

UJI AKTIVITAS ANTIDIABETES EKSTRAK ETANOL DAUN LABU KUNING (*CUCURBITA MOSCHATA*) PADA TIKUS PUTIH JANTAN (*RATTUS NORVEGICUS*)

Natasya Ester Rebeca Tamahiwu^{1*}, Widdhi Bodhi², Olvie Syenni Datu³, Fatimawali⁴

Program Studi Farmasi, Fakultas MIPA Universitas Sam Ratulangi Manado^{1,2,3,4}

*Corresponding Author : tasyatamahiwu@gmail.com

ABSTRAK

Pemberian terapi pasien DM dengan obat-obatan oral maupun injeksi membutuhkan biaya yang tidak sedikit dan juga efek samping seperti alergi pada kulit, kolestasis, hipoglikemi, anemia aplastik dan anemia hemolitik. Dengan banyaknya efek samping yang ditimbulkan akibat penggunaan obat-obatan DM maka banyak dari penderita DM yang mulai beralih ke pengobatan tradisional. Salah satu jenis tanaman yang berasal dari famili *cucurbitaceae* yang memiliki aktivitas sebagai antidiabetes adalah *Cucurbita moschata* atau yang oleh masyarakat dikenal dengan nama labu kuning. Labu kuning mengandung banyak senyawa fenolik alami sehingga menjadikannya memiliki potensi sebagai antioksidan, antidiabetes dan antihyperglykemik. Penelitian ini dilakukan selama bulan Februari-Mei 2023 di Laboratorium Program Studi Farmasi Universitas Sam Ratulangi Manado. Tujuan penelitian ini untuk mengetahui aktivitas antidiabetes ekstrak etanol daun labu kuning terhadap kadar glukosa darah dan berat badan tikus putih jantan yang diinduksi aloksan dosis 120 mg/kgBB. Jenis penelitian yang digunakan dalam penelitian ini adalah eksperimental laboratorium dengan menggunakan metode *pre test and post test with control group design*. Tikus dikelompokkan dalam 5 kelompok, masing terdiri dari 3 ekor tikus. Kelompok I sebagai kontrol positif diberikan metformin, kelompok II sebagai kontrol negatif diberikan Na CMC 0,5%, kelompok III, IV dan V sebagai kelompok perlakuan diberikan ekstrak dosis 150 mg/kgBB, 300 mg/kgBB, dan 600 mg/kgBB. Hasil penelitian menunjukkan ekstrak etanol daun labu kuning memberikan pengaruh yang signifikan terhadap penurunan kadar glukosa darah tikus P (< 0,05) serta pengaruh yang tidak signifikan terhadap berat badan tikus P (> 0,05) dan ekstrak dosis terbaik dalam menurunkan kadar glukosa darah tikus adalah dosis 600 mg/kgBB.

Kata kunci : aloksan, antidiabetes, daun labu kuning (*cucurbita moschata*), tikus putih jantan

ABSTRACT

Providing therapy for DM patients with oral or injection drugs requires a lot of money and also side effects such as skin allergies, cholestasis, hypoglycemia, aplastic anemia and hemolytic anemia. With so many side effects caused by the use of DM drugs, many DM sufferers are starting to turn to traditional medicine. One type of plant originating from the Cucurbitaceae family which has anti-diabetic activity is Cucurbita moschata or known by the public as the pumpkin. Pumpkin contains many natural phenolic compounds, making it potential as an antioxidant, antidiabetic and antihyperglycemic. This research was conducted during February-May 2023 at the Pharmacy Study Program Laboratory, Sam Ratulangi University, Manado. The aims of this study was to determine the antidiabetic activity of ethanol extract of pumpkin leaves on blood glucose levels and body weight on male white rats induced by alloxan at a dose of 120 mg/kgBW. The type of research used in this study was an experimental laboratory using the pre test and post test with control group design methods. Rats was divided into 5 groups, each group consisting of 3 rats. Group I as the positive control was given metformin, group II as the negative control was given 0,5% CMC Na, groups III, IV and V as the treatment group were given extract doses of 150 mg/kgBW, 300 mg/kgBW, and 600 mg/kgBW. The results showed that the ethanol extract of pumpkin leaves had a significant effect on decreasing blood glucose levels of rats P(< 0,05) and had no significant effect on the body weight of rats P(> 0,05) and the dose of the extract was the best in reducing glucose levels blood of rats is a dose of 600 mg/kgBW.

Keywords : alloxan, antidiabetic, pumpkin leaves (*cucurbita moschata*), male white rats

PENDAHULUAN

Diabetes melitus merupakan salah satu jenis penyakit tidak menular (PTM) dimana PTM ini merupakan masalah kesehatan yang perlu menjadi perhatian saat ini karena menjadi penyebab kematian terbanyak di Indonesia. Diabetes melitus terjadi karena ketidakcukupan produksi insulin atau terjadinya disfungsi insulin (Rias *et al.*, 2017). Diabetes melitus adalah penyakit gangguan metabolik yang ditandai dengan meningkatnya kadar glukosa dalam darah (hiperglikemia). Hal ini dikaitkan dengan keadaan abnormalitas metabolisme karbohidrat, lemak dan protein karena kelainan sekresi insulin atau keduanya serta faktor lingkungan yang menyebabkan komplikasi seperti mikrovaskuler, makrovaskuler dan neuropati (Dipiro *et al.*, 2015).

Manifestasi klinis yang dapat muncul pada seluruh tipe diabetes yaitu poliuria (sering buang air kecil), polidipsia (sering haus), polifagia (banyak makan/mudah lapar). Gejala lain yang timbul yaitu rasa lelah dan lemah, penglihatan kabur, koordinasi gerak anggota tubuh terganggu, rasa gatal pada tungkai atau kaki, kulit kering, adanya luka yang penyembuhannya lama dan infeksi berulang, defisiensi insulin sehingga mengakibatkan terganggunya metabolisme protein dan lemak yang menyebabkan penurunan berat badan (PERKENI, 2015). Data dari Organisasi *International Diabetes Federation* (IDF) memperkirakan sedikitnya terdapat 463 juta orang di dunia yang menderita diabetes pada tahun 2019 dan ini diprediksi akan terus meningkat hingga mencapai 578 juta di tahun 2030 dan 700 juta di tahun 2045. Dari 10 negara dengan jumlah penderita diabetes tertinggi tahun 2019, Indonesia menempati peringkat ke tujuh. Sulawesi Utara merupakan salah satu provinsi dengan prevalensi DM yang cukup tinggi di Indonesia dimana menurut hasil RISKESDAS tahun 2018 Sulawesi Utara menduduki peringkat keempat dari lima provinsi dengan prevalensi DM tertinggi di Indonesia (Kemenkes, 2020; RISKESDAS, 2018). Pemberian terapi pasien DM dengan obat-obatan oral maupun injeksi membutuhkan biaya yang tidak sedikit dan juga efek samping seperti alergi pada kulit, kolestasis, hipoglikemi, anemia aplastik dan anemia hemolitik. Dengan banyaknya efek samping yang ditimbulkan akibat penggunaan obat-obatan DM maka banyak dari penderita DM yang mulai beralih ke pengobatan tradisional dengan memanfaatkan tanaman sebagai alternatif pengobatan DM (Adhana *et al.*, 2018).

Berdasarkan penelitian yang dilakukan Susmawati dkk (2021) menunjukkan bahwa salah satu suku tumbuhan yang memiliki khasiat untuk dapat menurunkan kadar gula darah adalah tumbuhan yang berasal dari famili *cucurbitaceae*. Salah satu jenis tanaman yang berasal dari famili *cucurbitaceae* yang memiliki aktivitas sebagai antidiabetes adalah *Cucurbita moschata* atau yang oleh masyarakat Indonesia dikenal dengan nama labu kuning. Tanaman labu kuning mempunyai kandungan senyawa bioaktif, seperti flavonoid, betakaroten, protein, lemak, mineral, peptida, polisakarida, sterol asam para aminobenzoic, vitamin A, vitamin C, vitamin E, serat, air, oleat, linoleat ($\pm 30\%$), dan asam palmitat ($\pm 15\%$) dan phytosterol sehingga membuat labu kuning dapat memberikan banyak manfaat bagi kesehatan. Kandungan senyawa metabolit yang paling banyak ditemukan dalam jaringan tumbuhan labu kuning adalah flavonoid. Senyawa flavonoid ini terdapat pada semua bagian tumbuhan labu kuning seperti bagian bunga, daun, kayu, akar, biji dan kulit kayu. Dengan adanya kandungan flavonoid pada tumbuhan labu kuning membuat tumbuhan ini memiliki beberapa aktivitas farmakologi yang berfungsi sebagai antidiabetes dan antioksidan. Mekanisme flavonoid yaitu dengan menurunkan kadar glukosa darah dengan meningkatkan sekresi insulin (Liong, 2016; Tandil *et al.*, 2018). Penelitian mengenai aktivitas antidiabetes bagian tumbuhan labu kuning telah banyak dilakukan namun yang diujikan hanya bagian biji dan bagian buahnya saja (Pitaloka, 2020; Suwanto *et al.*, 2019). Oleh karena itu peneliti ingin mengetahui apakah bagian lain dari labu kuning yaitu bagian daun yang biasanya hanya dimanfaatkan sebagai bahan sayuran saja apakah memiliki aktivitas antidiabetes sehingga dapat menurunkan kadar

glukosa darah dan berpengaruh pada berat badan hewan coba. Tujuan penelitian ini untuk mengetahui aktivitas antidiabetes ekstrak etanol daun labu kuning terhadap kadar glukosa darah dan berat badan tikus putih jantan yang diinduksi aloksan dosis 120 mg/kgBB.

METODE

Rancangan Penelitian

Penelitian ini dilakukan selama bulan Februari-Mei 2023 di Laboratorium Program Studi Farmasi Universitas Sam Ratulangi Manado. Jenis penelitian yang dilakukan adalah eksperimental laboratorium dengan menggunakan metode *pre test and post test with control group design*. Hewan uji yang digunakan dalam penelitian ini yaitu tikus putih jantan berjumlah 15 ekor yang dibagi kedalam 5 kelompok dengan masing-masing kelompok terdiri dari 3 ekor tikus. Kelompok I sebagai kontrol positif diberikan metformin, kelompok II sebagai kontrol negatif diberikan Na CMC 0,5%, kelompok III, IV dan V sebagai kelompok perlakuan diberikan ekstrak etanol daun labu kuning dosis 150 mg/kgBB, 300 mg/kgBB, dan 600 mg/kgBB.

Alat

Alat-alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah glukometer (Gluco Dr™ AGM-2100), timbangan analitik (Huazhi PTX), tabung reaksi (Iwaki ST Pyrex®), gelas ukur (Iwaki ST Pyrex®), blender (Philips®), *waterbath* (JulaboTW12®), vortex (Benchmark®), oven, *hot plate*, timbangan digital, ayakan mesh 60, lumpang, alu, aluminium foil, kertas saring, wadah maserasi, sonde oral, batang pengaduk, *disposable* 1 cc, sarung tangan, botol sampel, gunting, kandang tikus, tempat makan dan botol minum tikus.

Bahan

Bahan-bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah tikus putih jantan sebanyak 15 ekor, daun labu kuning, aloksan monohidrat (Sigma Aldrich), metformin (Hexpharm Jaya Generik), aquades (OneMed Waterone), Na CMC 0,5%, etanol 96%, NaCl 0,9%, serbuk kayu, pakan dan minuman tikus.

Pengambilan Sampel

Daun labu kuning diambil dari daerah Kota Tahuna, Kab.Kepl.Sangihe.

Preparasi Sampel

Sampel daun labu kuning dicuci dengan air mengalir, ditiriskan, dan dirajang menjadi lebih kecil kemudian dikeringkan dalam oven pada suhu 40°C sampai kering. Daun yang sudah kering tersebut dihaluskan dengan menggunakan blender, sehingga diperoleh sampel berupa serbuk (Nangoy *et al.*, 2019; Lestari *et al.*, 2018)

Ekstraksi Sampel

Ekstraksi daun labu kuning menggunakan metode maserasi yaitu serbuk sebanyak 350 g direndam dalam 1000 mL pelarut etanol 96% sambil sesekali diaduk, dibiarkan selama 3 hari dan diremaserasi selama 2 hari. Filtratnya diuapkan menggunakan *waterbath* pada suhu 40°C sampai kental (Nangoy *et al.*, 2019).

Penyiapan Hewan Uji

Tikus putih jantan sebagai hewan uji ditimbang dan diberi kode selanjutnya dibagi dalam 5 kelompok masing-masing 3 ekor dan diletakkan dalam kandang yang dibuat dengan keranjang dan didalamnya dimasukkan serbuk kayu. Tikus diaklimatisasi selama 1 minggu.

Sebelum dilakukan pengukuran glukosa darah dan berat badan awal tikus dipuaskan selama 8-12 jam dengan tetap diberi minum (Pertiwi *et al.*, 2021). Perlakuan pada hewan uji telah memenuhi syarat layak etik yang dikeluarkan oleh Komisi Etik Penelitian Kesehatan (KEPK) Poltekkes Kemenkes Manado No.KEPK.01/07/086/2023.

Perhitungan Dosis Ekstrak

Larutan ekstrak dibuat berdasarkan dosis yang telah ditentukan dengan pemisalan bahwa berat badan tikus yang digunakan adalah tikus berat badan standar 200 g yaitu sebagai berikut :

Dosis I 150 mg/kgBB

$$200 = \left(\frac{200 \text{ g}}{1000 \text{ g}} \right) \times 150 \text{ mg/kgBB} = 30 \text{ mg}$$

Dosis II 300 mg/kgBB

$$200 = \left(\frac{200 \text{ g}}{1000 \text{ g}} \right) \times 300 \text{ mg/kgBB} = 60 \text{ mg}$$

Dosis III 600 mg/kgBB

$$200 = \left(\frac{200 \text{ g}}{1000 \text{ g}} \right) \times 600 \text{ mg/kgBB} = 120 \text{ mg}$$

Pembuatan Larutan

Dosis aloksan pada tikus adalah 120 mg/kgBB (Yanto *et al.*, 2016). Berdasarkan tabel konversi dosis oleh Ngatidjan (1991) maka jumlah aloksan yang diberikan pada tikus terlebih dahulu dikonversi berdasarkan berat badan tikus standar yaitu $200 \text{ g} = (200 \text{ g}/1000 \text{ g}) \times 120 \text{ mg/kgBB} = 24 \text{ mg}/200 \text{ g}$. Setelah itu serbuk aloksan monohidrat ditimbang sebanyak 24 mg kemudian dilarutkan dalam NaCl 0,9% dingin 10 mL (Prasetyo & Safitri., 2016).

Dosis metformin pada manusia adalah 500 mg dan berdasarkan tabel konversi perhitungan dosis berdasarkan Ngatidjan (1991) untuk berbagai jenis hewan uji konversi dosis manusia ke tikus dengan berat standar 200 g adalah 0,018. Jadi dosis metformin yang diberikan pada masing-masing tikus standar yaitu $200 \text{ g} = 500 \text{ mg} \times 0,018 = 9 \text{ mg}/200 \text{ g}$. Selanjutnya ditimbang tablet metformin yang sudah digerus halus dan dimasukkan ke dalam tabung reaksi dan disuspensikan dalam Na CMC 0,5 % 10 mL dan divortex sampai homogen (Nangoy *et al.*, 2019).

Larutan ekstrak dibuat dengan menimbang ekstrak kental daun labu kuning sesuai dengan dosis (150 mg/kgBB; 300 mg/kgBB; 600 mg/kgBB) kemudian masing-masing ekstrak yang sudah ditimbang dimasukkan kedalam tabung reaksi dan dilarutkan dalam Na CMC 0,5% 10 mL selanjutnya divortex sampai homogen. Setelah homogen, masing-masing ekstrak diberi label penanda (Nangoy *et al.*, 2019).

Pemberian Larutan

Tikus diinduksi aloksan melalui injeksi intraperitoneal. Larutan aloksan diberikan sekali dengan jumlah dosis yang disesuaikan dengan berat badan tikus. Selanjutnya kadar glukosa darah diperiksa 72 jam setelah penginduksian aloksan. Tikus dinyatakan diabetes apabila kadar glukosa darah $\geq 135 \text{ mg/dL}$ (Prameswari & Widjanarko, 2014). Sementara larutan metformin yang diberikan pada kelompok kontrol positif, larutan Na CMC 0,5% yang diberikan pada kelompok kontrol negatif, dan larutan ekstrak etanol daun labu kuning yang diberikan pada kelompok perlakuan semuanya diberikan secara oral sesuai dosis berdasarkan berat badan tikus (Dewi *et al.*, 2016; Nangoy *et al.*, 2019).

Pengukuran Berat Badan Dan Kadar Glukosa Darah Hewan Uji

Pengukuran kadar glukosa darah tikus dilakukan dengan glukometer. Darah tikus diambil melalui vena pada ekor tikus dengan cara ekor tikus disterilkan kemudian digunting

0,1 cm, darah ditampung pada strip glukometer yang sudah terpasang pada alat glukometer. Sementara pengukuran berat badan tikus dilakukan dengan menggunakan timbangan analitik. Berdasarkan Puspawati (2019) kadar glukosa darah dan berat badan tikus dilakukan sebanyak 6 kali dengan ketentuan yaitu : Hari ke-0 : Pengukuran berat badan dan kadar glukosa darah awal sebagai *baseline* dilakukan sebelum tikus diinduksi aloksan. Hari ke-1 : Pengukuran berat badan dan kadar glukosa darah *pre test* dilakukan pada hari ke 3 setelah tikus diinduksi aloksan. Hari ke-4 : Pengukuran berat badan dan kadar glukosa darah dilakukan pada hari ke 4 setelah pemberian ekstrak. Hari ke-7 : Pengukuran berat badan dan kadar glukosa darah dilakukan pada hari ke 7 setelah pemberian ekstrak. Hari ke-10 : Pengukuran berat badan dan kadar glukosa darah dilakukan pada hari ke 10 setelah pemberian ekstrak. Hari ke-13 : Pengukuran berat badan dan kadar glukosa darah *post test* dilakukan pada hari ke 13 setelah pemberian ekstrak.

Analisis Data

Data yang diperoleh dari hasil pengukuran kadar glukosa darah dan berat badan tikus dianalisis menggunakan SPSS dengan metode yang digunakan adalah uji *Paired-Samples T Test* dan uji Wilcoxon. Analisis data pada penelitian ini menggunakan aplikasi SPSS versi 26.0 for windows 10 (Widiyanto, 2013).

HASIL

Kadar glukosa darah tikus diukur menggunakan glukometer. Glukometer yang digunakan dalam penelitian ini yaitu Gluco Dr™ AGM-2100. Berikut hasil pengukuran kadar glukosa darah tikus.

Tabel 1. Rata-Rata Hasil Pengukuran Kadar Glukosa Darah Tikus

Kelompok Perlakuan	Rata-Rata Pengukuran Kadar Glukosa Darah Tikus (Mg/dL) ± Sd					
	<i>Baseline</i>	<i>Pre Test</i>	Pemberian Perlakuan			<i>Post Test</i>
	Hari ke-0	Hari ke-1	Hari ke-4	Hari ke-7	Hari ke-10	Hari ke-13
K I Kontrol Positif (Metformin)	66,67 ±10,69	158,67 ±8,02	121,33 ±4,73	91,67 ±9,61	75,67 ±8,14	59,67 ±3,51
K II Kontrol Negatif (Na CMC 0,5%)	119 ±4,58	170 ±11,36	163 ±14,93	162 ±17,78	160,67 ±26,84	156,33 ±26,73
K III Ekstrak Dosis 150 mg/kgBB	84 ±16,70	156 ±12	133,33 ±8,33	111 ±14,80	90 ±5,57	72,67 ±13,05
K IV Ekstrak Dosis 300 mg/kgBB	64,33 ±5,13	148,33 ±10,50	117 ±16,52	105,33 ±11,50	84 ±20,88	68,33 ±14,05
K V Ekstrak Dosis 600 mg/kgBB	77,33 ±16,04	180,33 ±15,04	159 ±30,61	127 ±11,513	103,33 ±14,64	94 ±7,77

Hasil pengukuran rata-rata kadar glukosa darah tikus (Tabel 1) menunjukkan bahwa semua kelompok perlakuan secara berturut-turut dari kelompok I kontrol positif yang diberikan metformin, kelompok II kontrol negatif yang diberikan Na CMC 0,5%, kelompok III yang diberikan ekstrak dosis 150 mg/kgBB, kelompok IV yang diberikan ekstrak dosis 300 mg/kgBB dan kelompok V yang diberikan ekstrak dosis 600 mg/kgBB setelah 72 jam diinduksi aloksan semua tikus dalam setiap kelompok mengalami kenaikan kadar glukosa darah.

Tikus dalam kelompok I sebagai kontrol positif mengalami rata-rata kenaikan kadar glukosa darah 66,67 mg/dL menjadi 158,67 mg/dL setelah diinduksi aloksan dan setelah

diberikan perlakuan dengan pemberian metformin selama 13 hari berturut-turut rata-rata kadar glukosa darah terus mengalami penurunan yang signifikan, hingga pada hari yang ke-13 rata-rata kadar glukosa darah tikus menjadi 59,67 mg/dL.

Tikus dalam kelompok II sebagai kontrol negatif mengalami rata-rata kenaikan kadar glukosa darah dari 119 mg/dL menjadi 170 mg/dL setelah diinduksi aloksan dan setelah diberikan perlakuan dengan pemberian Na CMC 0,5% selama 13 hari berturut-turut rata-rata kadar glukosa darah tikus mengalami penurunan namun tidak signifikan hingga pada hari yang ke-13 rata-rata kadar glukosa darah tikus menjadi 156,33 mg/dL.

Tikus dalam kelompok III sebagai kelompok perlakuan yang diberi ekstrak dosis 150 mg mengalami rata-rata peningkatan kadar glukosa darah dari 84 mg/dL menjadi 156 mg/dL setelah diinduksi aloksan dan setelah diberikan perlakuan dengan pemberian ekstrak dosis 150 mg/kgBB selama 13 hari berturut-turut rata-rata kadar glukosa darah tikus mengalami penurunan sehingga pada hari yang ke-13 rata-rata kadar glukosa darah tikus menjadi 72,67 mg/dL.

Tikus dalam kelompok IV sebagai kelompok perlakuan yang diberi ekstrak dosis 300 mg/kgBB mengalami rata-rata kenaikan kadar glukosa darah dari 64,33 mg/dL menjadi 148,33 mg/dL setelah diinduksi aloksan dan setelah diberikan perlakuan dengan pemberian ekstrak dosis 300 mg/kgBB selama 13 hari berturut-turut rata-rata kadar glukosa darah tikus mengalami penurunan hingga pada hari yang ke-13 rata-rata kadar glukosa darah tikus menjadi 68,33 mg/dL.

Tikus dalam kelompok V sebagai kelompok perlakuan yang diberi ekstrak dosis 600 mg mengalami rata-rata kenaikan kadar glukosa darah dari 77,33 mg/dL menjadi 180,33 mg/dL setelah diinduksi aloksan dan setelah diberikan perlakuan dengan pemberian ekstrak dosis 600 mg/kgBB selama 13 hari berturut-turut rata-rata kadar glukosa darah mengalami penurunan hingga pada hari yang ke-13 rata-rata kadar glukosa darah tikus menjadi 94 mg/dL. Diantara ketiga variasi dosis ekstrak, dosis 600 mg/kgBB merupakan dosis yang memberikan rata-rata penurunan kadar glukosa darah terbaik yaitu sebesar 21,58 mg/dL.

Selain pengukuran kadar glukosa darah, parameter uji tambahan untuk melihat aktivitas antidiabetes dari ekstrak etanol daun labu kuning adalah dengan pengukuran berat badan tikus. Berat badan tikus diukur menggunakan timbangan digital, berikut hasil pengukuran berat badan tikus.

Tabel 2. Rata-Rata Hasil Pengukuran Berat Badan Tikus

		Rata-Rata Pengukuran Berat Badan Tikus (G) \pm Sd					
Kelompok Perlakuan		Baseline	Pre Test	Pemberian Perlakuan		Post Test	
		Hari ke-0	Hari ke-1	Hari ke-4	Hari ke-7	Hari ke-10	Hari ke-13
K I	Positif (Metformin)	257,33	251,33	247,67	240,33	237,67	237,33
Kontrol		$\pm 24,19$	$\pm 21,13$	$\pm 17,21$	$\pm 24,34$	$\pm 22,59$	$\pm 25,32$
K II	Negatif (Na CMC 0,5%)	188	179	174,67	170,67	168	163,33
Kontrol		$\pm 27,40$	$\pm 27,22$	$\pm 30,02$	$\pm 26,01$	± 24	$\pm 30,53$
K III	Ekstrak Dosis 150 mg/kgBB	203,67	180,67	186,67	188,67	193	200,67
		$\pm 8,33$	9,45	10,50	10,50	12,53	12,22
K IV	Ekstrak Dosis 300 mg/kgBB	215,67	201	202,33	205	205,33	211,67
		$\pm 14,19$	± 9	$\pm 8,50$	$\pm 7,55$	$\pm 8,50$	$\pm 14,19$
K V	Ekstrak Dosis 600 mg/kgBB	217,67	205,33	208	207,67	210	222,67
		$\pm 13,05$	$\pm 17,47$	$\pm 15,13$	$\pm 12,12$	$\pm 14,80$	$\pm 16,50$

Hasil pengukuran rata-rata berat badan tikus (Tabel 2) menunjukkan bahwa semua kelompok perlakuan secara berturut-turut dari kelompok I kontrol positif yang diberikan metformin, kelompok II kontrol negatif yang diberikan Na CMC 0,5%, kelompok III yang diberikan ekstrak dosis 150 mg/kgBB, kelompok IV yang diberikan ekstrak dosis 300 mg/kgBB dan kelompok V yang diberikan ekstrak dosis 600 mg/kgBB setelah 72 jam diinduksi aloksan mengalami penurunan berat badan.

Tikus dalam kelompok I sebagai kontrol positif mengalami rata-rata penurunan berat badan dari 257,33 g menjadi 251,33 g setelah diinduksi aloksan dan setelah diberikan perlakuan dengan pemberian metformin selama 13 hari berturut-turut rata-rata berat badan tikus terus mengalami penurunan, hingga pada hari yang ke-13 rata-rata berat badan tikus menjadi 237,33 g.

Tikus dalam kelompok II sebagai kontrol negatif mengalami rata-rata penurunan berat badan dari 188 g menjadi 179 g setelah diinduksi aloksan dan setelah diberikan perlakuan dengan pemberian Na CMC 0,5% selama 13 hari berturut-turut rata-rata berat badan tikus terus mengalami penurunan, hingga pada hari yang ke-13 rata-rata berat badan tikus menjadi 163,33 g.

Tikus dalam kelompok III sebagai kelompok perlakuan yang diberi ekstrak dosis 150 mg/kgBB mengalami rata-rata penurunan berat badan dari 203,67 g menjadi 180,67 g setelah diinduksi aloksan dan setelah diberikan perlakuan dengan pemberian ekstrak dosis 150 mg/kgBB selama 13 hari berturut-turut rata-rata berat badan tikus mengalami kenaikan hingga pada hari yang ke-13 rata-rata berat badan tikus menjadi 200,67 g.

Tikus dalam kelompok IV sebagai kelompok perlakuan yang diberi ekstrak dosis 300 mg/kgBB mengalami rata-rata penurunan berat badan dari 215,67 g menjadi 201 g setelah diinduksi aloksan dan setelah diberikan perlakuan dengan pemberian ekstrak dosis 300 mg/kgBB selama 13 hari berturut-turut rata-rata berat badan tikus mengalami kenaikan hingga pada hari yang ke-13 rata-rata berat badan tikus menjadi 211,67 g.

Tikus dalam kelompok V sebagai kelompok perlakuan yang diberi ekstrak dosis 600 mg mengalami rata-rata penurunan berat badan dari 217,67 g menjadi 205,33 g setelah diinduksi aloksan dan setelah diberikan perlakuan dengan pemberian ekstrak dosis 600 mg/kgBB selama 13 hari berturut-turut rata-rata berat badan tikus mengalami kenaikan hingga pada hari yang ke-13 rata-rata berat badan tikus menjadi 222,67 g. Diantara ketiga variasi dosis ekstrak, dosis 600 mg/kgBB merupakan dosis yang memberikan rata-rata peningkatan berat badan tikus terbaik yaitu 4,5 g.

Hasil pengukuran kadar glukosa darah dan berat badan tikus kemudian diuji secara statistik dengan menggunakan SPSS menggunakan uji *Paired-Samples T Test* dan uji Wilcoxon Berdasarkan hasil uji normalitas data *baseline*, *pre test* dan *post test* kadar glukosa darah tikus didapati bahwa hanya data *pre test* yang berdistribusi normal (Sig > 0,05) sementara data *baseline* dan data *post test* berdistribusi tidak normal (Sig < 0,05). Oleh karena ada data yang berdistribusi tidak normal maka untuk pengujian kadar glukosa darah digunakan uji Wilcoxon.

Tabel 3. Uji Wilcoxon Kadar Glukosa Darah Tikus *Baseline* dan *Pre Test*

Test Statistics ^a	
	Setelah Induksi Aloksan (Pre test) - Sebelum Induksi Aloksan (Baseline)
Z	-3.411 ^b
Asymp. Sig. (2-tailed)	.001
a. Wilcoxon Signed Ranks Test	
b. Based on negative ranks.	

Tabel 4. Uji Wilcoxon Kadar Glukosa Darah Tikus *Pre Test* dan *Post Test*

Test Statistics ^a	
	Setelah Perlakuan (Post Test) - Setelah Induksi Aloksan (Pre Test)
Z	-3.351 ^b
Asymp. Sig. (2-tailed)	.001

a. Wilcoxon Signed Ranks Test
b. Based on negative ranks.

Dari data hasil uji Wilcoxon kadar glukosa darah perbandingan sebelum tikus diinduksi aloksan dan sesudah tikus diinduksi aloksan (Tabel 3) menunjukkan nilai Asymp Sig (2-tailed) < 0,05 ini menunjukkan bahwa terdapat perbedaan bermakna sebelum tikus diinduksi aloksan dan setelah tikus diinduksi aloksan. Hal ini menunjukkan bahwa setelah diinduksi aloksan, semua tikus mengalami kenaikan kadar glukosa darah yang signifikan. Sementara untuk data perbandingan sebelum tikus diberi perlakuan dan sesudah tikus diberi perlakuan (Tabel 4) juga menunjukkan nilai Asymp Sig (2-tailed) < 0,05 ini menunjukkan bahwa terdapat perbedaan signifikan sebelum tikus diberi perlakuan dan setelah tikus diberi perlakuan. Oleh karena hasil perbandingan data *pre test* dan *post test* diatas menunjukkan nilai Asymp Sig (2-tailed) < 0,05 maka ini berarti ada pengaruh yang signifikan pemberian ekstrak etanol daun labu kuning pada penurunan kadar glukosa darah tikus.

Data pengukuran berat badan tikus setelah diuji normalitasnya didapati bahwa data *baseline*, *pre test* dan *post test* menunjukkan bahwa ketiga data tersebut berdistribusi normal (Sig > 0,05). Oleh karena ketiga data berdistribusi normal maka untuk pengujian berat badan tikus digunakan uji *Paired-Samples T Test*.

Tabel 5. Uji *Paired-Samples T Test* Berat Badan Tikus *Baseline* dan *Pre Test*

Paired Samples Test		Paired Differences				
		Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	T	Sig. (2-tailed)
Pair 1	Sebelum Induksi Aloksan (Baseline) - Setelah Induksi Aloksan (Pre test)	13.000	8.106	2.093	6.211	.000

Tabel 6. Uji *Paired-Samples T Test* Berat Badan Tikus *Pre Test* dan *Post Test*

Paired Samples Test		Paired Differences				
		Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	T	Sig. (2-tailed)
Pair 1	Setelah Induksi Aloksan (Pre Test) - Setelah Perlakuan (Post Test)	-3.667	17.015	4.393	-.835	.418

Dari data hasil uji *Paired-Samples T Test* berat badan tikus perbandingan sebelum tikus diinduksi aloksan dan sesudah tikus diinduksi aloksan (Tabel 5) menunjukkan nilai Asymp Sig (2-tailed) < 0,05 artinya terdapat perbedaan bermakna sebelum tikus diinduksi aloksan dan setelah tikus diinduksi aloksan. Ini menunjukkan bahwa setelah diinduksi aloksan, semua tikus mengalami penurunan berat badan yang signifikan. Sementara untuk data perbandingan sebelum tikus diberi perlakuan dan sesudah tikus diberi perlakuan (Tabel 6) menunjukkan nilai Asymp Sig (2-tailed) > 0,05 ini menunjukkan bahwa terdapat perbedaan tidak bermakna

sebelum tikus diberi perlakuan dan setelah tikus diberi perlakuan. Ini menunjukkan bahwa setelah diberikan perlakuan ekstrak etanol daun labu kuning berat badan tikus mengalami penurunan yang tidak signifikan. Karena hasil perbandingan data *pre test* dan *post test* diatas menunjukkan nilai *Asymp Sig (2-tailed)* > 0,05 maka ini berarti ada pengaruh yang tidak signifikan dari pemberian ekstrak etanol daun labu kuning pada peningkatan berat badan tikus.

PEMBAHASAN

Daun labu kuning yang digunakan dalam penelitian ini sebanyak 8 kg daun segar. Daun labu kuning yang sudah dikumpulkan dicuci daun satu per satu dengan air mengalir, tujuan pencucian daun untuk memastikan bahwa daun benar-benar terbebas dari bahan pengotor yang masih menempel di daun. Daun dikeringkan dengan oven pada suhu 40°C sampai kering. Suhu oven 40°C dipilih karena komponen bioaktif tumbuhan seperti flavonoid yang diperlukan sebagai senyawa antidiabetes dapat rusak pada suhu diatas 50°C (Handayani & Sriherfyna, 2016). Daun yang sudah kering dihaluskan dengan menggunakan blender, sehingga diperoleh sampel berupa serbuk, tujuan pembuatan serbuk yaitu untuk memperkecil partikel daun sehingga memudahkan jika dilakukan pengekstraksian. Serbuk yang dihasilkan diayak agar didapatkan keseragaman bentuk sehingga bahan-bahan seperti tulang daun yang tidak hancur dengan blender tidak ikut tercampur dengan serbuk halus (Jayani & Helena, 2018). Serbuk halus selanjutnya ditimbang dan didapati serbuk sebanyak 561 g.

Pada penelitian ini metode ekstraksi yang digunakan adalah maserasi. Metode maserasi dipilih karena dapat dilakukan secara dingin atau dalam suhu ruang tanpa ada peningkatan suhu atau pemanasan, sehingga tidak merusak flavonoid yang bersifat termolabil (Riwanti *et al.*, 2020). Pelarut ekstraksi yang digunakan adalah etanol 96%, alasan pemilihan etanol 96% sebagai pelarut karena bersifat universal dimana dapat menarik senyawa yang diinginkan, selektif, tidak toksik (Jie, 2018). Maserasi dilakukan selama 3 hari dan dilakukan remaserasi selama 2 hari agar proses ekstraksi antara simplisia dan pelarut lebih optimal (Ningsih *et al.*, 2015). Filtrat yang didapat diuapkan, tujuan penguapan adalah untuk memisahkan pelarut dengan ekstrak yang dihasilkan sehingga diperoleh ekstrak kental (Amelinda *et al.*, 2018). Penguapan dilakukan dengan *waterbath* pada suhu 40 ° C, *waterbath* dipilih karena memungkinkan pengendalian suhu yang stabil dan konsisten dimana dalam proses penguapan kestabilan suhu sangat penting untuk mencegah kerusakan sampel, pemanasan yang tidak langsung dapat mengurangi risiko kerusakan atau perubahan yang tidak diinginkan dalam sampel. Dari proses ekstraksi ini didapatkan ekstrak kental sebanyak 36 g dengan rendemen sebesar 10,28%.

Hewan yang digunakan dalam penelitian ini yaitu tikus putih jantan sebanyak 15 ekor. Tikus putih dipilih karena merupakan jenis tikus yang banyak digunakan untuk penelitian karena selain mudah untuk didapat dan dirawat, memiliki ukuran tubuh yang pas tidak terlalu kecil dan terlalu besar sehingga memudahkan dalam penanganan, mampu beradaptasi dengan lingkungan yang baru, memiliki kesamaan fisiologis dengan manusia. Tikus putih jantan dipilih karena mempunyai kecepatan metabolisme obat yang lebih cepat dan kondisi biologis tubuh yang lebih stabil dibanding tikus betina (Pujiatiningsih, 2014). Sebelum diberi perlakuan tikus diaklimatisasi selama 1 minggu agar tikus dapat beradaptasi dengan lingkungan baru (Pertiwi *et al.*, 2021). Selama aklimatisasi dan pemberian perlakuan tikus diberi pakan pelet dan diberi minum air mineral. Sebelum dilakukan pengukuran kadar glukosa darah awal dan berat badan, tikus terlebih dahulu dipuasakan selama 8-12 jam, tujuan tikus dipuasakan agar tidak ada asupan makanan yang mempengaruhi hasil pengujian sehingga hasilnya lebih akurat (Pertiwi *et al.*, 2021). Pada penelitian ini semua larutan yang digunakan selama perlakuan kecuali aloksan dibuat per hari selama pemberian perlakuan hal

ini bertujuan agar larutan yang dibuat tetap terjaga kualitasnya. Pada penelitian ini larutan Na CMC 0,5% digunakan untuk melarutkan metformin dan ekstrak etanol daun labu kuning yang tidak bisa larut sempurna apabila hanya dilarutkan dengan aquades. Selain itu larutan Na CMC 0,5% juga merupakan larutan yang diberikan pada tikus kelompok kontrol negatif, hal ini dikarenakan larutan Na CMC 0,5% bersifat netral sehingga tidak memiliki efek menurunkan kadar glukosa darah (Ramatillah & Rahma, 2017).

Aloksan merupakan salah satu bahan kimia yang digunakan untuk menginduksi diabetes pada hewan uji (Ighodaro *et al.*, 2017). Aloksan dipilih sebagai agen diabetagonik dalam penelitian ini karena bereaksi cepat untuk menghasilkan kondisi diabetik eksperimental (hiperglikemik) pada hewan uji karena mempunyai kemampuan untuk merusak sel β pankreas. Aloksan dilarutkan dalam NaCl 0,9% dingin. Pemilihan NaCl dingin sebagai pelarut aloksan dikarenakan NaCl dapat meningkatkan stabilitas dan kelarutannya.

Pada penelitian ini metformin diberikan pada tikus kelompok kontrol positif. Metformin dipilih karena merupakan obat pilihan pertama untuk diabetes melitus selain itu obat jenis ini tidak menyebabkan sekresi insulin sehingga tidak menyebabkan hipoglikemia (Harikumar *et al.*, 2015). Pada penelitian ini pemberian larutan aloksan pada tikus dilakukan secara injeksi intraperitoneal. Intraperitoneal merupakan metode pemberian obat melalui suntikan ke dalam rongga perut. Injeksi intraperitoneal dipilih karena banyak pembuluh darah yang mudah dijangkau di dalam rongga perut. Ini memungkinkan aloksan lebih cepat menyebar dan dapat dengan cepat menembus membran plasma memasuki sel β pankreas (Hasim *et al.*, 2020). Sementara untuk larutan Na CMC 0,5%, larutan metformin dan larutan ekstrak etanol daun labu kuning diberikan secara oral. Pemberian secara oral pada tikus dapat mensimulasikan kondisi penggunaan pada manusia, karena mayoritas obat atau suplemen dikonsumsi melalui rute oral. Oleh karena itu, pengujian pada hewan yang menerima dosis oral dapat memberikan informasi yang lebih akurat tentang efek bahan pada tubuh manusia.

Hasil pengukuran rata-rata kadar glukosa darah tikus (Tabel 1) menunjukkan bahwa semua kelompok perlakuan setelah 72 jam diinduksi aloksan semua tikus dalam setiap kelompok mengalami kenaikan kadar glukosa. Peningkatan kadar glukosa darah ini dikarenakan aloksan bekerja merusak sel β pankreas yang memproduksi insulin. Saat aloksan diinduksikan ke tubuh tikus, maka reseptor GLUT 2 yang ada dalam sel β pankreas akan mengenali aloksan sebagai glukosa dan aloksan akan dibawa menuju sitosol. Di dalam sitosol, aloksan akan mengalami reaksi redoks dan membentuk radikal superoksida hasil reduksinya berupa *dialuric acid*. Radikal ini akan mengalami mutasi menjadi hydrogen peroksida dan pada tahap akhir mengalami reaksi katalisasi besi membentuk radikal hidroksil. Radikal hidroksil inilah yang nekrosis dari sel β pankreas dan kematian pada sel β pankreas sehingga produksi insulin akan berkurang dan kadar glukosa dalam darah meningkat (Rohilla & Shahjad, 2012).

Tikus dalam kelompok I sebagai kontrol positif setelah diberikan perlakuan dengan pemberian metformin rata-rata kadar glukosa darah terus mengalami penurunan yang signifikan. Penurunan kadar glukosa darah yang terjadi pada kelompok tikus yang diberikan metformin dikarenakan metformin merupakan antihiperglikemia oral golongan biguanid yang bekerja dengan meningkatkan kerja dan aktivitas hormon insulin, menurunkan pembentukan gula darah di dalam hati, dan menurunkan penyerapan gula di dalam usus sehingga sangat efektif dalam membantu menurunkan kadar glukosa darah (Datu *et al.*, 2023; Harikumar *et al.*, 2015).

Tikus dalam kelompok II sebagai kontrol negatif setelah diberikan perlakuan dengan pemberian Na CMC 0,5% mengalami penurunan kadar glukosa darah namun tidak signifikan. Hal ini dikarenakan larutan Na CMC 0,5% bersifat netral sehingga tidak memiliki efek langsung dalam menurunkan kadar glukosa darah. Na CMC 0,5% biasanya digunakan sebagai agen pengental atau pengikat dalam berbagai penelitian atau percobaan, namun tidak

memiliki sifat yang secara langsung dapat mempengaruhi metabolisme glukosa atau regulasi gula darah pada tikus (Ramatillah & Rahma, 2017).

Semua tikus kelompok perlakuan yang diberikan ekstrak etanol daun labu kuning dengan variasi dosis berbeda terbukti dapat menurunkan kadar glukosa darah, hal ini dikarenakan kandungan senyawa metabolit yang banyak terkandung didalam ekstrak etanol daun labu kuning adalah flavonoid. Dengan adanya kandungan flavonoid pada tumbuhan labu kuning membuat tumbuhan ini memiliki beberapa aktivitas farmakologi yang berfungsi sebagai antidiabetes dan antioksidan. Aktivitas antioksidan dari flavonoid terkait dengan gugus -OH fenolik yang dapat menangkap atau menetralkan radikal bebas (seperti ROS). Flavonoid dapat berperan dalam kerusakan jaringan pankreas yang diakibatkan oleh alkilasi DNA akibat induksi aloksan sebagai akibatnya dapat memperbaiki morfologi pankreas tikus (Prameswari & Widjanarko, 2014).

Flavonoid dilaporkan memiliki aktivitas antidiabetes yang mampu meregenerasi sel pada pulau Langerhans. Dengan adanya perbaikan sel langerhans maka jumlah insulin yang dihasilkan akan meningkat sehingga glukosa darah akan masuk ke dalam sel dan terjadi penurunan glukosa darah dalam tubuh (Prameswari & Widjanarko, 2014). Selain flavonoid beberapa penelitian menunjukkan bahwa serat yang terkandung dalam labu kuning membantu mengontrol penyerapan glukosa dan mengatur kadar glukosa darah dengan mengurangi kecepatan penyerapan glukosa dari saluran pencernaan (Suwanto, 2015). Beberapa penelitian telah mengisolasi peptida bioaktif dari labu kuning yang menunjukkan aktivitas antidiabetes. Peptida ini dapat membantu mengatur kadar glukosa darah dan meningkatkan fungsi insulin (Sharma & Rao, 2013). Diantara ketiga variasi dosis ekstrak, dosis 600 mg/kgBB merupakan dosis yang memberikan rata-rata penurunan kadar glukosa darah terbaik. Hal ini disebabkan karena semakin tinggi dosis ekstrak yang diberikan semakin banyak zat aktif yang terkandung di dalamnya.

Hasil pengukuran rata-rata berat badan tikus (Tabel 2) menunjukkan bahwa semua kelompok perlakuan setelah 72 jam diinduksi aloksan mengalami penurunan berat badan. Penurunan berat badan yang diamati pada hewan diabetes melitus terjadi karena ketika tubuh memproduksi insulin yang tidak cukup atau tidak dapat memproduksi insulin yang diperlukan untuk mengangkut glukosa ke dalam sel-sel tubuh maka kondisi ini dapat mengganggu kemampuan tubuh untuk menggunakan glukosa sebagai sumber energi dan sebagai gantinya, tubuh mulai memecah lemak sebagai sumber energi alternatif untuk memperoleh energi. Proses pemecahan lemak ini dapat menyebabkan tubuh kehilangan massa lemak sehingga terjadi penurunan berat badan. Penurunan berat badan juga terjadi karena polyuria, dehidrasi, dan hiperglikemia, yang meningkatkan katabolisme protein otot (Oliveira, 2020).

Tikus dalam kelompok I sebagai kontrol positif setelah diberikan perlakuan dengan pemberian metformin rata-rata berat badan tikus mengalami penurunan. Penurunan berat badan yang terjadi pada kelompok tikus yang diberikan metformin dikarenakan metformin dapat mengurangi produksi glukosa di hati dan meningkatkan sensitivitas tubuh terhadap insulin. Hal ini membantu mengurangi jumlah glukosa yang dilepaskan ke dalam aliran darah dan mengurangi kebutuhan tubuh akan insulin. Efek ini dapat menyebabkan penurunan nafsu makan dan membantu mengendalikan asupan kalori yang mengakibatkan penurunan berat badan (Al-qallaf, 2016).

Tikus dalam kelompok II sebagai kontrol setelah diberikan perlakuan dengan pemberian Na CMC 0,5% rata-rata berat badan tikus mengalami penurunan. Hal ini dikarenakan larutan Na CMC 0,5% tidak memiliki efek yang terlalu besar dalam menurunkan kadar glukosa yang mempengaruhi berat badan tikus serta tidak ada penelitian lanjutan mengenai Na CMC yang diketahui memiliki efek langsung dalam peningkatan berat badan. Semua tikus kelompok perlakuan yang diberikan ekstrak daun labu kuning dengan variasi dosis berbeda

menunjukkan peningkatan berat badan, hal ini dikarenakan daun labu kuning mengandung banyak nutrisi, serat, vitamin dan mineral yang bermanfaat bagi kesehatan serta terdapat kandungan flavonoid yang dapat mengurangi kadar glukosa yang mengakibatkan metabolisme tubuh membaik sehingga meningkatkan berat badan (Suwanto, 2015; Tandi *et al.*, 2018). Diantara ketiga variasi dosis ekstrak, dosis 600 mg/kgBB merupakan dosis yang memberikan rata-rata peningkatan berat badan tikus terbaik yaitu 4,5 g. Hal ini disebabkan karena semakin tinggi dosis ekstrak yang diberikan semakin banyak nutrisi, serat, vitamin dan mineral serta zat aktif yang terkandung di dalamnya.

KESIMPULAN

Ekstrak etanol daun labu kuning (*Cucurbita moschata*) dengan variasi dosis berbeda (150 mg/kgBB, 300 mg/kgBB dan 600 mg/kgBB) dapat memberikan pengaruh yang signifikan pada penurunan kadar glukosa darah dan memberikan pengaruh yang tidak signifikan pada berat badan tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*). Dosis ekstrak etanol daun labu kuning (*Cucurbita moschata*) terbaik yang dapat menurunkan kadar glukosa darah pada tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) adalah dosis 600 mg/kgBB.

UCAPAN TERIMA KASIH

Peneliti mengucapkan terima kasih kepada semua pihak yang telah membantu proses dan jalannya penelitian ini sehingga boleh berjalan lancar dan selesai dengan baik, terutama bagi dosen pembimbing serta dosen penguji.

DAFTAR PUSTAKA

- Adhana, R., Chaurasiya, R. & Verma, A. (2018). Comparison of bleeding time and clotting time between males and females. *National Journal, Pharmay and Parmacology*, 8(9), p. 1338.
- Al-qallaf SM. (2016). Efficacy and Safety of Metformin in Weight Loss in Baharini Population. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*. 6(6): 91-95.
- Amelinda, E., Widarta, I., & Damayanti. (2018). The Effect of Maceration Time on Antioxidant Activity of Java Turmeric (*Curcuma Xanthorrhiza Roxb.*) Rhizome Extract. *Jurnal Ilmu dan Teknologi Pangan*. Vol. 7, No.4, 165-174.
- Datu, Ovie., Julianri, Lebang., & Elly, Suoth. (2023). Efek Pemberian Ekstrak Buah Salak (*Salacca zalacca*) dalam Menurunkan Kadar Glukosa Darah Pada Tikus Model Diabetes Melitus. *Jurnal MIPA*. 12(1) 30-33.
- Dewi, N.P., Ramla, & Sri. (2016). *Uji Efektivitas Antidiabetes Eleutherine Bulbosa (MILL.) URB. Terhadap Penurunan Kadar Glukosa Darah Tikus Obesitas*. Universitas Tadulako Palu.
- DiPiro J.T., Wells B.G., Schwinghammer T.L. & DiPiro C. V., (2015). *Pharmacotherapy Handbook, Ninth Edit.*, McGraw-Hill Education Companies, Inggris.
- Handayani, H., & F.H. Sriherfyna. (2016). Ekstraksi Antioksidan Daun Sirsak Metode Ultrasonik Bath. *Jurnal Pangan dan Agroindustri* 4(1):262-272.
- Harikumar K., Kumar BK., Hemalatha GJ., Kumar MB., & Lado SFS. (2015). A review on diabetes mellitus. *Int J Novel Trends Pharm Sci* 5: 201-217.
- Hasim., Didah, F., Mega., Husnawati., Agus, & Hanif. (2020). Blood Glucose-Lowering Activities of Red Yeast Rice (RYR), Rice Bran (RB) Extracts, and Their Combination in Alloxan-Induced Rats. *Journal of Agro-based Industry*. Vol.37, No.2 : 171-179.
- IDF. (2017). *International Diabetes Federation (IDF) Diabetes Atlas Eighth edition : International Diabetes Federation*.
- Ighodaro, O. M., A. M. Adeosun, & O. A. Akinloye. (2017). Alloxan-Induced Diabetes, a Common Model For Evaluating the Glycemic-Control Potential of Therapeutic

- Compounds and Plants Extracts in Experimental Studies. *Medicina (Lithuania)*. 53(6):365–374.
- Jayani, E & Helena. (2018). Standarisasi Simplisia Daun Tempuyung (*Sonchi Folium*) Hasil Budidaya di UBAYA Training Center Trawas Mojokerto. *Journal Of Pharmacy Science And Technology*.
- Jie, W.P. (2018). Efektivitas Pelarut Etanol 96% dan Aquadest pada Ekstrak Jahe Merah Terhadap Jamur *Candida albicans* (In Vitro). Fakultas Kedokteran Gigi USU, Medan.
- Kementerian Kesehatan RI. (2020). *Infodatin 2020 Diabetes Melitus Pusat Data dan Informasi Kementerian Kesehatan RI*. Jakarta : Kemenkes RI.
- Lestari, R. F., Suhaimi, & Wildaniah, W. (2018). Penetapan Parameter *Staphylococcus aureus*. *Jurnal Surya Medika*.
- Liong Boy Kurniawan. (2016). *Patofisiologi, Skrining dan Diagnosis Laboratorium Diabetes Mellitus Gestasional*. Departemen Ilmu Patologi Klinik. Fakultas Kedokteran Universitas Hasanudin, Makasar.
- Nangoy, Billy., Edwin de Queljoe., & Adithya Yudistira. (2019). Uji Aktivitas Antidiabetes dari Ekstrak Daun Sesewanua (*Clerodendron squamatum Vahl.*) terhadap Tikus Putih Jantan Galur Wistar (*Rattus norvegicus L.*). *Pharmacon Jurnal Ilmiah Farmasi*, Manado.
- Ngatidjan. (1991). *Petunjuk Laboratorium: Metode Laboratorium Dalam Toksikologi*. Yogyakarta: FK UGM. pp: 94.
- Ningsih, G., Utami, S.R., & Ratri, A.N. (2015). Pengaruh Lamanya Waktu Ekstraksi Remaserasi Kulit Buah Durian Terhadap Rendemen Saponin dan Aplikasinya sebagai Zat Aktif Anti Jamur, *Konversi*, 4(1).
- Oliveira, Miranda LM., Agostini Cunha., Lima Wanderson., Camini Caetan., & Costa Caldeira. (2020). Silymarin Attenuates Hepatic and Pancreatic Redox Imbalance Independent of Glycemic Regulation in the Alloxan-induced Diabetic Rat Model. *Biomed Environ Sci*.690-700.
- PERKENI. (2015). *Pengelolaan dan Pencegahan Diabetes Melitus Tipe 2 di Indonesia*, PERKENI, Jakarta.
- Pertiwi, Didin I, & Depi, P. (2021). Blood Glucose Levels in Diabetic Mice After Giving Brown Seaweed (Phaeophyta) Extract. *E-Journal Pustaka Kesehatan*, Vol.9 No.2.
- Pitaloka. (2020). Uji Aktivitas Ekstrak Buah Labu Kuning (*Cucurbita maxima D.*) terhadap Penurunan Kadar Glukosa Secara In Vitro. Program Studi Farmasi Fakultas Ilmu Kesehatan. Universitas Ngudi Waluyo, Semarang.
- Prameswari, O. M., & S. B Widjanarko. (2014). Uji Efek Ekstrak Air Daun Pandan Wangi Terhadap Penurunan Kadar Glukosa Darah dan Histopatologi Tikus Diabetes Mellitus. *Jurnal Pangan dan Agroindustri*.Vol.2 No.2 p.16-27.
- Prasetyo, H., & Safitri, E. (2016). Effects of honey to mobilize endogenous stem cells in efforts intestinal and ovarian tissue regeneration in rats with protein energy malnutrition. *Asian Pacific Journal of Reproduction*, 5(3), 198-203.
- Pujiatiningsih, Agatha Sri. (2014). *Pemberian Ekstrak Daun Putri Malu (Mimosa pudica Linn) secara Oral Menurunkan Kadar glukosa darah Darah Post Prandial pada Tikus (Rattus Norvegicus) Jantan Galur Wistar Perdiabetesi*. Diss.
- Puspadewi, Lilis. (2019). *Efek Esktrak Biji Pepaya (Carica papaya L.) terhadap Kadar Glukosa Darah Tikus Putih Jantan (Rattus norvegicus) Galur Wistar yang diinduksi Aloksan*. Fakultas Kedokteran Umum Universitas Muhammadiyah Surakarta.
- Ramatillah & Rahma. (2017). Uji Aktivitas Antidiabetes Ekstrak Etanol 70% Daun Taya (*Nuclea subdita (Korth) Steud*) terhdap Mencit Putih (*Mus musculus L.*) dengan Induksi Aloksan. *Indonesia Natural Research Pharmaceutical Journal*. Vol. 2, No. 2.
- Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas). (2018). *Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Kementerian RI tahun 2018*.

- Riwanti, P., Izazih, F., & Amaliyah. (2020). Pengaruh Perbedaan Konsentrasi Etanol pada Kadar Flavonoid Total Ekstrak Etanol 50,70 dan 96% Sargassum polycystum dari Madura, *J-Pham*, 2(2).
- Rohilla. Ankur & Ali. Shahjad. (2012). Alloxan Induced Diabetes: Mechanisms and Effects. *International Journal of Research in pharmaceutical and Biomedical Sciences*. Vol. 3. ISSN: 2220-3701.
- Roohi Z, & Imanpoor MR. (2015). The efficacy of the oils of spearmint and methyl salicylate as new anesthetics and their effect on glucose levels in common carp (*Cyprinus carpio* L 1758) juveniles.
- Sharma, S., & Rao, T.V.R. (2013). Nutritional quality characteristics of pumpkin fruit as revealed by its biochemical analysis. *International Food Research Journal*. 20(5): 2309–2316.
- Susmawati, S., Choerina, R., & Suwendar, S. (2021). *Potensi Antidiabetes Beberapa Ekstrak Tanaman dengan Metode Induksi Aloksan*.
- Suwanto. (2015). Study Potential of Local Plant Pumpkin (*Cucurbita moschata* Duch) as Traditional Medicinal Plants. *The Proceeding of International Joint Confrence*. STIKES Karya Husada Kediri. p633-642. *Aquaculture*. 437: 327-332.
- Suwanto., Mono, G., & Rochma, K. (2019). Ekstrak Etanol Biji Labu Kuning (*Cucurbita moschata* Duch) Sebagai Antihiperqlikemik Mencit Terpapar Streptozotocin. Universitas Sebelas Maret, Surakarta.
- Tandi, J., Claresta, J. A., Ayu, G., & Irwan, I. (2018). Effect of ethanol extract of kenikir (*Cosmos caudatus* Kunth.) leaves in blood glucose, cholesterol and histopathology pancreas of male white rats (*Rattus norvegicus*). *Indonesian Journal of Pharmaceutical Science and Technology*, 1, 70-78.
- Trifani. (2012). *Ekstraksi Cair-cair*. Depok : Universitas Indonesia.
- Yanto, A. R., Mahmudati, N., & Susetyorini, R. E. (2016). Seduhan Jahe (*Zingiber officinale* Rosce.) dalam Menurunkan Kadar Glukosa darah Tikus Model Diabetes Tipe-2 (NIDDM) Sebagai Sumber Belajar Biologi. *Jurnal Pendidikan Biologi Indonesia*, 258-264.
- Rias, Yohanes & Ekawati. (2017). Hubungan Antara Berat Badan Dengan Kadar glukosa darah Darah Acak Pada Tikus Diabetes Mellitus. *Jurnal Wiyata*. Vol.4, No.1.
- Widiyanto, Agus. (2013). *Statistika Terapan : Konsep dan Aplikasi dalam Penelitian Bidang Pendidikan, Psikologi dan Ilmu Sosial Lainnya*. Jakarta : PT Alex Media Komputindo.