

PENGARUH EKSTRAK ETANOL DAUN RAMANIA TERHADAP INSULIN DAN GDP PADA TIKUS OBESITAS DM TIPE 2

*Effect of Ramania Leaf Ethanol Extract on Insulin and FBG in Obese Type 2
DM Wistar Rats*

Aulia Ramadhani^{1*}, Rahmat Hidayatt¹, Dicky Septiannoor Khaira¹

¹Bachelor of Nutrition Program, Faculty of Health Sciences and Technology,
Universitas Borneo Lestari, Banjar Baru, Indonesia

*Email: ramadhani94.ar@gmail.com

ABSTRACT

Obesity is a major nutritional issue that can trigger insulin resistance, hyperlipidemia, and contribute to Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM). *Ramania* leaves, rich in antioxidants such as flavonoids, have potential as antidiabetic and anti-obesity agents. This study aimed to evaluate the effects of ethanol extract of *Ramania* leaves on insulin levels and fasting blood glucose (FBG) in obese rats with T2DM. The research employed a true experimental laboratory method with a Randomized Pre-Posttest Control Group design to examine the effects of *Ramania* leaf ethanol extract on insulin levels and FBG in male Wistar rats (*Rattus norvegicus*) with obesity-induced T2DM. The study was conducted over six weeks at the PSPG Laboratory of Gadjah Mada University. Subjects were divided into six groups: KNo (normal control, non-obese model group), KN (negative control, obese T2DM rats), KP (positive control, obese T2DM rats treated with metformin), and P1, P2, and P3 (obese T2DM rats treated with *Ramania* leaf extract at doses of 150, 300, and 600 mg/kg BW for 14 days). Obesity and T2DM induction were conducted using a high-fat diet for 14 days, followed by streptozotocin administration at 45 mg/kg BW/day for three days. ANOVA testing revealed significant differences between groups ($P < 0.000$), demonstrating the effectiveness of *Ramania* leaf ethanol extract (EEDR). Treatment with EEDR significantly increased insulin levels across all treatment groups (KP, P1, P2, P3) compared to the negative control (KN), highlighting the potential of EEDR in insulin regulation for obese T2DM rats. *Ramania* leaf extract showed significant potential in enhancing insulin levels and reducing FBG levels.

Keywords: animal model, FBG, insulin, *ramania* leaves, type 2 diabetes

ABSTRAK

Obesitas merupakan masalah gizi utama yang dapat memicu resistensi insulin, hiperlipidemia, dan berkontribusi pada Diabetes Melitus Tipe 2 (DMT2). Daun *Ramania*, yang kaya akan antioksidan seperti flavonoid, memiliki potensi sebagai antidiabetes dan antiobesitas. Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi pengaruh ekstrak etanol Daun *Ramania* terhadap kadar insulin dan glukosa darah puasa (GDP) pada tikus obesitas dengan DMT2. Penelitian ini menggunakan metode *true experimental laboratory* dengan desain *Randomized Pre-posttest with control group* untuk menguji pengaruh ekstrak etanol daun *ramania* terhadap kadar insulin dan GDP pada tikus Wistar jantan (*Rattus norvegicus*) obesitas dengan DMT2. Penelitian dilakukan di Laboratorium PSPG Universitas Gadjah Mada selama 6 minggu. Subjek terdiri dari 6 kelompok: KNo (kontrol normal, kelompok hewan coba yang tidak diinduksi model obesitas), KN (kontrol negatif, tikus obesitas DMT2), KP (kontrol positif, tikus obesitas DMT2 diberi metformin), serta P1, P2, dan P3 yaitu kelompok hewan coba obesitan dengan DMT2 yang menerima ekstrak Daun *Ramania* masing-masing dosis 150, 300, dan 600 mg/kg BB diberikan selama 14 hari. Induksi DMT2 dilakukan dengan diet tinggi lemak selama 14 hari lalu hewan coba diberikan streptozocin 45 mg/KgBB/Hari selama 3 hari untuk pembuatan model DMT2. Uji ANOVA menunjukkan perbedaan signifikan antar kelompok ($P < 0,000$), menunjukkan efektivitas EEDR (ekstrak etanol daun *ramania*). Perlakuan dengan EEDR

meningkatkan kadar insulin secara signifikan pada semua kelompok perlakuan (KP, P1, P2, P3) dibandingkan kelompok kontrol negatif (KN), menunjukkan potensi EEDR dalam regulasi insulin pada tikus obesitas DMT2. Ekstrak daun ramania memiliki potensi yang signifikan terhadap kadar insulin dan penurunan kadar GDP.

Kata kunci: daun ramania, diabetes tipe 2, GDP, hewan coba, insulin

PENDAHULUAN

Daun ramania (*Bouea macrophylla* Griff.) telah lama dikenal dalam pengobatan tradisional sebagai bahan alami yang memiliki potensi kesehatan. Secara kimiawi, daun ini kaya akan senyawa bioaktif seperti flavonoid, saponin, tanin, dan alkaloid. Flavonoid, yang merupakan senyawa antioksidan kuat, memiliki kemampuan untuk menangkalkan radikal bebas, mengurangi peradangan, dan melindungi sel beta pankreas dari kerusakan oksidatif. Sementara itu, tanin berperan dalam menghambat aktivitas enzim alfa-glukosidase, yang dapat memperlambat penyerapan glukosa di usus, sehingga membantu mengontrol kadar gula darah [1].

Selain itu, daun ramania juga mengandung senyawa fenolik yang berkontribusi terhadap aktivitas hipoglikemik. Senyawa ini bekerja dengan meningkatkan sensitivitas insulin di jaringan perifer, yang penting dalam pengelolaan diabetes tipe 2. Beberapa penelitian juga melaporkan bahwa ekstrak daun ramania mampu menurunkan kadar gula darah puasa secara signifikan pada hewan uji, termasuk model tikus obesitas. Hal ini menunjukkan potensinya dalam mencegah komplikasi akibat hiperglikemia kronis [2]. Keunggulan lain dari daun ramania adalah kandungan saponin yang diketahui memiliki efek antihiperglikemik dan menurunkan kadar lipid dalam darah. Dalam konteks diabetes tipe 2 yang sering kali berkaitan dengan obesitas, kandungan ini sangat relevan. Kombinasi senyawa bioaktif tersebut tidak hanya memberikan manfaat dalam pengelolaan kadar gula darah tetapi juga mendukung keseimbangan metabolik, termasuk pengendalian berat badan. Dengan potensi farmakologisnya yang menjanjikan, daun ramania menjadi subjek menarik untuk penelitian lanjutan dalam pengembangan terapi herbal untuk diabetes dan gangguan metabolik lainnya [3].

Daun ramania (*Bouea macrophylla* Griff.) mengandung beragam senyawa fitokimia yang memberikan manfaat kesehatan, terutama dalam pengelolaan diabetes tipe 2. Salah satu komponen utamanya adalah flavonoid, yang dikenal sebagai antioksidan alami. Flavonoid pada daun ramania berfungsi melindungi sel-sel tubuh dari kerusakan oksidatif akibat stres oksidatif yang sering terjadi pada penderita diabetes. Senyawa ini juga membantu memperbaiki fungsi endotel dan meningkatkan sensitivitas insulin, yang merupakan faktor penting dalam pengendalian kadar gula darah [3]. Disamping flavonoid, daun ramania juga mengandung alkaloid, tanin, dan glikosida yang bekerja secara sinergis dalam menurunkan kadar gula darah. Tanin diketahui memiliki aktivitas antidiabetes melalui mekanisme penghambatan enzim alfa-glukosidase, yang membantu memperlambat pencernaan karbohidrat menjadi glukosa. Sementara itu, glikosida pada daun ramania berperan dalam meningkatkan metabolisme glukosa, sehingga membantu mencegah akumulasi gula darah. Aktivitas ini sangat relevan untuk tikus model obesitas dengan diabetes tipe 2, di mana kontrol glikemik sering terganggu [4].

Obesitas adalah masalah gizi utama yang melanda baik negara maju maupun berkembang, termasuk Indonesia [5]. Prevalensi obesitas di Indonesia mengalami peningkatan yang signifikan dalam beberapa dekade terakhir, terutama dipengaruhi oleh pola makan, gaya hidup, dan kurangnya aktivitas fisik. Data Risesdas menunjukkan bahwa pada tahun 2018, prevalensi obesitas pada orang dewasa mencapai 21,8%, dan angka ini terus meningkat hingga 28,7% pada 2023 [6]. Lonjakan ini mencakup berbagai kelompok usia, termasuk anak-anak dan remaja, yang semakin terpapar risiko obesitas akibat konsumsi makanan tinggi gula dan lemak serta rendahnya aktivitas fisik [7].

Tingginya kadar lemak dalam tubuh dapat mengakibatkan penurunan fungsi organ dan meningkatkan kadar insulin plasma, hiperlipidemia, hipertrigliseridemia, dan sindrom resistensi insulin [8]. Resistensi insulin adalah kondisi di mana sel-sel tubuh, seperti otot, lemak, dan hati, menjadi kurang responsif terhadap insulin, yaitu hormon yang berperan penting dalam mengatur kadar gula darah. Dalam keadaan normal, insulin membantu glukosa masuk ke dalam sel untuk digunakan sebagai sumber energi atau disimpan [9].

Obesitas adalah faktor utama dari Diabetes Melitus Tipe 2 (DMT2) dan komplikasinya [10]. Diabetes dapat menyebabkan berbagai komplikasi serius jika tidak dikelola dengan baik. Komplikasi ini dapat bersifat akut maupun kronis. Salah satu komplikasi utama adalah kerusakan pembuluh darah kecil (mikrovaskular), yang meliputi retinopati diabetik, nefropati diabetik, dan neuropati diabetik. Retinopati dapat menyebabkan gangguan penglihatan hingga kebutaan akibat kerusakan pembuluh darah di retina. Nefropati, yang ditandai dengan kerusakan ginjal, dapat berkembang menjadi gagal ginjal kronis, memerlukan dialisis atau transplantasi ginjal. Neuropati, kerusakan saraf, seringkali menyebabkan rasa kebas, nyeri, atau kelemahan, terutama di ekstremitas bawah, yang dapat meningkatkan risiko luka dan amputasi [11].

Diabetes juga meningkatkan risiko komplikasi makrovaskular, seperti penyakit jantung koroner, stroke, dan penyakit arteri perifer. Individu dengan diabetes lebih rentan mengalami serangan jantung dan stroke akibat aterosklerosis, yaitu pengerasan dan penyempitan pembuluh darah. Komplikasi lainnya termasuk infeksi yang berulang atau sulit sembuh, karena kadar gula darah tinggi dapat melemahkan sistem imun. Diabetes juga dapat memengaruhi kesehatan mental, menyebabkan depresi atau kecemasan akibat beban pengelolaan penyakit dan komplikasi yang terjadi. Pencegahan dan pengelolaan komplikasi ini membutuhkan kontrol ketat terhadap kadar gula darah, tekanan darah, dan kadar lipid, serta perubahan gaya hidup yang sehat [12].

Diabetes Melitus adalah gangguan metabolik kronis yang ditandai dengan kadar gula darah tinggi akibat gangguan resistensi dan sekresi insulin, dengan gejala klinis seperti sering makan, sering minum, sering berkemih, penglihatan kabur, dan penurunan berat badan cepat [13]. Menurut International Diabetes Federation (IDF) 2021, sebanyak 537 juta orang dewasa di dunia menderita DM, dengan prediksi meningkat menjadi 643 juta pada 2030 dan 783 juta pada 2045 [14]. WHO melaporkan bahwa peningkatan terbesar kasus DM terjadi di Asia Tenggara, termasuk Indonesia yang menduduki peringkat ke-5 dengan prevalensi 19,5%. Diabetes diperkirakan akan menjadi penyebab kematian nomor 7 di dunia pada tahun 2030 [15]. Sebagian besar kasus diabetes global disebabkan oleh DMT2 akibat pola hidup tidak sehat, dengan peningkatan pasien terkait minimnya pengetahuan tatalaksana DMT2 [16].

Obesitas umumnya disebabkan oleh konsumsi makanan berlemak dan karbohidrat berlebih yang diserap tubuh dan disimpan sebagai sel lemak, yang menghasilkan asam lemak dan sitokin inflamatori [17]. Indeks Massa Tubuh (IMT) yang tinggi berhubungan dengan risiko komplikasi diabetes, di mana nilai $IMT \geq 40$ dapat meningkatkan risiko hingga 180% pada pria dan 150% pada Wanita [18]. Peningkatan asam lemak bebas dapat menyebabkan resistensi insulin dan kerusakan sel β pankreas, sementara peningkatan lipolisis menyebabkan peningkatan lemak dalam darah, termasuk trigliserida dan kolesterol. Resistensi insulin juga meningkatkan radikal bebas dan stres oksidatif yang dapat dicegah dengan antioksidan [19]. Pengobatan untuk DM saat ini meliputi farmakologi dan non-farmakologi. Obat antidiabetes seperti glinid dan metformin adalah bagian dari terapi farmakologi, sementara terapi non-farmakologi melibatkan perencanaan nutrisi dengan mempertimbangkan jadwal, jenis, dan jumlah makanan [20]. Namun, obat diabetes sering kali memiliki efek samping seperti peningkatan berat badan dan gangguan pencernaan, yang mendorong masyarakat untuk mencari pengobatan alternatif [21].

Daun ramania (*Bouea macrophylla* Griff.), yang banyak ditemukan di Kalimantan Selatan, telah lama dimanfaatkan sebagai bahan obat tradisional oleh masyarakat setempat. Daun ini dikenal memiliki berbagai khasiat kesehatan, terutama dalam mengatasi penyakit metabolik seperti diabetes. Kandungan senyawa aktif seperti flavonoid, saponin, tanin, dan alkaloid pada daun ramania memberikan efek antioksidan, antiinflamasi, dan hipoglikemik. Masyarakat lokal sering menggunakan daun ini dalam bentuk rebusan atau ekstrak untuk membantu menurunkan kadar gula darah dan menjaga kesehatan tubuh secara alami. Selain itu, pemanfaatannya dalam pengobatan tradisional juga mencakup peran sebagai agen detoksifikasi, membantu memperbaiki metabolisme, dan meringankan gejala gangguan pencernaan. Dengan potensi farmakologisnya yang kaya, daun ramania menjadi salah satu warisan alam Kalimantan Selatan yang berharga dalam dunia pengobatan tradisional [22].

Peningkatan prevalensi diabetes mellitus tipe 2 (DM tipe 2) yang sering dikaitkan dengan obesitas menjadi perhatian global, terutama karena komplikasi metaboliknya. Salah satu pendekatan yang menarik adalah penggunaan senyawa alami, seperti antioksidan, untuk mengatasi resistensi insulin dan gangguan regulasi glukosa. Daun ramania (*Bouea macrophylla* Griff.) diketahui mengandung senyawa aktif seperti flavonoid dan tanin yang memiliki potensi sebagai antioksidan kuat [23]. Flavonoid diketahui mampu meningkatkan sensitivitas insulin dengan mengurangi stres oksidatif dan peradangan, dua faktor utama yang berkontribusi terhadap resistensi insulin. Selain itu, tanin memiliki kemampuan menghambat enzim pencernaan tertentu, yang berkontribusi pada pengaturan kadar glukosa darah. Kombinasi kedua senyawa ini dapat mendukung fungsi sel beta pankreas dan meningkatkan efisiensi penggunaan glukosa oleh jaringan tubuh, sehingga menjadi alternatif potensial untuk pengelolaan DM tipe 2 yang terkait obesitas [24].

Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi pengaruh ekstrak etanol daun ramania terhadap kadar insulin dan GDP pada hewan coba tikus wistar jantan (*Rattus norvegicus*) dengan model obesitas dan DM Tipe 2. Variabel yang akan diteliti adalah kadar Insulin dan GDP. Saat ini belum ada penelitian in vivo mengenai pengaruh ekstrak etanol daun ramania terhadap profil metabolik, sehingga penelitian ini bertujuan untuk mengisi kekosongan tersebut dan memberikan gambaran mengenai efek daun ramania pada tikus dengan obesitas dan DMT2.

METODE

Pembuatan ekstraksi etanol daun ramania, perlakuan dan pemeliharaan hewan coba tikus DMT2 beserta pengukuran kadar insulin dan GDP dilaksanakan di Laboratorium Pusat Studi Pangan dan Gizi (PSPG) Universitas Gadjah Mada Yogyakarta. Penelitian ini diselenggarakan selama 6 minggu dimulai dari 29 Juli – 8 September 2024. Metode penelitian ini adalah metode *True experimental laboratory* (pendekatan *Randomized Pre-posttest with control group design*) [25] dengan menggunakan ekstrak etanol daun ramania untuk mengetahui bagaimana hubungan antara pemberian ekstrak etanol daun ramania terhadap kadar insulin dan GDP pada pada tikus wistar jantan (*Rattus norvegicus*) obesitas dengan DMT2.

Persiapan tikus putih jantan wistar jantan (*Rattus norvegicus*), 30 ekor (8 minggu, BB 150-200 g) diadaptasi dalam waktu 7 hari dengan air minum secara ad libitum dan pakan comfeed. Penelitian dilakukan sesuai dengan penelitian sebelumnya menurut Amalia (2018), kondisi kandang dari pencahayaan suhu ruang 25 – 29°C dengan ventilasi yang cukup. Ukuran besar kandang tikus minimum 500cm²/hewan sementara untuk kandang kelompok yaitu luas kandang minimal 200cm²/hewan. Satu box terdiri dari satu ekor tikus. Kandang bentuk kotak kubus dengan isi tidak lebih dari 20 ekor agar sirkulasi udara bagus dan diberi pembatas agar tikus tidak saling berinteraksi.

Setelah tikus diadaptasi selama 7 hari, tikus dibuat menjadi obesitas yaitu diinduksi dengan diet HFHF selama 14 hari diberikan 2 kali (pagi dan sore hari) secara *ad libitum*. Setelah 14 hari, kemudian diukur dengan indeks lee. Tikus dikatakan obesitas apabila indeks lee lebih dari 300. Setelah tikus mengalami obesitas, lalu tikus diinduksi streptozotocin (STZ) 45 mg/kgBB/hari dan nicotinamide (NA) 110 mg/kg BB/hari selama 72 jam. Induksi STZ+NA ke dalam rongga perut, karena di dalam rongga perut terdapat banyak pembuluh darah sehingga akan terjadi hiperglikemia. Tikus dikatakan hiperglikemia apabila glukosa darah > 250 mg/dl Pada penelitian ini menggunakan hewan coba yaitu tikus putih wistar jantan. Masing-masing kelompok sebanyak 5 ekor tikus sehingga total sebanyak 30 ekor dengan masing-masing berat badan hewan coba antara 150-200 g [26].

Pada penelitian ini, induksi obesitas dengan diabetes melitus tipe 2 (T2DM) pada tikus Wistar jantan dilakukan melalui pemberian diet tinggi lemak (high-fat diet, HFD) dan injeksi streptozotocin (STZ). Komposisi diet tinggi lemak meliputi 45% energi dari lemak, 35% dari karbohidrat, dan 20% dari protein, dengan penambahan minyak kelapa untuk meningkatkan kandungan lemak jenuh. Setelah 4 minggu pemberian HFD, tikus diberikan injeksi STZ intraperitoneal dengan dosis 30-35 mg/kg berat badan yang telah dilarutkan dalam buffer sitrat (pH 4,5), untuk merusak sebagian fungsi sel beta pankreas tanpa menyebabkan diabetes tipe 1 [27].

Verifikasi keberhasilan induksi T2DM dilakukan dengan mengukur kadar glukosa darah puasa (GDP) pada hari ke-7 pasca-injeksi STZ. Tikus dinyatakan berhasil diinduksi T2DM jika kadar GDP ≥ 200 mg/dL. Langkah ini memastikan bahwa kondisi T2DM seragam di antara tikus uji, sehingga meminimalkan variabilitas data. Selanjutnya, perlakuan diberikan dengan pemberian ekstrak etanol daun ramania, yang diharapkan dapat menurunkan kadar glukosa darah dan meningkatkan kadar insulin pada model tikus obesitas dengan T2DM.

Tikus Wistar jantan sering digunakan dalam penelitian karena sifat biologisnya yang seragam, respons imun yang stabil, serta sensitivitas yang baik terhadap manipulasi eksperimental, termasuk induksi diabetes tipe 2 (T2DM). Selain itu, tikus jantan dipilih untuk menghindari pengaruh hormon estrogen pada betina yang dapat memengaruhi hasil penelitian terkait metabolisme glukosa dan insulin. Induksi T2DM biasanya dilakukan dengan metode pemberian diet tinggi lemak diikuti injeksi streptozotocin (STZ) dosis rendah, yang mampu meniru kondisi obesitas dan resistensi insulin pada manusia. Model ini mencerminkan patofisiologi T2DM secara mendalam, melibatkan peningkatan kadar glukosa darah puasa (GDP) dan gangguan sekresi insulin. Penggunaan model ini sangat relevan untuk mempelajari efek ekstrak etanol daun ramania (Ramania Leaf Ethanol Extract, RLEE) karena senyawa bioaktifnya diduga memiliki potensi anti-diabetes melalui mekanisme seperti pengaturan sensitivitas insulin, penghambatan stres oksidatif, dan modulasi peradangan. Dengan demikian, model tikus obesitas dengan T2DM ini memungkinkan penilaian yang lebih akurat terhadap dampak RLEE terhadap biomarker diabetes, seperti kadar insulin dan GDP [26].

Penelitian ini terdiri dari 6 kelompok dengan dosis Kno : Kontrol normal, kelompok hewan coba/tikus normal yang tidak diinduksi model obesitas. KN: Kontrol negatif, kelompok hewan coba/tikus obesitas dengan DMT2 yang diberikan perlakuan diet standart yaitu pakan Comfeed dan air minum secara *ad libitum*. KP : Kontrol positif yaitu kelompok hewan coba/tikus obesitas dengan DMT2 yang diinduksi dengan diet tinggi lemak dan *streptozocin* dengan NA dan diberikan metformin 9mg/200g BB [26]. P1 : Kelompok perlakuan 1 yaitu kelompok kelompok hewan coba /tikus obesitas dengan DMT2 yang diinduksi dengan diet tinggi lemak dan *streptozocin* dengan NA dan diberikan ekstrak etanol daun ramania 150mg/Kg BB. P2 : Kelompok perlakuan 2 yaitu kelompok hewan coba /tikus obesitas dengan DMT2 yang diinduksi dengan diet tinggi lemak dan *streptozocin* dengan NA dan diberikan ekstrak etanol daun ramania

300mg/Kg BB. P3 : Kelompok perlakuan 3 yaitu kelompok hewan coba/tikus obesitas dengan DMT2 yang diinduksi dengan diet tinggi lemak dan *streptozocin* dengan NA dan diberikan ekstrak etanol daun *ramania* 600 mg/Kg BB. Penentuan dosis menurut penelitian yang dilakukan Alfiqui (2023) didapat dosis optimal di angka 600 mg/Kg BB pada ekstrak sarang semut [26].

Pengambilan sampel darah dilakukan 2 waktu setelah diinduksi STZ-NA untuk mengukur kadar GDP pasca induksi, tikus dalam kondisi puasa ≥ 8 jam serta setelah 14 hari perlakuan. Jumlah hari yang dibutuhkan untuk induksi STZ-NA adalah selama 3 hari. Sampel darah diambil dengan cara pertama mempersiapkan tikus yang akan diambil darahnya. Darah kemudian diambil dengan sinus orbitas (vena mata) menggunakan metode plexus retro orbitalis. Kedua menyiapkan peralatan pendukung untuk mengambil sampel darah (jarum suntik 1mL dan Eppendorf). Ketiga tikus dipegang tengkuknya dan dipijit dengan jari. Keempat mikrohematokrit digoreskan pada medial canthus. Darah diambil sebanyak 1mL dan ditampung pada Eppendorf.

Dalam penelitian mengenai pengaruh ekstrak etanol daun *ramania* terhadap kadar insulin dan glukosa darah puasa (FBG) pada tikus Wistar jantan model obesitas dengan diabetes melitus tipe 2, waktu pengukuran dilakukan pada pagi hari setelah tikus menjalani puasa selama 8-12 jam. Selain insulin dan FBG, parameter metabolik lain seperti kadar lipid serum (misalnya, trigliserida, kolesterol total, LDL, dan HDL) juga dapat diukur untuk memberikan gambaran lengkap tentang profil metabolik tikus. Pengukuran kadar insulin dilakukan menggunakan metode enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) dengan kit assay khusus yang sesuai untuk tikus, sedangkan FBG diukur menggunakan glucometer dengan prinsip fotometri. Kalibrasi instrumen dilakukan sebelum pengukuran dengan menggunakan larutan standar atau kontrol sesuai protokol produsen untuk memastikan validitas dan akurasi hasil. Prosedur ini mencakup pengecekan ulang hasil dengan pengulangan sampel dan penyertaan kontrol positif dan negatif selama analisis. Pendekatan ini memastikan data yang dihasilkan relevan dan dapat diandalkan dalam mengevaluasi pengaruh ekstrak daun *ramania* terhadap parameter metabolik pada model tikus.

Analisis statistik pada penelitian ini dilakukan secara sistematis untuk memastikan validitas hasil. Setelah uji ANOVA digunakan untuk menentukan adanya perbedaan signifikan antar kelompok perlakuan. Interval kepercayaan 95% digunakan untuk mendukung interpretasi hasil dan memberikan estimasi rentang efek perlakuan secara akurat. Seluruh analisis dilakukan dengan menetapkan ambang signifikansi pada $p < 0,05$, yang mencerminkan tingkat kepercayaan standar dalam penelitian ilmiah. Hal ini memastikan bahwa hasil yang dilaporkan memiliki tingkat reliabilitas yang tinggi, sehingga dapat mendukung kesimpulan yang valid mengenai efek ekstrak etanol daun *ramania* terhadap kadar insulin dan GDP tikus Wistar dengan model obesitas DM tipe 2.

Penelitian ini telah memperoleh persetujuan dari Komite Etika Penelitian STIKES Suaka Insan dengan nomor 157/KEPK-S1/VII/2024. Seluruh prosedur yang dilakukan dalam penelitian ini mengikuti pedoman ARRIVE (Animal Research: Reporting of In Vivo Experiments) dan prinsip kesejahteraan hewan sebagaimana diatur dalam Declaration of Helsinki serta peraturan nasional terkait penelitian hewan. Dalam pelaksanaannya, upaya maksimal dilakukan untuk meminimalkan rasa sakit, stres, dan ketidaknyamanan pada tikus Wistar jantan yang digunakan sebagai subjek penelitian, termasuk pemberian anestesi yang sesuai selama prosedur invasif dan pemeliharaan hewan dalam kondisi lingkungan yang memenuhi standar kesehatan dan kesejahteraan.

HASIL

Uji Normalitas

Hasil uji normalitas merupakan langkah penting dalam analisis data untuk menentukan metode statistik yang sesuai. Pada tabel di atas, uji Kolmogorov-Smirnov

dan Shapiro-Wilk digunakan untuk mengevaluasi distribusi data. Kedua uji ini memberikan nilai signifikansi yang membantu memutuskan apakah data mengikuti distribusi normal. Sebagai aturan umum, jika nilai signifikansi (p-value) lebih besar dari 0,05, maka data dianggap berdistribusi normal. Sebaliknya, jika nilai p-value kurang dari 0,05, data dianggap tidak berdistribusi normal.

Hasil uji normalitas pada variabel kadar gula darah dan kadar insulin menunjukkan nilai p-value > 0,05, baik pada uji Kolmogorov-Smirnov maupun Shapiro-Wilk. Hal ini menunjukkan bahwa data pada kedua variabel tersebut berdistribusi normal. Dengan demikian, analisis statistik parametrik dapat digunakan untuk mengolah data ini, seperti uji t atau analisis varian (ANOVA), yang memiliki asumsi data berdistribusi normal.

Tabel 1 Uji Normalitas

Variabel	Kolmogorov-Smirnov (Sig.)	Shapiro-Wilk (Sig.)	Kesimpulan
Kadar Gula Darah	0,200	0,125	Berdistribusi Normal
Puas			
Kadar Insulin	0,065	0,085	Berdistribusi Normal

Kadar Insulin

Insulin adalah hormon protein yang diproduksi oleh sel beta pankreas di dalam pulau Langerhans. Insulin berperan penting dalam mengatur kadar glukosa darah dengan membantu sel tubuh menyerap glukosa dari aliran darah untuk digunakan sebagai sumber energi atau disimpan dalam bentuk glikogen di hati dan otot. Fungsi utama insulin adalah menjaga homeostasis gula darah, mencegah kadar gula darah menjadi terlalu tinggi (hiperglikemia) setelah makan, sekaligus mencegah kadar gula darah terlalu rendah (hipoglikemia) di antara waktu makan. Selain itu, insulin juga berperan dalam metabolisme lemak dan protein [28]. Insulin mendorong penyimpanan lemak di jaringan adiposa dan menghambat pemecahan lemak untuk mencegah pelepasan asam lemak bebas secara berlebihan. Dalam metabolisme protein, insulin membantu sintesis protein dengan meningkatkan pengambilan asam amino oleh sel. Gangguan produksi atau fungsi insulin, seperti pada diabetes melitus tipe 1 dan tipe 2, dapat menyebabkan ketidakseimbangan metabolik yang serius. Pemahaman tentang fungsi insulin sangat penting dalam mencegah dan mengelola berbagai penyakit metabolik [29].

Tabel 2 didapat data kadar insulin pada tikus sebelum dan sesudah perlakuan. Pada kelompok normal/sehat (KNo), terjadi penurunan kadar insulin sebesar 2,67 mg/dL, yang signifikan secara statistik ($P_b=0,006$). Penurunan ini relatif kecil, menunjukkan bahwa tikus normal mempertahankan keseimbangan insulin meskipun ada sedikit perubahan. Pada kelompok kontrol negatif (KN), yang terdiri atas tikus obesitas dengan DMT2 tanpa perlakuan, kadar insulin menurun sebesar 3,20 mg/dL ($P_b=0,001$), menunjukkan bahwa tanpa intervensi, tikus obesitas dengan DMT2 mengalami penurunan kadar insulin yang signifikan, kemungkinan terkait dengan resistensi insulin.

Pada kelompok kontrol positif (KP), yang diberi metformin, terjadi peningkatan kadar insulin yang signifikan sebesar -80,75 mg/dL ($P_b=0,000$). Hal ini menunjukkan bahwa metformin mampu meningkatkan sensitivitas insulin pada tikus obesitas dengan DMT2. Pada kelompok perlakuan yang diberi ekstrak etanol daun ramania (EEDR) dengan dosis yang berbeda, juga terjadi peningkatan kadar insulin yang signifikan. Kelompok P1 yang menerima dosis 150 mg/kgBB mengalami peningkatan sebesar -62,11 mg/dL ($P_b=0,000$), sementara kelompok P2 (300 mg/kgBB) mengalami peningkatan sebesar -79,05 mg/dL ($P_b=0,000$), dan kelompok P3 (600 mg/kgBB) menunjukkan peningkatan yang paling signifikan sebesar -97,86 mg/dL ($P_b=0,000$).

Hasil uji One Way ANOVA (P_a) menunjukkan perbedaan yang signifikan antar kelompok dalam kadar insulin baik sebelum maupun sesudah perlakuan ($P_a=0,000$). Secara keseluruhan, hasil ini menunjukkan bahwa pemberian ekstrak etanol daun

ramania, terutama pada dosis yang lebih tinggi, efektif dalam meningkatkan kadar insulin pada tikus obesitas dengan DMT2, dengan efek yang lebih signifikan daripada metformin. Penurunan insulin pada kelompok perlakuan menunjukkan perbaikan dalam resistensi insulin, yang merupakan salah satu tujuan utama dalam pengelolaan DMT2.

Tabel 2. Kadar Insulin pada Tikus Selama Perlakuan

Kelompok	Mean \pm SD			<i>P</i> ^b
	Insulin (mg/dl) Awal	Insulin (mg/dl) Akhir	Δ Insulin (Selisih) (mg/dl)	
KNo	545,83 \pm 6,98	543,16 \pm 6,37	2,67 \pm 1,12	0,006
KN	430,47 \pm 8,18	427,26 \pm 7,81	3,20 \pm 0,76	0,001
KP	436,20 \pm 6,15	516,95 \pm 5,29	-80,75 \pm 3,95	0,000
P1	440,62 \pm 3,61	502,74 \pm 5,16	-62,11 \pm 5,05	0,000
P2	440,11 \pm 10,44	519,16 \pm 7,60	-79,05 \pm 11,76	0,000
P3	442,45 \pm 6,26	540,13 \pm 6,93	-97,86 \pm 7,49	0,000
<i>P</i> ^a	0,000	0,000	0,000	

Sumber: Data Primer (2024)

Keterangan: KNo: Kelompok hewan coba normal/sehat; KN: Kontrol Negatif/ Kelompok hewan coba obesitas DMT2; KP: Kontrol Positif/ Kelompok hewan coba obesitas DMT2 + metformin 9mg/200gBB; P1: Kelompok hewan coba obesitas DMT2 + EEDR 150mg/KgBB; P2: Kelompok hewan coba obesitas DMT2 + EEDR 300mg/KgBB; P3: Kelompok hewan coba obesitas DMT2 + EEDR 600mg/KgBB; *P*^a: ($p < 0,05$) Uji *One Way Anova*; *P*^b: ($p < 0,05$) Uji *Paired T-test*

Tabel 1 menunjukkan kelompok kontrol positif (KP), yang diberi metformin, terjadi peningkatan kadar insulin sebelum sesudah yang signifikan sebesar -80,75 mg/dL ($P_b = 0,000$). Hal ini menunjukkan bahwa metformin mampu meningkatkan sensitivitas insulin pada tikus obesitas dengan DMT2. Pada kelompok perlakuan yang diberi ekstrak etanol daun ramania (EEDR) dengan dosis yang berbeda, juga terjadi peningkatan kadar insulin yang signifikan. Kelompok P1 yang menerima dosis 150 mg/kgBB mengalami peningkatan sebesar -62,11 mg/dL ($P_b = 0,000$), sementara kelompok P2 (300 mg/kgBB) mengalami peningkatan sebesar -79,05 mg/dL ($P_b = 0,000$), dan kelompok P3 (600 mg/kgBB) menunjukkan peningkatan yang paling signifikan sebesar -97,86 mg/dL ($P_b = 0,000$).

Hasil uji *One Way ANOVA* (P_a) menunjukkan perbedaan yang signifikan antar kelompok dalam kadar insulin baik sebelum maupun sesudah perlakuan ($P_a = 0,000$). Secara keseluruhan, hasil ini menunjukkan bahwa pemberian ekstrak etanol daun ramania, terutama pada dosis yang lebih tinggi, efektif dalam meningkatkan kadar insulin pada tikus obesitas dengan DMT2, dengan efek yang lebih signifikan daripada metformin. Penurunan insulin pada kelompok perlakuan menunjukkan perbaikan dalam resistensi insulin, yang merupakan salah satu tujuan utama dalam pengelolaan diabetes tipe 2.

Kadar GDP

Rerata kadar glukosa darah puasa (GDP) tikus saat sebelum dan sesudah diberikannya perlakuan dapat tertera pada tabel 3. Tabel 3 hasil uji secara statistik untuk mengetahui pengaruh pemberian EEDR dalam menurunkan kadar GDP. Pada tabel 3 dapat diketahui bahwa terjadi penurunan GDP pada kelompok P1 sebesar 142,02 \pm 9,45 ($p < 0,001$), P2 sebesar 163,23 \pm 6,41 ($p < 0,0001$) dan kelompok P3 sebesar -177,53 \pm 4,09 ($p < 0,001$). Pada kelompok KNo dimana tikus dalam kondisi normal ($p = 0,025$) dan KN tikus kelompok kontrol negatif ($p = 0,052$) menunjukkan tidak ada penurunan kadar GDP secara signifikan.

Berdasarkan dari uji *Anova* didapatkan hasil bahwa terdapat perbedaan yang signifikan antara kelompok perlakuan ($p < 0,0001$). Analisis *One Way Anova* menunjukkan terdapat perbedaan yang signifikan antara kelompok perlakuan ($p < 0,05$)

baik pada kelompok kontrol maupun kelompok perlakuan. Pada tabel 2 hasil menggunakan LSD terdapat perbedaan antara kelompok P3 dengan KNo, KN, KP, dan P2. Begitu juga sama halnya pada kelompok P1 dengan KNo, KN, KP dan P2. Namun pada kelompok KNo, KN, KP, dan P2 tidak terdapat beda nyata. Berdasarkan hasil uji statistik diatas diketahui bahwa perubahan GDP terjadi pada semua kelompok intervensi.

Tabel. 3 GDP pada Tikus Selama Perlakuan

Kelompok	Mean \pm SD			<i>pb</i>
	GDP Awal (mg/dl)	GDP Akhir (mg/dl)	Δ GDP (Selisih) (mg/dl)	
KNo	71,51 \pm 1,88	73,06 \pm 2,61	1,55 \pm 0,99 ^b	0,025
KN	255,30 \pm 3,72	257,93 \pm 2,63	2,63 \pm 2,15 ^b	0,052
KP	257,96 \pm 4,27	88,56 \pm 2,46	-169,40 \pm 3,99 ^b	0,000
P1	260,84 \pm 8,61	118,82 \pm 3,01	-142,02 \pm 9,45 ^c	0,000
P2	265,07 \pm 2,56	101,85 \pm 3,25	-163,23 \pm 6,41 ^b	0,000
P3	261,82 \pm 4,39	84,28 \pm 1,56	-177,53 \pm 4,09 ^a	0,000
<i>pa</i>	0,00	0,00	0,00	

Sumber: Data Primer (2023)

Keterangan: KNo: Kelompok hewan coba normal/sehat; KN: Kontrol Negatif/ Kelompok hewan coba obesitas DMT2; KP: Kontrol Positif/ Kelompok hewan coba obesitas DMT2 + metformin 9mg/200gBB; P1: Kelompok hewan coba obesitas DMT2 + EEDR 150mg/KgBB; P2: Kelompok hewan coba obesitas DMT2 + EEDR 300mg/KgBB; P3: Kelompok hewan coba obesitas DMT2 + EEDR 600mg/KgBB; ***P^a***: ($p < 0,05$) Uji *One Way Anova*; ***P^b***: ($p < 0,05$) Uji *Paired T-test*

PEMBAHASAN

Penurunan kadar insulin pada kelompok kontrol negatif (KN), yang terdiri dari tikus obesitas dengan diabetes melitus tipe 2 (DMT2), menunjukkan bahwa tanpa intervensi, kadar insulin mengalami penurunan sebesar $3,20 \pm 0,76$ mg/dL dengan nilai signifikansi $p = 0,001$. Penurunan ini dapat mengindikasikan bahwa tikus dengan kondisi obesitas dan DMT2 tidak mampu mempertahankan produksi insulin yang memadai akibat resistensi insulin yang progresif. Hal ini mencerminkan kegagalan kompensasi pankreas untuk memenuhi kebutuhan tubuh terhadap insulin yang meningkat dalam kondisi resistensi insulin. Kondisi ini sering kali mengarah pada disfungsi sel beta pankreas, yang memperburuk kontrol metabolisme glukosa pada hewan tersebut.

Sebaliknya, kelompok perlakuan yang mendapatkan ekstrak etanol daun ramania (EEDR) menunjukkan peningkatan kadar insulin yang signifikan, tergantung pada dosis yang diberikan. Pada kelompok P1, P2, dan P3 yang menerima EEDR dosis 150 mg/KgBB, 300 mg/KgBB, dan 600 mg/KgBB, terjadi peningkatan kadar insulin masing-masing sebesar $-62,11 \pm 5,05$ mg/dL, $-79,05 \pm 11,76$ mg/dL, dan $-97,86 \pm 7,49$ mg/dL dengan nilai $p = 0,000$. Peningkatan ini mengindikasikan bahwa EEDR mampu memperbaiki fungsi sel beta pankreas atau meningkatkan sensitivitas insulin pada tikus obesitas DMT2. Efek ini tampaknya dosis-responsif, di mana dosis yang lebih tinggi menghasilkan peningkatan kadar insulin yang lebih besar. Hasil ini mendukung potensi EEDR sebagai terapi pendukung dalam pengelolaan kondisi obesitas dan DMT2 melalui mekanisme perbaikan regulasi insulin.

Dalam literatur penelitian sebelumnya, ditemukan bahwa ekstrak tanaman dengan kandungan bioaktif dapat mempengaruhi regulasi kadar insulin. Misalnya, ekstrak dari berbagai jenis tanaman telah terbukti memiliki efek hipoglikemik dan insulinotropik yang signifikan pada model hewan dengan diabetes [26]. Penelitian oleh Firdayani (2017) menunjukkan bahwa ekstrak etanol dari tanaman tertentu dapat meningkatkan

sensitivitas insulin dan menurunkan kadar glukosa darah pada tikus dengan diabetes. Hasil yang diperoleh dari penggunaan EEDR dalam penelitian ini konsisten dengan temuan tersebut, mengindikasikan potensi terapeutik dari EEDR dalam manajemen diabetes. Penelitian ini juga menunjukkan bahwa pemberian EEDR pada berbagai dosis (150 mg/kgBB, 300 mg/kgBB, dan 600 mg/kgBB) memberikan hasil yang signifikan dalam meningkatkan kadar insulin pada tikus obesitas DMT2. Kadar insulin meningkat seiring dengan peningkatan dosis EEDR, dengan penurunan kadar insulin sebesar -62,11 mg/dL (P1), -79,05 mg/dL (P2), dan -97,86 mg/dL (P3). Peningkatan dosis EEDR tampaknya berkorelasi dengan efektivitas yang lebih tinggi dalam meningkatkan sensitivitas insulin dan menurunkan resistensi insulin. Dosis 600 mg/kgBB (P3) menunjukkan efek yang paling signifikan, bahkan lebih baik dibandingkan dengan metformin, yang menunjukkan potensi ekstrak daun ramania sebagai agen hipoglikemik alternatif yang menjanjikan [30].

Senyawa bioaktif yang terdapat dalam daun ramania, seperti flavonoid, saponin, dan alkaloid, diketahui memiliki sifat antioksidan dan antiinflamasi yang dapat memengaruhi regulasi insulin [3]. Flavonoid, misalnya, telah terbukti dapat menghambat proses stres oksidatif dan peradangan, yang merupakan faktor risiko utama dalam perkembangan resistensi insulin [31]. Dengan menurunkan stres oksidatif, EEDR dapat meningkatkan sensitivitas insulin dan memperbaiki fungsi sel beta pankreas yang memproduksi insulin. Uji statistik yang dilakukan, termasuk uji One Way ANOVA ($P_a=0,000$) dan uji Paired T-test ($P_b<0,05$), menunjukkan bahwa perbedaan antar kelompok perlakuan, baik sebelum maupun sesudah perlakuan, signifikan. Ini menunjukkan bahwa baik metformin maupun EEDR memiliki dampak yang signifikan terhadap kadar insulin, dan efek ini berbeda antara dosis yang diberikan. EEDR dengan dosis lebih tinggi (600 mg/kgBB) memiliki efek yang lebih kuat dalam meningkatkan sensitivitas insulin dibandingkan dengan dosis yang lebih rendah dan dibandingkan dengan metformin.

Hasil penelitian ini memberikan bukti bahwa ekstrak etanol daun ramania memiliki potensi untuk digunakan sebagai terapi alternatif dalam pengelolaan diabetes tipe 2, terutama dalam meningkatkan sensitivitas insulin dan menurunkan resistensi insulin [32]. Dengan hasil yang menunjukkan bahwa EEDR, terutama pada dosis 600 mg/kgBB, lebih efektif daripada metformin dalam meningkatkan kadar insulin, daun ramania dapat menjadi sumber alami yang menjanjikan untuk pengembangan obat antidiabetes di masa depan [26]. Namun, perlu diingat bahwa penelitian lanjutan pada manusia perlu dilakukan untuk memastikan keamanan dan efektivitasnya. Secara keseluruhan, pemberian EEDR menunjukkan efek yang signifikan terhadap kadar insulin pada tikus DMT2, menunjukkan potensi sebagai terapi tambahan atau alternatif dalam pengelolaan diabetes tipe 2 yang dapat mengurangi ketergantungan pada obat sintesis seperti metformin.

Tabel 3 memberikan informasi tentang perubahan kadar glukosa darah puasa (GDP) pada tikus setelah perlakuan. Hasil menunjukkan penurunan kadar GDP yang signifikan pada kelompok P1, P2, dan P3, dengan nilai $p < 0,001$. Penurunan ini menunjukkan bahwa EEDR dapat menurunkan kadar glukosa darah secara efektif pada tikus obesitas dengan DMT2. Sebaliknya, kelompok KNo dan KN menunjukkan perubahan kadar GDP yang tidak signifikan secara statistik ($p > 0,05$), yang mengindikasikan bahwa tanpa perlakuan atau hanya dengan kontrol negatif, tidak terjadi perubahan signifikan dalam kadar glukosa darah.

Penurunan kadar GDP yang signifikan pada kelompok perlakuan dapat dikaitkan dengan efek hipoglikemik dari EEDR. Berdasarkan studi oleh Alfiqi [26] ekstrak etanol dari tanaman tertentu menunjukkan aktivitas hipoglikemik yang meningkatkan penyerapan glukosa oleh sel dan meningkatkan sensitivitas insulin. Temuan ini mendukung hasil penelitian yang menunjukkan bahwa EEDR memiliki potensi untuk menurunkan kadar glukosa darah pada model hewan dengan diabetes.

Ekstrak Etanol Daun *Ramania* (EEDR) diyakini memiliki mekanisme yang kuat dalam menurunkan glukosa darah puasa (GDP) pada hewan coba yang mengalami DMT2 [33]. Salah satu mekanisme utama yang mendasari efek ini adalah melalui peningkatan sensitivitas insulin [34]. DMT2 ditandai oleh resistensi insulin, yaitu keadaan di mana sel-sel tubuh tidak merespons insulin secara efektif, yang menyebabkan peningkatan kadar glukosa dalam darah [35]. Dengan pemberian EEDR, resistensi insulin pada tikus obesitas DMT2 berkurang, sehingga kemampuan tubuh untuk menggunakan glukosa sebagai sumber energi meningkat, dan pada akhirnya kadar GDP menurun.

Selain itu, senyawa bioaktif yang terkandung dalam daun *ramania*, seperti flavonoid, saponin, dan alkaloid, berperan penting dalam mengatasi hiperglikemia pada DMT2. Flavonoid, misalnya, dikenal memiliki efek hipoglikemik melalui penghambatan enzim alfa-glukosidase dan alfa-amilase [36]. Kedua enzim ini berperan dalam memecah karbohidrat menjadi glukosa selama pencernaan [37]. Dengan menghambat aktivitas enzim tersebut, EEDR dapat memperlambat penyerapan glukosa di usus, sehingga mengurangi lonjakan glukosa darah setelah makan dan menurunkan GDP secara keseluruhan. Efek ini mirip dengan mekanisme obat antidiabetes kelas inhibitor alfa-glukosidase yang sudah umum digunakan dalam terapi DMT2 [38].

Saponin dalam daun *ramania* berfungsi sebagai agen anti-inflamasi dan antioksidan, yang dapat mengurangi peradangan dan stres oksidatif pada jaringan pankreas dan perifer [39]. Stres oksidatif merupakan salah satu faktor utama yang memperparah resistensi insulin, karena dapat merusak sel beta pankreas yang memproduksi insulin dan mengganggu sinyal insulin pada sel otot dan hati [28]. Dengan mengurangi stres oksidatif, EEDR memungkinkan sel beta pankreas untuk bekerja lebih optimal, memproduksi lebih banyak insulin, dan meningkatkan sensitivitas insulin di jaringan target seperti otot dan hati. Hasilnya adalah penurunan GDP yang signifikan pada hewan coba. Selain efek langsung terhadap sensitivitas insulin, EEDR juga dapat memodulasi ekspresi gen dan protein yang terlibat dalam metabolisme glukosa [40]. Penelitian telah menunjukkan bahwa beberapa flavonoid mampu memengaruhi jalur sinyal insulin seperti jalur fosfatidilinositol-3-kinase (PI3K) dan protein kinase B (AKT), yang penting dalam pengambilan glukosa oleh sel [41]. Dengan mengaktifkan jalur ini, EEDR dapat meningkatkan transportasi glukosa dari darah ke dalam sel, sehingga mengurangi konsentrasi glukosa dalam darah. Hal ini membantu menjelaskan bagaimana EEDR dapat menurunkan GDP secara signifikan pada tikus yang diinduksi DMT2. Literatur yang relevan menunjukkan bahwa berbagai senyawa bioaktif dalam tanaman memiliki potensi untuk mengatur kadar glukosa dan insulin, dan penelitian ini menambahkan bukti bahwa EEDR memiliki efek serupa. Studi lebih lanjut diperlukan untuk memahami mekanisme aksi spesifik dari EEDR dan untuk mengevaluasi potensi klinisnya pada manusia.

Keterbatasan utama dalam penelitian ini meliputi ukuran sampel yang relatif kecil, yang dapat memengaruhi generalisasi hasil terhadap populasi yang lebih luas. Pemilihan model tikus Wistar jantan sebagai representasi obesitas dengan diabetes melitus tipe 2 memiliki keterbatasan, terutama dalam mencerminkan kompleksitas kondisi pada manusia. Selain itu, variasi bioavailabilitas ekstrak etanol daun *ramania* yang mungkin terjadi dalam tubuh tikus dapat memengaruhi konsistensi hasil, sehingga penerapannya pada manusia memerlukan pendekatan yang lebih hati-hati. Penelitian lanjutan disarankan untuk melibatkan ukuran sampel yang lebih besar serta model hewan yang lebih bervariasi, termasuk evaluasi efek jangka panjang dari ekstrak tersebut. Selain itu, uji klinis pada manusia perlu dilakukan untuk memastikan keamanan dan efektivitas ekstrak daun *ramania* dalam menurunkan kadar insulin dan GDP, sehingga hasil penelitian ini dapat memberikan kontribusi yang lebih signifikan dalam pengembangan terapi berbasis tanaman untuk diabetes melitus tipe 2.

SIMPULAN

Dari penelitian ini dapat disimpulkan bahwa Ekstrak Etanol Daun Ramania (EEDR) memiliki potensi yang signifikan dalam meningkatkan kadar insulin dan menurunkan kadar glukosa darah puasa (GDP) pada tikus obesitas dengan Diabetes Melitus Tipe 2 (DMT2). Peningkatan kadar insulin yang signifikan pada kelompok perlakuan dibandingkan dengan kelompok kontrol negatif menunjukkan kemampuan EEDR dalam memperbaiki regulasi insulin. Selain itu, penurunan GDP yang signifikan pada kelompok perlakuan mengindikasikan efektivitas EEDR dalam mengontrol kadar glukosa darah. Hasil ini menguatkan potensi EEDR sebagai agen terapi untuk menangani kondisi obesitas yang terkait dengan DMT2.

UCAPAN TERIMA KASIH

Peneliti ucapkan terimakasih kepada Ditjen Diktiristek-Kemendikbud yang telah memberikan hibah dana dalam Program Penelitian Dosen Pemula dengan nomor SPKK 113/E5/PG.02.00.PI/2024 Tahun 2024, Universitas Borneo Lestari, Tim Penelitian serta Lembaga Penelitian dan Pengabdian Universitas Borneo Lestari yang telah mendukung pelaksanaan penelitian kami.

DAFTAR RUJUKAN

- [1] E. Kumalasari, S. Yugo, Y. R. Maulida, and D. R. Febrianty, "Pengaruh Pemberian Ekstrak Etanol Daun Ramania (*Bouea macrophylla* Griffith) Terhadap Penurunan Kadar Gula Darah Mencit Putih (*Mus musculus*) Yang Diinduksi Aloksan," *Journal Current Pharmaceutical Sciences*, vol. 2, no. 2, pp. 2598–2095, 2019.
- [2] S. Aryzki, S. Budi, and Y. Yanti, "Uji Aktivitas Antioksidan Ekstrak Etanol 96% Daun RAMANIA (*Bouea macrophylla* Griffith.) dari Daerah Kalimantan Selatan dengan Metode DPPH," *Jurnal Insan Farmasi Indonesia*, vol. 6, no. 3, pp. 194–201, Dec. 2023, doi: 10.36387/jifi.v6i3.1692.
- [3] S. Aryzki, S. Budi, and Y. Yanti, "Uji Aktivitas Antioksidan Ekstrak Etanol 96% Daun RAMANIA (*Bouea macrophylla* Griffith.) dari Daerah Kalimantan Selatan dengan Metode DPPH," *Jurnal Insan Farmasi Indonesia*, vol. 6, no. 3, pp. 194–201, Dec. 2023, doi: 10.36387/jifi.v6i3.1692.
- [4] M. M. Habeebulla, "In vitro Antioxidant and Antidiabetic Activities of the Bark Extracts of *Kandelia candel* (L.) Druce," *Asian Journal of Chemistry*, vol. 30, no. 8, pp. 1717–1722, 2022.
- [5] F. Milita, S. Handayani, and B. Setiaji, "Kejadian Diabetes Mellitus Tipe II pada Lanjut Usia di Indonesia (Analisis Riskesdas 2018)," *Jurnal Kedokteran dan Kesehatan*, vol. 17, no. 1, p. 9, 2021, doi: 10.24853/jkk.17.1.9-20.
- [6] H. D. McIntyre, P. Catalano, C. Zhang, G. Desoye, E. R. Mathiesen, and P. Damm, "Gestational diabetes mellitus," *Nature Reviews Disease Primers*, vol. 5, no. 1, p. 47, 2019, doi: 10.1038/s41572-019-0098-8.
- [7] M. Safaei, E. A. Sundararajan, M. Driss, W. Boulila, and A. Shapi'i, "A systematic literature review on obesity: Understanding the causes & consequences of obesity and reviewing various machine learning approaches used to predict obesity," *Computers in Biology and Medicine*, vol. 136, no. August, p. 104754, 2021, doi: 10.1016/j.combiomed.2021.104754.
- [8] O. A. Ojo *et al.*, "Antidiabetic activity of avocado seeds (*Persea americana* Mill.) in diabetic rats via activation of PI3K/AKT signaling pathway," *Scientific Reports*, vol. 12, no. 1, pp. 1–17, 2022, doi: 10.1038/s41598-022-07015-8.
- [9] S. D. Suryanti, A. T. Raras, C. Y. Dini, and A. H. Ciptaningsih, "Hubungan Indeks Masa Tubuh Dengan Kadar Gula Darah Puasa Pada Pasien Diabetes Melitus Tipe 2," *Poltekita: Jurnal Ilmu Kesehatan*, vol. 13, no. 2, pp. 86–90, 2019.

- [10] M. Safaei, E. A. Sundararajan, M. Driss, W. Boulila, and A. Shapi'i, "A systematic literature review on obesity: Understanding the causes & consequences of obesity and reviewing various machine learning approaches used to predict obesity," *Computers in Biology and Medicine*, vol. 136, no. August, p. 104754, 2021, doi: 10.1016/j.combiomed.2021.104754.
- [11] Hariani, Abd. Hady, Nuraeni Jalil, and Surya Arya Putra, "Hubungan Lama Menderita Dan Komplikasi Dm Terhadap Kualitas Hidup Pasien Dm Tipe 2 Di Wilayah Puskesmas Batua Kota Makassar," *Jurnal Ilmiah Kesehatan Diagnosis*, vol. 15, no. 1, pp. 56–63, 2020, doi: 10.35892/jikd.v15i1.330.
- [12] T. N. V. Nguyen Huyen Thi Thanh; Khuong, Long Quynh; van der Ploeg, Ingeborg; Sundberg, Carl Johan, "Positive Effects of Physical Activity on Prescription on Glycemic Control, Fitness, and Quality of Life in Newly Diagnosed Type 2 Diabetic Patients," *Horm Metab Res*, vol. 55, no. 09, pp. 617–624, 2023, doi: 10.1055/a-2144-7236.
- [13] O. T. Lahamado, S. M. Sabang, and K. Mustapa, "Tamarind (*Tamarindus indica* L .) Leaves Extracts as Antidiabetic," *Jurnal Akademika Kimia*, vol. 6, no. 1, pp. 1–6, 2017.
- [14] S. J. Maleki, J. F. Crespo, and B. Cabanillas, "Anti-inflammatory effects of flavonoids," *Food Chemistry*, vol. 299, no. March, 2019, doi: 10.1016/j.foodchem.2019.125124.
- [15] J. C. J. M. D. S. Menezes and M. F. Diederich, "Bioactivity of natural biflavonoids in metabolism-related disease and cancer therapies," *Pharmacological Research*, vol. 167, no. December 2020, 2021, doi: 10.1016/j.phrs.2021.105525.
- [16] F. Milita, S. Handayani, and B. Setiaji, "Kejadian Diabetes Mellitus Tipe II pada Lanjut Usia di Indonesia (Analisis Riskesdas 2018)," *Jurnal Kedokteran dan Kesehatan*, vol. 17, no. 1, p. 9, 2021, doi: 10.24853/jkk.17.1.9-20.
- [17] L. Triana and M. Salim, "Perbedaan Kadar Glukosa Darah 2 Jam Post Prandial," *Jurnal Laboratorium Khatulistiwa*, vol. 1, no. 1, p. 51, 2017, doi: 10.30602/jlk.v1i1.97.
- [18] Q. P. Irawan, K. D. Utami, S. Reski, and Saraheni, "Hubungan Indeks Massa Tubuh (IMT) dengan Kadar HbA1c pada Penderita Diabetes Mellitus Tipe II di Rumah Sakit Abdoel Wahab Sjahranie," *Formosa Journal of Science and Technology*, vol. 1, no. 5, pp. 459–468, 2022, doi: 10.55927/fjst.v1i5.1220.
- [19] R. Salto, D. Gir, C. Ortiz-moral, M. Manzano, and J. M. Lopez-pedrosa, "Dietary Complex and Slow Digestive Carbohydrates," 2020.
- [20] I. Saputra, F. Esfandiari, E. Marhayuni, and M. Nur, "Indeks Massa Tubuh dengan Kadar Hb-A1c pada Pasien Diabetes Melitus Tipe II," *Jurnal Ilmiah Kesehatan Sandi Husada*, vol. 12, no. 2, pp. 597–603, 2020, doi: 10.35816/jiskh.v12i2.360.
- [21] T. N. V. Nguyen Huyen Thi Thanh; Khuong, Long Quynh; van der Ploeg, Ingeborg; Sundberg, Carl Johan, "Positive Effects of Physical Activity on Prescription on Glycemic Control, Fitness, and Quality of Life in Newly Diagnosed Type 2 Diabetic Patients," *Horm Metab Res*, vol. 55, no. 09, pp. 617–624, 2023, doi: 10.1055/a-2144-7236.
- [22] B. Mulyati and R. S. Panjaitan, "Studi Penambatan Molekul Flavonoid Pada Reseptor α -Glukosidase menggunakan PLANTS," *Jurnal Kimia Mulawarman*, vol. 18, no. 2, p. 68, 2021, doi: 10.30872/jkm.v18i2.1004.
- [23] M. M. Habeebulla, "In vitro Antioxidant and Antidiabetic Activities of the Bark Extracts of *Kandelia candel* (L.) Druce," *Asian Journal of Chemistry*, vol. 30, no. 8, pp. 1717–1722, 2022.
- [24] F. Nasution, A. Andilala, and A. A. Siregar, "Faktor Risiko Kejadian Diabetes Mellitus," *Jurnal Ilmu Kesehatan*, vol. 9, no. 2, p. 94, May 2021, doi: 10.32831/jik.v9i2.304.
- [25] R. Alfiqui, S. S. Rahardjo, and L. Wijayanti, "The Effect of Ethanol Ants Nest Extract on Profil Lipid Mice Model Obesity with Type 2 Diabetes Program of Nutrition Science , Sebelas Maret University , Surakarta , Central Java , Indonesia 2 Department of Pharmacology , Faculty of Medicine , Sebelas Mar," *Jurnal Ilmu Kesehatan*, vol. 17, no. 3, pp. 548–554, 2023.

- [26] R. Alfiqui, S. S. Rahardjo, and L. Wijayanti, "The Effect of Ethanol Ants Nest Extract on Profil Lipid Mice Model Obesity with Type 2 Diabetes Program of Nutrition Science , Sebelas Maret University , Surakarta , Central Java , Indonesia 2 Department of Pharmacology , Faculty of Medicine , Sebelas Mar," *Jurnal Ilmu Kesehatan*, vol. 17, no. 3, pp. 548–554, 2023.
- [27] F. Husna, F. D. Suyatna, W. Arozal, and E. H. Purwaningsih, "Model Hewan Coba pada Penelitian Diabetes Animal Model in Diabetes Research," *Mini Review Article Pharmaceutical Sciences and Research (PSR)*, vol. 6, no. 3, pp. 131–141, 2019.
- [28] R. Salto, D. Gir, C. Ortiz-moral, M. Manzano, and J. M. Lopez-pedrosa, "Dietary Complex and Slow Digestive Carbohydrates," 2020.
- [29] R. Ruze *et al.*, "Obesity and Type 2 Diabetes Mellitus: Connections in Epidemiology, Pathogenesis, and Treatments," *Frontiers in Endocrinology*, vol. 21, no. 14, p. 1161521, Apr. 2023, doi: 10.3389/fendo.2023.1161521.
- [30] . Firdayani, S. Kusumaningrum, and Y. R. Miranti, "Khasiat Umbi Bawang Dayak (Eleutherine Palmifolia (L.) Merr.) Sebagai Herbal Antimikroba Kulit," *Jurnal Bioteknologi & Biosains Indonesia (JBBi)*, vol. 4, no. 2, p. 85, 2017, doi: 10.29122/jbbi.v4i2.2589.
- [31] E. Kumalasari, S. Yugo, Y. R. Maulida, and D. R. Febrianty, "Pengaruh Pemberian Ekstrak Etanol Daun Ramania (Bouea macrophylla Griffith) Terhadap Penurunan Kadar Gula Darah Mencit Putih (Mus musculus) Yang Diinduksi Aloksan," *Journal Current Pharmaceutical Sciences*, vol. 2, no. 2, pp. 2598–2095, 2019.
- [32] S. J. Maleki, J. F. Crespo, and B. Cabanillas, "Anti-inflammatory effects of flavonoids," *Food Chemistry*, vol. 299, no. March, 2019, doi: 10.1016/j.foodchem.2019.125124.
- [33] A. A. Kurniawan and Y. N. S. Wuryaningsih, "Rekomendasi Latihan Fisik Untuk Diabetes Melitus Tipe 2," *Berkala Ilmiah Kedokteran Duta Wacana*, vol. 1, no. 3, p. 197, 2016, doi: 10.21460/bikdw.v1i3.22.
- [34] M. S. Burhans, D. K. Hagman, J. N. Kuzma, K. A. Schmidt, and M. Kratz, "Contribution of adipose tissue inflammation to the development of type 2 diabetes mellitus," *Comprehensive Physiology*, vol. 9, no. 1, pp. 1–58, 2019, doi: 10.1002/cphy.c170040.
- [35] J. Tandj, H. K. Muttaqin, K. R. Handayani, S. Mulyani, and R. Patala, "Uji Potensi Metabolit Sekunder Ekstrak Kulit Buah Petai (Parkia speciosa Hassk) terhadap Kadar Kreatinin dan Ureum Tikus Secara Spektrofotometri UV-Vis," *KOVALEN: Jurnal Riset Kimia*, vol. 6, no. 2, pp. 143–151, 2020, doi: 10.22487/kovalen.2020.v6.i2.15225.
- [36] A. Febrinda, M. Astawan, T. Wresdiyati, and N. Dewi Yuliana, "Kapasitas Antioksidan Dan Inhibitor Alfa Glukosidase Ekstrak Umbi Bawang Dayak," *Jurnal Teknologi dan Industri Pangan*, vol. 24, no. 2, pp. 161–167, 2013, doi: 10.6066/jtip.2013.24.2.161.
- [37] H. Supri, "Hubungan HBA1c Terhadap Kadar Glukosa Darah Pada Penderita Diabetes Mellitus Di RSUD. Abdul Wahab Syahrane Samarinda Tahun 2016," *Jurnal Husada Mahakam*, vol. IV, no. 3, pp. 171–180, 2016.
- [38] A. Febrinda, M. Astawan, T. Wresdiyati, and N. Dewi Yuliana, "Kapasitas Antioksidan Dan Inhibitor Alfa Glukosidase Ekstrak Umbi Bawang Dayak," *Jurnal Teknologi dan Industri Pangan*, vol. 24, no. 2, pp. 161–167, 2013, doi: 10.6066/jtip.2013.24.2.161.
- [39] Y. Hendrawan, E. H. Herdiningsih, D. M. Maharani, and L. C. Hawa, "Effect of ultrasonic assisted extraction on Dayak onion powder extraction (Eleutherine palmifolia)," *IOP Conference Series: Earth and Environmental Science*, vol. 475, no. 1, 2020, doi: 10.1088/1755-1315/475/1/012015.
- [40] S. Dicky and M. Mukhamad, "Pengelolaan Gangguan Inegritas Kulit Pada Ulkus Diabetikum Di Dusun Tegal Melik Desa Gebugan Kecamatan Bergas Kabupaten Semarang," *Media Informasi Penelitian Kabupaten Semarang*, vol. 3, no. 2, pp. 80–88, 2021, doi: 10.55606/sinov.v4i2.38.
- [41] C. Y. Sianturi, "Manfaat Lidah Buaya Sebagai Anti Penuaan Melalui Aktivitas Antioksidan," *Essence of Scientific Medical Journal*, vol. 17, no. 1, pp. 34–38, 2019.