



Uji Aktivitas Ekstrak Etanol Biji Pinang (*Areca catechu* L.) Sebagai Antidiabetes Pada Mencit Putih Jantan (*Mus musculus*)

Siti Jamilah¹, Septa Pratama^{1*}, Yuni Andriani¹, Chindiana Khutami¹

¹Program Studi Farmasi, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Adiwangsa Jambi, Jalan Sersan Muslim No. RT24, The Hok, Kecamatan Jambi Selatan, Kota Jambi, Kode Pos (36138), Jambi, Indonesia

*Email Korespondensi: septapratama@unaja.ac.id

INFORMASI ARTIKEL

Riwayat Naskah:

Diajukan: 20 Desember 2024

Direvisi: 13 Januari 2025

Diterima: 20 Februari 2025

Diterbitkan: 28 Februari 2025

E-ISSN: 3025-4175

P-ISSN: 3025-5295

Rekomendasi Sitasi:

Jamilah, S., Pratama, S., Andriani, Y., dan Khutami, C., Uji Aktivitas Ekstrak Etanol Biji Pinang (*Areca catechu* L.) Sebagai Antidiabetes Pada Mencit Putih Jantan (*Mus musculus*). *Journal of Pharmaceutical Science and Clinical Pharmacy*. 2025; 3(1): 9–20.

ABSTRAK

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh perbedaan dosis ekstrak Biji Pinang (*Areca catechu* L.). Sebanyak 25 ekor mencit dibagi menjadi lima kelompok meliputi kontrol negatif (KN), kontrol positif (KP), dosis I (6,3 mg/kg BB), dosis II (12,6 mg/kg BB), dosis III (25,2 mg/kg BB), dengan lima kali pengecekan kadar gula darah. Mencit pada setiap kelompok diinduksi streptozotocin 100 mg/kg BB. Analisis data berat badan, kadar gula darah dan persentase penurunan kadar gula darah menggunakan uji *Analysis of Variance* (ANOVA), dan dilanjutkan dengan Uji *Duncan*. Ekstrak biji pinang berpengaruh signifikan terhadap berat badan pada mencit ($p < 0,05$). Ekstrak biji pinang berpengaruh signifikan terhadap kadar gula darah dan selisih pada mencit ($p < 0,05$). Pemberian ekstrak juga berpengaruh signifikan terhadap persentase penurunan kadar gula darah ($p < 0,05$), hal ini disebabkan biji pinang mengandung senyawa alkaloid dan flavonoid. Pengaruh paling optimal terhadap penurunan kadar gula darah mencit diabetes ditunjukkan oleh pemberian ekstrak daun Biji Pinang dosis III (25,2 mg/kg BB). Dengan demikian, Biji Pinang berpotensi sebagai bahan obat tradisional untuk diabetes melitus.

Kata-kata kunci: alkaloid, biji pinang, diabetes mellitus, flavonoid

ABSTRACT

*This study aims to determine the effect of different doses of areca seed (*Areca catechu* L.) extract. A total of 25 mice were divided into five groups including negative control (KN), positive control (KP), dose I (6,3 mg/kg BW), dose II (12,6 mg/kg BW), dose III (25,2 mg/kg BW), by checking blood sugar levels five times. Mice in each group were induced with 100 mg/kg BW streptozotocin. Data analysis of body weight, blood sugar levels and percentage of decrease in blood sugar levels used the *Analysis of Variance* (ANOVA) test, and continued with the *Duncan Test*. Areca seed extract has a significant effect on body weight in mice ($p < 0.05$). Areca seed extract has a significant effect on blood sugar levels and differences in mice ($p < 0.05$). Giving the extract also had a significant effect on the percentage reduction in blood sugar levels ($p < 0.05$). This means that areca nuts contain alkaloid and flavonoid. The most optimal effect on reducing blood sugar levels in diabetic mice was shown by administering the third dose of Pinang Biji leaf extract (25,2 mg/kg BW). Thus, areca seed have the potential to be used as a traditional medicine for diabetes mellitus.*

Key words: areca nut, alkaloids, diabetes mellitus, flavonoids



This work is licensed under a Creative Commons Attribution-ShareAlike 4.0 International.

1. Pendahuluan

Pada tahun 2021 pasien yang terkena penyakit diabetes mellitus sebanyak 6,7 juta jiwa mengakibatkan kematian (1). Kemudian pada tahun 2022 IDF (*International Diabetes Federation*) menyatakan bahwa terdapat 537 juta orang dewasa diseluruh dunia menderita diabetes, dan diperkirakan akan terus meningkat menjadi 643 juta jiwa pada tahun 2030, dan pada tahun 2045 diperkirakan 784 juta jiwa. Indonesia menduduki peringkat kelima negara diabetes terbanyak dengan 19,5 juta penderita pada tahun 2021 dan diprediksi akan menjadi 28,6 juta pada 2045 (Kemenkes RI). Dinas kesehatan provinsi Jambi tahun 2021 berdasarkan hasil data yang di peroleh bahwasannya masyarakat di provinsi Jambi sebanyak 39,64% menderita diabetes mellitus, hal ini diprediksi akan terus meningkat disetiap tahunnya (2).

Dalam beberapa tahun terakhir, minat terhadap pengobatan diabetes melitus (DM), khususnya pengobatan herbal meningkat karena efek sampingnya yang minim. Senyawa bioaktif pada tanaman yang mempunyai potensi antidiabetes penting dilakukan karena ketersediaan senyawa bioaktif tersebut pada tanaman dapat berbeda-beda tergantung lokasinya (3).

Pinang merupakan salah satu komoditi ekspor unggulan di Provinsi Jambi. Berdasarkan data Badan Pusat Statistik Provinsi Jambi, ekspor nasional komoditas ini mencapai US\$357 juta pada tahun 2021. Provinsi Jambi juga memberikan kontribusi yang signifikan, menyumbang sekitar 40% ekspor negara, atau US\$141 juta. Pada tahun 2021 ekspor pinang jambi meningkat pesat dibandingkan tahun sebelumnya. Tingginya ekspor pinang disebabkan oleh luasnya area perkebunan pinang. Menurut data Dinas Perkebunan Provinsi Jambi tahun 2020, perkebunan pinang tersebar di 2 wilayah yaitu Tanjung Jabung Timur dan Tanjung Jabung Barat. Proporsi luas tanaman pinang di kedua kabupaten tersebut masing-masing sekitar 40% dan 50% (4)

Biji Pinang (*Areca catechu* L.) memiliki sifat hipoglikemik dan secara tradisional digunakan untuk pencegahan dan terapi diabetes. Kandungan kimia biji pinang pada umumnya adalah alkaloid, tanin, flavonoid, triterpenoid, steroid, dan asam lemak, alkaloid merupakan komponen utama biji pinang, yang sebagian besar terdiri dari arecoline, total alkaloid dalam biji pinang (*Areca catechu* L.) 0.3-0,7% dan total arecoline adalah 0,3-0,6% (5). Penelitian sebelumnya mengungkapkan (6) setelah menggunakan infusa biji pinang pada penderita diabetes adanya penurunan kadar gula darah menjadi normal dan luka pada bagian tubuhnya perlahan mengering hal ini disebabkan terdapat kandungan senyawa metanolit sekunder berupa alkaloid yang dapat menurunkan kadar gula darah pada penderita diabetes melitus.

Berdasarkan penjelasan diatas maka dari itu perlu dilakukan penelitian lebih lanjut tentang pemanfaatan ekstrak etanol biji pinang (*Areca catechu* L.) sebagai antidiabetes pada mencit putih jantan (*Mus musculus*). Diharapkan dengan adanya penelitian ini masyarakat dapat mengetahui pemanfaatan biji pinang sebagai obat tradisional terhadap penurunan gula darah khususnya di Kelurahan Talang Babat, Kabupaten Tanjung Jabung Timur, Provinsi Jambi.

2. Metode Penelitian

2.1 Waktu dan Tempat

Penelitian ini akan dimulai pada bulan April-Juni 2024 di Laboratorium Biomedik II Fakultas Kedokteran Universitas Adiwangsa Jambi.

2.2 Alat dan Bahan

Alat yang digunakan adalah aluminium foil, batang pengaduk, beaker gelas, blender, cawan porselen, check strip, corong, glucometer, gelas ukur, hotplate, kertas perkamen, pipet tetes, neraca analitik, kertas saring, rak tabung reaksi, sonde, spatula, spuit injeksi, timbangan hewan uji, tabung reaksi vacuum rotary evaporator. Bahan yang digunakan adalah aquades, etanol 96% (teknis), H₂SO₄, pereaksi mayer, pereaksi dragendorf, serbuk Mg, HCl pekat, FeCl₃ 1 %, NaOH, Na-CMC 0,5%, Na sitrat, pereaksi Lieberman-Buchard, HCl 2N, asam klorida 2N, streptozotocin, sukrosa.

2.3 Prosedur Penelitian

a. Persiapan Sampel

Biji pinang (*Areca catechu* L.) diperoleh dari Kelurahan Talang Babat, Kabupaten Tanjung Jabung Timur, Provinsi Jambi dan telah di determinasi sampel melalui pemeriksaan laboratorium tumbuhan UNPAD dengan nomor sertifikat: No. 19/HB/11/2023. Pengumpulan bahan baku biji pinang (*Areca catechu* L.) yang telah dikeringkan sebanyak 1000 gram, dihaluskan hingga menjadi serbuk simplisa, dilakukan pengayakan 5 dengan mesh 40 dan didapatkan serbuk simplisa halus (Mangalu et al., 2022).

b. Pembuatan Ekstrak

Serbuk simplisia biji pinang sebanyak 1000 gram, dimaserasi menggunakan pelarut etanol 96% (perbandingan 1:5) dengan tiga kali perendeman menggunakan pelarut yang sama pada suhu ruang dalam wadah tertutup (Mangalu et al., 2022). Filtrat disaring menggunakan kertas saring untuk memisahkan filtrat dengan ampas. Filtrat yang didapat diuapkan secara vakum menggunakan penguap putar (*rotary vacuum evaporator*). Ekstrak kental biji pinang ditimbang dan dilakukan perhitungan rendemen ekstrak.

2.4 Skrining Fitokimia

a. Uji Alkaloid

Pengujian dilakukan dengan 3 pereaksi yakni Mayer, Dragendorff, dan Wagner. Diambil 2 ml filtrat, ditetaskan diatas kaca arloji, ditambahkan 4 tetes Pereaksi Mayer, kemudian terbentuk endapan menggumpal putih atau kuning yang larut dalam metanol (positif alkaloid). Uji alkaloid menggunakan Pereaksi Dragendorff dan HCl 2N terbentuk endapan jingga coklat menunjukkan positif alkaloid (Mayasari, 2021). Uji alkaloid menggunakan Pereaksi Wagner terbentuk endapan berwarna coklat menunjukkan positif alkaloid (7).

b. Uji Tanin

Pengujian dilakukan dengan cara diambil 2 ml filtrat, sampel dimasukkan kedalam tabung reaksi dan kemudian dipanaskan \pm 5 menit. Kemudian ditambahkan 4 tetes larutan FeCl₃ 1% kemudian terbentuk warna hijau kehitaman atau biru tua menunjukkan adanya positif tanin (8).

c. Uji Flavonoid

Pengujian dilakukan dengan cara diambil 2 ml filtrat, sampel dimasukkan kedalam tabung reaksi dan kemudian dipanaskan \pm 5 menit. Kemudian ditambahkan 0,1 g logam Mg dan 4 tetes HCl pekat. Terbentuk warna jingga sampai merah menunjukkan adanya positif flavonoid (8).

d. Uji Steroid/ Triterpenoid

Pengujian dilakukan dengan cara diambil 2 ml filtrat, ekstrak yang dilarutkan dalam etanol ditambahkan dengan pereaksi LiebermanBouchard. Terbentuknya cincin kecoklatan atau violet pada perbatasan larutan menunjukkan adanya terpenoid, sedangkan bila muncul cincin biru kehijauan menunjukkan adanya steroid (8).

e. Uji Saponin

Ekstrak sebanyak 0,1gram dimasukkan ke dalam tabung reaksi dan ditambahkan 10 mL aquades. Kemudian dikocok selama 30 detik dan apabila terdapat busa yang bertahan selama 30 detik maka positif mengandung saponin (8).

2.4 Pembuatan Larutan Dan Uji Antidiabetes

Pembuatan suspensi uji ekstrak buah pinang dibuat dengan variasi dosis dilakukan dengan cara menimbang sebanyak 6,3 mg mg/kgBB, 12,6 mg/kgBB, 25,2 mg/kgBB (Musdja et al., 2020). Ekstrak dimasukkan kedalam labu ukur 10 ml ditambahkan sedikit demi sedikit NaCMC 0,5% hingga tanda batas.

a. Pembuatan Larutan Kontrol Negatif

Pembuatan suspensi Na CMC 0,5%. Sebanyak 0,5 gram ditimbang, ditaburkan pada mortar berisi 10 ml air suling yang dipanaskan sedikit demi sedikit sambil diaduk hingga terbentuk massa bening diperoleh, lalu diaduk hingga merata (Tandi et al., 2020).

b. Pembuatan Larutan Kontrol Positif

Tablet Acarbose diberikan sesuai dosis manusia yang dikonversi ke mencit. Dosis Acarbose pada manusia ialah 50 mg faktor konversi 0,0026, dosis yang digunakan 0,13 mg/KgBB. Larutan Acarbose dibuat dengan menimbang tablet Acarbose yang telah digerus setelah itu ditambahkan NaCMC 0,5% sedikit demi sedikit sambil diaduk hingga homogen (Aliah et al., 2021).

c. Pembuatan Larutan Streptozotocin

Dosis streptozotocin yang digunakan pada mencit yaitu 100 mg/kgBB (Husna et al., 2019). Pemberian larutan streptozotocin dilakukan secara intraperitoneal. Streptozotocin yang telah ditimbang dilarutkan dengan buffer sitrat 0,1 M pH 4-4,5 kemudian larutan tersebut disimpan dalam suhu 4° sampai digunakan kembali, volume STZ yang digunakan sebagai penginduksi diambil dari stok tersebut dan disesuaikan dengan berat badan mencit (10).

d. Pembuatan Larutan Sukrosa

Pemberian larutan sukrosa dilakukan secara oral dengan dosis 0,8 g/kgBB. Untuk membuat larutan sukrosa dilakukan dengan cara sukrosa yang telah ditimbang dengan pelarut aquades dan diberikan sebanyak 0,5 ml kepada hewan uji (Sumarmin, 2018).

e. Penyiapan Hewan Uji

Penelitian ini akan menggunakan hewan uji yaitu mencit putih jantan (*Mus musculus*) sebanyak 25 ekor dengan berat badan 20-30 gram. Semua hewan uji harus diaklimatisasi (Hasanah, 2017). Hewan uji dipuaskan 8-12 jam. Adapun pengelompokkan perlakuan dibagi sebagai berikut:

- Kelompok I : Kontrol Negatif (Na-CMC 0,5 %)
- Kelompok II : Kontrol Positif (Acarbose 0,13 mg)
- Kelompok III : Perlakuan I (Ekstrak biji pinang 6,3 mg)
- Kelompok IV : Perlakuan II (Ekstrak biji pinang 12,6 mg)
- Kelompok V : Perlakuan III (Ekstrak biji pinang 25,2 mg)

f. Pengujian Antidiabetes Ekstrak Etanol Biji Pinang

Setelah hewan uji di induksi larutan streptozotocin dan larutan sukrosa, di ukur terlebih dahulu kadar gula darah menggunakan glukometer dan dicatat data tersebut sebagai kadar gula darah sebelum perlakuan, kemudian dilakukan pengujian terhadap ekstrak etanol biji pinang. Setelah diberikan perlakuan, diukur kadar gula darah hewan uji menggunakan glukometer pada hari ke-7, 14, 21, dan dicatat data tersebut sebagai kadar gula darah setelah perlakuan (Suharniyanti et al., 2022).

2.5 Analisis Data

Data hasil penelitian yang diperoleh dianalisis menggunakan uji analisis statistik normalitas deskriptif (*Kolmogorov Smirnov*) untuk menentukan distribusi normal ($p > 0,05$). Dapat dilanjutkan dengan uji Analysis of Variance (ANOVA) dengan syarat data terdistribusi normal dan homogen, tingkat kepercayaan 95% dan nilai ($p < 0,05$) dan dilanjutkan dengan uji *duncan* menggunakan aplikasi SPSS versi 25. Jika hasilnya tidak terdistribusi normal maka dapat dianalisis menggunakan metode uji *Friedman* (11).

3. Hasil dan Pembahasan

a. Determinasi Tanaman

Tujuan determinasi tanaman yaitu untuk mengetahui kebenaran tanaman yang akan diteliti dan menghindari kesalahan dalam pengumpulan bahan serta menghindari tercampurnya tanaman yang akan diteliti dengan tanaman lain (12). Hasil identifikasi tanaman yang dilakukan di Herbarium Jatinangor, Laboratorium Taksonomi Tumbuhan, Jurusan Biologi MIPA-UNPAD, menyatakan bahwa biji pinang yang digunakan dalam proses penelitian ini yaitu dengan nama ilmiah (*Areca catechu* L.) yang termasuk kedalam family *Arecaceae*.

b. Pembuatan Simplisia Dan Ekstrak Biji Pinang

Tujuan simplisia diubah dalam bentuk serbuk adalah agar dapat meningkatkan jumlah senyawa yang dapat tertarik pada saat dilakukan proses ekstraksi. Salah satu pengaruh kelarutan pada suatu zat yaitu ukuran partikel, dimana semakin kecil ukuran partikel dari suatu zat maka akan semakin mudah larut. Serbuk simplisia sebanyak 1000 gram dilakukan ekstraksi dengan metode maserasi menggunakan pelarut etanol

96% dengan perbandingan 1:5. Proses maserasi dilakukan 3x24 jam dan diremaserasi setiap 1x24 jam. Kemudian filtrat dikentalkan menggunakan rotary evaporator dengan suhu 70°.

Metode maserasi ini dipilih karena proses pengerjaan dan peralatannya sederhana, tidak menggunakan pemanasan sehingga dapat mencegah terjadinya penguraian zat aktif yang terkandung dalam sampel akibat pengaruh suhu dan senyawa yang tidak tahan pemanasan (13).

Metode maserasi dilakukan dengan menggunakan pelarut etanol 96% pemilihan pelarut ini didasarkan karena etanol merupakan pelarut universal, bersifat polar, selektif, tidak toksik, mempunyai kemampuan menyari yang baik dan dapat menyari senyawa yang bersifat polar, semi polar dan nonpolar. Selain itu etanol 96% mampu berpenetrasi sampai ke dinding sel sampel dibandingkan dengan etanol yang konsentrasinya lebih rendah dan mudah diuapkan sehingga mudah diperoleh ekstrak etanol yang pekat (14).

1) Perhitungan Rendemen Ekstrak Kental Biji Pinang

Hasil penelitian memiliki nilai rendemen sebesar 20,92% sesuai dengan literatur Farmakope Herbal Indonesia dimana ekstrak yang diperoleh tidak kurang dari 16,5%. Penelitian (15) memperoleh persen rendemen 30% menggunakan metode maserasi dan pelarut 96%. Kemudian penelitian (16) memperoleh persen rendemen 45,61% menggunakan metode maserasi dan pelarut 70%. Berdasarkan perbandingan literatur menurut (Riwanti et al., 2018) etanol 70% merupakan pelarut yang lebih polar dibanding dengan etanol 96% sehingga senyawa metabolit sekunder yang sifatnya polar akan lebih cenderung terlarut lebih banyak dalam etanol 70%.

$$\begin{aligned} \% \text{ rendemen} &= \frac{\text{Bobot Ekstrak (g)}}{\text{Bobot Simplisia Awal (g)}} \times 100\% \\ &= \frac{313,871 \text{ (g)}}{1000 \text{ (g)}} \times 100\% \\ &= 31,38\% \end{aligned}$$

Tabel 1. Hasil Rendemen Ekstrak Kental Biji Pinang

Berat Simplisia	Berat Ekstrak	Rendemen	Persyaratan FHI
1000 gram	313,871 gram	31,38%	Tidak kurang dari 16,5 %

Hasil rendemen menunjukkan bahwa adanya pengaruh rendemen yang didapat terhadap pelarut yang digunakan. Adapun beberapa faktor yang dapat memengaruhi hasil rendemen yaitu faktor pola tanaman dan faktor metode ekstraksi (18).

2) Hasil Skrinig Fitokimia Ekstrak Etanol Biji Pinang

Dalam penelitian ini dilakukan 3 percobaan untuk uji alkaloid yaitu menggunakan reagen Mayer, Dragendorff dan Wagner. Berdasarkan hasil penelitian, uji positif terdapat pada reagen Mayer ditandai dengan adanya endapan kuning, sehingga ketika direaksikan dengan pereaksi mayer, atom nitrogen yang dimiliki alkaloid bereaksi dengan ion logam kalium (K⁺) dalam kalium tetraiodomercurat (II) membentuk kompleks kalium-alkaloid (19). Pada pereaksi Dragendorff ditandai dengan terbentuknya endapan berwarna jingga setelah penambahan reagen, warna jingga tersebut adalah kalium alkaloid. Nitrogen pada uji alkaloid dengan reagen Dragendorff digunakan untuk membentuk ikatan kovalen koordinasi dengan K⁺ yang merupakan ion logam (20). Sedangkan untuk pereaksi Wagner diperoleh warna cokelat muda kekuningan menandakan adanya senyawa alkaloid dalam ekstrak biji buah pinang, hal ini terjadi karena adanya pengikatan ion K⁺ pada pereaksi wagner dan pada nitrogen pada senyawa alkaloid yang terdapat pada sampel sehingga membentuk warna cokelat muda kekuningan (7).

Timbulnya berwarna merah tua menunjukkan adanya senyawa flavonoid. Bubuk magnesium (Mg) menghasilkan garam flavilium dengan mengurangi inti benzopyrone dari flavonoid. Asam klorida (HCl) ditambahkan ke dalam larutan, yang menyebabkan molekul flavonoid terhidrolisis menjadi O-glikosil aglikon. Reduksi garam flavinium kemudian dapat terjadi karena suasana asam yang tercipta, sehingga larutan menjadi merah (21).

Tabel 2. Hasil Skrining Fitokimia Ekstrak Etanol Biji Pinang

Jenis Senyawa	Metode Pengujian	Hasil	Keterangan
Alkaloid	Pereaksi Mayer	+	Endapan berwarna kuning
	Bourchard	+	Endapan berwarna coklat
Flavonoid	Bubuk magnesium + asam klorida pekat	+	Berwarna kemerahan (merah bata)
	Tanin	Pereaksi FeCl ₃ 1%	+
Saponin	10 ml aquadest panas	+	Terdapat/adanya buih
Steroid/Triterpenoid	Pereaksi Liebermann-Bouchard	+	Berwarna kemerahan/cincin kecoklatan

Keterangan : + (positif terdapat adanya senyawa metabolit sekunder)

Ketika ditambahkan FeCl₃ 1% pada uji tanin, dihasilkan berwarna biru tua atau hitam. FeCl₃ akan bereaksi dengan salah satu gugus hidroksil senyawa tanin ketika dimasukkan. Warna yang dihasilkan secara luas digunakan untuk mengidentifikasi zat fenolik, seperti tanin, yakni reagen FeCl₃ (22). Terbentuknya cincin berwarna biru kehijauan menunjukkan hasil positif untuk steroid dengan pereaksi Liebermann-Buchard (asam asetat anhidrat ((CH₃CO)₂O) dan asam sulfat (H₂SO₄), dan cincin berwarna kecoklatan menunjukkan hasil positif untuk terpenoid (23).

Busa yang terbentuk dengan tinggi 1–10 cm pengocokan selama 30 detik menunjukkan adanya busa pada uji saponin. Temuan ini menunjukkan bahwa ekstrak biji pinang mengandung saponin. Hal ini terjadi karena kemampuan glikosida menghasilkan busa dalam air, yang kemudian didegradasi menjadi glukosa dan zat lainnya (7).

c. Hasil Uji Aktivitas Antidiabetes Ekstrak Etanol Biji Pinang

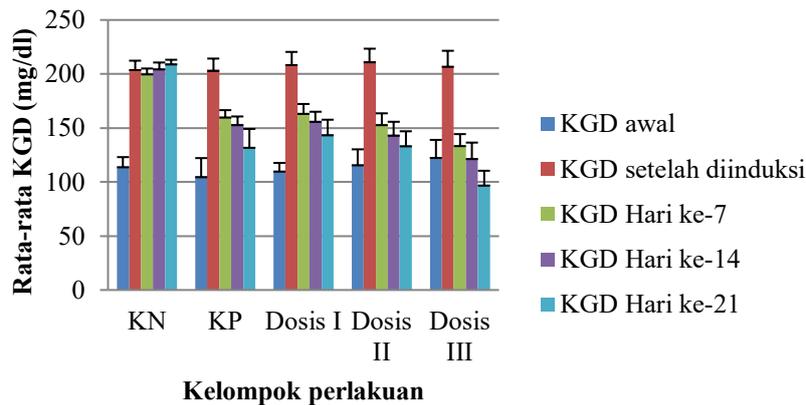
Uji normalitas *Kolmogorov-Smirnov* dan homogenitas rata-rata data glukosa darah mencit menunjukkan data terdistribusi normal dan *varians* homogen ($p > 0,05$). Hasil uji *analysis of variance* (ANOVA) data kadar gula darah awal, setelah diinduksi, hari ke 7, 14 dan 21 terdapat perbedaan signifikan sebesar $p < 0,05$ artinya pemberian ekstrak biji pinang memberikan pengaruh yang nyata pada kadar gula darah mencit. Hasil data tabel diatas pada KGD awal dan setelah induksi tidak terdapat perbedaan yang signifikan. Kemudian hari ke-7,14 dan 21 pada kontrol negatif terdapat perbedaan signifikan pada semua antar kelompok. Kontrol positif, dosis ekstrak 6,3 mg, 12,6 mg tidak terdapat perbedaan secara signifikan. Sedangkan pada dosis 25,2 mg terdapat perbedaan secara signifikan pada semua antar kelompok ($p < 0,05$) yang artinya pemberian ekstrak biji pinang (*Areca catechu* L.) pada dosis 25,2 mg dapat menurunkan kadar gula darah pada mencit diabetes.

Tabel 3. Rata-rata Kadar Gula Darah Pada Mencit

Kelompok Perlakuan	Rata-rata KGD (mg/dl) pada mencit				
	KGD awal	KGD setelah diinduksi	KGD Hari ke-7	KGD Hari ke-14	KGD Hari ke-21
KN	114,6 ^a ±8,43	204,6 ^a ±7,71	200,6 ^d ±4,47	205,2 ^d ±5,42	209,8 ^d ±3,37
KP	105,4 ^a ±16,72	203,8 ^a ±10,46	160,6 ^b ±5,92	153,6 ^c ±7,06	132,6 ^c ±16,51
Dosis I	110,6 ^a ±7,06	209,2 ^a ±11,23	164 ^c ±8,22	156,6 ^c ±8,43	144,2 ^c ±13,45
Dosis II	116,4 ^a ±13,84	211,8 ^a ±11,62	153,6 ^b ±9,97	143,8 ^b ±11,94	134 ^b ±12,95
Dosis III	123,2 ^a ±15,77	207,6 ^a ±13,87	134,2 ^a ±10,13	122,2 ^a ±14,26	97,6 ^a ±12,8

Keterangan: Notasi yang berbeda menunjukkan data signifikan ($p < 0,05$) berdasarkan uji *post hoc* bonferroni. KN (kontrol negatif), KP (kontrol positif/acarbose 50 mg), (dosis I (6,3 mg/kgBB), dosis II (12,6 mg/kgBB), dosis III (25,2 mg/kgBB).

Faktor naik turunnya kadar gula darah pada kontrol negatif disebabkan oleh dua faktor yaitu faktor internal dan eksternal, dimana faktor internal seperti tingkat kesehatan dan tingkat kesetresan mencit itu sendiri. Sedangkan faktor eksternal berpengaruh dilihat dari asupan makanan, kondisi kandang, suhu, yang dapat mempengaruhi naik turunnya glukosa darah selain itu, waktu pengukuran



Gambar 1. Grafik Hasil Kadar Gula Darah Pada Mencit

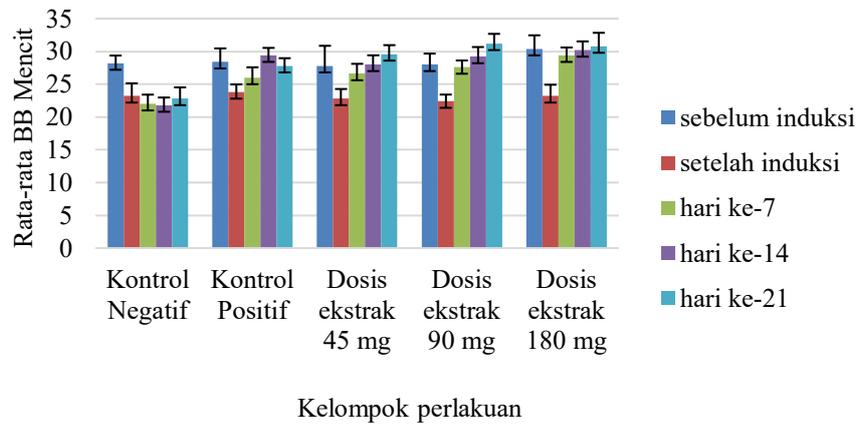
Diabetes mellitus berkaitan dengan faktor risiko yang tidak dapat diubah, faktor risiko yang dapat diubah salah satunya seperti obesitas (kegemukan) sehingga sewaktu-waktu dapat berubah baik mengalami kenaikan maupun penurunan. Tanda dan gejala diabetes mellitus yang sering terjadi seperti polifagia (mudah lapar), poliuria (sering buang air kecil), dan polidipsia (sering haus) (24). Pada penelitian ini berat badan mencit dari sebelum induksi sampai hari ke 21 mengalami perubahan berat badan disetiap kelompok perlakuan, perubahan ini terjadi disebabkan karena setiap perlakuan diberikan obat dan dosis ekstrak yang berbeda-beda.

Tabel 4. Rata-rata Berat Badan Mencit (Gram)

Kelompok Perlakuan	Rata-rata BB Mencit (gram)				
	sebelum induksi	setelah induksi	hari ke-7	hari ke-14	hari ke-21
KN	28,2 ^a ± 1,17	23,2 ^a ± 1,94	22 ^a ± 1,41	21,8 ^a ± 1,17	22,8 ^a ± 1,72
KP	28,4 ^a ± 2,06	23,8 ^a ± 1,17	26 ^b ± 1,58	29,4 ^b ± 1,14	27,8 ^b ± 1,17
Dosis I	27,8 ^a ± 3,06	22,8 ^a ± 1,47	26,6 ^b ± 1,51	28 ^b ± 1,41	29,6 ^b ± 1,36
Dosis II	28 ^a ± 1,67	22,4 ^a ± 1,02	27,6 ^b ± 1,02	29,2 ^c ± 1,47	31,2 ^b ± 1,33
Dosis III	30,4 ^a ± 2,06	23,8 ^a ± 1,72	29,4 ^b ± 1,20	30,2 ^{bc} ± 1,33	30,8 ^b ± 2,04

Keterangan: Notasi yang berbeda menunjukkan data signifikan ($p < 0,05$) berdasarkan uji *Duncan*. KN (kontrol negatif), KP (kontrol positif/acarbose 50 mg), dosis I (6,3 mg/kgBB), dosis II (12,6 mg/kgBB), dosis III (25,2 mg/kgBB).

Hasil penelitian berat badan dapat dilihat pada tabel di atas menunjukkan bahwa rata-rata berat badan sebelum diinduksi pada kelompok kontrol negatif, kontrol positif, dosis I, II dan III berat badan mencit masih dikatakan normal, setelah dilakukan induksi terjadinya penurunan berat badan hal ini disebabkan karena mencit tidak mampu menggunakan glukosa sebagai sumber energi, selain itu penurunan berat badan dapat terjadi karena faktor lingkungan yang disebabkan oleh pengaruh injeksi STZ. Kondisi ini STZ (*Streptozotocin*) dapat merusak sel β pankreas penghasil hormon insulin, proses beta oksidasi menggerakkan dan menghancurkan lemak dalam jaringan menghasilkan energi (25). Hal ini sejalan dengan penelitian dengan penelitian (26). STZ dikenal sebagai sitotoksin spesifik sel beta pankreas, yang merupakan analog glukosa yang secara selektif diakumulasi dalam sel beta pankreas melalui GLUT 2 di membran plasma. Kemudian menurut (27). Penderita diabetes mellitus memiliki kadar glukosa dalam darah yang tinggi, akan tetapi sel tidak dapat memanfaatkan glukosa dalam darah sehingga untuk mempertahankan kehidupannya untuk sumber tenaga diambil dari otot ataupun hati melalui proses glukoneogenesis sehingga keadaan ini yang menyebabkan berat badan menurun.



Gambar 2. Grafik Berat Badan Pada Mencit

Pada kontrol negatif berat badan mencit mengalami penurunan. Hal ini terjadi disebabkan karena sistem metabolisme sel tubuh mulai terganggu yang mengakibatkan peningkatan kadar gula darah, sehingga berefek pada penurunan berat badan. Kekurangan insulin menyebabkan glukosa tidak bisa masuk kedalam sel sehingga kebutuhan energi untuk tubuh diperoleh dari hasil lipolisis, glikogenolisis dan gluconeogenesis. Lemak dan protein diberbagai jaringan dimobilisasi dan didegradasi melalui proses beta oksidasi untuk menghasilkan energi. Kehilangan lemak dan protein menyebabkan bobot badan menurun (28).

Kemudian pada hari ke 7,14 pemberian kontrol positif berat badan mencit mengalami kenaikan. Disamping itu ada beberapa faktor yang mempengaruhi berat badan mencit bertambah pada pemberian kontrol positif yakni asupan makanan, kondisi kandang, suhu, yang dapat mempengaruhi naik turunnya berat badan mencit (29). Selanjutnya pada hari ke 21 berat badan mencit menurun. Hal ini disebabkan karena acarbose merupakan salah satu agen obat antidiabetes golongan penghambat alfa glukosidase obat ini bekerja acarbose bekerja dengan cara menunda absorpsi glukosa di dalam usus sehingga dapat mencegah kenaikan level gula darah (Dalsgaard, 2021). Selain itu, acarbose memiliki efek penurunan glukosa darah melalui mekanisme peningkatan pelepasan hormon GLP-1 ke dalam sirkulasi darah dan efek hormone tersebut mempengaruhi nafsu makan dan pengeluaran energi (30).

Tabel 5 Rata-rata Selisih dan Persentase % Penurunan KGD Pada Mencit

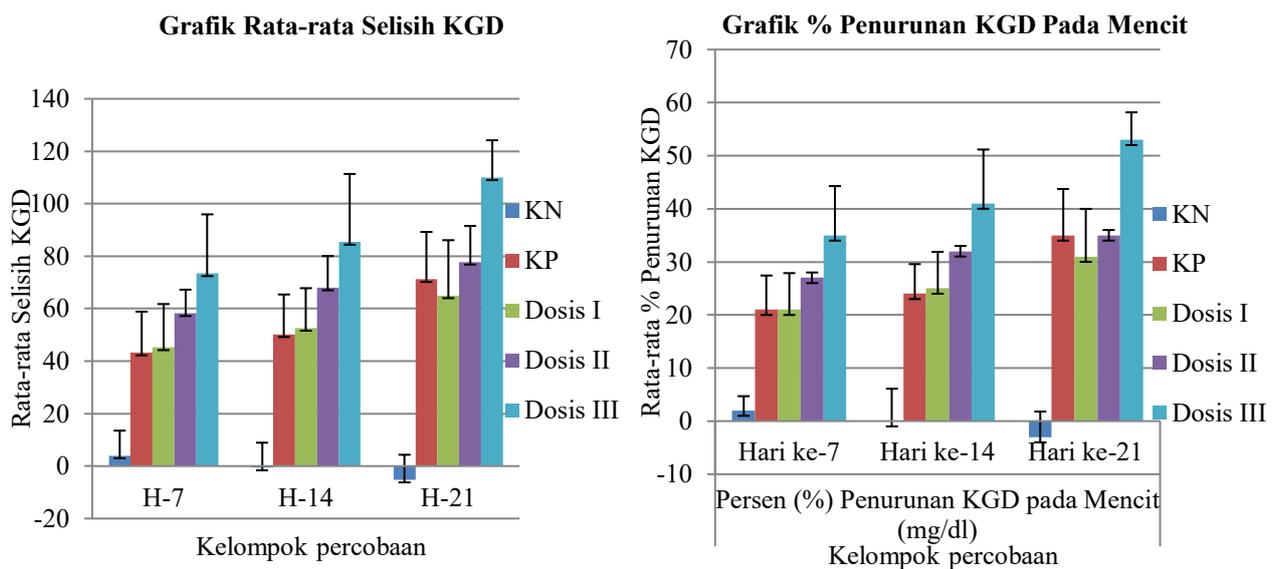
Kelompok percobaan	Rata-rata Selisih KGD Mencit (mg/dl)		
	H-7	H-14	H-21
KN	4 ^a ± 5,06	-0,6 ^a ±12,58	-5,2 ^a ±9,52
KP	43,2 ^b ± 15,67	50,2 ^b ± 15,21	71,2 ^b ± 18,05
Dosis I	45,2 ^b ± 16,56	52,6 ^b ± 15,21	65 ^b ± 21,11
Dosis II	58,2 ^{bc} ± 9,04	68 ^{bc} ± 12,06	77,8 ^{bc} ± 13,75
Dosis III	73,4 ^c ± 22,55	85,4 ^c ± 25,95	110 ^c ± 14,20

Kelompok perlakuan	Persen (%) Penurunan KGD pada Mencit (mg/dl)		
	Hari ke-7	Hari ke-14	Hari ke-21
KN	2 ^a ± 2,7	0 ^a ± 6,1	3 ^a ± 4,8
KP	21 ^b ± 6,43	24 ^b ± 5,58	35 ^b ± 8,73
Dosis I	21 ^b ± 6,88	25 ^b ± 6,89	31 ^b ± 8,98
Dosis II	27 ^{bc} ± 3,65	32 ^{bc} ± 5,02	35 ^b ± 5,78
Dosis III	35 ^c ± 9,28	41 ^c ± 10,17	53 ^c ± 5,17

Keterangan: Notasi yang berbeda menunjukkan data signifikan ($p < 0,05$) berdasarkan uji *Duncan*. KN (kontrol negatif), KP (kontrol positif/acarbose 50 mg), dosis I (6,3 mg/kgBB), dosis II (12,6 mg/kgBB), dosis III (25,2 mg/kgBB).

Pada pemberian ekstrak dengan dosis 6,3 mg, 12,6 mg, 25,2 mg berat badan mencit sedikit mengalami peningkatan. Hal ini diduga karena efek dari ekstrak biji pinang dalam merangsang produksi insulin dan meningkatkan pengambilan glukosa oleh sel adipositas. Kandungan ekstrak biji pinang yaitu alkaloid dan flavonoid serta terdapat antioksidan yang mampu mengurangi kadar glukosa darah dengan mengaktifkan sel β pankreas untuk membuat insulin, menjaga insulin tetap normal dan sel menerima cukup energi. Hal ini glukosa dapat disimpan dengan baik dalam otot dan hati, kemudian dapat meningkatkan berat badan pada mencit (27).

Hasil uji normalitas dan homogenitas rata-rata data berat badan mencit menunjukkan data terdistribusi normal dan *varians* homogen ($p > 0,05$). Hasil uji *analysis of variance* (ANOVA) data Berat Badan menunjukkan terdapat perbedaan signifikan sebesar $p < 0,05$. Dilanjutkan dengan uji *duncan* pada kelompok sebelum diinduksi, dan setelah diinduksi tidak terdapat perbedaan yang signifikan pada semua antar kelompok percobaan. Pada hari ke-7, 14 dan 21 terdapat perbedaan secara signifikan pada kelompok kontrol negatif yang artinya pemberian ekstrak biji pinang (*Areca catechu* L.) dapat mempengaruhi berat badan mencit putih jantan (*Mus musculus*).



Gambar3. Rata-rata Selisih KGD pada Mencit

Pada persentase selisih rerata kadar glukosa darah pada hari ke-7 sampai 21 seperti yang ditampilkan pada tabel diatas menunjukkan bahwa pada dosis ekstrak 25,2 mengalami penurunan tertinggi yaitu sebesar 53% pada hari ke-21. Uji normalitas dan homogenitas pada persentase penurunan kadar gula darah data terdistribusi normal dan homogen. Hasil analisis ANOVA terdapat perbedaan yang signifikan yaitu $p < 0,05$. Kemudian dilakukan Uji *duncan* untuk mengetahui kelompok mana saja yang memiliki perbedaan bermakna. Pada hasil diatas menunjukkan pada kontrol positif, dosis ekstrak 45 mg memiliki perbedaan bermakna pada dosis ekstrak 25,2 mg. Sedangkan pada dosis ekstrak 6,3 mg dan 12,6 mg tidak terdapat perbedaan yang signifikan.

Berdasarkan hasil penelitian yang diperoleh pada kontrol negatif yaitu kelompok percobaan yang diinduksi Streptozotocin dan diberi Na-CMC 0,5% kadar gula darah tidak menurun. Karena streptozotocin memiliki mekanisme kerja dengan memasuki sel β melalui transporter glukosa (GLUT 2) dan menyebabkan alkilasi DNA (31). Ketika terjadi kerusakan pada sel β pankreas yang diinduksi streptozotocin kemudian tidak diberikan terapi maka akan terus terjadi kerusakan dan peningkatan kadar gula darah (32).

Kadar glukosa darah pada kontrol positif (acarbose 50 mg/KgBB) mengalami penurunan secara signifikan. Hal ini acarbose merupakan golongan penghambat alfa-glukosidase, obat ini bekerja dengan menghambat kerja enzim alfa-glukosidase di saluran pencernaan sehingga menghambat absorpsi glukosa dalam usus halus (33). Acarbose ditemukan dapat berfungsi sebagai pelindung untuk mengurangi kerusakan endotel yang disebabkan oleh hiperglikemia dengan demikian membantu meningkatkan sekresi insulin. Agen

hipoglikemik lainnya, seperti biguanida, inhibitor dipep-tidyl peptidase 4 (DPP-4), dan thiazolidinediones (TZDs), menemukan bahwa pemberian acarbose dapat menurunkan kadar gula darah secara signifikan (34).

Hasil pengukuran kadar gula darah pada pemberian ekstrak 6,3 mg, dan 12,6 mg, mengalami penurunan yang hampir sama dengan kontrol positif (acarbose 50 mg) sehingga dapat dikatakan bahwa ekstrak etanol biji pinang berpotensi menurunkan kadar gula darah, pada ekstrak dengan dosis 25,2 mg mengalami penurunan kadar gula darah yang signifikan dibandingkan dengan kontrol positif maupun dosis 6,3 mg dan 12,6 mg. Berdasarkan hasil skrining fitokimia diketahui bahwa ekstrak etanol biji pinang mengandung senyawa alkaloid, flavonoid, tanin, saponin, steroid/triterpenoid. Senyawa yang berpotensi sebagai antidiabetes yaitu alkaloid dan flavonoid.

Alkaloid merupakan komponen utama yang terdapat pada biji pinang khususnya pada senyawa arecolin, yaitu mampu mengaktifkan 5-adenosine monophosphate-activated protein kinase (AMPK) di hati yang secara signifikan dapat menurunkan gen glukoneogenik dan lipogenik, yang berfungsi meningkatkan sensitivitas insulin dan menurunkan kadar glukosa darah (35–37). Alkaloid juga memiliki aktivitas dalam menghambat DPP-4, enzim pencernaan, meningkatkan penyerapan glukosa, serta menghambat produk akhir glikasi lanjut (AGEs) dan aktivitas antioksidan (Adhikari, 2021). Dengan demikian, jika DPP-4 dihambat oleh alkaloid maka akan mengubah glukagon-like peptida-1 (GLP-1) menjadi metabolitnya yang berperan dalam merangsang pelepasan insulin dan meningkatkan sensitivitas insulin sehingga berdampak pada pengaturan kadar glukosa darah (37). Hal ini sejalan dengan penelitian Amudhan et al 2012 terdapat empat alkaloid utama yang diisolasi dari pinang adalah *arecolin* (7,5 mg/kg), *arecaidine* (1,5 mg/kg), *guvacoline* (2,0 mg/kg) dan *guvacine* (2,9 mg/kg).

Alkaloid mempunyai kemampuan untuk meregenerasi sel β pankreas, menurunkan glukosa darah, dan meningkatkan sekresi insulin melalui mekanisme dengan merangsang sintesis glikogen, mekanisme transpor glukosa di usus, dan menghambat sintesis glukosa dengan menghambat glukosa 6-fosfatase dan fruktosa (38). Selain itu, alkaloid bekerja dengan cara menghambat atau menginduksi glukosa transporter-4 (GLUT-4), glukokinase, asetil-KoA. Pada sel otot dan jaringan adiposa, insulin merangsang pengantaran GLUT-4 dari lokasi intraseluler ke permukaan sel, dimana GLUT-4 memfasilitasi penurunan kadar glukosa plasma, sehingga pemberian alkaloid ini akan mempengaruhi GLUT-4 yang selanjutnya membantu menurunkan kadar glukosa darah (36).

Selain alkaloid terdapat senyawa flavonoid yang berpotensi mampu mendegradasi sel β pankreas yang rusak serta mampu meningkatkan sekresi dan sensitivitas insulin, meningkatkan kinerja reseptor insulin, homeostasis glukosa, dan penggunaan glukosa pada jaringan perifer. Flavonoid juga dapat menghambat penyerapan glukosa melalui glucose transporter-2 (GLUT-2) pada mukosa usus sehingga dapat menurunkan penyerapan glukosa. Epigallocatechin 3-gallate salah satu jenis flavonoid, mampu menghambat fosfodiesterase yang mengakibatkan peningkatan cyclic adenosine monophosphate (cAMP) pada sel β pankreas, flavonoid mempunyai aktivitas antidiabetes seperti homeostasis glukosa, meningkatkan sekresi dan sensitivitas insulin, pemanfaatan glukosa di jaringan perifer, dan menghambat penyerapan glukosa di usus (39). Homeostasis glukosa diatur oleh jalur pensinyalan cAMP/PKA pada berbagai tingkatan, termasuk pelepasan insulin dan glukagon, penyerapan glukosa, sintesis glikogen. Jadi, dapat disimpulkan bahwa flavonoid juga dapat mendegradasi sel β pankreas yang rusak selain mampu mengatur kadar glukosa darah melalui GLUT-2 dan cAMP (40). Penelitian sejalan menurut Amudhan et al 2012 Pinang mengandung senyawa biokimia utama seperti polifenol (20%), lemak (15%), pati (20%) 3 Polifenol, sebagian besar flavonol, meliputi sekitar 10 persen (+) katekin, 2,5 persen epikatekin, 12 persen (+) leucosianidin, sisanya merupakan flavonoid kompleks dengan berbagai tingkat polimerisasi 4. Serangkaian prosianidin dimerik, trimerik, dan tetramerik telah diisolasi dari biji Pinang, dapat disimpulkan biji pinang banyak mengandung senyawa flavonoid.

4. Kesimpulan

Pengaruh pemberian ekstrak biji pinang (*Areca catechu* L.) dengan dosis yang berbeda secara signifikan terhadap kadar glukosa darah mencit dengan nilai ($p < 0,05$). Pemberian ekstrak juga berpengaruh signifikan terhadap persentase penurunan kadar gula darah ($p < 0,05$). Perlakuan yang memberikan pengaruh paling optimal terhadap penurunan dan persentase kadar glukosa darah ditunjukkan oleh pemberian ekstrak biji

pinang dengan dosis 25,2 mg/kg BB. Dengan demikian Biji Pinang (*Areca catechu* L.) dapat berpotensi sebagai bahan obat tradisional untuk penyakit diabetes melitus.

Ucapan Terima Kasih

Penelitian ini dapat berjalan dengan baik berkat bantuan dari berbagai pihak. Pertama Terimakasih kepada BELMAWA RISTEKDIKTI yang telah mendanai Penelitian yang telah dilakukan melalui skema hibah PKM 8 Bidang tahun 2024. Kemudian kepada Universitas Adiwangsa Jambi kami ucapkan terimakasih atas dukungan dan keleluasaan menggunakan fasilitas kampus guna menyelesaikan penelitian ini. Tak lupa pula kepada dosen pembimbing yang telah menyediakan waktu untuk membimbing dan mengarahkan hingga selesainya penelitian ini.

Daftar Pustaka

1. IDF A diabetes. Internasional Diabetes Federation. 10th ed. Al EJB et al 2021, editor. 2021.
2. MHD. Darwis Rambe, SKM. M. Profil Kesehatan Provinsi Jambi Tahun 2021. Rosmita A, editor. Jambi; 2022. 194 p.
3. Suryowati T, Siagian FE, Maheswari H, Diani YH, Kusuma RA. Bioactive compounds, antidiabetic and antimicrobial potential of pinang seeds extract (*Areca catechu* L.) Division Physiology, School of Veterinary Medicine and Biomedical Sciences, Institut Pertanian Medical Student, Faculty of Medicine, Universita. 2023;8(2).
4. Jambi BP. 2021. Badan Pusat Statistik Provinsi Jambi. Available from: <https://jambi.bps.go.id/news/2022/08/11/244/pinang-jambi-go-internasional.html>
5. Xiao Y, Yang Y, Yong J and LC. Chemical Components and Biological Activities of *Areca*. 2019;3:1–4.
6. Putrimarlin I, Hasanuddin H, Safrida S, Wardiah W. Utilization of Plant as A Drug for Diabetes Mellitus By The Community Of Beutong District, Nagan Raya Regency. 2022;14(2):180–90.
7. Chadijah S, Ningsih S, Zahra U, Adawiah SR, Novianty I. Ekstraksi dan Uji Stabilitas Zat Warna Alami dari Biji Buah Pinang (*Areca catechu* L.) sebagai Bahan Pengganti Pewarna Sintetik pada Produk Minuman. KOVALEN: Jurnal Riset Kimia. 2021;7(2):137–45.
8. Telaumbanua R, Mayasari U. Uji Aktivitas Antibakteri Ekstrak Etanol Biji Pinang (*Arecae Semen*) Terhadap Pertumbuhan Bakteri *Escherichia Coli*, *Shigella Dysentriac*, Dan *Salmonella Typhi*. KLOOROFIL: Jurnal Ilmu Biologi dan Terapan. 2021;5(2):117.
9. Husna F, Suyatna FD, Arozal W, Purwaningsih EH. Model Hewan Coba pada Penelitian Diabetes. *Pharmaceutical Sciences and Research*. 2019;6(3):131–41.
10. Kamli-Salino SEJ, Brown PAJ, Haschler TN, Liang L, Feliars D, Wilson HM, et al. Induction of experimental diabetes and diabetic nephropathy using anomer-equilibrated streptozotocin in male C57Bl/6J mice. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2023;650:109–16.
11. Palupi R, Prasetya AE. Pengaruh Implementasi Content Management System Terhadap Kecepatan Kinerja Menggunakan One Way Anova. *Jurnal Ilmiah Informatika*. 2022;10(01):74–9.
12. Happy M, Klau C, Hesturini RJ. Pengaruh Pemberian Ekstrak Etanol Daun Dandang Gendis (*Clinacanthus nutans* (Burm F.) Lindau) Terhadap Daya Analgesik Dan Gambaran Makroskopis Lambung Mencit. *Jurnal Farmasi & Sains Indonesia*. 2021;4(1):6–12.
13. Wendersteyt NV, Wewengkang DS, Abdullah SS. Uji Aktivitas Antimikroba Dari Ekstrak Dan Fraksi Ascidian *Herdmania momus* Dari Perairan Pulau Bangka Likupang Terhadap Pertumbuhan Mikroba *Staphylococcus aureus*, *Salmonella typhimurium* DAN *Candida albicans*. *Pharmac*. 2021;10(1):706.
14. Qonitah F, Ariastuti R, Pratiwi M, Wuri NA. Skrinning Fitokimia Ekstrak Etanol Daun Jeruk Purut (*Citrus hystrix*) Dari Kabupaten Klaten. *Gema*. 2022;34(01):47–51.
15. I Gede Ananta Wiguna, Putu Sanna Yustiantara. Potensi Krim Biji Pinang (*Areca catechu* L.) sebagai Antibakteri Penyebab Jerawat. *Prosiding Workshop dan Seminar Nasional Farmasi*. 2023;2:569–79.
16. Sambur MMD, Nitti F, Kimia PS, Sains F, Nusa U, Kupang C. Article Received: 15 December 2022 Article Accepted: 30 December 2022. 2022;4(2):66–77.
17. Riwanti P, Izazih F, Amaliyah A. Pengaruh Perbedaan Konsentrasi Etanol pada Kadar Flavonoid Total Ekstrak Etanol 50,70 dan 96% *Sargassum polycystum* dari Madura. *Journal of Pharmaceutical-care Anwar Medika*. 2018;2(2):35–48.

18. Tranggono, Firnanda LA, Nurfiyanti WP, Zahara FA, Angelina V, Nagara NP. Faktor – Faktor Yang Mempengaruhi Rendemen Tebu Yang Masih Belum Memenuhi Kebutuhan Gula Nasional. *AZZAHRA: Scientific Journal of Social Humanities*. 2023;1(1):63–72.
19. Fatmawati S, Sjahid LR, Utami NM, Kartini K. Total Phenolic, Total Flavonoid Content and in vitro Sun Protection Factor test of Arabica Coffee Leaves Extract (*Coffea arabica* L). *Journal of Science and Technology Research for Pharmacy*. 2022;1(2):57–66.
20. Syahnita R. No 主観的健康感を中心とした在宅高齢者における健康関連指標に関する共分散構造分析Title. Modul Biokimia Materi Metabolisme Lemak, Daur Asam Sitrat, Fosforilasi Oksidatif Dan Jalur Pentosa Fosfat. 2021;1(2):6.
21. Supriadin A, Juliani H, Tanyela N. Isolation flavonoid compound chrysoeriol from ethyl acetate extract of zaitun leaves (*Olea europaea*). *Journal of Physics: Conference Series*. 2021;1869(1).
22. Sabdoningrum EK, Hidanah S, Chusniati S, Soeharsono. Characterization and Phytochemical Screening of Meniran (*Phyllanthus niruri* Linn) Extract's Nanoparticles Used Ball Mill Method. *Pharmacognosy Journal*. 2021;13(6):1568–72.
23. Rustiani E, Agustina R, Andini S. Formulation and Pharmaceutical Quality Evaluation of Tablets Containing Extract of *Cinnamomum burmannii* BARK and *Colocasia esculenta* (L) Schott Leaves. *Jurnal Mandala Pharmacon Indonesia*. 2023;9(1):27–34.
25. Rudini Mahmud, Wulansari Sri Mugi, Kuswanto Eko, Indarto. Efektivitas Antidiabetes Ekstrak Etanol Rimpang Pacing (2022). *Organism*. 2022;1(1):35–48.
26. Azhar R, Romdhoni MF, Karita D, Bahar Y. Pengaruh Ekstrak Etanol Daun Kersen (*Muntingia calabura* L.) terhadap Peningkatan Kadar Insulin Tikus Putih Model Diabetes Melitus Tipe 2 setelah Induksi STZ-NA. *Muhammadiyah Journal of Geriatric*. 2022;3(2):46.
27. Ukratalo AM, Kakisina P, Mailoa MN. The Effect of *Eucheuma cottonii* Extract on Body Weight and Blood Sugar Levels of Mouse (*Mus musculus*) Diabetes Mellitus Type 1. *Jurnal Biologi Tropis*. 2023;23(3):554–63.
28. Pay C, Wael S, Program A, Pendidikan S, Pattimura U, Studi P, et al. 1, 2, 3 1. 2022;9(November):89–99.
29. Ernawaty SD. Literatur Review: Pengaruh Pemberian Minuman Ringan Kemasan Terhadap Kadar Glukosa Darah Mencit. 2016;1–23.
30. Hasan H, Nurrohwindita Djuwarno E, Muhammad Fajri Lamusu dan. Penapisan Fitokimia dan Uji Efek Antidiabetes Fraksi Kloroform Biji Buah Matoa (*Pometia pinnata*) Pada Mencit (*Mus musculus*). *JambJChem*. 2023;5(1):53–65.
31. Mutia M sari. Model Hewan Coba Diabetes. 2022.
32. Rais N, Ved A, Ahmad R, Parveen K, Gautam GK, Bari DG, et al. Model of Streptozotocin-nicotinamide Induced Type 2 Diabetes: a Comparative Review. *Current Diabetes Reviews*. 2021;18(8).
33. PERKENI 2021. Pedoman Pengelolaan Dan Pencegahan Diabetes Melitus Tipe 2 Di Indonesia 2021. 1st ed. PB PERKENI; 2021. 39 p.
34. Han X, Deng Y, Yu J, Sun Y, Ren G, Cai J, et al. Acarbose Accelerates Wound Healing via Akt/eNOS Signaling in db/db Mice. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2017;2017.
35. Ardalani H, Hejazi Amiri F, Hadipanah A, Kongstad KT. Potential antidiabetic phytochemicals in plant roots: a review of in vivo studies. *J Diabetes Metab Disord*. 2021;20(2):1837–54.
36. Azzahra A, Farhani N, Syahfitri W, Pasaribu SF. Potensi Kandungan Flavonoid Dalam Kayu Bajakah Sebagai Antidiabetes. *Jurnal Pendidikan Tambusai*. 2022;6(2):14345–50.
37. Mulatsari E, Mumpuni E, Ramadhan I. Skrining Virtual dan Elusidasi Moda Ikatan Senyawa dalam Bawang Putih (*Allium sativum* L.) sebagai Penghambat Reseptor Advanced Glycation End Products (Screening Virtual and Binding Mode Elucidation of Compounds in Garlic (*Allium sativum* L.) as an Inh. 2019;17(2):210–7.
38. Chandra Mohan S, Jain N, Sumathi S. Mechanisms of Action of Flavonoids in the Management of Diabetes mellitus. *Journal of Drug Delivery and Therapeutics*. 2021;11(5-S):194–202.
39. Hussain T, Tan B, Murtaza G, Liu G, Rahu N, Saleem Kalhor M, et al. Flavonoids and type 2 diabetes: Evidence of efficacy in clinical and animal studies and delivery strategies to enhance their therapeutic efficacy. *Pharmacological Research*. 2020;152(June).
40. Ridho FM. Mechanism of Alkaloids and Flavonoids in Bajakah (*Uncaria nervosa* Elmer) as Antidiabetic Agents. 2023;3(1):9–16.