

**PENGARUH EKSTRAK DAUN KATILAYU
(*Erioglossum rubiginosum*)
TERHADAP KADAR GULA DARAH MENCIT DIABETIK**

SKRIPSI

**Diajukan Oleh :
Muliana
NIM. 180703055
Mahasiswa Fakultas Sains dan Teknologi
Program Studi Biologi**



**PROGRAM STUDI BIOLOGI
FAKULTAS SAINS DAN TEKNOLOGI
UNIVERSITAS ISLAM NEGERI AR-RANIRY
BANDA ACEH
2023 / 1445 H**

**PENGARUH EKSTRAK DAUN KATILAYU
(*Erioglossum rubiginosum*)
TERHADAP KADAR GULA DARAH MENCIT DIABETIK**

SKRIPSI

Diajukan Kepada Fakultas Sains dan Teknologi
Universitas Islam Negeri (UIN) Ar-Raniry Banda Aceh
Sebagai Salah Satu Beban Studi Memperoleh Gelar Sarjana (S1)
dalam Ilmu/Prodi Biologi

**Diajukan Oleh :
Muliana
NIM. 180703055
Mahasiswa Fakultas Sains dan Teknologi
Program Studi Biologi**

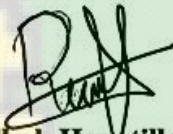
Disetujui untuk Dimunaqasyahkan Oleh :

Pembimbing I,



**Ayu Nirmala Sari, M.Si
NIDN. 2027028901**

Pembimbing II,



**Raudhah Hayatillah, M.Sc
NIDN. 2025129302**

Mengetahui,
Ketua Program Studi Biologi



**Muslich Hidayat, M.Si.
NIDN. 200202037902**

PENGARUH EKSTRAK DAUN KATILAYU
(*Erioglossum rubiginosum*)
TERHADAP KADAR GULA DARAH MENCIT DIABETIK

SKRIPSI

Telah Diuji Oleh Panitia Ujian Munaqasah Tugas Akhir/Skripsi
Fakultas Sains dan Teknologi UIN Ar-Raniry Banda Aceh dan Dinyatakan Lulus
Serta Diterima Sebagai Salah Satu Beban Studi Program Sarjana (S-1)
Dalam Ilmu/Prodi Biologi

Pada Hari/Tanggal: Rabu/ 26 Juli 2023
8 Muharram 1445 H
di Darussalam, Banda Aceh

Panitia Ujian Munaqasah Tugas Akhir/Skripsi:

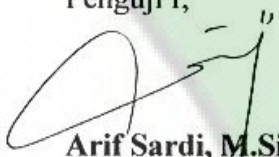
Ketua,


Ayu Nirmala Sari, M.Si
NIDN. 2027028901

Sekretaris,


Raudhah Hayatillah, M.Sc
NIDN. 2025129302

Penguji I,

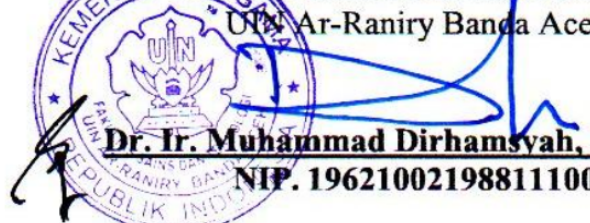

Arif Sardi, M.Si
NIDN. 20190068601

Penguji II,


Diannita Harahap, M.Si
NIDN. 2022038701

Mengetahui:

Dekan Fakultas Sains dan Teknologi
UIN Ar-Raniry Banda Aceh,



Dr. Ir. Muhammad Dirhamsyah, M.T., IPU
NIP. 196210021988111001

LEMBAR PERNYATAAN KEASLIAN SKRIPSI

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Muliana
NIM : 180703055
Program Studi : Biologi
Fakultas : Sains dan Teknologi
Judul : Pengaruh Ekstrak Daun Katilayu (*Erioglossum rubiginosum*) terhadap Kadar Gula Darah Mencit Diabetik

Dengan ini menyatakan bahwa dalam penulisan skripsi ini, saya:

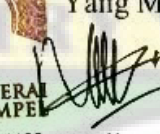
1. Tidak menggunakan ide orang lain tanpa mampu mengembangkan dan mempertanggungjawabkan;
2. Tidak melakukan plagiasi terhadap naskah karya orang lain;
3. Tidak menggunakan karya orang lain tanpa menyebutkan sumber asli atau tanpa izin pemilik karya;
4. Tidak memanipulasi dan memalsukan data;
5. Mengerjakan sendiri karya ini dan mampu bertanggungjawab atas karya ini.

Bila di kemudian hari ada tuntutan dari pihak lain atas karya saya, dan telah melalui pembuktian yang dapat dipertanggungjawabkan dan ternyata memang ditemukan bukti bahwa saya telah melanggar pernyataan ini, maka saya siap dikenai sanksi berdasarkan aturan yang berlaku di Fakultas Sains dan Teknologi UIN Ar-Raniry Banda Aceh.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sesungguhnya dan tanpa paksaan dari pihak manapun.

Banda Aceh, 26 Juli 2023

Yang Menyatakan


Muliana

ABSTRAK

Nama : Muliana
NIM : 180703055
Program Studi : Biologi
Judul : Pengaruh Ekstrak Daun Katilayu (*Erioglossum rubiginosum*) terhadap Kadar Gula Darah Mencit Diabetik
Tanggal Sidang : 26 Juli 2023
Jumlah Halaman : 90 Halaman
Pembimbing I : Ayu Nirmala Sari, M.Si
Pembimbing II : Raudhah Hayatillah, M.Sc
Kata Kunci : Diabetes Melitus, Gula Darah, Hiperglikemia, Katilayu, *Erioglossum rubiginosum*, Diabetik

Diabetes mellitus adalah gangguan metabolik yang ditandai dengan tingginya kadar gula dalam darah. Data dari *International Diabetes Federation* (IDF) menunjukkan 537 juta orang dewasa (20-79 tahun) hidup dengan diabetes 1 dari 10, jumlah ini diprediksikan akan meningkat menjadi 643 juta pada tahun 2030 dan 783 pada tahun 2024. Salah satu penanganan yang dapat diberikan pada penderita diabetes adalah dengan pengobatan alami menggunakan tumbuhan. Daun katilayu (*Erioglossum rubiginosum*) merupakan tumbuhan yang diduga berpotensi menurunkan kadar gula darah. Hal ini dikarenakan kandungan senyawa alkaloid, steroid, tanin, terpenoid, flavonoid dan saponin. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui potensi ekstrak daun katilayu terhadap kadar gula darah mencit diabetik. Penelitian ini menggunakan metode eksperimen dengan rancangan acak lengkap 5 perlakuan dan 5 ulangan. Mencit jantan sebanyak 25 ekor dibagi ke dalam 5 perlakuan yaitu kontrol negatif (aloksan 150 mg/kg BB), kontrol positif (glibenklamid 0,65 mg/kg BB), kelompok P1 (ekstrak daun katilayu 25 mg/kg BB), kelompok P2 (ekstrak daun katilayu 50 mg/kg BB) dan kelompok P3 (ekstrak daun katilayu 75 mg/kg BB). Mencit pada masing-masing kelompok sebelum diberikan perlakuan, terlebih dahulu dilakukan induksi aloksan dengan dosis 150 mg/kg BB. Setelah induksi aloksan pada hari ke-4 kadar gula darah di atas 200 mg/dL digunakan sebagai hewan uji. Hasil penelitian ini membuktikan bahwa ekstrak daun katilayu berpotensi menurunkan kadar gula darah mencit jantan diabetik. Ekstrak daun katilayu dosis 75 mg/kg BB merupakan dosis yang optimum menurunkan kadar glukosa darah mencit diabetik dengan nilai penurunan sebesar 58,85%, sedangkan ekstrak daun katilayu dosis 25 mg/kg BB persentase penurunan sebesar 4,51%, dan dosis 50 mg/kg BB sebesar 26,29% serta perlakuan kontrol positif (glibenklamid 0,65 mg/kg BB) memiliki nilai persentase penurunan sebesar 52,65%.

Kata kunci: **Diabetes Mellitus, Diabetik, *Erioglossum rubiginosum*, Katilayu, Gula Darah, Hiperglikemia.**

ABSTRACT

Name : Muliana
NIM : 180703055
Study Program : Biology
Title : *Effect of Katilayu Leaf Extract (Erioglossum rubiginosum) on Blood Sugar Levels in Diabetic Mice*
Trial Date : 26 July 2023
Number of pages : 90 page
Advisor I : Ayu Nirmala Sari, M.Si
Advisor II : Raudhah Hayatillah, M.Sc
Keywords : *Diabetes Mellitus, Blood Sugar, Hyperglycemia, Katilayu, Erioglossum rubiginosum, Diabetic.*

Diabetes mellitus is a metabolic disorder characterized by high blood sugar levels. Data from the International Diabetes Federation (IDF) shows 537 million adults (20-79 years) live with diabetes 1 in 10, this number is predicted to increase to 643 million in 2030 and 783 in 2024. One of the treatments that can be given to Diabetics are with natural treatment using plants. Katilayu leaves (Erioglossum rubiginosum) is a plant that is thought to have the potential to reduce blood sugar levels. This is due to the content of alkaloids, steroids, tannins, terpenoids, flavonoids and saponins. This study aims to determine the potential of katilayu leaf extract on blood sugar levels in diabetic mice. This study used an experimental method with a completely randomized design with 5 treatments and 5 replications. 25 male mice in 5 treatments, namely negative control (alloxan 150 mg/kg BW), positive control (glibenclamide 0.65 mg/kg BW), P1 (katilayu leaf extract 25 mg/kg BW), P2 (leaf extract katilayu 50 mg/kg BW) and P3 (katilayu leaf extract 75 mg/kg BW). Mice in each group before being given treatment, alloxan induction was carried out at a dose of 150 mg/kg BW. After alloxan induction on day 4 blood sugar levels above 200 mg/dL were used as test animals. The results of this study prove that katilayu leaf extract has the potential to reduce blood sugar levels in male diabetic mice. Katilayu leaf extract at a dose of 75 mg/kg BW is the optimum dose to reduce blood glucose levels in diabetic mice with a reduction value of 58.85%, while katilayu leaf extract at a dose of 25 mg/kg BW the percentage of reduction is 4.51%, and at a dose of 50 mg /kg BW of 26.29% and the positive control treatment (glibenclamide 0.65 mg/kg BW) had a reduction percentage value of 52.65%.

Keywords: *Diabetes Mellitus, Erioglossum rubiginosum, Diabetic, Blood Sugar, Hyperglycemia, Katilayu.*

KATA PENGANTAR

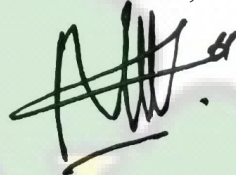
Segala puji serta rasa syukur Alhamdulillah penulis panjatkan atas kehadiran Allah SWT yang telah memberikan kekuatan dan petunjuk dalam menyelesaikan tugas akhir ini dengan judul **“Pengaruh Ekstrak Daun Katilayu (*Erioglossum rubiginosum*) terhadap Kadar Gula Darah Mencit Diabetik”**. Shalawat dan salam penulis panjatkan kepada Nabi Muhammad SAW yang telah membawa kita dari alam kebodohan ke alam yang penuh ilmu pengetahuan.

Skripsi ini disusun sebagai salah satu syarat untuk menyelesaikan Program Strata-1 Biologi, Fakultas Sains dan Teknologi, Universitas Islam Negeri Ar Raniry Banda Aceh. Penyelesaian penulisan skripsi ini tidak terlepas dari bantuan dan dorongan dari berbagai pihak, baik secara moril maupun materil. Pada kesempatan ini, ucapan terimakasih diucapkan kepada:

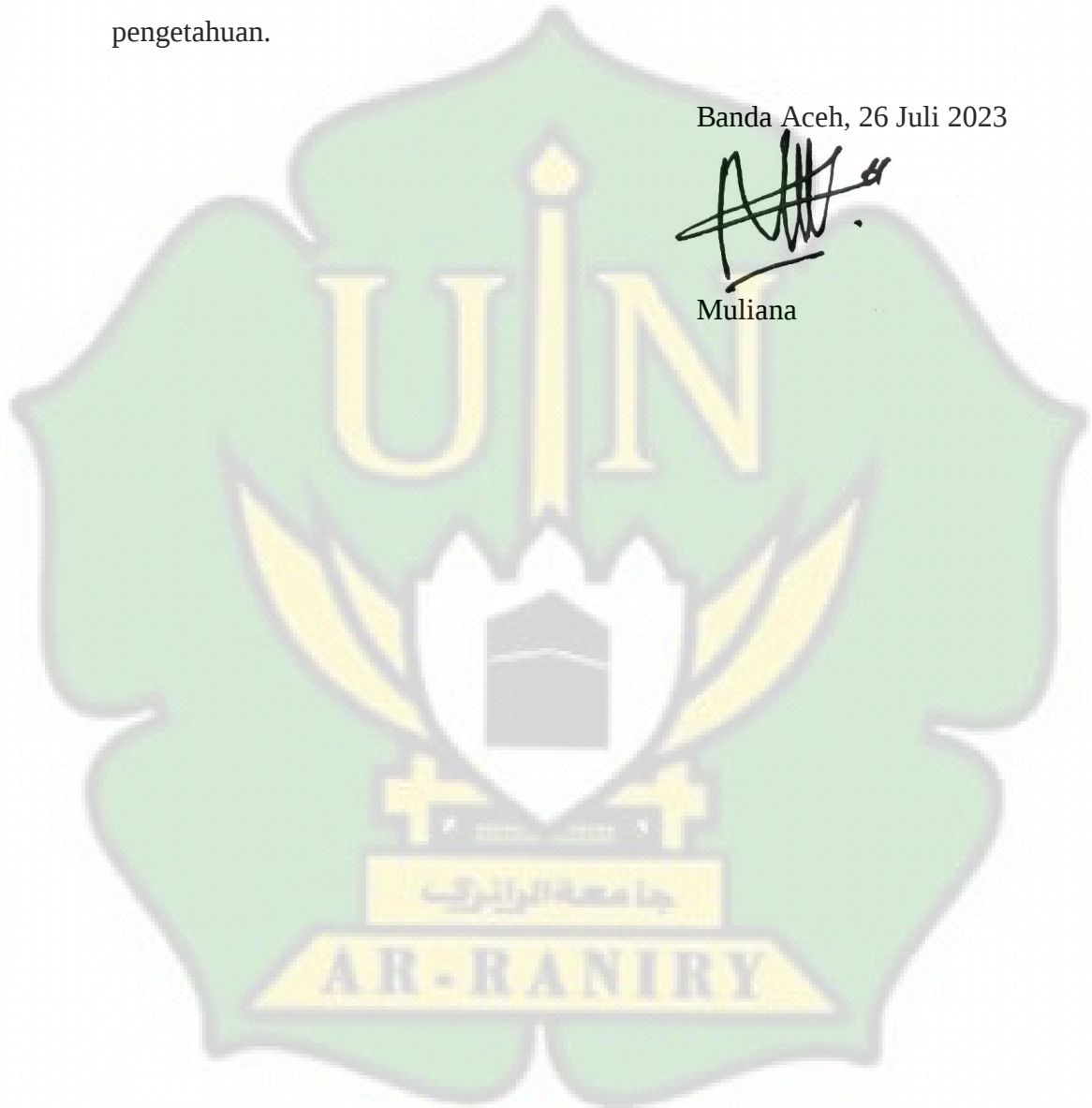
1. Dr. Ir. Muhammad Dirhamsyah, MT., IPU selaku Dekan Fakultas Sains dan Teknologi, Universitas Islam Negeri Ar-Raniry Banda Aceh.
2. Muslich Hidayat, M.Si selaku Ketua Prodi Biologi dan Ibu Syafrina Sari Lubis, M.Si selaku Sekretaris Prodi Biologi, Fakultas Sains dan Teknologi, Universitas Islam Negeri Ar-Raniry Banda Aceh.
3. Ayu Nirmala Sari, M.Si selaku pembimbing akademik dan pembimbing I yang telah memberikan bimbingan, saran dan motivasi kepada penulis.
4. Raudhah Hayatillah, M.Sc selaku pembimbing II yang telah membimbing penulis dalam menyelesaikan tugas akhir ini.
5. Dosen dan staf Prodi Biologi, Fakultas Sains dan Teknologi, yang telah memberikan motivasi kepada penulis dalam proses penyelesaian tugas akhir ini.
6. Ibunda Ainsyah, Ayahanda Emran, Abang Juliadi, S.Kep dan Kakak Irianti, Amd.keb yang selalu mendoakan dan memberikan dukungan kepada penulis dalam proses penyelesaian tugas akhir ini.
7. Siti Faizah, M.Si, Ulva Usliana, S.Si, dan Muhammad Rafif Farhan, serta seluruh teman-teman angkatan 2018 yang telah memberikan dukungan kepada penulis.

Demikianlah, penulis mengucapkan terimakasih atas bantuan dan dukungan dari semua pihak. Bantuan itu semua dipulangkan kepada Yang Maha Kuasa, Allah SWT untuk memberi ganjaran yang setimpal. Harapan penulis semoga tulisan ini dapat bermanfaat bagi perkembangan ilmu pengetahuan.

Banda Aceh, 26 Juli 2023



Muliana



DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN PENGESAHAN.....	i
LEMBAR PENYATAAN KEASLIAN.....	iii
ABSTRAK.....	iv
ABSTRACT.....	vi
KATA PENGANTAR.....	vii
DAFTAR ISI.....	x
DAFTAR GAMBAR.....	xii
DAFTAR TABEL.....	xiii
DAFTAR LAMPIRAN.....	xiv
DAFTAR SINGKATAN... ..	xv
 BAB 1 PENDAHULUAN	 1
I.1. Latar Belakang	1
I.2. Rumusan Masalah.....	1
I.3. Tujuan Penelitian	4
I.4. Manfaat Penelitian	4
I.5. Hipotesis Penelitian.....	5
 BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	 6
II.1. Katilayu (<i>Erioglossum rubiginosum</i>).	7
II.2. Diabetes Mellitus	8
II.3. Kadar Gula Darah.....	14
II.4. Insulin	15
II.5. Pankreas.....	16
II.6. Radikal Bebas	19
II.7. Antioksidan.....	22
II.8. Penginduksian Diabetes Mellitus	25
II.8.1. Aloksan.....	25
II.8.2. Streptozotocin (STZ)	27
II.8.3. Human Insulin	28
 BAB III METODE PENELITIAN.....	 30
III.1. Waktu Penelitian	30
III.2. Objek Penelitian	30
III.3. Alat dan Bahan Penelitian	31
III.3.1. Alat.....	31
III.3.2. Bahan.....	31
III.4. Prosedur Kerja.....	31
III.4.1. Persiapan Hewan Uji.....	31
III.4.2. Induksi Diabetes Mellitus dengan Aloksan.....	31

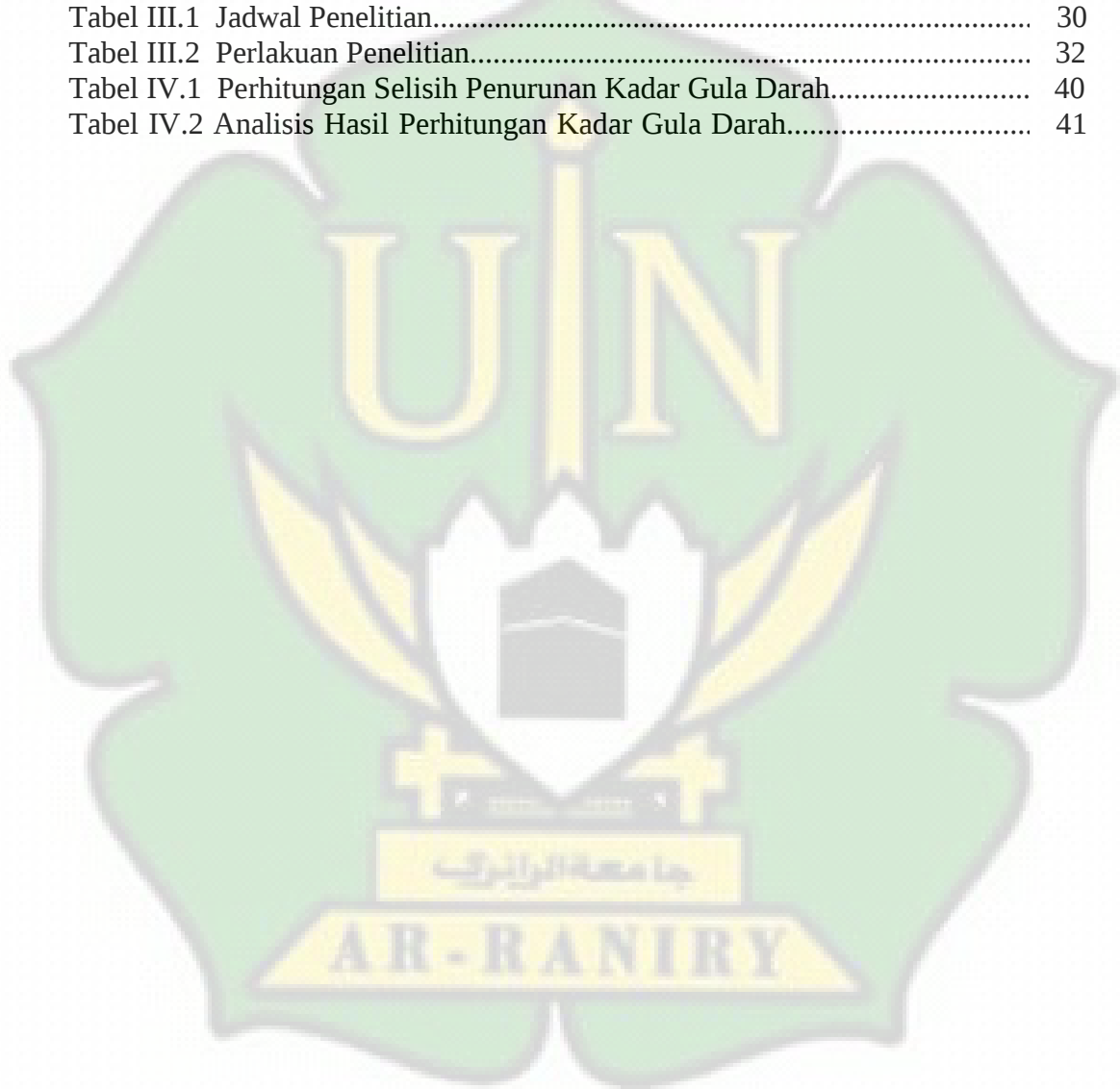
III.4.3. Ekstraksi Daun Katilayu.....	32
III.4.4. Pemberian Ekstrak Daun Katilayu	33
III.4.5. Pemberian Dosis 0,65 mg/kg BB Glibenklamid	33
III.4.6. Pengukuran Kadar Gula Darah	33
III.4.7. Pengukuran Berat Badan	33
III.5. Analisis Data	34
III.6. Alur Penelitian.....	34
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	35
IV.1. Hasil	35
IV.1.1. Ekstraksi.....	35
IV.1.2. Induksi Diabetes Mellitus	35
IV.1.3. Pengukuran Kadar Gula Darah Mencit Perlakuan	36
IV.1.3.1. Kontrol Negatif	36
IV.1.3.2. Kontrol Positif.....	37
IV.1.3.3. Perlakuan 1.....	38
IV.1.3.4. Perlakuan 2.....	40
IV.1.3.5. Perlakuan 3.....	40
IV.1.4. Berat Badan Mencit	41
IV.2. Pembahasan.....	42
IV.2.1. Ekstraksi.....	42
IV.2.2. Induksi Diabetes Mellitus	43
IV.2.3. Pengukuran Kadar Gula Darah Mencit Perlakuan.....	44
IV.2.3.1. Kadar Gula Darah Kelompok Kontrol Negatif	45
IV.2.3.2. Kadar Gula Darah Kelompok Kontrol Positif.....	47
IV.2.3.3. Perlakuan Ekstrak Daun Katilayu	48
IV.2.4. Pengaruh Perlakuan terhadap Berat Badan Mencit.....	51
BAB V PENUTUP.....	54
V.1. Kesimpulan	54
V.2. Saran.....	54
DAFTAR PUSTAKA	55
LAMPIRAN.....	73
DAFTAR RIWAYAT HIDUP.....	90

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar II.1 Buah Katilayu (<i>Erioglossum rubiginosum</i>).....	7
Gambar II.2 Pankreas.....	17
Gambar II.3 Organ Pankreas pada Tikus	18
Gambar II.4 Pulau Langerhans	19
Gambar II.5 Pembentukan Radikal Bebas	20
Gambar II.6 Mekanisme Stres Oksidatif pada Hiperglikemia	22
Gambar II.7 Hubungan Diabetes dan Hiperglikemia dan Radikal	23
Gambar II.8 Mekanisme Antioksidan Mengeliminir Radikal Bebas.....	25
Gambar II.9 Aloksan.....	26
Gambar II.10 Mekanisme Aloksan Menyebabkan Diabetes.....	27
Gambar III. Alur Penelitian	34
Gambar IV.1 Ekstraksi Daun Katilayu	35
Gambar IV.2 Kadar Gula Darah Mencit Setelah Induksi Diabetes Mellitus...	36
Gambar IV.3 Kadar Gula Darah Mencit pada Kontrol Negatif	37
Gambar IV.4 Kadar Gula Darah Mencit pada Kontrol Positif	38
Gambar IV.5 Kadar Gula Darah Mencit pada Perlakuan 1	39
Gambar IV.6 Kadar Gula Darah Mencit pada Perlakuan 2	40
Gambar IV.7 Kadar Gula Darah Mencit pada Perlakuan 3	38
Gambar IV.8 Grafik Penurunan Kadar Rata-rata Gula Darah Mencit.....	40
Gambar IV.9 Hasil Pengukuran Berat Badan Rata-rata Mencit	42

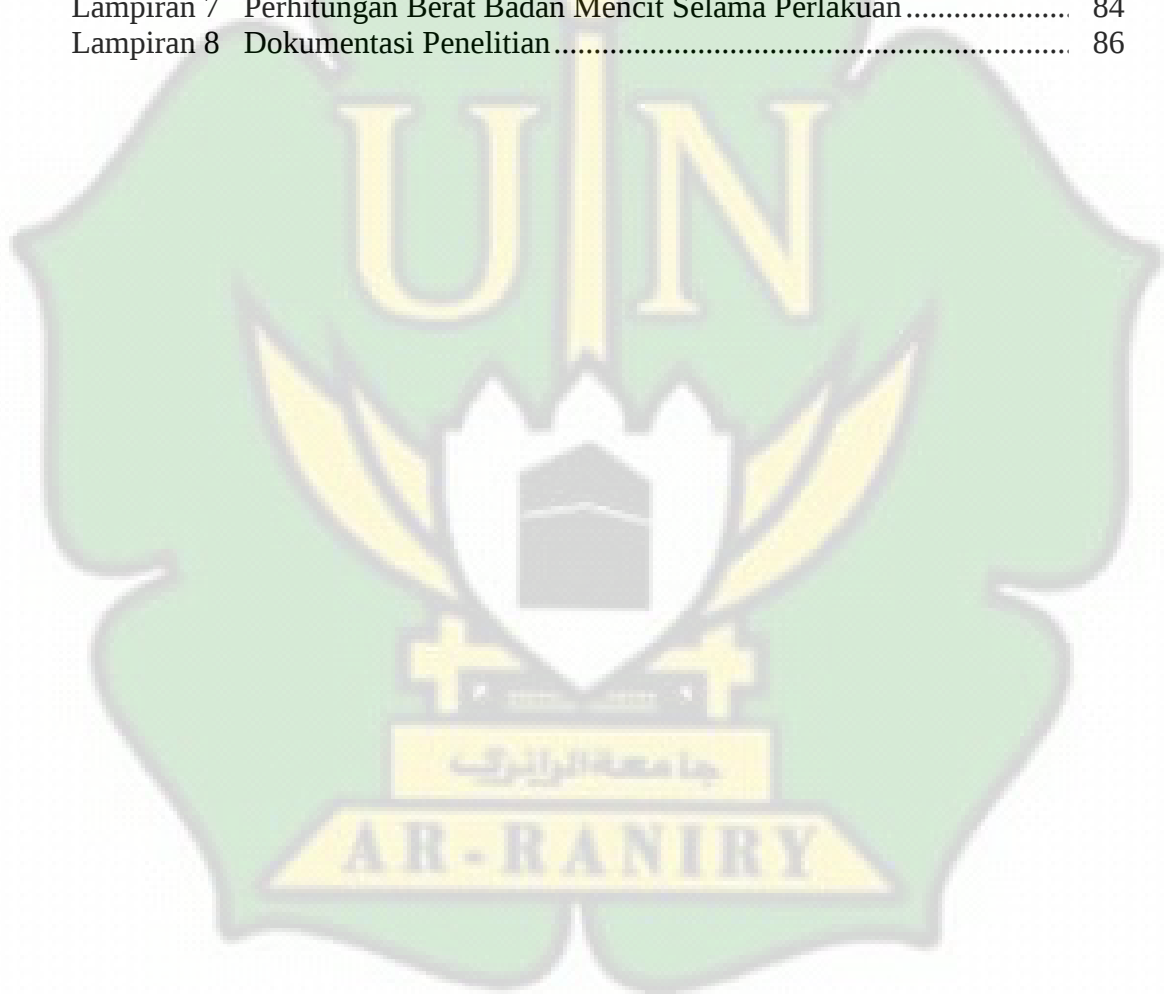
DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel II.1 Kadar Gula Normal dan Diabetes	10
Tabel II.2 Perbandingan Antara DM Tipe 1 dan Tipe 2	11
Tabel II.3 Macam-macam Insulin dan Cara Kerja dalam Tubuh.....	33
Tabel III.1 Jadwal Penelitian.....	30
Tabel III.2 Perlakuan Penelitian.....	32
Tabel IV.1 Perhitungan Selisih Penurunan Kadar Gula Darah.....	40
Tabel IV.2 Analisis Hasil Perhitungan Kadar Gula Darah.....	41



DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran 1 Perhitungan Jumlah Sampel	73
Lampiran 2 Perhitungan Dosis.....	74
Lampiran 3 Alat dan Bahan Penelitian	76
Lampiran 4 Analisis Statistik Kadar Gula Darah.....	77
Lampiran 5 Perhitungan Persentase Rendemen Ekstrak Daun Katilayu	81
Lampiran 6 Perhitungan Kadar Gula Darah Mencit Selama Perlakuan	82
Lampiran 7 Perhitungan Berat Badan Mencit Selama Perlakuan	84
Lampiran 8 Dokumentasi Penelitian.....	86



DAFTAR SINGKATAN

	Halaman
AMPK <i>Adenosine 5' Monophosphate-Activated Protein Kinase</i>	50
ATP <i>Adenosine Triphosphate</i>	16
BB Berat Badan.....	29
DM Diabetes mellitus	5
GD Gestasional Diabetes	2
IDF <i>International Diabetes Federation</i>	2
CRIFE <i>Continuous-Rhythmical-Interval-Progressive-Endurance</i>	12
GCU <i>Glucometer</i>	31
GLUT <i>Glucose transporter</i>	16
GLP-1 <i>Glucagon Like Peptide-1</i>	49
IRS-1 <i>Insulin Receptor Substrat-1</i>	49
KGD Kadar Gula Darah.....	30
KATP Kalium Sensitif ATP	47
NO Nitrit Oksida	23
PP Polipeptida Pankreas.....	18
PDX-1 <i>Pancreas Duodenum Homebox-1</i>	49
PKC Protein Kinase C.....	21
PKB Protein Kinase B.....	49
PI3K <i>Phosphoinositide 3-Kinase</i>	49
PARP <i>Poly-ADP ribose Polymerase</i>	26
RNS <i>Reactive Nitrogen Species</i>	20
ROS <i>Reactive Oxygen Species</i>	4
SOD Superoxide Dismustase	52
STZ Streptozotocin	27
SUR1 Sulfonilurea Reseptor 1	47
T1DM Tipe 1 Diabetes Mellitus	9
T2DM Tipe 2 Diabetes Mellitus	9

BAB I

PENDAHULUAN

I.1 Latar Belakang

Diabetes mellitus adalah gangguan metabolik yang ditandai dengan tingginya kadar gula dalam darah yang disebut hiperglikemia dalam jangka waktu lama, yaitu ketika kadar glukosa darah puasa ≥ 92 mg/dL dan atau ketika melakukan kurva toleransi glukosa oral (larutan glukosa 75 mg) hasil glikemia pada saat itu ≥ 180 mg/dL dan atau pada dua jam ≥ 153 mg. Diabetes mellitus merupakan penyakit metabolik dengan karakteristik hiperglikemia yang terjadi karena kelainan sekresi insulin, kerja insulin, atau kedua-duanya (Rahmasari, 2019). Data dari International Diabetes Federation (IDF) menunjukkan 537 juta orang dewasa (20-79 tahun) hidup dengan diabetes 1 dari 10, jumlah ini diprediksikan akan meningkat menjadi 643 juta pada tahun 2030 dan 783 pada tahun 2024 dan rata-rata penderita diabetes tidak menyadari bahwa mereka mengidapnya (IDF, 2021).

Ada 3 jenis diabetes, diabetes tipe 1, diabetes tipe 2 dan Gestasional Diabetes (GD). Diabetes tipe 1 merupakan hasil reaksi autoimun terhadap protein sel pulau pankreas yang menyebabkan kehancuran sel beta pankreas penghasil insulin. Resistensi insulin membuat sel-sel tubuh tidak merespon insulin secara normal sehingga glukosa tidak mudah masuk ke dalam sel. Insulin adalah hormon anabolik esensial yang memberikan banyak efek pada metabolisme glukosa (Tuesca *et al.*, 2019).

Diabetes tipe 2, biasanya disebabkan oleh faktor genetik dan perilaku atau gaya hidup seseorang, selain itu, faktor sosial lingkungan dan penggunaan layanan kesehatan juga dapat berkontribusi terhadap diabetes dan komplikasinya, terutama disebabkan oleh kombinasi dari dua faktor utama: sekresi insulin yang rusak oleh sel pankreas dan ketidakmampuan jaringan sensitif insulin untuk merespon insulin. Kinerja insulin tetap memenuhi kebutuhan metabolik karenanya, mekanisme molekuler terlibat dalam sintesis dan pelepasan insulin serta respon insulin dalam jaringan harus ketat diatur. Oleh karena itu, cacat pada salah satu mekanisme yang terlibat dapat menyebabkan terganggunya

ketidakseimbangan metabolisme yang mengarah pada kerusakan sel beta pankreas karena adanya radikal bebas. Gestasional Diabetes (GD) adalah gangguan endokrin metabolik yang dihasilkan oleh intoleransi terhadap karbohidrat yang terjadi selama kehamilan. Jika kondisi ini tidak didiagnosis dan dikendalikan tepat waktu, dapat menyebabkan masalah makrosomia janin, fetopati diabetik dengan hiperinsulinisme janin, hipoksia dan asidosis janin (Milita *et al.*, 2019).

Pengobatan yang dapat diberikan pada penderita diabetes adalah dengan minum obat, terapi insulin, pengobatan alami dan menjalani gaya hidup sehat. Pilihan pengobatan masing-masing diabetes akan bervariasi tergantung pada kondisi klinis dan tingkat keparahan diabetes. Jenis obat yang paling banyak diresepkan adalah metformin 500 mg (48,2%), glimepiride 2 mg (18,8%) dan Levemir flexpen (11,7%) (Rahim *et al.*, 2021). Pada penderita diabetes tipe 2, pengobatan secara alami dapat menjadi solusi, karena adanya senyawa metabolit sekunder tanaman yang berperan sebagai antioksidan yang tinggi yang dapat mengeliminir radikal bebas penyebab kematian sel beta pankreas penghasil insulin (Maliangkay *et al.*, 2018).

Radikal bebas merupakan atom atau molekul yang memiliki satu atau lebih elektron tidak berpasangan pada orbit luarnya, sehingga menyebabkan molekul ini tidak stabil dan menimbulkan sifat sangat reaktif. Radikal bebas dapat dihambat dengan adanya antioksidan, karena antioksidan mencegah terjadinya reaksi autooksidasi radikal bebas dalam oksidasi lipid. Cara kerja dari antioksidan yaitu dengan mendonorkan satu elektron ke senyawa yang bersifat oksidan, sehingga aktivitas senyawa oksidan tersebut dapat dihambat, keseimbangan dari oksidan dan antioksidan sangat penting. Hal ini berkaitan langsung dengan fungsi sistem imunitas tubuh dan sekresi insulin karena terhentinya kerusakan sel beta pankreas sehingga hormon insulin dapat bekerja kembali mengurangi kadar gula dalam darah (Khairun dan Desty, 2018).

Menurut Sari (2017) pengobatan secara alami dapat dilakukan pada penderita diabetes yaitu dengan mengkonsumsi herbal. Pemanfaatan tanaman-tanaman sebagai obat untuk DM itu karena memiliki kandungan senyawa antioksidan yang dapat menurunkan kadar gula darah dengan cara menghambat

pembentukan *Reactive Oxygen Species* (ROS) atau yang biasa disebut dengan radikal bebas.

Tanaman-tanaman yang telah teruji memiliki kandungan anti-oksidan yang diuji dan dapat membantu menurunkan kadar gula darah diantaranya, kulit buah manggis (*Garcinia mangostana* L), kersen (*Muntingia calabura*) (Jumain *et al.*, 2019), mahkota dewa (*Phaleria macrocarpa*) (Lestari, 2018), tanaman kelor (*Moringa Oleifera*) (Aini, 2019), ketumbar (*Coriandrum sativum* L) (Nazira, 2020), sirih merah (*Piper ornatum*) (Tandi *et al.*, 2020), mengkudu (*Morinda citrifolia*) (Purnomo dan Nurrohmah, 2021), tempuyung (*Sonchus arvensis*) (Prawitasari, 2019), pegagan (*Centella asiatica*) (Noprial, 2022), alpukat (*Persea americana*) (Patala *et al.*, 2020), temulawak (*Curcuma zanthorrhiza*) (Nurchayani, 2022), tapak liman (*Elephantopus scaber*) (Ariesta *et al.*, 2020), tapak dara (*Catharanthus roseus*) (Satyarsa, 2019), kayu manis (*Cinnamomum verum*) (Emilda, 2018), bratawali (*Tinospora cordifolia*) (Purnamasari, 2021) dan mangkokan (*Polyscias scutellaria*) (Nur, 2021).

Bagian organ tanaman yang digunakan adalah bagian daun, biji, buah dan kulit batang. Tanaman-tanaman tersebut sudah teruji secara pre klinik dan klinik mempunyai efek antidiabetes. Selain mempunyai senyawa kimia lainnya berupa protein, lemak, karbohidrat, abu, kalsium, fosfor, besi, tiamin, riboflavin, dan niacin, tanaman-tanaman tersebut memiliki kandungan senyawa flavonoid yang dapat menghambat kerusakan yang terjadi pada sel beta pankreas secara terus-menerus, sehingga sel-sel beta pada pulau Langerhans di pankreas akan beregenerasi dan akan mensekresikan insulin kembali ke dalam darah (Widiastuti *et al.*, 2022).

Tanaman lain yang terindikasi memiliki potensi menurunkan kadar gula darah yaitu buah katilayu (*Erioglossum rubiginosum*) karena memiliki kandungan senyawa polifenol seperti alkaloid, steroid, tannin, terpenoid, flavonoid, vitamin C, dan saponin. *Erioglossum rubiginosum* termasuk dalam famili sapindaceae yang biasanya disebut dengan katilayu. Tanaman ini biasanya digunakan untuk pengobatan penyakit kusta. Hasil penelitian menyatakan bahwa daun katilayu (*Erioglossum rubiginosum*) dapat digunakan sebagai obat sakit

perut, insomnia, dan masalah kulit seperti gatal-gatal (Awang *et al.*, 2018). Akar dan daun pada tanaman ini banyak digunakan sebagai zat untuk penelitian terkini, dimana penelitian telah membuktikan bahwa daun tanaman memiliki antioksidan dan trombolitik (Rana *et al.*, 2014).

Meskipun daun katilayu berpotensi untuk menurunkan kadar gula darah pada penderita diabetes mellitus (DM), belum ditemukan literatur ilmiah tentang pemanfaatan daun katilayu sebagai solusi pengobatan diabetes melitus, sehingga peneliti tertarik untuk melakukan penelitian pengaruh ekstrak daun katilayu (*Erioglossum rubiginosum*) terhadap kadar gula darah mencit diabetik.

I.2 Rumusan Masalah

1. Bagaimana pengaruh ekstrak daun katilayu (*Erioglossum rubiginosum*) terhadap kadar gula darah mencit diabetik?
2. Berapakah dosis yang paling berpengaruh untuk menurunkan gula darah mencit diabetik?

I.3 Tujuan Penelitian

1. Untuk mengetahui pengaruh pemberian ekstrak daun katilayu (*Erioglossum rubiginosum*) terhadap kadar gula darah mencit (*Mus musculus*) diabetik.
2. Untuk mengetahui dosis yang paling berpengaruh untuk menurunkan gula darah mencit (*Mus musculus*) diabetik.

I.4 Manfaat Penelitian

1. Dapat memberikan informasi bagi masyarakat tentang manfaat daun katilayu (*Erioglossum rubiginosum*) terhadap kadar gula darah. Sehingga masyarakat bisa memanfaatkan daun katilayu sebagai pengobatan penyakit diabetes mellitus.
2. Dapat menambah ilmu pengetahuan di bidang biologi.
3. Menambah wawasan terkait tanaman herbal untuk pengobatan diabetes mellitus.

I.5. Hipotesis Penelitian

1. H_0 = Tidak ada pengaruh pemberian ekstrak daun katilayu (*Erioglossum rubiginosum*) terhadap kadar gula darah mencit jantan diabetik.
2. H_1 = Adanya pengaruh pemberian ekstrak daun katilayu (*Erioglossum rubiginosum*) terhadap kadar gula darah mencit diabetik.



BAB II TINJAUAN PUSTAKA

II.1 Katilayu (*Erioglossum rubiginosum*)

Erioglossum rubiginosum adalah tanaman berbunga majemuk dengan bentuk malai yang terkumpul di ujung tangkai. Bunga sempurna dengan kaliks 4, korola 4, stamen banyak, dan pistilum satu. Buahnya tunggal dengan tipe buni, berwarna hijau sampai kehitaman. Berhabitus pohon dengan percabangan simpodial. Daunnya majemuk dengan bentuk jorong, letak anak daun berhadapan, tepi rata, permukaan kasap, pangkal daun tumpul, ujung runcing dan tekstur tipis seperti kertas. Akar katilayu memiliki susunan akar berbentuk tunggang (Mudiana dan Ariyanti, 2021).

Katilayu berhabitus pohon, dengan ukuran tinggi batang $\leq 6,8$ m serta memiliki diameter $\leq 31,9$ cm, dan tinggi hingga 15 m. Daun buah katilayu termasuk daun majemuk dengan bentuk jorong, tata letak anak daun yang berhadapan. Bagian muda pada daun sisi bawahnya berambut halus. Anak daun ellips, bentuk memanjang, kerap kali dengan pangkal miring, tepi rata, sangat berbeda dalam ukuran (Mudiana dan Ariyanti, 2021).

Erioglossum rubiginosum termasuk dalam famili *Sapindaceae*. Pemanfaatan sebagai obat itu karena katilayu memiliki kandungan senyawa polifenol seperti alkaloid, steroid, tannin, terpenoid, flavonoid dan vitamin C. Flavonoid yang dapat menurunkan kadar gula darah dengan cara menghambat pembentukan *Reactive Oxygen Species* (ROS) atau yang biasa disebut dengan radikal bebas (Sari, 2017). Bagian tumbuhan yang biasa digunakan adalah akar, kulit kayu, buah dan daun. Tanaman ini biasa digunakan untuk pengobatan penyakit kusta. Tanaman ini banyak digunakan sebagai obat folkloric seperti: akar, daun dan buah digunakan sebagai zat, daun dan buah digunakan untuk penyelidikan terkini. Daun tanaman dapat digunakan sebagai sumber alami penstabil membran. Dimana penelitian baru-baru ini telah membuktikan bahwa daun tanaman memiliki antioksidan dan trombolitik (Rana *et al.*, 2014).

Hasil penelitian sebelumnya melaporkan bahwa daun katilayu (*Erioglossum rubiginosum*) dapat digunakan sebagai obat sakit perut, insomnia,

dan masalah kulit seperti gatal-gatal (Awang *et al*, 2018). Akar dan daun pada tanaman ini banyak digunakan sebagai zat untuk penyelidikan terkini, dimana penelitian telah membuktikan bahwa daun tanaman memiliki antioksidan dan trombolitik (Rana *et al.*, 2014).

Klasifikasi ilmiah katilayu adalah sebagai berikut.

Kingdom : Plantae
Divisi : Magnoliophyta
Kelas : Magnoliopsida
Ordo : Sapindales
Famili : Sapindaceae
Genus : Erioglossum
Spesies : *Erioglossum rubiginosum*

(Sumber: GBIF, 2022)



Gambar II.1 Buah Katilayu (*Erioglossum rubiginosum*)
(Sumber: Islam *et al.*, 2019)

Evaluasi fitokimia menunjukkan adanya alkaloid, flavonoid, fenol, saponin dan karbohidrat. Senyawa fenolik dan flavonoid yang dapat disebut sebagai pengubah biologis alami memiliki aktivitas antialergi, antiinflamasi, antimikroba, antidiabetes, antioksidan, antimutagenik, dan antikanker (sitotoksik) (Rana *et al.*, 2014).

II.2 Diabetes Mellitus

Diabetes mellitus (DM) adalah gangguan metabolik yang ditandai dengan tingginya kadar gula dalam darah yang disebut hiperglikemia dengan gangguan metabolisme karbohidrat, lemak, dan protein yang disebabkan karena kerusakan dalam produksi insulin dan kerja dari insulin tidak optimal. Diabetes mellitus merupakan suatu kelompok penyakit metabolik dengan karakteristik hiperglikemia yang terjadi karena kelainan sekresi insulin, kerja insulin, atau kedua-duanya (Rahmasari, 2019).

Diabetes mempengaruhi berbagai sistem organ dalam tubuh selama periode waktu tertentu, yang disebut komplikasi. Komplikasi diabetes dapat dibagi menjadi mikrovaskular dan makrovaskular. Komplikasi mikrovaskuler meliputi kerusakan sistem saraf (neuropati), kerusakan sistem ginjal (nefropati), dan kerusakan mata (retinopati) (Lestari, 2021). Tanda dan gejala DM yaitu meningkatnya frekuensi buang air kecil, raus haus berlebihan, penurunan berat badan, mudah terasa lapar, kulit menjadi kering dan gatal, penyembuhan lambat, infeksi jamur, iritasi genital, pandangan yang kabur, kesemutan atau mati rasa, kelelahan dan sensitif emosional (Kemenkes, 2019).

Salah satu jenis penyakit *degenerative* yang mengalami peningkatan setiap tahun di negara-negara seluruh dunia dan menjadi masalah kesehatan utama dunia adalah diabetes mellitus (DM). International Diabetes Federation (IDF) menunjukkan 537 juta orang dewasa (20-79 tahun) hidup dengan diabetes, 1 dari 10, jumlah ini diprediksikan akan meningkat menjadi 643 juta pada tahun 2030 dan 783 pada tahun 2024 dan rata-rata penderita diabetes tidak menyadari bahwa mereka mengidapnya (IDF, 2021). Ada beberapa jenis DM, yaitu DM Tipe 1, DM Tipe 2, dan Tipe 3 Gestasional Diabetes (GD). Jenis diabetes mellitus yang paling banyak diderita adalah Diabetes Mellitus Tipe 2. Diabetes Mellitus Tipe 2 adalah penyakit gangguan metabolik yang ditandai oleh kenaikan gula darah akibat penurunan sekresi insulin oleh sel beta pankreas dan atau gangguan fungsi insulin (resistensi insulin) (Kemenkes RI, 2015).

Diabetes Mellitus Tipe 1 (T1DM) adalah penyakit autoimun yang menyebabkan penghancuran sel beta pankreas penghasil insulin. Insulin adalah

hormon anabolik esensial yang memberikan banyak efek pada metabolisme glukosa, lipid, protein, dan mineral, serta pertumbuhan. Insulin memungkinkan glukosa masuk ke otot dan sel adiposa, merangsang hati untuk menyimpan glukosa sebagai glikogen dan mensintesis asam lemak, merangsang pengambilan asam amino, menghambat pemecahan lemak di jaringan adiposa, dan merangsang pengambilan kalium ke dalam sel. Orang dengan T1DM memerlukan terapi penggantian insulin seumur hidup. Tanpa insulin, ketoasidosis diabetik (DKA) berkembang dan mengancam jiwa (Saxby *et al.*, 2020).

Perkembangan T1DM terjadi dalam 3 tahap. Tahap 1 tidak menunjukkan gejala dan ditandai dengan glukosa puasa normal, toleransi glukosa normal, dan adanya lebih dari atau sama dengan 2 autoantibodi pankreas. Kriteria diagnostik stadium 2 meliputi adanya lebih dari atau sama dengan 2 autoantibodi pankreas dan disglukemia: glukosa puasa terganggu (glukosa 100 hingga 125 mg/dl) atau gangguan toleransi glukosa (PG 2 jam 140 hingga 199 mg/dL) atau hemoglobin A1c antara 5,7% hingga 6,4%. Individu tetap asimtomatik. Pada stadium 3, terdapat diabetes atau hiperglikemia dengan gejala klinis dan dua atau lebih autoantibodi pankreas (Yanti *et al.*, 2019).

Diabetes Melitus Tipe 2 (T2DM) adalah salah satu gangguan metabolisme yang paling umum terjadi di seluruh dunia dan perkembangannya terutama disebabkan oleh kombinasi dari dua faktor utama: sekresi insulin yang rusak oleh sel pankreas dan ketidakmampuan jaringan sensitif insulin untuk merespon insulin. Kinerja insulin tetap memenuhi kebutuhan metabolik karenanya, mekanisme molekuler terlibat dalam sintesis dan pelepasan insulin serta respon insulin dalam jaringan harus ketat diatur. Oleh karena itu, cacat pada salah satu mekanisme yang terlibat dapat menyebabkan terganggunya kesetidakseimbangan metabolisme yang mengarah pada patogenesis T2DM (Shulman, 2019).

Diabetes Mellitus Tipe 3 Gestasional Diabetes (GD) adalah gangguan endokrin metabolik yang dihasilkan oleh intoleransi terhadap karbohidrat yang terjadi selama kehamilan, ketika kadar gula darah puasa ≥ 92 mg/dL dan atau ketika melakukan kurva toleransi gula oral (larutan glukosa 75 mg) hasil glikemia

pada saat itu ≥ 180 mg/dL dan atau pada dua jam ≥ 153 mg/dL. Efek diabetogen dari entitas ini meningkat ketika kehamilan berlangsung, terutama pada trimester kedua, karena aksi hormon hiperglikemik, yang menimbulkan risiko bagi wanita hamil dan produknya. Fakta ini terutama terbukti jika penyakit ini tidak didiagnosis dan dikendalikan tepat waktu, menyebabkan masalah makrosomia janin, fetopati diabetik dengan hiperinsulinisme janin, hipoksia dan asidosis janin (Tuesca *et al.*, 2019).

Pengobatan yang dapat diberikan pada penderita diabetes adalah dengan minum obat, terapi insulin, mencoba pengobatan alami dan menjalani gaya hidup sehat. Pilihan pengobatan masing-masing diabetes akan bervariasi tergantung pada kondisi klinis dan tingkat keparahan diabetes. Jenis obat yang paling banyak diresepkan adalah metformin 500 mg (48,2%), glimepiride 2 mg (18,8%) dan Levemir flexpen (11,7%) (Rahim *et al.*, 2021).

Tabel II.1 Kadar Gula Normal dan Diabetes

Diagnosis	Kadar Gula
Gula puasa normal	< 100 mg/Dl
Pradiabetes	110-126 mg/ dL
Diabetes (dua pemeriksaan terpisah)	> 126 mg/ dL
Diabetes (sesudah makan)	> 200 mg/Dl

Sumber: Sinaga, R. N. (2016).

Tabel II.2 Perbandingan antara DM Tipe 1 dan Tipe 2

	DM Tipe 1	DM Tipe 2
Usia saat awal diabetes	Biasanya pada usia kanak-kanak atau pubertas: gejala timbul dengan cepat	Sering terjadi sesudah usia 35 tahun: gejala timbul secara berangsur-angsur.
Status gizi pada awal Diabetes	Sering sudah terlihat kekurangan gizi	Biasanya terdapat obesitas.
Prevalensi	<10 % dari semua pasien diabetes yang terdiagnosis	>90% dari semua pasien diabetes yang terdiagnosis.
Predisposisi genetik	Sedang	Sangat kuat.
Defek atau defisiensi	Sel- β mengalami destruksi dan dengan demikian tidak terdapat produksi insulin	Resistensi insulin yang disertai dengan ketidakmampuan Sel- β untuk memproduksi insulin dalam jumlah yang tepat.
Frekuensi ketosis	Sering terjadi	Jarang terjadi.
Insulin plasma	Rendah atau tidak Terdapat	Tinggi pada awal penyakit; rendah hingga tidak ada pada penyakit yang sudah berjalan lama.
Komplikasi akut	Ketoasidosis	Keadaan hiperglikemia hiperosmolar.
Respon terhadap obat hipoglikemia oral	Tidak responsif	Responsif
Terapi	Insulin selalu diperlukan	Diet, olahraga, obat, hipoglikimia oral, insulin, pengurangan faktor risiko merupakan unsur esensial dalam terapi.

Sumber: Sinaga, (2016).

Penanganan diabetes dapat dilakukan dengan menerapkan pola hidup sehat, yaitu: 1) menjaga berat badan ideal dengan status gizi normal, yang dapat mencegah obesitas; 2) pola makan sehat berdasarkan prinsip gizi seimbang yang memenuhi kecukupan gizi yang baik, rasio (AKD), kebutuhan kalori zat gizi makro dan mikro (termasuk vitamin dan mineral) menurut jenis kelamin dan usia, dan 3) aktivitas fisik, terutama olahraga teratur, dengan mempertimbangkan usia, frekuensi, intensitas, durasi, dan jenis olahraga pada penderita DM. Selain ketiga faktor utama yang berperan penting dalam keberhasilan pengobatan DM, perlu adanya peningkatan dukungan keluarga dan pendidikan berkelanjutan tentang pengelolaan DM sehingga dapat mengembangkan kesadaran diri dan menjalani hidup sehat yang dapat mengarah pada gaya hidup sehat yang lebih permanen (Ardiani *et al.*, 2021).

Dalam penanganan gula darah ada 4 faktor yang harus diperhatikan, faktor tersebut terdiri dari edukasi, terapi gizi medis, intervensi farmakologis dan latihan jasmani. Edukasi meliputi pemahaman tentang penyakit DM, makna dan perlunya pengendalian dan pemantauan DM, intervensi farmakologis dan non-farmakologis, hipoglikemia, masalah khusus yang dihadapi, cara mempergunakan fasilitas perawatan kesehatan. Dalam perencanaan makanan standar yang dianjurkan adalah makanan dengan komposisi karbohidrat 60-70%, protein 10-15% dan lemak 20-25%. Jumlah kandungan kolesterol disarankan < 300 mg/hari. Diusahakan lemak berasal dari sumber asam lemak tidak jenuh dan membatasi PUFA serta asam lemak jenuh. Jumlah kandungan serat ± 25 gr/hari dan diutamakan serat larut. Intervensi farmakologis dapat dilakukan dengan pemberian obat hipoglikemia oral (OHO) yang terdiri dari pemicu sekresi insulin, penambah sensitivitas terhadap insulin dan penghambat absorpsi glukosa. Latihan jasmani dilakukan dengan prinsip Continuous-Rhythmical-Interval-Progressive-Endurance (CRIPE) (Majid *et al.*, 2019).

Insulin adalah hormon yang mengatur keseimbangan kadar gula darah. Insulin hormon alami yang dikeluarkan oleh pankreas. Insulin dibutuhkan oleh sel tubuh untuk mengubah dan menggunakan glukosa darah (gula darah), dari glukosa, sel membuat energi yang dibutuhkan untuk menjalankan fungsinya.

Pasien diabetes mellitus tidak memiliki kemampuan untuk mengambil dan menggunakan gula darah, sehingga kadar gula darah meningkat (Kemenkes, 2014)

Tabel II.3 Macam-macam Insulin dan Cara Kerja dalam Tubuh

Jenis Insulin	Waktu	Aturan Pengaturan Gula Darah
<i>Rapid-Acting</i> Onset 15-30 menit Peak 30-90 menit Duration 1-5 jam		Digunakan bersamaan makanan. Jenis ini digunakan bersamaan dengan jenis insulin <i>longer-acting</i> .
<i>Short-Acting</i> Onset ½-1 menit Peak 2-5 menit Duration 2-8 jam		Digunakan untuk mencukupi insulin setelah makan 30-60 menit.
<i>Intermediate-Acting</i> Onset 1-2 ½ menit Peak 3-12 menit Duration 18-24 jam		Digunakan untuk mencukupi insulin selama setengah hari atau sepanjang malam. Jenis ini biasa dikombinasi dengan jenis <i>rapid-acting</i> atau <i>short-acting</i> .
<i>Long-Acting</i> Onset ½-3 menit Peak 6-20 menit Duration 20-36 jam		Digunakan untuk mencukupi insulin sehari-hari. Jenis ini biasa dikombinasi dengan jenis <i>rapid-acting</i> atau <i>short-acting</i> .
<i>Pre-Mixed*</i> Onset 10-30 menit Peak ½-12 menit Duration 14-24 jam		Produk ini biasanya digunakan dua kali sehari sebelum makan. Premixed insulin adalah kombinasi dengan proporsi yang spesifik insulin <i>intermediate-acting</i> dan insulin <i>short-acting</i> insulin di satu botol atau insulin pen.

(Sumber: www.medicinenet.com)

Banyak faktor yang dapat terlibat dalam proses yang berhubungan dengan resistensi insulin, termasuk gaya hidup seperti obesitas, kurangnya olahraga, peningkatan diet tinggi lemak dan kurang serat, usia, serta faktor genetik. Pada keadaan normal, di dalam tubuh terjadi mekanisme regulasi dan interaksi yang dinamis antara sensitivitas jaringan terhadap insulin dan sekresi insulin oleh pankreas untuk menjaga keseimbangan konsentrasi glukosa plasma. Pada diabetes melitus, kondisi ini tidak berjalan dengan baik dan terjadi kegagalan sekresi insulin melalui disfungsi sel pankreas dan kegagalan aksi insulin melalui

resistensi insulin. Sensitivitas insulin diukur berdasarkan kerja metabolik insulin yang ditentukan oleh faktor genetik dan lingkungan (Sandika, 2020).

II.3 Kadar Gula Darah

Kadar gula darah adalah jumlah gula atau glukosa dalam darah. Meski terus berubah, kadar gula darah harus dijaga dalam batas normal agar tidak terjadi gangguan pada tubuh. Kadar gula darah dipengaruhi oleh asupan nutrisi dari makanan atau minuman, terutama karbohidrat, serta jumlah insulin dan sensitivitas sel tubuh terhadap insulin. Kadar gula darah yang terlalu tinggi atau terlalu rendah berdampak buruk bagi kesehatan dalam jangka pendek maupun jangka panjang. Gula darah dianggap terlalu tinggi jika melebihi 200 mg/dL. Istilah medis untuk gula darah yang terlalu tinggi adalah hiperglikemia (Ramadhan, 2022).

Hiperglikemia dapat terjadi ketika tubuh tidak memiliki cukup insulin, hormon yang dikeluarkan oleh pankreas. Tugas insulin adalah menyalurkan gula dari darah ke sel-sel di seluruh tubuh agar bisa diubah menjadi energi. Gula darah tinggi juga dapat terjadi ketika sel-sel tubuh tidak sensitif terhadap insulin, sehingga gula darah tidak dapat masuk ke dalam sel untuk diproses. Gula darah tinggi sering dialami oleh penderita diabetes yang tidak mengikuti pola hidup sehat, seperti makan terlalu banyak, berolahraga terlalu sedikit, atau lupa minum obat diabetes atau insulin. Selain itu, tingginya gula darah pada penderita diabetes juga dapat disebabkan oleh stres, infeksi atau penggunaan obat-obatan tertentu. Peningkatan kadar gula darah setelah makan atau minum merangsang pankreas untuk menghasilkan insulin dengan mencegah kenaikan kadar gula darah yang lebih lanjut dan menyebabkan kadar gula darah menurun secara perlahan (Marianti, 2019).

Regulasi gula darah adalah pengontrolan gula darah yang salah satunya menggunakan tes HbA1C untuk mengetahui kontrol gula darah yang baik dan buruk. Setelah mengonsumsi makan berkarbohidrat maka akan mengalami kenaikan kadar gula darah yang cukup signifikan. Pada orang yang sehat dan normal kadar gula darah berkisar antara 100-140 mg/dL. Faktor utama yang

berperan untuk mengontrol gula darah adalah konsentrasi gula darah, hormon, insulin dan glukagon. Insulin berfungsi sebagai penyerapan gula ke dalam darah dan masuk ke dalam sel sehingga memacu pembentukan energi. Glukagon melepas glikogen ke dalam darah ketika glukosa dalam darah rendah sehingga kadar gula darah dapat meningkat, sehingga menghambat pembentukan insulin dalam pankreas (Setyowati dan Santoso, 2019).

II.4 Hormon Insulin

Hormon adalah suatu zat kimia yang bertugas sebagai pembawa pesan (*chemical messenger*), disekresikan oleh suatu jaringan dan dibawa oleh darah menuju sel target untuk merangsang aktivitas biokimia. Salah satu hormon yang disekresikan oleh jaringan pankreas adalah insulin. Insulin merupakan jenis hormon peptida yang dihasilkan oleh sel beta yang berada di jaringan pankreas. Dalam keadaan normal, bila ada rangsangan pada sel beta, insulin disintesis dan disekresikan ke dalam darah untuk bekerja mengatur keseimbangan konsentrasi gula di dalam darah (Hasanah, 2013).

Saat makan dan setelah makan, karbohidrat di dalam tubuh akan dipecah menjadi gula dan masuk ke aliran darah dalam bentuk glukosa. Glukosa adalah senyawa siap pakai untuk menghasilkan energi. Kadar glukosa yang tinggi di dalam darah setelah makan akan direspon oleh kelenjar pankreas dengan memproduksi hormon insulin. Dengan adanya insulin, insulin akan membantu molekul glukosa untuk segera masuk ke dalam sel dan jika kadar glukosa darah lebih dari kebutuhannya, maka glukosa yang berlebihan tersebut akan disimpan di dalam hati dalam bentuk glikogen. Namun, saat puasa atau di antara dua waktu makan, glikogen yang disimpan di hati akan dipecah kembali menjadi glukosa untuk memenuhi kebutuhan energi (Warta Medika, 2008).

Sekresi insulin dapat dipengaruhi oleh beberapa faktor diantaranya (1) glukosa (Hasanah, 2013), apabila kadar glukosa darah mencit melewati ambang batas normal yaitu 62,8-176 mg/dL (Cahyaningrum *et al.*, 2019), maka insulin akan dikeluarkan untuk bekerja menjaga keseimbangan kadar glukosa darah, (2) faktor hormonal: beberapa hormon yang dapat meningkatkan insulin dalam darah, yaitu epinefrin, laktogen plasenta, estrogen dan progestatin. (3) preparat

farmakologi: obat yang dapat merangsang sekresi insulin adalah obat dari golongan senyawa sulfaonilurea (Hasanah, 2013).

Proses sekresi insulin terjadi setelah adanya rangsangan oleh molekul glukosa. Glukosa masuk ke dalam sel beta melewati *glucose transporter* (GLUT). GLUT adalah senyawa asam amino yang terdapat di dalam berbagai sel seperti sel hati, sel otot dan sel lemak yang berperan dalam proses metabolisme glukosa. GLUT berperan sebagai transportasi, pengangkut glukosa masuk dari luar kedalam sel jaringan tubuh. *Glucose transporter 2* (GLUT 2) yang terdapat dalam sel beta misalnya, diperlukan dalam proses masuknya glukosa dari dalam darah, melewati membran, ke dalam sel. Proses ini penting bagi tahapan selanjutnya yakni molekul glukosa akan mengalami proses glikolisis dan fosforilasi didalam sel dan kemudian membebaskan molekul ATP (Hasanah, 2013).

Kekurangan hormon insulin akan menyebabkan kadar glukosa darah tinggi yang disebut dengan kondisi hiperglikemia. Kondisi ini dapat ditandai dengan mudah lapar, sering haus dan sering mengalami buang air kecil. Kelebihan insulin dapat menyebabkan kadar glukosa terlalu rendah (hipoglikemia). Gejala hipoglikemia yang sering terjadi adalah sering merasa ngantuk, cemas dan sering sakit kepala. Hal ini tidak boleh dibiarkan berlarut-larut (Hasanah, 2013).

II.5 Pankreas

Pankreas merupakan organ terletak di dalam rongga abdomen bagian atas yang berfungsi sebagai kelenjar pencernaan tambahan. Organ ini cukup pendek dibandingkan organ dalam rongga tubuh lainnya yaitu berukuran sekitar 6 inchi. Pankreas terletak retroperitoneal dan menyilang dinding abdomen posterior. Pada manusia dewasa yang normal dan sehat, pankreas memiliki berat sekitar 100 g, dengan panjang 14 sampai 20 cm dan berbentuk lobular dengan memanjang (Longnecter, 2014). Pankreas terdiri dari tiga bagian yaitu, kepala, badan, dan ekor pankreas. Kepala pankreas terletak di sebelah kanan rongga abdomen, di dalam lekukan duodenum yang melingkarinya. Badan pankreas terletak di belakang lambung dan di depan vertebra lumbalis. Ekor pankreas berbentuk runcing di sebelah kiri menyentuh limpa. Pada pankreas juga terdapat kepulauan Langerhans yang membentuk organ endokrin untuk mengekresikan insulin, yaitu

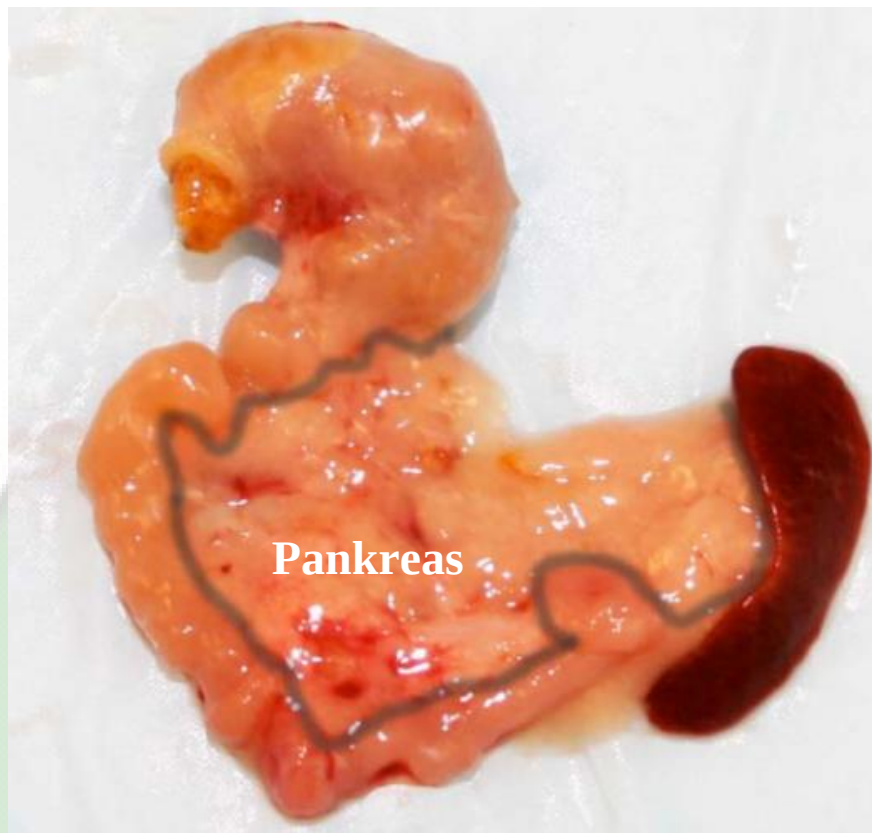
sebuah hormon antidiabetik yang diberikan dalam pengobatan diabetes. Pankreas endokrin terdiri dari gugus sel kecil yang disebut pulau Langerhans, mengandung beberapa sel endokrin, yaitu sel α penghasil glukagon, sel β penghasil insulin, sel δ penghasil somatostatin, dan sel PP penghasil polipeptida pankreas (Kulenkampff, 2020).



Gambar II.2 Pankreas (Abdelkader *et al.*, 2020)

Keterangan:

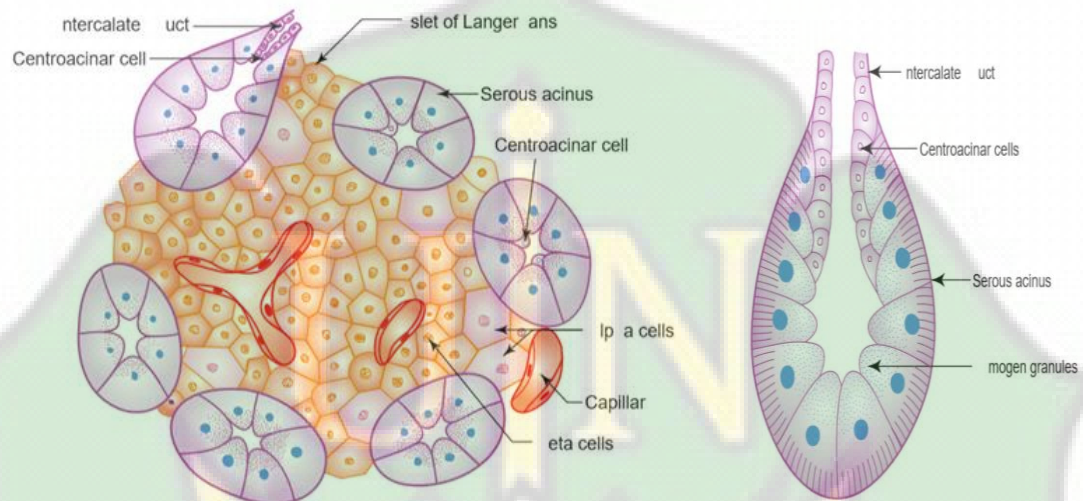
1. Ekor pankreas
2. Saluran pankreas utama (wirsung)
3. Saluran empedu umum
4. Lumen saluran intralobular
5. Sel centroacinar
6. Sel asinus pankreas



Gambar II.3 Organ Pankreas pada Tikus (Longnecker, 2014)

Pankreas juga terdapat pulau Langerhans yang membentuk organ endokrin untuk mengekresikan insulin, yaitu sebuah hormon antidiabetik yang diberikan dalam pengobatan diabetes. Pankreas endokrin terdiri dari gugus sel kecil yang disebut pulau Langerhans, mengandung beberapa sel endokrin, yaitu sel α penghasil glukagon, sel β penghasil insulin, sel δ penghasil somatostatin, dan sel PP penghasil polipeptida pankreas. Sel β terletak di pulau kecil langerhans, yang tersebar di dalam eksokrin pankreas. Setiap pulau mengandung 1000 sel β bersama dengan sel endokrin lain seperti sel alfa, sel delta, sel polipeptida pankreas (PP) dan sel epsilon, dan total 1 juta pulau ada di pankreas. Massa sel β mengacu pada massa total sel β sekitar 1 g pada manusia. Sel β pankreas berperan memproduksi hormon insulin (70% dari pulau pankreas). Apabila sel β rusak maka sel β tidak dapat memproduksi insulin. Akibatnya, sel tubuh tidak dapat mengambil glukosa, dan kadar glukosa darah naik terlalu tinggi. DM tipe 2 disebabkan oleh disfungsi sel β semakin memburuk dengan durasi penyakit.

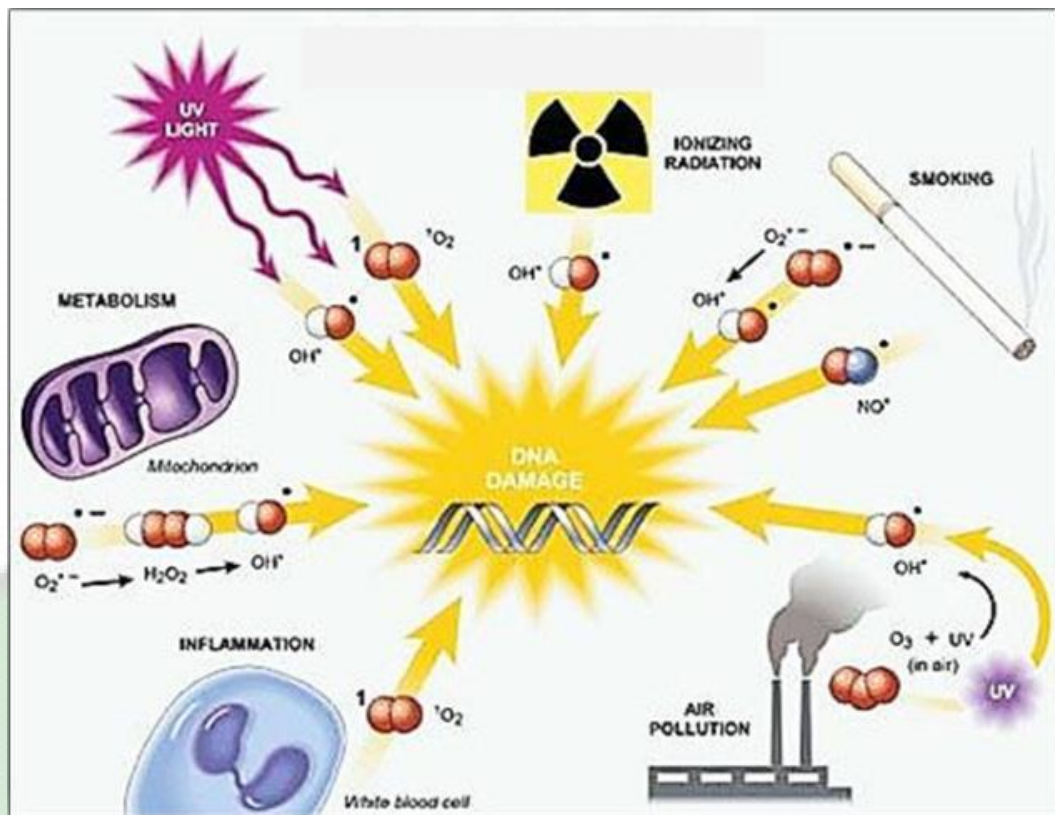
Disfungsi sel β dikaitkan dengan memberuknya glikemik kegagalan kontrol dan pengobatan, sehingga penting untuk mempertahankan atau memulihkan massa fungsional sel β di pengelolaan DM tipe 2 (Siregar, 2021).



Gambar II.4 Pulau Langerhans (Abdelkader *et al.*, 2020)

II.6 Radikal Bebas

Radikal bebas didefinisikan sebagai molekul yang membawa satu atau lebih elektron tak berpasangan dan mampu eksis secara independen. Radikal bebas memiliki jumlah elektron ganjil sehingga berumur pendek, sangat reaktif, dan tidak stabil. Radikal bebas dapat bereaksi dengan cepat dengan molekul lain dengan menangkap elektron untuk menjadi stabil. Radikal bebas akan menjadi seimbang dengan mengambil elektron pada molekul terdekat. Sementara itu molekul yang diserang akan menjadi radikal bebas yang disebabkan kehilangan elektron dan memulai reaksi berantai sehingga menyebabkan kerusakan pada sel. Contoh radikal bebas adalah radikal superoksida (O_2^*), radikal oksigen (O_2^{**}), Hidroksida (OH^*), Alkoxyradikal (RO^*), radikal peroxy (ROO^*), Nitrat oxide (nitrogen monoksida) (NO^*) dan Nitrogen dioxide (NO_2^*). Spesies oksigen reaktif (ROS) adalah turunan radikal seperti singlet oksigen dan hydrogen peroksida (Suryadinata, 2018).

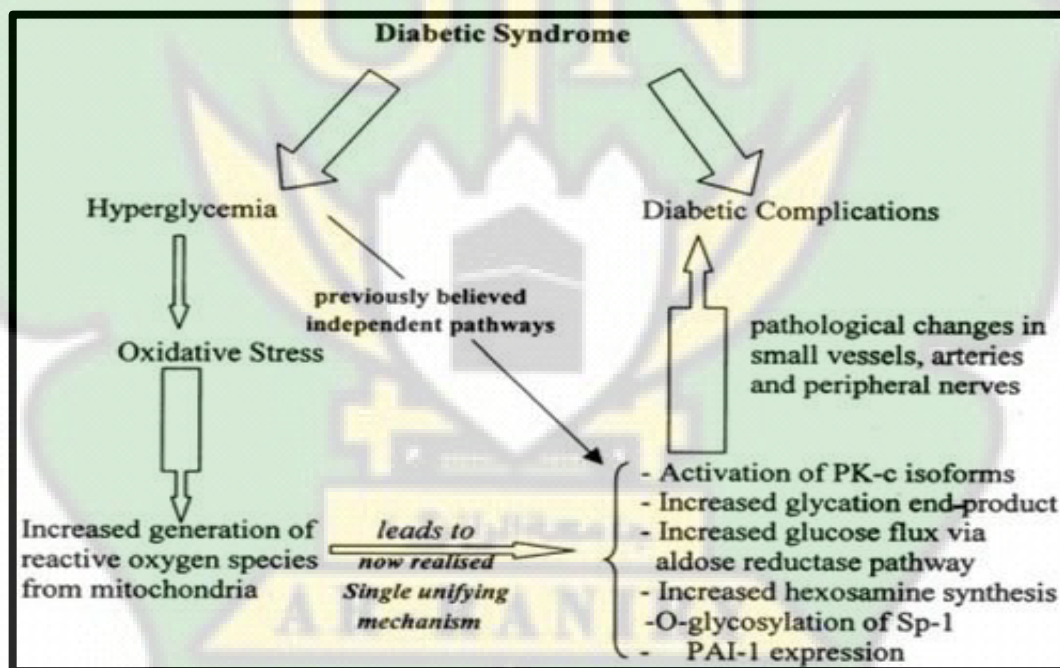


Gambar II.5 Pembentukan Radikal Bebas (Khairun dan Desty, 2018)

Radikal bebas merupakan atom atau molekul yang memiliki satu atau lebih elektron tidak berpasangan pada orbit luarnya, sehingga menyebabkan molekul ini tidak stabil dan menimbulkan sifat sangat reaktif. Reaksi yang terus menerus berlangsung di dalam tubuh ini jika tidak dihentikan dapat menimbulkan berbagai penyakit seperti kanker, jantung, katarak, penuaan dini, serta penyakit degeneratif lainnya (Pratama dan Busman, 2020).

Stress oksidatif adalah suatu kondisi yang disebabkan oleh adanya peningkatan produksi radikal bebas atau berkurangnya aktivitas pertahanan antioksidan atau keduanya. Dalam kaitan dengan kondisi ini dikenal dengan istilah *Reactive Oxygen Species* (ROS) dan *Reactive Nitrogen Species* (RNS). Senyawa tersebut ada yang bersifat radikal bebas dan ada yang dikatakan sebagai senyawa non-radikal. Disebut dengan radikal bebas apabila terdiri dari molekul yang tidak stabil dan bersifat reaktif sehingga dapat menyerang makromolekul

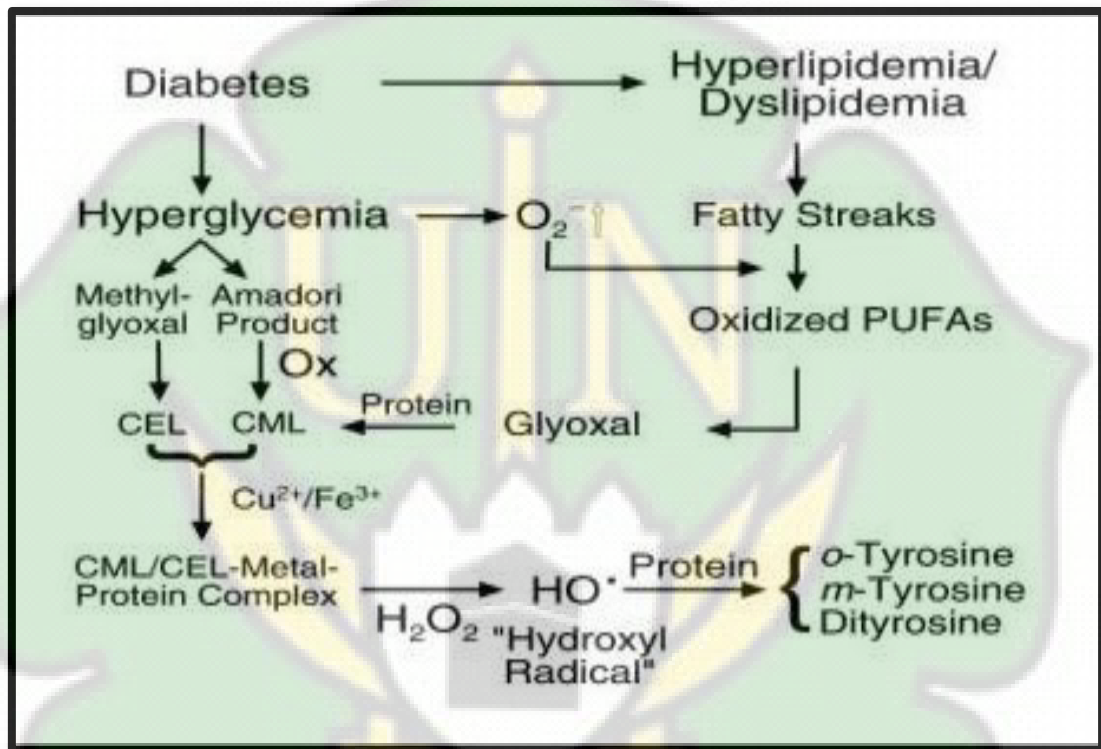
lain seperti lipid, karbohidrat, protein dan asam nukleat. Hal ini mengakibatkan stres oksidatif dalam spektrum luas baik dalam mekanisme molekuler maupun seluler dari berbagai penyakit yang ditemukan pada manusia. Kondisi stres oksidatif yang diinduksi hiperglikemia pada diabetes mellitus biasa dikaitkan dengan peningkatan apoptosis sel endotel secara *in vitro* dan *in vivo* yang dibuktikan dengan berbagai penelitian yang menunjukkan adanya peningkatan pembentukan radikal bebas dan penurunan kapasitas antioksidan. Mekanisme ROS dalam membuat kerusakan jaringan pada kondisi hiperglikemia dipercepat dengan empat mekanisme molekuler penting yaitu aktivasi protein kinase C (PKC), peningkatan jalur heksosamin, peningkatan produk akhir glikasi (AGE), dan peningkatan jalur poliol (Prawitasari, 2019).



Gambar II.6 Mekanisme Stres Oksidatif pada Hiperglikemia (Widowati, 2008)

Kerusakan sel beta pankreas yang disebabkan oleh radikal bebas bersifat kualitatif atau hilangnya pola sekresi insulin normal, serta dapat dipicu oleh meningkatnya glukosa plasma, dan bisa bersifat kuantitatif atau berkurangnya massa sel beta pankreas, degenerasi pulau Langerhans serta pengendapan amyloid dalam pulau Langerhans. Ditambah kerusakan sel beta

pankreas dapat diakibatkan oleh inflamasi yang diinduksi oleh sitokin. Obat ini pertama pasien diabetes adalah metformin yang bekerja mengatur produksi insulin di hati dan otot tetapi tidak memiliki efek langsung pada sel beta pankreas sehingga pankreas tetap mengalami kerusakan akibat stress oksidatif (Yanti *et al.*, 2019).



Gambar II.7 Hubungan Diabetes dan Hiperglikemia dalam Produksi Radikal Bebas (Widowati, 2008)

II.7 Antioksidan

Antioksidan didefinisikan sebagai zat yang dapat menunda atau mencegah terjadinya reaksi autooksidasi radikal bebas dalam oksidasi lipid. Cara kerja dari antioksidan yaitu dengan mendonorkan satu elektronnya ke senyawa yang bersifat oksidan, sehingga aktivitas senyawa oksidan tersebut dapat dihambat, keseimbangan dari oksidan dan antioksidan sangat penting. Hal ini berkaitan langsung dengan fungsi sistem imunitas tubuh. Senyawa asam lemak tak jenuh merupakan komponen terbesar yang menyusun membran sel, yang diketahui sangat

sensitif terhadap perubahan keseimbangan oksidan-antioksidan (Khairun dan Desty, 2018).

Antioksidan fenol berperan dalam menurunkan kadar gula darah dengan cara mencegah terjadinya oksidasi yang berlebihan sehingga kerusakan pada sel β pankreas dapat dicegah dan menjaga kandungan insulin didalamnya. Antioksidan adalah substansi yang diperlukan tubuh untuk menetralkan radikal bebas dan mencegah kerusakan yang ditimbulkan oleh radikal bebas terhadap sel normal, protein dan lemak. Beberapa penelitian terdahulu membuktikan bahwa antioksidan fenol mampu mengurangi stres oksidatif dengan cara mencegah terjadinya reaksi berantai perubahan superoksida menjadi hidrogen superoksida dengan mendonorkan atom hidrogen dari kelompok aromatik hidroksil (-OH) fenol untuk mengikat radikal bebas dan membuangnya dari dalam tubuh melalui sistem ekskresi (Pratama *et al.*, 2022).

Pemberian antioksidan merupakan usaha menghambat produksi radikal bebas intraseluler atau meningkatkan kemampuan enzim pertahanan terhadap radikal bebas guna mencegah munculnya stres oksidatif dan komplikasi vaskular terkait diabetes. Berbagai macam suplemen yang mengandung antioksidan dan atau faktor yang dapat meningkatkan produksi nitrit oksida (NO) berpotensi untuk memperbaiki disfungsi endotel dan fungsi mitokondria dalam sel, serta menurunkan aktivitas dari enzim NAD(P)H oksidase. Dalam kasus komplikasi makrovaskular/mikrovaskular pada penderita diabetes mellitus, terapi antioksidan bermanfaat apabila diberikan bersamaan dengan terapi untuk mengendalikan tekanan darah, kondisi dislipidemia, dan kontrol kadar glukosa secara optimal (Marhaeni, 2021).

Ada dua fungsi mekanisme kerja antioksidan, pertama sebagai pemberi atom hidrogen. Antioksidan (AH) yang mempunyai fungsi utama tersebut sering disebut sebagai antioksidan primer. Senyawa ini dapat memberikan atom hidrogen secara cepat ke radikal lipida (R^* , ROO^*) atau mengubahnya ke bentuk lebih stabil, sementara turunan radikal antioksidan (A^*) tersebut memiliki keadaan lebih stabil dibanding radikal lipida. Kedua merupakan fungsi sekunder antioksidan, yaitu memperlambat laju autooksidasi dengan berbagai mekanisme di

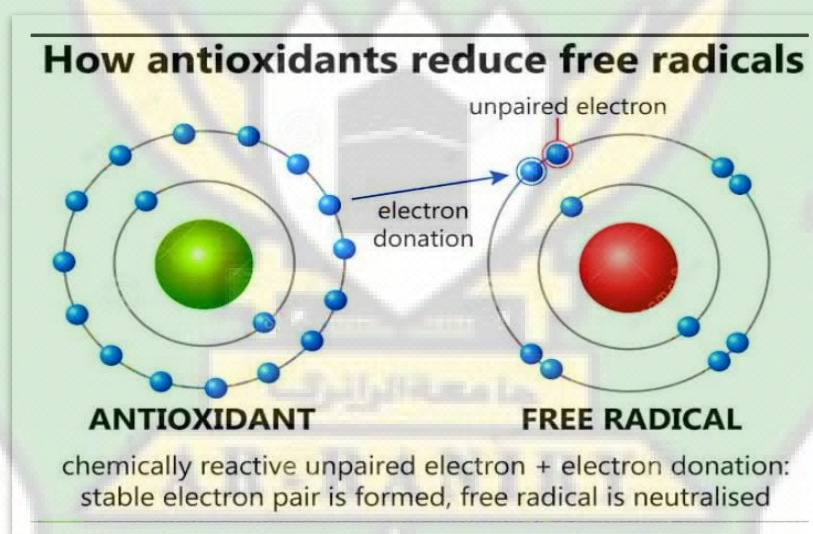
luar mekanisme pemutusan rantai autooksidasi dengan pengubahan radikal lipida ke bentuk lebih stabil. Senyawa fenolik dan flavonoid yang dapat disebut sebagai pengubah biologis alami memiliki aktivitas antialergi, antiinflamasi, antimikroba, antidiabetes, antioksidan, antimutagenik, dan antikanker (sitotoksik). Penambahan antioksidan (AH) primer dengan konsentrasi rendah pada lipida dapat menghambat atau mencegah reaksi autooksidasi lemak dan minyak. Penambahan tersebut dapat menghalangi reaksi oksidasi pada tahap inisiasi maupun propagasi. Radikal-radikal antioksidan (A*) yang terbentuk pada reaksi tersebut relatif stabil dan tidak mempunyai cukup energi untuk dapat bereaksi dengan molekul lipida lain membentuk radikal lipida baru (Yuslianti, 2018).

Inisiasi: $R^* + AH \longrightarrow RH$

+ A* Radikal lipida

Propagasi: $ROO^* + AH \longrightarrow ROOH + A^*$

Hambatan antioksidan primer terhadap radikal lipida.



Gambar II.8 Mekanisme Antioksidan Mengeliminir Radikal Bebas
(Sumber: Roberts *et al.*, 2018).

Jenis antioksidan berdasarkan sumbernya dibedakan menjadi antioksidan alami/endogen dan antioksidan eksogen. Termasuk dalam jenis antioksidan alami yaitu antioksidan enzimatik seperti tembaga, seng, mangan superoksida dismutase, peroksidase glutathione, flavonoid, glutathione reduktase, dan

katalase. Sedangkan jenis antioksidan non-enzimatik contohnya yaitu glutathione, ubiquinol, selenium, asam lipoat, dan lain-lain (Prawitasari, 2019).

Senyawa flavonoid yang dikonsumsi mempunyai efek aditif terhadap pembersihan radikal bebas. Flavonoid dapat menambah fungsi kerja antioksidan endogen dengan berpartisipasi terhadap tiga sistem penghasil radikal yang berbeda. (1) Pembersihan langsung radikal. Flavonoid dapat mencegah kerusakan sel yang disebabkan oleh radikal bebas. Pembersihan langsung radikal bebas oleh flavonoid menghasilkan zat yang stabil. Diketahui bahwa aktivitas dari gugus flavonoid tinggi, sehingga zat tersebut dapat menstabilkan spesies oksigen reaktif. Reaksinya sebagai berikut: flavonoid (OH) + R⁰ > flavonoid (O⁰) + RH. (2) Nitrit Oksida. Beberapa flavonoid yang mengandung kuersetin dapat menurunkan kerusakan setelah reperfusi iskemia melalui induksi aktivitas nitrit oksida sintetase. (3) Xantin oksidase. Jalur xantin oksidase merupakan jalur penting dalam kerusakan oksidatif jaringan, khususnya setelah reperfusi iskemia. Xantin oksidase merupakan enzim penghasil radikal bebas oksigen. Dalam fase reperfusi, xantin oksidase bereaksi dengan oksigen akan melepaskan radikal bebas superoksida. Flavonoid yang mengandung gugus kuersetin dan silibin dapat menghambat aktivitas xantin oksidase yang menurunkan kerusakan oksidatif (Silviana, 2019).

II.8 Penginduksian Diabetes Mellitus

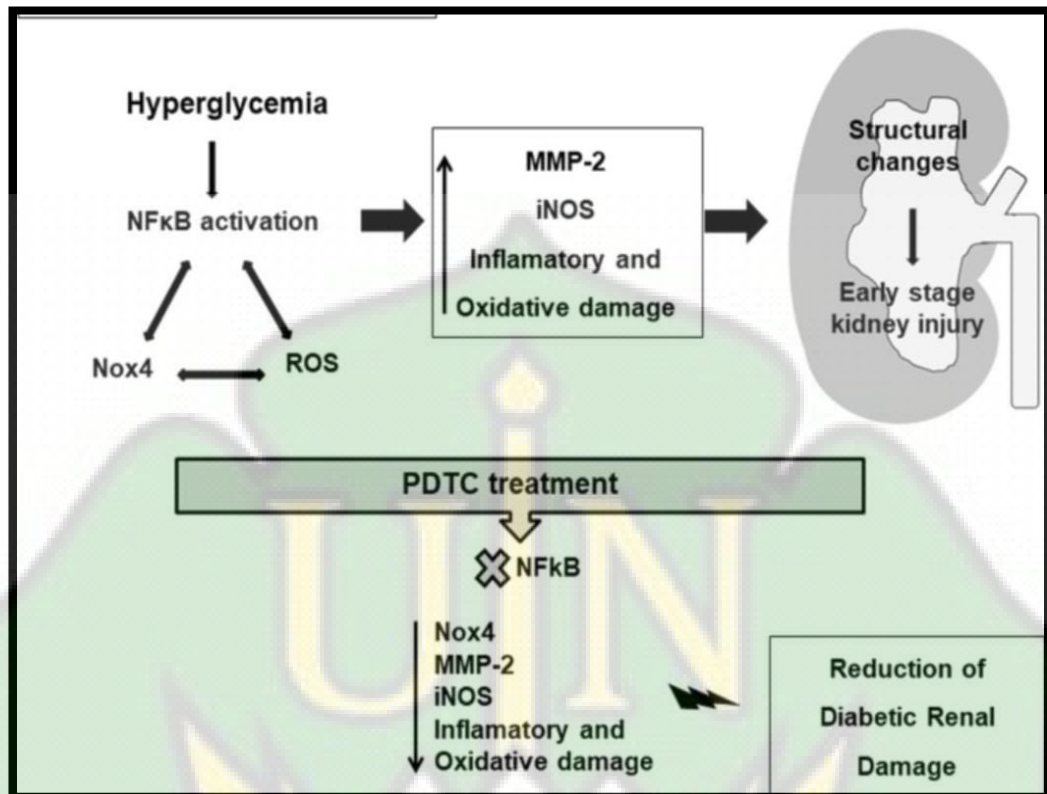
II.8.1 Aloksan

Senyawa yang biasa digunakan untuk menginduksi DM pada hewan laboratorium adalah aloksan. Pada tahun 1943, Goldner dan Gomori adalah peneliti pertama yang menggunakan aloksan untuk menginduksi DM pada hewan. Aloksan merupakan turunan asam urat yang secara selektif merusak sel pankreas melalui mekanisme stres oksidatif. Aloksan menyebabkan penurunan glikogen hati dalam waktu 24-72 jam, dan efek sitotoksiknya terutama disebabkan oleh konversi radikal bebas anionik yang menyebabkan kerusakan pankreas, yang pada akhirnya menurunkan kadar insulin (Husna *et al.*, 2019).



Gambar II.3 Aloksan (Sumber: www.tcichemicals.com)

Aloksan memiliki bentuk molekul yang mirip dengan glukosa sehingga pada saat aloksan diinduksikan ke tubuh mencit, maka GLUT 2 yang ada di dalam sel beta pankreas akan mengenali aloksan sebagai glukosa, dan aloksan akan dibawa menuju sitosol. Di dalam sitosol, aloksan akan mengalami reaksi redoks untuk membentuk radikal superoksida dan sebagai hasilnya adalah *dialuric acid*. Radikal ini akan mengalami dismutasi menjadi hidrogen peroksida (H_2O_2) dan pada tahap akhir mengalami reaksi katalisis besi membentuk radikal hidroksil (OH). *Reactive Oxygen Species* (ROS) dapat menyebabkan kerusakan pita tunggal DNA. Di pankreas hal tersebut mengakibatkan aktivasi *Poly-ADP ribose Polymerase* (PARP) dan berakibat pada penurunan NAD^+ , glikolisis terhambat, jumlah ATP menurun dan akhirnya menyebabkan nekrosis sel beta pankreas, sehingga pankreas kehilangan kemampuan memproduksi dan melepaskan insulin sesuai dengan kebutuhan tubuh, kondisi inilah yang bisa berujung diabetes (Airaodion *et al.*, 2019).



Gambar II.10 Mekanisme Aloksan Menyebabkan Diabetes
(Airaodion *et al*, 2019)

II.8.2 Streptozotocin (STZ)

Streptozotocin (STZ) merupakan bahan kimia yang biasa digunakan untuk menginduksi DM pada hewan laboratorium. Awalnya, STZ digunakan sebagai agen kemoterapi dalam pengobatan kanker pankreas metastatik dan keganasan lainnya. Pada tahun 1963, Rakietyan dan kawan-kawan melaporkan bahwa STZ menyebabkan diabetes. Sejak itu, STZ telah digunakan sebagai obat untuk menginduksi DM pada hewan percobaan. STZ menginduksi DM pada tikus, mencit, monyet, hamster, kelinci dan marmut. STZ bersifat sitotoksik terhadap sel pankreas dan efeknya terlihat 72 jam setelah pemberian STZ dengan cara yang bergantung pada dosis. Efek toksik STZ dipicu oleh pengambilan STZ ke dalam sel oleh transporter glukosa 2 afinitas rendah (GLUT2) yang ditemukan di membran plasma sel, hepatosit, dan sel tubulus ginjal (Susanti dan Patmawati, 2020).

STZ mendonorkan NO (*nitric oxide*) yang mempunyai kontribusi terhadap kerusakan sel melalui peningkatan aktivitas dan pelepasan radikal bebas. *Nitric oxide* dihasilkan sewaktu STZ mengalami metabolisme dalam sel. Selain itu, STZ juga mampu membangkitkan oksigen reaktif yang mempunyai peran tinggi dalam kerusakan sel β pankreas. Pada kondisi diabetik berat kerusakan DNA akibat STZ dapat mengaktivasi poli ADPribosilasi yang kemudian mengakibatkan penekanan NAD⁺ seluler dengan sempurna, selanjutnya menyebabkan penurunan jumlah ATP dan akhirnya terjadi penghambatan sekresi dan sintesis insulin (Saputra *et al.*, 2018).

II.8.3 Human Insulin

Human insulin jangka panjang dalam menginduksi terjadinya hiperglikemik dan resistensi insulin pada tikus jantan Galur Wistar. Insulin yang disekresikan oleh sel-sel β pankreas akan diinfusikan ke dalam hati melalui vena porta, selanjutnya melalui peredaran darah akan didistribusikan ke seluruh tubuh. Insulin memiliki efek kerja dalam membantu transport glukosa dari darah ke dalam sel (Septiana, 2021).

Pada keadaan ini, kadar glukosa darah cenderung berada dalam rentang normal, sementara itu jumlah reseptor insulin dan sensitifitas jaringan terhadap insulin relatif berkurang, sehingga akan terjadi resistensi insulin yang semakin memburuk dan tingginya kadar glukosa darah yang memicu DM. Resistensi reseptor insulin adalah suatu kondisi dimana terjadi penurunan sensitivitas jaringan terhadap kerja insulin sehingga terjadi peningkatan sekresi insulin sebagai bentuk kompensasi sel β -pankreas. Disfungsi metabolik ini menimbulkan berbagai kelainan dengan konsekuensi klinik yang serius berupa penyakit kardiovaskuler dan diabetes melitus tipe 2, serta penyakit lainnya. Resistensi reseptor insulin merupakan faktor risiko utama pemicu DM tipe 2 (Anas, 2015).

Mekanisme kerja insulin ketika kadar gula darah meningkat, baik sebagai akibat dari glikogen konversi, atau dari pencernaan makanan, hormon yang berbeda dilepaskan dari sel-sel beta ditemukan di pulau Langerhans di pankreas.

Hormon ini, insulin, menyebabkan hati mengubah lebih banyak glukosa menjadi glikogen (proses ini disebut glikogenesis), dan memaksa sekitar 2/3 dari sel-sel tubuh (terutama otot dan sel-sel jaringan lemak) untuk mengambil glukosa dari darah melalui GLUT4 transporter, sehingga menurunkan gula darah. Ketika insulin berikatan dengan reseptor pada permukaan sel, vesikel yang berisi transporter GLUT4 datang ke membran plasma diproses oleh eksositosis, sehingga memungkinkan difusi difasilitasi glukosa ke dalam sel. Begitu glukosa memasuki sel, maka terfosforilasi menjadi glukosa-6-fosfat dalam rangka melestarikan gradien konsentrasi sehingga glukosa akan terus masuk ke dalam sel. Insulin juga memberikan sinyal ke beberapa sistem tubuh lainnya, dan merupakan Kepala kontrol metabolik regulasi pada manusia (Arwanda *et al.*, 2019)

Resistensi insulin merupakan gangguan penyerapan glukosa pada otot dan peningkatan produksi glukosa oleh hati yang dapat mengakibatkan hiperglikemia, baik dalam keadaan puasa maupun post-prandial. Resistensi insulin dapat mempengaruhi fungsi organ-organ lain, seperti pembuluh darah (menyebabkan vasokonstriksi/hipertensi), otak (peningkatan asupan kalori), pankreas (penurunan massa sel beta), dan tulang (penurunan massa dan kekuatan tulang) (Agus, 2019). Resistensi insulin ditandai dengan berkurangnya kemampuan insulin untuk menyeimbangkan kadar glukosa darah karena berkurangnya sensitivitas jaringan sehingga meningkatkan produksi insulin oleh sel β pankreas (Baynest 2015).

Sebelum percobaan, dilakukan pengukuran kadar glukosa darah 2 jam setelah pembebanan glukosa 2 g/kg BB. Human insulin (0,45 -1,80) IU/kgBB/hari diberikan pada tikus secara subkutan setiap hari selama 14 hari. Pengaruh perlakuan human insulin jangka panjang terhadap kadar gula darah *post-prandial* ditentukan dengan membandingkan data kadar glukosa darah sebelum dan setelah perlakuan secara statistik. Resistensi insulin ditetapkan dengan membandingkan efek hipoglikemik glibenklamid 10 mg/kg BB dengan kelompok kontrol. Hasil penelitian menyimpulkan bahwa perlakuan human insulin dosis 1,80 IU/kgBB/hari selama 14 hari mampu meningkatkan kadar gula darah tikus jantan galur Wistar sampai pada 126,369 mg/dL ($p < 0,05$) (Anas, 2015).

BAB III METODE PENELITIAN

III.1. Waktu Penelitian

Penelitian ini dilakukan pada bulan Januari hingga bulan Maret 2023 di Laboratorium Zoologi Gedung Multifungsi Universitas Islam Negeri Ar-Raniry Banda Aceh. Penelitian dilakukan seperti kegiatan pada tabel berikut :

Tabel III.1 Jadwal Pelaksanaan Penelitian

No	Kegiatan	Januari					Februari					Maret				
		1	2	3	4	5	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
1	Ekstraksi katilayu															
2	Aklisasi mencit															
3	Pengukuran berat badan hari ke-0															
4	Pengukuran KGD hari ke-0															
5	Penginduksian diabetes mellitus															
6	Pengukuran berat badan hari ke-4															
7	Pengukuran KGD hari ke-4															
8	Pemberian ekstrak daun katilayu															
9	Pengukuran berat badan hari ke-11, 18, 25 dan hari ke-32															
10	Pengukuran KGD hari ke-11, 18, 25 dan hari ke-32															
11	Analisis data															

III.2 Objek Penelitian

Mencit (*Mus musculus*) galur Balb-C jantan yang berumur 3 bulan dengan berat badan 25-30 gram dalam kondisi sehat sebanyak 25 ekor. Hal ini berdasarkan rumus Federer (Lampiran 1).

III.3 Alat dan Bahan Penelitian

III.3.1 Alat

Alat-alat yang digunakan pada penelitian ini kandang plastik polypropilen, penutup kawat basa, tempat pakan mencit, tempat minum mencit, timbangan analitik, *Glucometer (Easy Touch GCU)*, *rotary evaporator*, *glucose strip*, pengaduk, blender, alat bedah, nampan bedah, gelas kimia, gunting, corong dan sonde (Lampiran 3).

III.3.2 Bahan

Bahan - bahan yang digunakan pada penelitian ini adalah daun katilayu (*Erioglossum rubiginosum*), mencit (*Mus musculus*) galur Balb-C jantan, pakan mencit, alkohol 70%, aloksan, *metanol*, glibenklamid, *aquadest*, sarung tangan, masker, kertas saring, kertas label, spidol, sekam, mortal, alu dan kapas (Lampiran 3).

III.4 Prosedur Kerja

III.4.1 Persiapan Hewan Uji Coba

Mencit yang dijadikan bahan uji coba dalam penelitian terlebih dahulu diadaptasikan di dalam kandang di lingkungan laboratorium dengan suhu ruang, kisaran waktu kurang lebih satu minggu dengan suhu ruangan dan diberikan pakan pellet secara normal untuk hewan mencit adalah 1/10 BB atau sekitar 3-4 g/hewan/hari dan minum sesuai standar (Mutiarahmi *et al.*, 2021).

III.4.2 Induksi Diabetes Mellitus dengan Aloksan

Penginduksian mencit hiperglikemia dilakukan dengan cara pemberian aloksan pada mencit yang diujikan, dengan dosis 150 mg/kg BB kecuali pada kelompok mencit kontrol negatif tanpa diberikan perlakuan. Setelah induksi aloksan pada hari ke-4 kadar gula darah mencit diperiksa. Mencit dengan hasil gula darah di atas 200 mg/dL digunakan sebagai hewan uji dalam penelitian ini (Usliana, 2021). Mencit dibagi dalam 5 kelompok yaitu, 2 kelompok kontrol (K+ dan K) 3 diantaranya diberikan ekstrak daun katilayu, dan 1 kelompok hanya diinduksi tidak diberikan ekstraksi, dan satu kelompok kontrol negatif, masing-

masing kelompok dibagi atas 5 mencit. Setelah beradaptasi mencit dilakukan pengecekan kadar gula darah sebelum diinduksi diabetes mellitus.

Tabel III.2 Perlakuan Penelitian

Perlakuan	Keterangan
K+	Diinduksi aloksan dosis 150 mg/BB dan diberikan glibenklamid dosis 0,65 mg/kg BB selama 28 hari
K-	Diberikan pakan, <i>aquadest</i> dan selama 28 hari
P1	Diinduksi aloksan 150 mg/BB dan pemberian ekstrak daun katilayu dosis 25 mg/kg BB, selama 28 hari
P2	Diinduksi aloksan 150 mg/BB dan pemberian ekstrak daun katilayu dosis 50 mg/kg BB, selama 28 hari
P3	Diinduksi aloksan 150 mg/BB dan pemberian ekstrak daun katilayu dosis 75 mg/kg BB, selama 28 hari

III.4.3 Ekstraksi Daun Katilayu (*Erioglossum rubiginosum*)

Ekstraksi daun katilayu (*Erioglossum rubiginosum*) dilakukan dengan metode maserasi. Daun katilayu sebanyak 1500 gram dikeringkan pada suhu ruangan selama 3-4 hari lalu dihaluskan dengan diblender, setelah dihaluskan lalu direndam dengan *metanol* selama 3 hari dalam suhu ruangan, setelah perendaman menghasilkan maserat I dan ampas pada maserat I direndam kembali selama 3 hari lalu menghasilkan maserat II. Hasil maserat I dan II digabungkan lalu diuapkan pelarutnya dengan *rotary evaporator* dengan suhu 64°C sehingga mendapatkan ekstrak yang kental dari daun katilayu (Nova, 2020).

III.4.4 Pemberian Ekstrak Daun Katilayu (*Erioglossum rubiginosum*)

Pemberian ekstraksi daun katilayu pada mencit dilakukan setelah mencit dinyatakan dalam kondisi DM. Pemberian ekstrak dilakukan dengan cara disonde selama 28 hari dan dilakukan pemberian selama 1 hari sekali pada jam 09:00 WIB, setelah pengukuran berat badan. Takaran pemberian 25 mg/kg BB, 50 mg/kg BB dan 75 mg/kg BB. Pemeriksaan gula darah dilakukan pada hari ke- 11, 18, 25 dan hari ke-32 (Ningrum dan Wahyuni, 2021). Pemberian ekstrak kepada mencit sebanyak 0,3 ml dapat dilihat pada Lampiran 2. Penggunaan dosis daun

katilayu (*Erioglossum rubiginosum*) merujuk pada dosis daun rambutan (*nephelium lappaceum*), karena memiliki kandungan antioksidan yang terdapat dalam daun rambutan cenderung sama dengan daun katilayu yaitu senyawa flavonoid, serta tanaman rambutan (*Nephelium lappaceum*) dan katilayu (*Erioglossum rubiginosum*) tergolong dalam satu *family sapindaceae* (Nova, 2020).

III. 4.5 Pembuatan dan Pemberian Dosis 0,65 mg/kg BB Glibenklamid

Pembuatan dosis glibenklamid dosis 0,65 mg/kg BB dilakukan dengan cara yaitu tablet glibenklamid 500 mg ditumbuk dengan menggunakan mortal dan alu sehingga didapat serbuk glibenklamid. Serbuk tablet glibenklamid sebanyak 3,2 mg disuspensikan ke dalam larutan *aquadest* sampai 42 ml (Handoyo, 2018). Dosis 0,65 mg/kg BB glibenklamid diberikan pada mencit dilakukan dengan cara disonde selama 28 hari setiap jam 09.00 WIB. Perhitungan dosis 0,65 mg/kg BB glibenklamid dapat dilihat pada Lampiran 2.

III.4.6 Pengukuran Kadar Gula Darah

Darah diambil dari ekor mencit, pemeriksaan gula darah dilakukan pada hari ke-0, 11, 18, 25 dan hari ke-32. Sebelum pengambilan darah mencit terlebih dahulu ditimbang dengan timbangan analitik. Penimbangan berat badan mencit dilakukan setiap hari, ekor mencit yang akan dipotong dibersihkan dahulu dari kotoran dan disterilkan dengan alkohol 70%, lalu ekor dipotong 0,2-2 cm dan ujung ekor diurut perlahan hingga keluar darah (Nugroho, 2018). Darah yang keluar ditetaskan ke *strip glucose*. Selanjutnya dilakukan pengecekan gula darah dengan menggunakan alat *Glucometer (Easy Touch GCU)*. Hasil gula darah dapat dilihat selama ± 10 detik dengan satuan mg/dL.

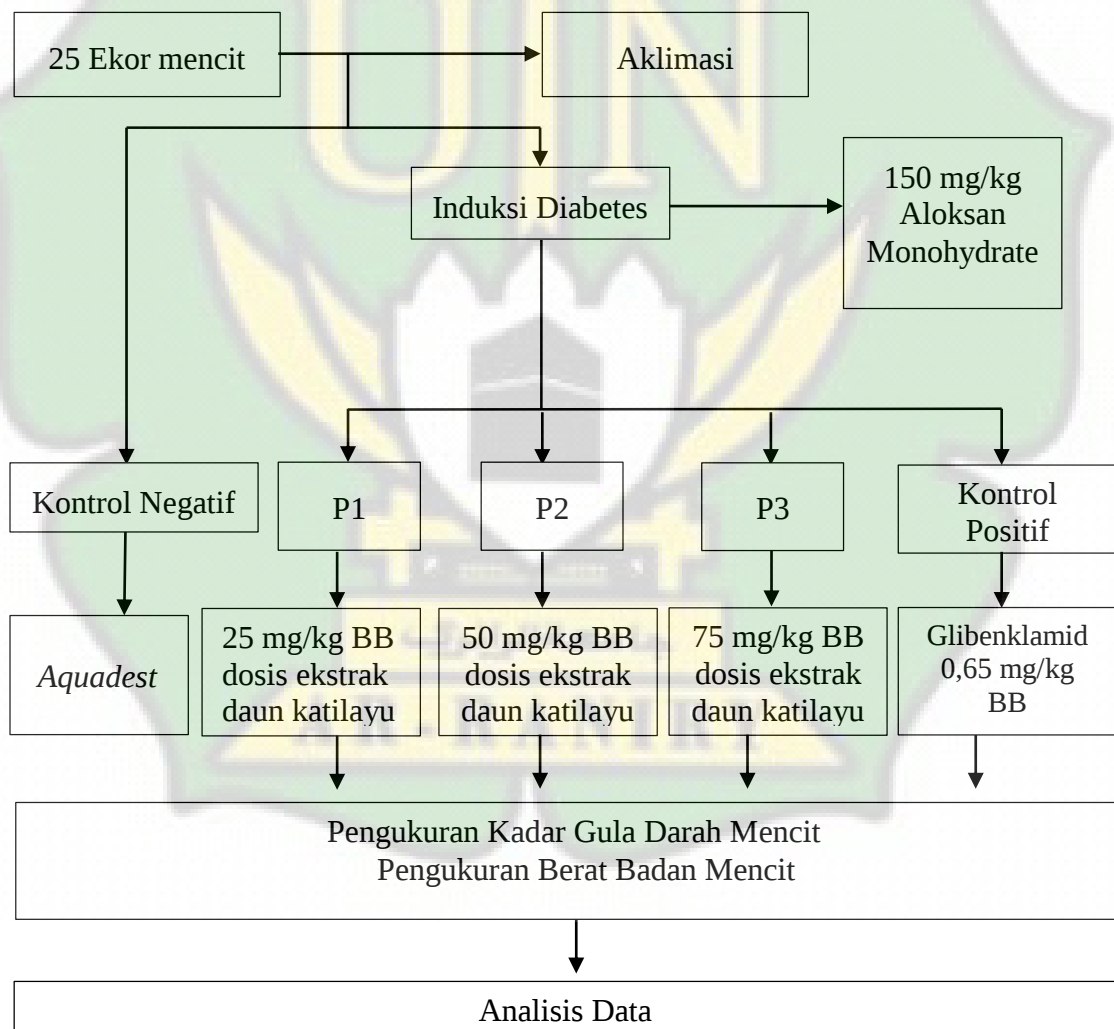
III.4.7 Pengukuran Berat Badan

Pada penelitian ini juga dilakukan pengukuran berat badan mencit perlakuan. Pengukuran berat badan dilakukan sebelum pengukuran kadar gula darah pada jam 08:00 WIB dengan menggunakan timbangan analitik dan kadar gula darah dilakukan pada hari ke-0, 4, 11, 18, 25 dan hari ke-32 dengan menggunakan alat *Glucometer (Easy Touch GCU)* (Suwanto dan Rahmawati, 2019).

III.5. Analisis Data

Data yang diperoleh dari hasil perlakuan selama 32 hari berupa nilai kadar gula darah yang berbeda, dengan dosis P1 (ekstrak daun katilayu dosis 25 mg/kg BB), P2 (ekstrak daun katilayu dosis 50 mg/kg BB), dan P3 (ekstrak daun katilayu dosis 75 mg/kg BB) dianalisis dengan menggunakan *one-way Anova* dengan keakuratan 95% dan dilanjutkan dengan uji Duncan untuk melihat perbandingan dari setiap dosis yang digunakan.

III.6. Alur Penelitian



Gambar III. Alur Penelitian

BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN

IV. 1. Hasil

IV.1.1 Ekstraksi

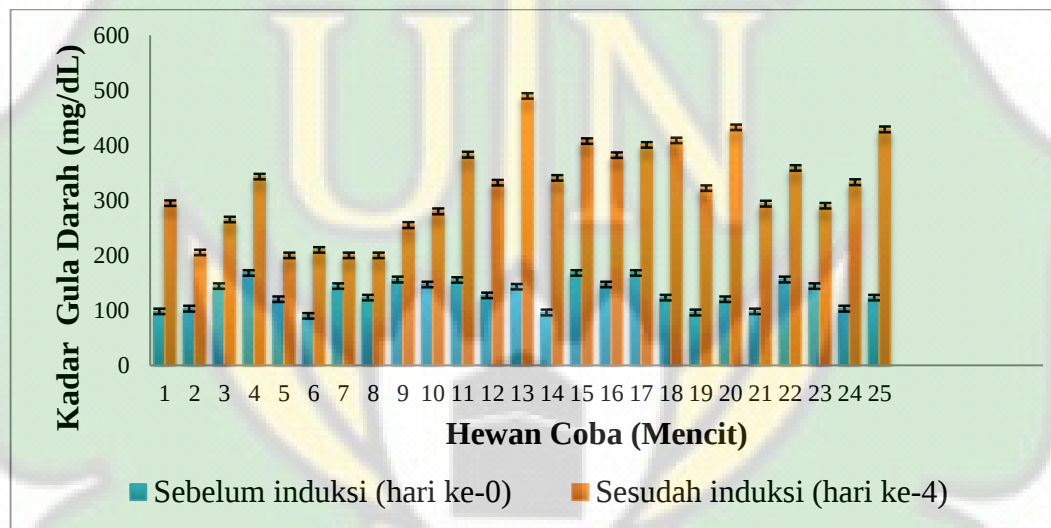
Hasil dari proses pengeringan daun katilayu sebanyak 1500 gram didapatkan berat simplisia sebesar 500 gram. Simplisia daun katilayu kemudian direndam di dalam metanol dan disaring dengan kertas saring sehingga didapatkan ekstrak cair sebesar 280 gram. Selanjutnya, ekstrak cair daun katilayu tersebut diuapkan dengan *rotary evaporator* hingga diperoleh ekstrak kental yaitu sebesar 150 gram. Data dari berat simplisia dan ekstrak kental digunakan untuk menghitung persentase rendemen. Perhitungan rendemen bertujuan untuk mengetahui presentase jumlah bahan yang tersisa dari hasil proses ekstraksi. Perhitungan nilai persentase rendemen dalam penelitian ini merujuk pada penelitian Alfiani (2022) yaitu menggunakan rumus perbandingan berat ekstrak kental (gr) dengan berat simplisia (gr) (Lampiran 5). Dari perhitungan tersebut didapatkan nilai rendemen ekstrak daun katilayu sebesar 30%. Hasil proses ekstraksi daun katilayu dapat dilihat pada Gambar IV.1.



Gambar IV.1. Ekstraksi Daun Katilayu, (A) Simplisia dan (B) Ekstrak Kental Daun Katilayu

IV.1.2. Induksi Diabetes Mellitus

Hasil dari pemeriksaan kadar gula darah dari 25 ekor mencit pada hari ke-0 yang hanya diberikan pakan dan minum menunjukkan bahwa kadar gula darah dalam kondisi normal yaitu < 200 mg/dL. Namun, setelah dilakukan induksi diabetes melitus dengan menggunakan aloksan dosis 150 mg/kg BB pada hari ke-4 diperoleh kadar gula darah mencit mengalami peningkatan > 200 mg/dL. Hasil pengukuran kadar gula darah mencit sebelum dan sesudah induksi diabetes mellitus dapat dilihat pada Gambar IV.2.



Gambar IV.2. Kadar Gula Darah Mencit Setelah Induksi Diabetes Mellitus

Mencit dengan kadar gula darah >200 mg/dL selanjutnya dikelompokkan ke dalam lima kelompok perlakuan yaitu kelompok kontrol positif (K+), kelompok kontrol negatif (K-), perlakuan 1 (P1), perlakuan 2 (P2), dan perlakuan 3 (P3), masing-masing kelompok terdiri dari lima ekor mencit.

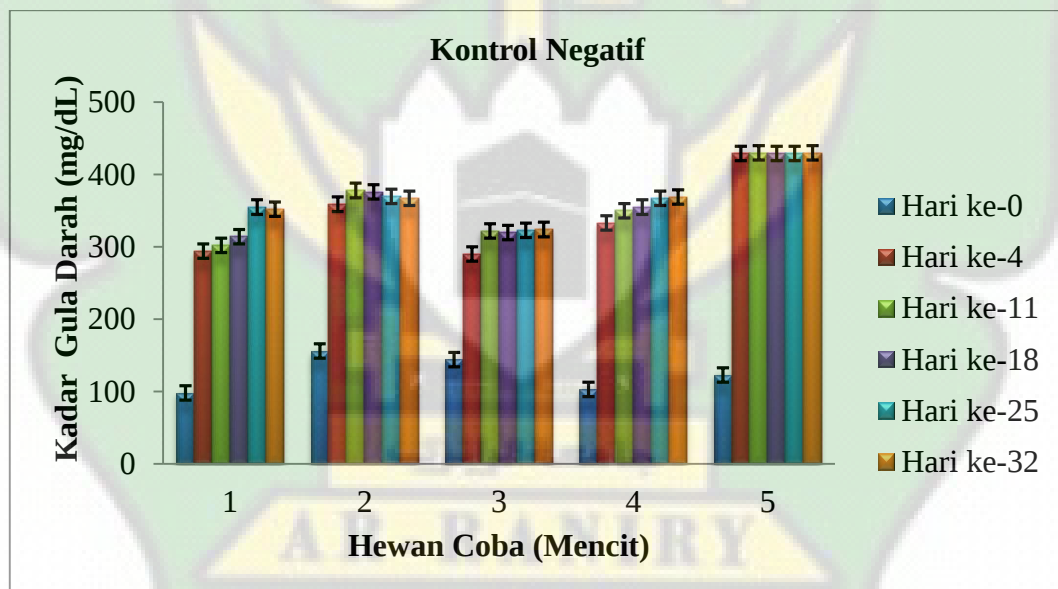
IV.1.3. Pengukuran Kadar Gula Darah Mencit Perlakuan

Mencit diabetik yang telah dikelompokkan ke dalam lima perlakuan, selanjutnya diberikan glibenklamid dan ekstrak daun katilayu selama 2 minggu, dimulai setelah induksi diabetes mellitus dari hari ke-4 hingga hari ke-32. Namun, untuk kelompok mencit diabetik pada kontrol negatif (K-) tidak diberikan

perlakuan apapun. Mencit tersebut digunakan sebagai kelompok pembanding. Mencit diabetik pada kelompok kontrol positif (K+) diberikan glibenklamid dosis 0,65 mg/kg BB, sedangkan mencit pada perlakuan 1 (P1), perlakuan 2 (P2), dan perlakuan 3 (P3) diberikan ekstrak daun katilayu dengan masing-masing dosis yang berbeda yaitu dosis 25 mg/kg BB, 50 mg/kg BB dan 75 mg/kg BB.

IV. 1.3.1. Kadar Gula Darah Mencit Kelompok Kontrol Negatif

Data hasil pengukuran kadar gula darah dari masing-masing mencit di kelompok kontrol negatif selama 32 hari menunjukkan kadar gula darah dengan kisaran nilai sebesar 300 mg/dL hingga 400 mg/dL di hari ke-11, 18, 25, dan hari ke-32. Hasil pemeriksaan kadar gula darah mencit pada perlakuan tersebut menunjukkan bahwa kadar gula darah masih berada dalam kondisi hiperglikemia (Gambar IV.3).

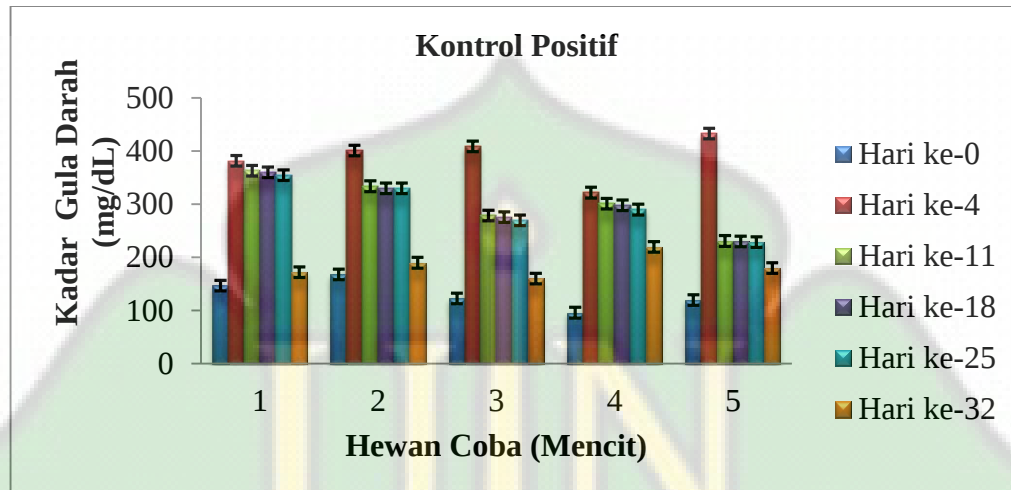


Gambar IV.3. Kadar Gula Darah Masing-masing Mencit pada Kontrol Negatif

IV.1.3.2. Kadar Gula Darah Mencit Kelompok Kontrol Positif

Hasil pengukuran kadar gula darah dari masing-masing mencit pada kelompok kontrol positif selama 32 hari terlihat bahwa di hari ke-4 setelah induksi aloksan kadar gula darah mencit meningkat > 200 mg/dL dan setelah diberikan

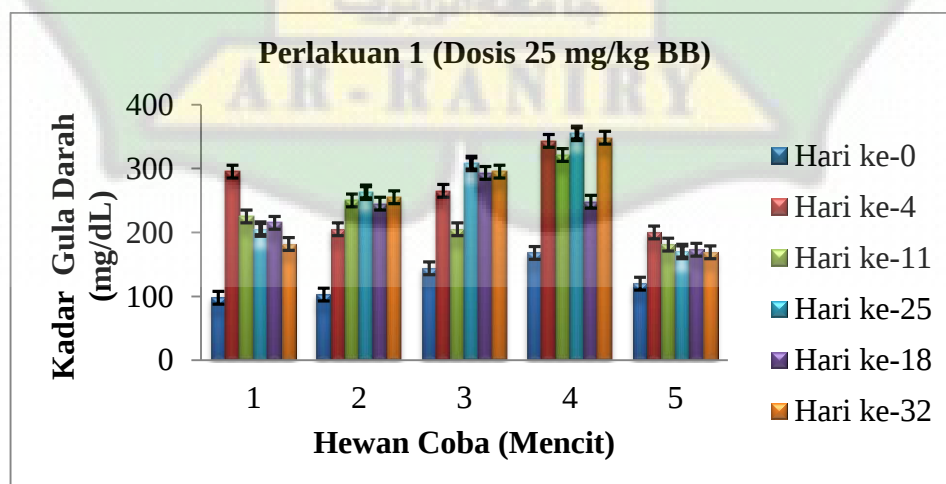
glibenklamid dosis 0,65 mg/kg BB kadar gula darah menurun secara bertahap dari hari ke-11, ke-18, ke-25, dan hari ke-32 (Gambar IV.4).



Gambar IV.4. Kadar Gula Darah Masing-masing Mencit pada Kontrol Positif

IV.1.3.3. Kadar Gula Darah Mencit Kelompok Perlakuan 1

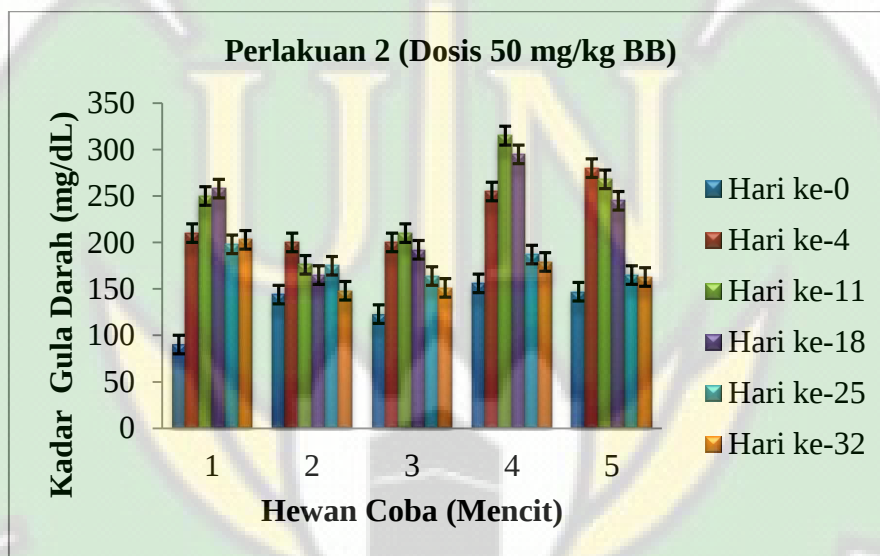
Hasil pemeriksaan kadar gula darah masing-masing mencit selama 32 hari pada perlakuan 1 setelah induksi aloksan di hari ke-4 menunjukkan peningkatan kadar gula darah > 200 mg/dL dan setelah diberikan ekstrak daun katilayu dosis 25 mg/kg BB kadar gula darah mengalami penurunan yang mulai terlihat pada hari ke-11, ke-18, ke-25, hingga hari ke-32 (Gambar IV.5).



Gambar IV.5. Kadar Gula Darah Masing-masing Mencit pada Perlakuan 1

IV.1.3.4. Kadar Gula Darah Mencit Kelompok Perlakuan 2

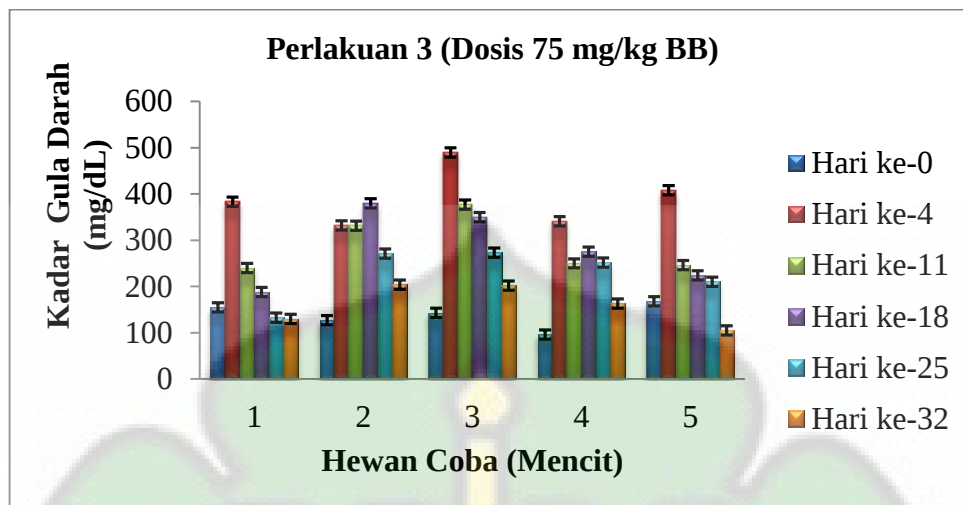
Hasil pengukuran kadar gula darah mencit selama 32 hari pada perlakuan 2 sebelum dan sesudah diberikan ekstrak daun katilayu menunjukkan adanya perbedaan. Hari ke-4 setelah induksi aloksan kadar gula darah mencit meningkat yaitu > 200 mg/dL dan setelah diberikan ekstrak daun katilayu dosis 50 mg/kg BB pada hari ke-11, 18, 25 hingga hari ke-32 terlihat kadar gula darah mencit mengalami penurunan yang berada dalam kondisi normal (Gambar IV.6).



Gambar IV.6. Kadar Gula Darah Masing-masing Mencit pada Perlakuan 2

IV.1.3.5. Kadar Gula Darah Mencit Kelompok Perlakuan 3

Hasil pemeriksaan kadar gula darah dari masing-masing mencit selama 32 hari pada perlakuan 3, setelah diinduksi aloksan di hari ke-4 mencapai > 200 mg/dL dan setelah diberikan ekstrak daun katilayu dosis 75 mg/kg BB kadar gula darah mencit diabetik pada hari ke-11, ke- 18, ke-25 dan hari ke-32 mengalami penurunan. Hari ke-32 terlihat kadar gula darah pada sebagian besar mencit berada dalam kondisi normal (Gambar IV.7).



Gambar IV.7. Kadar Gula Darah Masing-masing Mencit pada Perlakuan 3

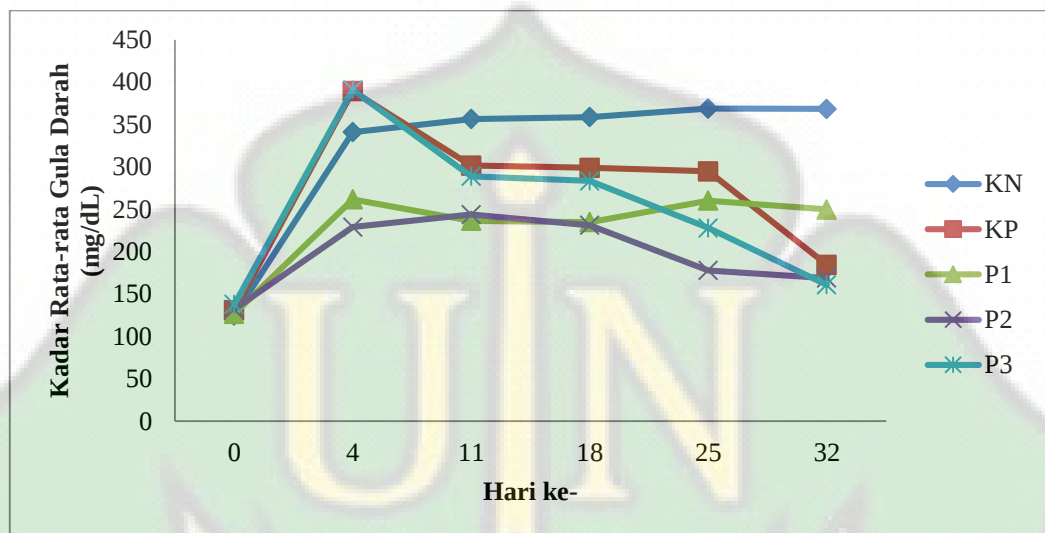
Data dari hasil pengukuran kadar gula darah masing-masing mencit, selanjutnya dihitung nilai rata-ratanya untuk kemudian dilakukan perhitungan nilai persentase penurunan kadar rata-rata gula darah. Kadar rata-rata gula darah mencit diabetik setelah diberikan perlakuan pada hari ke-32 menunjukkan adanya selisih penurunan gula darah. Persentase penurunan kadar rata-rata gula darah tertinggi terdapat pada perlakuan 3 yaitu sebesar 58,85%, diikuti kelompok kontrol positif sebesar 52,65%, perlakuan 2 dengan persentase sebesar 26,29% dan perlakuan 1 yaitu sebesar 4,51% (Tabel VI.1).

Tabel IV.1. Persentase Penurunan Kadar Rata-rata Gula Darah Mencit

Perlakuan	Rata-rata Kadar Gula Darah (mg/dL)		Selisih Penurunan Kadar Gula Darah	Persentase Penurunan (%)
	Hari ke-4	Hari ke-32		
K-	341,0	368,4	-0,08	-8,04
K+	389,4	184,4	0,053	52,65
P1	261,6	249,8	0,05	4,51
P2	229,0	168,8	0,26	26,29
P3	390,8	160,8	0,58	58,85

Keterangan: K (-) = aloksan 150 mg/kg BB, K (+) = aloksan 150 mg/kg BB dan glibenklamid 0,65 mg/kg BB, P1 = aloksan 150 mg/kg BB dan ekstrak daun katilayu dosis 25 mg/kg BB, P2 = aloksan 150 mg/kg BB dan ekstrak daun katilayu dosis 50 mg/kg BB, P3 = aloksan 150 mg/kg BB dan ekstrak daun katilayu dosis 75 mg/kg BB.

Pemberian ekstrak daun katilayu dengan dosis yang berbeda pada mencit menunjukkan kadar rata-rata gula darah yang bervariasi. Hasil perhitungan perbandingan kadar rata-rata gula darah dapat dilihat pada Gambar IV.8.



Gambar IV.8. Grafik Penurunan Kadar Rata-rata Gula Darah pada Lima Perlakuan

Data dari hasil pengukuran kadar rata-rata gula darah pada lima perlakuan dianalisis dengan menggunakan uji Duncan, taraf kepercayaan 5% . Hasil analisis Duncan menunjukkan bahwa kadar rata-rata gula darah pada lima perlakuan berbeda secara signifikan. Hasil analisis tersebut dapat dilihat pada Tabel VI.2.

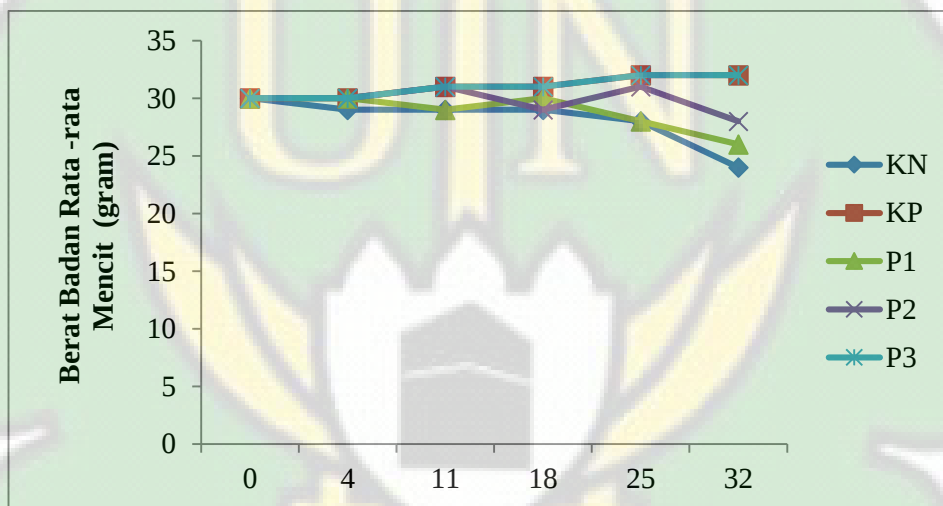
Tabel IV.2. Analisis Hasil Perhitungan Kadar Rata-rata Gula Darah pada Masing-masing Perlakuan

Perlakuan	Kadar Rata-rata Gula Darah (mg/dL)					
	Hari ke-0	Hari ke-4	Hari ke-11	Hari ke-18	Hari ke-25	Hari ke-32
K-	124,8 ^a	341,0 ^{bc}	356,4 ^b	358,8 ^b	283,4 ^c	368,4 ^c
K+	130,8 ^a	389,4 ^c	301,6 ^{ab}	298,8 ^{ab}	294,8 ^b	184,4 ^a
P1	126,6 ^a	261,6 ^{ab}	236,4 ^a	234,8 ^a	260,2 ^b	249,8 ^b
P2	132,0 ^a	229,0 ^a	243,8 ^a	231,0 ^a	177,8 ^a	168,8 ^a
P3	137,8 ^a	390,8 ^c	288,8 ^{ab}	283,4 ^{ab}	227,8 ^{ab}	160,8 ^a

Keterangan: K- = aloksan 150 mg/kg BB, K+ = aloksan 150 mg/kg BB dan glibenklamid 0,65 mg/kg BB, P1 = aloksan 150 mg/kg BB dan ekstrak daun katilayu dosis 25 mg/kg BB, P2 = aloksan 150 mg/kg bb dan ekstrak daun katilayu dosis 50 mg/kg BB, dan P3 = aloksan 150 mg/kg BB dan ekstrak daun katilayu dosis 75 mg/kg BB. Superskrip huruf yang berbeda (a,b, dan c) menunjukkan adanya perbedaan nyata($P<0,05$).

IV.1.4. Berat Badan Mencit

Hasil pengukuran berat badan mencit dari lima perlakuan pada hari ke-0 didapatkan bahwa berat badan rata-rata mencit yaitu sebesar 30 gram. Hari ke-4 setelah induksi diabetes mellitus, berat badan mencit semakin menurun. Berat badan rata-rata mencit pada kelompok kontrol negatif di hari ke-11, 18, 25, dan hari ke-32 adalah sebesar 24 gram. Angka tersebut menunjukkan berat badan yang paling rendah dibandingkan dengan kelompok lainnya. Mencit pada kelompok kontrol positif, perlakuan 1, 2, dan 3 memiliki berat badan rata-rata yang lebih stabil (Gambar IV. 9).



Gambar IV.9. Berat Badan Rata-rata Mencit pada Lima Perlakuan

IV.2. Pembahasan

IV.2.1. Ekstraksi

Hasil rendemen ekstrak daun katilayu pada penelitian ini diperoleh yaitu sebesar 30%. Jumlah rendemen dapat mempengaruhi banyaknya komponen bioaktif yang terkandung di dalam ekstrak (Dewastisari, 2018). Semakin tinggi rendemen ekstrak, maka semakin tinggi kandungan zat dapat ditarik dari pada suatu bahan baku (Budiyanto, 2015). Tinggi rendahnya zat aktif yang terkandung pada ekstrak juga dapat ditentukan oleh jenis pelarut (Julizar *et al.*, 2022). Ekstrak daun katilayu dalam penelitian ini menggunakan pelarut metanol. Pelarut metanol dipilih karena kemampuannya menarik komponen bioaktif yang ada pada ekstrak

sangat kuat sehingga seluruh senyawa metabolit sekunder dari mulai senyawa polar hingga non polar dapat tertarik (Suwendiyanti, 2014). Penelitian yang dilakukan oleh Hassan *et al.*, (2017) terhadap ekstrak metanol daun katilayu membuktikan bahwa ekstrak tersebut mengandung komponen bioaktif yaitu senyawa tanin, alkaloids, saponin, fenolik dan flavonoid. Menurut Kasmawati *et al.*, (2019) kelompok senyawa tersebut bertanggung jawab dalam aktivitas antidiabetik.

Penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Verdiana *et al.*, (2018) menunjukkan bahwa ekstrak kulit buah lemon (*Citrus limon*) yang diekstrak dengan pelarut metanol memiliki nilai persentase sebesar 40,61% dengan senyawa yang teridentifikasi yaitu senyawa fenol, flavonoid, triterpenoid, saponin dan alkaloid. Sementara itu, penelitian yang dilakukan oleh Hasnaeni *et al.*, (2019) terhadap ekstrak metanol batang kayu beta-beta (*Lunasia amara* Blanco) didapatkan hasil persentase rendemen sebesar 2,3% dan komponen bioaktif yang terisolasi dalam ekstrak tersebut adalah sebagian besarnya merupakan senyawa fenol. Menurut Moein & Mahmood (2010) pelarut metanol digunakan untuk ekstraksi suatu tumbuhan karena pelarut metanol mampu melarutkan senyawa fenol yang lebih baik, sehingga kadarnya dalam ekstrak menjadi tinggi. Eskin & Przybylski (2001) melaporkan bahwa metanol merupakan pelarut yang paling baik untuk mengekstrak senyawa fenol. Penelitian Deka *et al.*, (2022) melaporkan bahwa senyawa fenol dapat mencegah penyakit seperti diabetes mellitus melalui kemampuannya sebagai antioksidan. Demikian juga penelitian yang dilakukan oleh Gazali *et al.*, (2019) yang melaporkan bahwa ekstrak metanol daun nipah (*Nypa fruticans* Wurmb) mengandung senyawa bioaktif dari kelompok senyawa fenol yaitu berupa flavonoid, fenolik, dan tanin. Senyawa tersebut diketahui berpotensi sebagai antidiabetes (Manivannan & Johnson, 2020).

IV.2.2. Induksi Diabetes Mellitus

Setelah mencit dilakukan induksi diabetes melitus dengan menggunakan aloksan dosis 150 mg/kg BB, pada hari ke-4 mencit mengalami peningkatan kadar gula darah >200 mg/dL (Gambar IV.2). Hal ini sesuai dengan penelitian

Nurkhasanah (2016) yang melaporkan bahwa kadar gula darah mencit meningkat >200 mg/dL pada hari ke-4 setelah induksi aloksan. Peningkatan kadar gula darah tersebut terjadi karena efek dari aloksan. Aloksan mampu menyebabkan kerusakan pada sel-sel β pankreas (Rohilla dan Ali, 2012). melalui toksisitas radikal bebas (Esmawati, 2015). Toksisitas radikal bebas terbentuk dari radikal superoksida ($^{\bullet}\text{O}_2$) yang menginduksi *hydrogen peroxide* (H_2O_2), kemudian H_2O_2 bereaksi dengan zat besi (Fe^{2+}) yang berada di dalam sel darah akan menjadi radikal hidroksil ($^{\bullet}\text{OH}$) (Ighodaro *et al.*, 2017; Esmawati, 2015). Radikal hidroksil yang dihasilkan di dalam sel tepatnya di bagian DNA (Roy *et al.*, 2001) bertanggung jawab sebagai agen oksidatif yang dapat menyebabkan kerusakan sel β pankreas (Sharma *et al.*, 2013). Radikal hidroksil dalam DNA dapat menimbulkan terjadinya fragmentasi DNA pada sel-sel β pankreas. Hal ini dapat memicu stimulasi enzim *poly ADP-ribose polymerase* (PARP) 1 di dalam sel (Ighodaro *et al.*, 2017; Vieira *et al.*, 2019). Secara normal, enzim tersebut berperan dalam proses perbaikan DNA untuk kelangsungan hidup sel. Mekanisme enzim PARP memperbaiki DNA dilakukan dengan cara menambahkan ADP. Namun, agen radikal dalam jumlah yang besar dapat menyebabkan enzim PARP bekerja terlalu aktif sehingga kerusakan DNA tidak dapat diperbaiki lagi oleh enzim, rantai ADP terlepas dan terjadi kematian sel (apoptosis) (Quiñonero *et al.*, 2019). Sel β pankreas yang mengalami apoptosis dapat mempengaruhi kadar sekresi insulin dalam sel dan berefek terhadap kondisi hiperglikemia atau meningkatnya kadar gula di dalam darah (Kennedy *et al.*, 2022).

IV.2.3. Pengukuran Kadar Gula Darah Mencit Perlakuan

Kadar gula darah masing-masing mencit pada lima perlakuan di hari ke-0 yang hanya diberikan pakan dan minum menunjukkan kadar gula darah mencit dengan kondisi yang normal yaitu sebesar < 175 mg/dL. Hal ini sesuai dengan penelitian Malole & Pramono (1989) yang melaporkan bahwa kadar gula darah mencit normalnya sebesar <175 mg/dL. Demikian juga penelitian Cahyaningrum *et al* (2019) yang menyatakan bahwa dalam keadaan normal, kadar gula darah mencit berkisar antara 62,8 mg/ dL hingga 176 mg/dL. Hal ini membuktikan

bahwa makanan dan minuman yang diberikan pada mencit, tidak dapat meningkatkan kadar gula mencit, karena makanan tersebut tidak mengandung senyawa yang mampu menyebabkan kenaikan kadar gula darah. Menurut Marks *et al.*, (2002) dalam kondisi setelah makan, tubuh mengalami peningkatan kadar gula darah, namun kadar gula darah tersebut akan menurun setelah setara dengan kadar gula darah selama proses perpindahan dari kenyang ke lapar.

Kadar gula darah dari masing-masing mencit di hari ke-4 setelah diinduksi DM pada lima perlakuan mengalami kenaikan gula darah dengan kisaran 200 mg/dL hingga 490 mg/dL (Gambar IV.2). Hal ini menunjukkan bahwa adanya perbedaan kenaikan kadar gula darah dari setiap mencit setelah diberikan aloksan. Aloksan yang masuk ke dalam tubuh mencit akan bekerja secara spesifik untuk merusak sel β pankreas (Medjoub *et al.*, 2013). Sel β pankreas merupakan sel penghasil hormon insulin yang dapat mengatur peningkatan kadar gula darah (Hasanah, 2013). Nilai kadar gula darah mencit diabetik yang bervariasi setelah diinduksi diabetes mellitus terjadi diduga karena kerusakan sel β pankreas yang ditimbulkan oleh aloksan (Lenzen & Panten, 1988) pada setiap mencit berbeda-beda. Salah satu faktor adanya variasi kadar gula darah mencit setelah diinduksi aloksan adalah daya tahan individu mencit terhadap aloksan (Indrawati *et al.*, 2015). Hal ini diperkuat oleh penelitian Hikmah *et al.*, (2016) melaporkan bahwa mencit yang diinduksi aloksan menunjukkan nilai kadar gula darah yang sangat bervariasi. Demikian juga penelitian Cahyaningrum *et al.*, (2019) menyatakan bahwa penginduksian aloksan pada setiap mencit menunjukkan adanya nilai kadar gula darah yang beragam.

IV. 2.3.1. Kadar Gula Darah Mencit Kelompok Kontrol Negatif

Kadar gula darah mencit pada kelompok kontrol negatif pada hari ke-0, 4, 11, 18, 25 dan 32 menunjukkan nilai kadar gula darah yang bervariasi (Gambar IV.3). Perlakuan kontrol negatif yang hanya diberikan aloksan 150 mg/kg BB setelah hari ke-4 memiliki nilai rata-rata gula darah tertinggi dibandingkan dengan perlakuan lainnya (Gambar IV.8). Hasil analisis uji Duncan dengan taraf kepercayaan 5% menunjukkan bahwa pada hari ke-25 dan hari ke-32 kadar rata-rata gula darah pada perlakuan kontrol negatif berbeda secara signifikan dengan

perlakuan lainnya (Gambar IV.2). Hal ini terjadi karena efek dari aloksan. Aloksan sebagai agen diabetogenik memiliki kemampuan yang dapat merusak sel β pankreas (Ighodaro *et al.*, 2017). Aloksan adalah senyawa yang dapat menginduksi diabetes mellitus pada hewan uji. Aloksan yang diinduksi ke dalam tubuh mencit setelah 30 menit akan terjadi respon hipoglikemik yang sifatnya sementara. Selanjutnya, 1-4 jam setelah aloksan diinjeksikan mulai terjadi peningkatan konsentrasi gula di dalam darah. Hal yang bersamaan juga terjadi penurunan konsentrasi insulin darah. Setelah 4-8 jam injeksi aloksan, terjadi kondisi hipoglikemia karena hormon insulin melimpah di dalam plasma akibat pecahnya membran sel β pankreas. Setelah 24-48 jam, sel β pankreas mencit mengalami kerusakan yang permanen. Hal ini ditandai dengan tingginya kadar gula di dalam darah (Rohilla dan Ali, 2012).

Aloksan dapat masuk ke dalam sel β pankreas melalui *glucose transporter* 2 (GLUT2) karena struktur kimianya mirip dengan glukosa (Berraaouan *et al.*, 2015). Aloksan juga dapat menembus seluruh membran sel β pankreas dikarenakan substitusi atom N pada strukturnya. Aloksan masuk ke dalam sel β pankreas akan bereaksi dengan molekul yang terdapat di sekitar sel. Aloksan sebagai agen radikal bebas akan mencari pasangan elektronnya di dalam sel, jika hal ini terjadi terus menerus dalam waktu yang lama di dalam tubuh, sel akan mengalami stress oksidatif dan sel β pankreas menjadi rusak (Ighodaro *et al.*, 2017). Kerusakan sel β pankreas sudah dapat terlihat pada 12-48 jam setelah induksi aloksan (Rohilla dan Ali, 2012). Rusaknya sel β pankreas dapat ditandai dengan penurunan ukuran diameter pulau Langerhans (Dra *et al.*, 2019) dan berkurangnya massa sel β pankreas (Dra *et al.*, 2021). Semakin menurun ukuran diameter pulau langerhans akan semakin berkurang jumlah sel β pankreas karena sebagian besar penyusun pulau Langerhans adalah sel β pankreas (Ridwan *et al.*, 2012). Berkurangnya massa sel β pankreas akan berefek terhadap menurunnya produksi sekresi insulin dan juga peningkatan kadar gula darah (Ibrahim *et al.*, 2023) sehingga hal ini menyebabkan terjadinya penyakit diabetes mellitus (Vieira *et al.*, 2019).

IV. 2.3.2. Kadar Gula Darah Mencit Kelompok Kontrol Positif

Kadar gula darah dari masing-masing mencit pada kelompok kontrol positif terlihat adanya penurunan gula darah secara bertahap dari hari ke-11, ke-18, ke-25, dan hari ke-32 (Gambar IV.4). Penurunan kadar gula darah tersebut terjadi karena mencit diabetik telah diberikan glibenklamid dosis 0,65 mg/kg BB. Kadar rata-rata gula darah pada perlakuan kontrol positif setelah diberikan aloksan 150 mg/kg BB pada hari ke-4 menunjukkan nilai sebesar 389,4 mg/dL dan setelah diberikan glibenklamid 0,65 mg/kg BB pada hari ke-11 menunjukkan kadar gula darah sebesar 301,6 mg/dL, pada hari ke-32 kadar gula darah terus mengalami penurunan mencapai 184,4 mg/dL. Demikian juga hasil statistik uji Duncan dengan taraf kepercayaan 5% menunjukkan bahwa kadar rata-rata gula darah pada perlakuan kontrol positif berbeda nyata dengan kontrol negatif (Tabel IV.2). Persentase penurunan kadar gula darah mencit pada kelompok kontrol positif adalah sebesar 52,65% (Tabel IV.1).

Glibenklamid merupakan obat golongan sulfonilurea generasi kedua yang umumnya digunakan penderita diabetes untuk menurunkan kadar gula darah (Balsells *et al.*, 2015). Penelitian Indrawati *et al.*, (2015) melaporkan bahwa glibenklamid dosis 0,65 mg/kg BB yang diberikan pada mencit diabetik menunjukkan penurunan kadar gula darah secara bertahap yaitu sebesar 355,25 mg/dL, 296,00 mg/dL dan 243,00 mg/dL masing-masing pada hari ke-9, ke-11, dan ke-18. Demikian juga penelitian Hikmah *et al.*, (2016) melaporkan bahwa mencit diabetik yang diberikan glibenklamid 0,65 mg/kg BB menunjukkan penurunan kadar gula darah pada hari ke-15 sebesar 127,4 mg/dL dan pada hari ke-22 sebesar 98 mg/dL.

Mekanisme glibenklamid menurunkan gula darah dilakukan melalui stimulasi reseptor sulfonilurea 1 (SUR1) yang berada di membran sel β pankreas. Stimulasi tersebut menimbulkan penutupan saluran kalium sensitif ATP (K_{ATP}) dan terjadi depolarisasi membran sel sehingga hal ini dapat menyebabkan terbukanya saluran Ca^{2+} , ion Ca^{2+} masuk ke dalam sel dan terjadi kenaikan ion Ca^{2+} intraseluler. Peningkatan ion Ca^{2+} di dalam sel sel β pankreas menimbulkan rangsangan terhadap pelepasan insulin (Irawan *et al.*, 2022). Akibatnya, insulin

keluar dari intraseluler memasuki aliran darah untuk menuju ke organ-organ target. Di hati, insulin membantu meningkatkan pengangkutan glukosa dari darah ke hepatosit, selanjutnya glukosa akan diubah menjadi glikogen, asam lemak, dan trigliserida. Di kerangka otot, insulin memfasilitasi pengambilan glukosa dan asam amino dari aliran darah. Amino asam selanjutnya digunakan untuk sintesis protein fungsional, sedangkan glukosa sebagian besar digunakan dalam glikolisis untuk menghasilkan energi dalam bentuk ATP. Glukosa juga dapat diubah menjadi glikogen yang sebagian besar disimpan sebagai energi. Di jaringan adiposa, insulin merangsang pengambilan asam lemak untuk kemudian diubah menjadi trigliserida dan digunakan sebagai penyimpan energi jangka panjang (Rahman *et al.*, 2021).

IV.2.3.3. Perlakuan Ekstrak Daun Katilayu

Pemberian ekstrak daun katilayu terhadap mencit pada perlakuan 2 (P2) di hari ke-11 dan perlakuan 1 (P1) di hari ke-25 menunjukkan peningkatan kadar gula darah yaitu masing-masing sebesar 243,8 mg/dL dan 260,2 mg/dL (Tabel IV.2). Peningkatan kadar gula darah tersebut terjadi diduga karena mencit mengalami stress akibat pengaruh dari faktor lingkungan dan fisiologis tubuh mencit itu sendiri sehingga menyebabkan terjadinya penyerapan kadar gula yang tinggi. Menurut Saputra *et al.*, (2018) kondisi stress yang dialami oleh mencit dapat mengakibatkan gangguan pada pengontrolan kadar gula darah yang dilakukan oleh hormon sehingga kondisi tubuh akan memproduksi hormon epinefrin dan kortisol yang dapat menyebabkan kadar gula darah mencit meningkat secara otomatis.

Pemberian ekstrak daun katilayu pada mencit perlakuan 3 terlihat adanya penurunan kadar rata-rata gula darah secara bertahap dari hari ke-11, 18, 25 hingga hari ke-32 kadar gula darah menuju normal (Tabel IV.2). Hal ini terjadi kemungkinan disebabkan oleh senyawa metabolit sekunder yang terkandung pada ekstrak etanol daun katilayu. Hassan *et al.*, (2017) dalam penelitiannya membuktikan bahwa daun katilayu mengandung senyawa tanin, alkaloids, saponin, fenolik dan flavonoid. Menurut Kasmawati *et al.*, (2019) senyawa flavonoid memiliki kemampuan menurunkan glukosa darah melalui peningkatan

insulin (Khedher *et al.*, 2018). Menurut Wang *et al.*, (2018) senyawa flavonoid dari kelompok flavone pada struktur cincin C (C2, C3) dan cincin B (C4) dapat menstimulasikan hormon peptida *glucagon like peptide-1* (GLP-1) yang terdapat pada saluran pencernaan pankreas. Aktivasi GLP-1 tersebut akan menimbulkan fosforilasi *phosphoinositide 3-kinase* (PI3K) dan protein kinase B (PKB) (Campbell & Drucker, 2013). Fosforilasi PI3K dan PKB oleh GLP-1 akan berefek terhadap pelepasan sekresi insulin di kelenjar pankreas (Soares *et al.*, 2017). Fosforilasi PKB juga berpengaruh pada peningkatan ekspresi gen *pancreas duodenum homeobox-1* (PDX-1) (Doyle & Egan, 2007). Guney *et al* (2020) menyebutkan bahwa gen PDX-1 berperan untuk mengatur peningkatan regenerasi sel pankreas. Menurut Firdous *et al.*, (2009) meningkatnya regenerasi sel pankreas dapat menambah jumlah sekresi insulin di pankreas sehingga kadar gula di dalam darah menurun.

Aktivitas hipoglikemia oleh senyawa flavonoid dapat dilakukan melalui perannya sebagai antioksidan yang mampu menstabilkan radikal bebas. Kestabilan ini terjadi saat gugus hidroksil yang terdapat pada flavonoid mendonorkan elektronnya sehingga radikal bebas menjadi lebih stabil (Spiegel *et al.*, 2020). Reaksi tersebut dapat memberikan efek terhadap perbaikan sel β pankreas yang rusak akibat radikal bebas (Adiba *et al.*, 2021) sehingga hal ini dapat menyebabkan penurunan kadar gula darah (Dira *et al.*, 2021).

Senyawa tanin menurunkan gula darah dilakukan melalui mekanisme penyerapan gula pada sel hepatosit dan sel myoblast (Sheikh *et al.*, 2019). Penyerapan tersebut terjadi saat senyawa tanin dengan struktur fenolnya menstimulasi *insulin receptor substrat-1* (IRS-1) (Lee *et al.*, 2022). Stimulasi IRS-1 di otot rangka dan sel hati yang dapat menyebabkan translokasi *glucose transporter 4* (GLUT4) ke membran sel sehingga terjadinya peningkatan serapan glukosa di sel hati dan sel otot rangka (Hu *et al.*, 2014). Senyawa tanin juga dapat menunda penyerapan gula di usus melalui peranannya sebagai inhibitor enzim α -glukosidase (Sheikh *et al.*, 2019). Enzim α -glukosidase merupakan enzim yang ada pada membran sel epitel di dinding usus halus. Enzim tersebut berperan untuk memecah karbohidrat menjadi gula. Gula yang diserap oleh dinding usus halus

menyebabkan terjadinya peningkatan kadar gula darah (Arsiningtyas, 2015). Dengan adanya inhibitor α -glukosidase, penyerapan gula di usus halus akan tertunda sehingga menimbulkan efek terhadap penurunan kadar gula di dalam darah (Sheikh *et al.*, 2019).

Mekanisme senyawa tanin sebagai inhibitor enzim α -glukosidase dilakukan pada struktur cincin fenol yang terdapat pada senyawa tersebut (Srisongkram *et al.*, 2022). Penghambatan enzim α -glukosidase oleh senyawa tanin dilakukan secara non kompetitif. Senyawa tanin akan bersaing dengan substrat untuk menempati sisi selain sisi aktif enzim α -glukosidase (Nurcholis *et al.*, 2014). Interaksi tersebut menyebabkan serapan gula di usus halus tertunda (Darmawi *et al.*, 2015). Selain senyawa tanin, senyawa saponin juga berperan sebagai inhibitor enzim α -glukosidase (Nabil *et al.*, 2019). Peranan tersebut dilakukan secara non kompetitif (Nafiu & Ashafa, 2017). Gugus aglikon yang terdapat pada struktur senyawa saponin (Su *et al.*, 2022) akan berikatan dengan sisi selain sisi aktif enzim α -glukosidase. Ikatan tersebut menyebabkan bentuk enzim α -glukosidase akan berubah. Hal ini menyebabkan substrat dari enzim tersebut sulit untuk berikatan dengan sisi aktif enzim α -glukosidase (Sinulingga *et al.*, 2020) sehingga akan berefek terhadap tertundanya serapan gula di dinding usus halus (Nabil *et al.*, 2019). Dengan tertundanya penyerapan gula di usus halus, maka gula di dalam darah akan mengalami penurunan.

Senyawa saponin juga mampu menyerap gula yang berlebihan di dalam darah dengan cara membawa gula yang ada di dalam darah untuk diserap menuju sel otot dan sel adiposa. Mekanisme serapan tersebut terjadi melalui peningkatan jalur *adenosine 5' monophosphate-activated protein kinase* (AMPK) di sel otot dan sel adiposa. Teraktivasinya AMPK menyebabkan terjadinya translokasi GLUT4 ke membran sel sehingga gula di dalam darah dapat diserap ke sel otot dan sel adiposa (Tan *et al.*, 2008).

Persentase (%) dari masing-masing perlakuan (P1, P2 dan P3) setelah diberikan ekstrak etanol daun katilayu dengan tiga dosis yang berbeda menunjukkan nilai kadar rata-rata gula darah dengan penurunan tertinggi terdapat pada P3 sebesar 58,85% (Tabel IV.1). Hasil tersebut membuktikan bahwa ekstrak

etanol daun katilayu dosis 75 mg/kg BB (P3) merupakan dosis yang optimum dalam menurunkan kadar gula darah mencit jantan diabetik dibandingkan dosis 25 mg/kg BB (P1) dan dosis 50 mg/kg BB (P2). Hal ini terjadi kemungkinan karena ekstrak etanol daun katilayu dosis 25 mg/kg BB (P1) dan 50 mg/kg BB (P2) masih berada dalam konsentrasi yang rendah untuk memperbaiki kinerja sel β pankreas sehingga penurunan kadar gula darah belum mencapai maksimal. Hal ini sesuai dengan penelitian Nasution (2015) yang melaporkan bahwa dosis yang optimal dapat memberikan efek yang maksimal. Oleh karena itu, dalam penelitian ini dosis optimal yang memberikan efek menurunkan gula darah adalah dosis 75 mg/kg BB.

Beberapa penelitian telah dilakukan terhadap tumbuhan lainnya dari Famili Sapindaceae yang berpotensi menurunkan kadar gula darah yaitu penelitian Rahmawati *et al* (2016) yang melaporkan bahwa ekstrak kulit batang matoa (*Pometia pinnata*) dosis 300 mg/200g diberikan pada tikus diabetik menunjukkan adanya aktivitas hipoglikemia. Aktivitas tersebut terjadi karena ekstrak kulit batang matoa mengandung senyawa flavonoid, tanin dan saponin. Demikian juga penelitian Afika (2015) yang membuktikan bahwa ekstrak etanol biji rambutan (*Nephelium lappaceum* L) mengandung polifenol yang memiliki kemampuan menurunkan kadar gula darah mencit dengan dosis optimum yaitu 23,4 mg/kg BB.

2.4. Pengaruh Perlakuan terhadap Berat Badan Mencit

Mencit pada perlakuan kontrol negatif mengalami penurunan berat badan (Gambar IV. 9). Hal ini disebabkan karena mencit dalam kondisi hiperglikemia efek dari aloksan. Menurut Khuria *et al.*, (2019) aloksan dapat mengakibatkan hiperglikemia yang berefek terhadap penurunan bobot badan mencit. Menurunnya bobot badan mencit setelah induksi aloksan dikarenakan aloksan sebagai agen radikal bebas dapat menyebabkan stress pada tubuh mencit. Menurut Pizzino *et al.*, (2017) radikal bebas dapat memunculkan stress pada tubuh melalui mekanisme pembentukan spesies oksigen reaktif (ROS) intraseluler yang dapat menyebabkan kerusakan DNA sehingga sel-sel di dalam tubuh mengalami

apoptosis sel (kematian sel) yang berlebihan. Apoptosis sel secara berlebihan di dalam tubuh mengakibatkan tubuh menjadi stress. Hal ini akan berefek terhadap asupan makanan yang tidak seimbang (Suryowati, 2015). Stres dapat mempengaruhi pola makan dimana mencit yang dalam keadaan stres dapat menurunkan konsumsi pakan yang berbanding lurus dengan penurunan bobot badan (Santoso & Pramadi, 2006). Penelitian Solikhah *et al.*, (2021) melaporkan bahwa penurunan berat badan pada mencit diabetik diduga juga karena kurangnya insulin. Glukosa menyediakan sumber energi yang sangat rendah di dalam tubuh dan tubuh mengambil energi dari jaringan lemak maupun jaringan otot sehingga hal ini dapat menyebabkan penurunan berat badan. Penelitian lainnya terkait penurunan berat badan mencit diabetik telah dilakukan oleh Gao *et al.*, (2007) melaporkan bahwa injeksi aloksan pada mencit menimbulkan gejala karakteristik diabetes melitus seperti hiperglikemia, penurunan insulin dan penurunan berat badan. Gomes *et al.*, (2019) menambahkan bahwa penurunan berat badan merupakan salah satu gejala penyakit diabetes mellitus.

Hasil dari pemeriksaan berat badan rata-rata mencit diabetik setelah diberikan ekstrak daun katilayu (P1, P2 dan P3) menunjukkan bahwa ekstrak tersebut mampu menormalkan berat badan mencit (Gambar IV. 9). Hal ini diduga karena efek dari senyawa metabolit sekunder yang terkandung dalam ekstrak daun katilayu. Beberapa penelitian telah membuktikan bahwa penurunan berat badan terjadi diduga karena senyawa metabolit sekunder. Penelitian yang dilakukan oleh Solikhah *et al.*, (2021) yang melaporkan bahwa ekstrak daun *Muntingia calabura* L mengandung zat antioksidan berupa senyawa flavonoid dan saponin yang dapat menormalkan berat badan melalui peranannya dalam menangkal radikal bebas yang dapat memunculkan stress di tubuh dan berefek terhadap penurunan berat badan. Dengan adanya senyawa antioksidan, stress dapat diatasi dan berat badan menjadi normal kembali. Sementara itu, menurut Khuria *et al.*, (2019) senyawa antioksidan seperti flavonoid dan tanin mampu menstimulasi aktivitas enzim superoxide dismutase (SOD) yang berefek terhadap penurunan berat badan. Demikian juga penelitian Moniruzzaman *et al.*, (2012) yang melaporkan bahwa ekstrak kulit lidah buaya mengandung senyawa antioksidan. Susanti *et al.*, (2021)

dalam penelitiannya terhadap ekstrak kulit lidah buaya membuktikan bahwa ekstrak tersebut mampu meningkatkan kadar enzim SOD mencit diabetik. Enzim SOD merupakan enzim yang berada di dalam sel tepatnya pada bagian mitokondria dan sitosol. Enzim SOD akan memerangkap anion superoksida (O_2^*) sehingga tidak terbentuknya hidrogen peroksida (H_2O_2) dan radikal hidroksil (OH^*) (Szaleczky *et al.*, 1999; Szkuldelski, 2001). Oleh karena itu, dengan adanya senyawa antioksidan seperti flavonoid dan tanin, stress oksidatif di dalam sel dapat diperbaiki sehingga berpengaruh terhadap penurunan stress di dalam tubuh. Dengan demikian, menurunnya stress di dalam tubuh, dapat menimbulkan peningkatan asupan makan (Ulrich-Lai *et al.*, 2015) sehingga berat badan mencit menjadi normal (Solikhah *et al.*, 2021).



BAB V PENUTUP

V.1. Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian yang telah dilakukan, maka dapat disimpulkan:

1. Ekstrak etanol daun katilayu berpengaruh terhadap penurunan kadar gula darah mencit jantan diabetik.
2. Ekstrak etanol daun katilayu dosis 75 mg/kg BB (P3) merupakan dosis yang optimum untuk menurunkan kadar gula darah mencit jantan diabetik dengan nilai persentase penurunan sebesar 58,85% dibandingkan dosis 25 mg/kg BB (P1) sebesar 4,51%, dan dosis 50 mg/kg BB (P2) yaitu sebesar 26,29%.

V.2. Saran

Berdasarkan kesimpulan yang didapatkan, maka dapat disarankan :

1. Melakukan penelitian lebih lanjut untuk mengetahui jumlah kadar senyawa metabolit sekunder yang terkandung dalam ekstrak etanol daun katilayu.
2. Melakukan penelitian lebih lanjut mengenai kadar insulin.
3. Melakukan penelitian lebih lanjut dengan melakukan pemeriksaan sayatan histologi pankreas.

DAFTAR PUSTAKA

- Abdelkader, A., Hunt, B., Hartley, C. P., Panarelli, N. C., & Giorgadze, T. (2020). Cystic Lesions of the Pankreas: Differential Diagnosis and Cytologic-Histologic Correlation. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*, 144 (1), 47-61. ISSN: 1543-2165.
- Adiba, H. M. P., Arifullah, M., Nazahatul, A. A., Sirikitputtisak, T., Klaiklay, S., Chumkaew, P., Chewchanwuttiwong, S., Norhazlini, M. Z., & Zulhazman, H. (2021). Total Phenolic Content and Antioxidant Activity of Limestone Endemic Araceae Species, *Alocasia farisii*. *Earth and Environmental Science*, 842, 1-6. ISSN: 2549-5631.
- Afika, M., Sastramihardja, H. S., & Indriyanti, R. A. (2015). Ekstrak Etanol Biji Rambutan (*Nephelium lappaceum* L) dalam Menurunkan Kadar Glukosa Darah Puasa Mencit Model Diabetes. *Prosiding Pendidikan Dokter*. ISSN: 2460-657X.
- Agus, R. P. (2019). Mekanisme Resistensi Insulin Terkait Obesitas. *Jurnal Ilmiah Kesehatan Sandi Husada*, 8 (2), 354-358. ISSN: 2654-4563.
- Aini, Q. (2019). Analisis Ekstrak Daun Kelor (*Moringa oleifera*) pada Pengobatan Diabetes Mellitus. *Syiah Kuala University Press*. ISBN: 978-623-7086-38-3.
- Airaodion, A. I., Ogbuagu, E. O., Ekenjoku, J. A., Ogbuagu, U., & Okoroukwu, V. N. (2019). Antidiabetic Effect of Ethanolic Extract of *Carica papaya* Leaves in Alloxan-Induced Diabetic Rats. *American Journal of Biomedical Science & Research*, 5 (3), 227-234. ISSN: 2642-1747.
- Alfiani, L. A. (2022). Uji Aktivitas Penghambatan Enzim α -Amilase oleh Ekstrak Herba Ciplukan (*Physalis angulate* L) Secara in Vitro. *Jurnal Ilmiah Wahana Pendidikan*, 8, 335-346. ISSN: 2089-5364.
- Anas, Y., Rositasati, R., Fitriani, M. R., & Suharjono, S. (2015). Pengembangan Model Hewan Percobaan Tikus Diabetes Mellitus Tipe 2 Karena Resistensi Insulin yang Diinduksi dengan Human Insulin Jangka Panjang. *Jurnal Ilmu Farmasi dan Farmasi Klinik*, 12 (2). ISSN: 2716-3814.

- Ardiani, Permatasari, & Sugiatmi, S. (2021). Obesitas, Pola Diet, dan Aktivitas Fisik dalam Penanganan Diabetes Melitus pada Masa Pandemi Covid-19. *Muhammadiyah Journal of Nutrition and Food Science (MJNF)*, 2 (1), 1-12. ISSN: 2722 2942.
- Ariesta, I., Listyaningsih, E., Sholikah, T. A., & Tyas, F. N. I. (2020). Effect of Tapak Liman (*Elephantopus scaber* L.) Plant Extract on Heart Histopathology of Diabetes Mellitus Rat (*Rattus novergicus*) Model. *Metabolism Clinical and Experimental*, 104. <http://dx.doi.org/10.1016/j.metabol.2019.12.020>. Diakses 7 Desember 2022
- Arsiningtyas, I. S. (2015). Search for α -Glucosidase Inhibitors from Indonesian Indigenous Plants. Hokkaido University, Jepang. https://eprints.lib.hokudai.ac.jp/dspace/bitstream/2115/62262/1/Ines_Septi_Arsiningtyas.pdf. Diakses 1 Juni 2023.
- Arwanda, M. R., Rafidah, S., & Khasanah, U. (2019) Aktivitas Insulin terhadap Metabolisme Karbohidrat pada Penderita Diabetes Melitus (Insulin Activity for Carbohydrate Metabolism in Diabetic Mellitus). *Welcome Speech from Committee and Head of Chemistry*, 25. ISSN: 2541-108X.
- Awang, N. A., Ali, A. M., & Mat, N. (2018). Alternative Medicine from Edible Bitter Plants of Besut, Malaysia. *Journal of Agrobiotechnology*, 9 (2), 80-91. ISSN: 2180-1983.
- Balsells, M., Patterson, A. G., Solà, I., Roqué, M., Gich, I., & Corcoy, R. (2015). Glibenclamide, Metformin, and Insulin for the Treatment of Gestational Diabetes: a Systematic Review and Meta-analysis. *British medical journal (BMJ)*, 350. ISSN 0959-8138.
- Baynest, H.W. (2015) Classification, Pathophysiology, Diagnosis and Management of Diabetes Mellitus. *Journal Diabetes Metabolism*, 6, 541. ISSN: 2155-6156.
- Berraaouan, A., Abderrahim, Z., Hassane, M., Abdelkhaleq, L., Mohammed, A., and Mohamed, B. (2015). Evaluation of Protective Effect of Cactus Pear Seed Oil (*Opuntia ficus-indica* L. Mill.) Against Alloxan Induced Diabetes

- in Mice. *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine*, 8, 532-537. ISSN: 1995-7645.
- Budiyanto, A. (2015). Potensi Antioksidan, Inhibitor Tirosinase, dan Nilai Toksisitas dari Beberapa Spesies Tanaman Mangrove di Indonesia. Bogor: Intitute Pertanian Bogor. <http://repository.ipb.ac.id/handle/123456789/749>. Diakses 27 Juni 2023.
- Cahyaningrum, P. L., Yuliari, S.A. M., and Suta, I, B. P. (2019). Antidiabetic Activity Test Using Amla Fruit (*Phyllanthus emblica* L) Extract In Alloxan-Induced Balb/C Mice. *Journal of Vocational Health Studies*,3, 53–58. ISSN: 2580–7161.
- Campbell, J. E., & Drucker, D. J. (2013). Pharmacology, Physiology, and Mechanisms of Incretin Hormone Action. *Cell Metabolism*, 17, 819– 837. ISSN: 1550-4131.
- Darmawi, A. R., Saleh, C., & Kartika, R. (2015). Aktivitas Antihiperglikemik dari Ekstrak Etanol dan n-Heksana Daun Kembang Bulan [*Tithonia diversifolia* A.Gray] pada Tikus Putih Jantan. *Jurnal Kimia Mulawarman*, 12 (2). ISSN: 1693-5616.
- Dewatisari, W. F., Rumiyantri, L., & Rakhmawati, I. (2018). Rendemen dan Skrining Fitokimia pada Ekstrak Daun *Sansevieria* sp. *Jurnal Penelitian Pertanian Terapan*, 17 (3), 197-202. ISSN: 2047-1781.
- Deka, H., Choudhury, A., and Dey, B. K. (2022). An Overview on Plant Derived Phenolic Compounds and Their Role in Treatment and Management of Diabetes. *Journal of Pharmacopuncture*, 25 (3): 199-208. ISSN: 2234-6856.
- Dira, M. A., Puspitasari, L. (2021). Penurunan Glukosa Darah dan Peningkatan Jumlah Sel Beta Pankreas dengan Pemberian Ekstrak Etanol *Pleurotus ostreatus*. *Media Farmasi*, 17 (2), 133-136. ISSN: 0216-2083.
- Doyle, M. E., & Egan, J. M. (2007). Mechanisms of Action of GLP-1 in the Pancreas. *Pharmacol Therapeutics*, 3, 546–593. ISSN: 0163-7258.

- Emilda, E. (2018). Efek Senyawa Bioaktif Kayu Manis (*Cinnamomum burmannii* Nees Ex. Bl.) terhadap Diabetes Melitus: Kajian Pustaka. *Jurnal Fitofarmaka Indonesia*, 5 (1), 246-252. ISSN: 2356-0398.
- Eskin, N. A. M., & Przybylski, R.. (2001). *Antioxidants and Shelf Life of Foods*. Florida: CRC Press LLC. [https://www.researchgate.net/ publication](https://www.researchgate.net/publication). Diakses 2 Juli 2023. ISBN: 9781498764551.
- Esmawati, E. (2015). Pengaruh Ekstrak Daun Sirsak (*Annona murica* L.) terhadap Kadar Glukosa Darah dan Histologi Pankreas Tikus (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi Aloksan (Tesis). Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim, Malang. <http://etheses.uin-malang.ac.id/446/>. Diakses 2 Juli 2023.
- Firdous, M., Koneri, R., Sarvaraidu, C. H., & Shubhapriya, K. H. (2009). NIDDM Antidiabetic Activity of Saponins of *Momordica cymbalaria* in Streptozotocin-Nicotinamide NIDDM Mice. *Journal of Clinical and Diagnosis Research*, 3, 1460-1465. ISSN: 0973-709X.
- Gao, D., Li1, Q., Liu, Z., Lil, Y., Liu, Z., Fan, F., Han, Z., & Li1, J. (2007). Effects of *Lycium barbarum* L. Root Bark Extract on Alloxan-Induced Diabetic Mice. *Therapy*, 4 (5), 547–553. ISSN: 1475-0708.
- [GBIF] The Global Biodiversity Information Facility. (2022). Naturalis Biodiversity Center (NL)-Botany. Naturalis Biodiversity Center. Occurrence Dataset <https://doi.org/10.15468/ib5ypt> accessed via GBIF.org on 2022-12-08. [https://www.gbif.org/occurrence/ 2513092938](https://www.gbif.org/occurrence/2513092938). Diakses 15 Juli 2022.
- Gazali, M., Nufus, H., Nurjanah, & Zuriat. (2019). Eksplorasi Senyawa Bioaktif Ekstrak Daun Nipah (*Nypa fruticans* Wurmb) Asal Pesisir Aceh Barat sebagai Antioksidan. *Jurnal Pengolahan Hasil Perikanan Indonesia*, 22 (1). ISSN: 2354-886X.
- Gomes, M. B., Rathmann, W., Charbonnel, B., Khunti, K., Kosiborod, M., and Nicolucci, A. (2019). Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus Worldwide: Baseline Patient Characteristics in The Global DISCOVER study. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 151, 20-32. ISSN: 1872-8227.

- Guney, M. A., & Lorberbaum, D. S. (2020). Pancreatic β Cell Regeneration: to β or not to β . *Current Opinion in Physiology*, 14, 13-20. ISSN: 3286-4533.
- Handoyo, M. B. (2018). *Uji Aktivitas Antidiabetes Ekstrak Etanol Daun Mindi (Melia azedarach L.) pada Mencit dengan Metode Induksi Aloksan. Skripsi.* Fakultas Farmasi, Universitas Jember. <https://repository.unej.ac.id>. Diakses 19 Juli 2023.
- Hasan, M., Hossain, A., Shamim, A., and Rahman, M. (2017). Phytochemical And Pharmacological Evaluation of Ethanolic Extract of *Lepisanthes rubiginosa* L. leaves. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 17, 496. ISSN: 1472-6882..
- Hasanah, U. (2013). Insulin Sebagai Pengatur Kadar Gula Darah. *Jurnal Keluarga Sehat Sejahtera*, 11 (22), 42 – 49. ISSN : 1693 – 1157.
- Hasnaeni, Wisdawati, and Usman, S. (2019). Pengaruh Metode Ekstraksi terhadap Rendemen dan Kadar Fenolik Ekstrak Tanaman Kayu Beta-Beta (*Lunasia amara* Blanco). *Jurnal Farmasi Galenika*, 5 (2), 175 – 182. ISSN: 2442-8744.
- Herlina, N. (2020). Inventarisasi Jenis Tumbuhan Berkhasiat Obat di Zona Rehabilitasi Blok Pasir Batang Taman Nasional Gunung Ciremai. *Prosiding*, 9 (1). <http://jurnal.lppm.unsoed.ac.id/ojs/index.php/Prosiding/article/viewFile/1008/865>. Diakses 3 Agustus 2022.
- Hikmah, N., Yuliet, and Khaerati, K. (2016). Pengaruh Pemberian Ekstrak Daun Salam (*Syzygium polyanthum* Wight.) terhadap Glibenklamid dalam Menurunkan Kadar Glukosa Darah Mencit (*Mus musculus*) yang Diinduksi Aloksan *Journal of Pharmacy*, 2 (1), 24 – 30. ISSN : 2442-8744.
- Hu, X., Wang, S., Xu, J., Wang, D. B., Chen, Y., & Yang, G. Z. (2014). Triterpenoid Saponins from *Stauntonia chinensis* Ameliorate Insulin Resistance via the AMP-Activated Protein Kinase and IR/IRS-1/PI3K/Akt Pathways in Insulin-Resistant HepG2 Cells. *International Journal of Molecular Sciences*, 15, 10446-10458. ISSN: 1422-0067.

- Husna, F., Suyatna, F. D., Arozal, W., & Purwaningsih, E. H. (2019). Model Hewan Coba pada Penelitian Diabetes. *Pharmaceutical Sciences and Research*, 6 (3). ISSN: 2477-0612.
- Ibrahim, R. M., Abdelhafez, H. M., EL-Shamy, S. E., Eid, F. A., & Mashaa, A. (2023). *Arabic Gum Ameliorates* Systemic Modulation in Alloxan Monohydrate-Induced Diabetic Rats. *Scientific Reports*, 13. ISSN: 2045-2322.
- IDF Diabetes Atlas. (2021). www.diabetesatlas.org. Diakses 9 Oktober 2022.
- Ighodaro, O. M., Adeosun, A. M., & Akinloye, O. A. (2017). Alloxan-Induced Diabetes, A Common Model for Evaluating The Glycemic-Control Potential of Therapeutic Compounds and Plants Extracts in Experimental Studies. *Journal Medicina*, 53, 365-374. ISSN: 1648-9144.
- Indrawati, S., Yuliet, & Ihwan. (2015). Efek Antidiabetes Ekstrak Air Kulit Buah Pisang Ambon (*Musa paradisiaca* L.) terhadap Mencit (*Mus musculus*) Model Hiperglikemia. *Journal of Pharmacy*, 2 (1), 133 – 140. ISSN: 2442-8744.
- Irawan, D. A. H., Ryandha, M. G., Nibullah, S. G., Windari, W., Abbas, Z. A., Rahmawati, N. D., Mulki, M. A., & Malau, J. (2022). Review: Mekanisme Molekuler Obat Glibenklamid (Obat Anti Diabetes Tipe-2) sebagai Target Aksi Obat Kanal Ion Kalium. *Jurnal Pendidikan dan Konseling*, 4, 9463-9474. ISSN: 2685-9351.
- Islam, A. R., Das, S. K., Alam, M. F., & Rahman, A. H. M. M. (2019). Documentation of Wild Edible Minor Fruits Used by The Local People of Barishal, Bangladesh with Emphasis on Traditional Medicinal Values. *Journal of Bio-Science*, 27, 69-81. ISSN: 1023-8654.
- Jumain, J., Asmawati, A., Farid, F. T., & Riskah, R. (2019). Efek Sari Buah Kersen (*Muntingia calabura* L.) terhadap Penurunan Kadar Gula Darah Mencit (*Mus musculus*). *Media Farmasi*, 15 (2), 156-162. ISSN: 2622-0962.
- Julizar, Warsidah, Nurdiansyah, S. I., Sofiana, M. S. J., and Safitri, I. (2022). Aktivitas Antioksidan Ekstrak *Turbinaria* sp. dengan Menggunakan Tiga Pelarut yang Berbeda. *Jurnal Oseanologia*, 1 (3), 84-89. ISSN: 2831-7771.

- Kasmawati, H., Ruslin, Ihsan, S., Hasnawati, Suryani, Pertama, B. A., & Farida, S. A. (2019). Antidiabetic Activity of Ethanol Extract of Soni Leaves (*Dillenia celebica* Hoogland.) on Blood Glucose Levels and Pancreatic Histology of Male Wistar Rats Glucose-Induced. *Indo American Journal of Pharmaceutical Sciences*, 6, 13649-13659. ISSN: 2349-7750.
- Kementerian Kesehatan RI; *Penyakit, Pengendalian; Lingkungan, Penyehatan. Petunjuk Teknis Pengukuran Faktor Risiko Diabetes Melitus*. 2015. <https://perpus.poltekkesjkt2.ac.id/> &id. Diakses 1 Juni 2023.
- Kemenkes RI. (2014). Infodatin, Situasi dan Analisis Diabetes. *Pusat Data dan Informasi Kemenkes*. <https://www.kemkes.go.id/article/view/15021800007/situasi-dan-analisis-diabetes.html>. Diakses 29 Maret 2022.
- Kemenkes RI. (2019). Infodatin, Tanda dan Gejala Diabetes - Direktorat P2PTM. *Pusat Data dan Informasi Kemenkes*. <https://p2ptm.kemkes.go.id/tag/tanda-dan-gejala-diabetes>. Diakses 20 Oktober 2022.
- Kennedy, M. L., Arrúa, W., Taboada, T., Ibarrola, D. A., Bublitiz, M. A. C. (2022). Effect of *Prosopis ruscifolia* on Incretin and Insulin Secretion in Alloxan-Induced Hyperglycemic Rats. *Journal Vitae School of Pharmaceutical and Food Sciences*, 29 (1). ISSN: 2145-2660
- Khairun, & Desty (2018). Efektivitas Kulit Batang Bakau Minyak (*Rhizophora apiculata*) sebagai Antioksidan. *Jurnal Agromedicine*, 5 (1), 412-417. ISSN 0216-1877.
- Khedher, M. R. B., Hammami, M., Arch, J. R. S., Hislop, D. C., Eze, D., Wargent, E. T., Kępczyńska, M. A., & Zaibi, M. S. (2018). Preventive Effects of *Salvia officinalis* Leaf Extract on Insulin Resistance and Inflammation in a Model of High Fat Dietinduced Obesity in Mice That Responds to Rosiglitazone. *Peer Journal*, 9, 14-22. ISSN: 2167-8359.
- Khuria, I. M., As'ari, H., Kurnia, T. I. D., and Nurchayati, N. (2019). Pengaruh Senyawa Antihiperglikemia Ekstrak Biji Ganitri (*Elaeocarpus sphaericus* Schum.) terhadap Berat Badan dan Tingkat Konsumsi Pakan Mencit (*Mus musculus*) Jantan Keadaan Diabetes. *Jurnal Biosense*, 2. ISSN: 2622 – 6286.

- Kulenkampff, J. (2020). *Funktionelle Rolle des extrazellulären Matrixmoleküls Tenascin C während der Regeneration des Pankreas* (Doctoral Dissertation, Universitäts-und Landesbibliothek der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf). <https://docserv.uni-duesseldorf.de/servlets/DerivateServlet/Derivate-57884>. Diakses 18 Oktober 2022.
- Lee, H. S., Santana, A. L., Peterson, J., Yucel, U., Perumal, R., Leon, J. D., Lee, S. H., & Smolensky, D. (2022). Anti-Adipogenic Activity of High-Phenolic Sorghum Brans in Pre-Adipocytes. *Nutrients*, 14. ISBN: 978-3-03842-792-6.
- Lenzen, S., & Panten, U. (1988). Alloxan: History and Mechanism of Action. *Diabetologia*. ISSN: 1432-0428.
- Lestari, I. C. (2018). Efek Antidiabetik Ekstrak Etanol Daun Mahkota Dewa (*Phaleria macrocarpa*) pada Tikus Diabetes yang Diinduksi Streptozotosin. *Biomedika*, 10 (2), 94-101. ISSN: 2085-8345.
- Longnecker, D. (2014). Anatomy and Histology of the Pancreas. American Pancreatic Association. <https://www.pancreapedia.org/reviews/anatomy-and-histology-of-pancreas> Diakses 31 Mei 2023.
- Majid, N., Muhasidah, M., & Ruslan, H. (2019). Hubungan Tingkat Pengetahuan, Sikap dan Pola Makan dengan Kadar Gula Darah pada Penderita Diabetes Mellitus di Wilayah Kerja Puskesmas Sudiang Kota Makassar. *Media Keperawatan*, 8 (2), 23-30. ISSN: 2622-0148.
- Maliangkay, H. P., Rumondor, R., & Walean, M. (2018). Uji Efektifitas Antidiabetes Ekstrak Etanol Kulit Buah Manggis (*Garcinia mangostana L*) pada Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) yang Diinduksi Aloksan. *Chemistry Progress*, 11 (1). ISSN: 1005281X.
- Malole, M. B. M., & Pramono, C. S. U. (1989). Penggunaan Hewan-Hewan Percobaan dalam Laboratorium. Bogor: Departemen Pendidikan dan Kebudayaan Direktorat Jendral Pendidikan Tinggi Antar Universitas, Bioteknologi, IPB. <https://onsearch.id/Record/IOS2893>. Diakses 1 Juni 2023.

- Manivannan V., Johnson M. (2020). Total Phenolic, Tannin, Triterpenoid, Flavonoid and Sterol Contents, Anti-Diabetic, Anti-Inflammatory and Cytotoxic Activities of *Tectaria paradoxa* (Fee.) Sledge. *Toxicology Reports*, 7, 1465–1468. ISSN: 2214-7500.
- Marhaeni, L. S. (2021). Daun Kelor (*Moringa oleifera*) Sebagai Sumber Pangan Fungsional dan Antioksidan. *AGRISIA-Jurnal Ilmu-Ilmu Pertanian*, 13 (2). ISSN: 2302-0091.
- Marks, D. B., A. D., Marks dan C. M., Smith. (2002). Biokimia Kedokteran Dasar. Jakarta: EGC. <https://onsearch.id/Author/Home?author=Dawn+B.Marks>. Diakses 1 Juni 2023. ISBN: 979-448-483-0.
- Marianti. (2019). Kadar Gula Darah. <https://aldokter.com> pada Diakses 12 Agustus 2021.
- Medjoub, H., Selles, C., & Tabti, B. (2013). Medicinal plants: A Methodology for Studying Their Anti-Diabetic Activity. *International Journal of Medicine and Pharmaceutical Sciences*, 3, 169-178. ISSN: 2321-0095.
- Milita, F., Handayani, S., & Setiaji, B. (2021). Kejadian Diabetes Mellitus Tipe II pada Lanjut Usia di Indonesia (Analisis Riskesdas 2018). *Jurnal Kedokteran dan Kesehatan*, 17 (1), 9-20. ISSN: 0216 3942.
- Moein, S., & Mahmood, M. R. (2010). Relationship Between Antioxidant Properties and Phenolics in *Zhumeria majdae*. *Journal of Medical Plants Research*, 4 (7), 517-521. ISSN : 1996-0875.
- Moniruzzaman, M., Rokeya, B., Ahmed, S., Bhowmik, A., Khalil, M. I., & Gan, S. H. (2012). In Vitro Antioxidant Effects of *Aloe barbadensis* Miller Extracts and The Potential Role of These Extracts as Antidiabetic and Antilipidemic Agents on Streptozotocin-Induced Type 2 Diabetic Model Rats. *Molecules*, 17. ISSN: 1420-3049.
- Mudiana, D., & Ariyanti, E. E. (2021, May). Katilayu (*Lepisanthes rubiginosa* (Roxb.) Leenh.) Population In Mt. Baung Nature Tourism Park. In *IOP Conference Series: Earth and Environmental Science*, 743 (1). ISSN: 2577-0640.

- Mutiarahmi, C. N., Hartady, T., & Lesmana, R. (2021). Kajian Pustaka: Penggunaan Mencit Sebagai Hewan Coba di Laboratorium yang Mengacu pada Prinsip Kesejahteraan Hewan. *Jurnal Indonesia Medicus Veterinus*, ISSN: 2301-7848.
- Nabil, M., Ghaly, N. S., Kassem, I. A. A., Grace, M. H., & Melek, F. R. (2019). Two Triterpenoid Saponins with α -glucosidase Inhibitory Activity from *Harpullia pendula* Seed Extract. *Pharmacognosy Journal*, 11, 1386-1390. ISSN: 0975-3575.
- Nafiu, M. O., & Ashafa, A. O. T. (2017). Antioxidant and Inhibitory Effects of Saponin Extracts From *Dianthus basuticus* Burt Davy on Key Enzymes Implicated In Type 2 Diabetes *in Vitro*. *Pharmacognosy Magazine*, 13, 577-582. ISSN: 0976-4062.
- Nasution, A. (2015). *Farmakokinetika Klinis*. USU Press, Medan. ISBN: 979-458-785-0.
- Nazira, S. (2020). Uji Efektivitas Ekstrak Biji Ketumbar (*Coriandrum sativum* L.) terhadap Gambaran Histopatologi Ginjal Tikus Model Hiperkolesterolemia Diabetes (*Doctoral Dissertation, Universitas Pembangunan Nasional Veteran Jakarta*). <http://repository.upnvj.ac.id/>. Diakses 10 September 2021.
- Ningrum, N. F. S., & Wahyuni, A. S. (2021). Pengaruh Pemberian Ekstrak Etanol 50% Daun Matoa (*Pometia pinnata* JR Forst & G. Forst) Terhadap Kadar Glikogen Hati Tikus Putih Jantan Hiperglikemik. *Proceeding of the URECOL*, 147-154. <http://repository.urecol.org/index.php/proceeding/article/download/1344/1311>. Diakses 10 November 2021.
- Nova, S. (2020). Efek Antihiperglikemia Ekstrak Etanol Daun Rambutan (*Nephelium lappaceum* L.) pada Mencit Jantan (Swiss Webster) dengan Metode. *Journal of Medicine and Health*, 2 (6), 128-137. ISSN: 2442 – 5257.
- Nugroho, R. A. (2018). *Mengenal Mencit Sebagai Hewan Laboratorium*. ISBN: 978-602-6834-XX-X.

- Nur, A. E. (2021). *Potensi Ekstrak Daun Mangkokan (Nothopanax scutellarium Merr) sebagai Penghambat Enzim α -Glukosidase*. <http://localhost:8080/xmlui/handle/123456789/3536>. Diakses 25 Agustus 2022.
- Nurchayani, D. (2022). Pengaruh Pemberian Kapsul Ekstrak Temulawak (*Curcuma xanthorrhiza* Roxb.) terhadap Kadar Glukosa Darah pada Mencit. *Journal Pharmasci (Journal of Pharmacy and Science)*, 7 (2). ISSN: 2549-3558.
- Nurcholis, W., Artika¹, I. M., Seno, D. S. A., Andrianto, D., Aprianti, A., Febrianti, F., Inawati, Ratu, A. P., & Arendra, A. (2014). Phytochemical Analysis, α -glucosidase Inhibition Activity in-vitro and Enzyme Kinetics of Ethyl Acetate and Hexane Extracts of *Graptophyllum pictum* (L.) Griff. *Current Biochemistry*, 1 (2). 58-65. ISSN: 2355 – 7877.
- Nurkhasanah, A. (2016). Pengaruh Pemberian Ekstrak Etanol 70% Teh Putih (*Camellia sinensis* L.) terhadap Penurunan Kadar Glukosa Darah Mencit yang Diinduksi Aloksan. Skripsi. Poltekkes Kemenkes Bandung Jurusan Farmasi. <http://repository.poltekkesbdg.info/items/show/182>. Diakses 1 Juni 2023.
- Patala, R., Dewi, N. P., & Pasaribu, M. H. (2020). Efektivitas Ekstrak Etanol Biji Alpukat (*Persea americana* mill.) Terhadap Kadar Glukosa Darah Tikus Putih Jantan (*Rattus novergicus*) Model Hiperkolesterolemia-Diabetes. *Jurnal Farmasi Galenika*, 6 (1), 7-13. ISSN: 2442-7284.
- Pizzino, G., Irrera, N., Cucinotta, M., Pallio, G., Mannino, F., Arcoraci, V., Squadrito, F., Altavilla, D., and Bitto, A. (2017). Oxidative Stress: Harms and Benefits for Human Health. *Journal Hindawi Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. ISSN: 1942-0994.
- Pratama, A. N., & Busman, H. (2020). Potensi Antioksidan Kedelai (*Glycine max* L) terhadap Penangkapan Radikal Bebas. *Jurnal Ilmiah Kesehatan Sandi Husada*, 9 (1), 497-504. ISSN :2654-4563.
- Pratama, A. W., Lestari, S. R., Gofur, A., & Rakhmawati, Y. (2022). Skrining Fitokimia, Total Fenol, dan Aktivitas Antioksidan Ekstrak Metanol

- Tangkai Sisir Buah Pisang Agung. *Jurnal Pangan dan Gizi*, 12 (2), 14-21. ISSN: 2656-0291.
- Prawitasari, D. K. (2019). Diabetes Melitus dan Antioksidan. *KELUWIH: Jurnal Kesehatan dan Kedokteran*, 1 (1), 48-52. ISSN: 2829-0437.
- Purnamasari, A. B. (2021). Effect of Brotowali Extract Fortification of Papaya Leaves and Sugar Cane Caries on Diabetes Mellitus Type II. In *Journal of Physics: Conference Series* (Vol. 1752, No. 1, p. 012051). IOP Publishing. doi: 10.1088/1742-6596 /1752/ 1/0 12051.
- Purnomo, D. P., & Nurrohmah, A. (2021). Buah Mengkudu Untuk Menurunkan Kadar Gula Darah Pada Penderita Diabetes Melitus dengan *Media Booklet*. <http://eprints.aiska-university.ac.id/id/eprint/1670>. Diakses 20 September 2022.
- Rahim, A., Rusiyana, R., & Purwantini, L. (2021). Profil Pengobatan Pasien Diabetes Melitus Rawat Jalan di Depo Farmasi Umum RSUD Ulin Banjarmasin Periode Januari-Maret 2019. *Jurnal Farmasi IKIFA*, 1 (1), 46-52. ISSN: 2808-702X.
- Rahman, M. S., Hossain, K. S., Das, S., Kundu, S., Adegoke, E. O., Rahman, M E., Hannan, M. A., Uddin, M. J., Pang, M. G. (2021). Role of Insulin in Health and Disease: An Update. *International Journal of Molecular Sciences*, 22, 6403, ISSN: 1422-0067.
- Rahmasari, I., & Wahyuni, E. S. (2019). Efektivitas *Memordoca Carantia* (Pare) terhadap Penurunan Kadar Glukosa Darah. *Jurnal Ilmiah Rekam Medis dan Informatika Kesehatan*, 9 (1). ISSN : 2086-2628.
- Rahmawati, D., Febrina, E., & Tjitraresmi, A. (2016). Aktivitas Hipoglikemik Ekstrak Kulit Batang Matoa (*Pometia pinnata* J.R. Forster & J.G. Forster) pada Tikus Putih Jantan Galur Wistar dengan Metode Toleransi Sukrosa. *Farmaka*, 14 (2). ISSN: 2716-3075.
- Ramadhan, M. A. (2022). *Pengaruh Edukasi Kesehatan dengan Bantuan Media Video Terhadap Praktik Pengendalian Kadar Gula Darah pada Pasien Diabetes Melitus di Puskesmas Cibeureum Kota Tasikmalaya* (Doctoral

- Dissertation, Universitas Siliwangi). <http://repositori.unsil.ac.id/5971/7/BAB%202.pdf>. Diakses 21 November 2022.
- Rana, S. Billah, Barua, Moghal. Raju., & Islam, (2014). A Study on *Erioglossum rubiginosum* for Evaluation of Biological Properties. *Journal of Health Science*, 4 (1), 18-23. ISSN: 1347-5207.
- Ridwan, A., Astrian, R. T., & Barlian, A. (2012). Pengukuran Efek Antidiabetes Polifenol (Polyphenon 60) Berdasarkan Kadar Glukosa Darah dan Histologi Pankreas Mencit (*Mus musculus* L.) Jantan yang dikondisikan Diabetes Mellitus. *Jurnal Matematika & Sains*, 17, 78-82. ISSN: 0854-5154.
- Roberts, Ms., Burbelo Pd, Esd., Pf., Rcj., Is., Fe., Emj., Glc., Cmt., & Gafni RI, (2018). Autoimmune Hyperphosphatemic Tumoral Calcinosis in A Patient with FGF23 Autoantibodies. *The Journal of Clinical Investigation*. ISSN: 1558-8238.
- Rohilla, A., & Ali, S. (2012). Alloxan Induced Diabetes: Mechanisms and Effect. *International Journal of Research in Pharmaceutical and Biomedical Sciences*, 3 (2). ISSN: 2229-3701.
- Quiñonero, F., Mesas, C., Doello, K., Cabeza, L., Perazzoli, G., Luna, C. J., Rama, A. R., Melguizo, C., & Prados, J. (2019). The Challenge of Drug Resistance in Pancreatic Ductal Adenocarcinoma: a Current Overview. *Cancer Biology & Medicine*, 16 (4). ISSN: 2095-3941.
- Sandika, J. (2020). *Rasio Triglyceride/High Density Lipoprotein-Cholesterol* dan Resistensi Insulin sebagai Faktor Risiko Diabetes Melitus Tipe 2. *Jurnal Majority*. 9 (1): 195-199. <https://jke.kedokteran.unila.ac.id/index.php/majority/article/viewFile/2697/2637>. Diakses 20 November 2022.
- Santoso, P. (2006). Kecemasan dan Pola Makan. *Anima, Indonesian Psychological Journal*, 22 (1), 74-85. ISSN: 2620-5963.
- Saputra, N. T., Suartha, I. N., & Dharmayudha, A. A. G. O. (2018). Agen Diabetagonik Streptozotocin untuk Membuat Tikus Putih Jantan Diabetes Melitus. *Buletin Veteriner Udayana*, 116-121. ISSN: 2477-2712

- Sari, A., N. (2017). Potensi Antioksidan Alami pada Ekstrak Daun Jamblang (*Syzigium cumini* (L. Skeels). *Eksakta*, 18 (2), 112. ISSN: 2549-7464.
- Satyarsa, A. B. (2019). Potential Effects of Alkaloid Vindolicine Substances in Tapak Dara Leafs (*Catharanthus roseus* (L.) G. Don) in Reducing Blood Glucose Levels. *Journal of Medicine and Health*, 2 (4). ISSN: 2456-9178.
- Saxby, N., Beggs, S., Kariyawasam N., Battersby and Lawn S. M. (2020). *Do Guidelines Provide Evidence-based Guidance to Health Professionals on Promoting Developmentally Appropriate Chronic Condition Self-management in Children? A Systematic Review. Chronic illness*. [PubMed PMID: 30244592] https://www.statpearls.com/ArticleLibrary/viewarticle/20431#ref_30244592. Diakses 26 Mei 2022.
- Septiana, T. Y. A. S. (2021). Gambaran Penggunaan Insulin dan Metformin pada Pasien Diabetes Mellitus Gestasional. *Artikel Ilmiah*. Dok No. 09.005.000/PN/S1FF-SPM. <http://repository.bku.ac.id/xmlui/handle/123456789/3654>. Diakses 6 April 2022.
- Sharma, B., Siddiqui, M. S., Kumar, S. S., Ram, G., & Chaudhary, M. (2013). Liver Protective Effects of Aqueous Extract of *Syzygium cumini* in Swiss Albino Mice on Alloxan Induced Diabetes Mellitus. *Journal of Pharmacy Research*, 6, 853– 858. ISSN: 0974-6943.
- Sheikh, Y., Chanu, M.B., Mondal, G., Manna, P., Chattoraj, A., Deka, D.C., Talukdara, N.C., & Borah, J.C. (2019). Procyanidin A2, an Anti-diabetic Condensed Tannin Extracted from *Wendlandia glabrata*, Reduces Elevated G-6-Pase and mRNA Levels in Diabetic Mice And Increases Glucose Uptake in CC1 Hepatocytes and C1C12 Myoblast Cells. *The Royal Society of Chemistry*, 9, 17211–17219. ISSN: 2046-2069.
- Shulman, G.I. (2019). *The Integrative Biology of Type 2 Diabetes*. ISSN: 1422-0067.
- Silviana, N. C. (2019). Uji Efek Penghambatan Enzim Xantin Oksidase Ekstrak Tumbuhan Sisik Naga (*Pyrrosia piloselloides* (L.) MG Price) Pohon Inang Teh. *Fakultas Farmasi, Universitas Sanata Dharma, Yogyakarta*.

https://repository.usd.ac.id/35471/2/158114124_full.pdf. Diakses 20 Agustus 2022.

Sinaga, R. N. (2016). Diabetes Mellitus dan Olahraga. *Jurnal Ilmu Keolahragaan*, 15 (2), 21-29. ISSN: 2549-9777.

Sinulingga, S., Subandrate., & Safyud. (2020). Uji Fitokimia dan Potensi Antidiabetes Fraksi Etanol Air Daun Benalu Kersen (*Dendrophloe petandra* (L) Miq). *Jurnal Kedokteran dan Kesehatan*, 1, 76-83. ISSN: 0216-3942.

Siregar, N. (2021). Model Hewan Coba Diabetes Mellitus yang Diinduksi Streptozocin terhadap Kadar Gula Darah dan Pankreas. *Majalah Kedokteran Andalas*, 44 (4), 242-252. ISSN: 0126-2092.

Solikhah, T. I., & Solikhah, G. P. (2021). Effect of *Muntingia calabura* L. Leaf Extract on Blood Glucose Levels and Body Weight of Alloxan-Induced Diabetic Mice. *Pharmacognosy Journal*, 13 (6). ISSN: 1450-1455.

Spiegel, M., Andruniów, T., & Sroka, Z. (2020). Flavones' and Flavonols' Antiradical Structure–Activity Relationship—A Quantum Chemical Study. *Antioxidants*, 9, 461. ISSN: 2076-3921.

Srisongkram, T., Waithong, S., Thitimetharoch, T., & Weerapreeyakul, N. (2022). Machine Learning and in Vitro Chemical Screening of Potential α -amylase and α -Glucosidase Inhibitors from Thai Indigenous Plants. *Journal Nutrients*, 14, 2-19. ISSN: 2072-6643.

Suryadinata, R. V. (2018). Pengaruh Radikal Bebas Terhadap Proses Inflamasi pada Penyakit Paru Obstruktif Kronis (PPOK). *Amerta Nutrition*, 2 (4), ISSN: 2580-1163.

Suryowati, T., Rimbawan, Damanik, R., Bintang, M., and Handharyani, E. (2015). Efek Ekstrak Daun Torbangun (*Coleus amboinicus* Lour) sebagai Antioksidan pada Hati Tikus Diabetes. *Prosiding seminar ilmiah PBBMI* : 63-68. <http://repository.ipb.ac.id/handle/123456789/79248>. Diakses 17 Juni 2023.

Susanti, F. D., & Patmawati, P. (2020). Teknik Induksi Diabetes Mellitus Menggunakan Hewan Model *Rattus novergicus* Sebagai Sumber Belajar

- Biologi. *In Prosiding Seminar Nasional Pendidikan Biologi*. ISBN: 978-602-5699-83-2.
- Susanti, R., Rohmah, A. N., & Yuniastuti, A. (2021). Potensi Antidiabetik Ekstrak Kulit Lidah Buaya Pada Tikus Hiperglikemik yang Diinduksi Aloksan. *Indonesian Journal of Mathematics and Natural Sciences*, 44 (1). ISSN: 2460-4453.
- Suwanto, S., & Rahmawati, R. (2019). Aktivitas Hipoglikemik Diet Pakan Ekstrak Biji Labu Kuning (*Cucurbita moschata* Duch) pada Mencit Diabetes Melitus Terpapar *Streptozotocin*. *Journal of Pharmaceutical Science and Clinical Research*, 4 (1), 39-51. ISSN 2503331X.
- Suwendiyanti, R. (2014). *Efektivitas Ekstrak Akar, Batang, Kulit Batang, Daun, dan Fraksi Avicennia marina sebagai Antioksidan*. Skripsi. Universitas Padjadjaran. https://r.search.yahoo.com/_ylt. Diakses 17 Juni 2023.
- Su, R., Li, J., Hu, N., Wang, H., Cao, J., Chi, X., & Dong, Q. (2022). Screening for α -Glucosidase-Inhibiting Saponins from Pressurized Hot Water Extracts of *Quinoa* husks. *Journal Foods*, 11, 2-15. ISSN: 2304-8158.
- Szukudldelski, T. (2001). The Mechanism of Alloxan and Streptozotocin Action in Cells of The Rat Pancreas. *Physiol Res*, 50: 536-546. <https://pubmed.ncbi>. Diakses 17 Juni 2023.
- Szaleczky, E., Perchl, Y., Feher, J. dan Somogyi, A. (1999). Alterations in Enzymatic Antioxidant Defence in Diabetes Mellitus A-Rational Approach. *Postgraduate Medical Journal*, 75, 13-17. ISSN: 1469-0756.
- Tan, M. J., Ye, J. M., Turner, N., Behrens, C. H., Ke, C. Q., Tang, C. P., Chen, T., Weiss, H. C., Gesing, E. R., Rowland, A., James, D. E., & Ye1, Y. (2008). Antidiabetic Activities of Triterpenoids Isolated from Bitter Melon Associated with Activation of the AMPK Pathway. *Chemistry & Biology*, 15, 263–273. ISSN: 1074-5521.
- Tandi, J., Lalu, R., Kenta, Y. S., & Nobertson, R. (2020). Uji Potensi Nefropati Diabetes Daun Sirih Merah (*Piper croatum* Ruiz & Pav) pada Tikus Putih Jantan (*Rattus norvegicus*). *Jurnal Riset Kimia*, 6 (3), 239-251. ISSN: 2476-8960.

- Tuesca, M, R., Acosta V, T., Domínguez L, B., Ricaurte, C., Mendoza Charris, H., Flórez-Lozano, K., & Florez-García, V. (2019). Diabetes Gestasional: Implementasi Panduan untuk Deteksi dalam Perawatan Kesehatan Primer. *Revista médica de Chile*, 147 (2), 190-198. ISSN: 0034-9887
- Usliana, U. (2021). Pengaruh Pemberian Ekstrak Daging Buah Asam Keranji (*Dualium indum*) terhadap Penurunan Kadar Glukosa Darah Mencit (*Mus musculus*) Diabetik. *Skripsi*. Banda Aceh: Universitas Islam Negeri Ar-Raniry. <https://repository.ar-raniry.ac.id/id/eprint/17624>. Diakses 10 Desember 2021.
- Ulrich-Lai, Y. M., Fulton, S., Wilson, M., Petrovich, G., & Rinaman, L. (2015). *Stress Exposure, Food Intake and Emotional State*. *Stress*, Early Online: 1–19. ISSN: 1607-8888.
- Verdiana, M., Widarta, I.W.R., & Permana, I.G.D.M. (2017). Pengaruh Jenis Pelarut pada Ekstraksi menggunakan Gelombang Ultrasonik terhadap Aktivitas Antioksidan Ekstrak Kulit Buah Lemon (*Citrus limon* (Linn.) Burm F.). *Jurnal Ilmu dan Teknologi Pangan* 7 (4), 213-222. ISSN : 2527-8010.
- Vieira, R., Souto, S. B., López, E. S., Machado, A. L., Severino, P., Jose, S., Santini, A., Silva, A. M., Fortuna, A., García, M. L., & Souto, E. B. (2019). Sugar-Lowering Drugs for Type 2 Diabetes Mellitus and Metabolic Syndrome—Strategies for in Vivo Administration: Part-II. *Journal of Clinical Medicine*. 8. ISSN 2077-0383.
- Wang, Y., Wang, A., Alkhalidy, H., Luo, J., Moomaw, E., Neilson, A. P., & Liu, D. (2018). Flavone Hispidulin Stimulates Glucagon-Like Peptide-1 Secretion and Ameliorates Hyperglycemia in Streptozotocin-Induced Diabetic Mice. *Journal Molecular Nutrition & Food Research*, 64, 1-12. ISSN: 1613-4125.
- Warta Medika. (2008). Peran Hormon Insulin. <http://www.wartamedika.com>. Diakses 2 Juli 2023.
- Widiastuti, T. C., Khuluq, H., Handayani, E. W., Wulandari, A. W. S., Hemas, E., Kurniawan, I., & Yuliana, J. (2022). Pemanfaatan Tanaman Obat Untuk

Mengatasi Penyakit Diabetes Melitus di Kota Kebumen. *Jurnal Farmasi Klinik dan Sains*, 2 (1), 87-96. ISSN: 2809-2899.

Widowati, W. (2008). Potensi Antioksidan Sebagai Antidiabetes. *Maranatha Journal of Medicine and Health*, 7 (2), 149640. <https://www.academia.edu/download/31702805/widowati-antioxidant-antidiabet.pdf>. Diakses 6 Maret 2022.

Yanti, E. D., Dewi, N. W. S., & Jawi, I. M. (2019). Kombinasi Ekstrak Sambiloto Dengan Metformin Lebih Baik dalam Memperbaiki Sel Beta Pulau Langerhans Dari pada Metformin Tunggal pada Tikus Diabetes. *E-Jurnal Medika Udayana*, 8 (2). ISSN: 2303-1395.

Yuslianti, E. R. (2018). Pengantar Radikal Bebas dan Antioksidan. *Deepublish*. ISBN: 978-602-474-168-5.



LAMPIRAN

LAMPIRAN 1 PERHITUNGAN JUMLAH SAMPEL

Penelitian ini menggunakan 5 kelompok percobaan pada mencit. Penentuan jumlah sampel penelitian ini berdasarkan rumus Federer (Federer, 1963).

$$(n-1)(t-1) \geq 15$$

n = sampel minimal

t = jumlah kelompok

$$(n-1)(t-1) \geq 15$$

$$(n-1)(5-1) \geq 15$$

$$4(n-1) \geq 15$$

$$4n - 4 \geq 15$$

$$4n \geq 15 + 4$$

$$4n \geq 19$$

$$n \geq 4,75$$

$$n = 5$$

Berdasarkan dari hasil perhitungan maka jumlah sampel untuk 5 kelompok sebanyak 25 ekor mencit.

LAMPIRAN 2 PERHITUNGAN DOSIS

➤ Dosis 25 mg/kg BB (P1)

- Berat rata-rata mencit : 30 gr
- Dosis yang diberikan : $\frac{30}{1000} \text{ g} \times 25 \text{ mg}$
: 0,75 mg/g bb
- Larutan *aquadest* : 0,01 ml x 30 gram
: 0,3 ml

➤ Perhitungan stok larutan dosis 25 mg/kg BB (P1)

- Jumlah dosis : 0,75 mg/g bb x 5 mencit
: 3,75 mg/g bb x 28 hari
: 105 mg/g bb
- Jumlah larutan *aquadest* 1 kelompok : 0,3 ml x 5 mencit
: 1,5 ml x 28 hari
: 42 ml

Stok larutan dibuat sebanyak 105 mg dalam 42 ml *aquadest* selama 28 hari.

➤ Dosis 50 mg/kg BB (P2)

- Berat rata-rata mencit : 30 gr
- Dosis yang diberikan : $\frac{30}{1000} \text{ g} \times 50 \text{ mg}$
: 1,5 mg/g bb
- Larutan *aquadest* : 0,01 ml x 30 gram
: 0,3 ml

➤ **Perhitungan stok larutan dosis 50 mg/kg BB (P2)**

- Jumlah dosis : 1,5 mg/g bb x 5 mencit
: 7,5 mg/g bb x 28 hari
: 210 mg/g bb
- Jumlah larutan *aquadest* 1 kelompok : 0,3 ml x 5 mencit
: 1,5 ml x 28 hari
: 42 ml

Stok larutan dibuat sebanyak 210 mg dalam 42 ml *aquadest* selama 28 hari.

➤ **Dosis 75 mg/kg BB (P3)**

- Berat rata-rata mencit : 30 gr
- Dosis yang diberikan : $\frac{30}{1000} \text{ g} \times 75 \text{ mg}$
: 2,25 mg/g bb
- Larutan *aquadest* : 0,01 ml x 30 gram
: 0,3 ml

➤ **Perhitungan stok larutan dosis 50 mg/kg BB (P2)**

- Jumlah dosis : 2,25 mg/g bb x 5 mencit
: 11,25 mg/g bb x 28 hari
: 315 mg/g bb
- Jumlah larutan *aquadest* 1 kelompok : 0,3 ml x 5 mencit
: 1,5 ml x 28 hari
: 42 ml

Stok larutan dibuat sebanyak 315 mg dalam 42 ml *aquadest* selama 28 hari.

➤ **Perhitungan dosis glibenklamid**

Dosis terapi glibenklamid pada manusia 5 mg/kg BB (Dipiro *et al.*, 2008)

Berat tablet : 602,3 mg
Dosis glibenklamid dalam tablet : 500 mg
Dosis glibenklamid per 1 mg tablet: $\frac{500 \text{ mg}}{602,3 \text{ mg}} \times 1 \text{ mg} = 0,83 \text{ mg}$

Konversi dosis pada mencit : $5 \text{ mg/kg BB} \times 0,026$
= 0,13 mg/kg
= 0,013 mg/g
= 0,013 mg/ 20 gram BB mencit
= 0,65 mg/kg BB

Dosis 0,65 mg/kg BB Glibenklamid

Dosis : $\frac{0,65 \text{ mg}}{1000 \text{ gr}} \times 30 \text{ gram}$
= 0,019 mg
Jumlah dosis 1 kelompok mencit : jumlah hewan x lama pemberian x dosis
: $5 \times 28 \times 0,019$
= 2,66 mg
Jumlah larutan *aquadest* : $0,3 \times 5 \text{ mencit} \times 28 \text{ hari}$
= 42 ml
Tablet ditimbang sebanyak 42 ml : $1 \text{ mg} \times 2,66 \text{ mg} / 0,83 \text{ mg} = 3,2 \text{ mg}$

Jadi, stok larutan glibenklamid dosis 0,65 mg/kg BB dibuat dengan melarutkan 3,2 mg ke dalam 42 ml *aquadest*.

LAMPIRAN 3 ALAT DAN BAHAN PENELITIAN

ALAT	BAHAN
Kandang	Daun katilayu (<i>Erioglossum rubiginosum</i>)
Plastik	Mencit (<i>Mus musculus</i>) galur Balb-C jantan
Polypropilen	Pakan mencit
Penutup kawat basa	Alkohol 70%
Tempat pakan mencit	<i>Alokan monohydrate</i>
Tempat minum mencit	<i>Aquadest</i>
Timbangan analitik	Sarung tangan
<i>Glucometer (easy touch GCU)</i>	Masker
<i>Rotary evaporator</i>	Kertas saring
<i>Glucose strip</i>	Kertas label
Pengaduk	Sekam
Sonde	Kapas
Corong	Metanol
Blender	Glibenklamid
Alat bedah	
Nampan bedah	
Gelas kimia	
Gunting	
Spidol	

LAMPIRAN 4 ANALISIS STATISTIK KADAR GULA DARAH

➤ Uji ANOVA

		Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Hari ke-0	Between Groups	516.400	4	129.100	.173	.950
	Within Groups	14897.600	20	744.880		
	Total	15414.000	24			
Hari ke-4	Between Groups	109668.560	4	27417.140	7.200	.001
	Within Groups	76161.200	20	3808.060		
	Total	185829.760	24			
Hari ke-11	Between Groups	47232.800	4	11808.200	4.029	.015
	Within Groups	58621.200	20	2931.060		
	Total	105854.000	24			
Hari ke-18	Between Groups	55046.160	4	13761.540	4.303	.011
	Within Groups	63965.600	20	3198.280		
	Total	119011.760	24			
Hari ke-25	Between Groups	103346.640	4	25836.660	9.775	.000
	Within Groups	52864.000	20	2643.200		
	Total	156210.640	24			
Hari ke-32	Between Groups	150483.360	4	37620.840	18.518	.000
	Within Groups	40630.800	20	2031.540		
	Total	191114.160	24			

➤ Uji Duncan

Hari ke-0

Duncan^a

Perlakuan	N	Subset for alpha = 0.05
		1
Kontrol Negatif	5	124.8000
P1	5	126.6000
Kontrol Positif	5	130.8000
P2	5	132.0000
P3	5	137.8000
Sig.		.507

Means for groups in homogeneous subsets are displayed.

a. Uses Harmonic Mean Sample Size = 5.000.

Hari ke-4

Duncan^a

Perlakuan	N	Subset for alpha = 0.05		
		1	2	3
P2	5	229.0000		
P1	5	261.6000	261.6000	
Kontrol Negatif	5		341.0000	341.0000
Kontrol Positif	5			389.4000
P3	5			390.8000
Sig.		.413	.055	.241

Means for groups in homogeneous subsets are displayed.

a. Uses Harmonic Mean Sample Size = 5.000.

Hari ke-11

Duncan^a

Perlakuan	N	Subset for alpha = 0.05	
		1	2
P1	5	236.4000	
P2	5	243.8000	
P3	5	288.8000	288.8000
Kontrol Positif	5	301.6000	301.6000
Kontrol Negatif	5		356.4000
Sig.		.095	.075

Means for groups in homogeneous subsets are displayed.

a. Uses Harmonic Mean Sample Size = 5.000.

Hari ke-18

Duncan^a

Perlakuan	N	Subset for alpha = 0.05	
		1	2
P2	5	231.0000	
P1	5	234.8000	
P3	5	283.4000	283.4000
Kontrol Positif	5	298.8000	298.8000
Kontrol Negatif	5		358.8000
Sig.		.096	.058

Means for groups in homogeneous subsets are displayed.

a. Uses Harmonic Mean Sample Size = 5.000.

Hari ke-25

Duncan^a

Perlakuan	N	Subset for alpha = 0.05		
		1	2	3
P2	5	177.8000		
P3	5	227.8000	227.8000	
P1	5		260.2000	
Kontrol Positif	5		294.8000	
Kontrol Negatif	5			368.8000
Sig.		.140	.064	1.000

Means for groups in homogeneous subsets are displayed.

a. Uses Harmonic Mean Sample Size = 5.000.

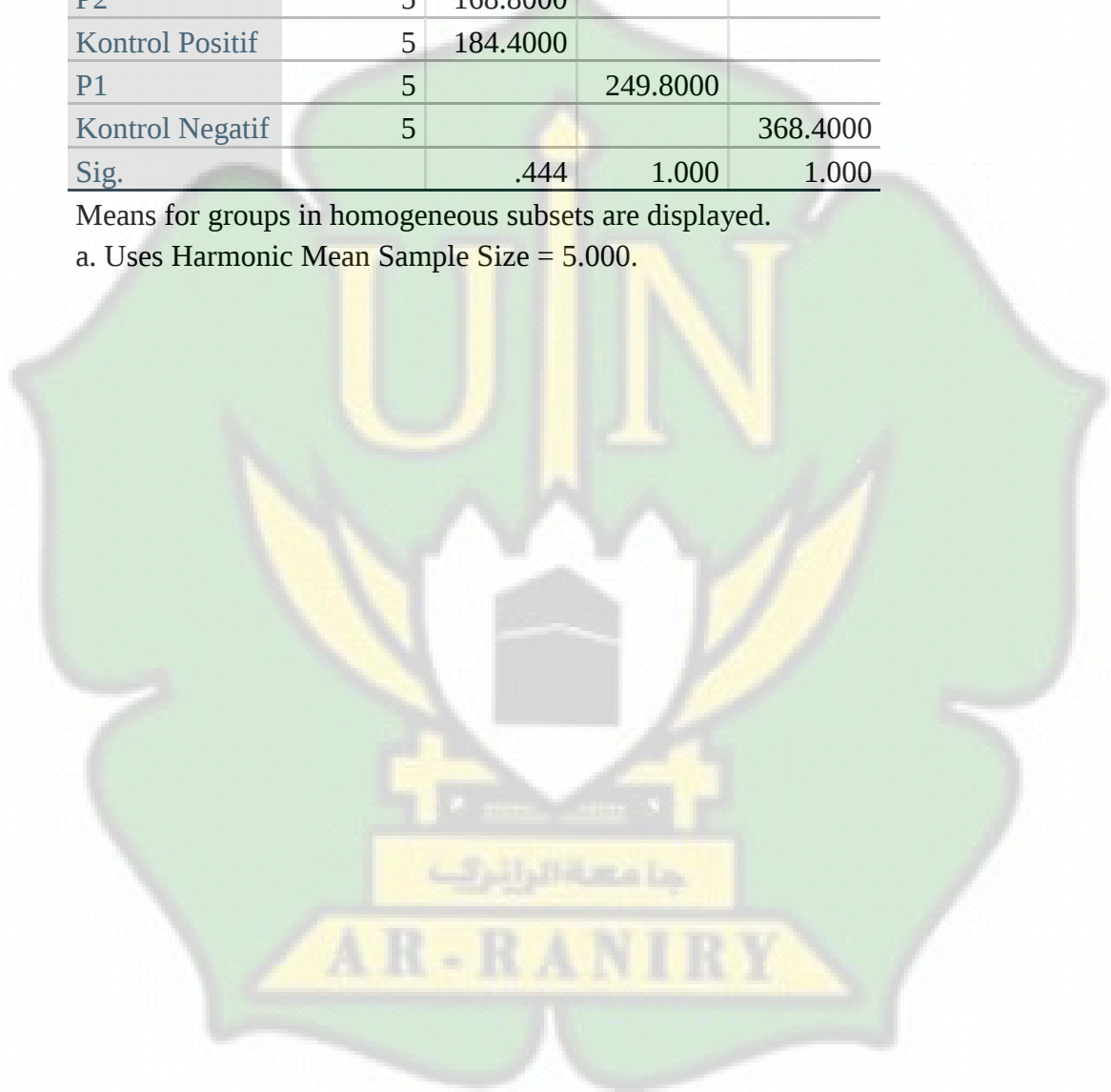
Hari ke-32

Duncan^a

Perlakuan	N	Subset for alpha = 0.05		
		1	2	3
P3	5	160.8000		
P2	5	168.8000		
Kontrol Positif	5	184.4000		
P1	5		249.8000	
Kontrol Negatif	5			368.4000
Sig.		.444	1.000	1.000

Means for groups in homogeneous subsets are displayed.

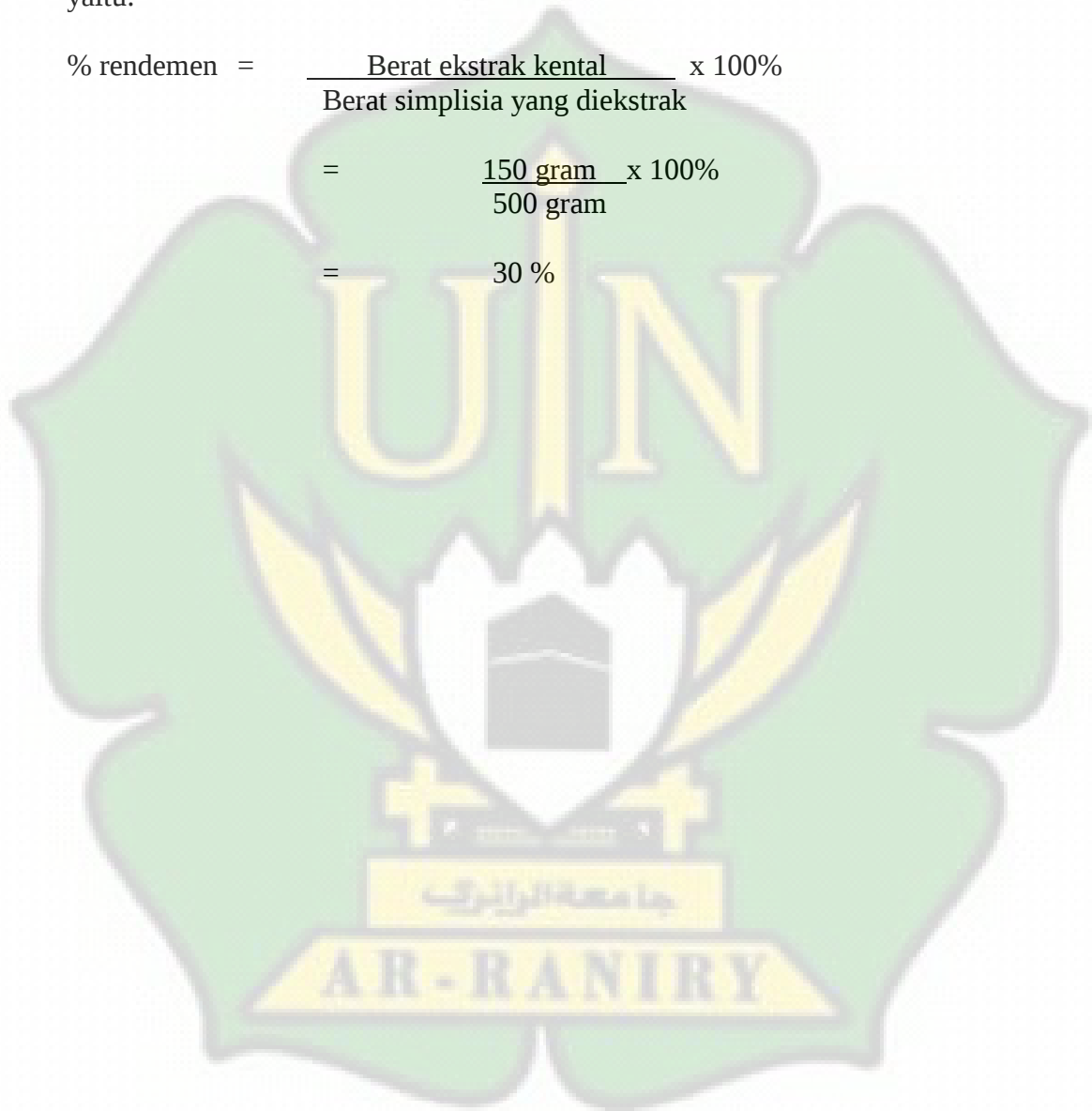
a. Uses Harmonic Mean Sample Size = 5.000.



LAMPIRAN 5 PERHITUNGAN PERSENTASE RENDEMEN EKSTRAK DAUN KATILAYU

Perhitungan persentase (%) rendemen merujuk pada penelitian Alfiani (2022) yaitu:

$$\begin{aligned}\% \text{ rendemen} &= \frac{\text{Berat ekstrak kental}}{\text{Berat simplisia yang diekstrak}} \times 100\% \\ &= \frac{150 \text{ gram}}{500 \text{ gram}} \times 100\% \\ &= 30 \%\end{aligned}$$



LAMPIRAN 6 PEHITUNGAN KADAR GULA DARAH MENCIT SELAMA PERLAKUAN

Perlakuan	Mencit	Kadar Gula Darah Mencit Selama Perlakuan (mg/dL)					
		Hari ke-0	Hari ke-4	Hari ke-11	Hari ke-18	Hari ke-25	Hari ke-32
P1	1	98 mg/dL	295 mg/dL	225 mg/dL	215 mg/dL	205 mg/dL	182 mg/dL
	2	103 mg/dL	205 mg/dL	250 mg/dL	245 mg/dL	263 mg/dL	255 mg/dL
	3	144 mg/dL	265 mg/dL	205 mg/dL	293 mg/dL	308 mg/dL	295 mg/dL
	4	168 mg/dL	343 mg/dL	321 mg/dL	248 mg/dL	355 mg/dL	348 mg/dL
	5	120 mg/dL	200 mg/dL	181 mg/dL	173 mg/dL	170 mg/dL	169 mg/dL
	Jumlah	633 mg/dL	1308 mg/dL	1182 mg/dL	1174 mg/dL	1301 mg/dL	1249 mg/dL
	Rata	126,6 mg/dL	261,6 mg/dL	236,4 mg/dL	234,8 mg/dL	260,2 mg/dL	249,8 mg/dL
	STD	26,21 mg/dL	54,32 mg/dL	48,01 mg/dL	39,69 mg/dL	67,03 mg/dL	67,59 mg/dL
P2	1	90 mg/dL	210 mg/dL	250 mg/dL	258 mg/dL	198 mg/dL	203 mg/dL
	2	144 mg/dL	200 mg/dL	176 mg/dL	165 mg/dL	175 mg/dL	148 mg/dL
	3	123 mg/dL	200 mg/dL	210 mg/dL	192 mg/dL	164 mg/dL	151 mg/dL
	4	156 mg/dL	255 mg/dL	315 mg/dL	295 mg/dL	187 mg/dL	179 mg/dL
	5	147 mg/dL	280 mg/dL	268 mg/dL	245 mg/dL	165 mg/dL	163 mg/dL
	Jumlah	660 mg/dL	1145 mg/dL	1219 mg/dL	1155 mg/dL	889 mg/dL	844 mg/dL
	Rata	132	229 mg/dL	243,8 mg/dL	231 mg/dL	177,8 mg/dL	168,8 mg/dL
	STD	23,62 mg/dL	32,62 mg/dL	47,82 mg/dL	46,69 mg/dL	13,08 mg/dL	20,28 mg/dL
P3	1	155 mg/dL	383 mg/dL	240 mg/dL	188 mg/dL	133 mg/dL	130 mg/dL
	2	127 mg/dL	332 mg/dL	331 mg/dL	380 mg/dL	271 mg/dL	204 mg/dL
	3	143 mg/dL	490 mg/dL	377 mg/dL	350 mg/dL	273 mg/dL	202 mg/dL
	4	96 mg/dL	341 mg/dL	250 mg/dL	275 mg/dL	252 mg/dL	163 mg/dL
	5	168 mg/dL	408 mg/dL	246 mg/dL	224 mg/dL	210 mg/dL	105 mg/dL
	Jumlah	689 mg/dL	1954 mg/dL	1444 mg/dL	1417 mg/dL	1139 mg/dL	804 mg/dL
	Rata	137,8 mg/dL	390,8 mg/dL	288,8 mg/dL	283,4 mg/dL	227,8 mg/dL	160,8 mg/dL
	STD	24,89 mg/dL	56,81 mg/dL	55,28 mg/dL	72,76 mg/dL	52,53 mg/dL	39,07 mg/dL

Perlakuan	Mencit	Kadar Gula Darah Mencit Selama Perlakuan (mg/dL)					
		Hari ke-0	Hari ke-4	Hari ke-11	Hari ke-18	Hari ke-25	Hari ke-32
K+	1	147 mg/dL	382 mg/dL	363 mg/dL	360 mg/dL	355 mg/dL	172 mg/dL
	2	168 mg/dL	401 mg/dL	334 mg/dL	330 mg/dL	330 mg/dL	190 mg/dL
	3	123 mg/dL	409 mg/dL	279 mg/dL	276 mg/dL	270 mg/dL	160 mg/dL
	4	96 mg/dL	322 mg/dL	301 mg/dL	298 mg/dL	290 mg/dL	220 mg/dL
	5	120 mg/dL	433 mg/dL	231 mg/dL	230 mg/dL	229 mg/dL	180 mg/dL
	Jumlah	654 mg/dL	1947 mg/dL	1508 mg/dL	1494 mg/dL	1474 mg/dL	922 mg/dL
	Rata	130,8 mg/dL	389,4 mg/dL	301,6 mg/dL	298,8 mg/dL	294,8 mg/dL	184,4 mg/dL
	STD	24,64 mg/dL	37,46 mg/dL	45,42 mg/dL	44,66 mg/dL	44,34 mg/dL	20,33 mg/dL
K-	1	98 mg/dL	294 mg/dL	302 mg/dL	314 mg/dL	355 mg/dL	352 mg/dL
	2	156 mg/dL	359 mg/dL	378 mg/dL	376 mg/dL	370 mg/dL	367 mg/dL
	3	144 mg/dL	290 mg/dL	322 mg/dL	320 mg/dL	323 mg/dL	324 mg/dL
	4	103 mg/dL	333 mg/dL	350 mg/dL	355 mg/dL	367 mg/dL	369 mg/dL
	5	123 mg/dL	429 mg/dL	430 mg/dL	429 mg/dL	429 mg/dL	430 mg/dL
	Jumlah	624 mg/dL	1705 mg/dL	1782 mg/dL	1794 mg/dL	1844 mg/dL	1842 mg/dL
	Rata	124,8 mg/dL	341 mg/dL	356,4 mg/dL	358,8 mg/dL	368,8 mg/dL	368,4 mg/dL
	STD	22,53 mg/dL	50,88 mg/dL	44,87 mg/dL	41,83 mg/dL	34,40 mg/dL	34,75 mg/dL

LAMPIRAN 7 PEHITUNGAN BERAT BADAN MENCIT SELAMA PERLAKUAN

Perlakuan Mencit		Berat Badan (gram) Mencit Selama Perlakuan																																
		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32
P1	1	30	30	30	30	30	30	30	30	29	29	29	29	29	29	30	30	30	30	29	29	27	27	27	27	27	27	26	26	26	25	25	25	25
	2	29	29	29	29	29	30	30	30	30	31	31	31	31	31	30	30	30	28	28	28	28	28	27	27	27	28	28	26	26	25	25	25	25
	3	30	30	30	30	30	28	28	28	27	27	27	27	34	34	34	33	33	33	32	32	32	31	31	31	30	30	30	28	28	27	27	27	26
	4	31	31	31	31	31	35	35	35	34	34	34	34	33	34	34	35	35	35	34	34	33	32	33	32	32	30	30	29	29	28	28	28	28
	5	29	29	29	29	29	25	25	26	26	26	25	25	25	25	26	26	27	27	26	26	26	27	27	28	28	27	27	27	26	26	26	26	26
	Jumlah	149	149	149	149	149	148	148	149	146	147	146	146	152	153	153	154	155	153	150	149	148	145	145	145	144	142	142	136	135	132	131	131	130
	Rata	30	30	30	30	30	30	30	30	29	29	29	29	30	31	31	31	31	31	30	30	29	29	29	29	29	28	28	27	27	26	26	26	26
P2	1	30	30	30	30	30	30	30	30	31	31	31	32	32	31	31	31	30	30	30	30	29	29	29	30	30	27	28	28	28	29	29	29	29
	2	29	29	29	29	29	31	31	31	31	30	30	30	29	29	29	30	30	29	29	29	28	28	30	30	31	29	30	30	29	24	24	28	28
	3	29	29	29	29	29	28	28	28	28	29	29	29	30	30	30	31	31	30	30	31	31	30	30	31	31	30	29	29	29	29	29	29	29
	4	30	30	30	30	30	30	30	30	29	29	29	29	28	28	28	29	29	28	28	29	29	28	38	28	29	38	27	27	26	26	25	25	25
	5	30	30	30	30	30	35	35	34	34	34	33	33	33	31	31	31	30	30	30	31	31	31	31	30	29	29	29	30	30	29	29	29	
	Jumlah	148	148	148	148	148	154	154	153	153	153	152	153	152	149	149	152	150	147	147	149	148	146	158	150	151	153	143	143	142	138	136	140	140
	Rata	30	30	30	30	30	31	31	31	31	31	30	31	30	30	30	30	30	29	29	30	30	29	32	30	30	31	29	29	28	28	27	28	28
P3	1	29	29	29	29	29	31	31	31	28	25	25	30	31	31	31	33	31	32	33	32	32	32	31	31	31	33	33	33	33	34	34	34	34
	2	29	29	29	29	29	31	31	31	29	29	29	31	34	33	32	31	32	33	32	35	35	35	35	34	34	33	33	32	32	31	30	30	
	3	30	30	30	30	30	28	28	27	29	29	29	29	31	33	32	31	31	31	32	32	32	32	31	31	30	30	30	29	29	29	28	28	28
	4	30	30	30	30	30	30	30	30	28	27	29	29	28	27	26	26	35	25	27	27	27	28	28	29	30	32	32	32	34	34	38	38	38
	5	32	32	32	32	32	35	35	35	34	35	35	35	34	34	34	34	35	35	32	34	34	33	32	32	32	31	30	30	29	29	30	30	31
	Jumlah	150	150	150	150	150	155	155	154	148	145	147	154	158	158	155	155	164	156	156	160	160	160	157	157	157	159	158	156	157	158	161	160	161
	Rata	30	30	30	30	30	31	31	31	30	29	29	31	32	32	31	31	33	31	31	32	32	32	31	31	31	32	32	31	31	32	32	32	32

Perlakuan Mencit		Berat Badan (gram) Mencit Selama Perlakuan																																
		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32
KP	1	30	30	30	30	30	31	31	31	31	31	32	32	32	32	32	33	33	32	31	31	31	32	32	31	31	31	31	31	31	31	32	32	31
	2	29	29	29	29	29	31	31	31	32	32	32	32	33	33	34	34	34	33	33	34	35	35	35	35	34	34	34	34	34	33	33	34	34
	3	29	29	29	29	29	28	28	27	29	29	29	29	30	31	32	32	31	31	32	32	32	32	32	32	31	30	30	29	29	29	29	28	28
	4	30	30	30	30	30	30	30	30	28	27	29	29	28	27	26	26	35	25	27	27	27	28	28	29	30	32	32	32	34	34	38	38	38
	5	30	30	30	30	30	35	35	35	34	35	35	35	34	34	34	34	35	35	32	34	34	33	32	32	32	31	30	30	29	29	30	30	31
Jumlah		148	148	148	148	148	155	155	154	154	154	157	157	157	157	158	159	168	156	155	158	159	160	159	159	158	158	157	156	157	156	162	162	162
Rata		30	30	30	30	30	31	31	31	31	31	31	31	31	31	32	32	34	31	31	32	32	32	32	32	32	32	31	31	31	31	32	32	32
KN	1	32	29	29	29	29	29	30	30	29	29	29	29	29	29	29	30	30	30	30	29	29	27	27	27	27	27	27	26	26	26	25	25	25
	2	31	30	30	29	29	30	30	30	30	31	31	31	31	31	30	30	30	28	28	28	28	28	27	27	27	28	28	26	26	25	25	25	25
	3	30	29	30	30	30	28	28	28	27	27	27	27	34	34	34	33	33	33	32	32	32	31	31	31	30	30	30	28	28	27	27	27	26
	4	30	31	31	30	30	31	32	32	33	33	34	34	34	33	32	32	32	32	30	30	30	30	31	31	32	32	31	31	30	29	28	27	26
	5	29	29	29	29	29	28	28	28	27	27	26	26	26	25	25	25	26	26	25	25	26	26	26	25	25	24	24	23	23	22	22	22	19
Jumlah		152	148	149	147	147	146	148	148	146	147	147	147	154	152	150	150	151	149	145	144	145	142	142	141	141	141	140	134	133	129	127	126	121
Rata		30	30	30	29	29	29	30	30	29	29	29	29	31	30	30	30	30	30	29	29	29	28	28	28	28	28	28	27	27	26	25	25	24

LAMPIRAN 8 DOKUMENTASI PENELITIAN



Dosis ekstrak daun katilayu



Shaker larutan



Pemberian minum hewan coba



Pemberian pakan hewan coba



Aloksan Monohidrat



Perendaman maserasi



Cek kadar gula darah



Timbangan berat badan mencit



Aklimatisasi hewan coba



Kandang hewan coba



Pengelompokan hewan coba



Ekstrak kental daun katilayu



Tanaman katilayu



Proses pengeringan daun katilayu



Daun katilayu yang sudah kering



Ekstraksi daun katilayu dengan evaporator