

**UJI AKTIVITAS ANTIDIABETES EKSTRAK DAUN ISEM
KUMBANG (*Mangifera Quadrifida* Jack) PADA MENCIT (*Mus
Musculus*) YANG DIINDUKSI ALOKSAN**

(Skripsi)

**Oleh:
Agnes Monica Murisla
2158031003**



**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS LAMPUNG
BANDAR LAMPUNG
2025**

**UJI AKTIVITAS ANTIDIABETES EKSTRAK DAUN ISEM
KUMBANG (*Mangifera Quadrifida* Jack) PADA MENCIT (*Mus
Musculus*) YANG DIINDUKSI ALOKSAN**

Oleh

Agnes Monica Murisla

2158031003

Skripsi

**Sebagai Salah Satu Syarat Untuk Memperoleh Gelar
SARJANA FARMASI**

Pada

Program Studi Farmasi

Fakultas Kedokteran Universitas Lampung



**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS LAMPUNG
BANDAR LAMPUNG**

2025

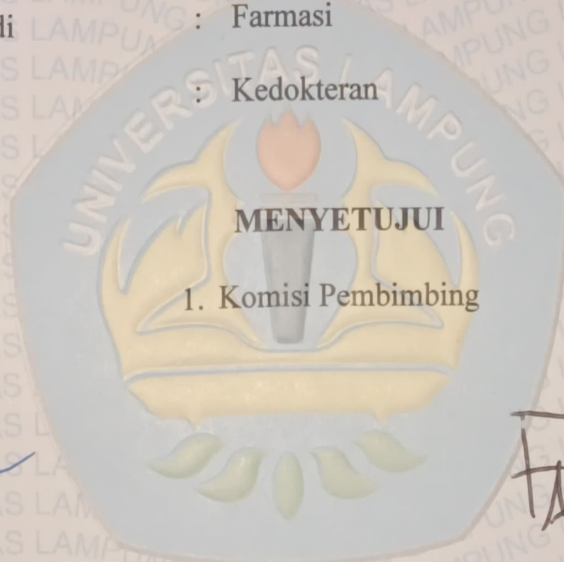
Judul Skripsi : **UJI AKTIVITAS ANTIDIABETES EKSTRAK
DAUN ISEM KUMBANG (*Mangifera Quadrifida*
Jack.) PADA MENCIT (*Mus Musculus*) YANG
DIINDUKSI ALOKSAN**

Nama Mahasiswa : **Agnes Monica Murisla**

No. Pokok Mahasiswa : **2158031003**

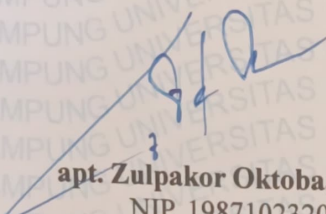
Program Studi : **Farmasi**

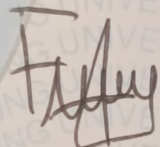
Fakultas : **Kedokteran**



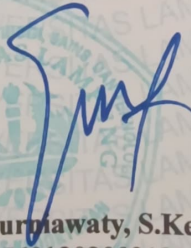
MENYETUJUI

1. Komisi Pembimbing


apt. Zulpakor Oktoba, S.Si., M.Farm.
NIP. 198710232024211001


Femmy Andrifanie, S.Farm., M.Farm.
NIP. 199009222022032013

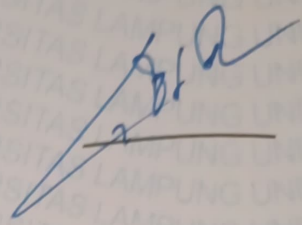
2. Dekan Fakultas Kedokteran


Dr. dr. Evi Kurniawaty, S.Ked., M.Sc.
NIP. 197601202003122001

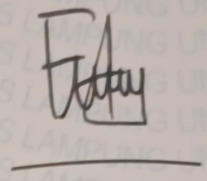
MENGESAHKAN

1. Tim Penguji

Ketua : apt. Zulpakor Oktoba, S.Si., M.Farm.

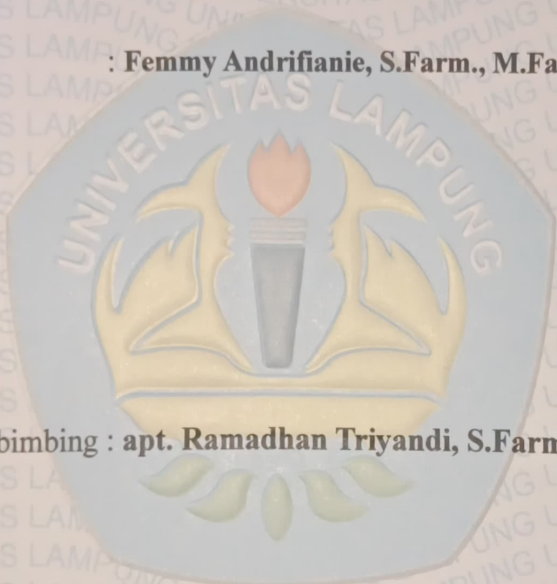
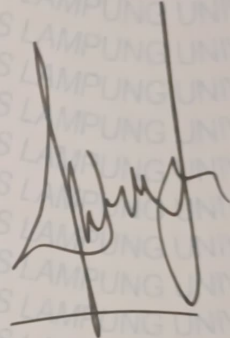


Sekretaris : Femmy Andrifanie, S.Farm., M.Farm.



Penguji

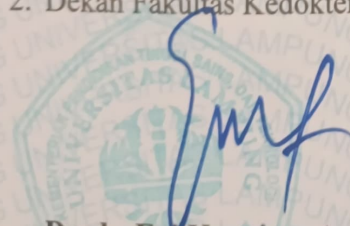
Bukan Pembimbing : apt. Ramadhan Triyandi, S.Farm., M.Si.



2. Dekan Fakultas Kedokteran

Dr. dr. Evy Kurniawaty, S.Ked., M.Sc.

NIP. 197601202003122001



Tanggal Lulus Ujian Skripsi : 23 Mei 2025

LEMBAR PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan dengan sebenarnya, bahwa:

1. Skripsi dengan judul **“UJI AKTIVITAS ANTIDIABETES EKSTRAK DAUN ISEM KUMBANG (*Mangifera Quadrifida* Jack) PADA MENCIT (*Mus Musculus*) YANG DIINDUKSI ALOKSAN”** adalah hasil karya sendiri dan tidak melakukan penjiplakan atau pengutipan atas karya penulis lain dengan cara tidak sesuai tata etika ilmiah yang berlaku dalam masyarakat akademik atau disebut plagiarisme.
2. Hak intelektual atas karya ilmiah diserahkan sepenuhnya kepada Universitas Lampung.

Atas pernyataan ini, apabila di kemudian hari ternyata ditemukan adanya ketidakbenaran, saya bersedia menanggung akibat dan sanksi yang diberikan kepada saya.

Bandar Lampung, 10 Juni 2025



Agnes Monica Murisla
NPM. 2158031003

بِأَنْفُسِهِمْ مَا يُغَيِّرُوا حَتَّىٰ بِقَوْمٍ مَا يُغَيِّرُ لَا اللَّهُ إِنَّ

“Allah tidak akan mengubah keadaan suatu kaum sampai mereka mengubah keadaan diri mereka sendiri.”

(QS. Ar Rad : 11)

“Live as if you were to die tomorrow. Learn as if you were to live forever.”

(Mahatma Gandhi)

خَيْرُ النَّاسِ أَنْفَعُهُمُ لِلنَّاسِ

“Sebaik-baik orang adalah yang dapat memberi manfaat kepada sesama.”

“No matter how hard or how impossible it is, never lose sight of your goal.”

(Monkey D. Luffy – One Piece)

RIWAYAT HIDUP

Agnes Monica Murisla lahir di Bandar Lampung, 30 Juni 2002. Penulis merupakan anak pertama dari pasangan Muhidin dan Sri Manila. Penulis memulai pendidikan formalnya di TK Al Hairiyah pada tahun 2006. Lalu pada tahun 2008 penulis melanjutkan sekolah dasar di SD Al Kautsar Bandar Lampung. Kemudian penulis melanjutkan pendidikan menengah pertama pada tahun 2014 di SMP Al Kautsar Bandar Lampung. Setelah itu, pada tahun 2017 penulis melanjutkan pendidikan menengah atas di SMA Al Kautsar Bandar Lampung. Pada tahun 2021, penulis diterima sebagai mahasiswa Program Studi Farmasi Fakultas Kedokteran Universitas Lampung.

Selama menempuh pendidikan di perguruan tinggi, penulis menjalani kegiatan perkuliahan dengan mengikuti berbagai kegiatan akademik maupun organisasi. Penulis diberikan kesempatan untuk bergabung dalam organisasi Himpunan Mahasiswa Farmasi (Himafarsi) Universitas Lampung sebagai Bendahara Departemen Media Komunikasi dan Informasi pada tahun 2023 serta sebagai Anggota Departemen Komunikasi dan Informasi pada tahun 2024. Selain itu, penulis juga mendapatkan kesempatan bergabung dalam organisasi PMPATD PAKIS Rescue Team sebagai Anggota Divisi Organisasi pada tahun 2023-2024. Selain itu, selama perkuliahan penulis juga berkesempatan menjadi bagian dari Asisten Praktikum Kimia Organik pada tahun 2024.

SANWACANA

Puji syukur penulis haturkan kepada Allah SWT yang telah melimpahkan rahmat dan karunia-Nya serta shalawat dan salam tercurahkan kepada Nabi Muhammad SAW sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul **“Uji Aktivitas Antidiabetes Ekstrak Daun Isem Kumbang (*Mangifera quadrifida* Jack) pada Mencit (*Mus musculus*) yang Diinduksi Aloksan”** dengan baik. Dalam proses pembuatan dan penyelesaian skripsi ini, penulis menghadapi banyak hambatan, baik dari luar maupun dari dalam diri penulis sendiri.

Penulis menyadari sepenuhnya bahwa dalam penyusunan skripsi ini penulis mendapatkan banyak bimbingan, masukan, saran, kritik, dukungan dan dorongan dari berbagai pihak. Oleh karena itu, dengan segala kerendahan hati dari lubuk hati yang paling dalam, penulis ingin mengucapkan terima kasih kepada:

1. Allah SWT, Yang Maha membolak-balikkan hati, Yang Maha mengetahui, Yang Maha adil dan Yang Maha pengasih dan penyayang.
2. Prof. Dr. Ir. Lusmeilia Afriani, D.E.A.IPM, ASEAN Eng. selaku Rektor Universitas Lampung.
3. Dr. dr. Evi Kurniawaty, S. Ked., M. Sc. selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Lampung.
4. dr. Rani Himayani, S. Ked., Sp.M. selaku Kepala Jurusan Farmasi Fakultas Kedokteran Universitas Lampung.

5. apt. Zulpakor Oktoba, S.Si., M.Farm., selaku Pembimbing I yang telah meluangkan waktu, tenaga, dan pikiran dengan penuh kesabaran untuk membimbing penulis sejak tahap perencanaan, pelaksanaan, hingga penyelesaian skripsi ini. Terima kasih atas kritik, saran, koreksi, dan dorongan yang diberikan selama proses bimbingan sehingga skripsi ini dapat terselesaikan dengan baik.
6. Femmy Andrifianie, S.Farm., M.Farm., selaku Pembimbing II yang telah meluangkan waktu, tenaga, dan pikiran dengan penuh kesabaran untuk membimbing penulis sejak tahap perencanaan, pelaksanaan, hingga penyelesaian skripsi ini. Terima kasih atas kritik, saran, koreksi, dan dorongan yang diberikan selama proses bimbingan sehingga skripsi ini dapat terselesaikan dengan baik.
7. apt. Ramadhan Triyandi, S.Farm., M.Si., selaku Dosen Penguji. Terima kasih telah bersedia meluangkan waktunya, memberikan arahan, masukan, dan kritik untuk menyempurnakan penulisan skripsi ini.
8. apt. Nurmasuri, M.Biomed., MKM., selaku Dosen Pembimbing Akademik yang telah memberikan bimbingan dan motivasi berharga selama perjalanan akademik penulis dari semester satu hingga semester delapan. Terima kasih atas nasihat bijak, dukungan moril, serta arahan dalam mengatasi berbagai tantangan studi hingga terselesaikannya skripsi ini
9. apt. Citra Yuliyanda Pardilawati, S. Farm., M. Farm., Terimakasih karena telah berkenan membagikan ilmu dan pengalamannya mengenai penanganan hewan uji sehingga penelitian dapat terselesaikan dengan baik.
10. Seluruh dosen Fakultas Kedokteran Universitas Lampung atas bimbingan dan ilmu yang telah disampaikan selama proses perkuliahan.
11. Seluruh staf dan civitas akademik Fakultas Kedokteran Universitas Lampung yang telah membantu proses penyiapan penyusunan skripsi ini.

12. Seluruh staff Laboratorium Kimia Farmasi Analisis Fakultas Kedokteran Universitas Lampung, Laboratorium Botani Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Lampung yang telah membantu selama proses penelitian.
13. Kedua Orang Tua, ibunda tercinta Sri Manila dan ayahanda Muhidin, yang tak pernah lelah memberikan dukungan tanpa syarat. Doa, kasih sayang, dan pengorbanan Bunda/Buya menjadi kekuatan terbesar yang mengiringi setiap langkah penulis, baik dalam suka maupun duka perjalanan akademik ini. Terima kasih untuk sabar mendengar keluh kesah, untuk menguatkan di saat lelah, dan untuk selalu percaya kepada penulis.
14. Saudara Kandung saya tersayang Raihan dan si kecil Zain (iki). Terima kasih atas segala tawa, canda, dan dukungan tanpa syarat selama proses penulisan ini. Kalian adalah penyemangat terbaik yang selalu siap 'direpotkan' tanpa mengeluh, baik dengan mengorbankan waktu, tenaga, atau bahkan menjadi tempat pelampiasan stres penulis. Mari terus bersama memacu mimpi, saling memotivasi, dan menjadi kebanggaan untuk Bunda dan Buya di setiap langkah kita.
15. Sobat-sobat “Misi Kelulusan” yaitu Pipit, Bella, Nata, Agaphe, Nova, Anna, Alifia, Chintia, Ratih dan Dea yang telah menemani penulis dalam menyelesaikan pendidikan di jurusan ini. Terimakasih karena saling menguatkan, kebersamaan dalam segala kegiatan dan atas canda dan tawa yang sangat menyenangkan dan berkesan bagi penulis. Kalianlah yang membuat hari-hari perkuliahan yang berat terasa ringan, dan momen-momen biasa menjadi begitu berkesan. Semoga ikatan kita tetap kuat, dan semoga kita semua dilancarkan sampai garis akhir kelulusan, kemudian bertemu lagi di puncak kesuksesan masing-masing.
16. Teman-teman KKN Banjar Agung tim paling solid yang pernah ada. Terima kasih telah kebersamaan penulis sejak awal KKN hingga saat ini. Semoga

ikatan persahabatan kita tetap erat, tidak hanya sampai lulus, tetapi hingga kita berkumpul lagi di masa depan, berbagi cerita kesuksesan masing-masing.

17. Teman-teman angkatan 2021 Fakultas Kedokteran Universitas Lampung yang telah kebersamai dalam segala perjuangan dan memberikan semangat dalam menyelesaikan penulisan skripsi ini.
18. Keluarga besar PMPATD PAKIS *Rescue Team* yang telah kebersamai dalam segala perjuangan dan memberikan semangat dalam menyelesaikan penulisan skripsi ini.
19. Seluruh angkatan Farmasi Universitas Lampung yang telah memberikan doa, dukungan, motivasi, dan bantuan kepada penulis selama ini.
20. Warga desa Karta, Kabupaten Tulang Bawang Barat, Lampung yang telah dengan sukarela membantu proses pengambilan sampel tanaman untuk penelitian.
21. Semua pihak yang tidak bisa penulis sebutkan namanya satu persatu. Terimakasih kasih karena selalu ada disaat penulis membutuhkan tempat untuk berbagi keluh kesah, memberikan dukungan, menemani setiap proses dan canda dan tawa yang sangat menyenangkan dan berkesan bagi penulis. Terimakasih karena sudah selalu ada di setiap perjalanan penulis.

Bandar Lampung, 10 Juni 2025
Penulis

Agnes Monica Murisla
NPM. 2158031003

ABSTRAK

UJI AKTIVITAS ANTIDIABETES EKSTRAK DAUN ISEM KUMBANG (*Mangifera Quadrifida* Jack) PADA MENCIT (*Mus Musculus*) YANG DIINDUKSI ALOKSAN

Oleh

Agnes Monica Murisla

Latar Belakang : Diabetes melitus merupakan penyakit kronis yang prevalensinya terus meningkat di Indonesia. Pengobatan konvensional seperti obat antihiperglikemia oral seringkali menimbulkan efek samping, sehingga diperlukan alternatif pengobatan bahan alam. Daun Isem Kumbang (*Mangifera quadrifida* Jack.) diketahui mengandung senyawa bioaktif yang berpotensi sebagai antidiabetes.

Metode : Penelitian ini merupakan eksperimental menggunakan mencit (*Mus musculus*) yang diinduksi aloksan untuk menciptakan kondisi diabetes. Hewan uji dibagi menjadi lima kelompok: kontrol negatif, kontrol positif (glimepirid), dan tiga kelompok perlakuan yaitu, dosis ekstrak 125 mg/kgBB, 250 mg/kgBB, dan 500 mg/kgBB. Kadar glukosa darah diukur pada hari ke-0, 3, 5, dan 7 menggunakan alat glukometer.

Hasil : Hasil penelitian menunjukkan bahwa ekstrak daun isem kumbang memiliki efek antidiabetes terhadap mencit yang diinduksi aloksan. Kelompok perlakuan 1 (125 mg/kgBB) mengalami penurunan kadar glukosa darah sebesar 218,25 mg/dl. Kelompok perlakuan 2 (250 mg/kgBB) mengalami penurunan sebesar 235 mg/dl. Kelompok perlakuan 3 (500 mg/kgBB) menunjukkan penurunan paling besar, yaitu sebesar 289,25 mg/dl, namun belum sebanding dengan kontrol positif (glimepiride).

Kesimpulan : Ekstrak daun Isem Kumbang memiliki efek antidiabetes yang signifikan pada mencit diabetes dengan penurunan sebesar 289,25 mg/dl dan dosis 500 mg/kgBB sebagai dosis terbaik diantara ketiga dosis lainnya.

Kata Kunci : Diabetes melitus, Antidiabetes, *Mangifera quadrifida* Jack

ABSTRACT

ANTIDABETIC ACTIVITY TEST OF ISEM KUMBANG (*Mangifera* *Quadrifida* Jack) LEAF EXTRACT IN MICE (*Mus Musculus*) INDUCED BY ALLOXAN

By

Agnes Monica Murisla

Background: Diabetes mellitus is a chronic disease whose prevalence continues to increase in Indonesia. Conventional treatments such as insulin and oral antihyperglycemic drugs often cause side effects, so alternative natural treatments are needed. Isem Kumbang leaves (*Mangifera quadrifida* Jack.) are known to contain bioactive compounds that have the potential to be antidiabetic.

Methods: This study was an experimental study using mice (*Mus musculus*) induced by alloxan to create diabetic conditions. The test animals were divided into five groups: negative control, positive control (glimepiride), and three treatment groups, namely, extract doses of 125 mg/kgBW, 250 mg/kgBW, and 500 mg/kgBW. Blood glucose levels were measured on days 0, 3, 5, and 7 using a glucometer.

Results: The results showed that the extract of isem jenggot leaves has an antidiabetic effect on mice induced by alloxan. Treatment group 1 (125 mg/kgBW) experienced a decrease in blood glucose levels of 218.25 mg/dl. Treatment group 2 (250 mg/kgBW) experienced a decrease of 235 mg/dl. Treatment group 3 (500 mg/kgBW) showed the greatest decrease, which was 289.25 mg/dl, but was not comparable to the positive control (glimepiride).

Conclusion: Isem Kumbang leaf extract has a significant antidiabetic effect on diabetic mice with a decrease of 289.25 mg/dl and a dose of 500 mg/kgBW as the best dose among the other three doses.

Keywords: Diabetes mellitus, Antidiabetic, *Mangifera quadrifida* Jack

DAFTAR ISI

	Halaman
DAFTAR ISI.....	i
DAFTAR GAMBAR.....	iv
DAFTAR TABEL	v
 BAB I. PENDAHULUAN	 1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	5
1.3 Tujuan Penelitian.....	5
1.4 Manfaat Penelitian.....	5
1.4.1 Manfaat Penelitian Bagi Peneliti	5
1.4.2 Manfaat Penelitian Bagi Institusi.....	6
1.4.3 Manfaat Penelitian Bagi Masyarakat	6
1.4.4 Manfaat Penelitian Bagi Ilmu Pengetahuan dan Teknologi	6
 BAB II. TINJAUAN PUSTAKA.....	 7
2.1 Tumbuhan Isem Kumbang (<i>Mangifera quadrifida</i> Jack).....	7
2.1.1 Tinjauan Botani.....	7
2.1.2 Klasifikasi	8
2.1.3 Morfologi	9
2.1.4 Kandungan	9
2.1.5 Manfaat	10
2.2 Tinjauan Tentang Diabetes Melitus.....	11
2.2.1 Pengertian Diabetes Melitus	11
2.2.2 Faktor Risiko.....	12
2.2.3 Klasifikasi Diabetes Melitus	13

2.2.4 Terapi Obat Antidiabetes	14
2.3 Tinjauan Obat Glimepiride	17
2.4 Tinjauan Ekstrak	18
2.4.1 Simplisia	18
2.4.2 Ekstraksi	19
2.4.3 Metode Ekstraksi	19
2.4.4 Ekstrak	21
2.5 Metabolit Sekunder	21
2.6 Tinjauan Hewan Uji (<i>Mus musculus</i>)	26
2.7 Tinjauan Aloksan	28
2.8 Glukometer	29
2.9 Kerangka Teori	30
2.10 Kerangka Konsep	32
2.11 Hipotesis	32
BAB III. METODE PENELITIAN	33
3.1 Desain Penelitian	33
3.2 Izin Etik Penelitian	33
3.3 Waktu dan Tempat Penelitian	33
3.3.1 Waktu Penelitian	33
3.3.2 Tempat Penelitian	34
3.4 Sampel Penelitian	34
3.4.1 Sampel Hewan	34
3.4.2 Kelompok Perlakuan	36
3.4.3 Kriteria Inklusi	36
3.4.4 Kriteria Eksklusi	36
3.5 Definisi Operasional	37
3.6 Alat dan Bahan	37
3.6.1 Alat	37
3.6.2 Bahan	38
3.7 Prosedur Penelitian	38
3.7.1 Determinasi Tumbuhan	38
3.7.2 Pembuatan Simplisia	38
3.7.3 Pembuatan Ekstrak	39

3.7.4 Pengujian Parameter Spesifik dan Non Spesifik	39
3.7.5 Penapisan Fitokimia.....	41
3.7.5 Penentuan Dosis.....	43
3.7.6 Pembuatan Larutan Uji	44
3.7.7 Protokol Penelitian Uji Aktivitas Antidiabetes.....	45
3.7.8 Pemeriksaan Kadar Glukosa Darah Mencit.....	46
3.8 Alur Penelitian.....	48
3.9 Analisis Data	49
3.9.1 Analisis Univariat	49
3.9.2 Analisis Bivariat	49
BAB IV. HASIL DAN PEMBAHASAN	51
4.1 Hasil Penelitian.....	51
4.1.1 Hasil Etik Penelitian	51
4.1.2 Hasil Determinasi Tanaman.....	51
4.1.3 Hasil Simplisia Kering.....	51
4.1.4 Hasil Ekstraksi Sampel	52
4.1.5 Hasil Uji Parameter Spesifik.....	52
4.1.6 Hasil Uji Parameter Non Spesifik.....	54
4.1.7 Hasil Penapisan Fitokimia	55
4.1.8 Hasil Uji Aktivitas Antidiabetes dan Analisis Univariat	56
4.1.9 Hasil Analisis Univariat dan Bivariat	60
4.2 Pembahasan	64
4.2.1 Ekstraksi Sampel.....	64
4.2.2 Uji Parameter Spesifik dan Non Spesifik	66
4.2.3 Penapisan Fitokimia Ekstrak	70
4.2.4 Uji Aktivitas Antidiabetes	73
BAB V. SIMPULAN DAN SARAN	86
5.1 Simpulan.....	86
5.2 Saran	86
DAFTAR PUSTAKA	88
LAMPIRAN.....	97

DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
Gambar 1. Tumbuhan Isem Kumbang (<i>Mangifera quadrifida</i> Jack).....	7
Gambar 2. Daun Isem Kumbang (<i>Mangifera quadrifida</i> Jack.).....	8
Gambar 3. Hewan Mencit (<i>Mus musculus</i>).....	27
Gambar 4. Kerangka Teori	31
Gambar 5. Kerangka Konsep.....	32
Gambar 6. Alur Penelitian	48
Gambar 7. Simplisia Daun Isem Kumbang (<i>Mangifera quadrifida</i> Jack.)	52
Gambar 8. Ekstrak Kental Daun Isem Kumbang (<i>Mangifera quadrifida</i> Jack.).	53
Gambar 9. Diagram batang efektivitas ekstrak daun isem kumbang terhadap kadar glukosa darah mencit.....	59
Gambar 10. Grafik efektivitas ekstrak daun isem kumbang terhadap kadar glukosa darah mencit	60

DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
Tabel 1. Kelompok Perlakuan	36
Tabel 2. Definisi Operasional.....	37
Tabel 3. Dosis Ekstrak Daun Isem Kumbang	44
Tabel 4. Rendemen Ekstrak.....	52
Tabel 5. Hasil Uji Organoleptik Ekstrak	53
Tabel 6. Hasil Uji Kadar Senyawa Larut Air	53
Tabel 7. Hasil Uji Kadar Senyawa Larut Etanol	54
Tabel 8. Hasil Uji Kadar Air	54
Tabel 9. Hasil Uji Susut Pengeringan	54
Tabel 10. Hasil Uji Kadar Abu Total	55
Tabel 11. Hasil Uji Penapisan Fitokimia.....	55
Tabel 12. Tabel Profil Kadar Glukosa Darah Mencit (mg/dl).....	56
Tabel 14. Hasil Analisis Univariat	61
Tabel 15. Hasil Uji Normalitas <i>Shapiro-Wilk</i>	61
Tabel 16. Hasil Uji Homogenitas	62
Tabel 17. Hasil Uji <i>One Way ANOVA</i>	62
Tabel 18. Hasil Uji <i>Post Hoc</i>	63

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Diabetes melitus atau kencing manis merupakan penyakit kronis yang terjadi ketika pankreas tidak memproduksi insulin dalam jumlah cukup atau ketika tubuh tidak dapat menggunakan insulin yang diproduksi secara efektif. Insulin memiliki fungsi penting dalam mengendalikan kadar glukosa dalam aliran darah. Diabetes yang tidak ditangani dengan tepat umumnya menyebabkan hiperglikemia, yaitu kondisi meningkatnya kadar gula darah melebihi batas normal. Diabetes dapat mengakibatkan kerusakan pada pembuluh darah yang memasok organ-organ vital, termasuk jantung, mata, ginjal, dan jaringan saraf jika berlangsung dalam waktu yang lama (*World Health Organization*, 2023).

Diabetes melitus merupakan salah satu penyakit yang banyak diderita oleh masyarakat di Indonesia dan dunia. Lebih dari setengah miliar penduduk di seluruh dunia hidup dengan diabetes atau tepatnya 537 juta jiwa pada tahun 2021. Berdasarkan data dari International Diabetes Federation (IDF), saat ini Indonesia menduduki posisi kelima negara dengan jumlah penderita diabetes terbanyak yaitu 19,5 juta jiwa pada tahun 2021. Jumlah ini diprediksi akan mengalami peningkatan sebesar 1,46% per tahun menjadi 28,6 juta pada tahun 2045 mendatang (International Diabetes Federation, 2021).

IDF mencatat diabetes telah mengakibatkan 6,7 juta kematian pada tahun 2021. Negara dengan jumlah kematian terbanyak akibat diabetes melitus adalah Cina

dengan jumlah kematian sebanyak 1,4 juta jiwa. Amerika Serikat berada di posisi kedua dengan jumlah kematian sebanyak 700 ribu jiwa, kemudian India diposisi ketiga dengan jumlah kematian sebesar 600 ribu jiwa. Kematian akibat diabetes melitus di Indonesia tercatat sebanyak 236 ribu jiwa dan diperkirakan akan terus meningkat pada tahun 2030 (International Diabetes Federation, 2021).

Dinas Kesehatan Provinsi Lampung mencatat sebanyak 91 ribu dari 6,62 juta penduduk di Lampung menderita diabetes dengan usia diatas 15 tahun pada tahun 2023. Prevalensi diabetes tertinggi terdapat di Kota Metro (3,0%), Kota Bandar Lampung (2,2%) Kabupaten Lampung Timur (1,6%), dan Kabupaten Pringsewu (1,6%) (Dinas Kesehatan Provinsi Lampung, 2024). Tingginya prevalensi diabetes sangat erat kaitannya dengan usia dan jenis kelamin. Berdasarkan data Laporan Riset Kesehatan Dasar tahun 2018, prevalensi diabetes di Indonesia pada usia diatas 15 tahun mencapai 2% dan 6,3% pada usia antara 55-64 tahun. Prevalensi pria yang menderita diabetes adalah sebesar 1,21% dan sebesar 1,78% pada wanita (Kementrian Kesehatan RI, 2018).

American Diabetes Association (ADA) mengklasifikasikan diabetes melitus menjadi 2 tipe yang berbeda, diabetes melitus tipe 1, diabetes melitus tipe 2, diabetes melitus gestasional, dan tipe diabetes tertentu karena penyebab lain. Diabetes melitus tipe 1, yang juga dikenal sebagai diabetes yang bergantung pada insulin, terjadi akibat kerusakan sel beta pada pankreas. Akibatnya, penderita mutlak membutuhkan suntikan insulin untuk bertahan hidup. Sementara itu, diabetes melitus tipe 2 atau diabetes yang tidak bergantung pada insulin, disebabkan oleh ketidakmampuan tubuh untuk merespons insulin secara efektif (resistensi insulin), produksi insulin yang tidak mencukupi, atau kombinasi keduanya (Dipiro *et al.*, 2020).

Terapi farmakologi untuk penderita diabetes terdiri dari obat antihiperglikemia oral, suntik (insulin), dan terapi kombinasi. Obat antihiperglikemia oral digolongkan menjadi sembilan golongan, yaitu biguanida, sulfonilurea,

meglitinides, thiazolidinedion, alfa glukosidase inhibitor, SGLT-2 Inhibitor, DDP-4 inhibitor, *bile acid sequestrant*, dan agonis dopamin (*Dipiro et al.*, 2020). Obat antihiperglikemia suntik terdiri dari insulin dan agonis GLP. Glimepiride dari golongan sulfonilurea merupakan salah satu obat antihiperglikemia yang digunakan untuk pengobatan diabetes melitus. Mekanisme kerja obat ini yaitu meningkatkan pelepasan insulin dari sel beta pankreas dengan cara berikatan dengan reseptor sulfonilurea afinitas tinggi, ikatan tersebut menghambat kanal ATP sensitif K^+ di dalam sel beta pankreas. Penghambatan ini menghasilkan depolarisasi yang membuka kanal Ca^{+} , sehingga menyebabkan ion Ca^{+} masuk ke dalam sel beta pankreas dan meningkatkan sekresi insulin dalam sel (Katzung, 2012).

Penggunaan insulin yang relatif sulit, harganya yang mahal, dan adanya efek samping yang ditimbulkan dari penggunaan obat antihiperglikemia membuat pasien dan peneliti mulai tertarik dengan pengobatan alternatif lain berbasis bahan alam (tumbuhan) untuk menurunkan kadar gula dalam darah tanpa atau dengan sedikit efek samping (Salehi *et al.*, 2019).

Indonesia merupakan negara dengan keanekaragaman hayati terbesar kedua di dunia dan memiliki lebih dari 30.000 spesies tumbuhan yang tersebar di seluruh wilayah. Sekitar 7500 spesies diantaranya telah dimanfaatkan sebagai tumbuhan obat tradisional oleh masyarakat lokal (Maryanto *et al.*, 2013). Masyarakat suku Lampung sudah memanfaatkan tumbuhan obat berkhasiat obat atau tanaman herbal untuk pengobatan sudah sejak lama (Oktoba, 2018). Tumbuhan obat memainkan peran penting dalam pengobatan diabetes melitus yang merupakan gangguan metabolisme yang serius. Tumbuhan obat tertentu dilaporkan memiliki sifat antidiabetes yang signifikan tanpa efek samping yang berbahaya (Jacob & Narendhirakannan, 2019). Salah satu tumbuhan obat yang diketahui memiliki sifat antidiabetes adalah tumbuhan isem kumbang (*Mangifera quadrifida* Jack).

Isem kumbang merupakan tumbuhan lokal dan sangat langka dari daerah Tulang Bawang Barat, Lampung, Indonesia. Tumbuhan Isem kumbang (*Mangifera quadrifida* Jack.) merupakan tumbuhan dari genus *Mangifera* dalam famili *Anacardiaceae*. Tumbuhan ini berada dalam satu genus yang sama dengan tanaman manga (*Mangifera*). Masyarakat lampung biasa menggunakan buah dari tumbuhan isem kumbang sebagai bahan tambahan dalam masakan karena rasanya yang asam. Berdasarkan penelitian (Margaretha *et al.*, 2023) ekstrak isem kumbang mengandung alkaloid dan flavonoid yang berfungsi sebagai agen antidiabetes. Ekstrak isem kumbang pada berbagai konsentrasi berbeda (100ppm ; 50ppm ; 25ppm ; 12,5ppm ; 6,25ppm ; 3,12ppm) dilakukan uji penghambatan enzim alfa glukosidase secara *in vitro*. Dari uji tersebut diperoleh hasil bahwa isem kumbang memiliki kemampuan untuk menghambat enzim *alfa-glukosidase*, sehingga sangat berpotensi sebagai agen antidiabetes (Margaretha *et al.*, 2023).

Subjek yang digunakan dalam penelitian ini ialah mencit (*Mus musculus*) yang diinduksi oleh aloksan. Aloksan merupakan senyawa kimia diabetogenik yang paling menonjol dalam penelitian eksperimental diabetes. Senyawa tersebut merupakan analog glukosa sitotoksik. Aloksan memiliki dua efek patologis berbeda yang mengganggu fungsi fisiologis sel beta pankreas. Senyawa ini memiliki kemampuan khusus untuk menghambat sekresi insulin yang diinduksi oleh glukosa. Hal ini terjadi karena senyawa tersebut secara spesifik menghambat kerja enzim glukokinase yang berperan sebagai sensor glukosa pada sel beta dan menginduksi nekrosis selektif sel beta. Akibatnya, terjadi kondisi diabetes melitus yang bergantung pada insulin (Lenzen *et al.*, 2008). Aloksan memiliki efek sitotoksik pada sel beta di pankreas. Efek ini menyebabkan sel-sel beta pankreas mengalami kematian (Lenzen, 2007). Oleh karena itu, aloksan sering digunakan sebagai agen untuk menginduksi diabetes dalam penelitian (Ighodaro *et al.*, 2017).

Penelitian mengenai tanaman isem kumbang secara *in vitro* sebagai obat herbal antidiabetes sudah banyak dilakukan, namun penelitian mengenai tumbuhan

isem kumbang secara *iv vivo* masih terbatas dan belum banyak dilakukan. Oleh karena itu, dilakukan penelitian uji aktivitas ekstrak daun isem kumbang (*Mangifera quadrifida* Jack) sebagai agen antidiabetes terhadap mencit (*Mus musculus*) yang diinduksi aloksan.

1.2 Rumusan Masalah

1. Apa saja kandungan metabolit sekunder yang terkandung dalam ekstrak daun isem kumbang (*Mangifera quadrifida* Jack)?
2. Apakah pemberian ekstrak daun isem kumbang (*Mangifera quadrifida* Jack) dapat menurunkan kadar glukosa darah pada mencit (*Mus musculus*) yang diinduksi aloksan?
3. Berapakah dosis efektif dari ekstrak daun isem kumbang (*Mangifera quadrifida* Jack.) yang memiliki aktivitas antidiabetik terbaik?

1.3 Tujuan Penelitian

1. Mengetahui kandungan metabolit sekunder yang terkandung dalam ekstrak daun isem kumbang (*Mangifera quadrifida* Jack).
2. Mengetahui pengaruh pemberian ekstrak daun isem kumbang (*Mangifera quadrifida* Jack) terhadap penurunan kadar glukosa darah pada mencit (*Mus musculus*) yang diinduksi aloksan.
3. Menentukan dosis efektif dari ekstrak daun isem kumbang (*Mangifera quadrifida* Jack.) yang memiliki aktivitas antidiabetik terbaik.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Penelitian Bagi Peneliti

Penelitian yang dilakukan dapat menambah wawasan dan pengaplikasian ilmu yang telah diperoleh peneliti selama masa perkuliahan. Selain itu, penelitian ini juga menjadi sarana bagi peneliti untuk mengasah kemampuan dan menambah pengalaman riset pada bidang bahan alam.

1.4.2 Manfaat Penelitian Bagi Institusi

Penelitian ini diharapkan dapat menjadi rujukan penting bagi penelitian lanjutan di bidang farmasi, khususnya di lingkungan Program Studi Farmasi Fakultas Kedokteran Universitas Lampung.

1.4.3 Manfaat Penelitian Bagi Masyarakat

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi lanjutan yang mengungkap efek antidiabetes pada ekstrak daun isem kumbang (*Mangifera quadrifida* Jack) sehingga kasus penderita diabetes di masyarakat dapat berkurang.

1.4.4 Manfaat Penelitian Bagi Ilmu Pengetahuan dan Teknologi

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi yang dapat digunakan oleh akademisi ataupun peneliti lainnya untuk pengembangan produk herbal seperti obat herbal terstandar atau fitofarmaka berbasis ekstrak daun isem kumbang (*Mangifera quadrifida* Jack.) yang diformulasikan khusus untuk terapi farmakologi diabetes yang aman, efektif, dan minim efek samping.

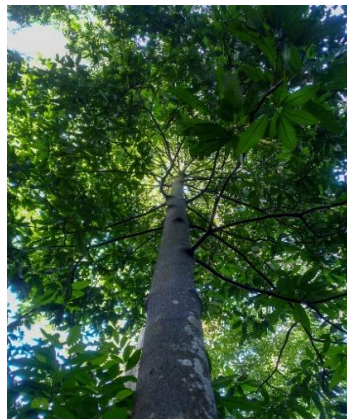
BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Tumbuhan Isem Kumbang (*Mangifera quadrifida* Jack)

2.1.1 Tinjauan Botani

Mangifera quadrifida Jack atau Isem kumbang merupakan spesies tumbuhan dari genus *Mangifera* yang masih satu genus dengan tumbuhan mangga (*Mangifera indica*). Tumbuhan ini merupakan tumbuhan lokal dan sangat langka dari Lampung, Indonesia (Margaretha *et al.*, 2023). Tumbuhan ini juga dapat ditemukan di Kalimantan, Sulawesi, Kepulauan Sumba Kecil, Maluku serta di beberapa negara Asia Tenggara yaitu Thailand, Malaysia, dan Singapura (Ganesan, 2019). Isem kumbang merupakan varietas lokal asal Kabupaten Tulang Bawang Barat, Provinsi Lampung yang telah resmi terdaftar sebagai varietas tumbuhan yang dilindungi oleh Pusat Perlindungan Varietas Tumbuhan dan Perizinan Pertanian (PPVTPP) dengan nomor pendaftaran 1386/PVL/2020, tertanggal 23 Januari 2020 (Pejabat Pengelola Informasi dan Dokumentasi (PPID) Provinsi Lampung, 2023).



Gambar 1. Tumbuhan Isem Kumbang (*Mangifera quadrifida* Jack)
(Dokumentasi Pribadi)



Gambar 2. Daun Isem Kumbang (*Mangifera quadrifida* Jack.)
(Dokumentasi Pribadi ; Fuad, 2011)

2.1.2 Klasifikasi

Isem kumbang (*Mangifera quadrifida* Jack.) memiliki taksonomi sebagai berikut:

Kingdom	: Plantae
Filum	: Tracheophyta
Kelas	: Magnoliopsida
Ordo	: Sapindales
Famili	: Anacardiaceae
Genus	: <i>Mangifera</i>
Spesies	: <i>Mangifera quadrifida</i> Jack.

(Cronquist, 1981)

2.1.3 Morfologi

Isem kumbang merupakan merupakan tumbuhan yang tumbuh baik di wilayah tropis seperti Asia Tenggara. Tinggi pohon isem kumbang mencapai 30 m dengan kulit kayu berwarna coklat kemerahan bertekstur halus hingga pecah-pecah dangkal. Daun isem kumbang berwarna hijau dan akan menjadi coklat ketika mengering. Bilah daunnya berbentuk lanset lebar atau elips dengan ukuran 12,9–29,0 cm × 4,5–9,0 cm. Bunga isem kumbang termasuk bunga majemuk karena jumlahnya yang banyak dan saling berdekatan dalam satu tangkai. Tangkai bunga memiliki panjang hingga 14 cm. Bunganya berukuran kecil berwarna putih krem, beraroma harum, dan dalam satu bunga terdapat 4 kelopak. Buahnya berbentuk bulat oval dengan ukuran sekitar 6x5 cm. Kulit buah berwarna ungu jika buah sudah matang dengan tekstur kulit kasar tebal 2 mm. Daging buah berwarna kuning, berserat, berair, dan rasanya manis agak asam. Buah isem kumbang memiliki biji tunggal berbentuk bulat, berserat, berukuran 5x3cm (Ganesan, 2019).

2.1.4 Kandungan

Beberapa penelitian telah menunjukkan bahwa daun mangga (*Mangifera*) mengandung senyawa bioaktif mangiferin yang memiliki potensi sebagai obat antidiabetes (Vrushali & Virendra, 2018). Hasil penelitian sebelumnya juga mengindikasikan bahwa ekstrak daun mangga kaya akan flavonoid dan tanin, dua kelompok senyawa yang diketahui memiliki efek antidiabetes. (Boas *et al.*, 2020 ; Ganogpichayagrai *et al.*, 2017). Berdasarkan literatur, kandungan fitokimia dalam daun buah isem kumbang belum dilaporkan. Bagian dari tumbuhan yang sama, yaitu buah isem kumbang dilaporkan mengandung berbagai senyawa metabolit sekunder flavonoid, tanin, alkaloid, saponin, dan glikosida steroid yang ditemukan dalam ekstrak *n*-heksan buah isem kumbang. Pada buah isem kumbang terkandung senyawa aktif phytosterol. Phytosterol yang terkandung dalam minyak nabati diketahui memiliki fungsi hipokolesterolemia. Phytosterol juga dapat digunakan dalam pengobatan

diabetes melitus. Studi *molecular docking* γ -phytosterol terhadap empat protein target yang berbeda mengindikasikan bahwa senyawa ini memiliki afinitas yang baik terhadap berbagai target molekular yang terlibat dalam patogenesis diabetes melitus, sehingga berpotensi sebagai obat antidiabetes (Irawan *et al.*, 2021).

2.1.5 Manfaat

Daun isem kumbang seringkali tidak digunakan atau dimanfaatkan oleh masyarakat Lampung sehingga seringkali menjadi limbah. Daun yang semula berwarna hijau, kemudian akan kering berubah warna menjadi kecoklatan lalu gugur. Pada bagian buah, masyarakat Lampung menggunakan buah isem kumbang untuk olahan makanan khas Lampung. Buah ini memiliki aroma wangi yang khas, terutama pada buah masih berusia muda. Oleh karena itu, buah isem kumbang kerap kali digunakan oleh masyarakat Lampung sebagai salah satu bahan utama dalam pembuatan sambal khas Lampung yang dikenal dengan *seghuit* atau seruit. Buah isem kumbang yang digunakan dalam campuran seruit adalah buah isem kumbang yang masih muda (seukuran kelereng). Karena itulah, cukup sulit untuk mencari buah isem kumbang dalam keadaan matang.

Isem kumbang dilaporkan pada beberapa penelitian memiliki manfaat sebagai antioksidan, antibakteri, dan antidiabetes. Pada uji aktivitas antioksidan diperoleh hasil nilai IC_{50} ekstrak *n*-heksan buah isem kumbang memiliki nilai IC_{50} 430.63 ppm (Irawan *et al.*, 2021). Suatu senyawa dikategorikan memiliki aktivitas antioksidan jika nilai IC_{50} diperoleh berkisar dari 200-1000 ppm, di mana ekstrak *n*-heksan dari buah isem kumbang diklasifikasikan sebagai senyawa dengan aktivitas lemah tetapi masih memiliki potensi sebagai sebuah antioksidan (Irawan *et al.*, 2021). Aktivitas antioksidan yang cukup besar dianggap sebagai kontribusi dari kelompok fenol, terpenoid dan juga vitamin E yang terkandung dalam ekstrak buah isem kumbang (Irawan *et al.*, 2021).

Kandungan kimia dalam buah isem kumbang, seperti flavonoid, tanin, glukosidase, saponin, dan triterpenoid memiliki banyak manfaat, salah satunya sebagai antidiabetes. Aktivitas penghambatan *alfa-glukosidase* terdapat pada ekstrak etanol buah isem kumbang yang aktif ($IC_{50} = 18,19$ ppm) dengan kontrol positif (akarbose) ($IC_{50} = 3,488$ ppm) sebagai anti diabetes (Fadilah, 2022). Ekstrak etanol buah *Mangifera quadrifida* Jack mempunyai aktivitas penghambatan *alfa-glukosidase* secara *in vitro* lebih rendah dibandingkan akarbose yang mempunyai aktivitas penghambatan sangat tinggi. Meskipun demikian, ekstrak tersebut mempunyai aktivitas penghambatan dengan tingkat aktif, sehingga dapat berpotensi sebagai agen antidiabetes (Fadilah, 2022).

Tes antimikroba membuktikan bahwa ekstrak metanol, ekstrak etil asetat, dan ekstrak *n*-heksana dari buah isem Kumbang (*Mangifera quadrifida* Jack) memiliki aktivitas penghambatan terhadap pertumbuhan *Escherichia coli* masing-masing 27, 28, dan 8 mm. Sementara aktivitas penghambatan terhadap pertumbuhan *Bacillus cereus* masing-masing adalah 18, 18, dan 23 mm. Sehingga buah isem kumbang sangat bermanfaat sebagai agen antimikroba (Margaretha *et al.*, 2023).

2.2 Tinjauan Tentang Diabetes Melitus

2.2.1 Pengertian Diabetes Melitus

Nama diabetes melitus telah dikenal sejak berabad-abad yang lalu konon berasal dari gejalanya, yaitu diabetes. Diabetes melitus diambil dari kata dalam bahasa Yunani dan Latin. Dalam bahasa Yunani diabetes/*diabaine in* memiliki arti “melewati”, yang menggambarkan seringnya buang air kecil dan melitus dalam bahasa Latin yang berarti "dimaniskan dengan madu," mengacu pada gula dalam urin (Madhumathi, 2020).

Organisasi Kesehatan Dunia (World Health Organization, 2023) mendefinisikan diabetes melitus sebagai suatu kondisi kronis yang ditandai oleh ketidakmampuan tubuh dalam memproduksi insulin atau memanfaatkan

insulin secara efektif. Akibatnya, kadar glukosa dalam darah menjadi sangat tinggi dan menyebabkan kerusakan pada pembuluh darah yang memasok organ-organ vital, termasuk jantung, mata, ginjal, dan jaringan saraf.

Gejala-gejala umum diabetes melitus meliputi buang air kecil yang lebih sering (poliurea), rasa haus yang berlebihan (polidipsia), nafsu makan yang meningkat (polifagia), penurunan berat badan, lemas/lelah, kurang minat dan konsentrasi, muntah-muntah dan sakit perut, penglihatan kabur, infeksi dan peradangan umum, luka yang lambat sembuh serta kesemutan di bagian-bagian tubuh (Farmaki *et al.*, 2020). Menurut American Diabetes Association (ADA), kriteria diagnosis diabetes melitus mencakup kadar glukosa plasma puasa (FPG) 126 mg/dL atau lebih tinggi, kadar glukosa plasma 2 jam (PPG) 200 mg/dL atau lebih tinggi selama tes toleransi glukosa oral (OGTT) 75 g (American Diabetes Association, 2017).

2.2.2 Faktor Risiko

Orang-orang mempunyai risiko lebih tinggi pada usia di atas 45 tahun (terutama untuk diabetes melitus tipe 2), prevalensinya sangat tinggi pada mereka yang berusia 65 tahun ke atas. Memiliki riwayat keluarga diabetes merupakan faktor risiko diabetes melitus tipe 1 dan 2. Karakteristik gaya hidup, termasuk kelebihan berat badan, kurangnya aktivitas fisik, merokok, dan pola makan yang buruk merupakan faktor risiko yang kuat untuk penyakit diabetes melitus. Terdapat juga bukti uji klinis bahwa intervensi gaya hidup yang berfokus pada penurunan berat badan mengurangi risiko diabetes melitus di antara orang-orang yang berisiko tinggi terkena penyakit ini. Hipertensi dan lipid serum yang abnormal sering kali muncul sebelum kejadian diabetes. Kombinasi obesitas, hipertensi, dislipidemia, dan metabolisme glukosa yang tidak normal disebut “sindrom metabolik” dan mengindikasikan orang-orang dengan risiko absolut tinggi terkena diabetes melitus. Kelompok ras/etnis non-kulit putih mempunyai risiko lebih tinggi terkena diabetes melitus dan orang dengan status sosial ekonomi rendah juga mempunyai risiko lebih tinggi (Mekala & Bertoni, 2019).

2.2.3 Klasifikasi Diabetes Melitus

(American Diabetes Association, 2017) telah mengklasifikasikan diabetes melitus menjadi diabetes melitus tipe 1, diabetes melitus tipe 2, diabetes melitus gestasional dan tipe diabetes tertentu karena penyebab lain.

a. Diabetes Melitus Tipe 1

Diabetes melitus tipe 1, juga dikenal sebagai diabetes tergantung insulin, adalah penyakit autoimun yang ditandai dengan perusakan sel B pankreas oleh sel T $CD4^+$ dan $CD8^+$ yang telah diaktif pada orang yang berusia di bawah 35 tahun. Faktor genetik dan lingkungan berkontribusi pada peningkatan kerentanan terhadap diabetes tipe ini (Ahmad, 2012). Biasanya sering dijumpai pada anak-anak dan remaja, namun dapat muncul pada individu di segala usia. Proses autoimun yang terjadi melibatkan makrofag dan limfosit T, disertai dengan munculnya autoantibodi yang menyerang antigen sel β , seperti antibodi sel pulau Langerhans dan antibodi insulin. Selain insulin, sel β pankreas juga memproduksi hormon amylin. Hormon ini berfungsi menekan sekresi glukagon yang tidak tepat, memperlambat proses pengosongan lambung, dan menghasilkan rasa kenyang di otak. Amylin juga kurang dalam tipe 1 DM karena penghancuran sel β . Pada diabetes melitus tipe 1, produksi amylin juga berkurang akibat kerusakan sel β (Dipiro *et al.*, 2017).

b. Diabetes Melitus Tipe 2

Diabetes melitus tipe 2 merupakan hasil dari kombinasi antara gangguan fungsi sel β dan berbagai tingkat resistensi insulin. Ciri khasnya adalah produksi dan sekresi insulin yang tidak mencukupi, yang terjadi sebagai akibat sekunder dari resistensi insulin. Seiring berjalannya waktu, terjadi penurunan jumlah sel β secara progresif. Sebagian besar penderita diabetes melitus tipe 2 memiliki berat badan berlebih atau obesitas (Dipiro *et al.*, 2020). Umumnya, diagnosis diabetes tipe 2 ditegakkan setelah usia 40 tahun, dan mewakili sekitar 90% dari seluruh kasus diabetes di dunia. Diabetes melitus tipe 2 dapat dibagi menjadi dua subkelompok, diabetes dengan obesitas dan tanpa obesitas. Pada pasien diabetes melitus tipe 2

yang obesitas, biasanya terjadi resistensi terhadap insulin endogen akibat perubahan pada reseptor sel, dan hal ini berkaitan dengan distribusi lemak di area perut. Sementara itu, pada kasus diabetes melitus tipe 2 tanpa obesitas terdapat resistensi insulin pada tingkat pasca-reseptor, di samping adanya kekurangan dalam produksi dan pelepasan insulin (Ahmad, 2012).

c. Diabetes Melitus Gestasional

Diabetes yang didiagnosis pada trimester kedua atau ketiga kehamilan yang sebelumnya tidak memiliki riwayat diabetes (Perkeni, 2021). Menurut World Health Organization (2023) Diabetes gestasional adalah kondisi di mana kadar gula darah ibu hamil lebih tinggi dari normal, tetapi di bawah kadar diagnosis diabetes yang terjadi selama kehamilan. Risiko komplikasi selama kehamilan dan persalinan meningkat pada ibu hamil yang menderita diabetes gestasional. Selain itu, baik ibu maupun keturunannya memiliki kecenderungan lebih tinggi untuk mengalami diabetes tipe 2 di kemudian hari (World Health Organization, 2023)

d. Tipe Diabetes Tertentu Karena Penyakit Lain

Terdapat jenis diabetes tertentu yang terkait dengan penyebab spesifik lainnya. Salah satunya adalah sindrom diabetes monogenik (*diabetes neonatal, maturity onset diabetes of the young [MODY]*). Selain itu, diabetes juga dapat muncul akibat gangguan pada bagian eksokrin pankreas, seperti dalam kasus fibrosis kistik atau pankreatitis. Diabetes tipe ini juga bisa dipicu oleh penggunaan obat-obatan atau paparan zat kimia tertentu. Contohnya adalah penggunaan glukokortikoid dalam pengobatan HIV/AIDS atau pada pasien pasca transplantasi organ (Perkeni, 2021).

2.2.4 Terapi Obat Antidiabetes

Obat anti hiperglikemia terdiri atas obat antihiperglikemia oral dan suntik (insulin). Berdasarkan cara kerjanya, obat anti hiperglikemia oral dibagi menjadi 5 golongan:

a. Pemicu Sekresi Insulin

Obat-obatan dalam kategori sulfonilurea memiliki fungsi utama merangsang peningkatan produksi insulin oleh sel beta pankreas. Namun, penggunaannya dapat menimbulkan efek samping seperti hipoglikemia dan penambahan berat badan. Perlu kehati-hatian dalam penggunaan sulfonilurea pada pasien yang memiliki risiko tinggi mengalami hipoglikemia, seperti lansia atau individu dengan gangguan fungsi hati dan ginjal. Beberapa contoh obat yang termasuk dalam golongan ini antara lain glibenklamid, glipizid, glimepirid, gliquidon, dan gliclazide. Glinid merupakan jenis obat yang mekanisme kerjanya mirip dengan sulfonilurea, tetapi berbeda di lokasi reseptornya. Hasil akhir dari kerja glinid adalah peningkatan sekresi insulin pada fase pertama. Perlu dicatat bahwa saat ini, obat-obatan dalam kategori glinid sudah tidak lagi tersedia di pasaran Indonesia. Hipoglikemia merupakan efek samping yang seringkali timbul dari penggunaan obat pemicu sekresi insulin (Perkeni, 2021).

b. Peningkat Sensitivitas terhadap Insulin

Insulin memiliki dua efek utama yaitu, menekan glukoneogenesis (produksi glukosa hati) dan meningkatkan penyerapan glukosa oleh jaringan perifer. Metformin adalah pengobatan utama untuk sebagian besar kasus diabetes tipe 2. Tiazolidinedion berperan sebagai agonis reseptor nukleus yang disebut *Peroxisome Proliferator Activated Receptor Gamma* (PPAR-gamma) yang dapat ditemukan di berbagai jaringan, seperti hati, lemak, dan otot. Obat-obatan ini mengurangi resistensi insulin dengan meningkatkan jumlah protein transporter glukosa. Pada akhirnya, ini meningkatkan penyerapan glukosa di jaringan perifer (Perkeni, 2021).

c. Penghambat Alfa Glukosidase

Mekanisme kerja obat ini adalah dengan menghambat aktivitas enzim *alfa glukosidase* yang terdapat di sistem pencernaan, yang mengakibatkan terhambatnya penyerapan glukosa di usus kecil. Salah satu efek samping yang mungkin dialami adalah akumulasi gas dalam usus (*bloating*), yang

sering kali menyebabkan peningkatan produksi gas (flatulensi) (Perkeni, 2021).

d. Penghambat enzim Dipeptidil Peptidase-4

Tubuh memiliki enzim serin protease yang umum, yaitu dipeptidil peptidase-4 (DPP-4). Enzim ini bekerja dengan memotong dua asam amino dari peptida yang memiliki alanin atau prolin pada posisi kedua di ujung N-terminal. Obat penghambat DPP-4 bekerja dengan menghentikan inaktivasi glucagon-like peptide (GLP)-1. Ini terjadi karena obat menghalangi situs pengikatan pada DPP-4. Akibatnya, kadar GLP-1 dan glucose-dependent insulintropic polypeptide (GIP) tetap ada dalam bentuk aktif di dalam aliran darah. Ini menghasilkan toleransi glukosa yang lebih baik, respons insulin yang lebih baik, dan penurunan sekresi glukagon (Perkeni, 2021).

e. Penghambat enzim *Sodium Glucose co-Transporter 2*

Mekanisme kerja obat ini adalah dengan menghalangi penyerapan kembali glukosa di bagian tubulus proksimal ginjal dan meningkatkan pengeluaran glukosa melalui air seni. Kelompok obat ini memiliki keuntungan tambahan berupa penurunan berat badan dan tekanan darah. Namun, penggunaan obat ini dapat menimbulkan efek samping berupa infeksi pada saluran kemih dan genital (Perkeni, 2021).

Obat Tradisional (OT) juga seringkali digunakan dalam terapi farmakologi antidiabetes. Dalam buku *Formularium Fitofarmaka* yang berisikan daftar fitofarmaka, pada kelas terapi sistem metabolik yakni berupa Fraksi dari campuran ekstrak kulit kayu manis (*Cinnamomi burmannii cortex*) dan daun bungur (*Lagerstroemiae speciosae folium*) yang digunakan secara bersamaan dengan obat diabetes oral lainnya sebagai terapi kombinasi untuk pasien diabetes melitus (Kementrian Kesehatan Republik Indonesia, 2022). Buku *Formularium Obat Herbal Asli Indonesia* menyebutkan bahwa terdapat 4 jenis tumbuhan untuk diabetes yaitu kayu manis (*Cinnamomi burmannii*), Pare

(*Momordica charantia*), Salam (*Syzgium polyanthum*), dan Brotowali (*Tinospora crispa*) (Kementrian Kesehatan Republik Indonesia, 2017).

Daun bungur memiliki efek hipoglikemik dan bertindak sebagai penambah transportasi glukosa. Daun ini juga menunjukkan aktivitas insulin-mimetik (analog peptida), menstimulasi reseptor insulin, mengaktifkan GLUT4, menghambat enzim alfa-amilase, dan alfa-glukosidase. Beberapa komponen aktif seperti ellagitannin, lagerstroemin, flosin B, dan reginin yang berkontribusi terhadap aktivitas antidiabetiknya. Komponen-komponen ini telah diisolasi dari daun tumbuhan bungur dan telah terbukti meningkatkan penyerapan glukosa dan menurunkan kadar glukosa pada tikus. Lagerstroemin menghasilkan aktivitas transpor glukosa yang bergantung pada dosis dari konsentrasi 0,02-0,30%. Hasil ini menunjukkan aktivitas yang mirip dengan insulin dan dilaporkan menurunkan kadar glukosa darah pada pasien diabetes (Nurcahyanti *et al.*, 2018).

Kulit kayu manis (*Cinnamomi burmannii cortex*) mengandung senyawa cinnamaldehyde yang memiliki efek menurunkan hipoglikemik. Cinnamaldehyde dan asam cinnamic berfungsi meningkatkan peredaran insulin dan perpindahan glukosa dengan translokasi transporter glukosa (GLUT4). Cinnamaldehyde juga memiliki kemampuan untuk menghambat kerja enzim α -glukosidase. Enzim α -glukosidase bertugas memecah pati atau disakarida menjadi glukosa. Ketika aktivitas α -glukosidase terhambat, penyerapan glukosa dari luar sel akan berkurang, yang mengakibatkan penurunan kadar glukosa dalam darah (Analianasari *et al.*, 2022).

2.3 Tinjauan Obat Glimepiride

Glimepiride telah disetujui untuk digunakan satu kali sehari, baik sebagai terapi tunggal maupun dikombinasikan dengan insulin. Glimepiride dikenal sebagai obat golongan sulfonilurea yang memiliki kemampuan menurunkan kadar glukosa darah dengan dosis terendah dibandingkan obat sulfonilurea lainnya. Dosis harian tunggal 1 mg sudah terbukti efektif, dengan dosis harian

maksimum yang dianjurkan sebesar 8 mg. Glimepiride diserap secara lengkap setelah pemberian oral dalam waktu 1 jam setelah pemberian. Proses metabolisme Glimepiride terjadi sepenuhnya di hati. Dengan waktu paruh 5 jam, Glimepiride memiliki efek yang bertahan lama, memungkinkan pemberian dosis sekali sehari dan dengan demikian meningkatkan kepatuhan pasien. Glimepiride diekskresikan melalui urin (Katzung, 2012). Efek samping yang paling sering terjadi adalah hipoglikemia, terutama pada penggunaan obat sulfonilurea dengan durasi kerja panjang seperti glimepirid. Gejala awal hipoglikemia akibat penggunaan obat golongan Sulfonilurea dapat berupa mual (*nausea*), muntah (*vomiting*), gemetar (*tremor*), dan pusing (Putra *et al.*, 2017).

2.4 Tinjauan Ekstrak

2.4.1 Simplisia

Simplisia merupakan bahan alam yang dimanfaatkan sebagai obat tanpa melalui proses pengolahan. Namun ada definisi lain yang menyatakan bahwa simplisia adalah bahan yang telah mengalami proses pengeringan (Haerani *et al.*, 2023). Terdapat 3 jenis simplisia, yaitu:

a. Simplisia Nabati

Jenis ini berasal dari tumbuhan, baik seluruh bagian tumbuhan, bagian-bagian tertentu, eksudat tumbuhan, atau kombinasi ketiganya. Contoh simplisia nabati adalah kecubung (*Datura folium*) dan lada (*Piperis nigri Fructus*) (Haerani *et al.*, 2023).

b. Simplisia Hewani

Simplisia ini bersumber dari hewan, baik hewan utuh, bagian-bagian hewan, atau zat yang dihasilkan oleh hewan yang belum menjadi zat kimia murni. Contoh simplisia hewani adalah madu (*Mel deupuratum*) (Haerani *et al.*, 2023).

c. Simplisia Mineral/Pelikan

Jenis simplisia ini berasal dari mineral atau bahan pelikan. Simplisia ini berupa bentuk yang belum diolah atau telah melalui pengolahan sederhana, namun belum menjadi bahan kimia murni. Contoh simplisia

pelikan adalah paraffinum (*hard wax*) yang digunakan sebagai bahan dasar salep atau bahan penyalut kapsul atau tablet dan vaselinum digunakan sebagai emolien dan basis salep (Ervianingsih *et al.*, 2019).

2.4.2 Ekstraksi

Ekstraksi merupakan suatu proses penyaringan zat aktif dari bagian-bagian tumbuhan obat. Tujuannya adalah untuk mengambil bahan kimia yang terkandung di dalamnya. Pada dasarnya, ekstraksi berarti massa zat padat dalam simplisia berpindah ke dalam pelarut yang tepat. Selama proses ini, pelarut organik akan masuk ke dalam dinding sel tumbuhan dan masuk ke rongga sel yang mengandung zat aktif. Di bagian luar sel, zat aktif akan berdifusi ke dalam pelarut (Marjoni, 2021).

Terdapat berbagai metode dan cara ekstraksi yang dapat dipilih sesuai dengan tujuan ekstraksi dan karakteristik tumbuhan yang akan diekstrak. Dalam melaksanakan proses ekstraksi, beberapa faktor penting yang perlu diperhatikan antara lain: kuantitas simplisia yang akan diekstrak, tingkat kehalusan simplisia, jenis pelarut yang digunakan, durasi ekstraksi, metode ekstraksi yang dipilih, serta kondisi selama proses ekstraksi berlangsung (Marjoni, 2021).

2.4.3 Metode Ekstraksi

Berdasarkan Parameter Standar Umum Ekstrak Tumbuhan Obat (2000) metode ekstraksi terbagi menjadi 2, yaitu cara dingin dan cara panas.

Cara dingin :

a. Maserasi

Maserasi merupakan metode ekstraksi simplisia menggunakan pelarut pada suhu kamar, disertai pengadukan atau pengocokan beberapa kali. Metode ini termasuk dalam prinsip pencapaian konsentrasi keseimbangan. Kinetika maserasi melibatkan pengadukan terus-menerus, sedangkan remaserasi adalah penambahan pelarutan setelah

penyaringan maserat pertama (Direktorat Pengawasan Obat Tradisional, 2000).

b. Perlokasi

Perkolasi adalah metode ekstraksi di mana pelarut baru digunakan secara terus-menerus hingga sempurna. Prosedur ini biasanya dilakukan pada suhu ruang. Proses ini mencakup fase pengembangan bahan, maserasi antara, dan perkolasi sebenarnya (penetesan/penampungan ekstrak) hingga ekstrak yang dihasilkan melebihi lima hingga lima kali jumlah bahan (Departemen Kesehatan RI, 2000).

Cara panas :

a. Refluks

Refluks adalah ekstraksi pelarut menggunakan pendingin balik selama waktu tertentu dengan jumlah pelarut terbatas dan relatif konstan pada titik didihnya. Untuk mendapatkan ekstrak sempurna, biasanya dilakukan tiga hingga lima kali pengulangan pada residu pertama (Direktorat Pengawasan Obat Tradisional, 2000).

b. Soxhlet

Metode ekstraksi soxlet menggunakan pelarut baru dengan alat khusus dengan pendingin balik, sehingga jumlah pelarut relatif konstan (Direktorat Pengawasan Obat Tradisional, 2000).

c. Digesti

Digesti adalah maserasi kinetik (dengan pengadukan terus-menerus) pada suhu lebih tinggi dari suhu ruang, umumnya dilakukan pada suhu 40 - 50°C (Direktorat Pengawasan Obat Tradisional, 2000).

d. Infus

Infus adalah ekstraksi menggunakan air sebagai pelarut pada suhu penangas air 96-98°C selama 15-20 menit dengan bejana infus tercelup dalam penangas air mendidih (Direktorat Pengawasan Obat Tradisional, 2000).

e. Dekok

Metode infus yang disebut dekok membutuhkan waktu yang lebih lama (sekitar 30 menit) dan suhu yang mencapai titik didih air (Direktorat Pengawasan Obat Tradisional, 2000).

2.4.4 Ekstrak

Berdasarkan Farmakope Herbal Indonesia Jilid II (2017) ekstrak didefinisikan sebagai sediaan dalam bentuk kering, kental, atau cair yang dihasilkan melalui proses penyarian simplisia nabati menggunakan metode yang sesuai, dengan menghindari paparan langsung dari sinar matahari.

Proses pembuatan ekstrak dari serbuk simplisia dapat dilakukan melalui beberapa metode seperti maserasi, perkolasi, atau sokletasi, dengan menggunakan pelarut yang tepat. Setelah itu, maserat dipisahkan menggunakan teknik sentrifugasi, dekantasi, atau filtrasi. Langkah selanjutnya adalah menguapkan maserat menggunakan penguap vakum atau rotavapor hingga diperoleh ekstrak kental (Kementrian Kesehatan Republik Indonesia, 2017).

2.5 Metabolit Sekunder

Metabolit sekunder adalah senyawa bermolekul rendah yang ditemukan dalam jumlah kecil di dalam organisme penghasilnya. Senyawa ini tidak berperan sebagai komponen esensial dalam metabolisme atau sebagai penopang utama kelangsungan hidup organisme, melainkan berfungsi sebagai pendukung, seperti agen pertahanan diri, resistensi terhadap penyakit atau kondisi kritis, atau berperan sebagai hormon (Nugroho, 2017). Beberapa metabolit disimpan dalam kompartemen khusus, baik di organ maupun pada tipe sel yang terspesialisasi. Dalam kompartemen tersebut, konsentrasi metabolit sekunder yang bersifat toksik dapat sangat tinggi, sehingga memberikan pertahanan yang efektif terhadap herbivora (Anggraito *et al.*, 2018).

Metabolit sekunder pada tumbuhan memiliki beberapa fungsi (Wink, 2010) :

- Sebagai pertahanan terhadap virus, bakteri, jamur, tumbuhan kompetitor, dan terutama terhadap herbivora,
- Sebagai atraktan (bau, warna, rasa) untuk menarik polinator dan hewan penyebar biji,
- Sebagai pelindung dari sinar ultraviolet.

a. Flavonoid

Flavonoid merupakan kelompok senyawa fenol terbesar yang ada di alam. Keberagaman senyawa flavonoid ini lebih disebabkan oleh variasi tingkat hidroksilasi, alkoksilasi, atau glikosilasi pada strukturnya, bukan karena variasi strukturnya. Flavonoid sering ditemukan dalam bentuk glikosidanya di alam. Tumbuhan memiliki warna merah, ungu, biru, dan kadang-kadang kuning dikarenakan mengandung senyawa ini. Flavonoid berfungsi sebagai pigmen bunga untuk menarik serangga untuk membantu penyerbukan. Flavonoid juga berfungsi sebagai pengatur pertumbuhan, pengatur fotosintesis, antimikroba, antivirus, dan anti insektisida untuk tumbuhan. Struktur utama flavonoid terdiri dari lima belas atom karbon yang tersusun dalam urutan C₆-C₃-C₆ (Kristanti *et al.*, 2019).

Flavonoid memiliki berbagai manfaat kesehatan bagi manusia, termasuk sebagai anti kanker, antiinflamasi, antidiabetes, antioksidan, anti alergi, antivirus, dan anti melanogenesis. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa flavonoid dapat mencegah oksidasi LDL (*low density lipoprotein*), yang dapat mengurangi risiko penyakit pembuluh darah (aterosklerosis). Konsumsi makanan kaya flavonoid, terutama sayuran dan buah-buahan, dapat membantu mencegah penyakit kardiovaskular (Nugroho, 2017). Flavonoid juga berperan sebagai antidiabetes dengan menghambat pemecahan karbohidrat menjadi glukosa, menghambat penyerapan glukosa di usus, dan merangsang produksi insulin (Yuliawati *et al.*, 2022).

b. Alkaloid

Alkaloid adalah kelompok senyawa organik yang paling banyak ditemukan di alam dan dapat ditemukan di berbagai jenis tanaman. Adanya minimal satu atom N yang bersifat basa dan seringkali menjadi bagian dari cincin heterosiklik adalah ciri khas alkaloid (Kristanti *et al.*, 2019). Secara organoleptik, daun dengan rasa sepat dan pahit biasanya mengandung alkaloid. Selain itu, senyawa ini ditemukan pada akar, biji, ranting, dan kulit kayu. Kebanyakan alkaloid alami memiliki aktivitas biologis tertentu, beberapa sangat beracun sementara yang lain sangat bermanfaat dalam pengobatan (Heliawati, 2017).

Beberapa alkaloid memiliki sifat analgesik dan anti-inflamasi yang kuat. Contohnya adalah morfin dan kodein, senyawa ini efektif dalam mengurangi rasa sakit dan peradangan, dan sering digunakan dalam pengobatan nyeri kronis dan akut. Sejumlah alkaloid telah menunjukkan potensi sebagai agen antikanker. Vinkristin dan vinblastin, digunakan dalam pengobatan berbagai jenis kanker, termasuk leukemia dan limfoma. Alkaloid tertentu memiliki efek positif pada sistem kardiovaskular. Reserpin pernah digunakan sebagai obat antihipertensi karena kemampuannya menurunkan tekanan darah (Heliawati, 2017). Alkaloid tertentu telah menunjukkan potensi yang menjanjikan dalam pengelolaan diabetes melitus, yaitu dengan mengubah aktivitas enzim yang berkaitan dengan metabolisme karbohidrat, sehingga dapat mengendalikan kadar glukosa dalam tubuh (Behl *et al.*, 2022).

c. Steroid

Steroid adalah senyawa organik lemak sterol yang tidak dapat dihidrolisis dan dapat terbentuk melalui reaksi penurunan dari terpena atau skualena. Steroid termasuk dalam kelompok senyawa triterpenoid yang memiliki inti siklopentana perhidrofenantren, yang terdiri dari tiga cincin sikloheksana dan satu cincin siklopentana. Struktur dasar steroid adalah sterana jenuh (Heliawati, 2017). Sebagian besar steroid memiliki struktur yang terdiri dari

17 atom karbon yang membentuk kerangka dasar 1,2-siklopentenoperhidrofenantren (Kristanti *et al.*, 2019).

Tubuh menggunakan steroid untuk menjaga keseimbangan garam, mengontrol metabolisme, meningkatkan fungsi organ seksual, dan mengatur fungsi biologis antar jenis kelamin. Steroid yang berpartisipasi dalam berbagai proses metabolisme, dibuat secara alami oleh tubuh manusia (Nasrudin *et al.*, 2017). Steroid juga berfungsi untuk mendorong pankreas untuk menghasilkan insulin yang dapat menurunkan kadar glukosa darah (Tumiwa dan Manawan, 2022).

d. Tanin

Tanin adalah senyawa polifenol dengan banyak gugus hidroksil atau gugus lain seperti karboksil yang dapat membentuk ikatan kompleks dengan berbagai molekul makro seperti protein, pati, selulosa, dan mineral. Ciri khas tanin adalah kemampuan untuk berikatan dengan protein dengan setidaknya dua belas gugus hidroksil atau lima gugus fenil. Sifat kimia ini memungkinkan tanin mengikat protein dari larutan. Melimpahnya jumlah hidroksil menjadikan tanin sebagai pengikat logam yang kuat. Namun konsumsi tanin yang berlebihan dapat menyebabkan anemia karena tanin mengikat zat besi dalam darah (Nugroho, 2017).

Tanin memiliki fungsi biologis yang kompleks, termasuk kemampuan mengendapkan protein, gelatin, dan alkaloid. Tanin juga berperan sebagai antioksidan biologis, pengkelat logam, dan penangkap radikal bebas. Dalam bidang kesehatan, tanin memiliki berbagai khasiat seperti antidiare, antioksidan, antidiabetes, antibakteri, dan astringen (Hersila *et al.*, 2023). Tanin dapat berikatan dengan protein untuk menghambat aktivitas enzimatik, sehingga menghambat pemecahan karbohidrat menjadi glukosa (Yuliawati *et al.*, 2022).

e. Saponin

Saponin adalah glikosida kompleks dengan berat molekul tinggi yang dibuat terutama oleh tumbuhan, hewan laut tingkat rendah, dan beberapa bakteri. Saponin ada di berbagai bagian tumbuhan, seperti akar, batang, umbi, daun, biji, dan buah. Saponin tertinggi ditemukan pada jaringan tumbuhan yang rentan terhadap serangan serangga, jamur, atau bakteri. Ini menunjukkan mekanisme perlindungan tumbuhan di sekitarnya. Saponin terdiri dari berbagai golongan glikosil yang terikat pada posisi C₃, beberapa dari mereka memiliki dua rantai gula yang melekat pada posisi C₃ dan C₁₇ yang membuatnya dikenal sebagai surfaktan alami (Putri *et al.*, 2023).

Saponin memiliki peran farmakologis sebagai antibakteri, antijamur, antiinflamasi, dan ekspektoran. Selain itu, saponin juga memiliki kemampuan farmakologis untuk mengobati penyakit rematik, anemia, diabetes, sifilis, impotensi, dan sebagai antijamur (Putri *et al.*, 2023). Saponin juga berperan dalam memperbaiki resistensi insulin, melindungi sel pankreas, dan merangsang sekresi insulin (Rohdiana, 2022).

f. Fenolik

Kelompok senyawa terbesar yang berfungsi sebagai antioksidan alami tumbuhan dikenal sebagai senyawa fenolik. Senyawa ini memiliki satu (fenol) atau lebih (polifenol) cincin fenol, yaitu gugus hidroksi yang melekat pada cincin aromatik. Oleh karena itu, mereka mudah teroksidasi dengan melepaskan atom hidrogen ke radikal bebas. Senyawa fenolik sangat baik sebagai antioksidan karena mereka dapat membentuk radikal fenoksi yang stabil selama reaksi oksidasi. Senyawa fenolik alami biasanya berupa polifenol yang dapat membentuk senyawa eter, ester, atau glikosida, seperti flavonoid, tanin, tokoferol, kumarin, lignin, turunan asam sinamat, dan asam organik polifungsional (Dhurhanian dan Novianto, 2018).

Fenolik memiliki kemampuan farmakologis yang memiliki efek sebagai antioksidan, antiinflamasi, antikanker, antibakteri, dan penurunan kadar

glukosa darah (Dhurhanian dan Novianto, 2018 ; Elsanhoty *et al.*, 2022) . Senyawa fenolik juga dapat berperan dalam pengobatan penyakit kardiovaskular, osteoporosis, penyakit neurodegeneratif, dan diabetes melitus (Park dan Seo, 2011).

g. Terpenoid

Terpenoid adalah senyawa metabolit sekunder yang tersusun dari unit isoprena C₅ (2-metilbuta-1,3-diena). Senyawa ini banyak ditemukan di berbagai tumbuhan dan disintesis oleh tumbuhan sebagai respons terhadap perubahan lingkungan (Mosunova *et al.*, 2021).

Terpenoid merupakan salah satu senyawa metabolit sekunder atau juga disebut senyawa kimia aktif yang memberikan efek fisiologis dan efek farmakologis. Senyawa ini memiliki khasiat pengobatan salah satunya dengan komponen dari terpenoid berasal dari minyak atsiri, resin dan memiliki aktivitas biologi sebagai antiinflamasi, mengatasi gangguan menstruasi, inhibisi terhadap sintesis kolesterol, gangguan kulit, antibakteri, penghambat sel kanker, patukan ular, kerusakan hati dan malaria (Roumondang, 2013).

2.6 Tinjauan Hewan Uji (*Mus musculus*)

Mus musculus atau mencit merupakan hewan mamalia yang seringkali digunakan pada penelitian. Mencit telah dijinakkan selama berabad-abad, bahkan mungkin selama ribuan tahun, dan telah digunakan dalam penelitian ilmiah sejak tahun 1600-an. Namun, pengembangan mencit laboratorium sebagai model penelitian benar-benar dimulai dengan eksperimen dalam genetika dan kanker pada awal tahun 1900-an. Saat ini, mencit laboratorium diakui sebagai model mamalia yang unggul untuk penelitian genetika modern. Mencit juga digunakan dalam berbagai jenis penelitian lainnya, termasuk kanker, imunologi, toksikologi, metabolisme, biologi perkembangan, diabetes, obesitas, penuaan, dan penelitian kardiovaskular. Mencit seringkali digunakan pada penelitian karena memiliki banyak keuntungan daripada hewan lain,

termasuk ukurannya yang kecil, waktu generasi yang pendek, rentang hidup yang terbatas, dan kemudahan berkembang biak di dalam laboratorium (Suckow *et al.*, 2023).



Gambar 3. Hewan Mencit (*Mus musculus*)
(Mu'nisa *et al.*, 2022)

Menurut (Khairani *et al.*, 2024) taksonomi mencit adalah sebagai berikut :

Kingdom	: Animalia
Filum	: Chordata
Kelas	: Mamalia
Ordo	: Rodentia
Famili	: Muridae
Genus	: Mus
Spesies	: <i>Mus musculus</i>

Ciri-ciri khusus mencit meliputi ukurannya yang relatif kecil dengan panjang tubuh 7 hingga 10 sentimeter, tidak termasuk panjang ekor. Mencit merupakan hewan omnivora yang dapat hidup di berbagai tempat di seluruh dunia. Mereka memiliki siklus hidup yang cepat dan masa hidup yang relatif singkat, mampu bereproduksi dengan cepat dan menghasilkan banyak keturunan, serta mereka memakan berbagai jenis makanan, seperti biji-bijian, buah-buahan, serangga, dan makanan lainnya (Khairani *et al.*, 2024).

Mencit memiliki usia hidup selama 1-3 tahun, dengan masa kehamilan yang singkat, hanya sekitar 18-21 hari, dan memiliki masa aktivitas reproduksi yang

relatif lama, berkisar antara 2-14 bulan sepanjang hidupnya. Mencit dianggap dewasa pada usia 35 hari. Baik mencit jantan maupun betina umumnya siap untuk kawin pada usia sekitar 18 minggu. Siklus reproduksi mencit termasuk dalam kategori poliestrus, di mana periode *estrus* atau birahi berlangsung selama kurang lebih 5 hari dengan durasi birahi rata-rata 12-14 jam (Khairani *et al.*, 2024).

Mencit jantan dewasa dapat mencapai berat 20-40 g, sedangkan mencit betina memiliki berat antara 18-35 g. Hewan ini mampu hidup pada suhu sekitar 30°C. Mencit tergolong hewan yang relatif mudah dipelihara, khususnya jika dipelihara dalam jumlah banyak. Pemeliharaannya tidak membutuhkan biaya besar dan penanganannya tidak rumit (Smith, J.B., 1988).

2.7 Tinjauan Aloksan

Analog glukosa sitotoksik aloksan merupakan agen diabetogenik kimiawi yang paling menonjol dalam studi eksperimental diabetes. Agen ini memiliki dua efek patologis berbeda yang mengganggu fungsi normal sel beta pankreas. Pertama, aloksan secara selektif menghambat sekresi insulin yang dipicu oleh glukosa dengan cara menghambat glukokinase, sensor glukosa pada sel beta. Kedua, aloksan menyebabkan diabetes melitus yang bergantung pada insulin dengan menginduksi frekuensi nekrosis pada sel beta (Lenzen *et al.*, 2008).

Ketika diinjeksikan ke hewan percobaan, aloksan memicu respon glukosa darah yang disertai perubahan berlawanan pada konsentrasi insulin plasma. Selain itu, terjadi serangkaian perubahan ultrastruktural pada sel beta yang akhirnya mengakibatkan kematian sel secara nekrotik (Lenzen *et al.*, 2008).

Aloksan bersifat toksik selektif terhadap sel beta disebabkan oleh akumulasinya dalam sel tersebut sebagai glukosa analog melalui penyerapan oleh transporter glukosa GLUT2. Efek toksik aloksan pada sel beta dimulai dengan pembentukan radikal bebas dalam reaksi redoks. Proses autooksidasi asam dialurat menghasilkan radikal superoksida (O_2^-), hidrogen peroksida

(H₂O₂), dan pada tahap akhir reaksi yang dikatalisis besi, terbentuk radikal hidroksil (OH). Radikal hidroksil inilah yang pada akhirnya bertanggung jawab atas kematian sel beta, mengingat rendahnya kapasitas pertahanan antioksidatif sel tersebut. Hal ini mengakibatkan terjadinya kondisi “diabetes aloksan” yang bergantung pada insulin (Lenzen *et al.*, 2008).

2.8 Glukometer

Alat pengukur kadar glukosa darah atau glukometer adalah alat yang dapat digunakan di rumah dan tempat perawatan kesehatan untuk mengukur kadar gula (glukosa) dalam darah. Sistem pengujian meliputi alat pengukur genggam dan strip uji yang membantu untuk mengukur kadar glukosa dalam sampel kecil darah. Nilai yang dinyatakan adalah suatu nilai klinis yang sangat penting untuk memberikan diagnosis terhadap gangguan metabolisme seperti diabetes melitus (*Food and Drug Administration*, 2024).

Pada umumnya prinsip kerja alat ini menggunakan teknologi biosensor. Ketika darah bersentuhan dengan reagen kering (strip), terjadi reaksi kimia yang menghasilkan muatan listrik. Muatan listrik ini kemudian diukur dan diterjemahkan menjadi nilai numerik yang mencerminkan konsentrasi zat dalam darah. Berdasarkan berbagai penelitian, pengukuran glukosa darah menggunakan glukometer menunjukkan tingkat keakuratan yang cukup baik, dengan tingkat sensitivitas mencapai 70% dan spesifisitas 90% (Laisouw *et al.*, 2017).

EasyTouch®GCU meter adalah salah satu alat glucometer yang seringkali digunakan. Durasi waktu pengukuran selama < 25 detik untuk satu kali pengukuran. Volume darah yang diperlukan sebanyak 4 µL dalam satu kali pengukuran. Rentang kadar glukosa yang dapat diukur menggunakan alat ini adalah 20-600 mg/dl (Dai *et al.*, 2004).

2.9 Kerangka Teori

Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa ekstrak isem kumbang (*Mangifera quadrifida* Jack.) dilaporkan mengandung berbagai senyawa metabolit sekunder seperti flavonoid, tanin, fenol, saponin, terpenoid, dan glikosida steroid dalam ekstrak *n*-heksan yang bermanfaat sebagai antidiabetes (Irawan *et al.*, 2021). Berdasarkan penelitian yang dilakukan (Margaretha *et al.*, 2023) ekstrak isem kumbang memiliki kemampuan menghambat enzim alfa-glukosidase, sehingga sangat berpotensi sebagai obat antidiabetes. Penelitian pada tumbuhan yang masih satu genus dengan isem kumbang (genus *Mangifera* (tumbuhan mangga) menunjukkan bahwa ekstrak daun mangga mengandung flavonoid dan tanin yang berkhasiat sebagai antidiabetes (Boas *et al.*, 2020 ; Ganogpichayagrai *et al.*, 2017). Penelitian yang dilakukan oleh (Yuliawati *et al.*, 2022) menunjukkan bahwa aktivitas antidiabetes ekstrak etanol daun mangga kasturi (*Mangifera casturi*) dengan dosis 150 mg/kgBB secara signifikan dapat menurunkan kadar glukosa darah pada mencit yang diinduksi aloksan.

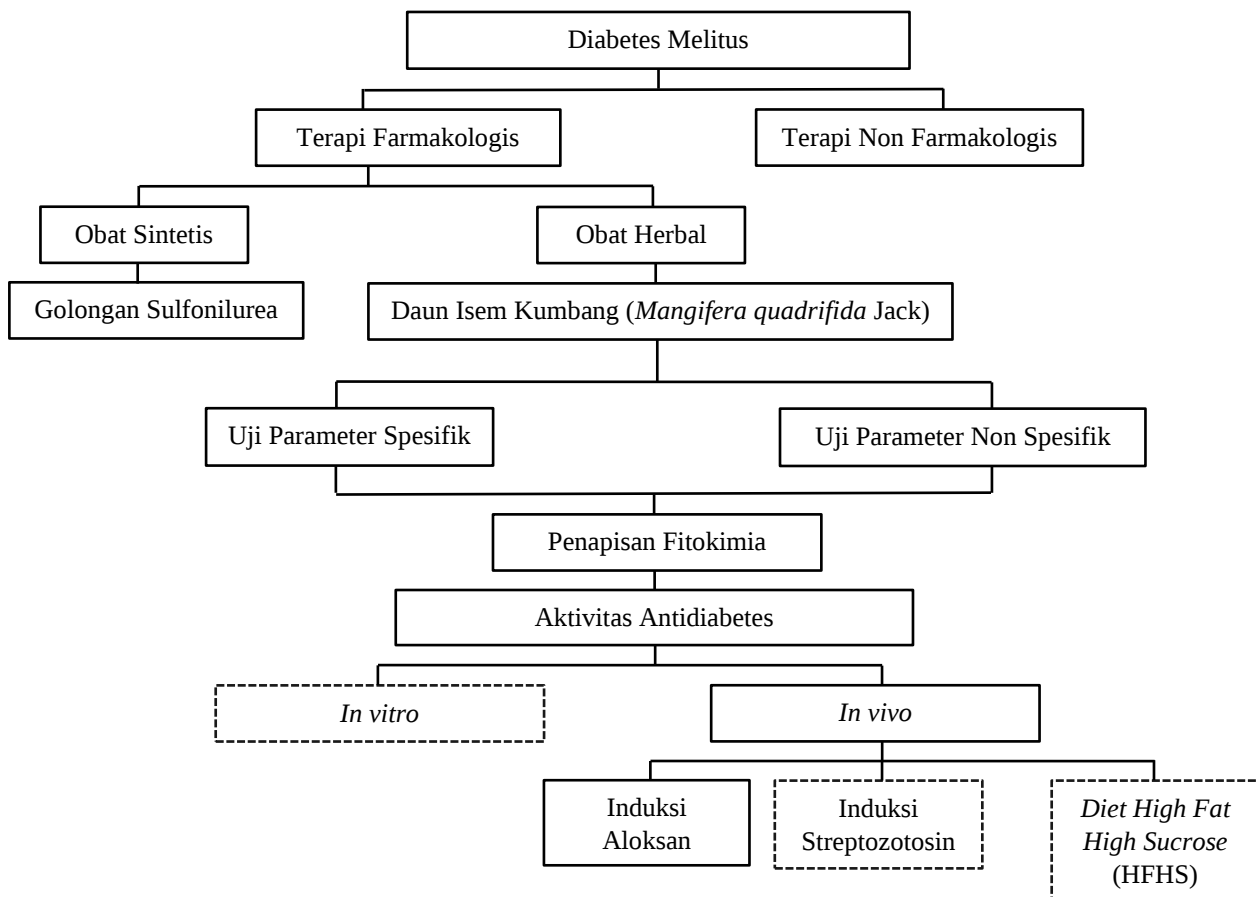
Beberapa senyawa metabolit sekunder yang memiliki potensi sebagai antidiabetes :

- a. Flavonoid, menghambat pemecahan karbohidrat menjadi glukosa, mencegah penyerapan glukosa di usus, dan merangsang produksi insulin (Yuliawati *et al.*, 2022).
- b. Tanin, berikatan dengan protein untuk menghambat aktivitas enzim, sehingga mencegah pemecahan karbohidrat menjadi glukosa (Yuliawati *et al.*, 2022).
- c. Saponin, meningkatkan sensitivitas tubuh terhadap insulin, menstimulasi produksi insulin, dan melindungi sel pankreas (Rohdiana, 2022).
- d. Alkaloid, Mengubah aktivitas enzim yang berkaitan dengan metabolisme karbohidrat, sehingga dapat mengendalikan kadar glukosa dalam tubuh (Behl *et al.*, 2022).
- e. Steroid, merangsang sekresi insulin dari pankreas, sehingga secara efektif menurunkan kadar glukosa dalam darah (Tumiwa dan Manawan, 2022).

Efek antidiabetes diuji secara *in vivo* dengan metode induksi menggunakan agen diabetogenik yaitu aloksan.

Keunggulan dari metode induksi menggunakan aloksan ini yaitu :

- Kemudahan induksi diabetes, aloksan secara efektif dapat merusak sel beta pankreas pada hewan coba, sehingga menyebabkan defisiensi insulin dan kondisi hiperglikemia yang mirip dengan manusia (Lenzen, 2007).
- Relatif murah dan mudah didapat, dibandingkan dengan metode lain, penggunaan aloksan relatif lebih murah dan mudah didapat.
- Waktu induksi yang relatif singkat, efek induksi diabetes dengan aloksan biasanya muncul dalam waktu yang relatif singkat, sehingga mempercepat proses penelitian (Swastini *et al.*, 2018).



Gambar 4. Kerangka Teori

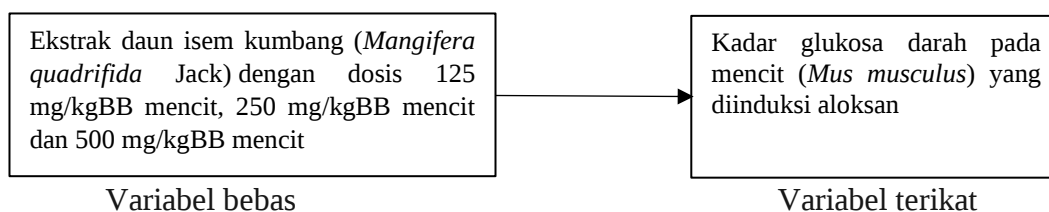
Keterangan:

———— : Diteliti

----- : Tidak diteliti

2.10 Kerangka Konsep

Untuk mengetahui hubungan antara pemberian ekstrak daun isem kumbang (*Mangifera quadrifida* Jack) dengan kadar glukosa darah pada mencit (*Mus musculus*) yang diinduksi aloksan, maka disusunlah kerangka konsep penelitian seperti pada gambar 5 berikut:



Gambar 5. Kerangka Konsep

2.11 Hipotesis

Berdasarkan kerangka pemikiran yang telah ditetapkan, diperoleh hipotesis sebagai berikut :

- H0 : Ekstrak daun isem kumbang (*Mangifera quadrifida* Jack) tidak memiliki efek antidiabetes pada mencit (*Mus musculus*) yang diinduksi aloksan.
- H1 : Ekstrak daun isem kumbang (*Mangifera quadrifida* Jack) memiliki efek antidiabetes pada mencit (*Mus musculus*) yang diinduksi aloksan.

BAB III

METODE PENELITIAN

3.1 Desain Penelitian

Penelitian ini menggunakan desain penelitian eksperimental dengan metode *post-test only control group design*. Penelitian dilakukan dengan membandingkan hasil pengukuran kadar glukosa darah mencit antara kelompok kontrol dan kelompok perlakuan. Penelitian ini menggunakan sampel sebanyak 20 ekor mencit putih jantan (*Mus musculus*) berumur lebih dari 10 minggu yang dipilih menggunakan teknik *simple random sampling* dan dibagi menjadi 5 kelompok.

3.2 Izin Etik Penelitian

Etika dalam penelitian uji aktivitas antidiabetes pada hewan uji mencit sangat penting untuk menjamin bahwa penelitian tersebut dilakukan dengan standar moral dan ilmiah yang tinggi. Prinsip-prinsip etis ini berfungsi sebagai pedoman untuk melindungi kesejahteraan hewan uji, menjamin integritas data yang dihasilkan, dan memastikan bahwa penelitian memberikan manfaat yang sebanding dengan risiko yang diambil. Izin etik penelitian diajukan ke Komisi Etik Fakultas Kedokteran Universitas Lampung.

3.3 Waktu dan Tempat Penelitian

3.3.1 Waktu Penelitian

Periode untuk dilakukannya penelitian ini selama kurang lebih 3 bulan (Januari-Maret 2025).

3.3.2 Tempat Penelitian

1. Laboratorium Botani Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Lampung.
2. Laboratorium Analisis Kimia Farmasi Fakultas Kedokteran Universitas Lampung.
3. *Animal House* Fakultas Kedokteran Universitas Lampung.

3.4 Sampel Penelitian

3.4.1 Sampel Hewan

- a. Sampel Hewan

Sampel dalam penelitian ini adalah mencit jantan putih (*Mus musculus*). Jumlah mencit dalam setiap kelompok percobaan akan ditentukan berdasarkan perhitungan dengan rumus penentuan sampel untuk uji eksperimental (Federer, 1967) yaitu :

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

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

$$5n - 5 \geq 15$$

$$5n \geq 20$$

$$n \geq 4$$

Ket :

t = jumlah kelompok yang digunakan dalam penelitian

n = jumlah sampel pada setiap kelompok

Dengan demikian, jumlah mencit yang dibutuhkan dalam setiap kelompok percobaan adalah 4 ekor, dengan total 5 kelompok. Oleh karena itu, penelitian ini melibatkan 20 ekor mencit.

Berdasarkan perhitungan sebelumnya diperoleh jumlah sampel tiap kelompok (n) sebesar 4 ekor, selanjutnya dilakukan perhitungan faktor koreksi untuk menghindari *drop out* dengan rumus sebagai berikut :

$$N = \frac{n}{1 - f}$$

Keterangan :

N = besar sampel koreksi

n = besar sampel awal

f = perkiraan proporsi *drop out* 10%

(Lala & Sari, 2023).

$$N = \frac{n}{1 - f}$$

$$N = \frac{4}{1 - 10\%}$$

$$N = \frac{4}{0,9}$$

$$N = 4,444$$

$$N = 5 \text{ (Pembulatan)}$$

Jadi, keseluruhan jumlah mencit yang digunakan dalam penelitian ini berjumlah 25 ekor mencit jantan putih yang dibagi menjadi 5 kelompok. Sampel akan dipilih dengan metode *simple random sampling*.

b. Sampel Ekstrak

Dalam penelitian ini, sampel ekstrak yang digunakan adalah ekstrak etanol daun tumbuhan isem kumbang (*Mangifera quadrifida* Jack). Ekstrak ini diperoleh dari proses ekstraksi menggunakan pelarut etanol 96%. Ekstrak ini akan diuji untuk melihat aktivitas antidiabetesnya pada mencit yang diinduksi aloksan. Untuk menguji aktivitas antidiabetes ekstrak, digunakan tiga variasi dosis yang berbeda, 125 mg/kgBB mencit, 250 mg/kgBB mencit, dan 500 mg/kgBB mencit.

3.4.2 Kelompok Perlakuan

Tabel berikut ini menunjukkan perlakuan yang akan dilakukan dalam penelitian ini, meliputi kelompok dan perlakuan yang akan diberikan pada masing-masing kelompok.

Tabel 1. Kelompok Perlakuan

No.	Kelompok	Perlakuan
1.	Kontrol positif (K+)	Mencit diinduksi aloksan (3 mg/20gBB), lalu diberi glimepiride (0,0052 mg/20gBB) sekali sehari selama 7 hari.
2.	Kontrol negatif (K-)	Mencit diinduksi aloksan (3 mg/20gBB), lalu diberi Na-CMC (0,2 ml) sekali sehari selama 7 hari.
3.	Perlakuan 1 (P1)	Mencit diinduksi aloksan (3 mg/20gBB), lalu diberi ekstrak daun isem kumbang 125 mg/kgBB sekali sehari selama 7 hari.
4.	Perlakuan 2 (P2)	Mencit diinduksi aloksan (3 mg/20gBB), lalu diberi ekstrak daun isem kumbang 250 mg/kgBB sekali sehari selama 7 hari.
5.	Perlakuan 3 (P3)	Mencit diinduksi aloksan (3 mg/20gBB), lalu diberi ekstrak daun isem kumbang 500 mg/kgBB sekali sehari selama 7 hari.

3.4.3 Kriteria Inklusi

Mencit yang digunakan dalam penelitian ini memenuhi kriteria inklusi sebagai berikut :

- Berusia 11-13 Minggu;
- Berjenis kelamin jantan;
- Berat badan 20-25 g;
- Berada dalam keadaan normal tanpa kelainan anatomi;
- Dalam kondisi sehat tidak menderita penyakit apapun.

3.4.4 Kriteria Eksklusi

Kriteria eksklusi dalam penelitian ini adalah sebagai berikut :

- Mencit mati dalam masa penelitian berlangsung.

3.5 Definisi Operasional

Terdapat dua variabel utama dalam penelitian ini. Variabel pertama adalah dosis ekstrak daun isem kumbang yang diberikan pada mencit yang telah diinduksi aloksan. Ekstrak diukur menggunakan timbangan analitik dan diberikan dalam tiga dosis yang berbeda : P1 (125 mg/kgBB), P2 (250 mg/kgBB), P3 (500 mg/kgBB).

Variabel kedua dalam penelitian ini adalah efek antidiabetes. Efek ini diukur dengan mengamati perubahan kadar glukosa darah pada mencit. Pengukuran kadar glukosa darah dilakukan menggunakan glukometer dan hasilnya dinyatakan dalam satuan milig per desiliter (mg/dL).

Tabel 2. Definisi Operasional

No	Variabel	Definisi	Alat Ukur	Hasil Ukur	Skala
1.	Dosis ekstrak daun isem kumbang	Ekstrak daun Isem Kumbang diberikan pada mencit yang diinduksi aloksan	Timbangan analitik	P1: 125 mg/kgBB P2: 250 mg/kgBB P3: 500 mg/kgBB	Ordinal
2.	Efek antidiabetes	Kadar gula darah mencit yang diukur dengan Glukometer	Glukometer	Kadar gula darah (mg/dL)	Rasio

3.6 Alat dan Bahan

3.6.1 Alat

Dalam penelitian ini, peralatan yang digunakan meliputi pisau (Krischef) blender (Miyako[®]) wadah/akuarium kaca, timbangan analitik (Shimidzu[®]), gelas beaker (Pyrex[®]), labu erlenmeyer (Pyrex[®]), *rotary evaporator* (Buchi), kertas saring (Beimu[®]), corong pisah (Pyrex[®]), batang pengaduk (Pyrex[®]), gelas beaker (Pyrex[®]), pipet ukur (Pyrex[®]), tabung reaksi (Pyrex[®]), rak tabung reaksi, botol minum mencit, tempat makan mencit, pisau silet, sonde mencit, glukometer (EasyTouch[®] GCU Meter), dan *check strip* (EasyTouch[®] GCU).

3.6.2 Bahan

a. Ekstrak

Bahan yang digunakan dalam pembuatan ekstrak dan penafsiran fitokimia meliputi daun isem kumbang isem kumbang (*Mangifera quadrifida* Jack) yang diperoleh dari Desa Karta, Kabupaten Tulang Bawang Barat, Etanol 96%, Pereaksi mayer, Kloroform, Serbuk Mg, Larutan H_2SO_4 , Serbuk magnesium, Larutan $FeCl_3$, Larutan HCl pekat, Asam asetat anhidrat, dan *Aquadest*.

b. Hewan

Bahan yang digunakan pada perlakuan hewan uji meliputi mencit yang diperoleh dari toko hewan mencit, Rajabasa, Bandar Lampung, Glimepiride (Hexapharm), Aloksan monohidrat (Sigma Aldrich), Pelet sebagai makanan untuk mencit (CitraFeed), dan *Aquadest*.

3.7 Prosedur Penelitian

3.7.1 Determinasi Tumbuhan

Proses identifikasi atau determinasi tumbuhan isem kumbang dilakukan di Laboratorium Botani Fakultas MIPA Universitas Lampung. Proses ini bertujuan untuk mengenali dan mengklasifikasikan jenis isem secara ilmiah. Dalam proses identifikasi, ciri-ciri morfologi serta struktur tumbuhan isem kumbang (*Mangifera quadrifida* Jack.) akan diamati. Tujuan utama dari proses ini adalah untuk mengidentifikasi spesies isem kumbang dengan tepat dan akurat.

3.7.2 Pembuatan Simplisia

Daun isem kumbang (*Mangifera quadrifida* Jack.) yang digunakan dalam penelitian ini diperoleh dari Kabupaten Tulang Bawang Barat, Provinsi Lampung. Daun isem kumbang yang dipilih adalah daun yang terdapat pada bagian tengah pohon hingga bagian teratas pohon, berwarna hijau muda, bebas dari kerusakan fisik seperti sobekan atau lubang dan permukaannya tidak memiliki bintik-bintik putih atau kuning. Daun isem kumbang (*Mangifera quadrifida* Jack) yang telah dipetik dari pohonnya dilakukan

sortasi basah untuk memisahkan daun dari bagian yang tidak terpakai dan kotoran, kemudian dicuci hingga bersih. Daun yang sudah dibersihkan kemudian dikeringkan dengan metode pengeringan tradisional dengan cara diangin-anginkan di dalam ruangan selama 7 hari hingga daun kering sempurna. Setelah sampel kering, sortasi kering dilakukan untuk menghilangkan pengotor lain dari simplisia kering. Kemudian, simplisia daun isem kumbang dihaluskan dengan blender hingga menjadi serbuk dan kemudian diayak untuk memastikan bahwa sampel sudah benar-benar halus (**Lampiran 6**).

3.7.3 Pembuatan Ekstrak

Serbuk simplisia yang daun isem kumbang yang telah diperoleh, kemudian ditimbang sebanyak 500 g lalu ditambah dengan etanol 96% 5 L dengan perbandingan (1 : 10) selama 7 hari sambil sesekali diaduk. Ekstrak yang diperoleh disaring dengan menggunakan kertas saring. Ekstrak yang dihasilkan kemudian disaring menggunakan kertas saring. Hasil ekstrak selanjutnya diuapkan dengan menggunakan *rotary evaporator* untuk menghasilkan ekstrak daun isem kumbang yang kental (**Lampiran 6**).

Setelah didapatkan ekstrak kental, dihitung rendemen dengan rumus :

$$\text{Rendemen ekstrak (\%)} = \frac{\text{bobot ekstrak yang dihasilkan}}{\text{bobot simplisia yang digunakan}} \times 100\%$$

(Wardani, 2017)

3.7.4 Pengujian Parameter Spesifik dan Non Spesifik

Pengujian parameter spesifik dan non spesifik dilakukan untuk memastikan bahwa ekstrak yang dihasilkan memiliki kualitas yang konsisten dan memenuhi standar keamanan yang berlaku.

Parameter Spesifik :

a. Organoleptik

Pengamatan organoleptik terhadap suatu ekstrak dilakukan dengan menggunakan panca indera manusia. Melalui pengamatan ini, kita dapat

mendeskripsikan secara rinci karakteristik fisik ekstrak tersebut, seperti bentuk, warna, bau, dan rasa (Direktorat Pengawasan Obat Tradisional, 2000).

b. Kadar Senyawa Larut Air

Maserasi sejumlah 5 gram ekstrak dengan 100 ml air kloroform LP selama 24 jam. Kocok berkali-kali selama 6 jam pertama, dan kemudian biarkan selama 18 jam. Saring dan uapkan 20 mililiter filtrat hingga kering dalam cawan dangkal dengan dasar yang telah ditara. Selanjutnya, panaskan sisa hingga bobotnya tetap pada suhu 105°C. Hitung persen senyawa yang larut dalam air terhadap ekstrak awal (Direktorat Pengawasan Obat Tradisional, 2000).

c. Kadar Senyawa Larut Etanol

Sebanyak 5 gram ekstrak dimaserasi selama 24 jam menggunakan 100 ml etanol 95% dalam labu yang ditutup rapat dengan pengocokan berkala selama 6 jam pertama dan kemudian didiamkan selama 18 jam berikutnya. Setelah itu, filtrasi dilakukan dengan cepat sambil mencegah penguapan etanol. Sebanyak 20 ml filtrat diuapkan hingga kering dalam cawan dangkal berdasar rata yang telah ditimbang sebelumnya. Residu yang diperoleh kemudian dipanaskan pada suhu 105°C hingga mencapai bobot konstan. Hitung persentase kandungan senyawa yang larut dalam etanol 95%, dihitung berdasarkan berat ekstrak awal (Direktorat Pengawasan Obat Tradisional, 2000).

Parameter non Spesifik :

a. Susut Pengeringan

Ekstrak ditimbang dengan teliti sebanyak 1-2 g dan dimasukkan ke dalam botol timbang dangkal yang sebelumnya telah dipanaskan pada suhu 105°C selama 30 menit dan telah ditara. Sebelum penimbangan, ekstrak diratakan dalam botol timbang dengan menggoyangkan botol hingga membentuk lapisan setebal sekitar 5-10 mm. Jika ekstrak yang diuji berbentuk kental, harus diratakan menggunakan pengaduk sebelum dimasukkan ke dalam ruang pengering. Botol dibuka dan dikeringkan pada suhu 105°C hingga mencapai bobot tetap. Sebelum setiap

pengeringan, botol dibiarkan tertutup untuk dimasukkan ke dalam eksikator hingga mencapai suhu kamar (Direktorat Pengawasan Obat Tradisional, 2000).

b. Kadar Air

Sebanyak 10 g ekstrak diambil dengan hati-hati dan dimasukkan ke dalam wadah yang massanya telah diketahui. Selama lima jam pertama, sampel dikeringkan dalam oven pada suhu 105°C. Setelah itu, sampel ditimbang secara berkala setiap satu jam hingga hasil penimbangan yang konsisten, tidak ada perbedaan lebih dari 0,25% antara dua penimbangan sebelumnya (Direktorat Pengawasan Obat Tradisional, 2000).

c. Penetapan Kadar Abu Total

Sampel sebanyak 2-3 g ditimbang secara teliti ke dalam cawan porselen (atau platina) yang bobotnya sudah diketahui. Sampel cairan kemudian diuapkan di atas penangas air hingga kering. Diletakkan di atas nyala pembakar, kemudian diabukan dalam tanur listrik pada suhu 550°C sampai pengabuan sempurna. Untuk memungkinkan oksigen masuk, pintu tanur sesekali dibuka sedikit. Didinginkan dalam eksikator, lalu ditimbang hingga bobotnya tetap (Direktorat Pengawasan Obat Tradisional, 2000).

3.7.5 Penapisan Fitokimia

Untuk mengetahui jenis-jenis senyawa kimia yang terkandung dalam ekstrak daun isem kumbang, dilakukanlah uji penapisan fitokimia. Beberapa golongan senyawa yang umum diuji adalah flavonoid, alkaloid, tanin, steroid, dan saponin.

a. Uji Flavonoid

Sebanyak 0,5 g ekstrak daun isem kumbang direaksikan dengan 5 ml HCl pekat yang ditetaskan secara perlahan dengan 0,5 g Mg. Perubahan warna larutan menjadi merah, jingga atau kuning, yang biasanya disertai dengan pembentukan busa, adalah tanda bahwa sampel mengandung flavonoid (Harborne, 1987).

b. Uji Alkaloid

Digunakan 0,5 g ekstrak daun isem kumbang yang ditambahkan 5 tetes kloroform lalu ditambahkan 5 tetes pereaksi *mayer*. Pereaksi Mayer dibuat dengan melarutkan kalium iodida (KI) dalam air suling, lalu ditambahkan merkuri klorida (HgCl_2) hingga larut sempurna. Terbentuknya endapan berwarna putih kekuningan merupakan indikator adanya alkaloid dalam sampel (Harborne, 1987).

c. Uji Tanin

Digunakan ekstrak daun isem kumbang sebanyak 0,5 g yang ditambahkan 3 tetes larutan FeCl_3 10%. Perubahan warna larutan menjadi hitam kebiruan yang terjadi setelah penambahan reagen tersebut menunjukkan adanya kandungan tanin dalam ekstrak daun tersebut (Harborne, 1987).

d. Uji Steroid

Sebanyak 0,5 g ekstrak daun isem kumbang dicampur dengan 0,5 ml asam asetat glasial dan 0,5 ml H_2SO_4 . Perubahan warna larutan menjadi biru atau ungu dapat digunakan untuk mengidentifikasi keberadaan senyawa steroid dalam sampel. Sedangkan jika terdapat senyawa terpenoid, warna larutan akan berubah menjadi merah atau kuning (Harborne, 1987).

e. Uji Saponin

Sebanyak 0,5 g ekstrak daun isem kumbang dicampur dengan 5 ml air suling dan dikocok selama 30 detik. Terbentuknya busa yang stabil dan bertahan selama tidak lebih dari 10 menit menunjukkan bahwa sampel mengandung saponin (Harborne, 1987).

f. Uji Fenolik

Ekstrak daun isem kumbang sebanyak 1 g ditetesi dengan larutan FeCl_3 . Hasil positif diindikasikan dengan munculnya warna hijau, merah, coklat, biru atau hitam yang kuat (Harborne 1987).

g. Uji Terpenoid

Ekstrak daun isem kumbang sebanyak 1 g dicampur dengan reagen *lieberman-burchard* yang terdiri dari 2 ml kloroform, 10 tetes asam asetat anhidrida, dan 3 tetes asam sulfat pekat. Kemudian campuran dikocok perlahan dan dibiarkan beberapa menit sebelum diamati perubahannya. Hasil positif mengandung terpenoid ditandai dengan terbentuknya warna merah atau ungu dan adanya cincin berwarna kecoklatan (Harborne 1987).

3.7.5 Penentuan Dosis

a. Dosis Aloksan Monohidrat

Mencit diberikan induksi aloksan monohidrat dengan dosis 150 mg/kgBB secara intraperitoneal (Yuliawati *et al.*, 2022).

$$150/1000 = x/20$$

$$x = 3 \text{ mg}/20\text{gBB mencit}$$

b. Dosis Glimepiride

Dosis lazim glimepiride pada manusia menurut *Dipiro* edisi ke-10 adalah 1-2 mg sekali sehari. Untuk menghitung dosis glimepiride pada mencit dapat digunakan perhitungan konversi dosis dari manusia ke mencit. Faktor konversi dosis dari manusia dewasa dengan berat badan rata-rata 70 kg ke mencit dengan berat badan 20 g adalah sebesar 0,0026 (Laurence & Bacharach, 1964) (**Lampiran 11**).

Perhitungan dosis glimepiride mencit :

Dosis glimepiride pada manusia = 4mg

Faktor konversi dosis dari manusia (70kg) ke mencit (20g) = 0,0026

Berat mencit = ± 20 g

Dosis untuk mencit = dosis lazim x faktor konversi

$$= 2 \text{ mg} \times 0,0026 = 0,0052 \text{ mg}/20\text{gBB}$$

Berdasarkan perhitungan diatas, dosis glimepiride yang diberikan pada mencit kelompok kontrol positif adalah sebesar 0,0052 mg/20gBB.

Setiap 20 g berat badan mencit membutuhkan dosis glimepiride sebesar 0,0052mg

c. Dosis Ekstrak Daun Isem Kumbang

Dosis ekstrak daun isem kumbang yang digunakan mengacu pada penelitian sebelumnya yaitu variasi dosis 125 mg/kgBB mencit, 250 mg/kgBB mencit dan 500 mg/kgBB mencit (Putra *et al.*, 2015).

Tabel 3. Dosis Ekstrak Daun Isem Kumbang

Kelompok	Dosis
Perlakuan 1 (P1)	125 mg/kgBB
Perlakuan 2 (P2)	250 mg/kgBB
Perlakuan 3 (P3)	500 mg/kgBB

3.7.6 Pembuatan Larutan Uji

a. Larutan Aloksan Monohidrat

Aloksan monohidrat dilarutkan dalam larutan fisiologis (NaCl 0,9%) dengan konsentrasi 3 mg/0,5ml. Cara pembuatannya yaitu 75 mg aloksan monohidrat dilarutkan dalam 12,5 ml larutan NaCl 0,9% (**Lampiran 6 dan 7**).

b. Larutan Suspensi Na-CMC 0,5% sebagai Kontrol Negatif

Ditimbang 125 mg Na-CMC, dilarutkan dalam air panas 10 ml dan dibiarkan mengembang ($\pm$ 15 menit). Selanjutnya digerus hingga terbentuk mucilago. Ditambahkan sedikit demi sedikit 15 ml aquades sambil diaduk. Masukkan larutan ke labu ukur 25 mL, tambahkan aquades hingga tanda batas, lalu homogenkan (**Lampiran 6 dan 8**)

c. Larutan Suspensi Glimepiride sebagai Kontrol Positif

Sejumlah 4 mg tablet glimepiride dihaluskan menjadi serbuk. Ditimbang glimepiride sebanyak 0,26mg dan Na-CMC sebanyak 125 mg. Na-CMC dilarutkan dalam 10 ml *Aquadest* panas, kemudian didiamkan selama 15 menit lalu digerus hingga homogen dan terbentuk

gel kental (mucilago). Lalu dicampurkan hingga homogen dan ditambahkan *Aquadest* 15 ml sedikit demi sedikit sambil diaduk, Pindahkan ke labu ukur 25 ml dan ditambahkan *Aquadest* hingga tanda batas lalu kocok hingga semua bahan tercampur sempurna (**Lampiran 5 dan 9**).

d. Pembuatan Suspensi Uji Ekstrak Daun Isem Kumbang

Dibuat tiga konsentrasi dosis, yaitu untuk dosis 125 mg/kgBB (125 mg ekstrak dalam 25 ml suspensi Na-CMC 0,5%), dosis 250 mg/kgBB (250 mg ekstrak dalam 25 ml suspensi Na-CMC 0,5%), dosis 500 mg/kgBB (500 mg ekstrak dalam 25 ml suspensi Na-CMC 0,5%). Ekstrak daun isem kumbang dilarutkan dalam larutan suspensi Na-CMC 25 ml (**Lampiran 5**).

3.7.7 Protokol Penelitian Uji Aktivitas Antidiabetes

Sebelum dilakukan penelitian, mencit diaklimatisasi terlebih dahulu selama 7 hari agar mencit dapat menyesuaikan diri dengan lingkungan baru. Mencit ditempatkan di dalam kandang dengan kondisi suhu ruang. Selama penelitian berlangsung, kebutuhan minuman dan makanan mencit dijaga dengan jumlah yang cukup dan sama rata pada semua mencit.

Setelah diadaptasikan selama 7 hari, mencit dibiarkan puasa selama 8 jam (tidak diberi makan, tetap diberi minum). Kemudian, kadar gula darah mencit diukur menggunakan glukometer. Setelah itu, mencit disuntikkan zat aloksan monohidrat dengan dosis 3 mg/20gBB yang dilakukan secara intraperitoneal. Setelah diinduksi aloksan monohidrat, mencit tetap diberi minuman dan makanan. Tiga hari setelah penyuntikan aloksan, kadar gula darah mencit diukur kembali. Mencit yang digunakan dalam penelitian adalah mencit yang memiliki kadar glukosa ≥ 200 mg/dL.

Sebelum diberikan perlakuan, mencit ditimbang untuk mengetahui berat badannya. Setelah itu, mencit yang menderita diabetes diberikan perlakuan

sesuai dengan kelompoknya selama 7 hari. Pemberian perlakuan pada mencit dilakukan setiap hari selama 7 hari. Kadar glukosa darah mencit diukur pada hari ke-0, 3, 5, dan 7. Sebelum pengukuran, mencit dipuasakan selama 8 jam (tidak diberi makan tetapi tetap diberi minum).

3.7.8 Pemeriksaan Kadar Glukosa Darah Mencit

a. Cara Pengambilan sampel darah mencit

Pengambilan darah pada mencit dilakukan pada hari ke -0, 3, 5, dan 7 dengan cara sebagai berikut :

- Pengambilan sampel darah dilakukan secara berurutan yang dimulai dari kelompok kontrol positif (K+), kelompok kontrol negatif (K-), kelompok perlakuan 1 (P1), kelompok perlakuan 2 (P2), dan kelompok perlakuan 3 (P3);
- Mencit dikeluarkan dari dalam kandang dan ditempatkan terpisah dengan mencit lainnya;
- Sampel darah diambil dari bagian ekor mencit dengan cara menyayat ujung ekor mencit menggunakan pisau silet;
- Setelah prosedur pengambilan sampel darah pada satu ekor mencit dan sampel darah mencit diperoleh, mencit dikembalikan ke dalam kandang. Baru dilanjutkan dengan prosedur pengambilan sampel darah mencit lainnya.

b. Cara pengukuran kadar glukosa darah mencit

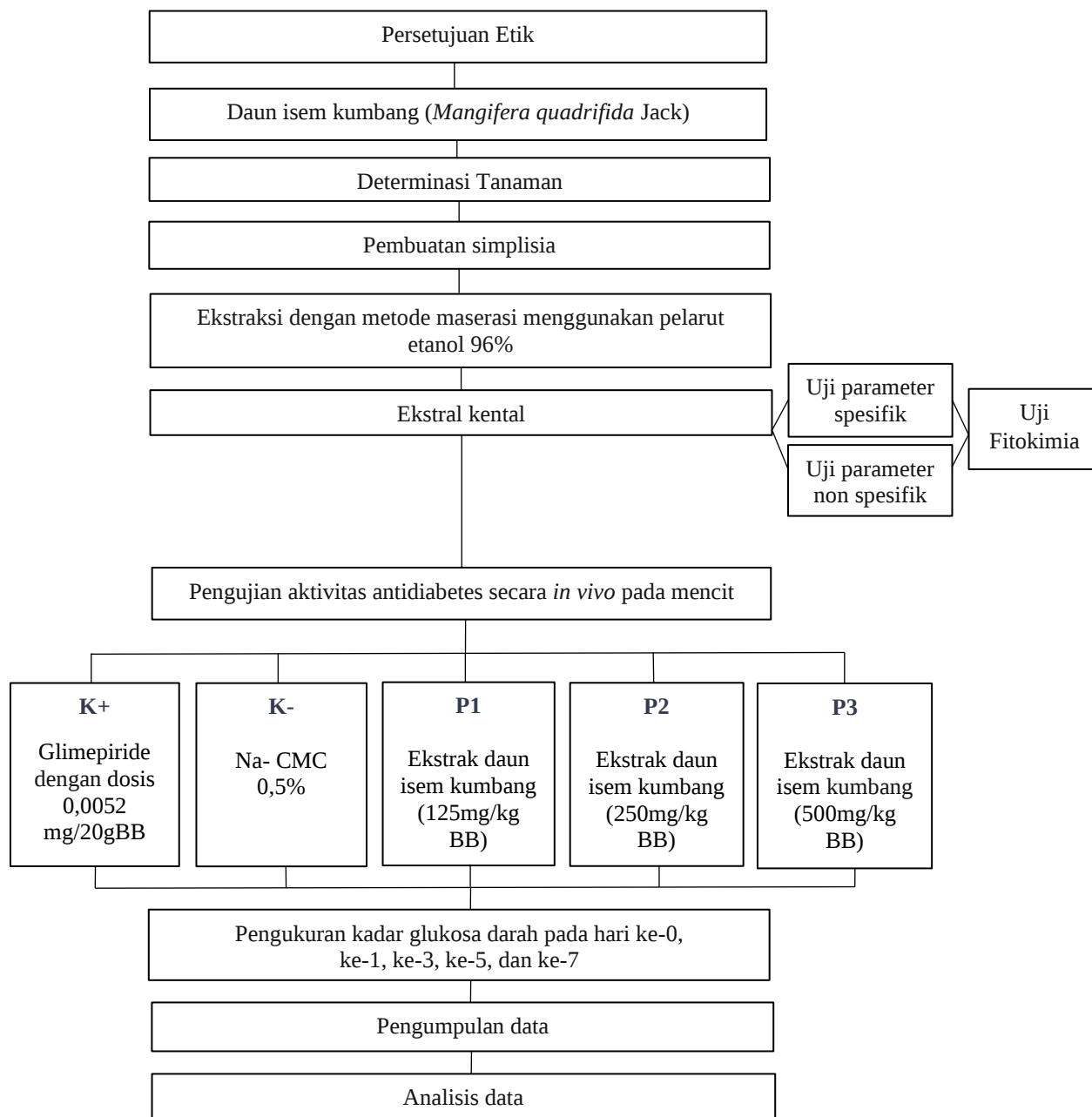
Pengukuran kadar glukosa darah pada mencit dilakukan pada hari ke -0, 3, 5, dan 7 dengan cara sebagai berikut :

- Sebelum dilakukan pengukuran kadar glukosa darah, mencit dibiarkan dalam keadaan puasa selama 8 jam (tidak diberi makan, tetap diberi minum);
- Sampel darah mencit yang telah diperoleh di cek kadar glukosa darahnya dengan cara meletakkan sampel darah pada strip, kemudian di cek dengan alat glukometer (EasyTouch® GCU Meter);

- Catat data kadar glukosa darah mencit yang telah diperoleh;
- Hasil data pengamatan kemudian dilakukan pengujian statistik.

3.8 Alur Penelitian

Untuk mempermudah pemahaman mengenai tahapan penelitian yang dilakukan, berikut disajikan alur penelitian yang mencakup proses mulai dari persiapan sampel hingga analisis data, seperti ditunjukkan pada gambar 6.



Gambar 6. Alur Penelitian

3.9 Analisis Data

Data dalam penelitian ini dianalisis dengan menggunakan aplikasi *Statistical Packages for Social Science* (SPSS) versi 20. Analisis yang dilakukan yaitu analisis univariat dan bivariat untuk mendeskripsikan karakteristik masing-masing variabel dan mengkaji kemungkinan hubungan antara berbagai variabel yang diteliti.

3.9.1 Analisis Univariat

Pada penelitian ini, analisis univariat berperan penting sebagai metode untuk menggambarkan karakteristik setiap variabel yang diteliti. Melalui analisis univariat, peneliti dapat mengungkap berbagai aspek penting dari setiap variabel, termasuk distribusi frekuensi, ukuran tendensi sentral (seperti mean, nilai maksimum dan minimum serta ukuran variabilitas (seperti standar deviasi). Untuk variabel kategorik, analisis ini mungkin melibatkan perhitungan proporsi atau persentase, sedangkan untuk variabel numerik, fokusnya bisa pada identifikasi nilai minimum dan maksimum, serta bentuk distribusi data (rata-rata (*mean*), dan deviasi standar (*standard deviation*) (Kuncoro & Mudrajad, 2021).

3.9.2 Analisis Bivariat

Analisis bivariat merupakan metode untuk menyelidiki hubungan dan menguji hipotesis antara dua variabel. Fokus dari analisis ini adalah untuk menentukan apakah ekstrak daun isem kumbang (*Mangifera quadrifida* Jack.) memiliki aktivitas antidiabetes terhadap mencit yang diinduksi aloksan. Sebelum analisis lebih lanjut, data penelitian diuji normalitasnya menggunakan uji normalitas (*Shapiro-Wilk*) untuk memastikan keseragaman data. Data dianggap terdistribusi normal jika nilai $p > 0,05$, hal ini menandakan bahwa data memenuhi asumsi distribusi normal. Di sisi lain, jika nilai $p < 0,05$, menandakan bahwa distribusi data menyimpang dari pola normal. Apabila data terdistribusi secara normal, maka digunakan uji statistik *one way ANOVA*. Uji statistik *one way ANOVA* bertujuan untuk menganalisis

pengaruh beberapa variabel bebas (perlakuan) dengan skala nominal atau ordinal terhadap variabel terikat berskala interval atau rasio. Jika data tidak memenuhi asumsi normalitas, uji *Kruskal Wallis* menjadi alternatif yang tepat. Analisis *post hoc* dilakukan untuk mengidentifikasi secara spesifik perbedaan signifikan antar kelompok. Ketika hasil analisis *post hoc* menghasilkan nilai $p < 0,05$, hal ini mengindikasikan adanya perbedaan yang signifikan antar kelompok tersebut (Kuncoro & Mudrajad, 2021).

BAB V

SIMPULAN DAN SARAN

5.1 Simpulan

Berdasarkan hasil penelitian yang telah dilaksanakan, adapun simpulannya adalah sebagai berikut:

1. Senyawa metabolit sekunder yang terdapat dalam ekstrak daun isem kumbang (*Mangifera quadrifida* Jack.) melalui proses penapisan fitokimia menunjukkan hasil bahwa terdapat senyawa flavonoid, fenol, alkaloid, tanin, saponin, dan steroid.
2. Ekstrak daun isem kumbang (*Mangifera quadrifida* Jack) memiliki potensi aktivitas antidiabetes pada mencit (*Mus musculus*) yang diinduksi aloksan.
3. Dosis pada perlakuan 3 sebesar 500 mg/kgBB merupakan dosis yang memiliki aktivitas antidiabetes terbaik dibandingkan dosis 125 mg/kgBB (P1) dan 250 mg/kgBB (P2).

5.2 Saran

Berdasarkan hasil penelitian ini, saran yang dapat diberikan oleh peneliti adalah sebagai berikut:

1. Peneliti menyarankan untuk melakukan penelitian lebih lanjut dengan variasi dosis yang lebih luas dan waktu perlakuan yang lebih lama untuk menentukan dosis optimal yang efektif dan aman.
2. Peneliti menyarankan untuk dilakukan penelitian lebih mendalam mengenai mekanisme kerja senyawa bioaktif dalam ekstrak daun isem kumbang, seperti flavonoid, tanin, saponin, alkaloid, dan steroid.

3. Peneliti menyarankan untuk dilakukan uji toksisitas akut dan kronis. Ini akan membantu menentukan batas keamanan dosis dan mengidentifikasi efek samping yang mungkin timbul.
4. Peneliti menyarankan untuk dilakukan penelitian lebih lanjut pada model hewan lain atau uji klinis pada manusia untuk memvalidasi efektivitas dan keamanan ekstrak daun isem kumbang sebagai agen antidiabetes.

DAFTAR PUSTAKA

- Ahmad, SI. 2012. *Prologue Diabetes : An old disease, a new insight. Advances in experimental medicine and biology*. Berlin : Landes Bioscience and Springer Science Business Media.
- American Diabetes Association. 2017. *Classification and diagnosis of diabetes. Diabetes Care*. 40 (1): 11–24.
- Analianasari, Perdiansyah MH, Subeki. 2022. Aktivitas Antidiabetes Ekstrak Kayu Manis pada Mencit dengan Metode Induksi Aloksan. *Jurnal Pengembangan Agroindustri Terapan*. 1 (1): 32–37.
- Anggraito YU, Susanti R, Iswari RS, Yuniastuti A, Lisdiana WH, Habibah NA *et al*. 2018. Metabolit Sekunder dari Tumbuhan. Semarang : FMIPA Universitas Negeri Semarang.
- Arifin HN, Anggraini D, Handayani, Rasyid R. 2006. Standarisasi Ekstrak Etanol Daun *Eugenia cumini* Merr. *Jurnal Sains Teknologi Farmasi*. 11(2) : 88-93.
- Asmara AP. 2017. Uji Fitokimia Senyawa Metabolit Sekunder Dalam Ekstrak Metanol Bunga Turi Merah (*Sesbania grandiflora* L. Pers). *Jurnal Al-Kimia*. 5 (1) : 1-13.
- Behl T, Amit G, Albratty M, Najmi A, Abdulkarim MM, Hassan A *et al*. 2022. *Alkaloidal Phytoconstituents for Diabetes Management: Exploring the Unrevealed Potential*. *Molecules*. 27 (18) : 1-9.
- Bernard D, Kwebena AI, Osei OD. 2014. *The Effect of Different Drying Methods on the Phytochemicals and Radical Scavenging Activity of Ceylon Cinnamon (Cinnamomum zeylanicum) Plant Parts*. *European Journal of Medicinal Plants*. 4 (11) : 1324-1335.
- Boas V, Gustavo R, Marcos RL, Matheus WDO, Rafael CDS, Ana PSD *et al*. 2020. *Aqueous extract from Mangifera indica Linn. (Anacardiaceae) leaves exerts long-term hypoglycemic effect, increases insulin sensitivity and plasma insulin levels on diabetic Wistar rats*. *PLOS ONE*. 15 (1): 1–19.
- Cronquist, A. 1981. *An Integrated System of Clasification of Flowering Plants*. New York. Columbia University.

- Dai KS, Tau DY, Ho P, Chen CC, Peng WC, Chen ST *et al.*, 2004. *Accuracy of the Easytouch Blood Glucose Self-Monitoring System: A Study of 516 Cases*. Clinica Chimica Acta. 349 (1) : 135-141.
- Dhurhanian CE, Novianto A. 2018. Uji Kandungan Fenolik Total dan Pengaruhnya terhadap Aktivitas Antioksidan dari Berbagai Bentuk Sediaan Sarang Semut (*Myrmecodia pendens*). Jurnal Farmasi dan Ilmu Kefarmasian Indonesia. 5 (2) : 62-68.
- Dinas Kesehatan Provinsi Lampung. 2024. Profil Kesehatan Tahun 2023. Lampung: Dinas Kesehatan Provindi Lampung.
- Diniatik. 2015. Penentuan Kadar Flavonoid Total Ekstrak Etanolik Daun Kepel (*Stelechocarpus burahol* (BL.) Hook f. & Th.) dengan Metode Spektrofotometri. Jurnal Ilmu Farmasi. 3 (1) : 1-5.
- Dipiro JT, Barbara G, Terry L. Schwinghammer, Cecily V. 2017. *Pharmacotherapy Handbook 10 th*. United States of America : Mc Graw-Hill Companies.
- Dipiro JT, Gary C, Yee L, Michael P, Vicki E, Stuart T *et al.* 2020. *Pharmacotherapy : A Pathophysiologic Approach*. Unites States: Mc Graw Hill.
- Direktorat Pengawasan Obat Tradisional. 2000. Parameter Standar Umum Ekstrak Tumbuhan Obat. Jakarta: Depkes RI.
- Elsanhoty RM, Soliman MSM, Khidr YA, Hassan GOO , Hassan ARA, Aladhadh M *et al.* 2022. *Pharmacological Activities and Characterization of Phenolic and Flavonoid Compounds in Solenostemma argel Extract*. Molecules. 27 (23) : 1-13.
- Ervianingsih IM, Hurria LJ, Adriani, Hamsidar H, Rahim A, Prima NF *et al.* 2019. Dasar Ilmu Farmasi. Makassar : Tohar Media.
- Fadilah F. 2022. *Phytochemical Screening and In-Vitro α -Glucosidase Inhibitory Activity Analysis of Ethanol Extract of Mangifera quadrifida Jack*. Indonesian Journal of Medical Chemistry and Bioinformatics. 1 (1): 1-8.
- Farmaki P, Damaskos C, Garmpis N, Garmpi A, Savvanis S, Diamantis E. 2020. *Complications of the Type 2 Diabetes Mellitus*. Curr Cardiol Rev. 16 (4) : 249-251.
- Federer WT. 1967. *Experimental Design Theory And web Application*. New Delhi: Oxford and IBH Publishing Company.

- Food and Drug Administration. 2024. *Blood Glucose Monitoring Devices* [online website] [diakses pada 15 November 2024] Tersedia pada : <https://www.fda.gov/medical-devices/in-vitro-diagnostics/blood-glucose-monitoring-devices>.
- Fuad A. 2011. *Mangifera quadrifida* Jack ex Wall [online website] [diakses pada 22 April 2025]. Tersedia pada : <https://www.flickr.com/photos/adaduitokla/5980689679>
- Ganesan SK. 2019. *Mangifera quadrifida (Anacardiaceae), a new record for Singapore*. Nature in Singapore. 12 (1) : 1–5.
- Ganogpichayagrai, Aunyachulee, Chanida P, Nijisiri R. 2017. *Antidiabetic and anticancer activities of Mangifera indica cv. Okrong leaves*. Journal of Advanced Pharmaceutical Technology and Research. 8 (1) : 19–24.
- Haerani A, Siska S, Reti PH, Raden AN, Mida H, Makoil SD *et al.* 2023. Farmakognosi dan Fitokimia. Purbalingga: Eureka Media Aksara.
- Harborne J. 1987. Metode Fitokimia Penuntun Cara Modern Menganalisis Tumbuhan. Bandung : ITB Press.
- Heliawati L. 2017. Kimia Organik Bahan Alam. Bogor : Universitas Pakuan.
- Hersila IN, Chatri M, Irdawati V. 2023. Senyawa Metabolit Sekunder (Tanin) pada Tanaman sebagai Antifungi. Jurnal Embrio. 15 (1) : 16-22.
- Ighodaro OM, Adeosun AM, Akinloye OA. 2017. *Alloxan-Induced Diabetes, a Common Model for Evaluating the Glycemic Control Potential of Therapeutic Compounds and Plants Extracts in Experimental Studies*. Medicina. 53 (6) : 365-374.
- International Diabetes Federation. 2021. *IDF Diabetes Atlas 8th edition* [online website] [diakses 27 Juli 2024]. Tersedia pada : <http://diabetesatlas.org>.
- Irawan C, Hanafi H R, Lilis S, Andita U, dan Imalia D P. 2021. *Phytochemical screening, volatile compound analysis, and antioxidant activity of Mangifera quadrifida Jack (Isem kumbang) baby fruit collected from Lampung, Indonesia*. Research Journal of Pharmacy and Technology. 14 (7): 3523–27.
- Jacob B, Narendhirakannan RT. 2019. *Role Of Medicinal Plants In The Management Of Diabetes Mellitus: A Review*. Biotech. 9 (1) : 1-17.
- Katzung BG. 2012. Basic & Clinical Pharmacology. *Annual Reports in Medicinal Chemistry*. San Francisco: The Mc Graw-Hill Companies.

- Kementrian Kesehatan Republik Indonesia. 2017. Farmakope Herbal Indonesia Edisi II. Jakarta: Kemenkes RI.
- Kementrian Kesehatan Republik Indonesia. 2017. Formularium Ramuan Obat Tradisional Indonesia. Jakarta: Kemenkes RI.
- Kementrian Kesehatan RI. 2018. Laporan Riskesdas 2018 Nasional. Jakarta: Lembaga Penerbit Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan.
- Kementrian Kesehatan Republik Indonesia. 2022. Formularium Fitofarmaka. Jakarta: Kemenkes RI.
- Khairani, D, Syafruddin I, Yurnadi. 2024. Prinsip dan Praktik Hewan Percobaan Mencit (*Mus musculus*). Medan: USU Press.
- Kristanti AN, Aminah NS, Tanjung M, Kurniadi B. Buku Ajar Fitokimia. 2019. Surabaya. Airlangga University Press.
- Kuncoro, dan Mudrajad. 2021. Metode Kuantitatif. Yogyakarta: UPP STIM YKPN.
- Laisouw AJ, Anggraini H, Ariyadi T. 2017. Perbedaan Kadar Glukosa Darah Tanpa dan dengan Hapusan Kapas Kering Metode POCT (Point-Of-Care-Testing). Prosiding Seminar Nasional Publikasi Hasil-Hasil Penelitian dan Pengabdian Masyarakat. Universitas Muhammadiyah Semarang.
- Lala, Teddy MD, Sari DR. 2023. Perbandingan Gambaran Histologis Lapisan Piramidalis Area Ca1 Hipokampus *Mus musculus* yang Dipapar Radiasi Gelombang Elektromagnetik Telepon Seluler 3G dan 4G. Jurnal Penelitian Perawat Profesional. 5 (3): 1279–90.
- Laurence DR, Bacharach AL. 1964. *Evaluation of Drug Activities. Pharmacometrics I*. London: Academic Press.
- Lenzen S. 2008. *The Mechanisms of Alloxan and Streptozotocin Induced Diabetes*. Diabetologia. 51 : 216-266.
- Lenzen, Sigurd, Markus Tiedge, Anne Jörns, dan Rex Munday. 2008. *Alloxan derivatives as a tool for the elucidation of the mechanism of the diabetogenic action of alloxan*. Lessons from Animal Diabetes VI : 113–122.
- Luciana L, Ratih GAM, Mokodongan RS, Husein S, Yusnita, Sayuti NA *et al*. 2024. Fitokimia dan Farmakognosi. Cilacap : Media Pustaka Indo.
- Madhumathi, P. 2020. *Effect of Low Glycaemic Index Foods on Subjects of Type 2 Diabetes Melitus*. SRI Padmavati Mahila Visvavidyalayam Tirupati University.

- Malole MBM, Pramono CSU. 1989. Penggunaan Hewan-Hewan Percobaan Di Laboratorium. Bogor : Institut Pertanian Bogor.
- Manongko, Sientje M, Irma L, Kimia P. 2020. Uji Senyawa Fitokimia dan Aktivitas Antioksidan Tanaman Patah Tulang (*Euphorbia tirucalli* L). *Jurnal MIPA*. 9(2) : 64–69.
- Margaretha *et al.* 2023. *Evaluation activity of Antimicrobial and Antidiabetic the Baby Fruit of Isem kumbang (Mangifera quadrifida Jack)*. Research Journal of Pharmacy and Technology. 16 (6): 2709–14.
- Marjoni MR, Indrie RS. 2021. Konsep-Konsep Dasar Farmakognosi dan Fitokimia. Yogyakarta: Pustakabarupress.
- Marliana SD, Saleh C. 2011. Uji Fitokimia dan Aktivitas Antibakteri Ekstrak Kasar Etanol, Fraksi nHeksana, Etil asetat, dan Metanol dari Buah Labu Air (*Lagenari Siceraria* (Morliana). *Jurnal Kimia Mulawarman*. 8 (2): 39-63.
- Maryam F, Taebe B, Toding DP. 2020. Pengukuran Parameter Spesifik Dan Non Spesifik Ekstrak Etanol Daun Matoa (*Pometia pinnata* J.R & G.Forst). *Jurnal Mandala Pharmacon Indonesia*. 6 (1) : 1-12.
- Maryanto I, Rahajor JS, Munawar SS. 2013. Bioresources : untuk Pembangunan Ekonomi Hijau. Jakarta : Lembaga Ilmu Pengetahuan Indonesia (LIPI).
- Mekala KC, Bertoni AG. 2019. *Epidemiology of Diabetes Melitus. Transplantation, Bioengineering, and Regeneration of the Endocrine. Pancreas*. 1 (1): 49–58.
- Mosunova O, Navarro-Muñoz JC, Collemare J. 2021. *The Biosynthesis of Fungal Secondary Metabolites: From Fundamentals to Biotechnological Applications*. In: *Encyclopedia of Mycology*. United Kingdom : Elsevier.
- Mu'nisa, Jumadi O, Junda M, Caronge MW, Hamjaya H. 2022. Teknik Manajemen dan Pengelolaan Hewan Percobaan. Makassar : Universitas Negeri Makassar.
- Nakamura H. 2013. *Brenner's Encyclopedia of Genetics (Second Edition)*. [online website] [diakses pada 11 Mei 2025]. Tersedia pada : <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/B9780123749840001339>.
- Nasrudin W, Mustofa RA. 2017. Isolasi Senyawa Steroid Dari Kulit Akar Senggugu (*Clerodendrum serratum*). *PHARMACON*. 6 (3) : 332–340.
- Nugroho A. 2017. Buku Ajar: Teknologi Bahan Alam. Banjarmasin : Lambung Mangkurat University Press.

- Nurchayanti ADR, Arieselia Z, Kurniawan SV, Sofyan F, Wink M. 2018. *Revisiting Bungur (Lagerstroemia speciosa) from Indonesia as an Antidiabetic Agent, Its Mode of Action, and Phylogenetic Position*. Pharmacogn. 12 (23) : 40-45.
- Nurhayati T, Aryanti D, Nurjanah. 2009. Kajian Awal Potensi Ekstrak Spons Sebagai Antioksidan. Jurnal Kelautan Nasional. 2(2) : 43-51.
- Octavia, Amin A, Waris R, Yuliana D. 2023. Identifikasi Organoleptik, dan Kelarutan Ekstrak Etanol Daun Pecut Kuda (*Stachitarpeta Jamaicensis* (L.) Vahl) pada Pelarut Dengan Kepolaran Berbeda. Makassar Natural Product Journal. 1 (4) : 203-211.
- Oktoba Z. 2018. Studi Etnofarmasi Tanaman Obat Untuk Perawatan dan Penumbuh Rambut pada Beberapa Daerah di Indonesia. Jurnal Jamu Indonesia. 3 (3) : 81-88.
- Park SJ, Seo MK. 2011. *Interface Science and Composites*. United Kingdom : Elsevier.
- Pejabat Pengelola Informasi dan Dokumentasi (PPID) Provinsi Lampung. 2023. Mangga Isem Kumbang, Varietas Lokal Lampung [online website] [diakses pada 12 Agustus 2024]. Tersedia pada : <https://ppid.lampungprov.go.id/detailpost/Mangga-Isem-Kumbang-Varietas-Lokal-Lampung>.
- Perkeni. 2021. Pedoman Pengelolaan dan Pencegahan Diabetes Melitus Tipe 2 Dewasa di Indonesia 2021. Jakarta: PB Perkeni.
- Petrina R, Alimuddin AH, Harlia. 2017. Uji Aktivitas Antioksidan dan Toksisitas Kulit Biji Pinang Sirih (*Areca catechu* L .). Jkk Issn. 6(2) : 70–77.
- Prashant T, Kumar B, Kaur M, Kaur G, Kaur H. 2011. *Phytochemical screening and Extraction: A Review*. Internationale Pharmaceutica Science. 1 (1).
- Putra FD, Sidharta BB, Aida Y. 2015. Aktivitas Antidiabetes Ekstrak Daun Wani (*Mangifera Caesia*) pada Mencit yang Diinduksi Streptozotocin. Fakultas Teknobiologi Universitas Atma Jaya Yogyakarta : 1-16.
- Putra RJS, Achmad A, Rachma H. 2017. Kejadian Efek Samping Potensial Terapi Obat Antidiabetes Pasien Diabetes Melitus Berdasarkan Algoritma Naranjo. Pharmaceutical Journal of Indonesia. 2 (2) : 45-50.
- Putri PA, Chatri M, Alvinda L, Violita. 2023. Karakteristik Saponin Senyawa Metabolit Sekunder pada Tumbuhan. Serambi Biologi. 8 (2) : 251-258.

- Rein MJ, Renouf M, Cruz-Hernandez C, Actis-Goretta L, Thakkar SK, Silva PM. 2013. *Bioavailability Of Bioactive Food Compounds : A Challenging Journey To Bioefficacy*. Clin Pharmacol. 75(3) : 588-602.
- Rohdiana D. 2022. Aktivitas Antihiperglikemik Ekstrak Etanol Daun Cincau Hitam pada Mencit Putih Jantan yang Diinduksi Aloksan. Pasundan Food Technology Journal. 9 (2): 58–61.
- Roumondang MD, Kusrini, Fachriyah E. 2013. Isolasi, Identifikasi, dan Uji Antibakteri Senyawa Triterpenoid dari Ekstrak n-Heksan Daun Tempuyung (*Sonchus arvensis* L.). Chem Info. 1:156-164.
- Rusmawati L, Sjahid LR, Fatmawati S. 2020. Pengaruh Cara Pengeringan Simplisia Terhadap Kadar Fenolik Dan Aktivitas Tabir Surya Ekstrak Etanol 70% Daun Cincau Hijau (*Cyclea Barbata* Miers.). Media Farmasi Indonesia. 16 (1) : 1643-1651.
- Saboon, Chaudhari SK, Arshad S, Amjad MS, Akhtar MS. *Natural Bio-active Compounds. Volume 7 : Natural Compounds Extracted from Medicinal Plants and Their Applications*. New York City : Springer.
- Salehi B, Athar A, Nanjangud VAK, Farukh S, Karina RA, Ana RO *et al*. 2019. *Antidiabetic potential of medicinal plants and their active components*. Biomolecules. 9 (10) : 551.
- Sarah P, Cahyanto T, Adawiyah A, Ulfa RA. 2018. Pucuk Daun Mangga (*Mangifera Indica* L.) Kultivar Cengkir Sebagai Penurun Kadar Glukosa Darah. Jurnal Biologi dan Pembelajaran Biologi. 3 (2) : 102-112.
- Schreiner TB, Dias MM, Barreiro MF, Pinho SP. 2022. *Saponins as Natural Emulsifiers for Nanoemulsions*. Journal of Agricultural and Food Chemistry. 70 : 6573-6590.
- Sirohi AS, Patel AK, Mathur BK, Misra AK, Singh M. 2014. *Effects of Steaming up on the Performance of Grazing does and Their Kids in Arid region*. Indian J. Anim. Res. 48(1):71-74.
- Smith JB, Mangkoewidjojo. 1988. Pemeliharaan, Pembiakan, Dan Hewan Percobaan di Daerah Tropis. Jakarta: UI Press.
- Suckow MA, Sara AH, Kathleen R. 2023. *The Laboratory Mouse*, Third Edition. New York : CRC Press.
- Suhardjono D. 1995. Percobaan Hewan Laboratorium. Yogyakarta : Gajah Mada University Press.

- Sumiwi SA, Muhtadi A, Marline A, Zuhrotun A, Tjitraresmi A, Y F, et al. 2013. Penetapan Parameter Standarisasi Ekstrak Herba Putrimalu (*Mimosa Pudica Linn.*) dan Uji Toksisitas Akut pada Mencit. Semin Work first Indones Conf Clin Pharm. 1 : 6–7.
- Svehla G. 1990. Buku Teks Analisis Anorganik Kualitatif Makro dan Semimikro Edisi kelima. Jakarta : Media Pusaka.
- Swastini DA, Shaswati GAP, Widnyana IPS, Amin A, Kusuma LAS, Putra AAR et al. 2018. Penurunan Kadar Glukosa Darah dan Gambaran Histopatologi Pankreas dengan Pemberian Gula Aren (*Arenga pinnata*) pada Tikus Jantan Galur Wistar yang Diinduksi Aloksan. Indonesia Medicus Veterinus. 7 (2) : 94-105.
- Taringan RE, Emelda, Puspitasari A, Nuradi, Rahayuningsih CK, Fahmi MIW et al. 2024. Analisis Makanan dan Minuman. Purbalingga : Eurika Media Aksara.
- Tumiwa N, Manawan F. 2022. Aktivitas Antidiabetes Fraksi-Fraksi Ekstrak Daun Yacon (*Smallanthus Sonchifolius*) dan Ekspresi Protein Glut-4 Jaringan Otot Soleus pada Tikus Resistensi Insulin. Prosiding Seminar Nasional Kefarmasian Program Studi Farmasi FMIPA Universitas Sam Ratulangi. 1 (1) : 30-38.
- Utami YP, Sisang S, Burhan A. 2020. Pengukuran Parameter Simplisia Dan Ekstrak Etanol Daun Patikala (*Etlingera Elatior* (Jack) R.M. Sm) Asal Kabupaten Enrekang Sulawesi Selatan. Majalah Farmasi dan Farmakologi. 24 (1) : 5-10.
- Yulia R, Charri M, Advinda L, Handayani D. Senyawa Saponin sebagai Antifungi Terhadap Patogen Tumbuhan. Serambi Biologi. 8 (2) : 162-169.
- Yuliawati, Fakhruddin, Poppy D, Citra J. 2022. Pengaruh Pemberian Ekstrak Etanol Daun Mangga Kasturi (*Mangifera casturi*) Terhadap Penurunan Kadar Glukosa Darah Mencit Yang Diinduksi Aloksan. Jurnal Borneo Cendekia. 6 (1): 108–120.
- Tumiwa NNG, Fridly M. 2022. Aktivitas Antidiabetes Fraksi-Fraksi Ekstrak Daun Yacon (*Smallanthus Sonchifolius*) dan Ekspresi Protein Glut-4 Jaringan Otot Soleus pada Tikus Resistensi Insulin. Prosiding Seminar Nasional Kefarmasian Prog Studi Farmasi FMIPA Universitas Sam Ratulangi. 1 (1): 30–38.
- Vieira R, Souto SB, Lopez ES, Severino P, Jose S, Santini A et al. 2019. Sugar-Lowering Drugs for Type 2 Diabetes Mellitus and Metabolic Syndrome-Review of Classical and New Compounds: Part-I. Pharmaceuticals. 19 (152) : 1-31.

- Vrushali M K, Virendra K R. 2018. *Exploring the potential of Mangifera indica leaves extract versus mangiferin for therapeutic application*. Agriculture and Natural Resources. 52 (2) : 155-161.
- Wardani E, Rachmania RA. 2017. Uji Aktivitas Ekstrak Etanol dan Ekstrak Etil Asetat Daun Sirih Merah (*Piper cf. fragile*. Benth) Terhadap Penyembuhan Luka Terbuka pada Tikus. Jurnal Ilmu Farmasi" Media Farmasi.14(1):43-60.
- Widayanti E, Mar'ah J, Ikayanti R, Sabila N. 2023. Pengaruh Metode Pengeringan terhadap Kadar Flavonoid Total pada Daun Jinten (*Coleus amboinicus* Lour). Indonesian Journal of Pharmaceutical Education. 3 (2): 219-225.
- Widodo S, Yusa NM, Ina PT. 2021. Pengaruh Waktu Maserasi Terhadap Aktivitas Antioksidan Ekstrak Daun Mundu (*Garcinia dulcis* (Roxb.) Kurz). Jurnal Ilmu dan Teknologi Terapan. 10 (1) : 14-23.
- Wink, M. 2010. *Functions and Biotechnology of Plant Secondary Metabolites. Second Edition*. Oxford: Blackwell Publishing.
- World Health Organization. 2023. Diabetes [online website] [diakses pada 12 Agustus 2024]. Tersedia pada : <https://www.who.int/news-room/factsheets/detail/diabetes>.