

Uji Aktivitas Antidiabetes Ekstrak Etil Asetat Daun Lamun (*Enhalus acoroides*) Pada Mencit (*Mus musculus*)

Hamsidar Hasan¹, A.Mu'thi Andy Suryadi², Zulfianto Djufri³

^{1,2,3} Jurusan Farmasi Fakultas Olahraga dan Kesehatan, Universitas Negeri Gorontalo, Jl. Jenderal Sudirman No. 06 Kota Gorontalo 96128, Indonesia

* Penulis Korespondensi. Email: hamsidar.hasan@ung.ac.id

ABSTRAK

Diabetes mellitus merupakan kondisi serius, bersifat kronis yang terjadi ketika ada peningkatan kadar glukosa darah sewaktu (GDS) ≥ 200 mg/dL atau kondisi hiperglikemia. Beberapa tanaman dilaporkan memiliki efek antidiabetik. Salah satu tanaman tersebut yaitu Lamun (*Enhalus acoroides*) yang diketahui memiliki efek inhibisi enzim α -glukosidase secara in vitro. Lamun *Enhalus acoroides* sering dimanfaatkan oleh masyarakat sebagai obat tradisional. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui aktivitas antidiabetes dari ekstrak etil asetat daun lamun (*Enhalus acoroides*) terhadap mencit jantan (*Mus musculus*) yang dibebankan larutan sukrosa 90%. Penelitian menggunakan metode *Oral Sucrose Tolerance Test* (OSTT). Uji aktivitas pada mencit dilakukan pada 5 kelompok perlakuan yaitu kelompok I merupakan kontrol negatif (Na-CMC 1% b/v), kelompok II kontrol positif (acarbose), kelompok III (ekstrak etil asetat dosis 50 mg/kgBB), kelompok IV (ekstrak etil asetat dengan dosis 150 mg/kgBB), kelompok V (ekstrak etil asetat dosis 250 mg/kgBB). Hasil penelitian dianalisis dengan uji statistik *One-Way ANOVA*. Hasil penelitian menunjukkan bahwa ekstrak etil asetat daun lamun mampu menghambat penyerapan sukrosa di mana total penghambatan terbesar terjadi pada pemberian dosis 250 mg/kgBB yakni 68 mg/dL, lalu pada dosis 150 mg/kgBB, yakni 82 mg/dL dan terakhir pada dosis 50 mg/dL yakni 103 mg/dL. Berdasarkan hasil tersebut, dapat disimpulkan bahwa ekstrak etil asetat daun lamun memiliki aktivitas antidiabetes

Kata Kunci:

Daun Lamun (*Enhalus acoroides*), Antidiabetes, Mencit (*Mus musculus*), Ekstrak Etil asetat

Diterima:
04-02-2022

Disetujui:
03-03-2022

Online:
15-03-2022

ABSTRACT

Diabetes mellitus is a severe condition, chronic in nature, that occurs when there is an increase in blood glucose levels (GDS) 200 mg/dL or hyperglycemic conditions. Some plants are reported to have anti-diabetic effects. One of the examples is seagrass (*Enhalus acoroides*), which has α -glucosidase enzyme inhibitory effects in vitro. The community often uses it as traditional medicine. This present work explores the anti-diabetic activity of ethyl acetate extract of seagrass (*Enhalus acoroides*) leaves against male mice (*Mus musculus*) charged with 90% sucrose solution. It employed the oral sucrose tolerance test (OSTT) methodology. Activity tests on mice were carried out in five treatment groups, namely: group I or a negative control (Na-CMC 1% w/v); group II or a positive control (acarbose); group III (ethyl acetate extract dose 50 mg/kg BW); group IV (ethyl acetate extract at a dose of 150 mg/kg BW), and; group V (ethyl acetate extract at a dose of 250 mg/kg BW). All data were analyzed by using a one-way ANOVA statistical test. The results show that the ethyl acetate extract of seagrass leaves can inhibit the absorption of sucrose, in which the most significant total inhibition occurred at a dose of 250 mg/kg BW, i.e., 68 mg/dL. A substantial inhibition was also found at a dose of 150 mg/kg BW, which was 82

mg/dL and at a dose of 50 mg/dL or 103 mg/dL. In conclusion, the ethyl acetate extract of seagrass leaves has anti-diabetic activity.

Copyright © 2022 Jsscr. All rights reserved.

Keywords:

Seagrass (*Enhalus acoroides* L) Leaf;; Antidiabetic; Mice (*Mus musculus*); Extract, Ethyl acetate

Received:

2022 -02-04

Accepted:

2022 -03-03

Online:

2022 -02-7

1. Pendahuluan

Diabetes mellitus merupakan kondisi serius, jangka panjang (atau bersifat kronis) yang terjadi ketika ada peningkatan kadar glukosa (kadar glukosa darah puasa (GDP) ≥ 126 mg/dL dan glukosa darah sewaktu (GDS) ≥ 200 mg/dL) dalam darah seseorang yang dikarenakan tubuh tidak dapat memproduksi hormon insulin atau tidak dapat menggunakan insulin yang dihasilkannya secara efektif. [1,2]. Menurut Alam et al [3], Diabetes merupakan salah satu penyakit akibat adanya gangguan metabolisme yang bersifat kronis di mana dihasilkan dari berbagai interaksi yang kompleks antara faktor genetik (*genetic factors*) dan faktor lingkungan (*environmental factors*) dan biasanya ditandai dengan hiperglikemia, poliuria, polidipsia dan polifagia.

Berdasarkan laporan yang dikeluarkan International Diabetes Federation (2019) Indonesia menempati urutan ke 7 dari 10 negara dengan penderita diabetes terbanyak (sekitar 9.2–11.5 juta jiwa). Angka tersebut kemungkinan akan naik pada tahun 2030 sekitar 11.9–14.9 juta jiwa dan pada tahun 2045 diprediksi Indonesia akan turun 1 peringkat secara global (mesir akan menempati posisi ke 7, dan Indonesia ke 8) namun, dalam edisi terbaru dari laporan IDF yang dikeluarkan pada akhir tahun 2021 menunjukkan angka penderita diabetes di Indonesia meningkat sampai 19.5 juta jiwa dan ini membuat Indonesia menduduki urutan ke 5 dengan jumlah penderita diabetes terbanyak secara global. Mirisnya lagi, Indonesia menempati urutan ke 3 dengan jumlah kasus diabetes yang tidak terdiagnosis, yakni sekitar 14.3 juta [1,2].

Pengobatan diabetes saat ini sebagian besar hanya menggunakan obat-obat konvensional atau sintetis yang notabeneanya memiliki potensi efek samping yang lebih besar dibandingkan obat-obat herbal/tradisional [4]. Menurut beberapa sumber, efek samping yang disebabkan oleh obat-obat antidiabetes diantaranya hipoglikemia [5], laktat asidosis [6], naiknya berat badan [7] dan beberapa Drug Adverse Reaction (ADR) sering timbul setelah pemakaian obat hipoglikemik oral diantaranya mual, muntah, diare, pusing, reaksi alergi pada kulit, berkeringat, lemas, susah tidur, udem [8]

Dengan pertimbangan banyaknya efek samping yang ditimbulkan akibat penggunaan obat sintetis, maka tak jarang pasien dan juga peneliti mulai melirik pada pengobatan tradisional. Penggunaan bahan alamiah sebagai tanaman obat tradisional cenderung meningkat saat ini. Hal dikarenakan penggunaan obat tradisional khususnya yang berasal dari tanam-tanaman relatif lebih murah, ketersediaannya juga melimpah dan relatif aman (sedikit efek samping) jika dibandingkan dengan obat sintesis [9]. Sejauh ini, ada sekitar 800 tanaman di seluruh dunia yang memiliki potensi sebagai agen antidiabetik [10].

Salah satu tanaman yang belum banyak diteliti secara ilmiah digunakan sebagai agen antidiabetes, yaitu lamun (*Enhalus acoroides*). Lamun (*Enhalus acoroides*) dilaporkan memiliki aktivitas antibakteri dan antioksidan serta antifouling [11,12]. Qi et al [13] dan Monisha et al [14] melaporkan bahwa ekstrak *Enhalus acoroides* juga memiliki aktivitas antilarva dan antifeedant. Penelitian yang dilakukan oleh Widiyanto et al [15] dan

Senthilkumar *et al* [16] menunjukkan bahwa ekstrak *Enhalus acoroides* memiliki aktivitas penghambatan enzim α -glukosidase secara *in vitro* yang mana dapat berpotensi sebagai agen antidiabetes di mana ekstrak etanol memiliki aktivitas paling tinggi. Namun penelitian terhadap hewan coba (*in vivo*) belum pernah dilakukan serta masih kurang yang melakukan penelusuran senyawa pada lamun *Enhalus acoroides* yang bersifat sebagai α -glukosidase inhibitor. Namun penelitian terhadap hewan coba (*in vivo*) belum pernah dilakukan serta masih kurangnya uji aktivitas ekstrak etil asetat lamun *Enhalus acoroides* yang bersifat sebagai antidiabetes

2. Metode

Desain Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental laboratorium untuk melihat adakah efek antidiabetik dari ekstrak etil asetat daun lamun (*Enhalus acoroides*) pada mencit jantan (*Mus musculus*) dengan menggunakan metode pembebanan larutan sukrosa

Bahan penelitian

Aquadres, etanol 70%, pelarut n-Heksan, pelarut etil asetat, tablet Acarbose, sampel daun lamun (*Enhalus acoroides*), natrium karbosisil metil selulosa (Na-CMC), dan mencit jantan (*mus musculus*) FeCl_3 , HCl, H_2SO_4 Serbuk Mg, pereaksi Lieberman-Burchard dan Dragendorff.

Alat penelitian

Bejana Maserasi, batang pengaduk, Blender, disposable syringe 1, 3, dan 5 ml, evaporator, gelas kimia (*Pyrex*), gelas ukur (*Pyrex*), glucometer (*nesco*), lumping dan alu, Sonde oral, sudip, timbangan analitik (*Osuka*), timbangan hewan (*Kitchen Scale SF-400*).

Ekstraksi Daun Lamun (*Enhalus acoroides*)

Daun Lamun diperoleh dari pesisir pantai desa Kalumbatan, Kecamatan Totikum Selatan, Kabupaten Banggai Kepulauan, Provinsi Sulawesi Tengah (N -1° 28' 4.0692 E 123° 29' 13.038). Daun Lamun kemudian dicuci, dan dikeringkan lalu dibuat serbuk simplisia. Ditimbang 400 g simplisia kering serbuk daun lamun (*Enhalus acoroides*), kemudian diekstraksi dengan metode maserasi bertingkat di mana pelarut yang digunakan yaitu n-heksan dan etil asetat. Mula-mula simplisia diekstraksi dengan pelarut n-heksan, lalu residunya diekstraksi dengan etil asetat. Proses ekstraksi dilakukan selama 3 x 24 jam masing-masing pelarut sambil sesekali diaduk. Setelah itu disaring untuk memisahkan filtrat dan residunya. Filtrat dari ekstrak etil asetat dievaporasi menggunakan *rotary evaporator* sesuai suhu pelarut sampai mendapatkan ekstrak kentalnya. Setelah itu, dihitung persen rendamen ekstrak kental dengan menggunakan rumus:

$$\% \text{ Rendamen} = \frac{\text{Berat Ekstrak yang Diperoleh}}{\text{Berat Bahan yang Diekstrak}} \times 100\%$$

Skrining Fitokimia Ekstrak Etil Asetat Daun Lamun (*Enhalus acoroides*)

Uji Flavonoid

Sebanyak 0.1 gram ekstrak daun lamun (*Enhalus acoroides*), dilarutkan ke dalam 2 ml etanol, kemudian ditambahkan serbuk Mg dan HCl pekat sebanyak 5 tetes. Adanya senyawa flavonoid ditunjukkan dengan terbentuknya warna merah atau jingga.

Uji alkaloid

Ekstrak diambil sebanyak 0,1 gram kemudian ditambahkan dengan 5 mL H₂SO₄ 2 M. Fraksi asam dimasukkan dalam tabung reaksi kemudian ditambah pereaksi Dragendrof. Alkaloid pada sampel ditandai dengan adanya endapan merah pada pereaksi Dragendrof

Uji Terpenoid dan Steroid

Diambil 0.1 gram ekstrak daun lamun (*Enhalus acoroides*), kemudian dimasukkan ke dalam tabung reaksi lalu Kemudian ditambahkan pereaksi Liebermann-Burchard. Adanya triterpenoid pada sampel ditunjukkan dengan adanya warna merah dan warna hijau untuk steroid

Uji Saponin

Diambil 0.1 gram ekstrak daun lamun (*Enhalus acoroides*), ditambah dengan etanol, kemudian dipanaskan selama beberapa menit. Larutan dituang ke dalam tabung reaksi dalam keadaan panas. Larutan diambil sebanyak 10 ml, kemudian dikocok kuat secara vertikal. Adanya saponin ditandai dengan terbentuknya busa dan tidak hilang pada saat ditambahkan dengan satu tetes HCl 2 N

Uji Tanin

Sejumlah 0.1 gram ekstrak diambil dan dimasukkan ke dalam tabung reaksi kemudian ditambahkan methanol/aquades dan dikocok hingga homogen. Sampel ditambahkan 5 tetes FeCl₃ 1% dan dikocok. Hasil positif yaitu terbentuk wana hijau kehitaman

Uji Aktivitas Antidiabetes Pada Mencit

Hewan uji yang digunakan dalam penelitian ini adalah 15 ekor mencit jantan (*Mus musculus*) dengan berat badan 20-30 gram yang dibagi ke dalam 5 kelompok yakni Kelompok kontrol negatif (Na-CMC 1% b/v), Kontrol Positif (Acarbose 0.13 mg/30 mg BB mencit), Kelompok uji 1 (50 mg/kgBB Ekstrak etil asetat daun lamun), Kelompok Uji 2 (150 mg/kgBB Ekstrak etil asetat daun lamun) dan kelompok uji 3 (250 mg/kgBB Ekstrak etil asetat daun lamun). Tiap Kelompok terdiri dari 3 ekor mencit. Hewan uji diaklimatisasi terlebih dahulu di lingkungan baru selama 1 minggu sebelum dilakukan pengujian. Semua mencit dipuaskan 10-12 jam tapi tetap diberi minum, lalu diukur kadar gula darahnya pada 0 menit yang mana ditetapkan sebagai kadar gula darah basal. Lalu, semua mencit diberikan perlakuan sesuai kelompok masing-masing, dimana pada kontrol negatif diberikan 1 ml Na-CMC, Kontrol positif diberikan 1 ml larutan acarbose, dan pada kelompok uji, diberikan masing-masing ekstrak etil asetat

daun lamun (*Enhalus acoroides*) dengan dosis 50, 150, 250 mg/kgBB. Pemberian dilakukan secara oral dengan menggunakan sonde oral. Setelah 10 menit, semua mencit diberikan larutan sukrosa 90% sebanyak 2.5 ml secara oral. Pengukuran kadar glukosa darah mencit dilakukan pada menit ke-30, 60, 90 dan 120 dengan menggunakan *glucometer nesco*.

Analisis data

Analisa data dilakukan menggunakan uji statistik Analisis variansi satu arah (*One Way ANOVA*) dengan nilai $p < 0.05$ untuk mengetahui adanya perbedaan bermakna dalam perlakuan setiap kelompok. Analisis data dilanjutkan dengan uji *post hoc* untuk melihat variabel yang memiliki perbedaan yang signifikan.

3. Hasil dan Pembahasan

Ekstraksi Daun Lamun (*Enhalus acoroides*)

Sampel daun lamun (*Enhalus acoroides*) yang diperoleh dari pantai desa Kalumbatan, Kecamatan Totikum Selatan, Kabupaten Banggai Kepulauan, Provinsi Sulawesi Tengah dibersihkan menggunakan air mengalir. Sampel yang telah dibersihkan dirajang dan dikering anginkan. Sampel yang telah kering, kemudian dihaluskan

Tabel 1. Hasil Rendemen yang diperoleh

Berat sampel (g)	Jenis dan Volume Pelarut (mL)	Berat Ekstrak (g)	Rendemen (%)
400	N-heksan (2000)	42	10.5%
320	Etil Asetat (2000)	37	11.5%

Tabel 1 menunjukkan bahwa hasil dari proses ekstraksi daun Lamun (*Enhalus acoroides*) sebanyak 320 gram dengan menggunakan pelarut etil asetat sebanyak 2000 ml diperoleh hasil ekstrak kental sebanyak 37 gram dengan persentase rendemen sebanyak 11.5%. Hasil rendemen ini termasuk dalam rentang nilai rendemen yang baik yaitu 10-15% (Depkes RI, 2000). Hal ini menunjukkan bahwa proses ekstraksi daun Lamun (*Enhalus acoroides*) dengan pelarut etil asetat berlangsung dengan cukup sempurna.

Daun lamun yang digunakan sebanyak 400 gram dan diekstraksi menggunakan metode maserasi bertingkat di mana menggunakan dua pelarut saja yaitu n-heksan dan etil asetat. Maserasi merupakan suatu metode ekstraksi dengan cara merendam sampel simplisia dalam cairan penyari tanpa pemanasan (ekstraksi dingin) sehingga mencegah rusaknya senyawa-senyawa yang terkandung dalam sampel [17]

Skrining Fitokimia Ekstrak Etil Asetat Daun Lamun (*Enhalus acoroides*)

Skrining fitokimia dilakukan dengan tujuan mengidentifikasi senyawa metabolit sekunder yang terkandung dalam ekstrak etil asetat daun lamun (*Enhalus acoroides*). Hasil uji skrining fitokimia yang menunjukkan hasil positif pada ekstrak etil asetat daun lamun (*Enhalus acoroides*) adalah flavonoid, alkaloid, tanin dan steroid

Tabel 2. Hasil Skrining Fitokimia Ekstrak Etil Asetat Daun Lamun (*Enhalus acoroides*)

Uji Fitokimia	Reagen	Hasil	Keterangan
Flavanoid	Magnesium + HCl	Kuning/Jingga	+
Steroid	Lieberman-Burchard	hijau-kebiruan	+
Terpenoid	Lieberman-Burchard	Merah	-
Saponin	HCl	berbuih	-
Alkaloid	Dragendorf	cokelat	+
Tanin	FeCl ₃	Biru/hijau kehitaman	+

Tabel 2 menunjukkan data hasil uji skrining fitokimia dari hasil ekstrak etil asetat daun Lamun (*Enhalus acoroides*) memperoleh hasil bahwa daun Lamun positif mengandung senyawa Flavonoid, Alkaloid, Steroid dan Tanin. Uji Skrining Fitokimia bertujuan untuk mendeteksi senyawa yang terkandung pada sampel berdasarkan golongannya sebagai informasi awal dalam mengetahui golongan senyawa kimia yang memiliki aktivitas biologis dari suatu tanaman. Menurut Menajang *et al* [18] dan Amudha *et al* [19] daun lamun mengandung senyawa Flavonoid, Alkaloid, Steroid dan Tanin

Uji Aktivitas Antidiabetes Ekstrak Etil Asetat Daun Lamun (*Enhalus acoroides*).

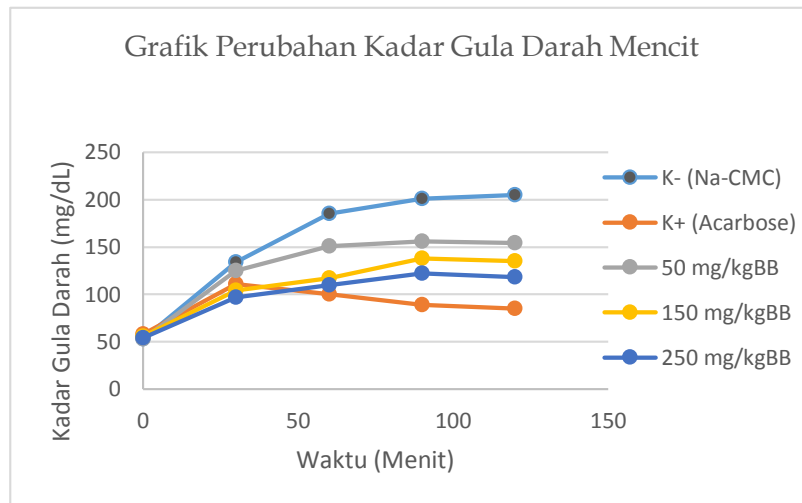
Uji ini dilakukan dengan metode uji pembenanan larutan sukrosa pada mencit jantan dengan parameter besar kenaikan kadar gula darah

Tabel 3. Kadar Gula Darah Mencit

Kelompok	Mean Kadar Gula darah (KGD) (mg/dL)					Σ KGD (mg/dL)
	0 menit	30 menit	60 menit	90 menit	120 menit	
Kontrol negatif (Na-CMC)	53	134	185	201	205	153
Kontrol Positif (Acarbose)	58	111	100	89	85	53
Dosis 50 mg/kgBB	53	125	151	156	154	103
Dosis 150 mg/kgBB	56	104	117	138	135	82
Dosis 250 mg/kgBB	54	97	110	122	118	68

Pada Tabel 3 menunjukkan total kenaikan kadar gula darah mencit setelah uji pembejana larutan sukrosa pada masing-masing kelompok. Berdasarkan hasil yang

diperoleh, kelompok yang diberikan Na-CMC 1% sebagai kontrol negatif menunjukkan efek kenaikan kadar glukosa darah pada mencit yang sangat besar dibanding kelompok lainnya yakni sebesar 153 mg/dL. Hal ini dikarenakan Na-CMC 1% tidak memiliki efek antihiperqlikemik atau belum mampu menghambat penyerapan sukrosa pada mencit sehingga kadar gula darah mencit terus mengalami kenaikan. Hal tersebut juga ditunjukkan pada gambar 1, di mana pemberian Na-CMC tidak bisa mempertahankan kadar gula darah mencit direntang normal <200 mg/dL.



Gambar 1. Grafik perubahan kadar gula darah mencit tiap satuan waktu

Pada kelompok kontrol positif yang diberikan obat acarbose, menunjukkan peningkatan kadar gula darah yang sangat minimum. Terlihat bahwa obat ini mencegah kenaikan kadar gula darah dan tetap mempertahankannya pada kadar normal, dimana total kenaikan kadar gula darah pada kelompok ini yakni hanya sebesar 53 mg/dL. Hal ini sesuai dengan mekanisme obat itu sendiri. Acarbose merupakan salah satu obat hipoglikemik oral (OHO) yang termasuk dalam golongan α -glukosidase inhibitor [20-22]. Enzim α -glukosidase berfungsi untuk menghidrolisis karbihidrat yang kompleks menjadi glukosa, suatu gula sederhana sehingga penyerapannya lebih mudah [23,24]. Acarbose bekerja dengan menghambat kerja dari enzim tersebut, akibatnya pemecahan karbohidrat menjadi glukosa menjadi terhambat, dan terjadi penundaan penyerapan glukosa [22, 25-26]. Selain itu, obat ini memiliki efek penurunan glukosa darah melalui mekanisme peningkatan pelepasan hormon GLP-1 ke dalam sirkulasi darah, dan juga memperlama efek hormon tersebut [21, 27-28]. Hal ini dibuktikan pada menit ke 60-120 kadar gula darah mencit menurun hingga mencapai 85 mg/dL

Pada kelompok perlakuan dengan pemberian ekstrak etil asetat daun lamun dosis 50, 150, dan 250 mg/kg BB memperlihatkan efek antidiabetes yang cukup baik. Kenaikan kadar glukosa darah pada masing-masing dosis yaitu 103 mg/dL pada pemberian dosis 50 mg/kg BB, 82 mg/dL pada dosis 150 mg/kg BB dan 68 mg/dL pada dosis 250 mg/kg BB. dan pada menit ke 90-120 masing-masing kelompok uji, menunjukkan penurunan kadar glukosa darah mencit. Hal ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Widiyanto *et al.* [15] dan Senthilkumar *et al.*, [16] yang menunjukkan bahwa ekstrak lamun (*Enhalus acoroides*) memiliki aktivitas penghambatan terhadap enzim α -glukosidase dengan nilai IC_{50} yakni :168.15 \pm 2.71 μ g/mL [15] dan 47 μ g/ml [16]. Penelitian *in silico* yang dilakukan oleh Fatmawati *et al.*, [29] juga mengkonfirmasi bahwa senyawa fitokimia yang terkandung dalam lamun (*Enhalus acoroides*) mampu

berikatan pada reseptor α -glukosidase, *AMP-activated protein kinase*, NAMPT, dan *11- β -hydroxysteroid dehydrogenase 1*, di mana diketahui reseptor tersebut berperan penting dalam metabolisme glukosa.

Aktivitas antidiabetik tersebut diakibatkan oleh senyawa yang terkandung dalam ekstrak. Ekstrak etil asetat daun lamun (*Enhalus acoroides*) yang diuji dalam penelitian ini positif mengandung beberapa senyawa seperti flavanoid, alkaloid, steroid dan tanin. Dalam beberapa penelitian menunjukkan bahwa Flavanoid memperlihatkan efek antidiabetik. Flavanoid bekerja dengan berbagai mekanisme diantaranya dengan menghambat enzim α -glukosidase di usus sehingga memperlambat penyerapan glukosa [30-33]. Ada beberapa poin yang menjelaskan hubungan struktur flavonoid dengan aktivitas penghambatan α -glukosidase diantaranya gugus hidroksil pada posisi atom C nomor 3 mempunyai peranan yang penting dalam aktivitas penghambatan α -glukosidase serta semakin banyak gugus hidroksil yang melekat pada cincin, maka aktivitas penghambatannya semakin besar [30, 34]. Flavanoid juga menghambat enzim α -amilase [35-37]. Selain itu, beberapa penelitian menunjukkan bahwa flavonoid juga bekerja dengan mengaktifkan ekspresi gen PPAR- γ sehingga memperbaiki ambilan glukosa dan resistensi insulin [38], menghambat proses gluconeogenesis di hepatik [39,40], mampu menstimulasi pengambilan glukosa melalui regulasi GLUT4 dan pengaktifan jalur AMPK [41, 42], meningkatkan sekresi insulin dan faktor-faktor yang berhubungan dengan sensitivitas insulin [43, 44] serta karena aktivitas antioksidannya, flavonoid mampu menangkal radikal bebas sehingga mencegah terjadinya apoptosis pankreas dan kerusakan sel beta pankreas [45-47].

Senyawa alkaloid dalam beberapa penelitian juga menunjukkan aktivitas antidiabetes. Rahman *et al* [48] yang melakukan secara *in silico*, menyatakan bahwa alkaloid jenis *nummularine-R* dan *vindoline* mampu berikatan pada situs aktif enzim α -glukosidase. Hal ini dikuatkan dengan penelitian *in vitro* yang dilakukan oleh Goboza *et al*, [49] yang berhasil membuktikan *vindoline* mempunyai aktivitas penghambatan yang lemah terhadap enzim penghambatan α -glukosidase. Uji *in vivo* yang dilakukan oleh Njoku *et al* [50] menyatakan bahwa ekstrak alkaloid dari beberapa tanaman mampu menurunkan kadar glukosa darah. Menurut Larantukan *et al*, [51] ekstrak alkaloid terbukti dapat meregenerasi sel- β pankreas yang rusak. Selain itu, alkaloid dapat memberi rangsangan pada saraf simpatik (simpatomimetik) yang kemudian berefek pada peningkatan sekresi insulin. Mekanisme kerja alkaloid dalam menurunkan gula darah yaitu dengan cara meningkatkan transportasi glukosa di dalam darah, menghambat absorpsi glukosa di usus, merangsang sintesis glikogen dan menghambat sintesis glukosa dengan menghambat enzim glukosa 6-fosfatase, fruktosa 1,6-bifosfatase yang merupakan enzim yang berperan dalam glukoneogenesis, serta meningkatkan oksidasi glukosa melalui glukosa 6-fosfat dehidrogenase. Penghambatan pada enzim 6-fosfatase dan fruktosa 1,6-bifosfatase ini akan menurunkan pembentukan glukosa dari substrat lain selain karbohidrat. Selain itu mekanisme lain menurut Zhu *et al* [52], yaitu meliputi agonis reseptor *119 G protein-coupled* (GPR119), inhibisi terhadap *protein tyrosine phosphatase 1B* (PTP1B), peroxisome agonis terhadap reseptor *proliferator-activated receptor* (PPAR) α/γ , dan menghambat *dipeptidyl peptidase 4* (DPP-4) dan *sodium-glucose cotransporters* (SGLTs).

Senyawa lain yang diduga memiliki aktivitas antidiabetes yaitu steroid. Belum banyak yang melaporkan hal ini, namun penelitian baru-baru ini yang dilakukan oleh Abd El Hafez *et al* [53], bahwa dua senyawa turunan steroid yang diisolasi dari bintang laut spesies *Acanthaster planci* menunjukkan aktivitas penghambatan terhadap enzim α -glukosidase secara *in vitro* dengan nilai IC_{50} 58 ± 0.8 dan 55 ± 0.5 mg/mL. Penelitian

Junejo *et al* [54], juga mengkonfirmasi bahwa senyawa turunan steroid yakni *stigmasta-5,22-dien-3 β -ol* mampu berikatan pada sisi aktif enzim α -glukosidase secara *in silico*, namun pengujian secara *in vitro*, hambatannya lebih rendah dari pada senyawa flavonoid. Daisy *et al* [55] juga telah mengisolasi suatu steroid yaitu *28 Nor22(R)With a 2,6,23-trienolide*. dari tanaman Tapak liman (*Elephantopus scaber*) yang dapat menstimulasi sel beta pankreas untuk mensekresikan insulin.

Ekstrak etil asetat daun lamun ini juga positif akan senyawa tannin. Tannin merupakan salah satu jenis dari kelompok senyawa metabolit fenolik yang memiliki aktivitas pembersih radikal bebas serta dapat menghambat lipoksigenase dan peroksidase lipid. Tannin juga mampu memberikan efek perlindungan dengan bertindak sebagai penangkap radikal bebas dan mengaktifkan enzim antioksidan. Tannin juga dapat meningkatkan pengambilan glukosa melalui mediator jalur pensinyalan insulin, seperti aktivasi PI3K, P38 MAPK dan translokasi GLUT-4 [31, 56]. Penelitian oleh Kato *et al* [57] menyatakan bahwa tannin terhidrolisis dan tannin terkondensasi mampu menghambat enzim α -amylases secara *in vitro* dengan nilai IC₅₀ 41.1 μ M dan 248.1 μ M secara berturut-turut. Kedua tannin tersebut mampu memperlambat penyerapan glukosa pada intestinal.

Analisis Data

Hasil uji post hoc HSD One-Way Anova dengan tingkat kepercayaan 95% ($p < 0.05$) menunjukkan adanya perbedaan yang bermakna antara kontrol negatif dengan kontrol positif dan kelompok ekstrak yang ditunjukkan dengan nilai signifikan yaitu $p = 0.000$. Sedangkan untuk uji 2 dan 3 tidak berbeda makna dengan kontrol positif dengan nilai signifikan $p = 0.657$ dan $p = 0.927$.

4. Kesimpulan

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan, dapat disimpulkan bahwa Ekstrak etil asetat daun lamun (*Enhalus acoroides*) memiliki efek antidiabetes pada mencit jantan (*Mus musculus*) Dari ketiga dosis yang digunakan dalam penelitian, dosis 250 mg/kg BB menunjukkan aktivitas yang lebih besar dibandingkan dosis 150 ataupun 50 mg/kg B.

Referensi

- [1]. IDF. (2019). *IDF Diabetes Atlas (9th ed.)*. Belgium: International Diabetes federation
- [2]. IDF. (2021). *IDF Diabetes Atlas (10th ed.)*. Belgium: International Diabetes federation
- [3]. Alam, S.; Hasan, M.K.; Neaz, S.; Hussain, N.; Hossain, M.F.; Rahman, T. (2021). Diabetes Mellitus: Insights from Epidemiology, Biochemistry, Risk Factors, Diagnosis, Complications and Comprehensive Management. *Diabetology* (2):36-50. <https://doi.org/10.3390/diabetology2020004>
- [4]. Pane, M., Rahman, A., & Ayudia, E. (2021). Gambaran Penggunaan Obat Herbal Pada Masyarakat Indonesia Dan Interaksinya Terhadap Obat Konvensional Tahun 2020. *Journal of Medical Studies*, 1(1), 40-62.
- [5]. Harsch, I. A., Kaestner, R. H., & Konturek, P. C. (2018). Hypoglycemic side effects of sulfonylureas and repaglinide in ageing patients-knowledge and self-management. *Journal Physiol Pharmacol*, 69(4), 647-9. <https://doi.org/10.26402/jpp.2018.4.15>
- [6]. DeFronzo, R., Fleming, G. A., Chen, K., & Bicsak, T. A. (2016). Metformin-associated lactic acidosis: Current perspectives on causes and risk. *Metabolism*, 65(2), 20-29. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2015.10.014>

- [7]. Nunes, A. P., Iglay, K., Radican, L., Engel, S. S., Yang, J., Doherty, M. C., & Dore, D. D. (2017). Hypoglycaemia seriousness and weight gain as determinants of cardiovascular disease outcomes among sulfonylurea users. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 19(10), 1425-1435. <https://doi.org/10.1111/dom.13000>
- [8]. Yosmar, R., Inanta, N. P., & Sari, Y. O. (2019). Studi Prospektif Adverse Drug Reactions (ADRS) Obat Hipoglikemik Oral Terhadap Pasien Diabetes Mellitus Tipe 2 di Suatu Rumah Sakit, Padang. *Jurnal Sains Farmasi & Klinis*, 5(3), 169-175. <https://doi.org/10.25077/jsfk.5.3.169-175.2018>
- [9]. Salehi, B., Ata, A., V Anil Kumar, N., et al. (2019). Antidiabetic Potential of Medicinal Plants and Their Active Components. *Biomolecules*, 9(10), 551. <https://doi.org/10.3390/biom9100551>
- [10]. Baehaki, A., Lestari, S., Hendri, M., & Ariska, F. (2020). Antidiabetic Activity with N-Hexane, Ethyl-Acetate and Ethanol Extract of *Halodule uninervis* Seagrass. *Pharmacognosy Journal*, 12(4): 805-8. <https://doi.org/10.5530/pj.2020.12.115>
- [11]. Amirah, N. F. (2019). *Uji Aktivitas Antimikroba, Aktivitas Antioksidan Dan Skrining Fitokimia Ekstrak Enhalus acoroides* Doctoral dissertation, Surabaya: Universitas Airlangga. <http://repository.unair.ac.id/id/eprint/81980>
- [12]. Nurafni, N., & Nur, R. M. (2018). Aktivitas Antifouling Senyawa Bioaktif Dari Lamun di Perairan Pulau Morotai. *Jurnal Ilmu Kelautan Kepulauan*, 1(2). <http://dx.doi.org/10.33387/jikk.v1i2.942>
- [13]. Qi SH, Zhang S, Qian PY, Wang BG. (2008). Antifeedant, antibacterial and antilarval compounds from the South China sea seagrass *Enhalus acoroides*. *Bot Mar*; 51: 441-7. <https://doi.org/10.1515/BOT.2008.054>
- [14]. Monisha, D., Sivasankar, V., Mylsamy, P., & Gabriel Paulraj, M. (2020). Mosquito larvicidal activity of *Enhalus acoroides* (L.f) royle and *Halophila ovalis* (Robr) hook. f. against the deadly vectors *Aedes aegypti* and *Culex quinquefasciatus*. *South African Journal of Botany*. <https://doi.org/10.1016/j.sajb.2020.06.021>
- [15]. Widiyanto A, Anwar E, Nurhayati T. (2018). In vitro Assay of Alpha-Glucosidase Inhibitor Activities of Three Seagrasses from Banten Bay, Indonesia. *Pharmacog J.*;10(5):907-10. <https://doi.org/10.5530/pj.2018.5.152>
- [16]. Senthilkumar, P., Santhosh Kumar, D. S., Sudhagar, B., Vanthana, M., Parveen, M. H., Sarathkumar, S., ... & Kannan, C. (2016). Seagrass-mediated silver nanoparticles synthesis by *Enhalus acoroides* and its α -glucosidase inhibitory activity from the Gulf of Mannar. *Journal of Nanostructure in Chemistry*, 6(3), 275-280. <https://doi.org/10.1007/s40097-016-0200-7>
- [17]. Hermawan, H., Sari, B. L., & Nashrianto, H. (2018). Kadar polifenol dan aktivitas antioksidan ekstrak etil asetat dan metanol buah ketapang (*Terminalia catappa* L.). *Jurnal online mahasiswa (JOM) bidang farmasi*, 1(1).
- [18]. Menajang, F., Mahmudi, M., Yanuhar, U., & Herawati, E. Y. (2019). Evaluation of phytochemical and superoxide dismutase activities of *Enhalus acoroides* (L.f.) Royle from coastal waters of North Sulawesi, Indonesia. *Veterinary world*, 13(4), 676-680. <https://doi.org/10.14202/vetworld.2020.676-680>
- [19]. Amudha, P., Vanitha, V., Bharathi, P. N., Jayalakshmi, M., & Mohanasundaram, S. (2017). Phytochemical analysis and in vitro antioxidant screening of seagrass *Enhalus acoroides*. *Int. J. Res. Pharm. Sci*, 8(2), 251-258.
- [20]. Wang, B., Zhao, J., Zhan, Q., Wang, R., Liu, B., Zhou, Y., & Xu, F. (2021). Acarbose for Postprandial Hypotension With Glucose Metabolism Disorders: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in cardiovascular medicine*, 8, 388. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.663635>

- [21]. Brunton, Laurence L., Randa Hilal-Dandan., Björn C. Knollmann,. (2018). *Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics Thirteenth Edition*. New York: McGraw-Hill Education
- [22]. Katzung, Bertram G.(2018). *Basic and Clinical Pharmacology Fourteenth Edition*. New York: McGraw Hill Education
- [23]. Rodwell VW, Bender DA, Botham KM, Kennely PJ, and Weil PA. (2018). *Harper's Illustrated Biochemistry*. 31th ed. New York: McGraw-Hill Education
- [24]. Yuniarto, A., & Selifiana, N. (2018). Aktivitas Inhibisi Enzim Alfa-glukosidase dari Ekstrak Rimpang Bangle (*Zingiber cassumunar* Roxb.) secara In vitro. *MPI (Media Pharmaceutica Indonesiana)*, 2(1), 22-25. <https://doi.org/10.24123/mpi.v2i1.1299>
- [25]. Gao, F., Ma, X., Peng, J., Lu, J., Lu, W., Zhu, W., ... & Zhou, J. (2020). The effect of acarbose on glycemic variability in patients with type 2 diabetes mellitus using premixed insulin compared to metformin (AIM): an open-label randomized trial. *Diabetes technology & therapeutics*, 22(4), 256-264. <https://doi.org/10.1089/dia.2019.0290>
- [26]. Golan, D. E., Armstrong, E. J., & Armstrong, A. W. (2016). *Principles of pharmacology: The pathophysiologic basis of drug therapy*: Fourth edition. Wolters Kluwer Health.
- [27]. Dalsgaard, N. B., Gasbjerg, L. S., Hansen, L. S., Hansen, N. L., Stensen, S., Hartmann, B., ... & Knop, F. K. (2021). The role of GLP-1 in the postprandial effects of acarbose in type 2 diabetes. *European Journal of Endocrinology*, 184(3), 387-398. <https://doi.org/10.1530/EJE-20-1121>
- [28]. Zhang, J., & Guo, L. (2017). Effectiveness of acarbose in treating elderly patients with diabetes with postprandial hypotension. *Journal of Investigative Medicine*, 65(4), 772-783. <http://dx.doi.org/10.1136/jim-2016-000295>
- [29]. Fatmawati, Y., Sandrina, S., Aina, R. N., & Narulita, E. (2022). Molecular docking analysis of seagrass (*Enhalus acoroides*) phytochemical compounds as an antidiabetic. *Journal of Biological Research-Bollettino della Società Italiana di Biologia Sperimentale*. 95:10224. <https://doi.org/10.4081/jbr.2022.10224>
- [30]. Suprayogi, A., Rahminiwati, M., Satyaningtijas, A., Nugraha, A. T., Sukandar, D., Pangestika, H., & Pratiwi, L. (2020). Identification Of Compounds Flavonoids Namnam Leaf Extract (*Cynometra Cauliflora*) As Inhibiting A-Glucosidase. *In Journal of Physics: Conference Series* (Vol. 1594, No. 1, p. 012005). IOP Publishing. <https://doi.org/10.1088/1742-6596/1594/1/012005>
- [31]. Anggraini, A. (2020). Manfaat Antioksidan Daun Salam Terhadap Kadar Glukosa Darah Dan Penurunan Apoptosis Neuron Di Hippocampus Otak Tikus Yang Mengalami Diabetes. *Jurnal Medika Hutama*, 2(01), 349-355
- [32]. Supasuteekul, C., Nonhitipong, W., Tadtong, S., Likhitwitayawuid, K., Tengamnuay, P., & Sritularak, B. (2016). Antioxidant, DNA damage protective, neuroprotective, and α -glucosidase inhibitory activities of a flavonoid glycoside from leaves of *Garcinia gracilis*. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, 26, 312-320. <https://doi.org/10.1016/j.bjp.2016.01.007>
- [33]. Do, N. H., Le, T. M., Nguyen, C. D., & Ha, A. C. (2020). Optimization of total flavonoid content of ethanolic extract of *Persicaria pulchra* (Bl.) Soják for the inhibition of α -glucosidase enzyme. *Fine Chemical Technologies*, 15(4), 39-50. <https://doi.org/10.32362/2410-6593-2020-15-4-39-50>
- [34]. Şöhretoğlu, D., & Sari, S. (2020). Flavonoids as alpha-glucosidase inhibitors: Mechanistic approaches merged with enzyme kinetics and molecular modelling.

- Phytochemistry Reviews*, 19(5), 1081-1092. <https://doi.org/10.1007/s11101-019-09610-6>
- [35]. Hua, F., Zhou, P., Wu, H. Y., Chu, G. X., Xie, Z. W., & Bao, G. H. (2018). Inhibition of α -glucosidase and α -amylase by flavonoid glycosides from Lu'an GuaPian tea: molecular docking and interaction mechanism. *Food & function*, 9(8), 4173-4183. <https://doi.org/10.1039/C8FO00562A>
- [36]. Zhao, Y., Wang, M., & Huang, G. (2021). Structure-activity relationship and interaction mechanism of nine structurally similar flavonoids and α -amylase. *Journal of Functional Foods*, 86, 104739. <https://doi.org/10.1016/j.jff.2021.104739>
- [37]. Saidi, I., Manachou, M., Znati, M., Bouajila, J., & Jannet, H. B. (2022). Synthesis of new halogenated flavonoid-based isoxazoles: In vitro and in silico evaluation of α -amylase inhibitory potential, a SAR analysis and DFT studies. *Journal of Molecular Structure*, 1247, 131379. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2021.131379>
- [38]. Ghorbani, A. (2017). Mechanisms of antidiabetic effects of flavonoid rutin. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 96, 305-312. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2017.10.001>
- [39]. Prasath, G. S., Pillai, S. I., & Subramanian, S. P. (2014). Fisetin improves glucose homeostasis through the inhibition of gluconeogenic enzymes in hepatic tissues of streptozotocin induced diabetic rats. *European journal of pharmacology*, 740, 248-254. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2014.06.065>
- [40]. Al-Ishaq, R. K., Abotaleb, M., Kubatka, P., Kajo, K., & Büsselberg, D. (2019). Flavonoids and their anti-diabetic effects: cellular mechanisms and effects to improve blood sugar levels. *Biomolecules*, 9(9), 430. <https://doi.org/10.3390/biom9090430>
- [41]. Yao, Z., Gu, Y., Zhang, Q., Liu, L., Meng, G., Wu, H., ... & Niu, K. (2019). Estimated daily quercetin intake and association with the prevalence of type 2 diabetes mellitus in Chinese adults. *European journal of nutrition*, 58(2), 819-830. <https://doi.org/10.1007/s00394-018-1713-2>
- [42]. M Eid, H., & S Haddad, P. (2017). The antidiabetic potential of quercetin: underlying mechanisms. *Current medicinal chemistry*, 24(4), 355-364. <https://doi.org/10.2174/0929867323666160909153707>
- [43]. Cirmi, S., Ferlazzo, N., Lombardo, G. E., Maugeri, A., Calapai, G., Gangemi, S., & Navarra, M. (2016). Chemopreventive agents and inhibitors of cancer hallmarks: may citrus offer new perspectives?. *Nutrients*, 8(11), 698. <https://doi.org/10.3390/nu8110698>
- [44]. Zang, Y., Igarashi, K., & Li, Y. (2016). Anti-diabetic effects of luteolin and luteolin-7-O-glucoside on KK-A y mice. *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry*, 80(8), 1580-1586. <https://doi.org/10.1080/09168451.2015.1116928>
- [45]. Yin, H., Huang, L., Ouyang, T., & Chen, L. (2018). Baicalein improves liver inflammation in diabetic db/db mice by regulating HMGB1/TLR4/NF- κ B signaling pathway. *International Immunopharmacology*, 55, 55-62. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2017.12.002>
- [46]. Ma, L., Li, X. P., Ji, H. S., Liu, Y. F., & Li, E. Z. (2018). Baicalein protects rats with diabetic cardiomyopathy against oxidative stress and inflammation injury via phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K)/AKT pathway. *Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research*, 24, 5368. <https://doi.org/10.12659/MSM.911455>

- [47]. Al-Dosari, D. I., Ahmed, M. M., Al-Rejaie, S. S., Alhomida, A. S., & Ola, M. S. (2017). Flavonoid naringenin attenuates oxidative stress, apoptosis and improves neurotrophic effects in the diabetic rat retina. *Nutrients*, 9(10), 1161. <https://doi.org/10.3390/nu9101161>
- [48]. Rahman, N., Muhammad, I., Khan, H., Aschner, M., Filosa, R., & Daglia, M. (2019). Molecular docking of isolated alkaloids for possible α -glucosidase inhibition. *Biomolecules*, 9(10), 544. <https://doi.org/10.3390/biom9100544>
- [49]. Goboza, M., Meyer, M., Aboua, Y. G., & Oguntibeju, O. O. (2020). In vitro antidiabetic and antioxidant effects of different extracts of *Catharanthus roseus* and its indole alkaloid, vindoline. *Molecules*, 25(23), 5546. <https://doi.org/10.3390/molecules25235546>
- [50]. Njoku, O. C., Airaodion, A. I., Awosanya, O., Ekenjoku, J. A., Okoroukwu, V. N., Ogbuagu, E. O., ... & Igwe, C. (2019). Antidiabetic potential of alkaloid extracts from *Vitex doniana* and *Ficus thonningii* leaves on alloxan-induced diabetic rats. *International Research Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 2(2), 1-12.
- [51]. Larantukan, S. V. M., Setiasih, N. L. E., & Widyastuti, S. K. (2014). Pemberian ekstrak etanol kulit batang kelor glukosa darah tikus hiperglikemia. *Indonesia Medicus Veterinus*, 3(4), 292-299.
- [52]. Zhu, Y., Zhao, J., Luo, L., Gao, Y., Bao, H., Li, P., & Zhang, H. (2021). Research progress of indole compounds with potential antidiabetic activity. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 223, 113665. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2021.113665>
- [53]. Abd El Hafez, M. S., Aziz Okbah, M. A. E., Ibrahim, H. A., Hussein, A. A. E. R., El Moneim, N. A. A., & Ata, A. (2021). First report of steroid derivatives isolated from starfish *Acanthaster planci* with anti-bacterial, anti-cancer and anti-diabetic activities. *Natural Product Research*, 1-8. <https://doi.org/10.1080/14786419.2021.2021200>
- [54]. Junejo, J. A., Zaman, K., Rudrapal, M., Celik, I., & Attah, E. I. (2021). Antidiabetic bioactive compounds from *Tetrastigma angustifolia* (Roxb.) Deb and *Oxalis debilis* Kunth.: Validation of ethnomedicinal claim by in vitro and in silico studies. *South African Journal of Botany*, 143, 164-175. <https://doi.org/10.1016/j.sajb.2021.07.023>
- [55]. Daisy, P., Jasmine, R., Ignacimuthu, S., & Murugan, E. (2009). A novel Steroid from *Elephantopus scaber* L. an Ethnomedicinal plant with antidiabetic activity. *Phytomedicine*, 16(2-3), 252-257. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2008.06.001>
- [56]. Kumari, M., & Jain, S. (2012). Tannins: An antinutrient with positive effect to manage diabetes. *Research Journal of Recent Sciences*. 1(12), 1-8
- [57]. Kato, C. G., Gonçalves, G. D. A., Peralta, R. A., Seixas, F. A. V., de Sá-Nakanishi, A. B., Bracht, L., ... & Peralta, R. M. (2017). Inhibition of α -amylases by condensed and hydrolysable tannins: Focus on kinetics and hypoglycemic actions. *Enzyme Research*, 2017:1-12. <https://doi.org/10.1155/2017/5724902>