

Uji Aktivitas Fraksi Etil Asetat Daun Matoa (*Pometia Pinnata*) Tunggal Dan Kombinasi Dengan Metformin Terhadap Penurunan Kadar Gula Darah Puasa Pada Mencit

Nurul Aidha Rahmalia¹, Yunisa Friscia Yusri², Ghalib Syukrillah Syahputra³, Dandy Citra⁴,
Norma Hanifah Sumarta⁵, Farras Arlinda Rachmawati⁶

^{1,2,3,4,5,6}Institut Kesehatan Mitra Bunda

Email: nurulaidhia2001@gmail.com¹, yunisa.f.yusri@gmail.com²,
ghalibsyahputraaa@gmail.com³, dandycmail@gmail.com⁴, norma.hanifah12@gmail.com⁵,
arlindafarras@gmail.com⁶

ABSTRAK

Diabetes melitus adalah penyakit metabolik dengan karakteristik hiperglikemia yang terjadi karena kelainan sekresi insulin, kerja insulin atau keduanya. Diabetes Melitus merupakan penyakit kronis yang seringkali membutuhkan pengobatan jangka panjang. Penggunaan obat-obatan sintesis seperti metformin sebagai terapi konvensional seringkali diiringi dengan efek samping yang tidak diinginkan. Untuk meminimalkan risiko efek samping tersebut, pemilihan kombinasi obat konvensional dengan tanaman herbal sangat penting untuk dipertimbangkan sebagai alternatif dalam mengelola kadar gula darah. Tanaman matoa telah dimanfaatkan secara tradisional dalam menurunkan kadar gula darah. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efektivitas antara fraksi etil asetat daun matoa tunggal dan kombinasi dengan metformin dalam menurunkan kadar gula darah puasa pada mencit yang diinduksi aloksan. Penelitian ini menggunakan metode eksperimental laboratorium dibagi 8 kelompok perlakuan, tiap kelompok terdiri dari 3 ekor mencit yaitu kelompok kontrol positif (Metformin 102,73 mg/kgBB), kontrol negatif (NaCMC 1%), kelompok fraksi etil asetat daun matoa tunggal dosis 100, 200, dan 300 mg/kgBB dan kelompok kombinasi metformin 102,73 mg/kgBB dengan fraksi etil asetat daun matoa dosis 100, 200 dan 300 mg/kgBB. Data dianalisis menggunakan uji statistik *One-way ANOVA* dilanjutkan dengan uji *post-hoc Tukey HSD*. Hasil analisis menunjukkan bahwa pemberian fraksi etil asetat daun matoa tunggal dan kombinasi dengan metformin pada yang sama memiliki efektivitas yang relatif sama, kecuali pada dosis 200 mg/kgBB, pada dosis 200 mg/kgBB terdapat perbedaan aktivitas penurunan kadar gula darah. Kombinasi dosis 200 mg/kgBB memiliki penurunan kadar gula lebih tinggi daripada fraksi tunggal dosis 200 mg/kgBB. Kesimpulan : Fraksi etil asetat daun matoa, baik tunggal maupun kombinasi dengan metformin, efektif menurunkan kadar gula darah puasa pada mencit.

Kata Kunci: Diabetes Melitus, Daun Matoa, Metformin.

ABSTRACT

Diabetes mellitus is a metabolic disease characterized by hyperglycemia due to abnormalities in insulin secretion, insulin action, or both. Diabetes mellitus is a chronic disease that often requires long-term treatment. The use of synthetic drugs such as metformin as conventional

*therapy is often accompanied by undesirable side effects. To minimize the risk of these side effects, choosing a combination of conventional drugs with herbal plants is crucial as an alternative for managing blood sugar levels. Matoa (*Matoa oleifera*) has traditionally been used to lower blood sugar levels. This study aimed to determine the effectiveness of ethyl acetate fraction of single matoa leaves and its combination with metformin in reducing fasting blood sugar levels in alloxan-induced rats. This study used a laboratory experimental method divided into 8 treatment groups, each group consisting of 3 mice, namely the positive control group (Metformin 102.73 mg/kgBW), negative control (NaCMC 1%), single matoa leaf ethyl acetate fraction group with doses of 100, 200, and 300 mg/kgBW and a combination group of metformin 102.73 mg/kgBW with matoa leaf ethyl acetate fraction with doses of 100, 200, and 300 mg/kgBW. Data were analyzed using one-way ANOVA followed by a Tukey HSD post-hoc test. The analysis results showed that administration of matoa leaf ethyl acetate fraction alone and in combination with metformin at the same dose had relatively similar effectiveness, except at the 200 mg/kgBW dose, there was a difference in blood sugar lowering activity. The 200 mg/kgBW combined dose resulted in a higher blood sugar reduction compared to the 200 mg/kgBW single fraction dose. Conclusion : The ethyl acetate fraction of matoa leaves, either alone or in combination with metformin, is effective in lowering fasting blood glucose levels in mice.*

Keywords: *Diabetes Melitus, Leaves Matoa, Metformin.*

PENDAHULUAN

Diabetes melitus adalah penyakit metabolik dengan karakteristik hiperglikemia yang terjadi karena kelainan sekresi insulin, kerja insulin atau keduanya (ADA, 2023). Menurut Organisasi Kesehatan Dunia (WHO), sekitar 830 juta orang diseluruh dunia mengidap diabetes melitus pada tahun 2022. Penyakit ini diprediksi akan menjadi salah satu dari sepuluh penyebab utama kematian global (WHO, 2022).

Prevalensi Diabetes Melitus (DM) terus meningkat di seluruh dunia. Peningkatan ini dilaporkan oleh *International Diabetes Federation (IDF)* yang menyatakan bahwa 537 juta orang menderita diabetes dan angka ini diproyeksikan akan meningkat hingga 643 juta pada tahun 2030 serta mencapai 783 juta pada tahun 2045 (IDF, 2021). Indonesia menduduki peringkat kelima di dunia dengan angka 19,5 juta orang menderita diabetes melitus, dan 541 juta orang dewasa mengalami gangguan toleransi glukosa yang menempatkan mereka pada risiko tinggi diabetes tipe 2 (IDF, 2021).

Hasil Survei Kesehatan Indonesia (SKI) 2023 prevalensi diabetes melitus berdasarkan diagnosis dokter mengalami peningkatan jika dibandingkan dengan hasil Riskesdas 2018, yaitu 1,5% pada tahun 2018 dan 1,7% pada tahun 2023 pada semua kelompok usia, serta 2,0% pada tahun 2018 dan 2,2% pada tahun 2023 pada kelompok usia > 15 tahun. Berdasarkan

pemeriksaan kadar gula darah, prevalensi diabetes pada kelompok usia > 15 tahun pada tahun 2023 adalah 11,7% (SKI, 2023).

Diabetes Melitus merupakan penyakit kronis yang seringkali membutuhkan pengobatan jangka panjang (PERKENI, 2021b). Penggunaan obat-obatan sintesis seperti metformin sebagai terapi konvensional seringkali diiringi dengan efek samping yang tidak diinginkan. Metformin merupakan obat pilihan pertama dalam terapi diabetes melitus tipe 2 (PERKENI, 2021b). Obat ini merupakan obat golongan *biguanide* yang diperkenalkan pada tahun 1957, ditemukan pada tanaman herbal *Gelaga officinalis* (Bailey, 2024). Metformin mempunyai efek menurunkan glukosa darah dengan cara mengurangi produksi glukosa hati dan memperbaiki ambilan glukosa di jaringan perifer (Kemenkes, 2020). Penggunaan metformin dapat menyebabkan efek samping pada saluran pencernaan seperti dispepsia, diare dan pada kondisi tertentu juga dapat menyebabkan risiko asidosis laktat (PERKENI, 2021b).

Terapi diabetes melitus dapat dilakukan melalui terapi farmakologis, baik secara injeksi atau antidiabetik oral. Antidiabetik oral dapat diberikan secara tunggal (monoterapi) maupun kombinasi (politerapi) (PERKENI, 2021b). Kombinasi terapi diperlukan jika kontrol gula darah tidak tercapai hanya dengan satu obat antidiabetik (ADA, 2023). Penggunaan kombinasi obat ini dapat meningkatkan efektivitas pengobatan, tetapi juga berpotensi menimbulkan efek samping seperti hipoglikemia, gangguan pencernaan (gastrointestinal), kenaikan berat badan, infeksi saluran kemih serta gangguan ginjal (Apovian M *et al.*, 2019) (Nabrdalik *et al.*, 2024) (Tentolouris *et al.*, 2019). Untuk meminimalkan risiko efek samping tersebut, pemilihan kombinasi obat konvensional dengan tanaman herbal sangat penting untuk dipertimbangkan sebagai alternatif dalam mengelola kadar gula darah. Penggunaan tanaman sebagai obat tradisional umumnya memiliki efek samping yang lebih rendah dibandingkan dengan obat sintetik (Eristina & Ekaliana, 2022).

Saat ini kombinasi obat konvensional antidiabetik oral dengan tanaman herbal banyak diteliti dalam upaya mengurangi efek samping obat konvensional dan meningkatkan efektivitas pengobatan secara keseluruhan. Hal ini sejalan dengan penelitian (Khairurrizki *et al.*, 2022) yang mengkaji efek sinergisme kombinasi ekstrak daun pegagan (*Centella asiatica* L.) dengan obat antidiabetik oral pada mencit yang diinduksi aloksan. Hasil penelitian menunjukkan bahwa kombinasi ekstrak daun pegagan dengan dosis 113,4 mg/kgBB dan metformin 1,75 mg/kgBB merupakan kombinasi yang paling efektif dalam menurunkan kadar

glukosa puasa pada mencit (Khairurrizki *et al.*, 2022). Penelitian (Hikmah & Khaerati, 2016) juga membuktikan bahwa kombinasi pemberian ekstrak daun salam (*Syzygium polyanthum* Wight.) dengan dosis 250 mg/kgBB dan glibenklamid 0,65 mg/kgBB efektif dalam menurunkan kadar glukosa darah pada mencit.

Selain tanaman pegagan (*Centella asiatica*) dan daun salam (*Syzygium polyanthum* Wight.), daun matoa (*Pometia pinnata*) juga dikenal memiliki potensi untuk menurunkan kadar gula darah. Penelitian Tandi *et al* (2022) menunjukkan bahwa ekstrak etanol daun matoa pada dosis 300 mg/kgBB efektif dalam menurunkan kadar glukosa darah pada tikus (Tandi *et al.*, 2022). Daun matoa (*Pometia pinnata*) mengandung berbagai senyawa metabolit sekunder seperti alkaloid, saponin, tannin, flavonoid, fenolik, dan terpenoid (Restuinjaya *et al.*, 2019). Salah satu senyawa flavonoid yang terkandung dalam daun matoa adalah kuersetin. Kuersetin diketahui memiliki berbagai aktivitas farmakologis seperti sifat antioksidan, antihiperlipidemia dan antihiperqlikemia yang dapat berperan dalam menurunkan kadar glukosa darah dan meningkatkan sensitivitas insulin (Ansari *et al.*, 2022) (Yi *et al.*, 2021) (Heřmánkóvá *et al.*, 2019).

Berdasarkan latar belakang di atas, penulis tertarik untuk melakukan pengujian aktivitas fraksi etil asetat daun matoa (*Pometia pinnata*) tunggal dan kombinasi dengan metformin terhadap mencit yang diinduksi aloksan untuk melihat potensinya sebagai alternatif terapi yang lebih aman dan efektif dalam menurunkan kadar gula darah pada penderita diabetes melitus.

METODE PENELITIAN

Alat dan Bahan

1. Alat

Alat yang digunakan adalah *rotary evaporator* (Heidolph made in Germany), timbangan analitik (Kenko), gelas beker (Pyrex), tabung reaksi (Pyrex), gelas ukur (Iwaki), pipet tetes (Iwaki), batang pengaduk, kaca alorji, blender, aluminium foil, wadah kaca, vial, pipet mikro, kertas saring, corong pisah (Pyrex), glucometer (Easy Touch), strip glukosa (Easy Touch), timbangan analitik (Kenko), spuit 1 cc, sonde oral, *alcohol swab*, gunting bedah, lumpang dan alu, kandang mencit, tempat makan dan minum mencit.

2. Bahan

Bahan yang digunakan adalah daun matoa (*Pometia pinnata*), metanol, etil asetat, n-heksan, alloxan, tablet metformin 500 mg, Na-CMC, NaCl, aquadest, makan dan minum mencit.

Cara Kerja

1. Karakterisasi Simplisia Daun Matoa

Pemeriksaan makroskopis : dilakukan identifikasi secara fisik dengan panca indera meliputi bau, bentuk, dan warna dari simplisia.

2. Ekstraksi Daun Matoa

Serbuk simplisia daun matoa sebanyak 900 gram dimasukkan kedalam wadah kaca dan di maserasi menggunakan pelarut metanol hingga semua simplisia terendam. Maserasi dilakukan selama 3 hari sambil diaduk setiap hari. Proses maserasi dilakukan pengulangan sebanyak 3 kali (Hainil *et al.*, 2022). Hasil maserat yang didapat, dikumpulkan dan diuapkan pelarutnya menggunakan *rotary evaporator* hingga di dapat ekstrak kental daun matoa.

Fraksinasi

Ekstrak kental metanol daun matoa kemudian difraksinasi menggunakan metode ekstraksi cair-cair. Pertama diekstrak dengan pelarut n-Heksan hingga bening. Kemudian ekstrak kental daun matoa diekstrak kembali dengan menggunakan pelarut etil asetat hingga didapat fraksi etil asetat. Selanjutnya fraksi etil asetat daun matoa dipekatkan menggunakan *rotary evaporator*. Hasil fraksinasi ditampung pada vial (Utari *et al.*, 2019).

Uji Aktivitas Penurunan Kadar Gula Darah Puasa

Pada penelitian ini mencit yang digunakan sebanyak 24 ekor dan dikelompokkan menjadi 8 kelompok dimana masing-masing kelompok terdiri dari 3 ekor mencit. Setiap kelompok dipisahkan dalam kandang yang berbeda. Kelompok pengujian terdiri dari kelompok kontrol negatif (Na-CMC 1%), kelompok kontrol positif (Metformin), kelompok perlakuan (I,II,III) yang diberikan fraksi etil asetat daun matoa (*Pometia pinnata*) dosis sebesar 100 mg/kgBB, 200 mg/kgBB, 300 mg/kgBB, kelompok perlakuan (IV,V,VI) diberikan kombinasi fraksi etil asetat daun matoa dosis 100 mg/kgBB, 200 mg/kgBB, 300 mg/kgBB dengan metformin 102,73 mg/kgBB.

Mencit diaklimatisasi selama 7 hari. Sebelum perlakuan, mencit dipuasakan selama 16 jam namun tetap diberikan air minum, dan berat badan setiap mencit ditimbang sebagai data untuk perhitungan dosis. Setelah 16 jam kadar gula darah puasa awal mencit diukur dengan mengambil sampel darah dari pembuluh vena ekor mencit yaitu dengan menyayat ekor mencit yang sebelumnya diusap menggunakan *alcohol swab*. Darah yang keluar kemudian ditetaskan pada strip glukometer yang sudah dipasang pada alat. Kadar gula darah yang muncul pada alat tersebut kemudian dicatat sebagai kadar glukosa puasa.

Untuk mendapatkan kondisi hiperglikemia pada mencit, mencit diberikan penginduksi alloxan sebanyak 240 gram/KgBB secara intraperitoneal pada hari pertama, dan pengukuran kadar gula darah pada hari ke-3. Mencit dianggap mengalami hiperglikemia jika kadar gula darah puasa lebih dari 135 mg/dL. Setelah kondisi mencit hiperglikemia tercapai, fraksi etil asetat daun matoa dan metformin diberikan secara oral sekali sehari selama 7 hari. Perlakuan dilakukan sesuai dengan pembagian kelompok pada mencit. Pengukuran kadar gula darah dilakukan setiap hari selama 7 hari setelah pemberian perlakuan menggunakan glukometer.

HASIL DAN PEMBAHASAN

1. Preparasi dan Determinasi Tumbuhan

Pada penelitian ini sampel daun matoa diambil di daerah Temiang, Kecamatan Sekupang, Kota Batam, Kepulauan Riau. Kemudian dilakukan determinasi tanaman di Herbarium Jurusan Biologi, Fakultas Ilmu Pengetahuan Alam (FMIPA) Universitas Andalas, Padang, Sumatra Barat. Hasil determinasi menunjukkan bahwa sampel yang digunakan adalah benar daun matoa (*Pometia pinnata*).

Tabel 4.1 Hasil Pemeriksaan Makroskopis Simplisia Daun Matoa

1.	Nama Sampel Tumbuhan	Daun Matoa (<i>Pometia pinnata</i>)
2.	Pemeriksaan Makroskopis	Bau : Khas Bentuk : Serbuk kasar Warna : Hijau tua



Sebelum dilakukan ekstraksi, dilakukan pemeriksaan makroskopis yang meliputi bau, bentuk dan warna. Berdasarkan Tabel 4.1 hasil pemeriksaan makroskopsis daun matoa yaitu memiliki bau khas daun matoa, memiliki bentuk serbuk kasar dan berwarna hijau tua. Hal ini juga telah dibuktikan dalam penelitian sebelumnya bahwa simplisia daun matoa berwarna hijau tua, berbentuk serbuk dan berbau khas (Sutomo, 2021).

2. Pembuatan Ekstrak Daun Matoa

Ekstraksi pada penelitian ini menggunakan metode maserasi karena tergolong metode yang sederhana, proses pengerjaannya mudah dilakukan dan termasuk ekstraksi dengan cara dingin, sehingga dapat menjaga kestabilan senyawa kuersetin yang bersifat termolabil tetap stabil. Proses maserasi dilakukan selama 3 hari sebanyak 3 kali pengulangan dengan pelarut metanol. Metanol digunakan sebagai pelarut maserasi karena metanol bersifat universal, mudah menguap serta memiliki kemampuan dalam menurunkan permeabilitas dinding sel tumbuhan lebih baik dibanding pelarut organik lainnya, sehingga senyawa metabolit termasuk kuersetin akan terkestraksi optimal. Hasil maserat yang didapat dari pelarut metanol kemudian diuapkan di *rotary evaporator* sehingga didapat ekstrak kental daun matoa.

Tabel 4. 2 Hasil Rendemen Ekstrak Metanol Daun Matoa

Ekstrak	Bobot Simplisia	Bobot Ekstrak	Rendemen
Metanol Daun Matoa	900 gram	106,840 gram	11,87 %

Berdasarkan Tabel 4.2 simplisia kering yang didapatkan sebanyak 900 gram. Hasil ekstrak metanol daun matoa sebanyak 106,840 gram. Sehingga diperoleh persentasi rendemen (%) dari ekstrak daun matoa adalah 11,87%. Berdasarkan hasil % rendemen terlihat bahwa hasilnya memenuhi syarat karena menurut Farmakope Indonesia Herbal Indonesia 2017 persentase rendemen dikatakan baik jika nilainya tidak kurang dari 10%. (Kemenkes RI, 2017). Hal ini juga sejalan dengan penelitian Sutomo *et al* 2021 yang menyatakan bahwa rendemen ekstrak daun matoa sebesar 11,19 – 14,68% (Sutomo, 2021). Selanjutnya ekstrak kental metanol daun matoa dilakukan ekstraksi cair-cair.

3. Fraksinasi

Ekstrak kental metanol daun matoa kemudian difraksinasi dengan metode ekstraksi cair-cair. Tujuan dari fraksinasi adalah untuk memisahkan senyawa berdasarkan tingkat kepolarannya (Ardiansyah *et al.*, 2022). Adapun prinsip dari fraksinasi yaitu adanya penarikan senyawa pada suatu ekstrak dengan menggunakan pelarut yang tidak saling bercampur (Rusli *et al.*, 2023). Proses fraksinasi dilakukan dengan dua partisi yaitu partisi dengan n-heksan dan etil asetat. Penggunaan n-heksan bertujuan untuk membersihkan lemak pada ekstrak daun matoa dan menarik senyawa non polar, etil asetat digunakan untuk menarik senyawa flavonoid yang bersifat semipolar, sedangkan metanol digunakan untuk menarik senyawa-senyawa yang bersifat polar, seperti fenolik (Sriwijaya & Purwanto, 2015).

Tabel 4.3 Hasil Rendemen Fraksi Etil Asetat Daun Matoa

Fraksi	Bobot Ekstrak	Bobot Fraksi	Rendemen
Etil Asetat Daun Matoa	106,840 gram	38,12 gram	35,66 %

Berdasarkan Tabel 4.3 Hasil fraksi etil asetat yang dipekatkan dengan *rotary evaporator* diperoleh hasil fraksi daun matoa sebanyak 38,12 gram. Dari 106,840 gram berat ekstrak metanol daun matoa didapatkan fraksi etil asetat daun matoa sebanyak 38,12 gram. Sehingga diperoleh persentase rendemen (%) dari fraksi daun matoa adalah 35,66%. Persentase rendemen hasil fraksinasi memenuhi syarat karena menurut Farmakope Indonesia Herbal Indonesia 2017 persentase rendemen dikatakan baik jika nilainya tidak kurang dari 10% (Kemenkes RI, 2017).

4. Pengujian Aktivitas Fraksi Etil Asetat Daun Matoa

Uji aktivitas penurunan kadar gula darah puasa pada fraksi etil asetat daun matoa (*Pometia pinnata*) tunggal maupun yang dikombinasi dilakukan menggunakan mencit putih jantan dengan berat badan 20 – 40 gram sebanyak 24 ekor mencit. Hewan uji mencit dibagi menjadi delapan kelompok yang masing-masing kelompok terdiri dari 3 ekor mencit. Mencit di aklimatisasi selama 7 hari dengan perlakuan yang sama. Tujuan aklimatisasi yaitu agar hewan uji dapat menyesuaikan dengan lingkungan percobaan, sehingga mencegah terjadinya stress pada hewan uji (Mutiarahmi *et al.*, 2021). Kemudian mencit dipuasakan selama 16 jam

sebelum diberi perlakuan agar sistem atau saluran pencernaannya kosong sehingga tidak akan mempengaruhi hasil pengukuran akibat asupan makanan (Safna *et al.*, 2021). Setelah puasa selama 16 jam, diukur kadar gula darah puasa awal pada masing-masing mencit dengan mengambil sampel darah dari pembuluh vena ekor mencit yaitu dengan menyayat ekor mencit yang sebelumnya diusap menggunakan *alcohol swab*. Darah yang keluar kemudian diteteskan pada strip glukometer yang sudah dipasang pada alat. Kadar gula darah yang muncul pada alat tersebut kemudian dicatat sebagai kadar glukosa awal. Setelah itu, mencit di induksi dengan aloksan secara intraperitoneal untuk mendapatkan mencit kondisi hiperglikemia. Aloksan digunakan karena merupakan agen diabetik yang selektif merusak sel β pancreas. Aloksan bekerja menghambat sekresi insulin dengan menghalangi aktivitas glukokinase dan melalui pembentukan *reactive oxygen species* (ROS) yang dapat menyebabkan stress oksidatif dan kematian sel β . Akibatnya, produksi insulin menurun dan kadar gula darah meningkat (Hasim *et al.*, 2020). Model diabetes yang diinduksi aloksan banyak digunakan di laboratorium untuk meniru patologi diabetes dan mengevaluasi obat antidiabetic, meskipun belum ada penelitian komprehensif *in vivo* tentang diabetogenitasnya (Zhang *et al.*, 2009). Mencit dianggap mengalami hiperglikemia jika kadar gula darah puasa mencapai 135 mg/dL.

Pada penelitian ini didapatkan mencit dengan kondisi hiperglikemia pada pengukuran di hari ke-3 setelah induksi aloksan. Hal ini sesuai dengan literatur yang menyatakan bahwa kadar gula darah puasa pada hari ke-3 sudah berada dalam kondisi stabil karena efek aloksan secara optimal muncul pada hari tersebut (Singh *et al.*, 2021). Selanjutnya mencit diberikan perlakuan sesuai kelompoknya. Kelompok I (kontrol negatif) diberikan Na-CMC 1% dikarenakan Na-CMC tidak memiliki efek antihiperglikemi sehingga tidak mampu menurunkan kadar gula darah (Akuba *et al.*, 2022). Kelompok II (kontrol positif) diberikan Metformin, karena metformin merupakan pilihan terapi pertama pada penyakit diabetes melitus yang terbukti menurunkan kadar glukosa darah melalui peningkatan sensitifitas insulin (KEMENKES, 2020). Kelompok III, IV, V (Fraksi etil asetat tunggal dosis 100 mg/kgBB, 200 mg/kgBB dan 300 mg/kgBB), Dan kelompok VI, VII, VIII (Kombinasi fraksi etil asetat daun matoa dengan metformin).

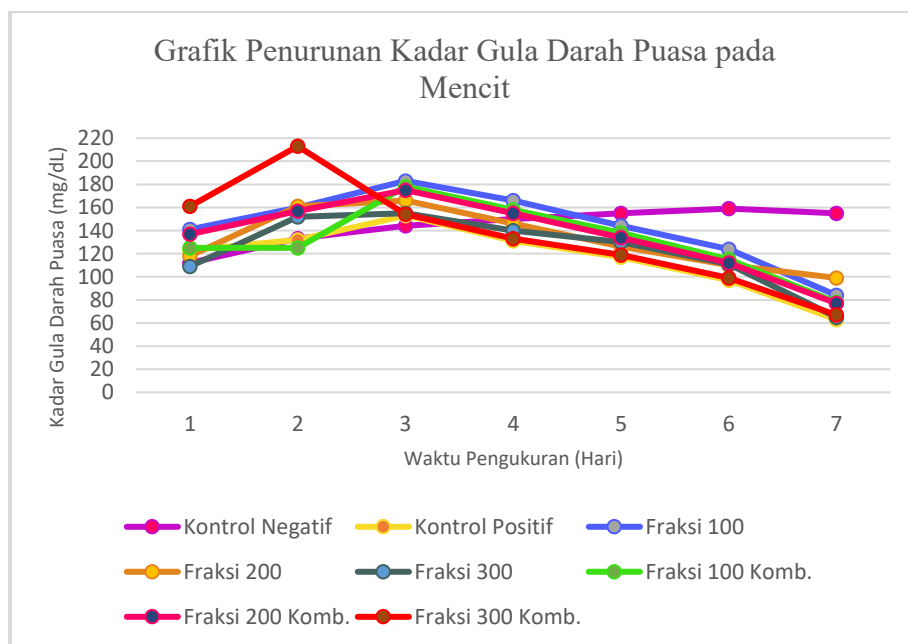
Tabel 4.4 Rata-rata Penurunan Kadar Gula Darah Puasa

Perlakuan	Kadar gula awal (mg/dL)	Kadar gula setelah diberikan aloksan (mg/dL) ± SD			Kadar gula setelah diberikan terapi (mg/dL)			
		Hari ke-1	Hari ke-2	Hari ke-3	Hari ke-4	Hari ke-5	Hari ke-6	Hari ke-7
		Kontrol Positif	136±33	123±34	132±41	153±3	131±3	117±3
Kontrol Negatif	125±39	112±25	133±16	144±1	150±6	155±5	159±4	155±5
Fraksi 100 mg/kgBB	119±29	141±16	160±15	183±4	166±4	144±4	124±3	84±22
Fraksi 200 mg/kgBB	142±38	118±28	161±20	166±2	146±2	126±1	110±2	99±4
Fraksi 300 mg/kgBB	156±18	109±15	152±11	155±2	140±2	130±2	111±2	65±11
Kombinasi 100 mg/kgBB	143±31	125±13	125±24	178±3	158±3	138±4	115±3	78±6
Kombinasi 200 mg/kgBB	120±18	137±41	157±27	175±3	155±4	134±3	112±2	77±12
Kombinasi 300 mg/kgBB	112±7	161±43	213±71	154±3	133±4	119±3	99±2	67±8

Berdasarkan Tabel 4.4 dapat dilihat bahwa rata-rata kadar gula darah pada mencit mengalami penurunan pada hari ke-4 pengujian atau hari pertama setelah diberi perlakuan sesuai kelompok masing-masing.

Tabel 4.5 Rata-rata Selisih Penurunan Kadar Gula Darah Puasa

Perlakuan	Penurunan Kadar Gula Darah (mg/dL)		Selisih Penurunan Kadar Gula Darah (mg/dL)
	Hari ke-3	Hari ke-7	
Kontrol Positif	153	63	90
Kontrol Negatif	144	155	11
Fraksi 100 mg/kgBB	183	84	99
Fraksi 200 mg/kgBB	166	99	67
Fraksi 300 mg/kgBB	155	65	90
Kombinasi 100 mg/kgBB	178	78	100
Kombinasi 200 mg/kgBB	175	77	98
Kombinasi 300 mg/kgBB	154	67	87



Gambar 4.1 Grafik Penurunan Kadar Gula Darah Puasa

Data penurunan kadar gula darah kadar gula darah selanjutnya dianalisis distribusinya. Uji normalitas untuk mengetahui bahwa data terdistribusi secara normal. *Sapiro-Wilk* menunjukkan bahwa data seluruh kelompok terdistribusi normal ($p > 0,05$), sedangkan uji homogenitas untuk mengetahui data pada masing-masing kelompok perlakuan memiliki varians yang sama (homogen). *Levene's Test* menunjukkan bahwa data dianggap homogen nilai ($p > 0,05$).

Hasil uji *One-way* bagian *between-groups* dilakukan untuk mengamati perbedaan perlakuan mempengaruhi penurunan kadar gula darah puasa pada mencit. Perlakuan kelompok secara signifikan mempengaruhi penurunan kadar gula darah puasa pada mencit ($p < 0,001$) dapat dilihat pada Lampiran 10.

Uji *Post-hoc Tukey HSD* dilakukan menggunakan data selisih penurunan kadar gula darah puasa pada hari ke-7 (setelah perlakuan) dan ke-3 (sebelum perlakuan). Hasil analisis menunjukkan bahwa kontrol negatif berbeda secara signifikan dengan semua kelompok ($p < 0,001$). Hal ini karena kontrol negatif hanya diberikan Na-CMC sehingga tidak mempengaruhi kadar gula darah puasa pada hewan uji. Sedangkan pada kontrol positif terdapat perbedaan secara signifikan hanya dengan kelompok kontrol negatif ($p < 0,001$). Hal ini menunjukkan bahwa fraksi etil asetat daun matoa, baik tunggal maupun kombinasi, memiliki potensi penurunan kadar gula darah yang sebanding dengan metformin.

Tabel 4.6 Hasil Uji Kadar Gula Darah Puasa Kelompok Fraksi Tunggal

Kelompok	Kelompok Perbandingan	Mean Difference	Signifikansi ($p < 0,05$)
Fraksi 100 mg/kgBB	Fraksi 200mg/kgBB	-32.667*	0.020*
	Fraksi 300 mg/kgBB	-8.667	0.960
Fraksi 200 mg/kgBB	Fraksi 100 mg/kgBB	32.667*	0.020*
	Fraksi 300 mg/kgBB	24.00000	0.140

Fraksi 300 mg/kgBB	Fraksi 100 mg/kgBB	8.66667	0.960
	Fraksi 200 mg/kgBB	-24.00000	0.140

Keterangan : (*) menunjukkan terjadi perbedaan secara signifikan

Berdasarkan Tabel 4.6 diketahui bahwa kelompok fraksi 100 mg/kgBB berbeda secara signifikan dengan fraksi 200 mg/kgBB ($p = 0,020$), di mana fraksi 100 mg/kgBB memberikan selisih penurunan kadar gula darah yang lebih tinggi dari pada fraksi 200 mg/kgBB. Namun jika dibandingkan dengan fraksi 300 mg/kgBB, tidak terdapat perbedaan secara signifikan ($p = 0,960$). Hal ini menunjukkan bahwa kedua dosis tersebut memiliki efektivitas yang relatif setara.

Tabel 4. 7. Hasil Uji Kadar Gula Darah Puasa Kelompok Kombinasi

Kelompok	Kelompok Perbandingan	Mean Difference	Signifikansi (p < 0,05)
Kombinasi 100 mg/kgBB	Kombinasi 200 mg/kgBB	-1.666667	1,000
	Kombinasi 300 mg/kgBB	-12.66667	0.784
Kombinasi 200 mg/kgBB	Kombinasi 100 mg/kgBB	1.66667	1,000
	Kombinasi 300 mg/kgBB	-11.00000	0.877
Kombinasi 300 mg/kgBB	Kombinasi 100 mg/kgBB	12.66667	0.784
	Kombinasi 200 mg/kgBB	11.00000	0.877

Keterangan : (*) menunjukkan terjadi perbedaan secara signifikan

Pada kelompok kombinasi, kombinasi 100 mg/kgBB, 200 mg/kgBB dan kombinasi 300 mg/kgBB tidak berbeda secara signifikan. Tapi dalam hal penurunan gula darah, kombinasi 100 mg/kgBB memiliki penurunan kadar gula darah yang lebih tinggi.

Tabel 4. 8. Hasil Uji Kadar Gula Darah Puasa Kombinasi dan Fraksi Pada Dosis yang Sama

Kelompok	Kelompok Perbandingan	Mean Difference	Signifikansi (p < 0,05)
Kombinasi 100 mg/kgBB	Fraksi 100 mg/kgBB	-0.66667	1,000
Kombinasi 200 mg/kgBB	Fraksi 200 mg/kgBB	- 31.66667*	0.026*
Kombinasi 300 mg/kgBB	Fraksi 300 mg/kgBB	3.33333	1,000

Ket : (*) menunjukkan terjadi perbedaan secara signifikan

Selain itu, pada Tabel 4.8 hasil analisis perbandingan antara kelompok fraksi tunggal dan kombinasi pada dosis yang sama menunjukkan tidak terdapat perbedaan secara signifikan pada kombinasi 100 mg/kgBB dengan fraksi 100 mg/kgBB, kombinasi 300 mg/kgBB dengan fraksi 300 mg/kgBB. Hal ini menunjukkan bahwa masing-masing dosis tersebut memiliki efektivitas yang relatif setara. Namun pada kombinasi 200 mg/kgBB berbeda secara signifikan dengan fraksi 200 mg/kgBB ($p < 0.026$). Hal ini menunjukkan bahwa dosis 200 mg/kgBB, kombinasi dengan metformin memberikan penurunan kadar gula darah yang lebih besar dibanding fraksi tunggal.

Dalam farmakodinamika, interaksi antara dua obat dapat berupa sinergis, aditif atau antagonis. Sinergis merupakan kombinasi yang menghasilkan efek lebih besar dari penjumlahan efek masing-masing. Aditif merupakan kombinasi yang menghasilkan efek setara dengan penjumlahan efek masing-masing tanpa peningkatan yang signifikan. Antagonis merupakan kombinasi yang menghasilkan efek lebih rendah dibandingkan salah satu obat tunggal (Nuryati, 2017). Pada penelitian ini dosis 200 mg/kgBB bersifat sinergis sedangkan dosis 100 mg/kgBB dan 300 mg/kgBB bersifat aditif.

Hal ini sejalan dengan penelitian Khairurrizki *et al* 2022 yang melaporkan bahwa dosis sedang pada kombinasi ekstrak daun pegagan dengan metformin memiliki efek sinergisme dalam menurunkan kadar gula darah. Peningkatan dosis tidak selalu berbanding lurus dengan penurunan kadar glukosa darah. Dosis rendah kurang efektif karena jumlah senyawa aktif yang terkandung belum mencukupi untuk menimbulkan respon farmakologis yang optimal. Sebaliknya, pada dosis sedang, efek penurunan kadar glukosa terlihat lebih signifikan karena kandungan senyawa aktif berada pada tingkat yang cukup untuk menghasilkan respons maksimal. Namun, pada dosis yang lebih tinggi, penurunan kadar glukosa tidak menunjukkan perbedaan bermakna dibandingkan dosis sedang. Hal ini mengindikasikan bahwa dosis optimal telah tercapai, sehingga pemberian dosis yang lebih tinggi tidak lagi meningkatkan respons. Kondisi ini umum terjadi pada terapi berbahan alam, mengingat kandungan yang dimiliki bukan berupa satu jenis senyawa tunggal, melainkan kombinasi berbagai komponen aktif (Khairurrizki *et al.*, 2022).

Berdasarkan literatur, kadar gula darah puasa normal pada mencit berada dalam rentang 62-135 mg/dL (Mbaya *et al.*, 2023). Dalam penelitian ini, rata-rata penurunan kadar gula darah puasa terbesar terjadi pada kelompok fraksi 300 mg/dL (65 mg/dL) dan kombinasi 300 mg/kgBB (67 mg/dL). Karena penurunan tersebut tidak membuat kadar gula darah mencit di bawah 62 mg/dL, maka efek antihiperlikemik ini tidak menginduksi hipoglikemia dan dapat dikategorikan aman.

Penelitian ini dilakukan selama 7 hari, karena sebagian besar mencit mengalami hipoglikemia, sehingga perlakuan tidak dapat dilanjutkan. Namun, hal ini sejalan dengan penelitian kombinasi tanaman tradisional jahe, sereh, dan kayu manis (JSKM), di mana pengamatan efek antidiabetes juga dilakukan hanya selama 7 hari. Penelitian tersebut menunjukkan bahwa dosis paling efektif terdapat pada kelompok P3 (486 mg/kgBB), yang secara signifikan menurunkan kadar glukosa darah (Pertiwi *et al.*, 2024). Demikian pula, Singh *et al.* (2021) melaporkan bahwa kontrol diabetes telah tercapai pada hari ke-7 dengan penurunan kadar glukosa sebesar 69,23% dan 75,21% pada dosis ekstrak 250 mg/kg dan 350 mg/kg. Dengan demikian, analisis hingga hari ke-7 sudah cukup relevan untuk menggambarkan efektivitas perlakuan dalam menurunkan kadar glukosa darah (Singh *et al.*, 2021).

Tabel 4.9 Data Mencit yang Mati

Kelompok	Kadar Gula Darah Puasa (mg/dL)							
	Awal	Induksi aloksan (1)	2	3	4	5	6	7
Kontrol +	140	150	156	174	59	46		
Kontrol -	188	189	285	HI				
Fraksi 100 mg/kgBB	95	144	156	165	140	80	50	
Fraksi 300 mg/kgBB	119	137	143	172	140	66	46	43
Kombinasi 300 + Metformin	152	150	183	190	179	150	70	

Berdasarkan Tabel 4.9 terdapat beberapa mencit yang mengalami kematian selama perlakuan. Kematian tersebut kemungkinan besar dipengaruhi oleh kondisi kadar glukosa darah yang ekstrem. Pada kelompok fraksi 300 mg/kgBB, f fraksi 100 mg/kgBB dan kontrol positif, kadar glukosa mencapai 43–50 mg/dL yang termasuk kategori hipoglikemia berat. Kondisi ini berpotensi menimbulkan kehilangan kesadaran, hingga kematian (Mbaya *et al.*, 2023). Sementara itu, pada kelompok kontrol negatif, kematian terjadi akibat hiperglikemia berat (HI), yang dapat memicu dehidrasi, stres metabolik, hingga kegagalan multiorgan (Singh *et al.*, 2021), (Kawahito *et al.*, 2009). Pada kelompok kombinasi 300 mg/kgBB, kadar gula darah 70 mg/dL, kematian mencit diduga berkaitan dengan hipoglikemia ringan dan disertai oleh stres metabolik lain. Dengan demikian, penyebab kematian mencit pada penelitian ini bersifat multifaktorial, baik akibat hipoglikemia maupun hiperglikemia yang ekstrem.

KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian yang telah dilakukan dapat disimpulkan bahwa fraksi etil asetat daun matoa tunggal maupun kombinasi dengan metformin efektif dalam menurunkan kadar gula darah puasa pada mencit.

DAFTAR PUSTAKA

- ADA. (2023). *Standards Of Care In Diabetes-2023*. <https://Diabetesjournals.Org/Care>
- Adawiyah, R., Studi, P. S., & Pelita Mas Palu, S. (2019). Uji Aktivitas Antidiabetes Fraksi Kulit Buah Rambutan (*Nephaliumlappaceum* L.) Pada Tikus Putih Jantan (*Rattus norvegicus*) Hiperkolesterolemia-Diabetes. *Farmakologika Jurnal Farmasi*, 1, P.
- Akuba, J., Djuwarno, N., Hiola, F., Pakaya, M. S., Abdulkadir, W., Farmasi, J., Olahraga, F., & Kesehatan, D. (2022). Efektivitas Penurunan Kadar Glukosa Darah Daun Lamtoro (*Leucaena leucocephala* L.) Pada Mencit Jantan (*Mus musculus* L.). *Journal Syifa Sciences And Clinical Research*, 4(1). <https://doi.org/10.37311/Jsscr.V4i1.14913>
- Ansari, P., Choudhury, S. T., Seidel, V., Rahman, A. Bin, Aziz, M. A., Richi, A. E., Rahman, A., Jafrin, U. H., Hannan, J. M. A., & Abdel-Wahab, Y. H. A. (2022). *Therapeutic Potential Of Quercetin In The Management Of Type-2 Diabetes Mellitus*. In *Life* (Vol. 12, Issue 8). Mdpi. <https://doi.org/10.3390/Life12081146>
- Apovian M, C., Okemah, J., & O'neil, M. P. (2019). *Body Weight Considerations In The Management Of Type 2 Diabetes*. *Adv Ther*, 36, 44–58. <https://doi.org/10.6084/M9.Figshare.7229018>
- Ardiansyah, A. K., Ramayani, S. L., Katolik Mangunwijaya, P., Kementerian, P. K., & Surakarta, K. (2022). Uji Aktivitas Tabir Surya Ekstrak Dan Fraksi Daun Kitolod (*Isotoma longiflora* L.) (Vol. 6, Issue 2). <http://Cjp.Jurnal.Stikescendekiautamakudus.Ac.Id>
- Hasim, Faridah, N. D., Safithri, M., Husnawati, Setiyono, A., & Manshur, A. H. (2020). Aktivitas Penurunan Kadar Glukosa Pada Tikus Yang Diinduksi Aloksan Dari Ekstrak Air Angkak, Bekatul Dan Kombinasinya. *Journal Of Agro-Based Industry*, 37(No.2), 171–179.
- Heřmánková, E., Zatloukalová, M., Biler, M., Sokolová, R., Bancířová, M., Tzakos, A. G., Křen, V., Kuzma, M., Trouillas, P., & Vacek, J. (2019). *Redox Properties Of Individual Quercetin Moieties*. *Free Radical Biology And Medicine*, 143, 240–251. <https://doi.org/10.1016/J.Freeradbiomed.2019.08.001>
- Idf. (2021). *Idf Diabetes Atlas 10th Edition*. www.Diabetesatlas.Org
- Kawahito, S., Kitahata, H., & Oshita, S. (2009). *Problems Associated with Glucose Toxicity: Role of Hyperglycemia-Induced Oxidative Stress*. In *World Journal of Gastroenterology*

- (Vol. 15, Issue 33, Pp. 4137–4142). Baishideng Publishing Group Co. <https://doi.org/10.3748/wjg.15.4137>
- Kemenkes RI. (2017). *Farmakope Herbal Indonesia Edisi II*. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia.
- Khairurrizki, A., Rafsanjani, A., & Hariadi, P. (2022). Efek Sinergisme Ekstrak Daun Pegagan (*Centella asiatica* L.) Dengan Obat Antidiabetik Oral Terhadap Penurunan Kadar Glukosa Darah Puasa Pada Mencit. *Jurnal Famasi Klinis Dan Sains Bahan Alam*, 2(1), 96–105.
- Mbaya, J. K., Nsonizau, D. M. P., Nsolani, N. M., & Mbuy, T. Z. (2023). Blood Glucose Reference Interval In Mus Musculus Mice. *Oalib*, 10(06), 1–5. <https://doi.org/10.4236/oalib.1109988>
- Mutiarahmi, C. N., Hartady, T., & Lesmana, R. (2021). *Use Of Mice As Experimental Animals In Laboratories That Refer To The Principles Of Animal Welfare: A Literature Review. Indonesia Medicus Veterinus*, 10(1), 134–145. <https://doi.org/10.19087/Imv.2020.10.1.134>
- Nabrdalik, K., Hendel, M., Irlík, K., Kwiendacz, H., Łoniewski, I., Bucci, T., Alam, U., Lip, G. Y. H., Gumprecht, J., & Skonieczna-Żydecka, K. (2024). *Gastrointestinal Adverse Events Of Metformin Treatment In Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review And Meta-Analysis With Meta-Regression Of Observational Studies. BMC Endocrine Disorders*, 24(1), 206. <https://doi.org/10.1186/s12902-024-01727-w>
- Nuryati. (2017). *Farmakologi Bahan Ajar Rekam Medis Dan Informasi Kesehatan (RMIK)* (S. Far., M. Nuryati, Ed.; I). Kementerian Kesehatan Republik Indonesia.
- PERKENI. (2021b). *Perkumpulan Endokrinologi Indonesia Pedoman Pengelolaan Dan Pencegahan Diabetes Melitus Tipe 2 Di Indonesia*.
- Pertiwi, D. A., Pni Putu Natasya Dewanti, Ajeng Dian Pertiwi, En Purmafithriah, & Evi Fatmi Utami. (2024). Uji Efek Antidiabetes Seduhan Kombinasi Jahe (*Zingiber officinale*), Sereh (*Cymbopogon citratus*), Dan Kayu Manis (*Cinnamomum verum*) Pada Mencit Jantan (*Mus musculus*). *Pharmaceutical And Traditional Medicine*, 8(1), 40–53. <https://doi.org/10.33651/ptm.v8i1.669>

- Restuinjaya, L. A., Susanty Simaremare, E., & Pratiwi, R. D. (2019a). *Optimization Of Tween 80 And Span 60 On Cream Ethanol Extract The Leaves Matoa (Pometia Pinnata) As An Antioxidant*. <https://doi.org/10.5281/zenodo.3247411>
- Rusli, N., Saehu, Muh. S., & Fatmawati, F. (2023). Aktivitas Antioksidan Fraksi Etil Asetat Daun *Meistera chinensis* Dengan Metode Dpph (1,1 –Difenil-2-Pikrilhidrazil). *Jurnal Mandala Pharmacoin Indonesia*, 9(1), 43–48. <https://doi.org/10.35311/jmpi.v9i1.296>
- Safna, F. L., Visi Kartika, K., Khalid, N., Rachman, M. E., & Surdam, Z. (2021). Fakumi Medical Journal Peran Ekstrak Daun Kersen (*Muntingia calabura L*) Terhadap Perubahan Kadar Glukosa Darah Mencit (*Mus musculus*). *Fakumi Medical Journal: Jurnal Mahasiswa Kedokteran*, 1(2).
- Singh, A., Dubey, A., Singh, S., Patel, B., & Shukla, A. K. (2021). *Investigation Of Antidiabetic Activity Of Artocarpus Altilis In Alloxan Induced Diabetic Rats*. In *Volatiles & Essent. Oils* (Vol. 8, Issue 4). <https://cabidigitallibrary.org>
- Sriwijaya, J. K., & Purwanto, S. (2015). Artikel Penelitian Uji Aktivitas Antibakteri Fraksi Aktif Ekstrak Daun Senggani (*Melastoma malabathricum L*) Terhadap *Escherichia coli* (Vol. 2, Issue 2).
- Survei Kesehatan Indonesia. (2023). Laporan SKI Tematik 2023.
- Sutomo, N. H. A. A. S. (2021). Standardisasi Simplisia Dan Ekstrak Daun Matoa (*Pometia pinnata* J.R Forst & G. Forst) Asal Kalimantan Selatan. *Jurnal Pharmascience*, 08, 101–0. <https://ppjp.ulm.ac.id/journal/index.php/pharmascience>
- Tandi, J., Afriani S, Nadira, Handayani Kr, Wirawan W, Afrizal, & Tien Wahyu Handayani. (2022a). Potensi Antidiabetik Ekstrak Etanol Daun Matoa(*Pometia Pinnata*) Pada Tikus Putih Jantan. *Jurnal Ilmiah Manuntung*, 8(1), 145–155. <https://doi.org/10.51352/jim.v8i1.521>
- Tentolouris, A., Vlachakis, P., Tzeravini, E., Eleftheriadou, I., & Tentolouris, N. (2019). *SGLT2 Inhibitors: A Review Of Their Antidiabetic And Cardioprotective Effects*. In *International Journal Of Environmental Research And Public Health* (Vol. 16, Issue 16). MDPI Ag. <https://doi.org/10.3390/ijerph16162965>
- Yi, H., Peng, H., Wu, X., Xu, X., Kuang, T., Zhang, J., Du, L., & Fan, G. (2021). *The Therapeutic Effects And Mechanisms Of Quercetin On Metabolic Diseases:*

Pharmacological Data And Clinical Evidence. In Oxidative Medicine And Cellular Longevity (Vol. 2021). Hindawi Limited. <https://doi.org/10.1155/2021/6678662>

Zhang, X., Liang, W., Mao, Y., Li, H., Yang, Y., & Tan, H. (2009). *Hepatic Glucokinase Activity Is The Primary Defect In Alloxan-Induced Diabetes Of Mice. Biomedicine And Pharmacotherapy*, 63(3), 180–186. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2007.07.006>