
REVIEW METODE UJI AKTIVITAS ANTIDIABETIK DARI EKSTRAK TANAMAN ALAM SECARA *IN VIVO* DAN *IN VITRO*

Oleh

Muhammad Arif Akbar¹, Muhammad Zairullah², Laila Sonia Agustina³, Fitria Noor Hafifah⁴, Sindy Maulida⁵, Muhammad Faqih Madhani⁶, Muhammad Lukmannul Hakim⁷, Hendri Anugrah Wibowo⁸

^{1,2,3,4,5,6,7,8}Universitas Muhammadiyah Banjarmasin, Barito Kuala, Kalimantan Selatan

E-mail: ¹arif.akbar0705@gmail.com, ²rramli908@gmail.com

Article History:

Received: 15-06-2025

Revised: 25-06-2025

Accepted: 18-07-2025

Keywords:

Antidiabetik, Uji In vitro, Uji In vivo, Ekstrak Tanaman Obat, *Syzygium polyanthum*, *Carica papaya*

Abstract: *Diabetes melitus merupakan penyakit metabolik kronis yang prevalensinya terus meningkat secara global dan nasional, serta berdampak signifikan terhadap aspek kesehatan dan ekonomi. Keterbatasan terapi konvensional, seperti efek samping jangka panjang dan tingginya biaya pengobatan, mendorong pengembangan alternatif terapi yang lebih aman dan terjangkau berbasis bahan alam. Artikel ini menyajikan kajian pustaka sistematis mengenai metode uji aktivitas antidiabetik secara in vitro dan in vivo terhadap ekstrak tanaman *Syzygium polyanthum* (daun salam) dan *Carica papaya* (daun pepaya). Metode kajian dilakukan melalui telaah literatur dari jurnal ilmiah terindeks dan dokumen relevan lainnya. Uji in vitro mencakup penghambatan enzim α -glukosidase dan α -amilase sebagai indikator awal aktivitas hipoglikemik, sedangkan uji in vivo menggunakan model hewan yang diinduksi streptozotisin atau aloksan untuk mengevaluasi parameter biologis secara sistemik. Hasil telaah menunjukkan bahwa kedua tanaman mengandung senyawa bioaktif seperti flavonoid, tanin, dan alkaloid yang berkontribusi terhadap penurunan kadar glukosa darah, peningkatan ekspresi protein IRS-1/Akt, serta perbaikan profil lipid. Sinergisme antarsenyawa dalam ekstrak turut memperkuat efek farmakologis. Kesimpulannya, integrasi pendekatan in vitro dan in vivo penting untuk memperoleh validasi ilmiah yang komprehensif dalam pengembangan fitofarmaka antidiabetik berbasis tanaman lokal.*

PENDAHULUAN

Diabetes melitus (DM) merupakan penyakit metabolik kronis yang ditandai dengan meningkatnya kadar glukosa darah akibat gangguan sekresi insulin, resistensi insulin, atau kombinasi keduanya. DM tidak hanya menimbulkan komplikasi jangka panjang seperti penyakit kardiovaskular, nefropati, dan retinopati, tetapi juga memberikan beban ekonomi yang signifikan secara global (Azizah et al. 2022). *International Diabetes Federation* (IDF) pada tahun 2019 mencatat terdapat 463 juta penderita DM di dunia dan diperkirakan

meningkat menjadi 578 juta pada tahun 2030. Di Indonesia, prevalensi DM berdasarkan Riskesdas 2018 tercatat sebesar 2% pada usia di atas 15 tahun, dengan prevalensi tertinggi pada kelompok usia 55–64 tahun sebesar 6,3%.

Keterbatasan terapi konvensional DM seperti efek samping gastrointestinal, resistensi terhadap obat, serta biaya tinggi mendorong pencarian alternatif terapi yang lebih aman dan terjangkau, salah satunya melalui pemanfaatan tanaman obat tradisional. Indonesia dikenal sebagai negara megabiodiversitas dengan potensi besar dalam pengembangan fitofarmaka berbasis bahan alam. Salah satu tanaman yang telah lama digunakan secara empiris sebagai antidiabetik adalah *Syzygium polyanthum* (daun salam). Studi oleh Widyawati et al, (2021)(Widyawati et al. 2015) menunjukkan bahwa ekstrak metanolik daun salam secara signifikan menurunkan kadar glukosa darah pada tikus diabetes yang diinduksi streptozotisin. Selain itu, juga melaporkan penurunan signifikan kadar produk akhir glikasi lanjutan (AGEs) setelah pemberian ekstrak daun salam pada tikus diabetes yang diinduksi aloksan.

Tanaman lain yang juga menunjukkan potensi antidiabetik adalah *Carica papaya* (pepaya). Ekstrak daun pepaya mengandung senyawa aktif seperti flavonoid, saponin, tanin, alkaloid, dan triterpenoid yang telah terbukti memberikan efek hipoglikemik dalam berbagai model uji(Roy et al. 2022). Dalam penelitian *in vivo*, menemukan bahwa ekstrak etanol daun *C. papaya* dapat memperbaiki ekspresi protein jalur sinyal insulin IRS-1/Akt pada otot rangka tikus diabetes tipe 2 yang diinduksi diet tinggi lemak dan streptozotisin.

Penilaian aktivitas antidiabetik dari tanaman obat umumnya dilakukan melalui dua pendekatan utama, yaitu metode *in vitro* dan *in vivo*. Metode *in vitro* biasanya melibatkan penghambatan enzim pencernaan karbohidrat seperti α -glukosidase dan α -amilase(Widyawati et al. 2015). Metode ini relatif cepat, murah, dan efisien sebagai skrining awal senyawa bioaktif. Namun, keterbatasannya terletak pada minimnya representasi kondisi biologis kompleks dalam tubuh makhluk hidup (Juárez-Rojop et al. 2012).

Sebaliknya, metode *in vivo* memungkinkan pengamatan terhadap efek biologis dari ekstrak atau senyawa aktif dalam sistem organisme utuh, termasuk parameter klinis seperti kadar glukosa darah, profil lipid, AGEs, serta ekspresi protein sinyal insulin. Dalam praktiknya, model hewan yang sering digunakan untuk pengujian ini adalah tikus yang diinduksi streptozotisin atau aloksan, dengan dosis ekstrak bervariasi tergantung jenis tanaman dan metode ekstraksinya(Wahjuni, Mayun Laksmiwati, and Manuaba 2018)

Berbagai faktor dapat mempengaruhi efektivitas dan validitas pengujian, antara lain: jenis dan konsentrasi pelarut ekstraksi (misalnya etanol atau metanol), kandungan fitokimia dalam ekstrak, dosis pemberian, serta waktu dan frekuensi pengujian(Ogunlakin et al. 2023). Penelitian Widyawati et al. (2022)(Widyawati et al. 2022) menunjukkan bahwa squalene sebagai salah satu senyawa aktif dalam *S. polyanthum* memiliki aktivitas hipoglikemik, namun efeknya lebih rendah dibandingkan dengan ekstrak kasar, menunjukkan kemungkinan adanya sinergisme antar senyawa.

Urgensi pembahasan topik ini sangat besar mengingat peningkatan prevalensi DM dan terbatasnya terapi yang benar-benar efektif tanpa efek samping serius. Oleh karena itu, kajian sistematis dan menyeluruh mengenai metode uji *in vitro* dan *in vivo* terhadap ekstrak tanaman alam, khususnya *S. polyanthum* dan *C. papaya*, menjadi penting sebagai dasar pengembangan obat herbal terstandar maupun fitofarmaka di masa depan.

LANDASAN TEORI

Metode Uji Aktivitas Antidiabetik

Metode pengujian aktivitas antidiabetik dibedakan menjadi dua pendekatan utama, yaitu metode *in vitro* dan *in vivo*. Uji *in vitro* banyak digunakan untuk menilai kemampuan senyawa dalam menghambat enzim yang berperan dalam metabolisme glukosa, seperti α -glukosidase dan α -amilase. Uji ini bersifat cepat, efisien, dan ekonomis dalam proses skrining awal. Sementara itu, uji *in vivo* dilakukan pada hewan coba (biasanya tikus) untuk menilai respons biologis secara sistemik setelah perlakuan dengan senyawa uji. Model diabetes yang umum digunakan adalah induksi streptozototin atau aloksan untuk meniru kondisi hiperglikemia pada manusia (Wahjuni, Mayun Laksmiwati, and Manuaba 2018).

1. Faktor – Faktor yang Mempengaruhi Efektivitas Uji

Efektivitas metode uji sangat dipengaruhi oleh beberapa faktor, antara lain jenis dan konsentrasi pelarut dalam proses ekstraksi (misalnya etanol, metanol, atau air), dosis ekstrak yang digunakan, serta kandungan senyawa aktif seperti flavonoid, tanin, atau saponin dalam tanaman tersebut. Interaksi sinergistik antar senyawa aktif juga mempengaruhi potensi antidiabetik ekstrak secara keseluruhan. Misalnya, squalene sebagai komponen aktif tunggal dari *S. polyanthum* menunjukkan efek hipoglikemik yang lebih rendah dibandingkan ekstrak utuh (Widyawati et al. 2022).

2. Parameter Standar Evaluasi Aktivitas Antidiabetik

Parameter evaluasi pada metode *in vitro* meliputi nilai IC_{50} terhadap enzim penghambat, aktivitas antioksidan, dan penghambatan penyerapan glukosa. Sementara itu, parameter *in vivo* meliputi kadar glukosa darah puasa, kadar glukosa darah postprandial, kadar insulin serum, ekspresi protein jalur sinyal insulin (seperti IRS-1 dan Akt), kadar AGEs, serta profil lipid (Widyawati et al. 2022; Roy et al. 2022). Pemilihan parameter harus disesuaikan dengan mekanisme kerja senyawa dan desain penelitian yang digunakan.

3. Prinsip Fitokimia dan Aktivitas Biologis Tanaman Obat

Senyawa aktif seperti flavonoid, alkaloid, dan tanin pada tanaman obat diketahui dapat bekerja melalui berbagai mekanisme seperti peningkatan sekresi insulin, regenerasi sel β pankreas, penghambatan absorpsi glukosa di usus, serta peningkatan sensitivitas insulin. Oleh karena itu, identifikasi dan karakterisasi senyawa bioaktif sangat penting dalam menentukan efektivitas ekstrak antidiabetik (Miranda-Osorio et al. 2016).

4. Keseimbangan Pendekatan *In vitro* dan *In vivo*

Pendekatan *in vitro* dan *in vivo* bukanlah metode yang saling eksklusif, melainkan saling melengkapi. Uji *in vitro* dapat digunakan sebagai skrining awal efikasi ekstrak atau senyawa bioaktif, sedangkan uji *in vivo* diperlukan untuk validasi efek biologis secara sistemik dan mekanisme kerjanya. Kombinasi kedua pendekatan ini meningkatkan akurasi dalam evaluasi aktivitas antidiabetik bahan alam.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini dilaksanakan dengan menggunakan pendekatan kajian pustaka (*literature review*) sebagai metode utama untuk mengevaluasi potensi antidiabetik tanaman *Syzygium polyanthum* (daun salam) dan *Carica papaya* (daun pepaya). Pendekatan ini dipilih

karena memungkinkan analisis menyeluruh terhadap mekanisme kerja, senyawa bioaktif, serta efektivitas ekstrak tanaman berdasarkan berbagai metode uji *in vitro* dan *in vivo* yang telah dilaporkan dalam literatur ilmiah.

Sumber data diperoleh dari jurnal-jurnal ilmiah terindeks Scopus dan SINTA, laporan penelitian, dokumen kebijakan kesehatan nasional maupun internasional (misalnya WHO, IDF), serta disertasi/tesis terkait yang telah diterbitkan. Kriteria inklusi mencakup studi yang secara eksplisit mengevaluasi aktivitas antidiabetik dari ekstrak daun salam atau daun pepaya, baik secara *in vitro* (misalnya penghambatan α -amilase dan α -glukosidase) maupun *in vivo* (misalnya pada tikus diabetes yang diinduksi streptozotisin atau aloksan).

Analisis literatur dilakukan terhadap berbagai aspek, meliputi: jenis pelarut dan metode ekstraksi, kandungan senyawa aktif (seperti flavonoid, saponin, tanin, dan alkaloid), parameter uji (seperti kadar glukosa darah, AGEs, profil lipid, dan ekspresi protein jalur insulin), serta dosis dan durasi pemberian. Studi-studi tersebut juga dikaji dari sisi validitas biologis model hewan uji, signifikansi hasil, serta potensi sinergisme senyawa dalam ekstrak kasar.

Selain itu, kajian ini juga mengevaluasi kelebihan dan keterbatasan masing-masing pendekatan (*in vitro* dan *in vivo*), serta menelaah faktor-faktor yang memengaruhi efektivitas dan konsistensi hasil, seperti variabilitas biologis, metode induksi diabetes, dan stabilitas fitokimia ekstrak. Dengan merangkum dan mensintesis data dari berbagai sumber, penelitian ini diharapkan dapat memberikan gambaran komprehensif mengenai prospek pengembangan fitofarmaka antidiabetik berbasis tanaman lokal Indonesia yang terstandar.

HASIL DAN PEMBAHASAN

1. Metode Uji Aktivitas Antidiabetik

In vitro

a. Uji inhibisi α -glukosidase

Metode umum untuk menguji aktivitas inhibisi α -glukosidase menggunakan substrat sintesis seperti p-nitrophenyl- α -D-glucopyranoside (pNPG). Enzim α -glukosidase (biasanya dari *Saccharomyces cerevisiae*) dicampur dengan berbagai konsentrasi sampel uji dalam buffer fosfat (pH sekitar 6,8–6,9), lalu ditambahkan pNPG sebagai substrat. Campuran tersebut diinkubasi pada suhu 37 °C selama 10–30 menit, kemudian reaksi dihentikan dengan larutan natrium karbonat (Na_2CO_3). Aktivitas enzim diukur dengan spektrofotometer pada panjang gelombang 405 nm, berdasarkan intensitas warna kuning paranitrofenol yang terbentuk. Nilai IC_{50} (konsentrasi yang menghambat 50% aktivitas enzim) ditentukan dari grafik log konsentrasi vs. persen inhibisi (Kazeem, Adamson, and Ogunwande 2013).

Kelebihan metode ini antara lain kecepatan, efisiensi biaya, dan kemudahan skalabilitas: aktivitas enzim cepat terdeteksi secara kolorimetrik, dan format 96-well memungkinkan skrining banyak sampel sekaligus. Namun, terdapat beberapa keterbatasan: interferensi warna dari ekstrak tanaman dapat menyebabkan artefak pada absorbansi, sehingga diperlukan blank kontrol yang akurat untuk koreksi. Selain itu, metode ini hanya menilai interaksi langsung dengan enzim, sehingga tidak mencerminkan respons metabolisme atau farmakokinetik dalam tubuh (bioavailabilitas dan efek sistemik) sehingga hasilnya bersifat indikatif awal dan belum

bisa langsung menggantikan uji *in vivo* (Szliszka et al. 2009).

Aktivitas penghambatan α -glucosidase diuji secara *in vitro* menggunakan metode spektrofotometri berbasis microplate reader. Sebanyak 30 μ L sampel, 36 μ L buffer fosfat pH 6,8, dan 17 μ L substrat pNPG (5 mM) dicampur, lalu diinkubasi 5 menit pada 37°C. Ditambahkan 17 μ L enzim α -glucosidase, diinkubasi lagi 15 menit, kemudian reaksi dihentikan dengan 100 μ L Na₂CO₃ (267 mM). Absorbansi diukur pada 405 nm. Persentase inhibisi dihitung dan nilai IC₅₀ diperoleh dari kurva regresi konsentrasi terhadap inhibisi (Triadisti, Elya, Hanafi, Hashim, et al. 2025; Triadisti, Sauriasari, and Elya 2017).

b. Uji inhibisi α -amilase

Uji inhibisi α -amilase umumnya memakai enzim α -amilase pankreas babi (EC 3.2.1.1) yang dilarutkan dalam buffer fosfat (biasanya pH 6,9–7,2). Metode klasik menggunakan teknik dinitrosalicylic acid (DNS): sampel uji dan enzim diinkubasi pada suhu sekitar 25–37 °C selama 10 menit, lalu ditambahkan larutan pati (1–10 g/L atau 1% w/v). Setelah fase reaksi selama 10–30 menit, reaksi dihentikan dengan larutan DNS dan dipanaskan (5–10 menit dalam water bath), kemudian diukur absorbansi pada panjang gelombang 540 nm. Penurunan warna merah-oranye dibanding kontrol menunjukkan penghambatan enzim, dan nilai IC₅₀ dihitung dari persentase inhibisi terhadap konsentrasi sampel (Adefegha and Oboh 2012).

Metode ini memiliki banyak keunggulan, seperti kesederhanaan prosedur, biaya rendah, dan kemampuan untuk skrining banyak sampel menggunakan format 96-*well plate*, memungkinkan analisis cepat IC₅₀. Namun, terdapat beberapa keterbatasan: pertama, substansi berwarna dalam ekstrak dapat mengganggu pembacaan absorbansi; blanko kontrol diperlukan untuk koreksi. Kedua, metode ini menilai interaksi langsung senyawa enzim secara *in vitro*, tapi tidak mencerminkan faktor biologis kompleks seperti metabolisme, penyerapan, atau toksisitas sistemik dalam tubuh sehingga hasilnya hanya bersifat indikatif awal sebelum diverifikasi lebih lanjut menggunakan model *in vivo* (Adefegha and Oboh 2012).

c. Uji Inhibisi Enzim Dipeptidyl Peptidase-IV

Kit skrining inhibitor DPP-4 dari Elabscience digunakan untuk menilai aktivitas penghambatan enzim DPP-4 oleh sampel uji menggunakan metode fluoresensi. Sebanyak 10 μ L sampel yang telah dilarutkan dalam DMSO pada berbagai konsentrasi ditambahkan ke dalam microwell plate 96-sumur, kemudian ditambah dengan 30 μ L buffer uji yang telah diencerkan, 10 μ L enzim DPP-4 rekombinan dari tikus yang telah diencerkan, serta 50 μ L substrat fluorogenik Gly-Pro-aminomethyl-coumarin (AMC) yang juga telah diencerkan. Untuk kontrol negatif dan positif, pelarut dan standar sitagliptin digunakan sebagai pengganti sampel. Setelah itu, microwell plate dikocok perlahan dan diinkubasi pada suhu 37°C selama 30 menit. Fluoresensi dari gugus AMC bebas yang terbentuk akibat reaksi kemudian diukur menggunakan microplate reader dengan panjang gelombang eksitasi 350–360 nm dan emisi 450–465 nm (Palupi et al. 2025).

Pada penelitian *Uncaria sclerophylla*, uji dilakukan dengan substrat Gly-Pro-p-nitroanilida (GPPN), yang akan dipotong oleh enzim DPP-4 menghasilkan senyawa p-nitroanilin berwarna kuning yang dapat dideteksi pada panjang gelombang 405 nm. Sampel diuji dalam mikropelat 96 sumur, dimulai dengan penambahan 35 μ L larutan

sampel atau kontrol, diikuti dengan 15 μ L larutan enzim DPP-4 (0,1 U/mL), kemudian diinkubasi pada suhu 37°C selama 10 menit untuk memungkinkan interaksi antara inhibitor dan enzim. Setelah itu, substrat GPPN 1,25 mM sebanyak 50 μ L ditambahkan dan inkubasi dilanjutkan selama 30 menit. Reaksi dihentikan dengan penambahan 25 μ L asam asetat glasial 30%, lalu absorbansi dibaca pada 405 nm menggunakan microplate reader. Persentase inhibisi dihitung berdasarkan selisih absorbansi antara kontrol dan sampel, dan nilai IC₅₀ ditentukan melalui persamaan regresi linier dari hubungan konsentrasi terhadap persen inhibisi (Triadisti, Elya, Hanafi, and Hashim 2025).

Sementara itu, pada penelitian *Peronema canescens*, pengujian aktivitas DPP-4 dilakukan menggunakan kit komersial dari Cayman Chemical dengan substrat Gly-Pro-7-Amido-4-methylcoumarin (GP-AMC), yang menghasilkan senyawa fluorescent amido-4-methylcoumarin (AMC) jika dipotong oleh DPP-4. Uji dilakukan dalam mikropelat dengan penambahan larutan sampel atau kontrol ke dalam sumur, lalu ditambahkan enzim DPP-4 sesuai protokol kit dan diinkubasi pada suhu kamar. Selanjutnya, substrat GP-AMC ditambahkan dan campuran diinkubasi lebih lanjut, sehingga reaksi enzim menghasilkan sinyal fluoresensi. Intensitas fluoresensi kemudian diukur pada panjang gelombang eksitasi 350–360 nm dan emisi 450–465 nm menggunakan microplate reader. Penurunan intensitas fluoresensi dibandingkan dengan kontrol dihitung sebagai persen inhibisi. Nilai ini mencerminkan kemampuan fraksi atau ekstrak dalam menghambat aktivitas enzim DPP-4 secara *in vitro* (Elya et al. 2024).

In vivo

a. Model Diabetes Induksi Streptozotosin

Model diabetes STZ adalah salah satu pendekatan *in vivo* yang paling umum digunakan untuk meniru kondisi hiperglikemia pada hewan coba. STZ merupakan senyawa nitrosourea yang menyerupai glukosa dan masuk ke dalam sel β pankreas via transporter GLUT2. Di dalam sel, STZ menyebabkan alkilasi DNA yang memicu deplesi NAD⁺ dan ATP, serta menghasilkan radikal bebas dan molekul seperti *nitric oxide* yang akhirnya merusak DNA β -sel mengakibatkan kematian sel dan penurunan produksi insulin. Dosis induksi bervariasi tergantung spesies dan rute pemberian, misalnya tikus dewasa sering diberikan STZ dosis tunggal ~50–75 mg/kg secara intraperitoneal atau intravena menimbulkan hiperglikemia kuat dalam 2–4 hari. Selain itu, protokol dosis rendah berulang (*multiple low-dose STZ*, MLD-STZ) bisa digunakan untuk meniru proses auto-imun pada diabetes tipe 1 secara lebih bertahap (Yarmolinskaya et al. 2019).

Kelebihan model STZ antara lain biaya relatif rendah dibandingkan model genetik, mudah dilakukan, dan cepat menghasilkan hiperglikemia yang menyerupai diabetes manusia baik tipe 1 maupun tipe 2 tergantung dosis dan metode protokol. Respons sistemik terhadap hormon insulin dan efek jangka panjang seperti komplikasi diabetes juga bisa diamati. Namun, terdapat kekurangan penting: STZ bersifat karsinogenik, berpotensi menyebabkan tumor seperti insulinoma atau tumor ginjal/hepar selama studi jangka panjang. Selain itu, variasi sensitivitas berdasarkan spesies, jenis kelamin, strain, usia, dan rute pemberian memperumit reproduktibilitas hasil. Mortalitas hewan

juga dapat meningkat akibat hipoglikemia akut atau toksisitas non-spesifik organ (ginjal/hepar), sehingga protokol yang cermat dan manajemen pendukung (seperti diet, hidrasi, dan insulin suplemen) menjadi krusial (Yarmolinskaya et al. 2019).

b. Model Diabetes Induksi Aloksan

Model diabetes dengan aloksan umumnya dilakukan pada tikus atau mencit dengan intraperitoneal (IP) injeksi aloksan monohidrat segar dalam saline, pada dosis sekitar 100–200 mg/kg (umumnya 150 mg/kg) setelah hewan selesai puasa (~12–24 jam). Aloksan bekerja melalui akumulasi selektif dalam sel β pankreas via GLUT2, lalu mengalami siklus reduksi–oksidasi yang menghasilkan radikal bebas seperti superoksida, hidrogen peroksida, dan radikal hidroksil, yang merusak DNA dan protein sulfhidril (–SH) pada β -sel. Reaksi ini menyebabkan nekrosis sel β , sehingga menurunkan produksi insulin. Biasanya setelah 72 jam, kadar glukosa darah puasa hewan diukur; nilai ≥ 200 –250 mg/dL menunjukkan suksesnya induksi diabetes (Kim 2024).

Kelebihan model ini termasuk kecepatan induksi (18–72 jam), biaya relatif rendah (aloksan $\sim 70\times$ lebih murah daripada STZ) dan cukup mudah dilakukan dengan protokol standar di laboratorium. Model ini cocok untuk studi senyawa antidiabetik atau mekanisme oksidatif, serta percobaan skrining cepat. Namun, kekurangannya cukup signifikan: kematian hewan tinggi (30–60 %), terutama pada dosis tinggi atau kecepatan injeksi cepat. Selain itu, glukosa darah bisa mengalami fluktuasi atau spontan pulih (autoreversi) karena regenerasi β -sel jika dosis tidak tepat. Aloksan juga bersifat toksik untuk ginjal dan hati dan larutannya tidak stabil harus dibuat segar dan segera disuntikkan untuk menghindari penurunan efek diabetogenik (Misra and Aiman 2012).

c. Model Diabetes Induksi Dithizone

Pertama dibuat kondisi sel Paneth pada tikus berusia 14–16 hari terganggu dengan menggunakan dua metode: injeksi dithizone (bahan kimia) atau injeksi toksin difteri (pada tikus transgenik yang sensitif terhadap toksin tersebut). Setelah 6 jam, ukur aliran darah di usus dengan menyuntikkan pewarna Dylight 488 ke jantung tikus dan kemudian amati penyebarannya di usus menggunakan mikroskop khusus. Selain itu, untuk memastikan bahwa perubahan aliran darah bukan karena kerusakan struktural, maka lakukan pemeriksaan kondisi pembuluh darah usus dengan mewarnainya menggunakan penanda CD31 (PECAM-1). Terakhir, untuk memahami mekanisme di balik perubahan aliran darah, lakukan pengukuran ekspresi gen-gen yang terlibat dalam produksi nitric oxide (nNOS, iNOS, dan eNOS) menggunakan teknik qRT-PCR (Berger et al. 2019).

2. Faktor – Faktor yang Mempengaruhi Efektivitas Uji

a. Jenis Pelarut

Pemilihan pelarut sangat krusial karena memengaruhi efisiensi ekstraksi senyawa bioaktif. Pada daun pepaya, pelarut seperti metanol, etanol, dan air (dalam konsentrasi berbeda seperti 70 % atau 96 %) banyak dipakai; misalnya, metode maserasi dengan 96 % etanol secara luas digunakan karena efektif mengisolasi flavonoid dan senyawa fenolik tanpa merusak struktur molekul, meski air cenderung memberikan *yield* ekstrak lebih tinggi dibanding etanol dan metanol. Sementara itu pada daun salam, ekstraksi dengan 70 %–96 % etanol menggunakan metode ultrasonik terbukti efektif mengonsentrasikan senyawa seperti flavonoid, tanin, dan polifenol yang berperan

dalam aktivitas antidiabetik, misalnya sebagai inhibitor α -glukosidase(Alwie et al. 2021).

b. Konsentrasi Pelarut Dalam Proses Ekstraksi

Perbedaan konsentrasi pelarut, terutama campuran air dan organik seperti etanol atau metanol, sangat mempengaruhi efisiensi ekstraksi senyawa bioaktif: kadar air yang tepat meningkatkan polaritas pelarut, sehingga lebih efektif melarutkan fenolik dan flavonoid daripada pelarut absolut. Misalnya, optimalnya campuran sekitar 50–75 % etanol mampu mengekstrak polifenol tertentu secara lebih baik daripada etanol murni atau air saja. Contoh pada daun pepaya (*Carica papaya*), konsentrasi 70 % etanol terbukti ideal untuk mengekstrak flavonoid tanpa merusak struktur senyawa, sesuai rekomendasi studi ekstraksi yang menyatakan 70 % etanol optimal pada kisaran suhu 30–50 °C selama 10–48 jam. Sementara pada daun salam (*Syzygium polyanthum*), meskipun etanol 96 % menghasilkan aktivitas antioksidan paling tinggi, 70 % etanol memberikan kadar flavonoid total yang lebih besar, menunjukkan peran besar kandungan air dalam pelarut dalam menarik flavonoid.

c. Dosis Ekstrak Yang Digunakan

Pada uji *in vivo*, dosis ekstrak daun pepaya dan daun salam yang digunakan bervariasi untuk mengevaluasi efek hipoglikemik: pada tikus diabetes-induksi streptozotocin, ekstrak metanol daun salam diberikan dalam dosis 250, 500, dan 1.000 mg/kg BB selama enam hari, dan kelima dosis ini secara signifikan menurunkan kadar glukosa puasa secara dosis-responsif, dengan dosis tertinggi memberikan efek paling kuat. Sementara itu, pada model aloksan, ekstrak etanol daun salam diberikan sebesar 250, 500, dan 750 mg/kg BB, dimana dosis 750 mg/kg menunjukkan penurunan glukosa hampir setara dengan glibenklamid. Untuk daun pepaya, ekstrak air diberikan melalui minum dalam konsentrasi setara 0,75–1,5 g/100 mL, selama empat minggu, dan dosis tersebut berhasil menurunkan kadar glukosa darah pada tikus diabetes. Dosis-dosis tersebut menunjukkan rentang efektivitas uji *in vivo* antara 250–1.000 mg/kg BB (atau setara dengan ekstrak per liter air), menegaskan pentingnya pemilihan dosis yang tepat untuk mencapai aktivitas antidiabetik pada hewan coba(Di et al. 2023).

d. Kandungan Senyawa Aktif Dalam Tanaman

Daun pepaya (*Carica papaya*) dan daun salam (*Syzygium polyanthum*) kaya akan berbagai senyawa aktif yang mendukung aktivitas antidiabetik mereka. Pada daun pepaya, fitokimia menunjukkan kehadiran alkaloid (seperti karpain, karpasain), flavonoid spesifik (kuersetin, kaempferol, mirisetin) dengan total kira-kira 26,5 mg/g ekstrak, tanin, saponin, dan steroid/triterpenoid, yang berperan sebagai antioksidan, stimulator sekresi insulin, dan penghambat enzim glukosa. Sementara itu daun salam mengandung flavonoid, tanin (0,036 % pada daun muda – meski rendah), alkaloid, saponin, polifenol, serta minyak atsiri (sitral, eugenol), dengan kadar flavonoid total sekitar 60 mg QE/g dan fenolik total hingga 333–718 mg GAE/g ekstrak, semuanya mendukung efek antioksidan dan potensi antidiabetik(Amin, Rahmawati, and Ananda 2025).

e. Interaksi Sinergistik Antar Senyawa Aktif

Studi pada ekstrak daun salam menunjukkan bahwa kombinasi senyawa seperti flavonoid, tanin, dan polifenol bekerja secara sinergistik untuk meningkatkan efek

antidiabetik, misalnya memperkuat penghambatan enzim α -glukosidase dan meningkatkan aktivitas antioksidan dibanding ekstrak tunggal. Khususnya, kombinasi ekstrak daun salam dan sambiloto (*Andrographis paniculata*) meningkatkan ekspresi GLUT4 dan PPAR-gamma pada otot dan hati tikus hiperglikemik, yang lebih unggul dibanding ekstrak tunggal. Hal ini mengindikasikan bahwa interaksi sinergistik antar berbagai komponen bioaktif memfasilitasi efek antihiperglikemik yang lebih kuat secara sistemik, dibanding jika senyawa tersebut bekerja sendiri.

3. Parameter Standar Evaluasi Aktivitas Antidiabetik

In vitro:

a. Nilai IC₅₀ Terhadap Enzim Penghambat

Nilai IC₅₀ mencerminkan potensi suatu senyawa atau ekstrak dalam menghambat enzim misalnya α -glukosidase diukur sebagai konsentrasi yang mampu menurunkan aktivitas enzim sebesar 50 %. Penelitian pada *Bauhinia pulla* menunjukkan nilai IC₅₀ quercetin sebesar 5,41 μ g/mL, lebih kuat dibanding acarbose, serta IC₅₀ quercitrin 49,69 μ g/mL semuanya ditentukan dengan menggunakan senyawa substrat dari p-nitrophenyl- α -D-glucopyranoside dan pengukuran absorbansi pada 405 nm dalam format 96-well plate (Dej-Adisai et al. 2021).

b. Aktivitas Antioksidan

Aktivitas antioksidan dievaluasi melalui kemampuan ekstrak menetralkan radikal bebas. Studi pada *Aristolochia longa* menggunakan metode DPPH dan ABTS menunjukkan aktivitas tinggi pada fraksi air (IC₅₀ DPPH = 125,40 $\pm$ 2,40 μ g/mL; IC₅₀ ABTS = 65,23 $\pm$ 2,49 μ g/mL), dan fraksi etil asetat kuat menghambat α -glukosidase (IC₅₀ = 1,112 $\pm$ 0,026 mg/mL), mengindikasikan korelasi antara kandungan fenolik dan antioksidan (Omari et al. 2019).

c. Penghambatan Penyerapan Glukosa

Penghambatan penyerapan glukosa diukur melalui peningkatan *glucose uptake* atau pemblokiran enzim pencernaan karbohidrat. Sebagai contoh, penelitian *in vitro* pada sel L-6 (otot) menunjukkan bahwa ekstrak etanol *Matelea denticulata* meningkatkan penyerapan glukosa sekitar 2,26-lipat lipat dibandingkan kontrol, mendekati efektivitas metformin menandakan ekstrak tersebut mampu menstimulasi transfer glukosa ke dalam sel (Omari et al. 2019).

In vivo:

a. Kadar Glukosa Darah Puasa

Kadar glukosa darah puasa merupakan parameter utama untuk menilai kondisi hiperglikemia basal dan fungsi metabolisme glukosa dalam tubuh. Pada model hewan diabetes, peningkatan kadar glukosa puasa mengindikasikan disfungsi sel β pankreas atau resistensi insulin. Penurunan kadar ini setelah pemberian senyawa atau ekstrak menunjukkan adanya efek antidiabetik, baik melalui stimulasi sekresi insulin, regenerasi sel β , atau peningkatan sensitivitas insulin. Parameter ini biasanya diukur setelah hewan dipuasakan selama 8–12 jam (Taye et al. 2020).

b. Kadar Glukosa Darah Postprandial

Glukosa darah postprandial mengukur lonjakan glukosa dua jam setelah pemberian makanan atau beban glukosa, mencerminkan kemampuan tubuh dalam mengatur lonjakan tersebut. Parameter ini penting untuk mengevaluasi efektivitas senyawa dalam menekan hiperglikemia setelah makan, baik melalui penghambatan enzim

pencernaan karbohidrat seperti α -amilase dan α -glukosidase, maupun dengan meningkatkan penyerapan glukosa oleh jaringan. Penurunan signifikan kadar glukosa postprandial menunjukkan keberhasilan intervensi antidiabetik dalam mengendalikan glukosa pasca makan (Taye et al. 2020)

c. Kadar Insulin Serum

Pengukuran kadar insulin serum berguna untuk mengevaluasi seberapa besar hormon insulin disekresikan dalam kondisi tertentu. Dalam konteks diabetes, terutama tipe 2, kadar insulin bisa tinggi (kompensasi resistensi) atau rendah (disfungsi pankreas). Uji ini membantu mengklarifikasi apakah senyawa uji bekerja dengan meningkatkan sekresi insulin atau memperbaiki sensitivitas jaringan terhadap insulin. Biasanya, kadar insulin diukur dengan metode ELISA dari serum darah hewan coba) (Taye et al. 2020).

d. Ekspresi Protein Jalur Sinyal Insulin (IRS-1 dan Akt)

IRS-1 (*Insulin Receptor Substrate-1*) dan Akt (Protein Kinase B) merupakan komponen utama dalam jalur transduksi sinyal insulin. Aktivasi IRS-1 dan fosforilasi Akt memungkinkan translokasi GLUT4 ke membran sel, yang esensial dalam penyerapan glukosa oleh otot dan jaringan lemak. Ekspresi protein ini sering diukur menggunakan teknik western blot, dan peningkatannya menunjukkan pemulihan sensitivitas insulin. Disfungsi pada jalur ini merupakan indikator resistensi insulin pada diabetes tipe 2 (Taye et al. 2020).

e. Kadar AGEs (Advanced Glycation End Products)

AGEs adalah produk akhir dari glikasi non-enzimatik antara gula dan protein/lipid yang terakumulasi dalam kondisi hiperglikemia kronis. Kadar AGEs tinggi berkontribusi pada komplikasi diabetes, termasuk nefropati, neuropati, dan stres oksidatif. Senyawa antidiabetik yang efektif sering menunjukkan kemampuan menurunkan kadar AGEs atau menghambat pembentukannya. Parameter ini diukur melalui ELISA atau spektrofotometri menggunakan penanda spesifik AGE (Taye et al. 2020).

f. Profil Lipid

Profil lipid meliputi pengukuran kadar trigliserida, kolesterol total, LDL, dan HDL, serta asam lemak bebas (FFA). Diabetes sering disertai dislipidemia, yang memperparah risiko kardiovaskular. Oleh karena itu, senyawa antidiabetik yang baik juga mampu memperbaiki profil lipid dengan menurunkan trigliserida dan LDL serta meningkatkan HDL. Evaluasi parameter ini memperlihatkan efek metabolik sistemik dari pengobatan atau ekstrak alami yang diuji (Taye et al. 2020).

4. Prinsip Fitokimia dan Aktivitas Biologis Tanaman Obat

Fitokimia tanaman obat mendasari aktivitas biologis melalui keberadaan berbagai senyawa sekunder seperti alkaloid, flavonoid, tanin, saponin, polifenol, dan terpenoid yang bekerja secara individual atau sinergis dalam menekan enzim metabolisme glukosa, menstimulasi sekresi insulin, serta memberikan efek antioksidan dan antiinflamasi; senyawa-senyawa tersebut juga mampu menghambat penyerapan glukosa usus dan meningkatkan sensitivitas insulin melalui jalur sinyal molekuler. Misalnya, pada daun pepaya ditemukan alkaloid seperti karpaina yang menunjukkan aktivitas antioksidan, anti-inflamasi, dan vasodilatasi serta flavonoid (kuersetin, kaempferol) dan tanin yang berperan dalam penghambatan enzim α -amilase dan α -glukosidase dan memperbaiki

profil lipid pada hewan diabetes. Sedangkan daun salam memiliki kandungan flavonoid, tanin, saponin, polifenol, dan minyak atsiri (termasuk delphinidin, myricitrin, dan EGCG), dengan aktivitas antidiabetik yang terbukti melalui penghambatan α -glukosidase, peningkatan *glucose uptake* jaringan otot, serta efek antioksidan kuat.

5. Keseimbangan Pendekatan *In vitro* dan *In vivo*

Pendekatan *in vitro* dan *in vivo* bukanlah metode yang terpisah, melainkan saling melengkapi dalam penelitian antidiabetik: uji *in vitro* menyediakan skrining awal yang cepat dan ekonomis untuk mengidentifikasi potensi senyawa atau ekstrak dalam menghambat enzim seperti α -amilase dan α -glukosidase, serta kemampuan antioksidan atau stimulasi penyerapan glukosa yang penting. Namun, uji *in vitro* tidak dapat memperlihatkan efek sistemik, farmakokinetik, toksisitas, atau interaksi molekuler kompleks dalam tubuh; oleh karena itu, diperlukan uji *in vivo* pada hewan coba untuk memvalidasi efektivitas antidiabetik dalam lingkungan biologis nyata, termasuk kemampuan menurunkan glukosa darah, merangsang sekresi insulin, regenerasi sel β pankreas, dan ekspresi jalur sinyal insulin seperti GLUT-4 atau Akt seperti yang terlihat misalnya pada ekstrak *Euphorbia neriifolia* yang menunjukkan regenerasi pulau Langerhans dan peningkatan GLUT-4 pada tikus streptozotocin-induksi. Kombinasi kedua pendekatan ini memberikan landasan evaluasi yang lebih akurat dan valid, memperkaya pemahaman mekanistik dan meningkatkan kehandalan data sebelum pengembangan ke fase klinis, sebagaimana diuraikan oleh

KESIMPULAN

Berdasarkan kajian pustaka yang dilakukan, pemanfaatan ekstrak tanaman alam seperti daun pepaya (*Carica papaya*) dan daun salam (*Syzygium polyanthum*) menunjukkan potensi signifikan sebagai agen antidiabetik. Kedua tanaman tersebut mengandung berbagai senyawa bioaktif seperti flavonoid, tanin, saponin, alkaloid, dan polifenol yang terbukti mampu menurunkan kadar glukosa darah, memperbaiki profil lipid, dan meningkatkan aktivitas jalur sinyal insulin dalam model hewan diabetes. Aktivitas ini terjadi melalui berbagai mekanisme, seperti penghambatan enzim pencernaan karbohidrat (α -amilase dan α -glukosidase), peningkatan sekresi insulin, serta aktivitas antioksidan dan antiinflamasi. Interaksi sinergistik antar senyawa juga memperkuat efek hipoglikemik secara sistemik, menjadikan ekstrak kasar lebih efektif dibanding senyawa tunggal.

Metode pengujian dilakukan dengan pendekatan *in vitro* dan *in vivo*, yang keduanya memiliki kelebihan dan keterbatasan masing-masing. Uji *in vitro* digunakan untuk skrining awal karena bersifat cepat, ekonomis, dan dapat mengidentifikasi aktivitas penghambatan enzim dan antioksidan, namun tidak mencerminkan respons biologis kompleks. Sebaliknya, uji *in vivo* memberikan informasi sistemik yang lebih menyeluruh melalui pengukuran kadar glukosa darah puasa dan postprandial, insulin serum, ekspresi protein insulin seperti IRS-1 dan Akt, kadar AGEs, serta profil lipid. Oleh karena itu, penggunaan kedua pendekatan ini secara terpadu dapat meningkatkan validitas ilmiah dalam evaluasi aktivitas antidiabetik bahan alam.

Kesimpulannya, pengembangan fitofarmaka antidiabetik berbasis tanaman lokal Indonesia perlu didasarkan pada kajian yang komprehensif terhadap metode uji, kandungan fitokimia, dosis, dan parameter biologis yang sesuai. Hasil kajian ini menegaskan pentingnya standarisasi ekstrak, pemilihan model hewan yang tepat, serta desain penelitian yang

mempertimbangkan aspek farmakodinamik dan farmakokinetik. Dengan landasan ilmiah yang kuat dan metodologi yang terstandar, ekstrak daun salam dan daun pepaya berpotensi besar untuk dikembangkan sebagai terapi alternatif atau pelengkap dalam pengelolaan diabetes melitus.

DAFTAR PUSTAKA

- [1] Adefegha, Stephen Adeniyi, and Ganiyu Oboh. 2012. "In vitro Inhibition Activity of Polyphenol-Rich Extracts from *Syzygium Aromaticum* (L.) Merr. & Perry (Clove) Buds against Carbohydrate Hydrolyzing Enzymes Linked to Type 2 Diabetes and Fe²⁺-Induced Lipid Peroxidation in Rat Pancreas." *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine* 2, no. 10: 774–81. [https://doi.org/10.1016/S2221-1691\(12\)60228-7](https://doi.org/10.1016/S2221-1691(12)60228-7).
- [2] Alwie, Rakhmat Ramdhani, Esti Mumpuni, Lilik Sulastri, and Partomuan Simanjuntak. 2021. "AKTIVITAS EKSTRAK ETANOL DAUN SALAM [*Syzygium Polyanthum* (Wight) Walp.] SEBAGAI PENGHAMBAT ENZIM α -GLUKOSIDASE DAN STUDI SECARA IN SILICO." *Jurnal Fitofarmaka Indonesia* 8, no. 2 (August): 36–42. <https://doi.org/10.33096/jffi.v8i2.750>.
- [3] Amin, Saeful, Ira Rahmawati, and Alya Rezky Ananda. 2025. "EVALUASI KIMIA MEDISINAL FLAVONOID DAUN PEPAYA (*CARICA PAPAYA* L.) SEBAGAI AGEN ANTIDIABETES MELALUI INHIBISI α -GLUKOSIDASE."
- [4] Azizah, Ulfa Nur, Mohammad Arie Wurjanto, Nissa Kusariana, and Henry Setyawan Susanto. 2022. "Hubungan Kualitas Tidur Dengan Kontrol Glikemik Pada Penderita Diabetes Melitus : Systematic Review." *Jurnal Epidemiologi Kesehatan Komunitas*, 411–22.
- [5] Berger, Jennifer N., Huyiu Gong, Misty Good, and Steven J. McElroy. 2019. "Dithizone-Induced Paneth Cell Disruption Significantly Decreases Intestinal Perfusion in the Murine Small Intestine." *Journal of Pediatric Surgery* 54, no. 11 (November): 2402–7. <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2019.02.021>.
- [6] Dej-Adisai, Sukanya, Ichwan Ridwan Rais, Chatchai Wattanapiromsakul, and Thanet Pitakbut. 2021. "Alpha-Glucosidase Inhibitory Assay-Screened Isolation and Molecular Docking Model from *Bauhinia Pulla* Active Compounds." *Molecules* 26, no. 19 (October). <https://doi.org/10.3390/molecules26195970>.
- [7] Di, Yang, Induksi Aloksan, " Linta Meliala, Masria Phetheresia Sianipar, and Delisma Marsauli Simorangkir. 2023. "PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK ETANOL DAUN SALAM (*SYZYGIIUM POLYANTHUM WIGHT*) TERHADAP KADAR GLUKOSA DARAH PADA MENCIT PUTIH." *Jurnal Farmasi Dan Herbal*. Vol. 5. <http://ejournal.delihusada.ac.id/index.php/JPFH>.
- [8] Elya, Berna, Roshamur Cahyan Forestrania, Najihah Mohd Hashim, and Nita Triadisti. 2024. "Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibition of *Peronema Canescens* Jack Leaves and Stems: Bioassay-Guided Fractionation, Compound Profiling by LC-MS/MS, and Interaction Mechanism." *Journal of Applied Pharmaceutical Science* 14, no. 7 (July): 90–101. <https://doi.org/10.7324/JAPS.2024.161007>.
- [9] Juárez-Rojop, Isela Esther, Juan C. Díaz-Zagoya, Jorge L. Ble-Castillo, Pedro H. Miranda-Osorio, Andrés E. Castell-Rodríguez, Carlos A. Tovilla-Zárate, Arturo Rodríguez-Hernández, Hidemi Aguilar-Mariscal, Teresa Ramón-Frías, and Deysi Y. Bermúdez-

-
- Ocaña. 2012. "Hypoglycemic Effect of Carica Papaya Leaves in Streptozotocin-Induced Diabetic Rats." *BMC Complementary and Alternative Medicine* 12, no. November (November). <https://doi.org/10.1186/1472-6882-12-236>.
- [10] Kazeem, M. I., J. O. Adamson, and I. A. Ogunwande. 2013. "Modes of Inhibition of α -Amylase and α -Glucosidase by Aqueous Extract of Morinda Lucida Benth Leaf." *BioMed Research International* 2013. <https://doi.org/10.1155/2013/527570>.
- [11] Kim, Jong-Min. 2024. "Induction of Diabetes Mellitus Using Alloxan in Sprague Dawley Rats." *Cureus*, June (June). <https://doi.org/10.7759/cureus.63359>.
- [12] Miranda-Osorio, Pedro H., Andrés E. Castell-Rodríguez, Juan Vargas-Mancilla, Carlos A. Tovilla-Zárate, Jorge L. Ble-Castillo, Dora E. Aguilar-Domínguez, Isela E. Juárez-Rojop, and Juan C. Díaz-Zagoya. 2016. "Protective Action of Carica Papaya on β -Cells in Streptozotocin-Induced Diabetic Rats." *International Journal of Environmental Research and Public Health* 13, no. 5 (May). <https://doi.org/10.3390/ijerph13050446>.
- [13] Misra, Monika, and Umme Aiman. 2012. "Alloxan: An Unpredictable Drug for Diabetes Induction." *Indian Journal of Pharmacology*. <https://doi.org/10.4103/0253-7613.99348>.
- [14] Ogunlakin, Akingbolabo Daniel, Taiwo Rukayat Onifade, Oluwafemi Adeleke Ojo, Enitan O. Adesanya, Godwin A. Berena, Peluola Olujide Ayeni, Tolulope Omotope Omolekan, et al. 2023. "Antidiabetic Potential of Carica Papaya L. and Its Constituents: From Folkloric Uses to Products Development." *Bioactive Compounds in Health and Disease*. Functional Food Institute. <https://doi.org/10.31989/bchd.v6i6.1108>.
- [15] Omari, Nasreddine El, Karima Sayah, Saad Fettach, Omar El Blidi, Abdelhakim Bouyahya, My El Abbes Faouzi, Rabie Kamal, and Malika Barkiyou. 2019. "Evaluation of *in vitro* Antioxidant and Antidiabetic Activities of Aristolochia Longa Extracts." *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine* 2019, no. April (April). <https://doi.org/10.1155/2019/7384735>.
- [16] Palupi, Dwi Hadi Setya, Sri Haryanti, Masitoh Suryaning Prahasiwi, and Retno Sari Utomo. 2025. "Aktivitas Penghambatan Dipeptidyl Peptidase-4 (DPP-4) Dan Skrining Fitokimia Ekstrak Buah Api-Api (Avicennia Marina)." *JPSCR: Journal of Pharmaceutical Science and Clinical Research* 10, no. 1 (June): 100. <https://doi.org/10.20961/jpscr.v10i1.98721>.
- [17] Roy, Jeane Rebecca, Coimbatore Sadagopan Janaki, Selvaraj Jayaraman, Vijayalakshmi Periyasamy, Thotakura Balaji, Madhavan Vijayamalathi, and Vishnu Priya Veeraraghavan. 2022. "Effect of Carica Papaya on IRS-1/Akt Signaling Mechanisms in High-Fat-Diet-Streptozotocin-Induced Type 2 Diabetic Experimental Rats: A Mechanistic Approach." *Nutrients* 14, no. 19 (October). <https://doi.org/10.3390/nu14194181>.
- [18] Szliszka, Ewelina, Zenon P. Czuba, Maciej Domino, Bogdan Mazur, Grzegorz Zydowicz, and Wojciech Krol. 2009. "In vitro Alpha-Glucosidase Inhibitory Activity and the Isolation of Luteolin from the Flower of Gymnanthemum Amygdalinum (Delile) Sch. Bip Ex Walp." *Molecules* 14, no. 2 (February): 738–54. <https://doi.org/10.3390/molecules>.
- [19] Taye, Getu Melesie, Mohammed Bule, Diriba Alemayehu Gadisa, Frehiwot Teka, and Teferra Abula. 2020. "In vivo Antidiabetic Activity Evaluation of Aqueous and 80% Methanolic Extracts of Leaves of Thymus Schimper (Lamiaceae) in Alloxan-Induced Diabetic Mice." *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity* 13: 3205–12.

<https://doi.org/10.2147/DMSO.S268689>.

- [20] Triadisti, Nita, Berna Elya, Muhammad Hanafi, and Najihah Mohd Hashim. 2025. "Bioactive Chromatographic Fractions from *Uncaria Sclerophylla* (W.Hunter) Roxb. Leaves on Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibition and Antioxidant Capacity, Phytochemicals, and Compound Profiling Using UPLC-ESI-QToF-MS/MS." *Journal of Pharmacy and Pharmacognosy Research* 13, no. 1 (January): 58–85. https://doi.org/10.56499/jppres24.2022_13.1.58.
- [21] Triadisti, Nita, Berna Elya, Muhammad Hanafi, Najihah Mohd Hashim, and Adha Dastu Illahi. 2025. "α-Glucosidase Inhibitor Compounds of *Uncaria Sclerophylla* Leaves' Most Active Chromatography Fraction: *In vitro*, in Silico, and ADMET Analysis." *Journal of Applied Pharmaceutical Science* 15, no. 3: 228–40. <https://doi.org/10.7324/JAPS.2025.215871>.
- [22] Triadisti, Nita, Rani Sauriasari, and Berna Elya. 2017. "Fractionation and α-Glucosidase Inhibitory Activity of Fractions from *Garcinia Hombroniana* Pierre Leaves Extracts." *Pharmacognosy Journal* 9, no. 4 (July): 488–92. <https://doi.org/10.5530/pj.2017.4.79>.
- [23] Wahjuni, Sri, A. A.I.A. Mayun Laksmiwati, and Ida Bagus Putra Manuaba. 2018. "Antidiabetic Effects of Indonesian Bay Leaves (*Syzygium Polyanthum*) Extracts through Decreasing Advanced Glycation End Products and Blood Glucose Level on Alloxan-Induced Hyperglycemic Wistar Rats." *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research* 11, no. 4 (April): 340–43. <https://doi.org/10.22159/ajpcr.2018.v11i4.24084>.
- [24] Widyawati, Tri, Nor Adlin Yusoff, Mohd Zaini Asmawi, and Mariam Ahmad. 2015. "Antihyperglycemic Effect of Methanol Extract of *Syzygium Polyanthum* (Wight.) Leaf in Streptozotocin-Induced Diabetic Rats." *Nutrients* 7, no. 9 (September): 7764–80. <https://doi.org/10.3390/nu7095365>.
- [25] Widyawati, Tri, Nor Adlin Yusoff, Idris Bello, Mohd Zaini Asmawi, and Mariam Ahmad. 2022. "Bioactivity-Guided Fractionation and Identification of Antidiabetic Compound of *Syzygium Polyanthum* (Wight.)'s Leaf Extract in Streptozotocin-Induced Diabetic Rat Model." *Molecules* 27, no. 20 (October). <https://doi.org/10.3390/molecules27206814>.
- [26] Yarmolinskaya, M. I., N. Yu Andreyeva, E. I. Abashova, and E. V. Misharina. 2019. "EXPERIMENTAL MODELS OF TYPE 1 DIABETES." *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. Eco-Vector LLC. <https://doi.org/10.17816/JOWD682109-118>.