam galat kulit pisang kepok terutama yang terkait secara langsung dengan pengobatan DM dan tertuju pada jalur FOXO1 masih memiliki keterbatasan dalam konteks pengobatan DM. Selain itu, kajian yang secara langsung menghubungkan aktivitas asam galat dengan modulasi jalur FOXO1 pada diabetes melitus belum banyak dilaporkan. Sebagian besar penelitian terdahulu lebih fokus pada efek antidiabetik asam galat secara umum atau pada jalur stres oksidatif dan inflamasi, tanpa secara spesifik mengevaluasi keterlibatan jalur FOXO1. Oleh karena itu, penelitian ini menjadi penting untuk mengisi celah ilmiah tersebut dengan menganalisis pengaruh asam galat ekstrak kulit pisang kepok (*Musa Paradisiaca L.*) dalam formulasi *green synthesis* AgNPs terhadap modulasi jalur FOXO1 pada diabetes melitus.

1.2. Rumusan Masalah

Rumusan masalah dari penelitian ini adalah sebagai berikut:

1. Bagaimana interaksi zat aktif senyawa asam galat pada kulit pisang kepok terhadap protein FOXO1 dengan *molecular docking*
2. Bagaimana identifikasi senyawa fitokimia senyawa asam galat dalam kulit pisang kepok
3. Bagaimana karakterisasi *green synthesis* AgNPs kulit pisang kepok
4. Apakah senyawa asam galat pada kulit pisang kepok dapat dijadikan sebagai imunoterapi pada DM
5. Bagaimana gambaran histopatologi sel β pankreas setelah pemberian dan kadar glukosa darah sebelum dan sesudah pemberian senyawa asam galat.

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

Mengevaluasi pengaruh senyawa asam galat dari ekstrak kulit pisang kepok (*Musa Paradisiaca L.*) dalam formulasi nanopartikel perak (AgNPs) terhadap modulasi jalur FOXO1 pada diabetes melitus.

1.3.2. Tujuan Khusus

1. Mempelajari mekanisme interaksi antara senyawa asam galat terhadap protein FOXO1 pada jalur FOXO1 dengan *molecular docking*
2. Menganalisis karakterisasi senyawa asam galat dari kulit pisang kepok
3. Menganalisis karakterisasi green synthesis AgNPs kulit pisang kepok
4. Menganalisis senyawa asam galat dari kulit pisang kepok sebagai pertimbangan imunoterapi pada DM
5. Menganalisis gambaran histopatologi sel β pankreas sebelum dan sesudah pemberian senyawa asam galat.

1.4. Manfaat Penelitian

1.4.1. Peneliti

Menambah ilmu pengetahuan, wawasan serta mengeksplorasi potensi senyawa asam galat dari kulit pisang kepok sebagai pertimbangan imunoterapi pada DM.

1.4.2. Institusi Kesehatan

Memberikan kontribusi pada pengembangan ilmu pengetahuan melalui penyediaan bukti ilmiah serta menjadi referensi untuk penelitian selanjutnya dalam pengembangan mengenai peran senyawa asam galat dari kulit pisang kepok sebagai kandidat terapi pada DM.

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Diabetes Melitus

2.1.1 Definisi dan Klasifikasi

Diabetes melitus (DM) merupakan gangguan metabolik yang ditandai oleh hiperglikemia kronis akibat defisiensi sekresi insulin, gangguan kerja insulin, atau kombinasi keduanya. Insulin berperan penting sebagai hormon anabolik yang mengatur metabolisme karbohidrat, lipid, dan protein. Pada DM, kelainan metabolik terutama terjadi pada jaringan yang sensitif terhadap insulin, seperti jaringan adiposa, otot rangka, dan hati, yang umumnya disebabkan oleh resistensi insulin.² Penegakan diagnosis DM biasanya menggunakan pemeriksaan laboratorium dengan metode enzimatis menggunakan sampel plasma darah vena.

1. Prediabetes ditegakkan apabila memenuhi minimal satu kriteria berikut:
 - a. Glukosa darah puasa (GDP) 100–125 mg/dL (*glukosa darah puasa terganggu*).
 - b. Glukosa plasma 2 jam setelah tes toleransi glukosa oral (TTGO) 75 g sebesar 140–199 mg/dL (*toleransi glukosa terganggu*).
 - c. Kadar HbA1c 5,7–6,4%
2. Diabetes melitus ditegakkan apabila salah satu kriteria berikut terpenuhi:
 - a. Glukosa darah puasa ≥ 126 mg/dL setelah puasa minimal 8 jam.
 - b. Glukosa plasma 2 jam setelah TTGO 75 g ≥ 200 mg/dL.
 - c. Glukosa darah sewaktu ≥ 200 mg/dL disertai gejala klasik atau krisis hiperglikemia.
 - d. HbA1c $\geq 6,5\%$ yang diperiksa dengan metode terstandar NGSP dan uji DCCT.

Diabetes melitus diklasifikasikan menjadi beberapa tipe utama berdasarkan etiologi dan mekanisme patofisiologinya.

- a. Diabetes melitus tipe 1

DM yang ditandai oleh destruksi sel β pankreas yang menyebabkan defisiensi insulin absolut, yang dapat bersifat autoimun maupun idiopatik.

b. Diabetes melitus tipe 2

DM yang paling umum dan ditandai oleh kombinasi resistensi insulin dan gangguan sekresi insulin dengan derajat yang bervariasi.

c. Diabetes melitus gestasional

DM yang terdiagnosis pertama kali selama kehamilan pada individu tanpa riwayat diabetes sebelumnya.

d. Tipe diabetes spesifik lainnya

DM yang berkaitan dengan kondisi tertentu, seperti diabetes monogenik (misalnya diabetes neonatal dan MODY), penyakit pankreas eksokrin, serta diabetes yang diinduksi oleh obat atau zat kimia, termasuk glukokortikoid dan terapi tertentu.¹¹

2.1.2 Epidemiologi

Diabetes melitus merupakan gangguan metabolik kompleks dengan etiologi multifaktorial yang ditandai oleh insufisiensi sekresi insulin dan/atau gangguan aksi insulin, sehingga menyebabkan hiperglikemia persisten. Pada tahun 2024, International Diabetes Federation memperkirakan bahwa sekitar 588,7 juta individu di seluruh dunia hidup dengan DM, dan jumlah ini diproyeksikan akan meningkat menjadi 852,6 juta pada tahun 2050.¹

Indonesia berada pada peringkat 5 dengan pasien DM dewasa terbanyak di dunia dengan penyandang sejumlah 19,5 juta pada tahun 2021. Laporan hasil dari Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS) 2019 menunjukkan peningkatan prevalensi DM menjadi 8,5%. Sedangkan menurut Survei Kesehatan Indonesia (SKI) 2023 prevalensi DM pemeriksaan kadar gula darah penduduk adalah 11,7%. Data-data ini menunjukkan bahwa jumlah penderita DM di Indonesia sangat besar menjadikan DM sebagai salah satu beban yang berat bagi pemecahan masalah kesehatan di Indonesia.¹¹

2.1.3 Patofisiologi dan Mekanisme Molekuler

Patofisiologi DM terutama ditandai oleh gangguan aksi dan/atau sekresi insulin yang menyebabkan hiperglikemia kronis. Pada DM tipe 1, destruksi autoimun sel β pankreas mengakibatkan defisiensi insulin absolut, sedangkan pada DM tipe 2, resistensi insulin pada jaringan perifer disertai kegagalan progresif sel β dalam mempertahankan sekresi insulin yang adekuat. Perkembangan DM, khususnya tipe 2, dipengaruhi oleh interaksi faktor genetik dan lingkungan yang berkontribusi terhadap disfungsi metabolik.²

Secara molekuler, resistensi insulin menghambat pengambilan glukosa oleh jaringan target dan meningkatkan produksi glukoneogenesis hepatic melalui glukoneogenesis yang tidak terkontrol. Ketidakseimbangan hormon insulin dan glukagon, disertai peningkatan mediator inflamasi dan asam lemak bebas, memperburuk hiperglikemia dan mempercepat disfungsi sel β . Pada DM tipe 1, defisiensi insulin yang berat dapat memicu ketoasidosis diabetik, sedangkan pada DM tipe 2, penyakit berkembang secara perlahan dan sering asimtomatik pada tahap awal.¹²

DM gestasional terjadi akibat penurunan sensitivitas insulin selama kehamilan dan ditandai oleh peningkatan kadar glukosa darah pada trimester kedua atau ketiga. Secara keseluruhan, DM merupakan penyakit metabolik kompleks yang melibatkan resistensi insulin, disfungsi sel β pankreas, serta gangguan regulasi hormonal dan molekuler yang mendasari hiperglikemia kronis dan progresivitas penyakit.²

2.1.4 Komplikasi

Hiperglikemia yang berlangsung kronis menyebabkan komplikasi multisistem yang melibatkan pembuluh darah kecil dan besar. Komplikasi mikrovaskular meliputi nefropati diabetik, retinopati diabetik, dan neuropati diabetik, yang terutama disebabkan oleh kerusakan endotel, stres oksidatif, dan inflamasi kronis. Komplikasi makrovaskular, seperti penyakit jantung koroner, stroke, dan penyakit arteri perifer, berkaitan dengan dislipidemia, disfungsi endotel, dan aterosklerosis yang dipercepat.¹¹

Selain itu, DM juga memengaruhi sistem imun dan meningkatkan kerentanan terhadap infeksi, memperburuk penyembuhan luka, serta berkontribusi terhadap gangguan fungsi hati seperti *non-alcoholic fatty liver disease* (NAFLD). Disfungsi metabolik yang berkepanjangan juga berdampak pada sistem saraf pusat, tulang, dan otot rangka, sehingga memperluas spektrum komplikasi DM. Secara keseluruhan, komplikasi DM merupakan hasil interaksi kompleks antara hiperglikemia, stres oksidatif, inflamasi, dan gangguan metabolisme seluler.²

2.2.Forkhead Box O1 (FOXO1)

2.2.1. Definisi

Forkhead box O1 (FOXO1) merupakan salah satu faktor transkripsi yang termasuk dalam subfamili O dari keluarga *forkhead box* (FOX), yang ditandai oleh keberadaan domain pengikatan DNA (*forkhead domain*) yang sangat terkonservasi secara evolusioner.³ FOXO1 berfungsi sebagai regulator transkripsi yang mengendalikan ekspresi berbagai gen yang terlibat dalam proses metabolik, pertumbuhan sel, dan respons terhadap stres. Aktivitas FOXO1 sangat bergantung pada regulasi pascatranslasi, seperti fosforilasi, asetilasi, ubiquitinasi, dan metilasi, yang menentukan stabilitas protein, aktivitas transkripsional, serta lokalisasi subselulernya. Dalam kondisi fisiologis normal, aktivitas FOXO1 terutama diatur oleh jalur pensinyalan insulin melalui aktivasi phosphoinositide-3 kinase (PI3K) dan protein kinase B (Akt).¹³ Fosforilasi FOXO1 oleh Akt menyebabkan terhambatnya translokasi FOXO1 ke dalam inti sel, sehingga menekan aktivitas transkripsionalnya. Mekanisme ini berperan penting dalam mempertahankan keseimbangan metabolik dan homeostasis glukosa. Sebaliknya, gangguan pada jalur pensinyalan insulin dapat menyebabkan aktivasi FOXO1 yang tidak terkontrol, yang berkontribusi terhadap berbagai gangguan metabolik, termasuk diabetes melitus.¹⁴

2.2.2. Peran FOXO1

FOXO1 memiliki peran yang luas dan kompleks dalam berbagai proses biologis, terutama dalam pengaturan homeostasis metabolik. Di jaringan hati, FOXO1 bertindak sebagai regulator utama glukoneogenesis dengan menginduksi transkripsi gen-gen kunci, seperti *glucose-6-phosphatase* (G6Pase) dan *phosphoenolpyruvate carboxykinase* (PEPCK), yang berperan dalam produksi glukosa endogen. Aktivitas FOXO1 di hati sangat dipengaruhi oleh status nutrisi dan kadar hormon insulin, sehingga memungkinkan penyesuaian produksi glukosa sesuai dengan kebutuhan energi tubuh.⁴

Selain di hati, FOXO1 juga memiliki peran penting pada sel β pankreas. FOXO1 terlibat dalam pengaturan perkembangan dan diferensiasi sel β , pemeliharaan identitas sel, serta perlindungan terhadap stres oksidatif. Namun, aktivasi FOXO1 yang berkepanjangan dapat memicu dediferensiasi dan kegagalan sel β , yang berujung pada penurunan sekresi insulin. Di samping itu, FOXO1 berperan dalam pengaturan autofagi, apoptosis, siklus sel, perbaikan DNA, serta proses penuaan. FOXO1 juga merespons berbagai rangsangan eksternal, seperti stres oksidatif, stres genotoksik, dan kekurangan nutrisi, sehingga berfungsi sebagai penghubung utama antara sinyal lingkungan dan respons seluler.³

2.2.3. Implikasi Molekular FOXO1 dalam Diabetes Melitus

Penelitian yang telah dilakukan menunjukkan bahwa Forkhead Box O1 (FOXO1) merupakan regulator transkripsi kunci yang memiliki implikasi molekuler penting dalam patofisiologi DM. Pada kondisi resistensi insulin, gangguan jalur pensinyalan insulin-PI3K/Akt menyebabkan aktivasi FOXO1 yang persisten di inti sel, sehingga meningkatkan transkripsi gen-gen glukoneogenik di hati dan berkontribusi terhadap hiperglikemia kronis.¹⁵ Selain mekanisme yang bergantung pada insulin, aktivitas FOXO1 juga dapat dipertahankan melalui regulasi epigenetik dan jalur stres metabolik, yang memperkuat perannya dalam disregulasi metabolisme glukosa.¹⁶

Di pankreas, aktivasi FOXO1 yang berlebihan berkontribusi terhadap gangguan autofagi, dediferensiasi, dan disfungsi sel β , yang pada akhirnya mempercepat kegagalan sel β dan progresivitas diabetes. Lebih lanjut, FOXO1 juga terlibat dalam berbagai komplikasi DM melalui regulasi proses molekuler yang berkaitan dengan stres oksidatif, apoptosis, inflamasi, dan angiogenesis.¹⁷ Secara keseluruhan, FOXO1 berfungsi sebagai simpul molekuler yang mengintegrasikan resistensi insulin, disfungsi sel β , dan komplikasi, sehingga menjadikannya target potensial untuk pengembangan terapi DM berbasis mekanisme dan spesifik jaringan.

2.3. Pisang Kepok (*Musa paradiasca L.*)

Pisang merupakan tanaman serbaguna yang mudah tumbuh di Indonesia karena kondisi iklim dan tanah yang mendukung. Bagian-bagian pisang seperti buah, batang, daun, hingga kulitnya memiliki berbagai manfaat. Namun, kulit pisang masih sering menjadi limbah dan umumnya hanya dimanfaatkan sebagai pakan ternak.¹⁸

Pisang kepok (*Musa paradiasca L.*), merupakan hasil persilangan antara *Musa acuminata* dan *Musa balbisiana* jenis pisang yang paling sering diolah menjadi berbagai produk pangan.¹⁹ Kulit buah pisang kepok (*Musa paradiasca L.*) menunjukkan potensi yang menjanjikan sebagai bahan baku pemanfaatan industri, pertanian, industri kimia, serta pada bidang kesehatan. Studi menunjukkan, ekstrak kulit pisang kepok (*Musa paradiasca L.*) ditemukan mengandung senyawa fenolik, terutama asam galat, yang memiliki aktivitas sebagai antibakteri, antivirus, analgesik, antioksidan dan potensi terapeutik dalam pengelolaan berbagai penyakit, khususnya diabetes melitus.²⁰

2.4. Aktivitas Asam Galat pada Penyakit Diabetes Melitus

Asam galat (AG) adalah senyawa fenolik alami yang banyak ditemukan pada tanaman seperti teh, biji anggur, dan blueberry, serta memiliki efek antioksidan, antiinflamasi, dan sifat perlindungan terhadap gangguan metabolisme yang parah, termasuk DM.²¹ Asam galat telah menunjukkan efek antioksidan dan anti-inflamasi yang kuat terhadap gangguan metabolik. Asam

galat meningkatkan sensitivitas insulin dan menjaga keseimbangan glukosa darah melalui jalur Akt dan AMPK serta merangsang translokasi GLUT4 pada adiposit. Mekanisme ini membantu melindungi sel β pankreas dari stres oksidatif dengan kemampuannya menangkap radikal bebas, dan mencegah komplikasi DM, termasuk kerusakan ginjal akibat akumulasi produk glikasi.⁹

2.5. *Green Synthesis AgNPs*

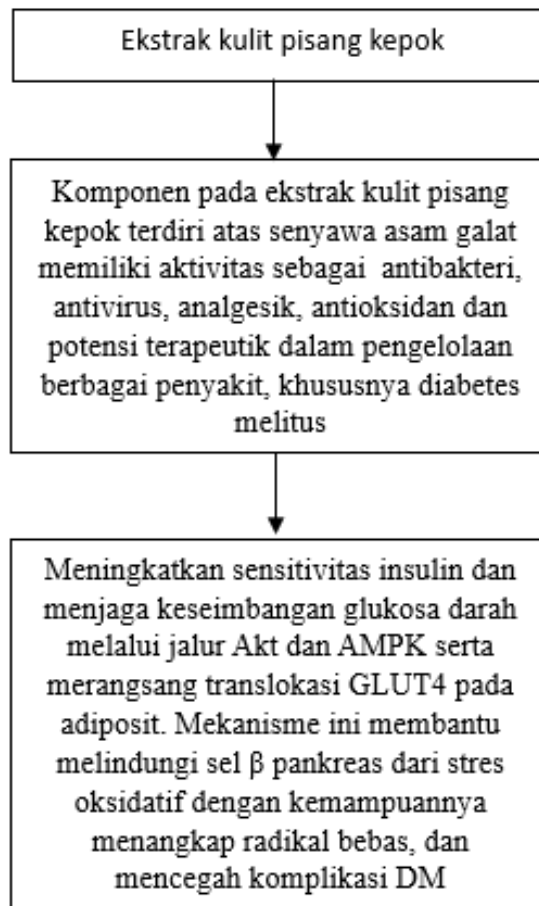
Nanopartikel perak (AgNPs) merupakan salah satu nanomaterial yang memiliki potensi besar dalam bidang biomedes dan terapeutik, termasuk penghantaran obat. Nanopartikel perak banyak dikembangkan karena memiliki sifat fisikokimia dan biologis yang unggul, seperti luas permukaan yang besar, aktivitas antimikroba yang kuat, serta sifat optik khas berupa surface plasmon resonance. Karakteristik tersebut menjadikan AgNPs berpotensi luas dalam berbagai bidang, terutama biomedis, farmasi, pertanian, lingkungan, dan industri. Namun, metode sintesis konvensional AgNPs sering melibatkan bahan kimia berbahaya yang dapat menimbulkan toksisitas bagi manusia dan lingkungan.²²

Green synthesis berkembang sebagai metode alternatif pembuatan nanopartikel yang ramah lingkungan dan berkelanjutan. Pendekatan ini memanfaatkan sumber biologis seperti tanaman, bakteri, dan fungi sebagai agen pereduksi dan penstabil ion perak. Di antara berbagai sumber biologis tersebut, ekstrak tanaman menjadi pilihan utama karena ketersediaannya yang luas, proses ekstraksi yang sederhana, serta kandungan metabolit sekunder yang beragam. Green synthesis memungkinkan pembentukan AgNPs pada kondisi ringan tanpa memerlukan suhu tinggi atau bahan kimia toksik, sehingga meningkatkan aspek keamanan dan keberlanjutan.²³

Senyawa yang terdapat dalam ekstrak tanaman, seperti polifenol, flavonoid, tanin, alkaloid, dan protein, berperan penting dalam proses green synthesis AgNPs. Senyawa-senyawa tersebut bertindak sebagai agen pereduksi yang mengubah ion Ag^+ menjadi Ag^0 , sekaligus sebagai agen penstabil (capping agent) yang mencegah agregasi nanopartikel. Selain menentukan ukuran dan

bentuk AgNPs, fitokimia juga berkontribusi terhadap peningkatan biokompatibilitas dan aktivitas biologis nanopartikel yang dihasilkan.

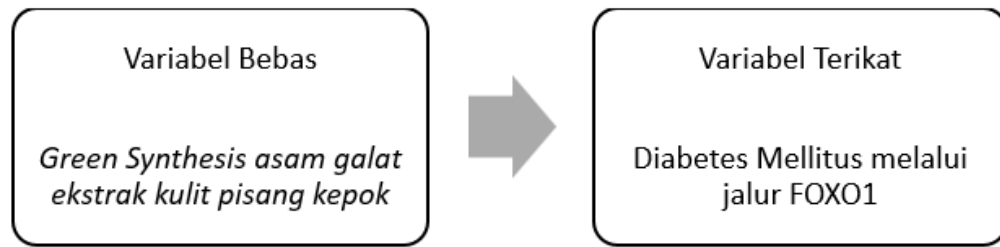
2.6. Kerangka Teori



Gambar 2.1 Kerangka Teori

2.7. Kerangka Konsep

Berdasarkan kerangka teori yang ada, kerangka konsep penelitian ini adalah sebagai berikut:



Gambar 2.2 Kerangka Konsep

Keterangan

-  : Area yang diteliti
-  : Ada hubungan

2.8. Hipotesis

Terdapat pengaruh senyawa asam galat di ekstrak kulit pisang kepok (*Musa paradiasca L.*) berbasis nanopartikel perak (AgNPs) yang mampu memodulasi jalur FOXO1 yang berperan pada diabetes melitus.

BAB III

METODE PENELITIAN

3.1. Definisi Operasional

Tabel 3. 1 Definisi Operasional

Variabel	Definisi	Cara ukur	Hasil ukur	Skala ukur
Variabel bebas: <i>Green synthesis</i> AgNPs Asam galat ekstrak kulit pisang kepok	Proses pembentukan nanopartikel perak menggunakan ekstrak kulit pisang kepok yang mengandung asam galat sebagai bioreduktor	Memastikan terbentuknya AgNPs melalui perubahan warna larutan dan konfirmasi karakteristik partikel	Terbentuk atau tidak terbentuk AgNPs hasil <i>green synthesis</i>	Nominal
Variabel terikat: Diabetes Melitus	Diabetes melitus merupakan gangguan metabolik kronis yang ditandai oleh hiperglikemia persisten akibat gangguan sekresi insulin, resistensi insulin, atau	Darah dari vena ekor, histopatologi (biopsi)	Pemeriksaan Kadar gula darah (Tikus) Normal: <135 mg/dL Diabetes Melitus: >135 mg/dL Skor kerusakan histopatologi pankreas: Skor 0: jaringan normal	Ordinal

	kombinasi keduanya.		Skor 1: Kerusakan ringan (1–25% per lapang pandang) Skor 2: Kerusakan sedang (26–50% per lapang pandang) Skor 3: Kerusakan berat (51–75% per lapang pandang) Skor 4: Kerusakan sangat berat (76–100% per lapang pandang)	
--	---------------------	--	---	--

3.2. Jenis Penelitian

Penelitian ini merupakan riset eksperimental yang bertujuan mengetahui pengaruh asam galat dari ekstrak kulit pisang kepok (*Musa Paradisiaca L.*) yang diformulasikan dalam nano partikel perak (AgNps) berbasis *green synthesis* terhadap modulasi jalur FOXO1 pada diabetes melitus. Penelitian ini meliputi tahapan *green synthesis* AgNPs menggunakan ekstrak kulit pisang kepok, serta karakterisasi nanopartikel yang dilakukan di laboratorium dengan alat *Particel Size Analyzer* (PSA), *Scanning Electron Microscopy – Energy Dispersive Spectroscopy* (SEM- EDS), *High Perfomance Liquid Chromatography* (HPLC).

3.3. Tempat dan Waktu Penelitian

3.3.1. Tempat Penelitian

Penelitian ini dilakukan selama 4 bulan. Identifikasi dan karakterisasi senyawa asam galat dilakukan di Laboratorium Bioproses dan Oleopangan Perguruan Tinggi Kimia Industri (PTKI) Medan serta studi *in silico*, *in vivo*, dan

histopatologi dilakukan di Laboratorium Riset dan Pengujian Terpadu Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara (UMSU).

3.3.2. Waktu Penelitian

Tabel 3. 2 Waktu Penelitian

No.	Kegiatan	Bulan					
		Juni	Juli	Agust	Sept	Okt	Nov
1.	Studi Literatur, Bimbingan dan Penyusunan Proposal						
2.	Persiapan sampel penelitian						
3.	penelitian						
4.	Pengumpulan Data						
5.	Pengolahan dan Analisis Data						
6.	Pembuatan laporan hasil						

3.4. Sampel Penelitian

Sampel penelitian ini adalah kulit pisang kepok hijau yang telah dikeringkan dan dihaluskan dan akan dilakukan pembuatan ekstrak.

3.5. Alat dan Bahan

3.5.1. Alat

Alat yang digunakan adalah spektrofotometer UV-Vis, rotary evaporator, timbangan analitik, Particle Size Analyzer (PSA), Scanning Electron Microscopy (SEM), High Performance Liquid Chromatography (HPLC), hotplate, timbangan, rak, erlenmeyer, magnetic stirrer, pH meter, blade, skalpel, pinset, pipet tetes, spatula, destilator, shaker, object glass, kaca penutup, mikroskop, software Autodock tools, Ligplot+, Marvin Sketch, Mgl tools, Biorender dan Pymol.

3.5.2. Bahan

Bahan yang digunakan adalah kulit pisang kepok yang berasal dari Kota Medan, etanol 70%, aquadest, etil asetat, serbuk logam Mg, HCl(p), FeCl₃,

asam asetat anhidrat, H₂SO₄, pereaksi mayer, serbuk AgNO₃, dan sigma gallic acid.

3.6. Prosedur Penelitian

3.6.1. Analisa *In Silico*

Analisis interaksi ligan–protein dilakukan untuk mengevaluasi energi ikatan, konstanta penghambatan, serta jenis ikatan yang terbentuk. Riset ini menggunakan laptop dengan prosesor *Ryzen 7*. Data protein target diperoleh dari *RCSB-PDB* database (<https://www.rcsb.org/>) dan divisualisasikan menggunakan *Discovery Studio*. Ligan diperoleh dari Database *PubChem* (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>) dalam format .sdf, kemudian dikonversi menjadi .pdb dan pdbqt menggunakan *AutoDockTools* versi 4.2.6 untuk penyimpanan senyawa bioaktif dan protein target. Prediksi toksisitas dan parameter farmakokinetik dilakukan menggunakan *SWISS ADME* web server dan *ADMETlab 2.0* berdasarkan *Lipinski's Rule of Five*. Validasi grid box dilakukan dengan *P2Rank* (<https://prankweb.cz/>) untuk memperoleh ukuran terbaik dengan nilai *RMSD* terkecil. Penambatan molekuler antara protein target FOXO1 dan senyawa bioaktif dilakukan menggunakan *AutoDockTools*, dengan hasil interaksi divisualisasikan dalam bentuk 2D melalui *Discovery Studio* dan 3D melalui *PyMOL*. Dalam riset ini, *gallic acid* digunakan sebagai ligan uji dan metformin sebagai ligan pembanding.

3.6.2. Preparasi Sampel, Maserasi, dan Fitokimia

Kulit pisang kepok hijau terlebih dahulu dilakukan identifikasi (**Lampiran 1**). Kulit pisang kepok hijau dengan berat basah 12.221 gram diiris tipis, dikeringkan, kemudian dihaluskan. Simplisia direndam etanol 70% (1:5) selama 3 hari dengan beberapa kali diaduk dalam penyimpanan di suhu ruang. Disaring menggunakan saringan kain dan diuapkan dengan *rotary evaporator*. Pengujian fitokimia yang dilakukan pada ekstrak kulit pisang kepok meliputi uji flavonoid, saponin, steroid, terpenoid, alkaloid, dan fenolik. Parameter pengujian fitokimia yang diamati adalah perubahan warna sebagai penanda

positif terhadap keberadaan senyawa bioaktif pada ekstrak kulit pisang kepok. Kemudian ekstrak akan dan ditambahkan nanopartikel perak (AgNPs)

3.6.3. Analisis *Particle Size Analyzer* (PSA)

Analisis ukuran partikel (PSA) dilakukan untuk mengevaluasi distribusi nanopartikel perak (AgNPs) hasil green synthesis dengan ekstrak kulit pisang kepok sebagai agen pereduksi dan penstabil, dengan prekursor perak nitrat (AgNO_3), melalui alat Shimadzu SALD-2300 berbasis difraksi laser. Analisis ini penting karena ukuran dan distribusi partikel mempengaruhi bioavailabilitas, stabilitas, serta kemampuan AgNPs sebagai carrier atau modulator asam galat untuk jalur FOXO1 pada DM T1. Ukuran nano optimal (<500 nm) diharapkan meningkatkan penetrasi seluler, efikasi terapeutik, dan meminimalkan toksisitas.

3.6.4. Analisis *Electron Microscopy – Energy Dispersive X-ray Spectroscopy* (SEM-EDS)

Analisis morfologi nanopartikel perak (AgNPs) dilakukan dengan SEM pada pembesaran 3000x, 5000x, dan 10000x untuk mengevaluasi bentuk, ukuran, dan distribusi permukaan partikel. Karakterisasi dilengkapi dengan EDS untuk mengetahui komposisi unsur, memastikan keberadaan perak sebagai komponen utama, dan mendeteksi biomolekul dari ekstrak kulit pisang yang berperan dalam stabilisasi.

3.6.5. Analisis *High Performance Liquid Chromatography* (HPLC)

Analisis HPLC digunakan untuk memastikan keberadaan asam galat dalam ekstrak kental kulit pisang kepok, yang diperoleh dari evaporasi pelarut organik polar dan disaring menggunakan membran saring berpori $0,45\ \mu\text{m}$. Analisis dilakukan menggunakan sistem Reversed Phase HPLC dengan kolom LiChroCART C-18 ($150 \times 4,6\ \text{mm}$; $5\ \mu\text{m}$). Fase gerak campuran asetonitril 15% dan asam format 1% 85%, (isokratik, laju alir $1,0\ \text{mL/menit}$), injeksi $20\ \mu\text{L}$, dan deteksi pada panjang gelombang $275\ \text{nm}$ menggunakan detektor UV. Modifikasi dengan sistem HPLC-PDA-MS digunakan untuk analisis senyawa

fenolik dengan fase gerak berbasis asam format dan asetonitril. Standar asam galat murni digunakan untuk menentukan waktu retensi dan kurva kalibrasi.

3.6.6. Perlakuan Hewan Coba dengan *Treatment Green Synthesis AgNPs* dari Ekstrak Kulit Pisang Kepok

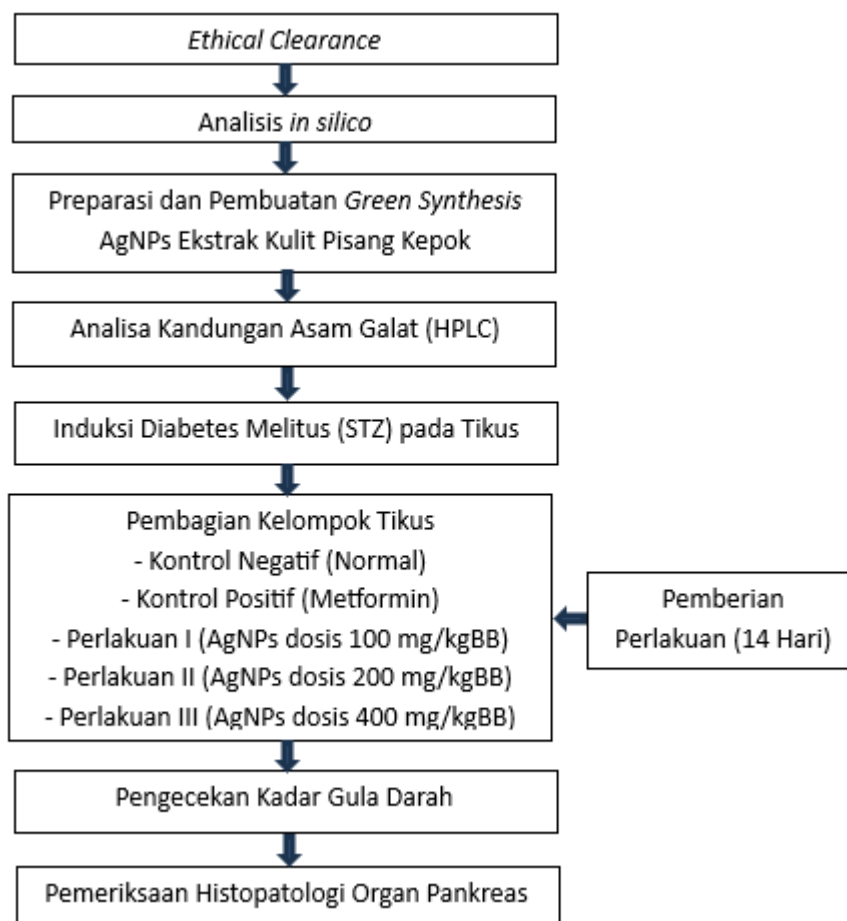
Hewan coba menggunakan 10 ekor tikus *Rattus novergicus* jantan strain Sprague Dawley dengan bobot rata-rata 200 gram yang dibagi atas 5 kelompok. Sebelumnya tikus diaklimatisasi selama 7 hari. Setiap tikus diinduksi dengan larutan *streptozotocin* (STZ) sebanyak 0,4 ml, diinjeksikan secara intraperitoneal (IP) dan dibiarkan menjadi diabetes selama 3 hari. Untuk memastikan tikus sudah mengalami diabetes, dilakukan pengecekan kadar gula darah menggunakan glukometer. Kelompok terdiri dari: (1) Kontrol negatif (normal) yaitu hewan uji yang hanya dikasih pakan standar tanpa perlakuan; (2) Kontrol positif (metformin) yaitu hewan uji model diabetes yang diberikan metformin; (3) Kelompok perlakuan I, II, dan III yaitu hewan uji model diabetes yang diberikan *treatment green synthesis AgNPs* ekstrak kulit pisang kepok dengan dosis 100, 200, dan 400 mg/Kgbb yang disonde sebanyak 2 cc selama 14 hari.

3.6.7. Perlakuan Hewan Coba dengan *Treatment Green Synthesis AgNPs* dari Ekstrak Kulit Pisang Kepok

Pemeriksaan histopatologi dilakukan untuk menilai perubahan morfologi sel β pankreas pada hewan coba setelah perlakuan green synthesis AgNPs ekstrak kulit pisang kepok. Jaringan pankreas diambil dari tikus yang telah disakrifikasi, kemudian segera difiksasi menggunakan larutan formalin buffer 10% selama 24 jam. Setelah proses fiksasi, jaringan dilakukan dehidrasi bertingkat menggunakan etanol, dilanjutkan dengan clearing menggunakan xilol, dan embedding dalam parafin blok. Blok parafin kemudian dipotong menggunakan mikrotom dengan ketebalan 4–5 μ m, ditempelkan pada kaca objek, dan dikeringkan di inkubator 40–45°C. Preparat jaringan diwarnai menggunakan pewarnaan Hematoxylin-Eosin (H&E) untuk mengamati morfologi sel β pankreas. Preparat diamati di bawah mikroskop cahaya dengan

pembesaran 400x untuk mendapatkan gambaran mikroskopik pankreas dari setiap kelompok yang akan dibandingkan secara deskriptif untuk menilai potensi perbaikan jaringan akibat pemberian ekstrak.

3.7. Alur Penelitian



Gambar 3.1 Alur Penelitian

BAB IV

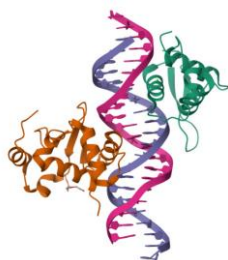
HASIL DAN PEMBAHASAN

4.1 Hasil Penelitian

Penelitian ini telah mendapatkan izin riset dari Komisi Etik FK Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara dengan No. 1556/KEPK/FKUMSU/2025 (**Lampiran 2**). Preparasi sampel dan maserasi tanaman kulit pisang kepok dilakukan di Laboratorium Biokimia FK UMSU. Sampel yang berbentuk ekstrak etanol 70% dilakukan pembuatan AgNPs ekstrak kulit pisang dan dilakukan analisis PSA, SEM-EDS yang dikirimkan ke Laboratorium Bioproses dan Oleopangan Perguruan Tinggi Kimia Industri (PTKI) Medan dan analisis HPLC yang dikirimkan ke Laboratorium Kimia Instrumen Universitas Pendidikan Indonesia (UPI).

4.1.1. Hasil *In Silico* (Molecular Docking)

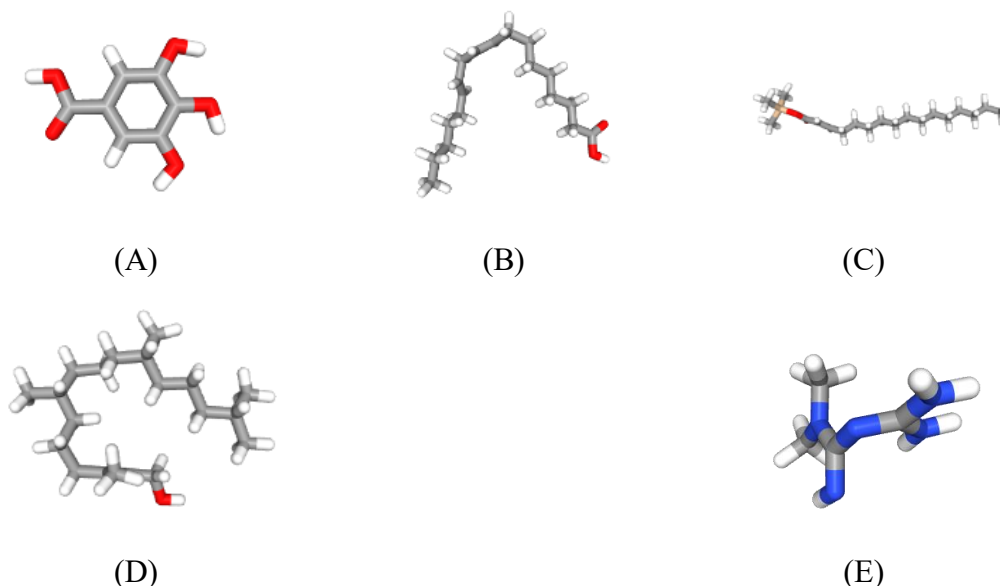
FOXO1 ditemukan pada basis data RSCB-PDB dengan beberapa struktur yang telah dikarakterisasi melalui metode *X-Ray diffraction* dengan ID PDB 4lg0 memiliki resolusi 2.19 Å (**Gambar 4.1**).



Gambar 4.1. Struktur Protein 4lg0

Struktur tersebut mempresentasikan domain pengikatan DNA dari FOXO1. Protein ini dipilih karena memiliki resolusi tinggi tanpa mutasi pada rantai yang dianalisis, sehingga memenuhi kriteria sebagai target protein untuk proses *molecular docking*. Selain senyawa Asam Galat kami menambahkan 12-

Octadecadienoic Acid, *n-Hexadecanoic Acid*, *Phytol*, dan salah satu terapi DM yaitu Metformin sebagai ligan pembanding (**Gambar 4.2**).



Gambar 4.2. Ligan Uji. (A) Asam Galat, (B) *12- Octadecadienoic Acid*, (C) *Hexadecenoic Acid*, (D) *Phytol*, (E) *Metformin*

Analisis ADME farmakokinetik menggunakan SwissADME (**Tabel 4.1 dan Table 4.2**) menunjukkan asam galat memiliki berat molekul 170,12 g/mol, LogP 0,21, dan *Topology Polar Surface Area* (TPSA) 97,99 Å², mendukung absorpsi oral, dengan penyerapan gastrointestinal tinggi, tidak mampu menembus sawar darah otak, dan tidak menghambat sebagian besar enzim sitokrom P450. Asam galat memenuhi sebagian besar kriteria *Lipinski's Rule of Five* (**Tabel 4.3**) berdasarkan uji *ADMETOX* dengan *bioavailability score* sebesar 0,55 dan *lead-likeness* tinggi (nilai 1,22) menjadikannya kandidat modulator jalur FOXO1 pada DM T1 yang aman untuk pengembangan obat berbasis oral.

Tabel 4.1. Komponen bioaktif ADMETOX dengan *druglikeness*

<i>Compound</i>	<i>Druglikeness</i>			
	<i>Molecular Weight g/mol</i>	<i>Hydrogen Bond Acceptor</i>	<i>Hydrogen Bond Donor</i>	<i>Log P</i>
<i>Gallic Acid</i>	170.12 g/mol	5	4	0.21

Tabel 4.2. Komponen bioaktif *ADMETOX* dengan farmakokinetik

<i>Compound</i>	<i>Pharmacokinetics</i>						
	<i>GI absorption</i>	<i>BBB permeant</i>	<i>CYP 1A2</i>	<i>CYP 2C19</i>	<i>CYP 2C9</i>	<i>CYP 2D6</i>	<i>CYP 3A4</i>
<i>Gallic Acid</i>	<i>High</i>	<i>No</i>	<i>No</i>	<i>No</i>	<i>No</i>	<i>No</i>	<i>Yes</i>

Tabel 4.3. Uji *ADMETOX*

<i>Compounds</i>	<i>AMES</i>	<i>Toxicities</i>						
		<i>Oral Acute Toxicity</i>	<i>Skin Sensitization</i>	<i>Carcinogenicity</i>	<i>Respiratory Toxicity</i>	<i>LC50 FM</i>	<i>LC50 DM</i>	<i>Lipinski</i>
<i>Gallic Acid</i>	<i>Non-AMES Toxic</i>	Low	Negative	Non-carcinogenic	No	>100 mg/L	>100 mg/L	0 Violation

Untuk mengetahui ligan yang paling mungkin berinteraksi dengan reseptor tertentu dapat didasarkan pada prediksi *binding energy* (ΔG). Semakin kecil *binding energy* maka semakin tinggi interaksi pengikatan antara ligan dan reseptor. Semakin kecil nilai hambatan maka semakin kuat ikatan ligan ke protein dan semakin banyak jumlah ikatan hidrogen menandakan semakin kuat ikatan ligan ke protein. Berikut merupakan hasil docking antara reseptor dengan ligan.

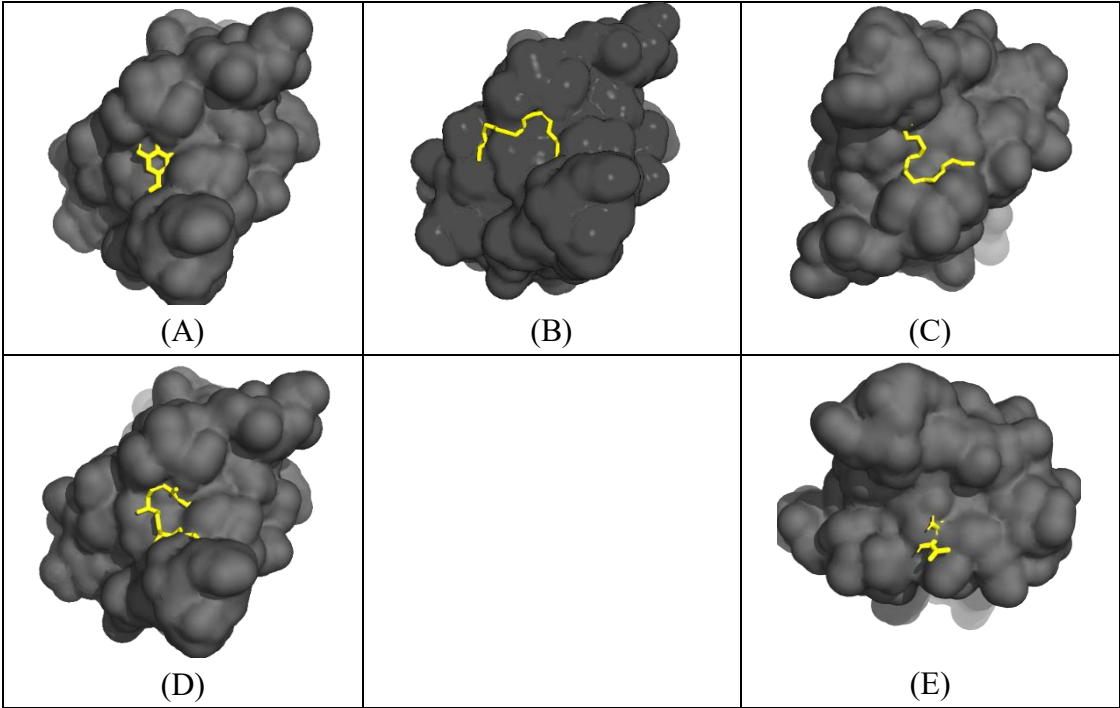
Berdasarkan **Tabel 4.3**, asam galat memiliki energi ikatan (ΔG) terendah ($-3,94$ kkal/mol) dibandingkan ligan pembanding lain yang menunjukkan kestabilan kompleks dengan protein target 4LG0 (FOXO1). Nilai RMSD 48,922 Å dan K_i (Konstanta Inhibisi) kecil mengindikasikan konformasi dan potensi pengikatan yang baik sebagai inhibitor terhadap FOXO1.

Tabel 4.4. Hasil *docking* antara reseptor dengan ligan

<i>Senyawa Bioaktif</i>	<i>Protein</i>	<i>Ikatan Energi (kkal/mol)</i>	<i>RMSD (Å)</i>	<i>Konstanta Inhibisi (μM)</i>
Asam Galat	4lg0	-3,94	48,922	1,30
<i>12- Octadecadienoic Acid</i>	4lg0	-2,80	47,476	8,83
<i>n-Hexadecenoic Acid</i>	4lg0	-2,19	46,998	24,86
<i>Phytol</i>	4lg0	-2,93	46,534	7,06

Metformin	4lg0	-1,90	49,634	40,64
-----------	------	-------	--------	-------

Visualisasi menunjukkan interaksi ikatan hidrogen dan hidrofobik (**Gambar 4.3**) dengan residu aktif FOXO1 (**Tabel 4.4**) Dengan demikian, asam galat berpotensi sebagai inhibitor FOXO1, namun uji in vitro dan in vivo diperlukan untuk validasi lebih lanjut.



Gambar 4.3. Hasil visualisasi 3D. Interaksi antara FOXO1 dengan ligan (berwarna kuning): (A) Asam Galat, (B) *12- Octadecadienoic Acid*, (C) *Hexadecenoic Acid*, (D) Phytol, (E) Metformin

Tabel 4.5.Residu Asam Amino

Pro- tein	Bioactive compound	Residu Asam Amino										
		HIS 220	ASN 216	ALA 166	TYR 165	ASN 158	HIS 215	TRP 160	SER 164	ARG 157	SER 212	GLY 208
4lg0	Gallic Acid	✓	✓	✓	✓	✓						
	12- Octadecadienoic Acid	✓				✓	✓					
	Hexadecenoic Acid	✓		✓	✓	✓	✓					
	Phytol		✓		✓		✓	✓	✓	✓		
	Metformin										✓	✓
Total		3	2	2	3	3	3	1	1	1	1	1

4.1.2. Hasil Uji Fitokimia

Hasil uji fitokimia didapatkan flavonoid, terpenoid, fenolik, saponin, alkaloid (+). Hasil dan gambar uji fitokimia dapat dilihat pada **Tabel 4.6** dan **Gambar 4.4**.

Tabel 4.6. Hasil fitokimia

No	Parameter	Reaksi	Pengamatan
1	Flavonoid	+	Terbentuk warna merah bata/kuning/jingga
2	Fenolik	+	Terbentuk warna hijau kekuningan
3	Terpenoid	+	Terbentuk warna merah atau ungu
4	Saponin	+	Terbentuk buih stabil 1-10 cm
5	Alkaloid	+	Terbentuk warna jingga dalam 30 menit



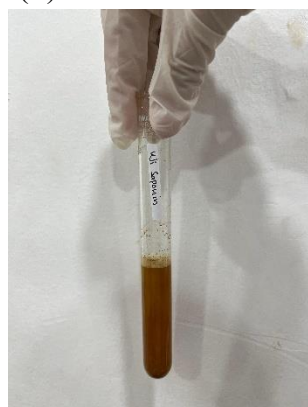
Flavonoid (+)



Fenolik (+)



Terpenoid (+)



Saponin (+)

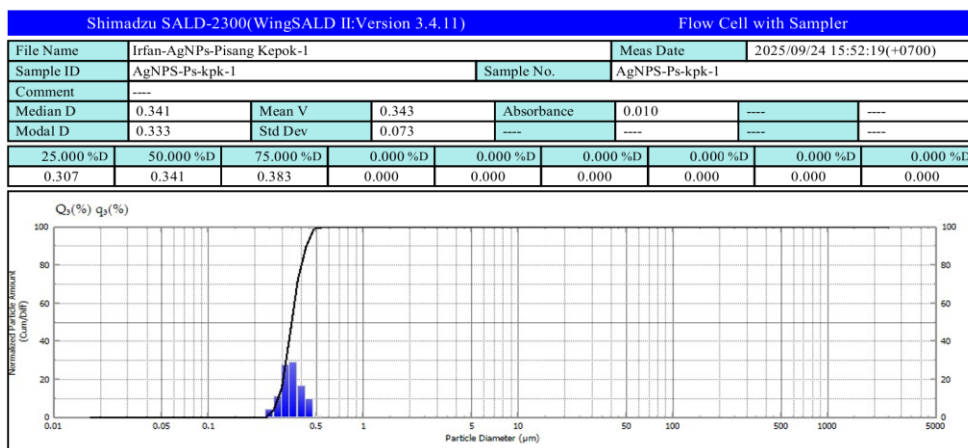


Alkaloid (+)

Gambar 4.4. Hasil Uji Fitokimia

4.1.3. Hasil Analisis Particle Size Analyzer (PSA)

Hasil pengukuran menunjukkan pola unimodal dengan puncak intensitas tertinggi pada diameter modal 0.333 μm , mengindikasikan keseragaman relatif tinggi dalam populasi partikel (**Gambar 4.5**).



Gambar 4.5. Hasil Analisis PSA

Diameter median (D50) 0.341 μm dan rata-rata volume (Mean V) adalah 0.343 μm dengan deviasi standar (Std Dev) 0.073 μm mencerminkan distribusi sempit dan proses sintesis efektif. Persentil D25 (0.307 μm) dan D75 (0.383 μm) mendukung keseragaman ini. Distribusi kumulatif (Q3) dan diferensial (q3) mencapai 100% pada $>0.536 \mu\text{m}$, dengan konsentrasi utama pada 0.262–0.476 μm dan puncak diferensial tertinggi pada 0.333–0.375 μm (29.103%), diikuti 0.375–0.422 μm (16.927%) dan 0.422–0.476 μm (9.893%), yang menunjukkan bahwa mayoritas *AgNPs* berada dalam skala nano submikron (**Gambar 4.6**).

	Diam x(μm)	Cum% Q3(%)	Diff% q3(%)		Diam x(μm)	Cum% Q3(%)	Diff% q3(%)		Diam x(μm)	Cum% Q3(%)	Diff% q3(%)		Diam x(μm)	Cum% Q3(%)	Diff% q3(%)
1	2500.000	100.000	0.000	27	113.342	100.000	0.000	53	5.139	100.000	0.000	79	0.233	0.000	0.000
2	2219.551	100.000	0.000	28	100.628	100.000	0.000	54	4.562	100.000	0.000	80	0.207	0.000	0.000
3	1970.562	100.000	0.000	29	89.339	100.000	0.000	55	4.050	100.000	0.000	81	0.184	0.000	0.000
4	1749.505	100.000	0.000	30	79.317	100.000	0.000	56	3.596	100.000	0.000	82	0.163	0.000	0.000
5	1553.246	100.000	0.000	31	70.419	100.000	0.000	57	3.193	100.000	0.000	83	0.145	0.000	0.000
6	1379.004	100.000	0.000	32	62.520	100.000	0.000	58	2.834	100.000	0.000	84	0.129	0.000	0.000
7	1224.308	100.000	0.000	33	55.506	100.000	0.000	59	2.516	100.000	0.000	85	0.114	0.000	0.000
8	1086.965	100.000	0.000	34	49.280	100.000	0.000	60	2.234	100.000	0.000	86	0.101	0.000	0.000
9	965.030	100.000	0.000	35	43.752	100.000	0.000	61	1.984	100.000	0.000	87	0.090	0.000	0.000
10	856.773	100.000	0.000	36	38.843	100.000	0.000	62	1.761	100.000	0.000	88	0.080	0.000	0.000
11	760.661	100.000	0.000	37	34.486	100.000	0.000	63	1.563	100.000	0.000	89	0.071	0.000	0.000
12	675.330	100.000	0.000	38	30.617	100.000	0.000	64	1.388	100.000	0.000	90	0.063	0.000	0.000
13	599.572	100.000	0.000	39	27.183	100.000	0.000	65	1.232	100.000	0.000	91	0.056	0.000	0.000
14	532.312	100.000	0.000	40	24.133	100.000	0.000	66	1.094	100.000	0.000	92	0.050	0.000	0.000
15	472.597	100.000	0.000	41	21.426	100.000	0.000	67	0.971	100.000	0.000	93	0.044	0.000	0.000
16	419.582	100.000	0.000	42	19.023	100.000	0.000	68	0.862	100.000	0.000	94	0.039	0.000	0.000
17	372.513	100.000	0.000	43	16.889	100.000	0.000	69	0.766	100.000	0.000	95	0.035	0.000	0.000
18	330.725	100.000	0.000	44	14.994	100.000	0.000	70	0.680	100.000	0.000	96	0.031	0.000	0.000
19	293.624	100.000	0.000	45	13.312	100.000	0.000	71	0.604	100.000	0.000	97	0.027	0.000	0.000
20	260.685	100.000	0.000	46	11.819	100.000	0.000	72	0.536	100.000	0.560	98	0.024	0.000	0.000
21	231.442	100.000	0.000	47	10.493	100.000	0.000	73	0.476	99.440	9.893	99	0.022	0.000	0.000
22	205.479	100.000	0.000	48	9.316	100.000	0.000	74	0.422	89.546	16.927	100	0.019	0.000	0.000
23	182.428	100.000	0.000	49	8.271	100.000	0.000	75	0.375	72.620	29.103	101	0.017	0.000	0.000
24	161.963	100.000	0.000	50	7.343	100.000	0.000	76	0.333	43.517	27.724				
25	143.794	100.000	0.000	51	6.519	100.000	0.000	77	0.296	15.793	11.448				
26	127.664	100.000	0.000	52	5.788	100.000	0.000	78	0.262	4.345	4.345				

pp

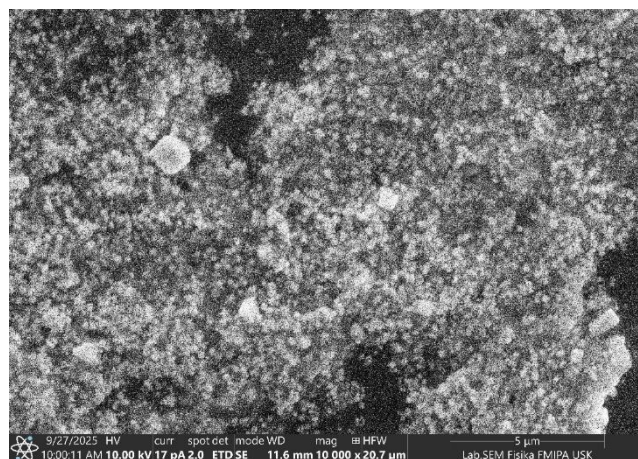
Condition File Name	---	Emulation Table	None
Ref Index	1.70-0.20i	Calc Mode	Normal mode
Averaging Count	64	Interval	2
D Range for Analysis	OFF	Sensor Starting Point	1
Decentralized Solvent	---	Small Angle Light Scattering Sensor Filter	Enable
Dispersing Agent	---	Dispersion Method	---
Denst of Disper Agent	---	Time for Sonicator	5
Pump Speed	5	Sequence File Name	---
Sample Preparation	---	Diff Distribution	q
Dim of Particle Amount	Volume	Underize	---
Distribution Function	None	Smoother Level	0
		Data Shift	0

Gambar 4.6. Tabel Distribusi Diameter x(μm), Kumulatif (Q3), Diferensial (q3) Analisis PSA

Absennya partikel $<0.233 \mu\text{m}$ atau $>0.604 \mu\text{m}$ mengindikasikan peran senyawa bioaktif dalam ekstrak kulit pisang kepok sebagai *capping agent* yang mencegah aglomerasi. Intensitas distribusi yang rendah (0.010) mengindikasikan konsentrasi moderat dan stabilitas koloid nano. Ukuran 300–400 nm mendukung interaksi optimal dengan jalur FOXO1 untuk modulasi asam galat dalam mengurangi stres oksidatif pada DM

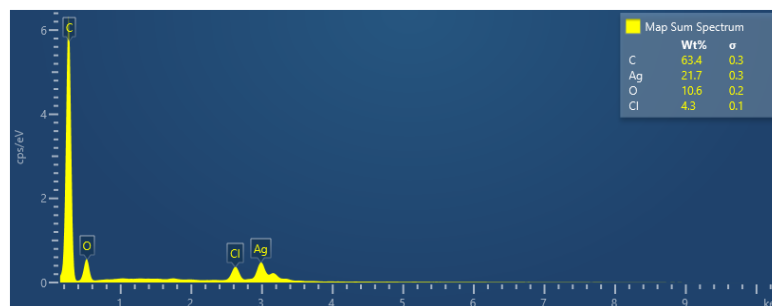
4.1.4. Hasil Analisis Scanning Electron Microscopy - Energy Dispersive X-ray Spectroscopy (SEM-EDS)

Hasil pengamatan SEM pada pembesaran 10.000x menunjukkan *AgNPs* berbentuk bulat tidak beraturan dengan aglomerasi, mengindikasikan pembentukan nanopartikel perak meskipun cenderung beragregasi (**Gambar 4.7**).

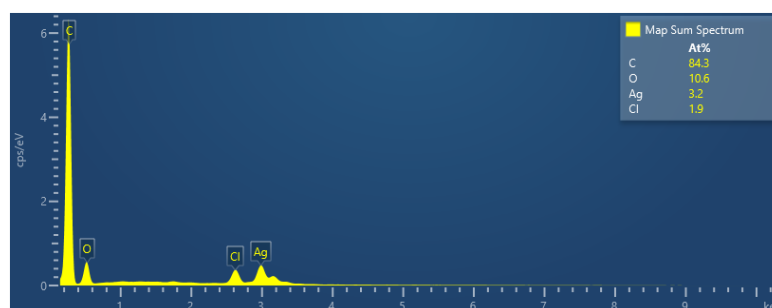


Gambar 4.7. Hasil Analisis *SEM* Pembesaran 10000X

Analisis *EDS* mengonfirmasi komposisi AgNPs dari ekstrak kulit pisang kepok dan AgNO_3 dengan persentase berat (Wt%) karbon 63,4%, perak 21,7%, dan klorin 4,3% serta persentase atom (At%), karbon 84,3% oksigen 10,6%, perak 3,2%, dan klorin 1,9% (Gambar 4.8 dan 4.9).



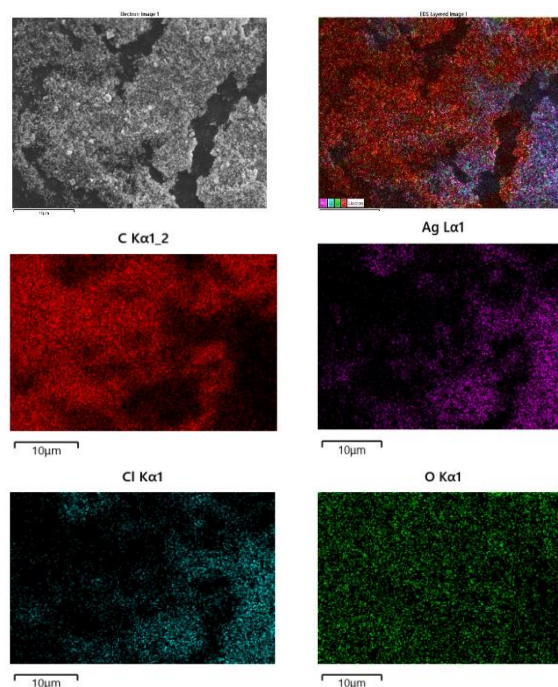
Gambar 4.8. Grafik *EDS* %wt



Gambar 4.9. Grafik *EDS* %a

Puncak perak pada energi 3 keV menegaskan terbentuknya AgNPs, sementara karbon dan oksigen berasal dari senyawa organik ekstrak kulit pisang kepok sebagai agen reduktor dan penstabil, dengan oksigen dari gugus hidroksil ($-\text{OH}$) dan

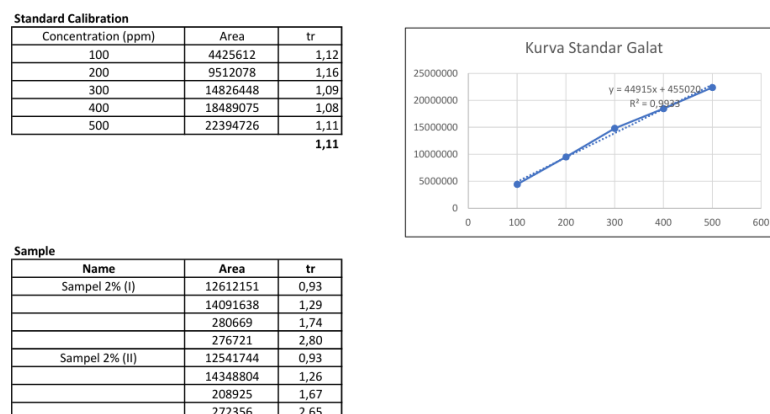
karboksilat ($-\text{COOH}$). Klorida (Cl^-) terdeteksi sebagai sisa AgNO_3 . Kombinasi ini menguatkan peranan ganda ekstrak kulit pisang kepok sebagai reduktor dan stabilisator alami (**Gambar 4.10**).



Gambar 4.10. Hasil EDS

4.1.5. Hasil Analisis High Performance Liquid Chromatography (HPLC)

Analisis ini bertujuan untuk mengonfirmasi keberadaan asam galat pada ekstrak kulit pisang kepok. Hasil analisis HPLC menunjukkan dua puncak dominan dengan puncak utama pada waktu retensi sekitar 1,11 menit (**Gambar 4.11**).



Gambar 4.11. Hasil Analisis HPLC

4.1.6. Hasil Analisis *In Vivo* dengan *Treatment* Ekstrak Kulit Pisang Kepok

Hasil didapatkan dengan mengukur kadar gula darah hewan uji sebanyak tiga kali, yaitu tiga hari setelah induksi STZ, hari ke-7 dan ke-14 setelah perlakuan. Didapatkan kadar gula darah seperti terlihat pada **Tabel 4.7**.

Tabel 4.7. Hasil pengecekan kadar gula darah pada hewan uji

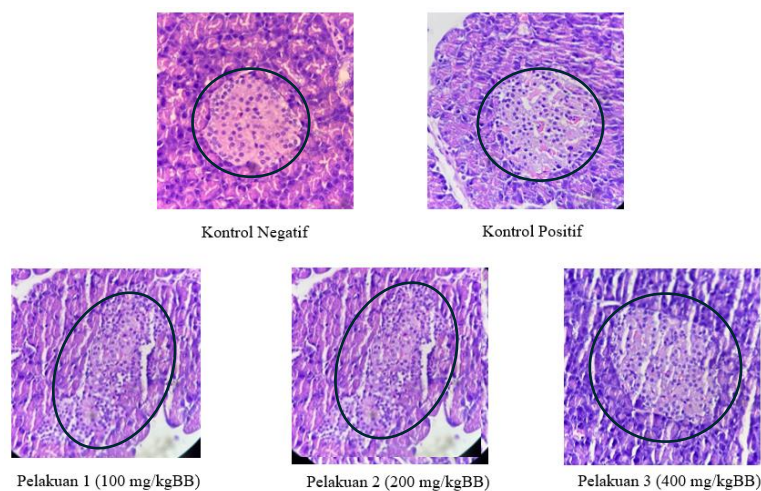
	Kontrol Positif	Kontrol Negatif	Perlakuan 1 (100 mg/kgBB)	Perlakuan 2 (200 mg/kgBB)	Perlakuan 3 (400 mg/kg BB)
3 hari setelah induksi <i>Streptozotocin</i>	165 mg/dL 163 mg/dL	132 mg/dL 135 mg/dL	169 mg/dL 181 mg/dL	176 mg/dL 185 mg/dL	162 mg/dL 150 mg/dL
7 hari setelah perlakuan	157 mg/dL 160 mg/dL	130 mg/dL 134 mg/dL	160 mg/dL 161 mg/dL	148 mg/dL 153 mg/dL	155 mg/dL 147 mg/dL
14 hari setelah perlakuan	131 mg/dL 134 mg/dL	135 mg/dL 133 mg/dL	157 mg/dL 154 mg/dL	132 mg/dL 143 mg/dL	132 mg/dL 136 mg/dL

4.1.7. Hasil Analisis Histopatologi

Terminasi hewan uji dilakukan 14 hari setelah diberi induksi *green synthesis* AgNPs ekstrak kulit pisang kepok. Selanjutnya, dilakukan pemeriksaan histopatologi untuk melihat apakah ditemukan perubahan bermakna pada struktur sel β pankreas dengan skor pada **Tabel 4.8**. Gambaran perubahan pada struktur sel β pankreas yang terlihat pada **Gambar 4.12**

Tabel 4.8. Kriteria Skor Histopatologis Sel β Pankreas

Skor	Kriteria Histopatologis Sel β pankreas
0	Tidak ada kerusakan (normal)
1	Kerusakan ringan (1–25% per lapang pandang)
2	Kerusakan sedang (26–50% per lapang pandang)
3	Kerusakan berat (51–75% per lapang pandang)
4	Kerusakan sangat berat (76–100% per lapang pandang)



Gambar 1. Hasil Analisis Histopatologi. Lingkaran hitam menunjukkan daerah pulau Langerhans yang memuat struktur sel β Pankreas

Berdasarkan hasil pemeriksaan histopatologi pankreas, diketahui bahwa kelompok kontrol negatif menunjukkan struktur yang dalam batas normal (skor 0). Kelompok kontrol positif memperlihatkan perbaikan jaringan dengan sedikit *diffuse* namun masih terlihat degenerasi ringan (skor 0-1). Kelompok perlakuan I menunjukkan perbaikan yang rendah (skor 3-4), sedangkan perlakuan II memperlihatkan perbaikan lebih baik (skor 1-2). Perlakuan III menunjukkan morfologi yang mendekati normal, hampir tanpa kerusakan struktural (skor 0-1). Hasil terlampir pada **Tabel 4.9**

Tabel 4.9 Hasil Analisis Histopatologi

No	Kelompok Tikus	Skor Histopatologi
1	K1 (-)	0
2	K2 (-)	0
3	K1 (+)	0-1
4	K2 (+)	0-1
5	P1 I	3-4
6	P2 I	3-4
7	P1 II	1-2
8	P2 II	1-2
9	P1 III	0-1
10	P2 III	0-1

4.1.8. Potensi Ekstrak Kulit Pisang Kepok sebagai Modulator Jalur protein FOXO1 pada Diabetes Melitus

Analisa statistik dilakukan menggunakan perangkat lunak SPSS untuk mengevaluasi distribusi data serta perbedaan skor histopatologi sel β pankreas antar kelompok perlakuan yang mendapatkan perlakuan dengan *green synthesis* AgNPs ekstrak kulit pisang kepok. Sebanyak sepuluh sampel dari lima kelompok masing-masing dengan dua replikasi, dianalisis.

Hasil uji normalitas *Kolmogorov-Smirnov* (**Tabel 4.10**) terhadap seluruh data ($N = 10$) menunjukkan $p\text{-value} = 0.060$ ($p > 0,05$), menandakan bahwa data memiliki distribusi yang mendekati normal. Namun, uji normalitas tidak dapat dilakukan secara individual untuk setiap kelompok karena jumlah sampel per kelompok terlalu sedikit ($N = 2$).

Tabel 4.10. Uji Kolmogorov-Smirnov

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

			Skor Histopatologis
N			10
Normal Parameters ^{a,b}	Mean		1.2000
	Std. Deviation		1.39841
Most Extreme Differences	Absolute		.257
	Positive		.257
	Negative		-.195
Test Statistic			.257
Asymp. Sig. (2-tailed) ^c			.060
Monte Carlo Sig. (2-tailed) ^d	Sig.		.061
	99% Confidence Interval	Lower Bound	.054
		Upper Bound	.067

a. Test distribution is Normal.

b. Calculated from data.

c. Lilliefors Significance Correction.

d. Lilliefors' method based on 10000 Monte Carlo samples with starting seed 2000000.

Karena keterbatasan tersebut, perbandingan antar kelompok dilakukan menggunakan uji nonparametrik *Kruskal-Wallis*. Hasil dari analisis menunjukkan nilai $H = 7.242$, derajat kebebasan (df) = 4, dan $p\text{-value} = 0,124$ ($p > 0,05$). Dengan demikian, tidak ditemukan perbedaan yang bermakna secara statistik antara kelompok perlakuan pada tingkat signifikansi 5%. Meskipun begitu, rata-rata peringkat (*Mean Rank*) tertinggi terlihat pada kelompok Perlakuan 1 (9,50), disusul Perlakuan 2 (7,00), Perlakuan 3 (5,50), Kontrol Positif (4,50), sedangkan Kontrol Negatif memiliki nilai terendah (2,50). Pola ini menunjukkan adanya kecenderungan peningkatan regenerasi sel β pankreas pada kelompok yang diberi ekstrak kulit pisang kepok, walaupun belum signifikan secara statistik seperti yang terdapat pada **Tabel 4.11**.

Tabel 4.11. Uji Kruskal-Wallis

Ranks			
	Kelompok	N	Mean Rank
Skor Histopatologis	Kontrol Negatif	2	2.50
	Metformin	2	4.25
	Perlakuan 1	2	9.50
	Perlakuan 2	2	7.00
	Perlakuan 3	2	4.25
	Total	10	

Test Statistics^{a,b}

	Skor Histopatologis
Kruskal-Wallis H	7.242
df	4
Asymp. Sig.	.124

a. Kruskal Wallis Test

b. Grouping Variable: Kelompok

4.2 Pembahasan Hasil

Pisang kepok merupakan tanaman yang tumbuh subur di iklim tropis seperti Indonesia. Pisang kepok sering kali dimanfaatkan menjadi olahan pangan seperti keripik, gorengan, sirup, bahkan diolah menjadi berbagai makanan tradisional.¹⁹ Kulit pisang kepok tergolong sebagai limbah hasil dari kegiatan

rumah tangga. Padahal, banyak kulit pisang mengandung berbagai komponen seperti kalsium, fosfor, besi, lemak, protein hingga metabolit sekunder yang memiliki banyak potensi seperti antimikroba, antioksidan, antihelmintik, antilipid hingga antidiabetik.²⁴

Berdasarkan analisis *molecular docking*, asam galat memiliki afinitas pengikatan yang baik terhadap protein target FOXO1. Hal ini ditandai dengan energi ikatan (ΔG) terendah ($-3,94$ kkal/mol) dibandingkan ligan pembanding lain yang menunjukkan kestabilan kompleks dengan protein target 4LG0 (FOXO1). Nilai RMSD $48,922 \text{ \AA}$ dan K_i (Konstanta Inhibisi) kecil mengindikasikan konformasi dan potensi pengikatan yang baik sebagai inhibitor terhadap FOXO1. Interaksi ini didukung oleh terbentuknya beberapa ikatan hidrogen antara gugus hidroksil dan karboksilat asam galat dengan residu asam amino kunci pada domain pengikatan DNA FOXO1, yang berperan penting dalam regulasi aktivitas transkripsional faktor tersebut.

Secara biologis, FOXO1 merupakan faktor transkripsi sentral yang mengatur ekspresi gen-gen yang terlibat dalam glukoneogenesis, stres oksidatif, dan fungsi sel β pankreas. Aktivasi FOXO1 yang berlebihan pada kondisi diabetes melitus berkontribusi terhadap peningkatan produksi glukosa endogen dan disfungsi sel β . Oleh karena itu, interaksi asam galat dengan FOXO1 berpotensi memodulasi aktivitas faktor transkripsi ini, sehingga dapat menekan ekspresi gen glukoneogenik dan mengurangi dampak hiperglikemia kronis.³

Pada penelitian sebelumnya yang menyatakan bahwa senyawa fenolik, termasuk asam galat, memiliki kemampuan untuk berinteraksi dengan protein regulator metabolik melalui ikatan hidrogen dan interaksi elektrostatik yang stabil. Aktivitas antioksidan dan antiinflamasi asam galat juga dilaporkan mampu menurunkan stres oksidatif yang menjadi pemicu aktivasi FOXO1 pada kondisi diabetes.¹⁶ Dengan demikian, hasil docking mendukung hipotesis bahwa asam galat berpotensi berperan sebagai modulator jalur FOXO1 secara tidak langsung melalui interaksi molekuler yang stabil.

Namun, hasil *molecular docking* hanya memberikan gambaran prediktif mengenai interaksi ligan–protein pada tingkat molekuler. Interaksi yang teramati

belum dapat menggambarkan secara pasti efek biologis asam galat terhadap regulasi FOXO1 di dalam sistem biologis yang kompleks.

Ekstrak kulit pisang kepok telah dibuktikan memiliki beberapa komponen bioaktif seperti alkaloid, flavanoid, terpenoid, fenolik, saponin. Hal ini sejalan dengan temuan dari penelitian sebelumnya yang menguji kandungan fitokimia pada kulit pisang kepok yang menunjukkan terdapat kandungan flavonoid, saponin, fenol, dan tanin.^{8,7} Selain itu, ekstrak kulit pisang kepok memiliki beberapa kelompok senyawa polifenol seperti kelompok tanin yang terhidrolisa sehingga tidak terdeteksi dalam uji fitokimia konvensional. Kelompok tanin terhidrolisa ini merupakan asam *ellagic* dan asam galat.²⁵ Temuan komponen bioaktif ini telah banyak ditinjau memiliki aktivitas molekuler yang sangat luas, salah satunya sebagai anti diabetes. Aksi anti diabetes ini terbentuk dari kolaborasi senyawa bioaktif dari berbagai jalur. Saponin berperan dalam induksi produksi dan persinyalan insulin, dan berperan dalam meningkatkan pengumpulan glikogen. Alkaloid berperan penting dalam inhibisi α -amilase, α -glukosidase yang membantu dalam regulasi glukosa. Flavanoid memiliki peran penting dalam meningkatkan sensitivitas insulin serta meningkatkan fungsi sel beta pankreas. Sedangkan tanin, bekerja dengan menghambat aktivasi dari α -amilase, α -glukosidase serta merangsang transportasi glukosa.²⁶

Hasil identifikasi analisa HPLC terhadap ekstrak kulit pisang kepok membuktikan keberadaan senyawa asam galat dengan menunjukkan hasil dua puncak dominan dengan puncak utama pada waktu retensi sekitar 1,11 menit. Asam galat merupakan merupakan asam fenolik alami dengan rumus kimia $C_6H_2(OH)_3COOH$, yang merupakan metabolik sekunder umum yang banyak terdapat di berbagai tanaman pangan. Aktivitas asam galat dapat berkontribusi pada nilai gizi tanaman pangan serta nilai potensi terapi seperti aktivitas farmakologis tergaik antioksidan, antiinflamasi, dan bersifat pelindung terhadap gangguan metabolisme berat, termasuk penyakit diabetes, kardiovaskular, hiperlipidemia, neurodegeneratif hingga kanker.⁹

Green synthesis AgNPs dianalisis dengan uji PSA yang menunjukkan bahwa Absennya partikel $<0.233 \mu m$ atau $>0.604 \mu m$ mengindikasikan peran

senyawa bioaktif dalam ekstrak kulit pisang kepok sebagai *capping agent* yang mencegah aglomerasi. Intensitas distribusi yang rendah (0.010) mengindikasikan konsentrasi moderat dan stabilitas koloid nano. Ukuran 300–400 nm mendukung interaksi potensial dengan jalur FOXO1 untuk modulasi asam galat dalam mengurangi stres oksidatif pada DM. Selain itu, hasil SEM-EDS menunjukkan terbentuknya nanopartikel perak dan juga terdapat karbon dan oksigen berasal dari senyawa organik ekstrak kulit pisang kepok sebagai agen reduktor dan penstabil, dengan oksigen dari gugus hidroksil (–OH) dan karboksilat (–COOH). Klorida (Cl^-) terdeteksi sebagai sisa $AgNO_3$. Kombinasi ini menguatkan peranan ganda ekstrak kulit pisang kepok sebagai reduktor dan stabilisator alami, menunjukkan bahwa pembuatan nanopartikel AgNPs dapat dijalankan dengan metode yang lebih ramah lingkungan dan mengurangi risiko toksisitas. Stabilitas ukuran partikel dan tidak ditemukannya partikel berukuran ekstrem menunjukkan bahwa ekstrak kulit pisang kepok berperan efektif dalam terbentuknya *green synthesis* AgNPs. Keberadaan gugus hidroksil dan karboksilat dari senyawa fenolik pada permukaan nanopartikel tidak hanya berfungsi sebagai *capping agent*, tetapi juga berpotensi meningkatkan biokompatibilitas dan aktivitas antioksidan AgNPs. Ukuran partikel yang relatif homogen berpotensi mendukung distribusi dan interaksi biologis yang lebih terkendali, sehingga memungkinkan modulasi stres oksidatif secara tidak langsung melalui perlindungan sel terhadap kerusakan oksidatif. Dalam konteks diabetes melitus, penurunan stres oksidatif berperan penting dalam mempertahankan keseimbangan jalur molekuler seperti FOXO1, yang sensitif terhadap kondisi redoks sel dan juga mendukung potensi aplikasinya sebagai agen pendukung dalam terapi diabetes melitus.²⁷

Pengukuran kadar glukosa darah hewan uji dilakukan pada tiga waktu pengamatan, yaitu tiga hari setelah induksi *streptozotocin* (STZ), hari ke-7, dan hari ke-14 setelah perlakuan, dengan tujuan untuk mengevaluasi efek hiperglikemik induksi STZ serta respons penurunan glukosa darah akibat pemberian *green synthesis* AgNPs ekstrak kulit pisang kepok. Induksi STZ diketahui menyebabkan peningkatan kadar glukosa darah secara signifikan

akibat kerusakan selektif sel β pankreas yang berperan dalam sekresi insulin. Pada kelompok perlakuan, terjadi kecenderungan penurunan kadar glukosa darah seiring dengan lamanya waktu perlakuan, yang menunjukkan adanya efek hipoglikemik dari green synthesis AgNPs ekstrak kulit pisang kepok. Ekstrak kulit pisang kepok melalui kandungan asam galat menunjukkan potensi sebagai terapi dalam pengobatan DM. Berbagai penelitian menunjukkan bahwa asam galat memiliki sifat hipoglikemik yang terjadi melalui mekanisme multitarget, yaitu perlindungan sel β pankreas dari kerusakan oksidatif, peningkatan sekresi insulin, penghambatan absorpsi glukosa di usus melalui inhibisi α -amilase dan transporter glukosa, serta penurunan resistensi insulin akibat reduksi stres oksidatif dan inflamasi. Penurunan peroksidasi lipid yang ditunjukkan oleh berkurangnya kadar *Malondialdehyde* (MDA) turut berperan dalam memperbaiki sensitivitas insulin. Secara mekanisme, asam galat memiliki kemampuan dalam mendonorkan atom hidrogen, sehingga berkontribusi terhadap perlindungan jaringan dan pencegahan komplikasi diabetes.^{28,10} Dengan demikian, hasil analisis *in vivo* menunjukkan bahwa pemberian green synthesis AgNPs ekstrak kulit pisang kepok berpotensi memperbaiki kondisi hiperglikemia.

Pemeriksaan histopatologi pankreas dilakukan untuk menilai perubahan struktural sel β pankreas setelah perlakuan green synthesis AgNPs ekstrak kulit pisang kepok. Hasil pengamatan menunjukkan bahwa kelompok kontrol negatif memiliki struktur sel β pankreas yang masih dalam batas normal, yang ditandai dengan tidak adanya kerusakan jaringan (skor 0). Pada kelompok kontrol positif, terlihat adanya perbaikan jaringan meskipun masih ditemukan degenerasi ringan dan perubahan difus, yang mengindikasikan adanya kerusakan sel akibat induksi STZ. Kelompok perlakuan I menunjukkan perbaikan jaringan yang rendah dengan skor kerusakan 3-4, menandakan bahwa dosis atau durasi perlakuan belum optimal dalam memperbaiki kerusakan sel β pankreas. Sebaliknya, kelompok perlakuan II memperlihatkan perbaikan struktur sel β pankreas yang lebih baik (skor 1-2), ditandai dengan berkurangnya tingkat degenerasi jaringan. Kelompok perlakuan III menunjukkan hasil terbaik dengan morfologi sel β

pankreas yang mendekati kondisi normal dan hampir tanpa kerusakan struktural (skor 0-1). Perbaikan struktur sel β pankreas ini diduga berkaitan dengan kemampuan *green synthesis* AgNPs ekstrak kulit pisang kepok dalam menekan stres oksidatif, melindungi membran sel, serta mendukung regenerasi dan pemulihan fungsi sel β pankreas. Hasil histopatologi ini juga memperkuat temuan bahwa FOXO1 memiliki peran dalam biologi sel β pankreas. Dalam kondisi yang terkontrol secara ketat, FOXO1 dapat membantu mempertahankan identitas dan kelangsungan hidup sel β . Namun, pada kondisi stres diabetik, aktivasi FOXO1 yang berlebihan bersifat merugikan, dengan memicu apoptosis, dediferensiasi sel β , dan penurunan sekresi insulin. keterlibatan FOXO1 dalam disfungsi sel β pankreas, ditandai oleh penurunan massa sel β , berkurangnya sekresi insulin, dediferensiasi sel β , dan gangguan autofagi.^{17,29} Pada kondisi DM, aktivasi FOXO1 yang berlebihan dilaporkan menekan autofagi melalui penurunan ekspresi ATG9A, yang menyebabkan akumulasi stres seluler dan mempercepat disfungsi sel β serta intoleransi glukosa. Penelitian sebelumnya juga membuktikan bahwa FOXO1 melalui regulasi positifnya, mempengaruhi MEG3 yang mengatur autofagi dan piroptosis sel INS-1 sel β .³⁰

Penelitian ini berpotensi memberikan manfaat di bidang kedokteran, pendidikan, dan sosial-ekonomi. Riset ini memanfaatkan limbah kulit pisang kepok yang mengandung asam galat sebagai imunomodulator alami untuk mengatur metabolisme glukosa dan menjaga sel β pankreas melalui jalur FOXO1. Pendekatan *green synthesis* nanopartikel perak (AgNPs) meningkatkan efektivitas dan keberlanjutan terapi. Riset ini memiliki dampak luas, terutama dalam bidang sosial-ekonomi dan pendidikan. Melalui konsep *waste to wealth*, limbah kulit pisang diolah menjadi produk bernilai tinggi yang berpotensi membuka peluang ekonomi baru. Di sisi lain, hasil riset dapat menjadi referensi ilmiah untuk pengembangan riset di bidang imunoterapi, bioteknologi dan farmakologi bahan alam.

4.3 Keterbatasan Penelitian

1. Penelitian ini melakukan proses *green synthesis* nanopartikel perak berbasis ekstrak kulit pisang kepok belum dilakukan optimasi secara menyeluruh,

sehingga karakteristik nanopartikel yang dihasilkan, seperti ukuran dan homogenitas, masih berpotensi bervariasi dan dapat memengaruhi stabilitas serta efektivitas biologisnya.

2. Parameter evaluasi antidiabetik pada penelitian ini masih terbatas pada pengukuran kadar glukosa darah dan analisis histopatologi pankreas, tanpa disertai pengukuran biomarker lain yang lebih komprehensif, seperti kadar HbA1c dan insulin serum, yang penting untuk menggambarkan kontrol glikemik jangka panjang dan fungsi sel β pankreas secara lebih mendalam.
3. Penelitian ini belum mengevaluasi aspek toksisitas dan keamanan dari green synthesis AgNPs ekstrak kulit pisang kepok, baik secara akut maupun subkronik, sehingga potensi efek samping jangka panjang belum dapat disimpulkan secara pasti.
4. Penelitian ini belum dikonfirmasi secara langsung melalui analisis ekspresi gen atau protein spesifik.

BAB V

KESIMPULAN DAN SARAN

5.1. Kesimpulan

Dari hasil penelitian maka dapat diambil kesimpulan yaitu:

1. Ekstrak kulit pisang kepok yang mengandung asam galat menunjukkan potensi sebagai imunomodulator alami melalui jalur FOXO1 pada kondisi diabetes melitus.
2. Hasil molecular docking menunjukkan adanya interaksi molekuler yang kuat dan stabil antara asam galat dan protein FOXO1, yang mendukung peran asam galat sebagai modulator jalur FOXO1.
3. Uji fitokimia dan analisis HPLC mengonfirmasi keberadaan senyawa asam galat dalam ekstrak kulit pisang kepok, sedangkan karakterisasi green synthesis AgNPs menunjukkan terbentuknya nanopartikel yang relatif stabil dengan ukuran rata-rata 0,343 μm .
4. Hasil uji in vivo menunjukkan bahwa pemberian ekstrak kulit pisang kepok mampu menurunkan kadar glukosa darah serta memperlihatkan kecenderungan perbaikan gambaran histopatologi sel β pankreas, meskipun secara statistik belum menunjukkan perbedaan yang signifikan.

Secara keseluruhan, hasil riset ini telah menunjukkan potensi ekstrak kulit pisang kepok sebagai terapi alami untuk DM

5.2. Saran

Berdasarkan hasil penelitian ini, saran yang dapat diberikan pada penelitian ini yaitu dilakukan optimasi kondisi *green synthesis* agar nanopartikel yang dihasilkan lebih stabil dan homogen. Serta perlu dilakukannya uji lanjutan seperti pengukuran HbA1c, insulin serum, serta analisis toksisitas. Pengembangan formulasi nanoherbal berbasis ekstrak kulit pisang kepok juga penting dilakukan agar dapat diaplikasikan dalam bidang farmasi.

DAFTAR PUSTAKA

1. International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas*. 11th edn. International Diabetes Federation; 2025.
2. Antar SA, Ashour NA, Sharaky M, et al. Biomedicine & Pharmacotherapy Diabetes mellitus : Classification , mediators , and complications ; A gate to identify potential targets for the development of new effective treatments. *Biomed Pharmacother*. 2023;168:115734. doi:10.1016/j.biopha.2023.115734
3. Marchełek-mysliwiec M, Nalewajska M, Turo A. The Role of Forkhead Box O in Pathogenesis and Therapy of Diabetes Mellitus. Published online 2022.
4. Wang K, Xia L, Wei T. Glucagon receptor blockage inhibits β -cell dedifferentiation through FoxO1. 2023;1(April 2022):97-113. doi:10.1152/ajpendo.00101.2022
5. Udayani NNW, Wardani IGA, Nida IDAAY. Side Effects Evaluation of the Use of Metformin and Glimepiride Combination In Type 2 Diabetes Mellitus Outpatients. *J Ilm Medicam*. 2022;8(2):99-103. doi:10.36733/medicamento.v8i2.3164
6. Jain C, Ansarullah, Bilekova S, Lickert H. Targeting pancreatic β cells for diabetes treatment. *Nat Metab*. 2022;4(9):1097-1108. doi:10.1038/s42255-022-00618-5
7. Somba A s. Phytochemical test and antimicrobial activity of kepok banana peel (*Musa paradisiaca*) extract against *Aeromonas hydrophila*. *Budid Perair 2023, Vol 11 No 1* 1 - 9. 2023;11(I):1-9.
8. Ariani N. Antibacterial Potential Of Raw Kepok Banana Peel Extract (*Musa paradisiaca* Forma Typica) Against *Staphylococcus aureus* In Vitro. Published online 2024:1-6.
9. Xu Y, Tang G, Zhang C, Wang N, Feng Y. Gallic acid and diabetes mellitus: Its association with oxidative stress. *Molecules*. 2021;26(23). doi:10.3390/molecules26237115
10. Patil SB, Kulkarni YA. Role of gallic acid in the management of diabetes and its complications. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol*. 2025;(0123456789). doi:10.1007/s00210-025-04795-4
11. PERKENI. Pedoman Pengelolaan Dan Pencegahan Diabetes Melitus Tipe 2 Di Indonesia 2024 Perkumpulan Endokrinologi Indonesia. *Perkeni*. Published online 2024:1-126.
12. Ojo OA, Ibrahim HS, Rotimi DE, Ogunlakin AD, Ojo AB. Diabetes mellitus: From molecular mechanism to pathophysiology and pharmacology. *Med Nov Technol Devices*. 2023;19(February):100247. doi:10.1016/j.medntd.2023.100247

13. Sousa-coelho AL De, Gacias M, Neill BTO, et al. Biochemical and Biophysical Research Communications FOXO1 represses PPAR α - Mediated induction of FGF21 gene expression. *Biochem Biophys Res Commun*. 2023;644:122-129. doi:10.1016/j.bbrc.2023.01.012
14. Ge W, Zhao Y, Yang Y, et al. An insulin-independent mechanism for transcriptional regulation of Foxo1 in type 2 diabetic mice. *J Biol Chem*. 2021;297(1):1-12. doi:10.1016/j.jbc.2021.100846
15. Ge, Wenhao; Zhao, Yang; Yang, Yunxia; Ding, Zhao; Xu, Xi; Weng, Dan; Wang, Shiming; Cheng, Rui; Zhang J. An insulin-independent mechanism for transcriptional regulation of Foxo1 in type 2 diabetic mice. 2021;297(20):1-12. doi:10.1016/j.jbc.2021.100846
16. Teaney NA, Cyr NE. FoxO1 as a tissue-specific therapeutic target for type 2 diabetes. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;14(October):1-14. doi:10.3389/fendo.2023.1286838
17. Lei XT, Chen XF, Qiu S, et al. TERT/FOXO1 signaling promotes islet β -cell dysfunction in type 2 diabetes mellitus by regulating ATG9A-mediated autophagy. *World J Diabetes*. 2025;16(5):1-15. doi:10.4239/wjcd.v16.i5.102994
18. Lopes S, Borges CV, de Sousa Cardoso SM, de Almeida Pereira da Rocha MF, Maraschin M. Banana (*Musa spp* .) as a Source of Bioactive Compounds for Health Promotion . *Handb Banan Prod Postharvest Sci Process Technol Nutr*. 2020;(July):227-244. doi:10.1002/9781119528265.ch12
19. Ernawati E, Pratami GD, Setyaningrum E, Ulhaq SSD. Characterization of morphology structure flower from variation cultivars of pisang kepok (*Musa paradisiaca* L.). *J Phys Conf Ser*. 2021;1751(1). doi:10.1088/1742-6596/1751/1/012046
20. Oboh FO, Ugheighele SE, Davidson DD, Ugbeva NE. Nutritional , Phytochemical Composition and In Vitro Functional Properties of Ripe and Unripe Plantain (*Musa paradisiaca*) Fruit Peels. 2025;(February). doi:10.31858/0975-8453.15.9.302-310
21. Nag S, Majumder S. Starch, gallic acid, their inclusion complex and their effects in diabetes and other diseases—A review. *Food Sci Nutr*. 2023;11(4):1612-1621. doi:10.1002/fsn3.3208
22. Simon S, Remaliah N, Sibuyi S, et al. Biomedical Applications of Plant Extract-Synthesized. Published online 2022.
23. Abada E, Mashraqi A, Modafar Y, Abboud MA Al. Saudi Journal of Biological Sciences Review green synthesis of silver nanoparticles by using plant extracts and their antimicrobial activity. *Saudi J Biol Sci*. 2024;31(1):103877. doi:10.1016/j.sjbs.2023.103877

24. Merah N, Britton W. Uji Aktivitas Antioksidan Kombinasi Ekstrak Kulit Pisang Kepok (*Musa paradisiaca* L .) dan Kulit Buah & Rose) dengan Metode DPPH. 2023;10(1):69-81.
25. Putri ZS, Wati RR, Michowidyanto R, Rahmi Y, Diah W. Pengaruh Tepung Kulit Pisang Kepok (*Musa Paradisiaca* L .) terhadap Aktivitas Antioksidan dan Sitotoksitas pada Sel Kanker Payudara T-47D. 2020;5(3):166-174.
26. Budianto, R.E., Linawati, N., Arijana, I.N., Wahyuniari, I.A., & Wiryawan I. Potensi Senyawa Fitokimia pada Tumbuhan dalam Menurunkan Kadar Glukosa Darah pada Diabetes Melitus. *J Sains dan Kesehatan*. Published online 2022.
27. Nemčková K, Svitková V, Sochr J, Gemeiner P, Labuda J. Gallic acid - coated silver nanoparticles as perspective drug nanocarriers : bioanalytical study. *Anal Bioanal Chem*. Published online 2022;5493-5505. doi:10.1007/s00216-022-03955-2
28. Arman M, Alinaghizadeh M, Kordi M, Jahromi ST, Amrulloh H, Kioumars H. Investigation of the Anti - diabetic and Anti - lipid Peroxidative Properties of Gallic Acid in Diabetic Rats. 2025;5(1):32-41.
29. Wu H, Cui K, Zhu B, et al. Targeting endothelial FOXO1 protects diabetic β -cells and improves wound healing. *bioRxiv*. Published online 2023:2023.12.04.569948.
30. Li X, Bai C, Wang H, Wan T, Li Y. LncRNA MEG3 regulates autophagy and pyroptosis via FOXO1 in pancreatic β -cells. *Cell Signal*. 2022;92:110247. doi:10.1016/j.cellsig.2022.110247

LAMPIRAN

Lampiran 1. Surat Izin Riset dari Komisi Etik FK Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara



UMSU
Unggul | Cerdas | Terpercaya

KOMISI ETIK PENELITIAN KESEHATAN
HEALTH RESEARCH ETHICS COMMITTEE
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SUMATERA UTARA
FACULTY OF MEDICINE UNIVERSITY OF MUHAMMADIYAH SUMATERA UTARA

KETERANGAN LOLOS KAJI ETIK
DESCRIPTION OF ETHICAL APPROVAL
"ETHICAL APPROVAL"
No : 1556/KEPK/FKUMSU/2025

Protokol penelitian yang diusulkan oleh :
The Research protocol proposed by

Peneliti Utama : Anggi Yulisna Frisilia Saputri
Principal in investigator

Anggota : Assoc. Prof. Dr. dr. Humairah Medina Liza Lubis, M.Ked.(PA).,Sp.PA. , Nasywa Salsapido,
Member Shaqilla Miftahul Jannah Utami, Anastasya Hanum Siregar,

Nama Institusi : Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara
Name of the Institution Faculty of Medicine University of Muhammadiyah of Sumatera Utara

Dengan Judul
Title

"AKTIVITAS SENYAWA ASAM GALAT GREEN SYNTHESIS EKSTRAK KULIT PISANG KEPOK SEBAGAI MODULATOR JALUR FOXO1 PADA DIABETES MELLITUS TIPE 1"

"ACTIVITY OF GALLIC ACID FROM GREEN SYNTHESIS OF KEPOK BANANA PEEL EXTRACT AS A FOXO1 PATHWAY MODULATOR IN TYPE 1 DIABETES MELLITUS"

Dinyatakan layak etik sesuai 7 (tujuh) Standar WHO 2011, yaitu 1) Nilai Sosial, 2) Nilai Ilmiah
3) Pemerataan Beban dan Manfaat, 4) Resiko, 5) Bujukan / Eksploitasi, 6) Kerahasiaan dan Privacy, dan
7) Persetujuan Setelah Penjelasan, yang merujuk pada Pedoman CIOMS 2016. Hal ini seperti yang ditunjukkan oleh terpenuhinya indikator setiap standar.

Declared to be ethically appropriate in accordance to 7 (seven) WHO 2011 Standards, 1) Social Values, 2) Scientific Values, 3) Equitable Assessment and Benefits, 4) Risks, 5) Persuasion / Exploitation, 6) Confidentiality and Privacy, and 7) Informed Consent, referring to the 2016 CIOMS Guidelines. This is as indicated by the fulfillment of the indicator of each standard

Pernyataan Etik ini berlaku selama kurun waktu tanggal 08 Juli 2025 sampai dengan tanggal 08 Juli 2026
The declaration of ethics applies during the periode July 08, 2025 until July 08, 2026

Medan, 08 Juli, 2025



Assoc. Prof. Dr. dr. Nurfadly, MKT

Lampiran 2. Surat Hasil Determinasi Tanaman



**LABORATORIUM SISTEMATIKA TUMBUHAN
HERBARIUM MEDANENSE
(MEDA)**

UNIVERSITAS SUMATERA UTARA

Jl. Bioteknologi No.1 Kampus USU, Medan – 20155

Telp. 061 – 8223564 Fax. 061 – 8214290 E-mail. nursaharapasaribu@yahoo.com

Medan, 14 Juli 2025

No. : 1017/MEDA/2025
Lamp. : -
Hal : Hasil Identifikasi

Kepada Yth.

Sdr/i : Anggi Yulisna Frisilia Saputri
NIM : 2208260119
Instansi : Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara

Dengan hormat,

Bersama ini disampaikan hasil identifikasi tumbuhan yang saudara kirimkan ke Herbarium Medanense, Universitas Sumatera Utara, sebagai berikut:

Kingdom : Plantae
Divisi : Spermatophyta
Kelas : Monocotyledoneae
Ordo : Zingiberales
Famili : Musaceae
Genus : Musa
Spesies : *Musa paradisiaca* L.
Nama Lokal: Pisang Kepok

Demikian, semoga berguna bagi saudara.



Kepala Herbarium Medanense.

Prof. Dr. Etti Sartina Siregar, S.Si., M.Si.
NIP. 197211211998022001

Lampiran 4. Artikel Ilmiah

Pengaruh Asam Galat Ekstrak Kulit Pisang Kepok (*Musa Paradisiaca L.*) Dalam Formulasi Nanopartikel Perak (AgNPs) Terhadap Modulasi Jalur FOXO1 pada Diabetes Melitus

Anggi Yulisna Frisilia Saputri¹, Humairah Medina Liza Lubis²,

¹Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara

²Departemen Patologi Anatomi, Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara

Correspondent author: humairahmedina@umsu.ac.id

ABSTRAK

Pendahuluan: Diabetes melitus (DM) merupakan gangguan metabolik kronis dengan beban global yang meningkat secara pesat serta berkontribusi signifikan terhadap morbiditas dan mortalitas, sehingga diperlukan terapi alami seperti senyawa asam galat dari kulit pisang kepok sebagai imunomodulator potensial. **Metode:** Metode riset meliputi analisis *in silico* dengan molecular docking menggunakan AutoDockTools untuk interaksi asam galat dengan protein FoxO1, identifikasi fitokimia melalui maserasi etanol 70% dan uji kualitatif, green synthesis AgNPs dengan karakterisasi PSA, SEM, EDS, dan HPLC, serta uji *in vivo* pada tikus Wistar model DM induksi *streptozotocin* selama 14 hari diikuti pengukuran glukosa darah dan histopatologi pankreas, dianalisis dengan SPSS (Kolmogorov-Smirnov dan Kruskal-Wallis). **Hasil:** terdapat interaksi docking kuat dengan energi ikatan rendah, konfirmasi senyawa bioaktif positif, AgNPs berukuran rata-rata 99.6 nm dengan komposisi perak 21.7% wt, deteksi asam galat dengan HPLC pada retensi 1.11 menit, penurunan glukosa darah signifikan pada perlakuan, dan perbaikan histopatologi sel β pankreas (skor 0-4) dengan kecenderungan regenerasi meskipun tidak signifikan secara statistik ($p=0.124$). **Kesimpulan:** senyawa asam galat dari kulit pisang kepok berpotensi sebagai kandidat imunoterapi dan anti-inflamasi DM melalui modulasi jalur FOXO1, mendukung pengembangan fitofarmaka berkelanjutan dari limbah, dengan manfaat teoritis di kedokteran, pendidikan, serta sosial-ekonomi melalui *waste to wealth*.

Kata Kunci: Asam Galat, Diabetes melitus, FOXO1, Hiperglikemia, sel β

ABSTRACT

Introduction: Diabetes mellitus (DM) is a chronic metabolic disorder with a rapidly increasing global burden and a significant contribution to morbidity and mortality. Therefore, alternative natural therapies are needed, such as gallic acid derived from kepok banana peel, which has potential as an immunomodulatory agent. **Method:** his study integrated *in silico*, *in vitro*, and *in vivo* approaches. Molecular docking using AutoDockTools evaluated interactions between gallic acid and the Forkhead box O1 (FOXO1) protein. Phytochemical identification was performed through seventy percent ethanol maceration followed by qualitative screening. Green synthesis of silver nanoparticles from banana peel extract was conducted and characterized using particle size analyzer, scanning electron

*microscopy energy dispersive spectroscopy (SEM EDS), and high-performance liquid chromatography (HPLC). In vivo evaluation, streptozotocin induced diabetic Wistar rats treated for fourteen days, followed by blood glucose measurement and pancreatic histopathological assessment. Statistical analyses were performed using SPSS including Kolmogorov Smirnov and Kruskal Wallis tests. **Results:** Molecular docking demonstrated strong gallic acid-FOXO1 interactions with low binding energy. Phytochemical screening confirmed bioactive compounds. The synthesized AgNPs exhibited an average particle size of 99.6 nm with a silver content of 21.7 wt%. HPLC identified gallic acid at a retention time of 1.11 minutes. Treated groups showed significant reductions in blood glucose levels and improved pancreatic β -cell histopathology scores, with a non-significant trend toward β -cell regeneration ($p = 0.124$). **Conclusion:** Gallic acid from green-synthesized kepok banana peel shows potential as an immunotherapeutic and anti-inflammatory candidate for DM via FOXO1 modulation, supporting sustainable phytopharmaceutical development through a waste-to-wealth approach.*

Keywords: *Gallic Acid, Diabetes Mellitus, FOXO1, Hyperglycemia, β -cell*

Pendahuluan

Diabetes melitus (DM) merupakan salah satu tantangan kesehatan global yang berkontribusi besar terhadap peningkatan morbiditas kronis dan angka mortalitas. International Diabetes Federation melaporkan bahwa pada tahun 2024 sekitar 588,7 juta penduduk dunia hidup dengan DM, dan jumlah ini diproyeksikan meningkat menjadi 852,6 juta pada tahun 2050. Peningkatan prevalensi tersebut mencerminkan kompleksitas DM sebagai gangguan metabolik kronis dengan etiologi multifaktorial, yang ditandai oleh insufisiensi sekresi insulin dan/atau gangguan kerja insulin sehingga menyebabkan hiperglikemia persisten.¹

Secara patofisiologis, DM terjadi akibat kegagalan tubuh dalam mempertahankan homeostasis glukosa, terutama akibat disfungsi dan penurunan massa sel β pankreas. Kondisi ini menyebabkan berkurangnya produksi serta sekresi insulin yang dipicu oleh

glukosa, sehingga kadar glukosa darah meningkat secara kronis. Salah satu faktor utama yang berperan dalam kerusakan sel β adalah stres oksidatif. Sel β pankreas memiliki kapasitas pertahanan antioksidan yang terbatas, sehingga rentan terhadap akumulasi spesies oksigen reaktif (reactive oxygen species/ROS). Hiperglikemia kronis meningkatkan produksi ROS yang mengganggu eksositosis insulin, merusak fungsi kanal K-ATP, serta menginduksi apoptosis sel β . Selain itu, stres oksidatif juga memperburuk resistensi insulin melalui gangguan jalur transduksi sinyal insulin, khususnya jalur phosphoinositide 3-kinase/protein kinase B (PI3K/Akt).²

Insulin mengatur berbagai proses metabolik penting, termasuk homeostasis glukosa dan metabolisme energi, melalui aktivasi jalur pensinyalan intraseluler seperti PI3K/Akt dan extracellular signal-regulated kinase 1/2 (ERK1/2). Jalur ini berperan dalam regulasi ekspresi gen anabolik dan penekanan gen katabolik.

Salah satu target utama dari jalur PI3K/Akt adalah Forkhead box O1 (FOXO1), yaitu faktor transkripsi yang berperan penting dalam pengendalian glukoneogenesis hepatic. Fosforilasi FOXO1 oleh Akt mencegah translokasinya ke dalam inti sel sehingga menekan ekspresi gen glukoneogenik dan menurunkan produksi glukosa hati. Mekanisme ini menunjukkan bahwa inhibisi FOXO1 merupakan komponen kunci dalam pengendalian glikemik yang efektif.³

Selain berperan dalam metabolisme glukosa, FOXO1 juga terlibat dalam pengaturan autofagi, diferensiasi sel, angiogenesis, penyembuhan luka, fungsi jantung, metabolisme otot rangka, serta regulasi respon inflamasi. Dengan demikian, FOXO1 berfungsi sebagai faktor transkripsi nodal yang menghubungkan hiperglikemia, stres oksidatif, resistensi insulin, disfungsi sel β , dan perkembangan komplikasi DM multisistem.⁴

Terapi farmakologis DM yang tersedia saat ini masih sering menimbulkan efek samping, seperti mual, muntah, perut kembung, kelelahan, sakit kepala, dan hipoglikemia.⁵ Selain itu, terapi yang memberikan efek protektif langsung terhadap sel pankreas masih terbatas.⁶ Oleh karena itu, diperlukan pengembangan terapi alternatif berbasis bahan alam dengan pendekatan imunomodulator. Salah satu kandidat potensial adalah kulit pisang kepok (*Musa paradisiaca L.*), yang merupakan limbah organik namun kaya akan senyawa metabolit sekunder seperti flavonoid dan

asam galat yang memiliki aktivitas antioksidan.⁷

Berdasarkan telaah literatur, penelitian mengenai asam galat dari kulit pisang kepok yang secara spesifik menargetkan jalur FOXO1 pada DM masih sangat terbatas. Oleh karena itu, penelitian ini diarahkan untuk menganalisis pengaruh asam galat ekstrak kulit pisang kepok (*Musa Paradisiaca L.*) dalam formulasi *Green Synthesis* AgNPs terhadap modulasi jalur FOXO1 pada diabetes melitus.

Metode

1. Waktu dan Tempat Pelaksanaan

Riset *in silico*, *in vivo*, dan histopatologi bertujuan mengevaluasi interaksi dan efektivitas asam galat dari kulit pisang kepok dengan protein FoxO1 pada DM T1. Pelaksanaan selama 4 bulan di Laboratorium Bioproses dan Oleopangan PTKI Medan (identifikasi asam galat) dan Laboratorium Riset UMSU (*in silico*, *in vivo*, histopatologi), dengan protokol kesehatan ketat.

2. Alat dan Bahan

Alat: spektrofotometer UV-Vis, *rotary evaporator*, timbangan analitik, *Particle Size Analyzer* (PSA), *Scanning Electron Microscope* (SEM), *High Performance Liquid Chromatography* (HPLC), *hotplate*, *magnetic stirrer*, pH meter, blade, skalpel, pinset, pipet tetes, spatula, *destilator*, *shaker*, *object glass*, kaca penutup, mikroskop, AutoDockTools, Ligplot+, Marvin Sketch, Mgl tools, Biorender, PyMol.

Bahan: kulit pisang kepok, etanol 70%, aquadest, etil asetat, Mg, HCl, FeCl₃, asam asetat anhidrat, H₂SO₄, pereaksi Mayer, AgNO₃, asam galat.

3. Analisa *In Silico*

Interaksi ligan-protein dianalisis untuk energi ikatan, konstanta penghambatan, dan jenis ikatan (hidrogen, hidrofobik, van der Waals) menggunakan laptop Ryzen 7. Data protein dari RSCB-PDB, ligan dari PubChem (konversi ke .pdb/.pdbqt dengan AutoDockTools 4.2.6). Toksisitas dan farmakokinetik diprediksi via SWISS-ADME dan ADMETlab 2.0 (*Lipinski's Rule of Five*). Validasi *grid box* dengan P2Rank, docking dengan AutoDockTools, visualisasi 2D (Discovery Studio) dan 3D (PyMOL), asam galat sebagai ligan uji, metformin sebagai pembanding.

4. Preparasi Sampel, Maserasi, dan Fitokimia

Kulit pisang kepok (12.221 g basah) diiris, dikeringkan, dihaluskan, dimaserasi dalam etanol 70% (1:5) selama 3 hari, disaring, dan dievaporasi. Uji fitokimia (flavonoid, saponin, steroid, terpenoid, alkaloid, fenolik) berdasarkan perubahan warna

5. Analisa *Particle Size Analysis* (PSA)

Ukuran partikel AgNPs (green synthesis dengan AgNO₃ dan ekstrak kulit pisang) diukur dengan Shimadzu SALD-2300 untuk distribusi nano-mikro. Ukuran optimal (<500 nm) memengaruhi bioavailabilitas, stabilitas, dan efikasi terapeutik sebagai pembawa asam galat pada FOXO1

6. Analisa *Scanning Electron Microscopy – Energy Dispersive X-Ray Spectroscopy* (SEM-EDS)

Morfologi AgNPs dianalisis dengan SEM (3000x, 5000x, 10000x) untuk bentuk dan distribusi, dilengkapi EDS untuk komposisi unsur dan stabilisasi biomolekul ekstrak.

7. Analisa *High Performance Liquid Chromatography* (HPLC)

Keberadaan asam galat dikonfirmasi dengan HPLC (Reversed Phase, kolom LiChroCART C-18, fase gerak asetonitril 15% dan asam format 1%, laju alir 1 mL/menit, deteksi 275 nm) setelah penyaringan 0,45 µm.

8. Perlakuan pada Hewan Uji

Sepuluh tikus jantan *Rattus norvegicus* (200 g) dibagi menjadi lima kelompok. Tikus model diabetes ini diinduksi dengan streptozotsin (0,4 mL, IP) dan dikonfirmasi melalui pengukuran kadar gula darah dengan glukometer (. Kelompok meliputi kelompok kontrol negatif, kelompok kontrol positif dengan perlakuan merformin, dan tiga kelompok perlakuan nano-ekstrak kulit pisang kepok (100, 200, dan 400 mg/KgBB).

9. Analisa Histopatologi

Analisis histopatologi sel β pankreas dilakukan pada tikus yang diobati dengan AgNPs hasil *green synthesis* dari ekstrak kulit pisang kepok. Jaringan pankreas difiksasi dalam formalin buffer 10% selama 24 jam, didehidrasi bertingkat menggunakan ethanol (70%, 80%, 90%,

96%, dan absolut), dilanjutkan *clearing* dengan xilol, dan *embedding* dalam parafin blok yang kemudian dipotong menggunakan mikrotom dengan ketebalan 4-5 μm , ditempelkan pada kaca objek, dan dikeringkan di inkubator 40-45°C. Preparat jaringan yang sudah dikeringkan diwarnai dengan pewarnaan H&E. Slide diperiksa di bawah mikroskop pada pembesaran 400x dan dibandingkan secara deskriptif untuk mengevaluasi perbaikan jaringan.

Hasil

1. Analisa *in silico*

Analisis *in silico* dilakukan untuk mengetahui interaksi antara senyawa asam galat dengan protein target FoxO1. Berdasarkan hasil *docking*, diperoleh energi ikatan (ΔG) sebesar $-3,94$ kkal/mol, yang merupakan nilai terendah dibandingkan senyawa pembanding seperti 12-Octadecadienoic acid, n-Hexadeneoic acid, Phytol, dan Metformin. Nilai ini menunjukkan bahwa asam galat memiliki kemampuan berikatan paling stabil terhadap FoxO1. Nilai konstanta inhibisi (K_i) yang rendah juga memperkuat potensi penghambat tersebut.

Visualisasi 3D memperlihatkan adanya interaksi ikatan hidrogen antara asam galat dengan residu asam amino aktif (HIS220, ASN216, TYR165, dan SER212) pada protein FoxO1. Interaksi ini penting karena berperan dalam proses regulasi transkripsi yang memengaruhi aktivitas insulin dan kelangsungan sel β pankreas.

Dengan demikian, secara *in silico*, asam galat dari ekstrak kulit pisang kepok berpotensi sebagai inhibitor alami jalur FoxO1 yang dapat membantu mengontrol kadar glukosa dan mencegah kerusakan sel β pankreas pada DM.

2. Analisa Fitokimia

Uji fitokimia menunjukkan bahwa ekstrak kulit pisang kepok mengandung flavonoid, fenolik, terpenoid, saponin, dan alkaloid dengan hasil positif (+) (Tabel 1). Kandungan senyawa aktif tersebut menandakan bahwa kulit pisang kepok kaya akan metabolit sekunder yang berpotensi biologis. Flavonoid dan fenolik diketahui memiliki aktivitas antioksidan yang mampu menetralkan radikal bebas, sementara saponin dan terpenoid berperan dalam aktivitas antiinflamasi dan imunodulator.

Senyawa-senyawa tersebut juga berperan penting dalam mendukung proses sintesis nanopartikel perak secara biologis (*green synthesis*) karena dapat bertindak sebagai agen pereduksi dan penstabil alami.

Tabel 1. Hasil Uji Fitokimia

NO	PARAMETER	REAKSI	PENGAMATAN
1	Flavonoid	+	Terbentuk warna bata/kuning/jingga
2	Fenolik	+	Terbentuk warna hijau kekuningan
3	Terpenoid	+	Terbentuk warna merah atau ungu
4	Saponin	+	Terbentuk buih stabil 1-10 cm
5	Alkaloid	+	Terbentuk warna jingga dalam 30 menit

3. Analisa Particle Size Analyzer (PSA)

Hasil pengujian menggunakan PSA menunjukkan distribusi ukuran partikel yang seragam dengan diameter rata-rata $0,343 \mu\text{m}$ dan deviasi standar kecil. Pola distribusi *unimodal* menandakan bahwa nanopartikel hasil sintesis memiliki ukuran yang homogen dan stabil.

Ukuran partikel yang kecil berperan penting dalam meningkatkan efektivitas biologis karena memudahkan partikel menembus membran sel dan menapaki jaringan target. Nanopartikel berukuran di bawah 400 nm dapat meningkatkan bioavailabilitas senyawa aktif, termasuk asam galat, sehingga efek terapinya terhadap perbaikan sel β pankreas menjadi lebih optimal

4. Analisa *Scanning Electron Microscopy – Energy Dispersive X-Ray Spectroscopy* (SEM-EDS)

Hasil pengamatan dengan pembesaran 10.000x menunjukkan partikel berbentuk bulat tidak beraturan dengan sedikit aglomerasi. Permukaan partikel tampak padat dan seragam, yang menunjukkan bahwa proses pembentukan nanopartikel berlangsung baik.

Analisa EDS memperlihatkan puncak pada energi sekitar 3 keV, yang merupakan ciri khas unsur perak (Ag). Kandungan unsur perak sebanyak 21,7% berat menunjukkan bahwa nanopartikel perak berhasil terbentuk. Selain itu, terdapat unsur karbon dan oksigen yang berasal dari senyawa organik ekstrak kulit pisang kepok.

5. Analisa *Hight Performance Liquid Chromatography* (HPLC)

Analisa HPLC menunjukkan adanya puncak utama pada waktu retensi 1,11 menit, yang sesuai dengan standar asam galat. Selain itu, terdapat beberapa puncak tambahan yang kemungkinan berasal dari senyawa lain dalam matriks ekstrak.

Keberadaan puncak utama tersebut membuktikan bahwa ekstrak kulit pisang kepok mengandung asam galat.

Asam galat merupakan senyawa fenolik yang diketahui memiliki aktivitas antioksidan dan antiinflamasi kuat. Senyawa ini berperan penting dalam melindungi sel β pankreas dari kerusakan akibat radikal bebas serta menekan proses inflamasi. Hasil analisa ini mendukung data *in silico* yang menunjukkan bahwa asam galat memiliki kemampuan berinteraksi kuat dengan protein FoxO1.

6. Analisa *In Vivo*

Pengukuran kadar glukosa darah dilakukan setelah induksi streptozotisin (STZ) dan pemberian perlakuan selama 14 hari. Hasil menunjukkan adanya penurunan kadar glukosa darah pada kelompok perlakuan dengan dosis 100 mg/kgBB, 200 mg/kgBB, dan 400 mg/kgBB, mendekati nilai normal dibandingkan kelompok kontrol positif (Metformin) dan kontrol negatif (**Tabel 2**).

Penurunan kadar glukosa ini menunjukkan bahwa ekstrak kulit pisang kepok yang disintesis dengan nanopartikel perak memiliki aktivitas hipoglikemik. Efek ini kemungkinan terjadi melalui peningkatan sensitivitas insulin, perbaikan fungsi β pankreas, serta penurunan stres oksidatif yang disebabkan oleh induksi STZ.

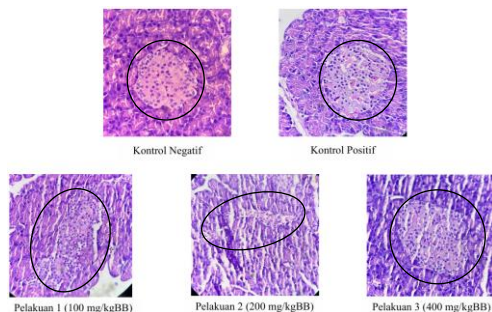
Tabel 2. Hasil pemeriksaan Kadar Gula Darah

	Kontrol Positif	Kontrol Negatif	Perlakuan 1 (100 mg/kgBB)	Perlakuan 2 (200 mg/kgBB)	Perlakuan 3 (400 mg/kgBB)
3 hari setelah induksi	165 mg/dL	132 mg/dL	169 mg/dL	176 mg/dL	162 mg/dL
Streptozotisin	163 mg/dL	135 mg/dL	181 mg/dL	185 mg/dL	150 mg/dL
7 hari setelah perlakuan	157 mg/dL	130 mg/dL	160 mg/dL	148 mg/dL	155 mg/dL
	160 mg/dL	134 mg/dL	161 mg/dL	153 mg/dL	147 mg/dL
14 hari setelah perlakuan	131 mg/dL	135 mg/dL	157 mg/dL	132 mg/dL	132 mg/dL
	134 mg/dL	133 mg/dL	154 mg/dL	143 mg/dL	136 mg/dL

7. Analisa Histopatologi Pankreas

Hasil pengamatan histopatologi pankreas menunjukkan perbedaan struktur jaringan antar kelompok dengan skor pada **Tabel 3**. Kelompok kontrol negatif memiliki morfologi normal, sedangkan kelompok kontrol positif menunjukkan degenerasi ringan pada β pankreas. Pada kelompok perlakuan dosis 100 mg/kgBB terlihat perbaikan ringan, kelompok 200 mg/kgBB menunjukkan regenerasi lebih baik, dan kelompok 400 mg/kgBB memperlihatkan morfologi mendekati normal (**Gambar 1**)(**Tabel 4**).

Perbaikan jaringan tersebut menunjukkan bahwa pemerian nanopartikel ekstrak kulit pisang pisang kepok mampu membantu regenerasi β pankreas yang rusak akibat induksi STZ. Senyawa bioaktif di dalamnya, terutama asam galat diduga berperan menekan stres oksidatif dan menghambat jalur apoptosis β melalui mekanisme penghambat FoxO1.



Gambar 1. Hasil Analisis Histopatologi. Lingkaran Hitam Menunjukkan Daerah Pulau

Langerhans yang Memuat Struktur Sel β Pankreas

Tabel 3. Kriteria Skor Histopatologis Sel β Pankreas

Skor	Kriteria Histopatologis Sel β pankreas
0	Tidak ada kerusakan (normal)
1	Kerusakan ringan (1–25% per lapang pandang)
2	Kerusakan sedang (26–50% per lapang pandang)
3	Kerusakan berat (51–75% per lapang pandang)
4	Kerusakan sangat berat (76–100% per lapang pandang)

Tabel 4. Hasil Analisis Histopatologi

No	Kelompok Tikus	Skor Histopatologi
1	K1 (-)	0
2	K2 (-)	0
3	K1 (+)	0–1
4	K2 (+)	0–1
5	P1 I	3–4
6	P2 I	3–4
7	P1 II	1–2
8	P2 II	1–2
9	P1 III	0–1
10	P2 III	0–1

8. Analisa Statistik

Hasil uji Kolmogorov–Smirnov menunjukkan nilai $p = 0,060$ ($p > 0,05$) yang menandakan bahwa data berdistribusi normal. Karena jumlah sampel per kelompok terbatas, analisa dilanjutkan menggunakan uji nonparametrik Kruskal–Wallis dan diperoleh nilai $p = 0,124$ ($p > 0,05$). Nilai tersebut menunjukkan tidak terdapat perbedaan signifikan antar kelompok perlakuan secara statistik.

Hasil pengamatan menunjukkan adanya kecenderungan penurunan kadar glukosa darah serta perbaikan struktur jaringan pankreas pada kelompok yang diberikan

nanopartikel ekstrak kulit pisang kepok dibandingkan kontrol positif. Temuan ini menunjukkan bahwa nanopartikel ekstrak kulit pisang kepok memberikan efek biologis positif, meskipun hasil statistik belum menunjukkan perbedaan yang signifikan.

Pembahasan

Pisang kepok merupakan tanaman yang tumbuh optimal di wilayah beriklim tropis, termasuk Indonesia, sehingga ketersediaannya sangat melimpah sepanjang tahun. Secara tradisional, pisang kepok banyak dimanfaatkan sebagai bahan pangan dalam berbagai bentuk olahan, seperti keripik, gorengan, sirup, maupun produk pangan tradisional lainnya. Namun, pemanfaatan tersebut umumnya hanya berfokus pada bagian daging buah, sedangkan kulit pisang kepok masih tergolong sebagai limbah rumah tangga yang belum dimanfaatkan secara optimal. Padahal, limbah kulit pisang kepok memiliki potensi besar sebagai sumber senyawa bioaktif yang bernilai farmakologis.⁸

Berbagai penelitian menunjukkan bahwa kulit pisang mengandung komponen makro dan mikro nutrisi, seperti kalsium, fosfor, besi, lemak, dan protein, serta kaya akan metabolit sekunder. Metabolit sekunder tersebut meliputi senyawa fenolik, flavonoid, alkaloid, dan tanin yang diketahui memiliki berbagai aktivitas biologis, antara lain antimikroba, antioksidan, antihelmintik, antilipidemic, hingga antidiabetik.⁹ Keberadaan senyawa bioaktif ini menjadikan kulit pisang kepok

sebagai bahan alam yang potensial untuk dikembangkan lebih lanjut dalam bidang farmasi dan biomedis, khususnya sebagai agen terapi berbasis bahan alami yang berkelanjutan.

Hasil uji fitokimia menunjukkan bahwa ekstrak kulit pisang kepok mengandung berbagai senyawa bioaktif, antara lain alkaloid, flavonoid, terpenoid, fenolik, dan saponin. Hal ini sejalan dengan temuan dari penelitian sebelumnya yang menguji kandungan fitokimia pada kulit pisang kepok yang menunjukkan terdapat kandungan flavonoid, saponin, fenol, dan tanin.^{7,10} Keberadaan kelompok senyawa tersebut berperan penting dalam menentukan aktivitas biologis ekstrak, terutama dalam kaitannya dengan aktivitas antioksidan dan antidiabetik. Aksi antidiabetik ini terbentuk dari kolaborasi senyawa bioaktif dari berbagai jalur. Saponin berperan dalam induksi produksi dan persinyalan insulin, dan berperan dalam meningkatkan pengumpulan glikogen. Alkaloid berperan penting dalam inhibisi α -amilase, α -glukosidase yang membantu dalam regulasi glukosa. Flavonoid memiliki peran penting dalam meningkatkan sensitivitas insulin serta meningkatkan fungsi sel beta pankreas. Sedangkan tanin, bekerja dengan menghambat aktivasi dari α -amilase, α -glukosidase serta merangsang transportasi glukosa.¹¹ Selain senyawa yang terdeteksi melalui uji fitokimia konvensional, ekstrak kulit pisang kepok juga mengandung kelompok polifenol berupa tanin terhidrolisis yang sering kali tidak terdeteksi secara langsung. Tanin terhidrolisis ini terdiri atas senyawa asam

galat dan asam elagat.¹² Asam galat merupakan salah satu komponen utama yang berkontribusi terhadap aktivitas antioksidan dan farmakologis ekstrak. Keberadaan tanin terhidrolisis ini memperkuat potensi kulit pisang kepok sebagai sumber senyawa aktif yang relevan dalam pengembangan terapi berbasis bahan alam, khususnya untuk penyakit metabolik seperti diabetes melitus.

Hasil analisis menggunakan kromatografi cair kinerja tinggi (HPLC) terhadap ekstrak kulit pisang kepok menunjukkan keberadaan senyawa asam galat yang ditandai dengan munculnya dua puncak dominan, dengan puncak utama pada waktu retensi sekitar 1,11 menit. Temuan ini mengonfirmasi bahwa asam galat merupakan salah satu komponen utama dalam ekstrak kulit pisang kepok.

Asam galat merupakan asam fenolik alami dengan rumus kimia $C_6H_2(OH)_3COOH$, yang banyak ditemukan pada berbagai tanaman pangan dan obat. Senyawa ini dikenal sebagai metabolit sekunder yang memiliki kontribusi terhadap nilai gizi serta potensi terapeutik tanaman. Aktivitas farmakologis asam galat meliputi sifat antioksidan, antiinflamasi, dan efek protektif terhadap berbagai gangguan metabolik berat, termasuk diabetes melitus, penyakit kardiovaskular, hiperlipidemia, gangguan neurodegeneratif, hingga kanker.

Dalam konteks diabetes melitus, asam galat berperan penting dalam menekan stres oksidatif dan inflamasi, dua

faktor utama yang berkontribusi terhadap disfungsi sel β pankreas dan resistensi insulin. Kemampuan asam galat dalam mendonorkan atom hidrogen memungkinkan senyawa ini menetralkan radikal bebas, sehingga melindungi jaringan pankreas dari kerusakan oksidatif.¹³ Oleh karena itu, keberadaan asam galat dalam ekstrak kulit pisang kepok menjadi dasar ilmiah bagi potensi aktivitas antidiabetik ekstrak tersebut.

Green synthesis nanopartikel perak (AgNPs) menggunakan ekstrak kulit pisang kepok dianalisis melalui Particle Size Analysis (PSA), yang menunjukkan tidak adanya partikel berukuran $<0,233 \mu m$ maupun $>0,604 \mu m$. Hal ini mengindikasikan bahwa senyawa bioaktif dalam ekstrak kulit pisang kepok berperan sebagai capping agent yang efektif dalam mencegah terjadinya aglomerasi partikel. Intensitas distribusi partikel yang rendah (0,010) menunjukkan bahwa sistem koloid yang terbentuk memiliki stabilitas yang cukup baik.

Ukuran partikel AgNPs yang berada pada rentang 300–400 nm mendukung potensi interaksi biologis yang lebih terkendali, termasuk dalam modulasi stres oksidatif yang berkaitan dengan jalur molekuler FOXO1. Hasil analisis SEM-EDS juga mengonfirmasi terbentuknya nanopartikel perak, serta mendeteksi keberadaan unsur karbon dan oksigen yang berasal dari senyawa organik ekstrak kulit pisang kepok. Gugus hidroksil ($-OH$) dan karboksilat ($-COOH$) dari senyawa fenolik berperan sebagai agen reduktor sekaligus penstabil alami,

sedangkan keberadaan klorida (Cl^-) diduga berasal dari sisa prekursor AgNO_3 .

Kombinasi hasil analisis tersebut menegaskan peran ganda ekstrak kulit pisang kepok sebagai agen reduksi dan stabilisasi dalam proses green synthesis AgNPs. menunjukkan bahwa pembuatan nanopartikel AgNPs dapat dijalankan dengan metode yang lebih ramah lingkungan dan mengurangi risiko toksisitas. Keberadaan gugus fungsional fenolik pada permukaan nanopartikel tidak hanya meningkatkan stabilitas, tetapi juga berpotensi meningkatkan biokompatibilitas dan aktivitas antioksidan AgNPs. Dalam konteks diabetes melitus, penurunan stres oksidatif berperan penting dalam menjaga keseimbangan jalur molekuler sensitif redoks, termasuk jalur FOXO1, sehingga mendukung potensi AgNPs sebagai agen pendukung terapi diabetes.¹⁴

Pengukuran kadar glukosa darah hewan uji dilakukan pada tiga waktu pengamatan, yaitu tiga hari pascainduksi streptozotocin (STZ), hari ke-7, dan hari ke-14 setelah perlakuan. Induksi STZ diketahui menyebabkan peningkatan kadar glukosa darah secara signifikan akibat kerusakan selektif sel β pankreas yang bertanggung jawab terhadap sekresi insulin.

Pada kelompok perlakuan, terlihat kecenderungan penurunan kadar glukosa darah seiring dengan lamanya waktu pemberian green synthesis AgNPs ekstrak kulit pisang kepok. Hasil ini menunjukkan adanya efek hipoglikemik yang bersifat progresif. Efek tersebut diduga berkaitan dengan kandungan asam galat yang

memiliki mekanisme kerja multitarget, antara lain melindungi sel β pankreas dari kerusakan oksidatif, meningkatkan sekresi insulin, menghambat absorpsi glukosa di usus melalui inhibisi α -amilase dan transporter glukosa, serta menurunkan resistensi insulin melalui reduksi stres oksidatif dan inflamasi.

Penurunan kadar malondialdehyde (MDA) sebagai indikator peroksidasi lipid juga berkontribusi dalam perbaikan sensitivitas insulin. Secara mekanistik, kemampuan asam galat dalam mendonorkan atom hidrogen berperan dalam perlindungan jaringan dan pencegahan komplikasi diabetes.^{15,16} Dengan demikian, hasil penelitian ini menunjukkan bahwa green synthesis AgNPs ekstrak kulit pisang kepok berpotensi memperbaiki kondisi hiperglikemia secara in vivo.

Pemeriksaan histopatologi pankreas dilakukan untuk mengevaluasi perubahan struktural sel β pankreas setelah perlakuan. Kelompok kontrol negatif menunjukkan struktur sel β yang normal tanpa kerusakan jaringan. Pada kelompok kontrol positif, ditemukan degenerasi ringan dan perubahan difus akibat induksi STZ.

Kelompok perlakuan menunjukkan derajat perbaikan jaringan yang berbeda-beda. Perlakuan dosis rendah menghasilkan perbaikan yang belum optimal, sedangkan dosis yang lebih tinggi menunjukkan perbaikan struktur sel β pankreas yang lebih signifikan. Pada dosis tertinggi, morfologi sel β pankreas mendekati kondisi normal dengan kerusakan minimal. Perbaikan ini diduga

berkaitan dengan kemampuan AgNPs berbasis ekstrak kulit pisang kepok dalam menekan stres oksidatif, melindungi membran sel, serta mendukung regenerasi sel β pankreas.

Hasil ini juga memperkuat peran FOXO1 dalam biologi sel β pankreas. Dalam kondisi fisiologis, FOXO1 berperan dalam mempertahankan identitas dan kelangsungan hidup sel β . Namun, pada kondisi stres diabetik, aktivasi FOXO1 yang berlebihan memicu apoptosis, dediferensiasi sel β , gangguan autofagi, dan penurunan sekresi insulin.^{17,18} Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa FOXO1 dapat menekan autofagi melalui penurunan ekspresi ATG9A, serta mempengaruhi regulasi MEG3 yang mengatur autofagi dan piroptosis pada sel β INS-1.¹⁹

Penelitian ini memiliki implikasi luas dalam bidang kedokteran, pendidikan, dan sosial-ekonomi. Pemanfaatan limbah kulit pisang kepok sebagai sumber asam galat memberikan pendekatan imunomodulator alami untuk mengatur metabolisme glukosa dan melindungi sel β pankreas melalui jalur FOXO1. Pendekatan *green synthesis* AgNPs meningkatkan efektivitas, biokompatibilitas, dan keberlanjutan terapi.

Selain itu, konsep *waste to wealth* yang diterapkan dalam penelitian ini berpotensi memberikan nilai tambah ekonomi dan membuka peluang usaha berbasis bahan alam. Dari sisi akademik, hasil penelitian ini dapat menjadi referensi ilmiah bagi pengembangan riset lanjutan di bidang imunoterapi, bioteknologi, dan farmakologi bahan alam, khususnya

dalam pengembangan terapi diabetes melitus yang lebih aman dan berkelanjutan.

Kesimpulan dan Saran

Berdasarkan hasil penelitian yang telah dilakukan, dapat disimpulkan bahwa ekstrak kulit pisang kepok yang mengandung asam galat memiliki potensi sebagai imunomodulator alami melalui modulasi jalur Forkhead box O1 (FOXO1). Hasil analisis *molecular docking* menunjukkan adanya interaksi yang kuat antara asam galat dan FOXO1, yang mengindikasikan potensi mekanisme molekuler dalam pengaturan metabolisme glukosa. Uji fitokimia mengidentifikasi keberadaan berbagai senyawa bioaktif dalam ekstrak kulit pisang kepok, sementara hasil karakterisasi *green synthesis* nanopartikel perak (AgNPs) menunjukkan terbentuknya partikel yang relatif stabil dengan ukuran rata-rata 0,343 μm . Selain itu, analisis menggunakan HPLC mengonfirmasi keberadaan asam galat dengan waktu retensi sekitar 1,11 menit. Pada pengujian *in vivo*, pemberian ekstrak kulit pisang kepok menunjukkan kemampuan dalam menurunkan kadar glukosa darah serta memperlihatkan adanya perbaikan struktur sel β pankreas, meskipun efek tersebut belum menunjukkan perbedaan yang signifikan secara statistik. Secara keseluruhan, hasil penelitian ini menunjukkan bahwa ekstrak kulit pisang kepok berpotensi dikembangkan sebagai terapi alami pendukung dalam pengelolaan diabetes melitus.

Berdasarkan temuan tersebut, penelitian selanjutnya disarankan untuk

melakukan optimasi kondisi *green synthesis* agar nanopartikel yang dihasilkan memiliki stabilitas dan homogenitas yang lebih baik. Selain itu, diperlukan uji lanjutan seperti pengukuran HbA1c, kadar insulin serum, serta analisis toksisitas untuk memastikan keamanan dan efektivitas penggunaan jangka panjang. Pengembangan formulasi nanoherbal berbasis ekstrak kulit pisang kepok juga penting dilakukan guna meningkatkan aplikabilitasnya dalam bidang farmasi. Di samping itu, pemanfaatan limbah kulit pisang kepok diharapkan terus dikembangkan agar memberikan nilai tambah secara ekonomi serta mendukung upaya pengelolaan lingkungan yang berkelanjutan.

Referensi

1. International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas*. 11th edn. International Diabetes Federation; 2025.
2. Antar SA, Ashour NA, Sharaky M, et al. Biomedicine & Pharmacotherapy Diabetes mellitus : Classification , mediators , and complications ; A gate to identify potential targets for the development of new effective treatments. *Biomed Pharmacother*. 2023;168:115734. doi:10.1016/j.biopha.2023.115734
3. Marchelek-mysliwiec M, Nalewajska M, Turo A. The Role of Forkhead Box O in Pathogenesis and Therapy of Diabetes Mellitus. Published online 2022.
4. Wang K, Xia L, Wei T. Glucagon receptor blockage inhibits β -cell dedifferentiation through FoxO1. 2023;1(April 2022):97-113. doi:10.1152/ajpendo.00101.2022
5. Udayani NNW, Wardani IGA, Nida IDAAY. Side Effects Evaluation of the Use of Metformin and Glimepiride Combination In Type 2 Diabetes Mellitus Outpatients. *J Ilm Medicam*. 2022;8(2):99-103. doi:10.36733/medicamento.v8i2.3164
6. Jain C, Ansarullah, Bilekova S, Lickert H. Targeting pancreatic β cells for diabetes treatment. *Nat Metab*. 2022;4(9):1097-1108. doi:10.1038/s42255-022-00618-5
7. Somba A s. Phytochemical test and antimicrobial activity of kepok banana peel (Musa paradisiaca) extract against Aeromonas hydrophila. *Budid Perair 2023, Vol 11 No 11 - 9*. 2023;11(I):1-9.
8. Ernawati E, Pratami GD, Setyaningrum E, Ulhaq SSD. Characterization of morfology structure flower from variation cultivars of pisang kepok (Musa paradisiaca L.). *J Phys Conf Ser*. 2021;1751(1). doi:10.1088/1742-6596/1751/1/012046
9. Merah N, Britton W. Uji Aktivitas Antioksidan Kombinasi Ekstrak Kulit Pisang Kepok (Musa paradisiaca L .) dan Kulit Buah & Rose) dengan Metode DPPH. 2023;10(1):69-81.
10. Ariani N. Antibacterial Potential Of Raw Kepok Banana Peel Extract (Musa paradisiaca Forma Typica) Against Staphylococcus aureus In Vitro. Published online 2024:1-6.
11. Budianto, R.E., Linawati, N., Arijana, I.N., Wahyuniari, I.A., & Wiryawan I. Potensi Senyawa Fitokimia pada Tumbuhan dalam Menurunkan Kadar Glukosa Darah pada Diabetes Melitus. *J Sains dan Kesehat*. Published online 2022.

12. Putri ZS, Wati RR, Michowidyanto R, Rahmi Y, Diah W. Pengaruh Tepung Kulit Pisang Kepok (*Musa Paradisiaca* L .) terhadap Aktivitas Antioksidan dan Sitotoksitas pada Sel Kanker Payudara T-47D. 2020;5(3):166-174.
13. Xu Y, Tang G, Zhang C, Wang N, Feng Y. Gallic acid and diabetes mellitus: Its association with oxidative stress. *Molecules*. 2021;26(23). doi:10.3390/molecules26237115
14. Nemčková K, Svitková V, Sochr J, Gemeiner P, Labuda J. Gallic acid - coated silver nanoparticles as perspective drug nanocarriers : bioanalytical study. *Anal Bioanal Chem*. Published online 2022:5493-5505. doi:10.1007/s00216-022-03955-2
15. Arman M, Alinaghizadeh M, Kordi M, Jahromi ST, Amrulloh H, Kioumars H. Investigation of the Anti - diabetic and Anti - lipid Peroxidative Properties of Gallic Acid in Diabetic Rats. 2025;5(1):32-41.
16. Patil SB, Kulkarni YA. Role of gallic acid in the management of diabetes and its complications. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*. 2025;(0123456789). doi:10.1007/s00210-025-04795-4
17. Lei XT, Chen XF, Qiu S, et al. TERT/FOXO1 signaling promotes islet β -cell dysfunction in type 2 diabetes mellitus by regulating ATG9A-mediated autophagy. *World J Diabetes*. 2025;16(5):1-15. doi:10.4239/wjd.v16.i5.102994
18. Wu H, Cui K, Zhu B, et al. Targeting endothelial FOXO1 protects diabetic β -cells and improves wound healing. *bioRxiv*. Published online 2023:2023.12.04.569948.
19. Li X, Bai C, Wang H, Wan T, Li Y. LncRNA MEG3 regulates autophagy and pyroptosis via FOXO1 in pancreatic β -cells. *Cell Signal*. 2022;92:110247. doi:10.1016/j.cellsig.2022.110247

