

Potensi Tumbuhan Mangrove Daun Jeruju (*Acanthus ilicifolius*) Sebagai Obat Antidiabetes

Elmiawati Latifah^{1*}, Prasojo Pribadi¹, Dhuta Sukmarani², Cut Dewi Bunga¹

¹Program Studi Farmasi, Fakultas Ilmu Kesehatan, Universitas Muhammadiyah Magelang, Magelang, Indonesia

²Program Studi Pendidikan Guru Sekolah Dasar, Fakultas Keguruan dan Ilmu Pendidikan, Universitas Muhammadiyah Magelang, Magelang, Indonesia

*Email: elmiawatilatifah@unimma.ac.id

Abstract

Diabetes mellitus is a global health problem with a steadily increasing prevalence. One alternative approach in diabetes management is the use of medicinal plants, such as Acanthus ilicifolius (Jeruju leaves), which are known to contain bioactive compounds like saponins and tannins. This study aims to evaluate the effect of ethanol extract of Acanthus ilicifolius leaves on fasting blood glucose levels in male Wistar rats (Rattus norvegicus) induced with streptozotocin, as well as to determine the optimal extract dose. The leaf extract was obtained through maceration using 96% ethanol. Identification of saponin and tannin content was conducted using Thin Layer Chromatography (TLC). The rats were divided into five groups (negative control, positive control, and three treatment groups with doses of 125, 250, and 500 mg/kgBW). Blood glucose levels were measured on days 0, 3, 5, and 7. Data were analyzed using ANOVA and followed by Tukey's HSD test. Qualitative tests showed that the extract contained saponins and tannins. Administration of the extract at doses of 125 mg/kgBW and 250 mg/kgBW significantly reduced blood glucose levels ($p < 0.05$), with the highest efficacy at 125 mg/kgBW. The 500 mg/kgBW dose did not show a significant effect compared to the negative control. The ethanol extract of Acanthus ilicifolius leaves shows potential as an antidiabetic agent, with an optimal dose of 125 mg/kgBW. The hypoglycemic effect is thought to be mediated by tannins and saponins. These findings support the development of phytopharmaceuticals for adjunct diabetes therapy.

Keywords: *Acanthus ilicifolius; diabetes mellitus; blood glucose; streptozotocin; Wistar rats.*

Abstrak

Diabetes melitus merupakan masalah kesehatan global dengan prevalensi yang terus meningkat. Salah satu pendekatan alternatif dalam pengelolaan diabetes adalah pemanfaatan tanaman obat, seperti Daun Jeruju (*Acanthus ilicifolius*) yang diketahui mengandung senyawa bioaktif seperti saponin dan tanin. Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi efek ekstrak etanol daun *Acanthus ilicifolius* terhadap penurunan kadar glukosa darah puasa pada tikus jantan galur Wistar (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi streptozotocin, serta menentukan dosis optimal ekstrak. Ekstrak daun diperoleh melalui metode maserasi menggunakan etanol 96%. Identifikasi kandungan saponin dan tanin dilakukan dengan metode KLT. Tikus dibagi menjadi lima kelompok (kontrol negatif, kontrol positif, dan tiga kelompok perlakuan dengan dosis 125; 250; dan 500 mg/kgBB). Kadar glukosa darah diukur pada hari ke-0, ke-3, ke-5, dan ke-7. Analisis data menggunakan uji ANOVA dan uji lanjut *Tukey HSD*. Uji kualitatif menunjukkan bahwa ekstrak mengandung saponin dan tanin. Pemberian ekstrak pada dosis 125 mg/kgBB dan 250 mg/kgBB secara signifikan menurunkan kadar glukosa darah ($p < 0,05$), dengan efikasi

tertinggi pada dosis 125 mg/kgBB. Dosis 500 mg/kgBB tidak menunjukkan efek yang signifikan dibandingkan kontrol negatif. Ekstrak daun *Acanthus ilicifolius* memiliki potensi sebagai agen antidiabetes, dengan dosis optimal 125 mg/kgBB. Kandungan tanin dan saponin diduga berperan dalam efek hipoglikemik ini. Temuan ini mendukung pengembangan fitofarmaka untuk terapi pendukung diabetes melitus.

Kata Kunci: *Acanthus ilicifolius*; diabetes melitus; glukosa darah; streptozotocin; tikus Wistar

1. PENDAHULUAN

Menurut Laporan Federasi Diabetes Internasional, prevalensi diabetes melitus pada populasi usia 20-79 tahun diperkirakan mencapai 10,5% (536,6 juta individu) pada tahun 2021. Proyeksi menunjukkan peningkatan prevalensi menjadi 12,2% (783,2 juta individu) pada tahun 2045 (Sun et al., 2022). Pada tahun 2019, negara Indonesia tercatat sebagai satu-satunya negara di kawasan Asia Tenggara yang termasuk dalam daftar 10 negara dengan prevalensi diabetes tertinggi, menduduki peringkat ke-7. Data ini mengindikasikan bahwa Indonesia memiliki peran penting dalam jumlah kasus diabetes di Asia Tenggara (Indonesia, 2023). Diabetes melitus adalah sindrom metabolik yang ditandai dengan hiperglikemia, yang mengacu pada peningkatan abnormal kadar glukosa dalam darah. Etiologi kondisi ini melibatkan defisiensi insulin, resistensi insulin, atau kombinasi dari kedua faktor tersebut (Kharroubi and Darwish, 2015; Mn, Gm and Jm, 2015; Punthakee, Goldenberg and Katz, 2018). Kondisi diabetes melitus secara signifikan meningkatkan kerentanan individu terhadap berbagai penyakit penyerta, seperti penyakit jantung, gangguan kardiovaskular, obesitas, katarak, disfungsi ereksi, penyakit hati, dan infeksi (Pasquel and Umpierrez, 2014; Mn, Gm and Jm, 2015; Rhee and Kim, 2015; Asmat, Abad and Ismail, 2016; Kabel et al., 2017; Goguen and Gilbert, 2018). Tujuan utama dari terapi diabetes mellitus adalah untuk mencegah komplikasi lebih lanjut, baik yang bersifat makrovaskuler maupun mikrovaskuler, serta untuk meningkatkan kualitas hidup pasien melalui pengendalian kadar glukosa darah (DiPiro et al., 2023).

Penggunaan farmakoterapi modern memiliki dualitas efek di satu sisi, berperan sebagai agen terapeutik, sementara di sisi lain, berpotensi menimbulkan toksisitas. Oleh karena itu, pengembangan farmakoterapi berbasis bahan alam yang memiliki profil efek samping lebih rendah dibandingkan dengan farmakoterapi modern menjadi imperatif.

Ekstrak daun Jeruju (*Acanthus ilicifolius*) menunjukkan efek signifikan dalam meningkatkan kadar HDL pada tikus putih jantan galur Wistar yang diberi pakan standar, diinduksi aloksan, dan diterapi dengan ekstrak daun *Acanthus ilicifolius* (Febriani et al., 2022). Penelitian yang dilakukan oleh (E. L. Widiastuti et al., 2021) menunjukkan bahwa pemberian ekstrak daun Jeruju (*Acanthus ilicifolius*) yang dipadukan dengan taurin memiliki pengaruh terhadap berat badan mencit. Hasil penelitian menunjukkan penurunan kadar glukosa darah yang signifikan secara statistik, disertai dengan perbaikan histopatologis pada lesi renal, setelah induksi aloksan. Menurut (Kovendan & Murugan, 2011) ekstrak daun Jeruju memiliki kandungan senyawa alkaloid, flavonoid, polifenol, feniletanoid, glikosida, dan kumarin. Keistimewaan daun Jeruju (*Acanthus ilicifolius*) dibandingkan dengan spesies lain dalam konteks obat antidiabetes terletak pada kandungan metabolit sekunder yang bermanfaat untuk kesehatan. Diantaranya, daun Jeruju (*Acanthus ilicifolius*) memiliki sifat antibakteri, antioksidan, antivirus, serta kemampuan untuk membersihkan darah dan mempercepat penyembuhan luka, dan lain-lain. Ketersediaan di alam lebih melimpah dibandingkan spesies mangrove

lainnya karena kemampuannya untuk berkembang biak dengan mudah.

Ekstrak daun Jeruju (*Acanthus ilicifolius*) menunjukkan keberadaan beragam metabolit sekunder, meliputi alkaloid, flavonoid, tanin, steroid, saponin, polifenolat, dan kuinon. Dalam konteks medis, tanin menunjukkan potensi antibakteri signifikan melalui mekanisme disrupsi membran sel, inhibisi enzim, serta inaktivasi atau destruksi materi genetik bakteri (Ajizah, 2004). Senyawa metabolit sekunder flavonoid memiliki peranan yang signifikan dalam pencegahan diabetes serta komplikasi yang mungkin timbul. Hal tersebut telah dibuktikan oleh (Brahmachari, 2011) telah membuktikan bahwa flavonoid menunjukkan aktivitas hipoglikemik yang berpotensi memberikan manfaat dalam penatalaksanaan diabetes melitus, melalui modulasi absorpsi glukosa dan peningkatan toleransi glukosa. Flavonoid yang terdapat pada tanaman berperan dalam pengurangan kadar lipid yang bervariasi dengan cara menghambat reduktase HMG-CoA di hati (Retnaningalih & Efendi, 2015). Penggunaan flavonoid dapat menyebabkan penurunan kadar trigliserida dan kolesterol total pada tikus. Pengurangan pembersihan VLDL hati, peningkatan prekursor LDL, dan penurunan kadar LDL saling berkorelasi (Febriani et al., 2022).

Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi efek ekstrak daun *Acanthus ilicifolius* terhadap penurunan kadar glukosa darah puasa pada *Rattus norvegicus*, serta menentukan dosis optimal ekstrak tersebut dalam menurunkan kadar glukosa darah puasa *Rattus norvegicus*. Penelitian ini menghadirkan kebaruan dalam hal eksplorasi dan pemanfaatan ekstrak daun Jeruju (*Acanthus ilicifolius*) sebagai agen antidiabetes, yang sebelumnya lebih banyak difokuskan pada bagian akar tanaman. Selain itu, penelitian ini juga menentukan dosis optimal ekstrak daun (125 mg/kgBB) dalam menurunkan kadar glukosa darah puasa pada model hewan diabetes tipe 2 (*Rattus norvegicus* yang diinduksi streptozotocin), yang belum banyak dikaji secara kuantitatif dan sistematis. Uji kualitatif kandungan

senyawa bioaktif (saponin dan tanin) dan analisis statistik yang menyeluruh (uji ANOVA dan Tukey HSD) semakin memperkuat kontribusi ilmiah penelitian ini dalam mendukung pengembangan fitofarmaka antidiabetes berbasis tanaman mangrove.

2. METODE

Alat dan Bahan

Alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah *rotary evaporator* (IKA), *waterbath (thermostat waterbath HH-6)*, alat gelas (*pyrex iwaki*) dan spektrofotometri Uv-Vis (*thermo genesys*). Bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah daun Jeruju (*Acanthus ilicifolius*), yang diperoleh dari daerah Cilacap dimana pemilihan tumbuhan dan bagian yang digunakan dalam penelitian adalah daun yang berwarna hijau cerah dan berusia muda. Bahan lainnya adalah akuades, etanol, metanol, saponin, tanin, reagen *Liebermann-Burchard* (LB), FeCl_3 , kloroform (Laboratorium Kimia, Universitas Muhammadiyah Magelang) dan streptozotocin (STZ) (LPPT UGM Yogyakarta).

Penyiapan Bahan

Daun Jeruju (*Acanthus ilicifolius*) yang sudah dikumpulkan disortasi dan dibersihkan dari kotoran yang menempel. Pencucian dilakukan menggunakan air mengalir untuk menghilangkan kotoran yang menempel pada daun.

Pembuatan Ekstrak Etanol Daun *Acanthus ilicifolius*

Ekstraksi daun Jeruju (*Acanthus ilicifolius*) dilakukan dengan metode maserasi menggunakan pelarut etanol 96%. Serbuk daun Jeruju (*Acanthus ilicifolius*) sebanyak 100gram dilarutkan dalam 800 ml etanol 96% dan maserasi dilakukan selama lima hari. Larutan pelarut yang bercampur dengan serbuk daun Jeruju (*Acanthus ilicifolius*) disaring untuk mendapatkan larutan filtrat ekstrak daun Jeruju (*Acanthus ilicifolius*). Filtrat ekstrak daun Jeruju (*Acanthus ilicifolius*) kemudian dievaporasi dengan *rotary evaporator* dengan suhu 75°C dan dilanjutkan dengan

mengentalkan ekstrak menggunakan waterbath dengan suhu 75°C. Proses evaporasi pelarut dari ekstrak membutuhkan waktu 30 menit sedangkan untuk pengentalan ekstrak membutuhkan waktu 4 jam.

Analisis Kualitatif Saponin dan Tanin

Analisis kualitatif saponin dan tanin dilakukan dengan metode kromatografi lapis tipis (KLT). Fase gerak yang digunakan ada dua, yaitu kloroform:metanol (3:7) dan kloroform:metanol (1:2). Penyemprot yang digunakan untuk identifikasi saponin adalah reagen *Liebermann-Burchard* (LB) sedangkan untuk identifikasi tanin digunakan penyemprot FeCl_3 . Identifikasi saponin dari ekstrak etanol daun Jeruju (*Acanthus ilicifolius*) dilakukan dengan mengelusikan lempeng KLT pada fase gerak kloroform : metanol (3:7) dan menyemprotkan reagen LB dan memanaskan pada suhu 100°C selama 10 menit adalah bercak berwarna merah keunguan (Ravelliani et al., 2021). Identifikasi tanin ekstrak etanol daun Jeruju (*Acanthus ilicifolius*) dilakukan dengan mengelusikan lempeng KLT pada eluen kloroform:metanol (1:2). Ekstrak yang ditotolkan adalah sebanyak 20 µl. Setelah dilakukan proses elusi, lempeng KLT dikeringkan selama 20 menit dan disemprot menggunakan larutan FeCl_3 1% (Kusumo et al., 2017).

Prosedur Induksi Streptozotzin

STZ bersifat tidak stabil, maka dilarutkan sesaat sebelum digunakan dalam larutan buffer natrium sitrat 0,1 M pH 4,5 dalam kondisi dingin (larutan disimpan di es). Konsentrasi STZ 45–60 mg/kg berat badan tikus, STZ diberikan melalui injeksi intraperitoneal (i.p.) dengan volume yang sesuai BB tikus. Tikus dikategorikan sebagai diabetik jika kadar glukosa darah ≥ 200 mg/dL (Goyal et al., 2016).

Pengelompokkan dan Perlakuan Hewan Uji

Hewan coba yang digunakan dalam penelitian adalah tikus jantan galur Wistar, berumur 2 – 3 bulan, dengan berat badan 20–30 gram. Hewan uji dikelompokkan menjadi 5 (lima) kelompok dengan masing-

masing kelompok terdiri atas 3 (tiga) ekor tikus, yang terbagi menjadi kelompok kontrol negatif yang diberikan Na CMC 0.5%, kontrol positif yang diberikan Glibenklamid, kelompok perlakuan terbagi menjadi tiga kelompok yaitu kelompok yang diberikan dosis ekstrak daun Jeruju (*Acanthus ilicifolius*) 125 mg/kg BB, kelompok yang diberikan dosis ekstrak daun Jeruju 250 mg/kg BB dan kelompok yang diberikan perlakuan dosis ekstrak daun Jeruju (*Acanthus ilicifolius*) sebesar 125mg/kgBB.

Prosedur Sampling Darah

Pengambilan darah tikus dilakukan dengan menusuk aliran darah vena pada ekor dengan bantuan *disposable syringe*. Darah yang keluar dari vena ekor tikus dianalisis kadar glukosanya dengan *glucometer*.

Pengukuran Kadar Glukosa Darah

Hari ke-0 dihitung pada saat kadar glukosa darah semua tikus telah mencapai diatas 200 mg/dl. Pengambilan darah dilakukan pada hari ke-7 setelah pemberian ekstrak etanol Daun *Acanthus ilicifolius* secara berturut-turut (Fadel & Besan, 2020).

Analisis Data

Analisis data dengan bantuan program SPSS 16 for Windows dilakukan uji normalitas dengan menggunakan uji *Kolmogorov Smirnov* untuk membuktikan bahwa data terdistribusi normal, dan homogenitas varian menurut uji *Levene*. Untuk analisis data, parameter yang digunakan adalah penurunan kadar glukosa darah pada hari ke-7 dari semua kelompok. Penurunan kadar glukosa darah dari kelompok kontrol, kelompok I, II dan kelompok III dianalisis dengan uji ANOVA pada tingkat kepercayaan 95%. Apabila hasil uji ANOVA menunjukkan adanya perbedaan bermakna, maka dilanjutkan dengan uji LSD untuk mengetahui kelompok mana saja yang mempunyai perbedaan bermakna.

3. HASIL DAN PEMBAHASAN

Studi ini dirancang untuk menginvestigasi potensi ekstrak daun *Acanthus ilicifolius* dalam menurunkan kadar glukosa darah pada *Rattus norvegicus*

jantan galur Wistar yang mengalami hiperglikemia akibat induksi streptozotisin. Ekstraksi daun *Acanthus ilicifolius* dilakukan melalui metode maserasi menggunakan pelarut etanol 96%. Bahan penelitian, yaitu daun *Acanthus ilicifolius*, diperoleh dari wilayah Cilacap. Pemilihan material botani difokuskan pada daun *Acanthus ilicifolius* muda dewasa atau tahap pertengahan (*intermediate*) berwarna hijau segar, berusia sekitar 3 minggu, dipanen pada pagi hari dan diambil dari posisi ke-3 hingga ke-6 dari pucuk tanaman, guna memastikan kandungan metabolit sekunder dalam kondisi optimal (Handayani et al., 2018). Daun *Acanthus ilicifolius* yang terkumpul mengalami proses sortasi dan pembersihan dari material asing. Pencucian dilakukan dengan air mengalir untuk menghilangkan kontaminan. Selanjutnya, bahan dikeringkan melalui paparan sinar matahari langsung selama dua hari. Daun *Acanthus ilicifolius* kering dipotong kecil untuk memfasilitasi proses pulverisasi menggunakan blender. Daun *Acanthus ilicifolius* kemudian dihaluskan hingga mencapai konsistensi serbuk halus (Rahmazsanti et al., 2023).

3.1. Analisis Kualitatif Saponin dan Tanin

Sistem eluen yang diterapkan melibatkan dua komposisi pelarut biner, kloroform:metanol (3:7) dan kloroform:metanol (1:2), sebagai fase gerak. Identifikasi saponin dilakukan dengan menggunakan reagen Liebermann-Burchard (LB) sebagai penyemprot (Dewi, 2018). Sebaliknya, penyemprot FeCl_3 digunakan untuk menemukan tanin (Chauhan et al., 2020).

Elusi lempeng KLT menggunakan fase gerak kloroform:metanol (3:7) mengidentifikasi keberadaan saponin dalam ekstrak etanol daun *Acanthus ilicifolius*, sedangkan tanin teridentifikasi melalui elusi lempeng KLT menggunakan eluen kloroform:metanol (1:2). Pasca-elusi, lempeng kromatografi lapis tipis dikeringkan dalam kondisi ambient selama dua puluh menit, kemudian

disemprot dengan larutan besi (III) klorida 1%. Kemudian, analisis kualitatif dilakukan dengan menambahkan reagen LB dan FeCl_3 pada ekstrak. Hasil menunjukkan warna hijau tua setelah penambahan besi, menunjukkan pembentukan hijau. Hasil ini mengindikasikan pembentukan kompleks senyawa antara ion besi dan tanin. Interaksi antara ion logam dan ligan non-logam menghasilkan pembentukan kompleks melalui ikatan kovalen koordinasi (Effendy, 2007). Reaksi uji kualitatif yang terjadi sebagai berikut:

$\text{Tanin (OH)} + \text{Fe}^{3+} \rightarrow \text{Kompleks Tanin-Fe}^{3+}$
 $\text{Saponin (triterpenoid)} + \text{LB Reagen} \rightarrow \text{Kompleks berwarna hijau/ungu}$ (Basri et al., 2023).

Pengujian saponin dan tanin pada daun Jeruju (*Acanthus ilicifolius*) menunjukkan hasil positif, sebagaimana ditunjukkan pada Tabel 1. Penambahan pereaksi LB menyebabkan warna menjadi merah jingga, yang menunjukkan bahwa ekstrak daun Jeruju mengandung saponin.

Tabel 1. Hasil Pengujian Saponin dan Tanin

Kandungan Kimia	Hasil Pengujian Ekstrak Daun Jeruju
Saponin	+++
Tanin	+++

3.2. Aktivitas Antidiabetes

Lima kelompok eksperimental dibentuk untuk evaluasi aktivitas antidiabetes: satu kelompok kontrol negatif (natrium karboksimetil selulosa 0,5%), satu kelompok kontrol positif (glibenklamid), dan tiga kelompok perlakuan dengan dosis 125 mg/kgBB, 250 mg/kgBB, dan 500 mg/kgBB. Variasi ini dimaksudkan untuk mengevaluasi dosis penurunan glukosa darah yang paling efektif. Uji diabetes yang menginduksi streptozotocin digunakan untuk menguji aktivitas antidiabetes ekstrak daun Jeruju (*Acanthus ilicifolius*) pada tikus. Pengukuran kadar glukosa darah sebelum induksi streptozotocin dilakukan untuk menetapkan nilai dasar glukosa darah

pada masing-masing *Rattus norvegicus* dalam setiap kelompok perlakuan. Rentang kadar glukosa darah normal pada *Rattus norvegicus* adalah antara 30 dan 135 mg/dL. Tikus yang diinduksi dengan streptozotocin (STZ) dikategorikan mengalami diabetes apabila kadar glukosa darah puasa mencapai atau melebihi 200 mg/dL. Ambang batas ini digunakan secara luas dalam penelitian untuk memastikan bahwa tikus yang digunakan merepresentasikan model diabetes mellitus tipe 1 (Colby et al., 2019).

Tujuan dari penelitian ini adalah untuk melihat bagaimana ekstrak etanol dari daun Jeruju (*Acanthus ilicifolius*) berdampak pada kadar gula darah tikus yang diberi streptozotocin. Induksi streptozotocin mengakibatkan perkembangan hiperglikemia pada hewan uji, ditandai dengan kadar glukosa darah yang melebihi 100 mg/dL pada seluruh subjek eksperimental. *Rattus norvegicus* yang menunjukkan kadar glukosa darah di atas 100 mg/dL dikategorikan sebagai model diabetes melitus tipe 2 (DMT2) (DiPiro et al., 2023). Kadar glukosa darah *Rattus norvegicus* diukur pada hari ke-3, ke-5, dan ke-7 pasca-perlakuan.

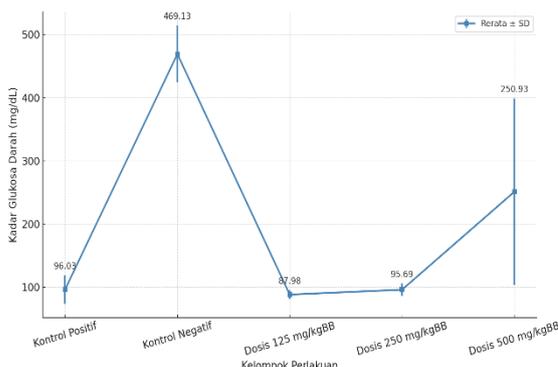
Evaluasi terhadap pengaruh metabolisme terhadap penurunan kadar glukosa darah normal pada *Rattus norvegicus* selama penelitian, dilakukan pada kelompok kontrol negatif yang diberikan natrium karboksi metil selulosa 0,5%. Selanjutnya, hasil pengukuran kadar glukosa darah dibandingkan antara kelompok kontrol positif dan kelompok perlakuan dengan variasi dosis. Dalam kelompok negatif, kadar gula darah tidak berubah secara signifikan, tetapi tetap dalam rentang normal, yang menunjukkan bahwa metabolisme tidak berperan dalam menurunkan kadar gula darah tikus ke level normal (Rattus et al., 2019).

Glibenklamid digunakan sebagai kontrol positif. Pemilihan glibenklamid sebagai pembanding didasarkan pada mekanisme farmakologi obat tersebut, yang berkaitan dengan reseptornya di pankreas. Setelah itu, proses ini menyebabkan penutupan kanal kalium, yang pada gilirannya menyebabkan depolarisasi dan

pembukaan kembali kanal kalium. Influx ion kalsium ke dalam sel pankreas memicu eksositosis granula insulin, yang mengakibatkan sekresi insulin dan penurunan kadar glukosa darah (Irawan et al., 2022). Hari ke-0 dihitung pada saat kadar glukosa darah semua tikus telah mencapai diatas 200 mg/dl, dilanjutkan pengukuran kadar glukosa pada hari ke 7, 8 dan 9 berturut turut tercantum pada Gambar 1.

Perlakuan	Kode Tikus	Glukosa Hari ke-0 (mg/dL)	Glukosa Hari ke-7 (mg/dL)	Glukosa Hari ke-8 (mg/dL)	Glukosa Hari ke-9 (mg/dL)
Kontrol Negatif	I.1	> 200	118,1	383,8	494,3
	I.2		111,8	393,5	496
	I.3		108,7	388,5	417,1
Kontrol Positif	I.4		105	403,8	143
	II.2		129,1	342,3	330,7
	II.3		118	231,6	201,6
Dosis ekstrak 125 mg	III.1		120,5	429,4	149,9
	III.2		93,8	358	41,6
	III.4		111,2	286,7	80,3
Dosis ekstrak 250 mg	IV.2		83,9	165,6	109
	IV.3		100,3	402,1	194
	IV.4		109,3	352,1	300
Dosis ekstrak 500 mg	V.1		78,7	376,6	82,7
	V.2		71,3	377,4	359,4
	V.3		110,3	274,2	310,7

Gambar 1. Kadar Glukosa Darah Hari ke-7, 8 dan 9.



Gambar 2. Rata-rata Kadar Gula Darah Tikus

Berdasarkan Gambar 2, kelompok *Rattus norvegicus* yang diterapi dengan ekstrak daun Jeruju (*Acanthus ilicifolius*) dosis 500 mg/kgBB menunjukkan kadar glukosa darah tertinggi. Kelompok dengan kadar glukosa darah 359,4 mg/dL menunjukkan penurunan kadar glukosa darah paling signifikan pada dosis 125 mg/kg BB, diikuti oleh dosis 250 mg/kg BB dan kelompok kontrol positif. Ekstrak daun

Acanthus ilicifolius, yang mengandung senyawa saponin dan tanin, terbukti menurunkan kadar glukosa darah. Mekanisme aksi saponin sebagai agen antidiabetes melibatkan inhibisi enzim alfa-glukosidase, enzim yang berperan dalam hidrolisis karbohidrat menjadi glukosa (Fadel & Besan, 2020). Namun, tanin, sebagai metabolit sekunder, berpotensi menurunkan kadar glukosa darah melalui peningkatan glikogenesis. Tanin juga berperan sebagai agen adstringen atau pengkhelat yang dapat menyebabkan kontraksi membran epitel usus halus, mengurangi absorpsi nutrisi, dan menghambat asimilasi glukosa, sehingga berdampak pada regulasi kadar glukosa darah (Prameswari & Widjanarko, 2014).

Berdasarkan Gambar 1, efek antidiabetes pada *Mus musculus* yang diinduksi streptozotisin menunjukkan peningkatan seiring dengan peningkatan dosis ekstrak daun *Acanthus ilicifolius*. Variasi konsentrasi metabolit sekunder dalam setiap dosis berpotensi menyebabkan perbedaan magnitude efek penurunan kadar glukosa darah (Fadel & Besan, 2020). Temuan ini konsisten dengan studi yang dilakukan oleh (Widiastuti et al., 2021a) yang menunjukkan bahwa senyawa antioksidan seperti flavonoid, tanin, alkaloid, dan saponin berpotensi memfasilitasi fungsi pankreas dalam produksi insulin, sehingga mendukung regulasi metabolisme glukosa dan pemanfaatannya dalam sintesis biomolekul lain. Dalam proses ekstra pankreas, senyawa metabolit sekunder saponin berfungsi untuk menurunkan glukosa darah dengan mengubah enzim yang ada di dalamnya.

Pengujian aktivitas antidiabetes melibatkan analisis normalitas dan homogenitas menggunakan Kolmogorov-Smirnov sebagai langkah awal dalam pengujian asumsi klasik, sebelum melanjutkan dengan pengujian ANOVA untuk menentukan dosis yang memberikan efektivitas signifikan. Hasil uji normalitas yang disajikan pada Tabel 2 menunjukkan bahwa data terdistribusi secara normal. Nilai signifikansi untuk seluruh kelompok perlakuan, yang meliputi kelompok kontrol

negatif, kontrol positif, serta kelompok dosis 125 mg/kg BB, 250 mg/kg BB, dan 500 mg/kg BB, masing-masing adalah 0,784; 0,985; 0,995; 1,000; dan 0,912. Hal ini mengindikasikan bahwa data secara keseluruhan terdistribusi normal, mengingat nilai signifikansi yang diperoleh melebihi 0,05 (Alfarez et al., 2023).

Tabel 2. Hasil Pengujian Normalitas

Keterangan	Sig. (2-tailed)
Kontrol Negatif	0.784
Kontrol Positif	0.985
Dosis 125mg/kgBB	0.995
Dosis 250mg/kgBB	1.000
Dosis 500mg/kgBB	0.912

Selanjutnya, hasil pengujian hasil uji homogenitas yang disajikan pada Tabel 3 mengindikasikan bahwa varians data homogen, dengan nilai signifikansi 0,218 ($> 0,05$). Berdasarkan hasil uji normalitas dan homogenitas, data glukosa darah menunjukkan distribusi normal dan varians homogen, sehingga memenuhi persyaratan untuk analisis varians (ANOVA).

Tabel 3. Hasil Pengujian Homogenitas

Levene Statistic	Sig.
1.735	0.218

Dalam studi ini, analisis varians (ANOVA) digunakan untuk mengevaluasi hipotesis penelitian. ANOVA merupakan pengembangan dari uji t-independen yang diterapkan pada lebih dari dua kelompok eksperimental. Metode ini memungkinkan perbandingan rata-rata antara dua atau lebih kelompok sampel independen. Pada Tabel 4, hasil analisis varians menunjukkan nilai signifikansi sebesar 0,064, yang mengindikasikan signifikansi statistik ($p < 0,05$)

Tabel 4. Hasil Pengujian ANOVA

Keterangan	Sig.
Kadar Gula Darah	0.064

Semua kelompok perlakuan memiliki tingkat penurunan glukosa darah yang berbeda secara signifikan, menurut uji ANOVA. Pasca-analisis varians (ANOVA), uji *Post Hoc Tukey HSD* diterapkan untuk menentukan perbedaan signifikan antar kelompok. Hasil uji *Tukey HSD* pada tingkat kepercayaan 95% menunjukkan perbedaan signifikan antara kelompok kontrol positif dan kelompok

kontrol negatif, seperti yang divisualisasikan pada Gambar 3 dan Gambar 4.

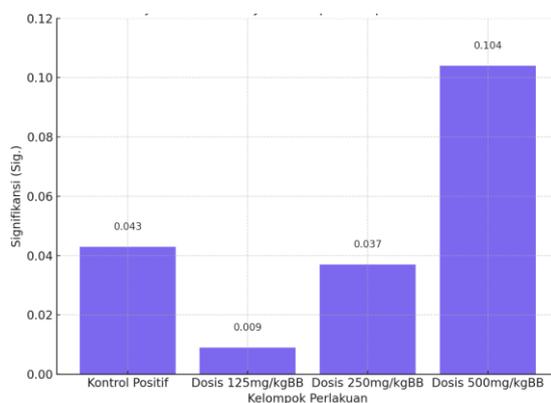
Analisis *post-hoc* menggunakan uji *Tukey HSD* mengungkapkan adanya perbedaan signifikan secara statistik antara kelompok kontrol positif dan kelompok kontrol negatif. Hal ini disebabkan oleh kemampuan suspensi glibenklamid dalam memicu sekresi hormon insulin dari granula sel β Langerhans pankreas (Irawan et al., 2022). Perbedaan signifikan yang teramati menunjukkan efikasi antidiabetes glibenklamid (kontrol positif). Berdasarkan hasil analisis *Post Hoc Tukey HSD* (Gambar 3 dan Gambar 4), kelompok dosis 125 mg/kgBB dan 250 mg/kgBB menunjukkan tidak ada perbedaan signifikan dengan kelompok kontrol positif (glibenklamid). Ini berarti efektivitas ekstrak daun Jeruju (*Acanthus ilicifolius*) pada dosis tersebut setara dengan glibenklamid, obat antidiabetes standar yang digunakan dalam pengobatan konvensional.

Sebaliknya, kelompok dosis 500 mg/kg BB menunjukkan perbedaan signifikan dibandingkan kelompok kontrol positif. Artinya, pemberian ekstrak pada dosis yang terlalu tinggi (500 mg/kg BB) justru kurang efektif dibandingkan dengan glibenklamid dalam menurunkan kadar glukosa darah.

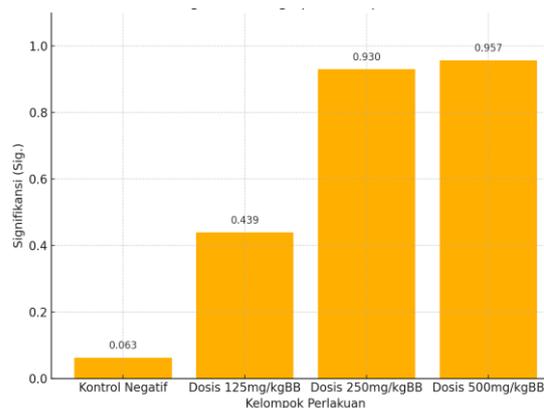
Dosis 125 mg/kg BB dan 250 mg/kg BB memberikan efek yang berbeda secara signifikan terhadap kontrol positif (Gambar 3) menunjukkan bahwa efek penurunan glukosa bermakna. Dosis 500 mg/kg BB tidak signifikan, artinya tidak berbeda jauh dari glibenklamid, namun efeknya lebih lemah dibandingkan dua dosis sebelumnya.

Dosis 125 mg/kg BB merupakan dosis optimal, karena memberikan efek penurunan glukosa darah yang setara dengan glibenklamid, namun dengan potensi efek samping yang lebih rendah karena berbasis bahan alam. Dosis lebih tinggi tidak selalu memberikan efek lebih baik. Ini bisa disebabkan oleh mekanisme toleransi tubuh, kemungkinan efek samping, atau ketidakseimbangan aktivitas metabolit sekunder dalam dosis tinggi. Hal

ini kemungkinan besar disebabkan oleh efek jenuh atau adaptasi metabolik, di mana peningkatan dosis tidak selalu berkorelasi linear dengan peningkatan efek farmakologis. Studi serupa oleh Kovendan dan Murugan (2011) juga menekankan pentingnya penetapan dosis optimal dalam penggunaan senyawa herbal karena kandungan metabolit sekunder yang berlebihan dapat menyebabkan efek farmakodinamik yang tidak stabil.



Gambar 3. Hasil Pengujian *Post Hoc Tukey* Terhadap Kelompok Perlakuan Positif



Gambar 4. Hasil Pengujian *Post Hoc Tukey* Terhadap Kelompok Perlakuan Negatif

Keterbatasan penelitian ini pada jumlah hewan uji yang relatif kecil pada masing-masing kelompok ($n=3$), sehingga generalisasi hasil masih terbatas. Variabilitas biologis antar individu dapat memengaruhi konsistensi hasil, dan diperlukan studi lanjutan dengan jumlah sampel lebih besar untuk validasi data. Disarankan untuk menggunakan jumlah sampel yang lebih besar dan melibatkan

kelompok hewan betina maupun jantan agar hasil lebih representatif secara statistik dan memperhitungkan perbedaan fisiologis antar jenis kelamin. Diperlukan eksplorasi lebih lanjut terhadap mekanisme kerja molekuler dari ekstrak, seperti pengaruhnya terhadap ekspresi gen terkait metabolisme glukosa, aktivitas enzim (misalnya α -glukosidase, glukokinase), dan respons terhadap insulin di jaringan target (hati, otot, pankreas).

4. KESIMPULAN

Ekstrak daun *Acanthus ilicifolius* dengan dosis 125 mg/kg BB dan 250 mg/kg BB menunjukkan aktivitas antidiabetes, dengan ekstrak daun *Acanthus ilicifolius* dosis 125 mg/kg BB menunjukkan efikasi antidiabetes tertinggi. Aktivitas ini diduga dimediasi oleh senyawa metabolit sekunder tanin dan saponin yang memiliki efek antidiabetes. Hasil studi ini berpotensi menjadi dasar pengembangan suplemen atau fitofarmaka berbasis ekstrak daun *Acanthus ilicifolius* untuk manajemen diabetes, dengan dosis optimal 125 mg/kg BB. Hasil ini membuka peluang untuk penelitian lebih lanjut, seperti eksplorasi mekanisme molekuler dari tanin dan saponin dalam menurunkan kadar glukosa darah atau studi komparatif dengan obat antidiabetes konvensional.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Hibah PDP DIKTI yang telah memberi dukungan dana terhadap penelitian ini, kepada Program Studi Farmasi Universitas Muhammadiyah Magelang dan LPPT Universitas Gadjah Mada sebagai tempat penelitian.

REFERENSI

- Ajizah, A. (2004). SENSITIVITAS SALMONELLA TYPHIMURIUM TERHADAP EKSTRAK DAUN PSIDIUM GUAJAVA L. *Bioscientiae*, 1, 31–38.
- Alfarez, D. A., Ramadhan, M. R., Matematika, P., & Jambi, U. (2023). Anova dan Tukey HSD Perbandingan Produksi Padi Antara Tiga Kabupaten di Provinsi Jambi. *Multi Proximity : Jurnal Statistika Universitas Jambi*, 2(1), 23–31.
- Asmat, U., Abad, K., & Ismail, K. (2016). Diabetes mellitus and oxidative stress-A concise review. *Saudi Pharmaceutical Journal : SPJ : The Official Publication of the Saudi Pharmaceutical Society*, 24(5), 547–553. <https://doi.org/10.1016/j.jsps.2015.03.013>
- Basri, R., Abidin, Z., & Pratama, M. (2023). Penetapan Kadar Tanin Ekstrak Etanol Biji Alpukat (*Persea americana* Mill.) dengan Menggunakan Metode Spektrofotometri UV-Vis. *Makassar Natural Product Journal*, 1(2), 125–137.
- Brahmachari, G. (2011). Bio-flavonoids with promising antidiabetic potentials: A critical survey. In *Opp challenge Scope Nat Prod Med Chem*. (Vol. 2, pp. 187–212).
- Chauhan, N., Vasava, P., & Patel, S. (2020). ISOLATION AND IDENTIFICATION OF TANNINS AND POLYPHENOL FROM THE METHANOL EXTRACT STEMS OF SAMANEA SAMAN(JACQ) MERR. BY USING TLC, UV, IR AND GC-MS METHODS. *Creative Research Journal*, 8, 2320–2882.
- Colby, L. A., Nowland, M. H., & Kennedy, L. H. (2019). *Clinical Laboratory Animal Medicine: An Introduction*.
- Dewi, N. L. A. (2018). Pemisahan, Isolasi, dan Identifikasi Senyawa Saponin Dari Herba Pegagan (*Centella asiatica* L. Urban). *Jurnal Farmasi Udayana*, 7(2), 68. <https://doi.org/10.24843/jfu.2018.v07.i02.p05>
- DiPiro, J. T., Yee, G. C., Haines, S. T., Nolin, T. D., Ellingrod, V. L., & Posey, L. M. (2023). *DiPiro's Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach*, 12th Edition. *McGraw Hill LLC*.
- Effendy. (2007). *Perspektif Baru Kimia Koordinasi*, 1. ed (1st ed.). Bayumedia.
- Fadel, M. N., & Besan, E. J. (2020). Uji Aktivitas Antidiabetes Ekstrak Daun Sirsak (*ANNONA MURICATA* L.) PADA MENCIT YANG DIINDUKSI ALOKSAN. *Indonesia Jurnal Farmasi*, 5(2), 1–6.

- Febriani, A., Dikman, I. M., & Rasyida, A. U. (2022). PENGARUH EKSTRAK DAUN JERUJU (*Acanthus ilicifolius*) TERHADAP PENINGKATAN KADAR HDL DARAH PADA TIKUS PUTIH (*Rattus norvegicus*) JANTAN GALUR WISTAR YANG DIINDUKSI ALOKSAN. *Jambi Medical Journal: Jurnal Kedokteran Dan Kesehatan*, 10(November), 485–492.
- Goguen, J., & Gilbert, J. (2018). Hyperglycemic Emergencies in Adults. *Canadian Journal of Diabetes*, 42 Suppl 1, S109–S114. <https://doi.org/10.1016/j.cjcd.2017.10.013>
- Handayani, S., Najib, A., & Wati, N. P. (2018). Uji Aktivitas Antioksidan Ekstrak Daun Daruju (*Acanthus ilicifolius* L.) dengan Metode Peredaman Radikal Bebas 1,1-Diphenyl-2-Picrylhidrazil (DPPH). *Jurnal Farmasi Fitofarmaka Indonesia*, 5(2), 299–308.
- Indonesia, K. K. (2023). *Cegah Sebelum Terlambat: Diabetic Foot Ulcer*. Kementerian Kesehatan Direktorat Jenderal Pelayanan Kesehatan. https://yankes.kemkes.go.id/view_artikel/2759/cegah-sebelum-terlambat-diabetic-foot-ulcer
- Irawan, D., Ryandha, M., Nibullah, S., Windari, W., Abbas, Z., Rahmawati, N., Mulki, M., & Malau, J. (2022). REVIEW: Mekanisme Molekuler Obat Glibenklamid (Obat Anti Diabetes TIPE-2) Sebagai Target Aksi Obat Kanal Ion Kalium. *Jurnal Pendidikan Dan Konseling*, 4(6), 9463–9474.
- Kabel, A. M., Altowirqi, R., Thobiti, H. Al, Althumali, A., & Alharthi, E. A. (2017). *Pharmacological Therapy of Type 2 Diabetes Mellitus: New Perspectives*.
- Kharroubi, A. T., & Darwish, H. M. (2015). Diabetes mellitus: The epidemic of the century. *World Journal of Diabetes*, 6(6), 850–867. <https://doi.org/10.4239/wjd.v6.i6.850>
- Kovendan, K., & Murugan, K. (2011). Effect of Medicinal Plants on the Mosquito Vectors from the Different Agroclimatic Regions of Tamil Nadu, India (2): 335–344, 2011. *Advances in Environmental Biology*, 5, 335–344.
- Kusumo, G. G., F, M. A. H. F., & Asroriyah, H. (2017). Identifikasi Senyawa Tanin Pada Daun Kemuning (*Murraya paniculata* L.Jack) Dengan Berbagai Jenis Pelarut Pengekstraksi. *Journal of Pharmacy and Sciences*, 2(1), 29–32.
- Mn, P., Gm, N., & Jm, N. (2015). Diabetes mellitus? a devastating metabolic disorder. *Asian Journal of Biomedical and Pharmaceutical Sciences*, 4, 1–7.
- Pasquel, F. J., & Umpierrez, G. E. (2014). Hyperosmolar hyperglycemic state: a historic review of the clinical presentation, diagnosis, and treatment. *Diabetes Care*, 37(11), 3124–3131. <https://doi.org/10.2337/dc14-0984>
- Prameswari, O. M., & Widjanarko, S. B. (2014). Uji Efek Ekstrak Air Daun Pandan Wangi Terhadap Penurunan Kadar Glukosa Darah dan Histopatologi Tikus Diabetes Melitus. *Jurnal Pangan Dan Agroindustri*, 2(2), 16–27.
- Punthakee, Z., Goldenberg, R., & Katz, P. (2018). Definition, Classification and Diagnosis of Diabetes, Prediabetes and Metabolic Syndrome. *Canadian Journal of Diabetes*, 42 Suppl 1, S10–S15. <https://doi.org/10.1016/j.cjcd.2017.10.003>
- Rahmzanti, A., Wardhani, M. K., Rahman, A., Studi, P., Kelautan, I., Pertanian, F., Madura, U. T., Timur, J., Studi, P., Industri, T., Madura, U. T., & Timur, J. (2023). Ekstraksi Pada Daun Jeruju *Acanthus ilicifolius*. *Journal Trunojoyo*, 4(2), 67–74.
- Rattus, L., Nangoy, B. N., Queljoe, E. De, & Yudistira, A. (2019). Uji Aktivitas ANTIDIABETES DARI EKSTRAK DAUN SESEWANUA (*Clerodendron squamatum* Vahl.) TERHADAP TIKUS PUTIH JANTAN GALUR WISTAR Angka kejadian Diabetes Mellitus. *Jurnal Pharmacon*, 8(November), 774–780.
- Ravelliani, A., Nisrina, H., Sari, L., Marisah, M., & Riani, R. (2021). Identifikasi dan Isolasi Senyawa Glikosida Saponin dari Beberapa Tanaman di Indonesia. *Jurnal Sosial Sains*, 1, 786–799. <https://doi.org/10.36418/sosains.v1i8.176>
- Retnaningalih, A. P., & Efendi, E. (2015). Perbandingan Efek Air Rebusan Daun

- Salam dan Daun Seledri terhadap Penurunan Kadar LDL Darah Tikus Wistar Model Dislipidemia The Comparison of Bay Leaf and Celery Leaf Infusion Effect on Decreasing LDL Level in Dyslipidemic Wistar Rats Model. *Journal of Agromedicine and Medical Sciences*, 1(1), 21–24.
- Rhee, S. Y., & Kim, Y. S. (2015). Peripheral Arterial Disease in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Diabetes & Metabolism Journal*, 39(4), 283–290. <https://doi.org/10.4093/dmj.2015.39.4.283>
- Sun, H., Saeedi, P., Karuranga, S., Pinkepank, M., Ogurtsova, K., Duncan, B. B., Stein, C., Basit, A., Chan, J. C. N., Mbanya, J. C., Pavkov, M. E., Ramachandaran, A., Wild, S. H., James, S., Herman, W. H., Zhang, P., Bommer, C., Kuo, S., Boyko, E. J., & Magliano, D. J. (2022). IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 183, 109119. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.diabres.2021.109119>
- Widiastuti, Ardiansyah, Nurcahyani, & Silvinia. (2021a). Antidiabetic Potency of Jeruju (*Acanthus ilicifolius* L.) Ethanol Extract and Taurine on Histopathological Response of Mice Kidney (*Mus musculus* L.) Induced by Alloxan. *Journal of Physics: Conference Series*, 1751, 1–9. <https://doi.org/10.1088/1742-6596/1751/1/012052>
- Widiastuti, E. L., Ardiansyah, B. K., Nurcahyani, N., & Silvinia, A. (2021b). Antidiabetic Potency of Jeruju (*Acanthus ilicifolius* L.) Ethanol Extract and Taurine on Histopathological Response of Mice Kidney (*Mus musculus* L.) Induced by Alloxan. *Journal of Physics: Conference Series*, 1751(1), 12052. <https://doi.org/10.1088/1742-6596/1751/1/012052>