

Aktivitas Antidiabetik Ekstrak Daun Sawo Manila Terhadap Kadar Gula Darah dan Penyembuhan Ulkus Mencit Diabetes

Antidiabetic Activity of Sapodilla Leaf Extract on Blood Glucose Levels and Healing of Diabetic Mice Ulcers

Inarotun Nufus*, Nur Qomariyah, Erlix Rakhmad Purnama

Jurusan Biologi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Negeri Surabaya

*e-mail: Inarotun.17030244040@mhs.unesa.ac.id

Abstrak. Hiperglikemia disebabkan kelebihan ROS mendorong stress oksidatif sel beta pankreas dan menghambat sekresi insulin pada diabetes melitus. Hal ini berpotensi menghasilkan komplikasi ulkus diabetik. Tingginya aktivitas antioksidan dan antiinflamasi daun sawo manila berpotensi mengobati diabetes. Penelitian bertujuan mengetahui jenis metabolit sekunder daun sawo manila, pengaruhnya terhadap kadar gula darah, persentase penyembuhan ulkus, serta pengaruh ekstrak paling optimal. Mencit jantan galur DDY diinduksi alloxan 2,2 mg/20g BB dengan enam kelompok meliputi kontrol negatif (KN), kontrol positif (KP), ekstrak DOSI (5,6 mg/20g BB), DOSII (16,8 mg/20g BB), DOSIII (28 mg/20g BB), glibenclamide dengan empat ulangan selama 14 hari perlakuan. Identifikasi senyawa daun sawo manila dilakukan skrining fitokimia di Laboratorium Kimia Organik UNESA. Pengukuran kadar gula darah dilakukan menggunakan glukometer. Pengukuran ulkus dilakukan pengukuran panjang ulkus dan perhitungan persentase penyembuhan. Analisis kadar gula darah menggunakan uji *One Way ANOVA*, persentase penyembuhan ulkus menggunakan uji *Kruskal-Wallis* program SPSS. Uji fitokimia menunjukkan sawo manila mengandung alkaloid, flavonoid, saponin, steroid, triterpenoid, fenolik, dan tanin. Pemberian ekstrak daun sawo manila berpengaruh signifikan ($p < 0,05$) terhadap kadar gula darah puasa hari ke-14 perlakuan ($p > 0,015$) dan penyembuhan ulkus diabetikum ($p > 0,001$). Pengaruh paling optimal ditunjukkan oleh DOSII (ekstrak 16,8 mg/20g BB). Dengan demikian, daun sawo manila berpotensi sebagai obat diabetes melitus.

Kata kunci: diabetes melitus; kadar gula darah; sawo manila; ulkus diabetikum

Abstract. *Hyperglycemia caused excess ROS promotes oxidative stress of pancreatic β cells and inhibits insulin production in diabetes mellitus. It has the potential to produce complications of diabetic ulcers. The high antioxidant and antiinflammatory activities of sapodilla leaves have the potential to treat diabetes. The study aimed to determine the type of secondary metabolite of sapodilla leaf, the effect on blood glucose levels, the percentage of ulcer healing, and the effect of the most optimal extract. Male mice DDY strain were induced alloxan 2.2 mg/20g BW with six groups namely negative control (NC), positive control (PC), the extract DOSI (5.6 mg/20g BW), DOSII (16.8 mg/20g BW), DOSIII (28 mg/20g BW), glibenclamide with four replications for 14 days of treatment. Identification compound of sapodilla leaves was carried out by phytochemical screening at the UNESA Organic Chemistry Laboratory. Measurement of blood glucose levels was carried out using a glucometer. Ulcer measurement was done by measuring the length of the ulcer and calculating the percentage of healing. Blood glucose levels were analyzed using the One Way ANOVA test, the percentage ulcer healing used the Kruskal Wallis test through the SPSS program. The phytochemical test showed that sapodilla has alkaloids, flavonoids, saponins, steroids, triterpenoids, phenolics, and tannins. The administration of sapodilla leaf extract had a significant effect ($p < 0.05$) on fasting blood glucose levels on the 14th day of the treatment ($p > 0.015$) and diabetic ulcer healing ($p > 0.001$). The most optimal effect is shown by DOSII (extract 16.8 mg/20 g BW). Thus, sapodilla leaves have the potential as a remedy for diabetes mellitus.*

Kata kunci: diabetes mellitus; blood glucose levels; sapodilla; diabetic ulcers

PENDAHULUAN

Diabetes melitus (DM) berupa kelainan metabolisme yang disebabkan gangguan pada sekresi maupun kerja insulin, atau keduanya dengan gejala umum hiperglikemia (ADA, 2017). Hiperglikemia terjadi sebagai akibat adanya *reactive oxygen species* (ROS) yang berlebih sehingga mendorong terjadinya stress oksidatif pada sel β pankreas dan produksi insulin terhambat (Rahman dan Wati,

2016). Berdasarkan penelitian dari IDF tahun 2017, perkiraan peningkatan penderita diabetes mencapai 693 juta orang di tahun 2045. Dari 451 juta orang penderita di tahun 2017, 49,7% diantaranya belum terdiagnosis, sehingga berpotensi berkembang ke arah progresif menuju komplikasi dengan tanpa adanya kesadaran dan pencegahan (Cho *et al.*, 2018). Diabetes dengan komplikasi meningkatkan angka mortalitas tertinggi ke-3 di Indonesia. Indonesia menduduki peringkat ke-7 tertinggi prevalensi penyakit diabetes di dunia (IDF, 2016).

Sebagian besar pasien diabetes melitus di Indonesia umumnya mengidap DM tipe 2 berupa resistensi insulin yaitu kapasitas kerja insulin di jaringan tepi menurun serta terjadi gangguan fungsi sel β yang mengakibatkan produksi insulin di pankreas tidak cukup untuk mengatasi resistensi insulin. Hal tersebut mengakibatkan terjadinya defisiensi insulin relatif. Jumlah penderita DM tipe 2 di dunia sebesar 90-95% (Fatimah, 2015). Pada jangka panjang, penyakit diabetes melitus meningkatkan risiko terjadinya hiperglikemia kronik yang mengakibatkan komplikasi diabetes melitus berupa ulkus diabetikum (Roza dkk., 2015). Ulkus diabetikum merupakan luka pada area integumen yang menyebar hingga jaringan di bawah epidermis, tendon, otot, tulang, dan sendi yang disebabkan tingginya kadar glukosa darah. Komplikasi ulkus diabetik sering dialami penderita diabetes melitus sebagai faktor utama amputasi dan kematian pada penderita diabetes (Wijonarko dkk., 2016). Kejadian ulkus diabetik dialami oleh sekitar 15% dari penderita diabetes di Indonesia dan 23,5% di antaranya mengalami amputasi (Santosa dan Nikmah, 2014).

Indonesia dengan keanekaragaman hayati yang sangat tinggi mempunyai berbagai macam tanaman obat yang tumbuh subur dan dapat memberikan manfaat khususnya di bidang kesehatan (Savitri, 2016). Sawo manila (*Manilkara zapota* L.) berpotensi menjadi bahan obat alternatif berdasarkan identifikasi fitokimia yang diketahui memiliki kandungan alkaloid, flavonoid, tanin, dan saponin (Prihardini dan Wiyono, 2015). Identifikasi fitokimia pada daun sawo manila penting dilakukan terkait dengan peran metabolit sekunder sebagai senyawa kimia dengan potensi bioaktivitas sebagai kandidat obat (Nugrahani dkk., 2016). Daun sawo manila diketahui dapat menurunkan tingkat glikemik, insulin, leptin, kolesterol, dan trigliserida secara signifikan (Barbalho *et al.*, 2015). Komponen utama yang terdapat pada daun *M. zapota* L. adalah lupeol asetat, asam oleanolik, asam kafeat, mirisetin-3-O- α -L-rhamnose, dan apigenin-7-O- α -L rhamnose (Shazly *et al.*, 2012).

Daun sawo manila berpotensi untuk aktivitas sitotoksik, antioksidan, antimikroba dan depresan CNS ringan yang bermanfaat dalam tindakan terapeutik melawan kanker, tumor, penyakit menular dan stres oksidatif (Ganguly dan Rahman, 2014). Aktivitas antioksidan dalam ekstrak daun sawo manila tergolong tinggi sehingga berpotensi melindungi tubuh manusia dari efek berbahaya radikal bebas dan *reactive oxygen species* (ROS) (Bano dan Ahmed, 2017). Ekstrak etanol daun sawo manila diketahui memiliki aktivitas antioksidan kuat serta dapat menghambat aktivitas *α-glucosidase* sehingga dapat menekan hiperglikemia pada pasien diabetes tipe 2 (Islam *et al.*, 2021). Penelitian antiinflamasi *in vitro* dan *in vivo* menggunakan ekstrak etil asetat *M. zapota* L. menunjukkan bahwa adanya senyawa seperti flavonoid, terpenoid, steroid (glikosida, glikosida jantung) pada sawo manila menunjukkan aktivitas antiinflamasi yang signifikan (Konuku *et al.*, 2017). Ekstrak etanol daun sawo manila juga diketahui dapat menstabilkan membran *human red blood cell* (HRBC) dan lisis membran sehingga berpotensi sebagai agen antiinflamasi yang baik (Srivani *et al.*, 2015).

Kandungan antioksidan dan antiinflamasi yang terdapat pada sawo manila tergolong tinggi, akan tetapi informasi mengenai penggunaan sawo manila sebagai bahan obat untuk diabetes melitus masih sangat terbatas, sehingga diperlukan penelitian untuk membuktikan manfaat sawo manila untuk pengobatan penyakit diabetes melitus secara empirik. Tujuan dilakukan penelitian adalah mengetahui jenis metabolit sekunder ekstrak daun sawo manila, mengetahui pengaruhnya terhadap kadar gula darah dan persentase penyembuhan ulkus, serta mengetahui pengaruh ekstrak yang paling optimal dengan menggunakan hewan coba mencit diabetes melitus.

BAHAN DAN METODE

Penelitian eksperimental dengan Rancangan Acak Lengkap (RAL) meliputi enam kelompok dengan empat kali ulangan. Penelitian dilaksanakan pada bulan November-Desember 2020. Uji analisis fitokimia ekstrak daun sawo manila dilakukan di Laboratorium Kimia Organik, FMIPA, Universitas Negeri Surabaya. Penanganan sampel ekstrak daun sawo manila dan perlakuan mencit induksi *alloxan monohydrate* dilakukan di Laboratorium Fisiologi, FMIPA, Universitas Negeri Surabaya.

Alat yang digunakan yaitu kandang, alat makan dan minum, wadah baskom, *cutter*, pengaduk, corong, kertas saring, botol vial, botol plastik 1,5 liter, mesin grinder, *rotary evaporator*,

neraca elektrik, spatula, gelas ukur 500 ml, *syringe* 1 ml, sonde nomor 5, jarum lancet, glukometer, *scalpel*, gunting bedah, pinset, penggaris, dan kamera. Bahan yang dibutuhkan yaitu daun sawo manila dari Desa Cabean, Sawahan, Madiun, Na-CMC 1%, *alloxan monohydrate* 2,2 mg/20g BB, *sodium citrate buffer* pH 4 0,1 M, mencit jantan galur *Deutschland Denken Yonken* (DDY) usia 8-11 minggu BB \pm 25 gram, pakan mencit, dan *ethyl ether*.

Ekstraksi daun sawo manila. Simplisia dimaserasi selama 3x24 jam. Maserasi I dengan perbandingan 1:3 yaitu 500 g simplisia dalam 1500 ml etanol 96%. Maserasi II dan III masing-masing dengan perbandingan 1:2 yaitu 500 gr simplisia dalam 1000 ml etanol 96%. Filtrat hasil maserasi simplisia dikentalkan dengan *rotary evaporator* kemudian dilarutkan dalam Na-CMC 1%.

Uji analisis fitokimia daun sawo manila. Identifikasi alkaloid dilakukan dengan mencampurkan 1 ml ekstrak, CHCl₃ dan NH₃, 3 tetes H₂SO₄ 2 N, masing-masing diberi reagen Meyer, Wagner, dan Dragendorf dan diamati endapan yang terbentuk. Identifikasi flavonoid dilakukan dengan melarutkan 1 ml ekstrak, 3 ml etanol 70%, 0,1 g Mg dan 2 tetes HCl pekat dan diamati perubahan warna yang terjadi. Identifikasi saponin dilakukan dengan mencampurkan 1 ml ekstrak dalam 10 ml air, dikocok, ditunggu 15 menit dan diamati terbentuknya busa stabil. Identifikasi steroid dilakukan dengan mencampurkan 1 ml ekstrak, 3 ml etanol 70%, 2 ml H₂SO₄ pekat dan (CH₃CO)₂O dan diamati perubahan warna yang terjadi. Identifikasi Triterpenoid dilakukan dengan mencampurkan 1 ml ekstrak, 2 ml CHCl₃ dan 3 ml H₂SO₄ pekat kemudian diamati perubahan warna di tengah filtrat. Identifikasi Tanin dilakukan dengan melarutkan 1 ml ekstrak dalam 20 ml air dan ditambahkan 2-3 tetes FeCl₃ 1% kemudian diamati perubahan warna yang terjadi. Identifikasi Fenolik dilakukan dengan mencampurkan 1 ml ekstrak, NaCl 1% dan larutan gelatin 10% dan diamati endapan yang terbentuk (Harborne, 1987).

Persiapan hewan coba. Mencit diaklimasi selama 7 hari. Pemeliharaan mencit dilakukan dalam kandang plastik dengan alas serbuk kayu. Empat mencit coba ditempatkan pada dua kandang yang berbeda untuk mencegah persaingan antar mencit yang dapat memunculkan luka. Pembersihan kandang dilakukan 2 hari sekali. Pakan berupa pur/pelet sebanyak 5 gram tiap ekor mencit tiap hari, sedangkan minum diberikan secara *ad libitum*.

Induksi *alloxan monohydrate*. Induksi *alloxan monohydrate* pada mencit dilakukan dengan cara injeksi secara intraperitoneal 2,2 mg/20g BB dalam *sodium citrate buffer* pH 4 0,1 M. Dalam kurun waktu 6 jam setelah induksi *alloxan* mencit diberikan minum larutan gula 1%. Kelompok perlakuan yang diinduksi *alloxan* meliputi KP, DOSI, DOSII, DOSIII, dan GLB. Kelompok KN tidak diinduksi *alloxan*.

Pengukuran kadar gula darah puasa dilakukan pada saat sebelum induksi *alloxan*, hari ke-0 yaitu tiga hari setelah induksi *alloxan*, hari ke-7 dan 14 perlakuan ekstrak. Setelah dipuasakan selama 10 jam, dilakukan pengambilan darah mencit melalui vena ekor yang telah diusap dengan alkohol 70% menggunakan jarum lancet. Pengujian kadar gula darah menggunakan alat glukometer. Standar kadar glukosa darah mencit normal menunjukkan kisaran angka 60-126 mg/dL (Skovso, 2014).

Pembuatan ulkus. Mencit pada tiap perlakuan dilakukan anestesi *ethyl ether* melalui hidungnya kemudian dilakukan penghilangan rambut bagian dorsal dengan gunting bedah. Setelah itu ulkus dibuat di bagian dorsal mencit sepanjang 1 cm menggunakan pisau bedah dan gunting (Safani dkk., 2019).

Ekstrak daun sawo manila diberikan secara per oral pada mencit. Mencit yang diberi perlakuan adalah mencit yang kadar gula darah puasanya diatas 126 mg/dL. Mencit sebanyak 24 ekor dibagi secara *simple random sampling* menjadi 6 kelompok perlakuan berdasarkan berat badan yang terdiri dari KN (kontrol negatif), KP (kontrol positif), DOSI (ekstrak 5,6 mg/20g BB), DOSII (ekstrak 16,8 mg/20g BB), DOSIII (ekstrak 28 mg/20g BB) dan GLB (*glibenclamide*) dengan empat kali ulangan.

Pengamatan ulkus diabetikum dilakukan setiap hari dengan mengukur panjang ulkus menggunakan penggaris hingga ulkus menutup sempurna. Penutupan ulkus secara sempurna ditandai dengan perubahan patologi anatomi berupa terbentuknya keropeng, luka mengering disertai penutupan kulit area luka (Winarsih *et al.*, 2010). Lama waktu penutupan ulkus dicatat dan dihitung persentase penyembuhan ulkus tiap harinya. Persentase penyembuhan ulkus dihitung dengan rumus:

$$\text{Panjang luka} = \frac{\text{luka awal (cm)} - \text{luka akhir (cm)}}{\text{luka awal (cm)}} \times 100\%$$

Data kadar gula darah puasa dan persentase penyembuhan ulkus dianalisis dengan uji normalitas *Kolmogorov-Smirnov* serta uji homogenitas dengan *Test of Homogeneity of Variance*. Data homogen dianalisis menggunakan uji parametrik *ANOVA*, data berbeda signifikan dilanjutkan dengan uji *Duncan*. Data tidak homogen dianalisis dengan menggunakan uji *Kruskal-Wallis* dan dilanjutkan dengan uji *Mann-Whitney*.

HASIL

Daun sawo manila yaitu sebanyak 5,5 kilogram berat basah daun menghasilkan 3 kilogram simplisia. Total pelarut etanol pada proses maserasi sebanyak 3,5 liter. Filtrat hasil maserasi simplisia dikentalkan dan diperoleh 110 gram ekstrak kental daun sawo manila. Hasil uji analisis fitokimia ekstrak daun sawo manila antara lain meliputi identifikasi uji alkaloid, flavonoid, saponin, steroid, triterpenoid, fenolik, dan tanin (**Tabel 1**).

Tabel 1. Hasil Uji Analisis Fitokimia Ekstrak Daun Sawo Manila

Uji Analisis Fitokimia	Pereaksi	Hasil Uji	Simpulan (+) / (-)
Alkaloid	Wagner	Endapan coklat	+++
	Mayer	Endapan jingga	+++
	Dragendorff	Endapan putih	++
Flavonoid	Mg + HCl pekat + etanol	Merah	+++
Saponin	-	Misel	++
Steroid	Liebermann-Burchard	Hijau kebiruan	+++
Triterpenoid	CHCl ₃ + H ₂ SO ₄ pekat	Cincin kecoklatan	+++
Fenolik	NaCl 10% + Gelatin 1%	Endapan putih	+++
Tanin	FeCl ₃ 1%	Coklat kehijauan	+++

Keterangan: (++)= Positif kuat; (+++)= Positif sangat kuat

Rata-rata kadar gula darah puasa (**Tabel 2**) hari ke-0 (tiga hari setelah induksi *alloxan*) menunjukkan bahwa kelompok KP, DOSII, dan DOSIII telah mengalami diabetes, sedangkan pada kelompok KN yang tidak diinduksi *alloxan* tidak mengalami diabetes. Rata-rata kadar gula darah puasa hari ke-14 menunjukkan bahwa pada kelompok DOSI, DOSII, dan DOSIII kadar gula darah puasa normal meliputi 103,75 mg/dL, 121,25 mg/dL, dan 126,25 mg/dL. Sedangkan pada kelompok *glibenclamide* kadar gula darah puasa hari ke-14 menunjukkan kondisi hiperglikemia yaitu 129,25 mg/dL.

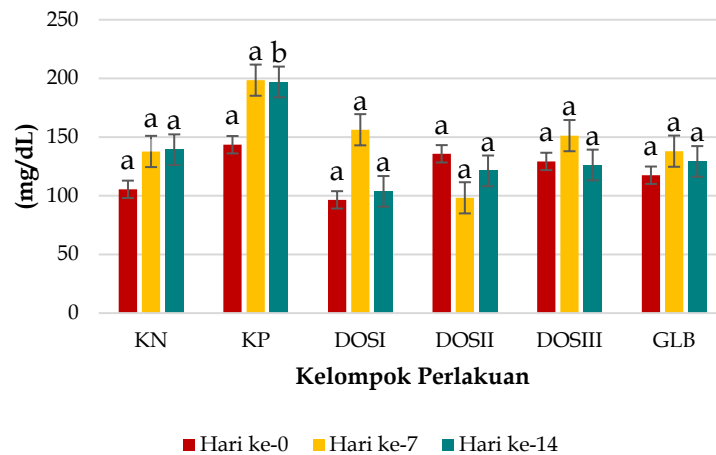
Uji normalitas *Kolmogorov-Smirnov* kadar gula darah puasa hari ke-14 menunjukkan data berdistribusi normal dengan nilai $p=0,200$ ($p>0,05$). Uji *Homogeneity of Variances* menunjukkan varians data homogen dengan nilai $p=0,712$ ($p>0,05$). Uji beda *ANOVA* dengan nilai $p=0,015$ ($p<0,05$) menunjukkan bahwa pada hari ke-14 perlakuan ekstrak daun sawo manila berbeda secara signifikan terhadap kadar gula darah puasa mencit.

Tabel 2. Rata-rata Kadar Gula Darah Puasa Mencit

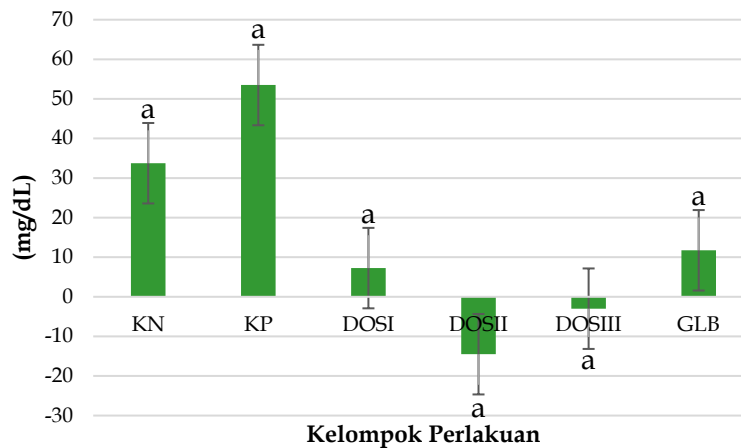
Kelompok Perlakuan	Rata-rata ± Standar Deviasi Kadar Gula Darah Puasa Mencit (mg/dL)		
	Hari ke-0	Hari ke-7	Hari ke-14
KN	105,50±9,29 ^a	137,75±21,09 ^a	139,25±44,28 ^a
KP	143,50±34,04 ^a	198,50±69,48 ^a	197,00±31,74 ^b
DOSI	96,50±29,35 ^a	156,25±44,52 ^a	103,75±24,58 ^a
DOSII	135,75±12,50 ^a	98,25±21,76 ^a	121,25±32,98 ^a
DOSIII	129,25±38,46 ^a	151,25±25,59 ^a	126,25±29,82 ^a
GLB	117,50±26,05 ^a	138,00±44,69 ^a	129,25±29,73 ^a

Perbedaan rata-rata kadar gula darah puasa hari ke-0, 7 dan 14 perlakuan ekstrak disajikan pada **Gambar 1**. Hasil analisis uji *Duncan* ($p\leq 0,05$) hari ke-14 menunjukkan tidak adanya beda signifikan pada rata-rata kadar gula darah puasa kelompok KN, DOSI, DOSII, DOSIII, dan GLB, tetapi berbeda signifikan dengan kelompok KP. Pada kelompok KP mengalami hiperglikemia dengan kadar gula darah puasa yaitu 197,00 mg/dL.

Rata-rata selisih kadar gula darah puasa hari ke-0 dan hari ke-14 (**Gambar 2**) menunjukkan bahwa pada kelompok KN mengalami kenaikan kadar gula darah puasa sebesar 31,99%. Kelompok KP terjadi kenaikan sebesar 37,28%. Kelompok DOSI terjadi kenaikan sebesar 7,51%. Kelompok DOSII terjadi penurunan paling tinggi sebesar 10,68%. Kelompok DOSIII terjadi penurunan sebesar 2,32%. Kelompok GLB terjadi kenaikan sebesar 10,00%.



Gambar 1. Perbedaan Rata-rata Kadar Gula Darah Puasa Mencit Hari ke-0, 7 dan 14. Notasi Berbeda Menunjukkan Perbedaan Bermakna ($p \leq 0,05$) dengan Uji *Duncan*.



Gambar 2. Perbedaan Rata-rata Selisih Kadar Gula Darah Puasa Mencit Hari ke-0 dan Hari ke-14.

Proses penyembuhan ulkus berlangsung dimulai di hari ke-1 perlakuan ekstrak (**Tabel 3**). Semakin tinggi persentase penyembuhan ulkus, semakin sempit panjang ulkus. Kelompok KN persentase penyembuhan ulkus mencapai 100% pada hari ke-13 perlakuan ekstrak. Kelompok DOSI, DOSII, dan DOSIII persentase penyembuhan ulkus mencapai 100% masing-masing yaitu pada hari ke-12, 10, dan 11 perlakuan ekstrak. Sedangkan pada kelompok GLB persentase penyembuhan ulkus mencapai 100% pada hari ke-12 perlakuan ekstrak. Pada kelompok KP di hari ke-13 perlakuan ekstrak persentase penyembuhan ulkus sebesar 95% yang menunjukkan kecepatan penyembuhan paling lama dibandingkan kelompok lainnya. Sedangkan kelompok DOSII menunjukkan kecepatan penyembuhan ulkus yang paling cepat.

Berdasarkan uji normalitas *Kolmogorov-Smirnov* persentase penyembuhan ulkus hari ke-8 dan 9 menunjukkan data berdistribusi tidak normal dengan nilai $p=0,000$ dan $p=0,019$ ($p < 0,05$). Uji *Homogeneity of Variances* menunjukkan varians data homogen dengan nilai $p=0,060$ dan $p=0,182$ ($p > 0,05$). Uji beda *Kruskal-Wallis* menghasilkan nilai $p=0,012$ dan $p=0,005$ ($p < 0,05$) sehingga menunjukkan bahwa hari ke-8 dan 9 perlakuan ekstrak daun sawo manila berbeda secara signifikan terhadap persentase penyembuhan ulkus mencit.

Berdasarkan uji normalitas *Kolmogorov-Smirnov* persentase penyembuhan ulkus hari ke-10, 11 dan 12 menunjukkan data berdistribusi tidak normal dengan nilai $p=0,001$, $p=0,000$ dan $p=0,000$ ($p < 0,05$). Uji *Homogeneity of Variances* menunjukkan varians data non-homogen dengan nilai $p=0,014$, $p=0,009$ dan $p=0,000$ ($p < 0,05$). Uji beda *Kruskal-Wallis* menghasilkan nilai $p=0,001$, $p=0,006$ dan $p=0,002$ ($p < 0,05$) sehingga menunjukkan bahwa pada hari ke-10, 11 dan 12 perlakuan ekstrak daun sawo manila berbeda secara signifikan terhadap persentase penyembuhan ulkus mencit. Uji *Mann-Whitney* pada hari ke-10 perlakuan ekstrak menunjukkan bahwa kelompok DOSI tidak berbeda secara

signifikan dengan kelompok KN, namun berbeda secara signifikan dengan kelompok yang lain. Kelompok DOSII dan DOSIII berbeda signifikan dengan semua kelompok yang lain.

Tabel 3. Rata-rata Persentase Penyembuhan Ulkus Mencit Berbagai Perlakuan dan Dosis Ekstrak Daun Sawo Manila

Hari ke-	Rata-rata ± Standar Deviasi Persentase Penyembuhan Ulkus (%)					
	KN	KP	DOSI	DOSII	DOSIII	GLB
1	5,00±5,77 ^a	2,50±5,00 ^a	5,00±5,77 ^a	10,00±0,00 ^a	7,50±5,00 ^a	7,50±9,57 ^a
2	12,50±5,00 ^a	5,00±5,77 ^a	15,00±5,77 ^a	17,50±5,00 ^a	15,00±10,00 ^a	12,50±12,58 ^a
3	17,50±9,57 ^a	5,00±5,77 ^a	30,00±11,55 ^a	27,50±5,00 ^a	25,00±12,91 ^a	22,50±17,08 ^a
4	20,00±8,16 ^a	15,00±17,32 ^a	35,00±5,77 ^a	35,00±5,77 ^a	32,50±12,58 ^a	30,00±16,33 ^a
5	32,50±12,58 ^a	22,50±15,00 ^a	42,50±5,00 ^a	45,00±5,77 ^a	40,00±14,14 ^a	35,00±17,32 ^a
6	42,50±12,58 ^a	32,50±15,00 ^a	50,00±8,16 ^a	55,00±5,77 ^a	52,50±17,08 ^a	40,00±14,14 ^a
7	57,50±5,00 ^a	40,00±18,26 ^a	60,00±8,16 ^a	65,00±5,77 ^a	62,50±12,58 ^a	45,00±17,32 ^a
8	65,00±5,77 ^a	47,50±15,00 ^a	67,50±5,00 ^b	75,00±5,77 ^c	75,00±10,00 ^c	55,00±17,32 ^b
9	72,50±5,00 ^b	50,00±11,55 ^a	75,00±5,77 ^b	90,00±11,55 ^c	82,50±5,00 ^c	60,00±16,33 ^a
10	80,00±0,00 ^b	57,50±17,08 ^a	82,50±5,00 ^b	100 ^d	92,50±5,00 ^c	70,00±8,16 ^a
11	87,50±5,00 ^b	72,50±9,57 ^a	95,00±5,77 ^b	100 ^c	100 ^c	90,00±14,14 ^a
12	97,50±5,00 ^b	82,50±9,57 ^a	100 ^b	100 ^b	100 ^b	100 ^b
13	100 ^a	95,00±10,00 ^a	100 ^a	100 ^a	100 ^a	100 ^a

Keterangan: Notasi Berbeda Menunjukkan Perbedaan Bermakna ($p \leq 0,05$) dengan uji *Mann Whitney*.

PEMBAHASAN

Ekstraksi daun sawo manila dilakukan dengan cara maserasi yaitu pengestrakan simplisia dengan pengadukan pada suhu ruangan (Prihardini dan Winoyo, 2015). Proses maserasi akan memecah membran dan dinding sel tumbuhan untuk melarutkan metabolit sekunder yang terdapat pada sitoplasma sehingga ekstraksi berlangsung optimal (Martiningsih dkk., 2016). Ekstraksi daun sawo manila menggunakan pelarut etanol 96% berdasarkan sifat dari etanol yang universal dan selektif sehingga dapat melarutkan senyawa baik yang larut dalam pelarut nonpolar maupun polar (Fajar dan Cahyo, 2020). Pelarut etanol 96% memiliki daya ekstraksi yang luas sehingga dapat mengoptimalkan pengikatan metabolit sekunder.

Ekstrak etanol daun sawo manila dianalisis melalui tes warna dengan berbagai pereaksi (Agustina dkk., 2016). Pada analisis alkaloid menggunakan pereaksi Wagner, Mayer dan Dragendorff menunjukkan adanya alkaloid pada ekstrak daun sawo manila. Pada uji alkaloid dengan pereaksi Wagner terbentuk endapan coklat, uji Mayer terbentuk endapan jingga, dan uji Dragendorff ditandai dengan endapan putih (Nugrahani dkk., 2016). Endapan tersebut sebagai hasil ikatan kovalen koordinat ion logam K^+ dengan pasangan elektron bebas atom nitrogen senyawa alkaloid (Ikalinus dkk., 2015).

Ekstrak daun sawo manila menunjukkan hasil positif kuat pada pengujian flavonoid dengan penambahan Mg dan HCl pekat. HCl pekat berfungsi menghidrolisis O-glikosil digantikan dengan H^+ dari asam. Reduksi inti benzopiron flavonoid oleh Mg dan HCl pekat menghasilkan warna merah pada senyawa kompleks (Illing dkk., 2017). Hasil positif saponin pada ekstrak daun sawo manila dengan indikator adanya misel. Gugus polar glikosida yang bersifat hidrofil akan menghadap keluar sedangkan gugus nonpolar terpenoid yang bersifat hidrofob akan menghadap ke dalam sehingga ketika dikocok dengan air akan terbentuk misel (Susanto dkk., 2019).

Hasil positif pada analisis senyawa steroid ekstrak daun sawo manila menggunakan pereaksi Liebermann-Burchard ditandai dengan perubahan warna menjadi hijau kebiruan akibat reaksi oksidasi steroid melalui ikatan rangkap terkonjugasi. Hasil positif juga ditunjukkan pada analisis triterpenoid yang ditandai dengan terbentuknya cincin kecoklatan pada antar permukaan akibat pelepasan gugus hidrogen dan penggabungan karbokation (Setyowati dkk., 2014). Pada pengujian fenolik menunjukkan hasil positif karena senyawa fenolik bereaksi dengan gelatin dan NaCl membentuk garam (Setiabudi, 2017). Pengujian tanin juga menunjukkan hasil positif dengan indikator warna coklat kehijauan akibat tanin membentuk senyawa kompleks dengan pereaksi $FeCl_3$ 1% (Agustina dkk., 2016).

Penggunaan Na-CMC 1% untuk melarutkan ekstrak dipilih karena Na-CMC tidak mempengaruhi kadar gula darah mencit (Indrawati *et al.*, 2015). Pemberian ekstrak daun sawo manila dapat mempercepat penurunan tingkat gula darah menjadi normal. Hal tersebut sesuai dengan kadar gula darah puasa kelompok DOSI, DOSII, dan DOSIII normal di hari ke-14 yaitu 103,75 mg/dL, 121,25 mg/dL, dan 126,25 mg/dL. Kadar gula darah kelompok DOSI, DOSIII dan GLB di hari ke-7

pemberian ekstrak masih di atas normal. Hal ini diduga karena sel β pankreas yang rusak akibat induksi *alloxan* membutuhkan waktu untuk beradaptasi terhadap kebutuhan insulin yang meningkat dengan meningkatkan sekresi insulin (Ellenbroek *et al.*, 2013).

Alloxan monohydrate akan diserap oleh sel β pankreas yang berfungsi mensekresi insulin sehingga menyebabkan peningkatan ROS. Adanya kenaikan ROS mengakibatkan degradasi granula sekretori dan membran sel β pankreas sehingga sekresi insulin terhambat (Ighodaro *et al.*, 2017). Pemberian *alloxan* menjadikan kondisi hiperglikemia dengan indikator tingginya kadar gula darah pada saat puasa (Hammer *et al.*, 2019). Standar kadar gula darah puasa pada mencit berkisar antara 60-126 mg/dL (Skovso, 2014). Hal ini sesuai dengan kadar gula darah puasa kelompok KP yaitu 197 mg/dL. Kelompok KP memiliki kadar gula darah puasa yang berbeda nyata dengan kelompok KN, DOSI, DOSII, DOSIII, dan GLB.

Kelompok perlakuan DOSI dan GLB setelah diinduksi *alloxan* nilai kadar gula darah puasa masih normal yaitu masing-masing 96,50 mg/dL dan 117,50 mg/dL. Kondisi tersebut dapat dikaitkan dengan efek diabetogenisitas *alloxan* yang kurang stabil akibat waktu paruh yang singkat sekitar 1,5 menit sehingga jika dibiarkan terlalu lama akan berubah menjadi asam aloksanat nondiabetogenik akibat dekomposisi spontan (Lenzen dan Munday, 1991). Hal tersebut akan menyebabkan pada saat penginduksian *alloxan* tidak merusak sel β secara keseluruhan sehingga masih memungkinkan insulin masih dapat disekresikan (Pitriya *et al.*, 2017).

Pada kelompok perlakuan KN yang tidak diinduksi *alloxan* kadar gula darah puasa hari ke-7 dan 14 mengalami kenaikan di atas normal. Hal tersebut dapat terjadi akibat pengaruh faktor stress. Mencit stress akan mengalami gangguan *psychosomatic* sehingga kortisol dan aldosteron meningkat. Peningkatan kortisol akan memicu glukoneogenesis sehingga kadar gula darah menjadi kurang stabil (Rifdiyani, 2018).

Ekstrak daun sawo manila diketahui memiliki aktivitas antioksidan kuat dari senyawa fenolik dan flavonoid yang teridentifikasi pada saat uji skrining fitokimia yang berperan menghambat aktivitas *α -glucosidase* sehingga dapat menekan hiperglikemia (Islam *et al.*, 2021). Efek hipoglikemik ekstrak daun sawo manila dipengaruhi oleh efek sinergis kandungan metabolit sekunder alkaloid, flavonoid, saponin, steroid, triterpenoid, fenolik, dan tanin. Alkaloid berperan mengaktifasi reseptor G-protein dalam sel β -TC6 pankreas (Pham *et al.*, 2017). Flavonoid diketahui sebagai penangkap radikal bebas yang kuat, mampu mentransfer elektron radikal bebas, mengaktifasi enzim antioksidan, menghambat radikal α -tokoferol dan oksidase (Lima *et al.*, 2014). Saponin diketahui dapat menstimulasi pengeluaran insulin (Rajalakshmi *et al.*, 2015). Steroid diketahui mampu meregulasi kerja insulin di tingkat sel, reseptor insulin distal, dan menurunkan produksi glukosa di hati (Chikhi *et al.*, 2014). Triterpenoid menstimulasi penyerapan glukosa dengan menurunkan fungsi insulin (*insulin sensitizer*) (Solikhah *et al.*, 2020). Fenolik menunjukkan efek antioksidan dan berperan melindungi dari stres oksidatif (Ofosu *et al.*, 2020). Tanin dapat menghambat hilangnya transpor glukosa yang menghasilkan insulin serta menginduksi fosforilasi reseptor insulin dengan pembentukan GLUT-4 (Sobia *et al.*, 2016).

Ekstrak daun sawo manila DOSI, DOSII, dan DOSIII dapat mempercepat penyembuhan ulkus mencit jika dibandingkan dengan kelompok KP, tetapi DOSI tidak berbeda nyata dengan kelompok KN. Ekstrak daun sawo manila dapat mempercepat proses penyembuhan ulkus dapat dikaitkan dengan kandungan metabolit sekunder (Calsum dkk., 2018). Flavonoid mempercepat fase inflamasi dengan eliminasi ROS, menurunkan level lipid peroksida dengan detoksifikasi H_2O_2 serta merangsang kenaikan kadar enzim antioksidan dalam jaringan luka (Hairi dkk., 2016). Flavonoid akan memicu terjadinya pembentukan pembuluh darah baru serta kolagen, mengatur proliferasi dan migrasi fibroblas menuju celah luka (Patil *et al.*, 2012). Saponin juga diketahui dapat merangsang peningkatan makrofag yang berperan dalam sekresi *growth factor* sehingga akan mendorong fibroblas migrasi menuju area luka serta sintesis kolagen (Ardiana dkk., 2015). Tanin bermanfaat sebagai astringent pada luka yang berperan mengurangi permeabilitas mukosa, mencegah mikroorganisme menginfeksi luka dan menetralkan protein inflamasi (Qomariyah, 2014).

SIMPULAN

Hasil analisis fitokimia menunjukkan daun sawo manila mengandung senyawa alkaloid, flavonoid, saponin, steroid, triterpenoid, fenolik, dan tanin. Pemberian ekstrak daun sawo manila berpengaruh secara signifikan ($p < 0,05$) terhadap kadar gula darah puasa mencit induksi *alloxan monohydrate* hari ke-14 perlakuan ekstrak ($0,05 > 0,015$) serta penyembuhan ulkus diabetikum

(0,05>0,001) dengan pengaruh yang paling optimal ditunjukkan oleh pemberian ekstrak daun sawo manila DOSII (ekstrak 16,8 mg/20g BB). Dengan demikian, daun sawo manila berpotensi sebagai obat untuk diabetes melitus.

DAFTAR PUSTAKA

- Agustina S, Ruslan dan Wiraningtyas A, 2016. Skrining Fitokimia Tanaman Obat di Kabupaten Bima. *Indonesian E-Journal of Applied Chemistry* Vol. 4 (1): 71-76.
- American Diabetes Association, 2017. *Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus*, *Diabetes Care* 40 (Suplemen 1), S75.
- Ardiana T, Kusuma ARP dan Firdausy MD, 2015. Efektivitas Pemberian Gel Binahong (*Anredera cordifolia*) 5% Terhadap Jumlah Sel Fibroblast pada Soket Pasca Pencabutan Gigi Marmut (*Cavia cobaya*). *ODONTO Dental Journal* Vol 2 (1): 64-70.
- Bano M and Ahmed B, 2017. *Manilkara zapota* (L) P.Royen (Sapodilla): A Review. *International Journal Of Advance Research, Ideas And Innovation In Technology* Vol. 3 (6): 1364-1371.
- Barbalho SM, Bueno PCD, Delazari DS, Guiguer EL, Coqueiro DP, Araujo AC, de Souza MDS, Farinazzi-Machado FMV, Mendes CG and Groppo M, 2015. Antidiabetic and Antilipidemic Effects of *Manilkara zapota*. *Journal of Medical Food* Vol. 18 (3): 385-391.
- Calsum U, Khumaidi A dan Khaerati K, 2018. Aktivitas Ekstrak Etanol Kulit Batang Kayu Jawa (*Lannea coromandelica*) Terhadap Penyembuhan Luka Sayat pada Tikus Putih (*Rattus norvegicus* L). *Jurnal Farmasi Galenika* Vol. 4 (2): 113-118.
- Chikhi I, Allali H, Dib MEA, Medjdoub H and Tabti B, 2014. Antidiabetic Activity of Aqueous Leaf Extract of *Atriplex halimus* L (Chenopodiaceae) in Streptozotocin-induced Diabetic Rats. *Asian Pacific Journal of Tropical Disease* Vol. 4 (3): 181-184.
- Cho NH, Shaw JE, Karuranga S, Huang Y, da Rocha FJD, Ohlrogge AW and Malanda B, 2018. IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. *Journal Diabetes Research and Clinical Practice* Vol. 138 (3): 271-281.
- Ellenbroek JH, Töns HA, de Graaf N, Loomans CJ, Engelse MA and Vrolijk H. 2013. Topologically heterogeneous beta cell adaptation in response to high-fat diet in mice. *PLoS ONE* Vol. 8 (2): 562-569.
- Fajar IRF dan Cahyo HD, 2020. Uji Aktivitas Ekstrak Etanol Daun Sawo Manila (*Manilkara zapota* L) Sebagai Antidiare Terhadap Mencit Putih Jantan (*Mus musculus*). *ISTA online Teknologi Jurnal* Vol. 1 (1): 17-25.
- Fatimah RN, 2015. Diabetes Mellitus Tipe 2. *Jurnal Majority* Vol. 4 (5): 93-101.
- Ganguly A and Rahman SMA, 2014. Evaluation of The Cytotoxic, Antimicrobial, Antioxidant, Anthelmintic and CNS Depressant Activities of *Manilkara zapota* Leaf (Sapotaceae). *World Journal of Pharmaceutical Research* Vol. 4 (1): 272-283.
- Hairi M, Dewi N dan Khatimah H, 2016. Pengaruh Ekstrak Sereh (*Cymbopogon citratus*) Terhadap Panjang Luka Mukosa Labial Mencit Secara Klinis. *DENTINO Jurnal Kedokteran Gigi* Vol. 1 (2): 197-202.
- Hammer M, Storey S, Hershey DS, Brady VJ, Davis E, Mandolfo N, Bryant AL and Olausson J, 2019. Hyperglycemia and Cancer: A State-of-the-Science Review. *Oncol Nurs Forum* Vol. 46 (4): 459-472.
- Harborne JB, 1987. *Metode Fitokimia: Penentuan Cara Modern Menganalisis Tumbuhan*. Bandung: Penerbit ITB.
- Ighodaro OM, Adeosun AM and Akinloye OA, 2017. Alloxan-Induced Diabetes, A Common Model for Evaluating The Glycemic-Control Potential of Therapeutic Compounds and Plants Extracts in Experimental Studies. *Medicina* Vol 53 (): 365-374.
- Ikalinus R, Widyastuti SK dan Setiasih NLE, 2015. Skrining Fitokimia Ekstrak Etanol Kulit Batang Kelor (*Moringa oleifera*). *Indonesia Medicus Veterinus* Vol. 4 (1): 71-79.
- Illing I, Safitri W dan Erfiana, 2017. Uji Fitokimia Ekstrak Buah Dengen. *Jurnal Dinamika* Vol. 8 (1): 66-84.
- Indrawati S, Yuliet dan Ihwan, 2015. Efek Antidiabetes Ekstrak Air Kulit Buah Pisang (*Musa paradisiaca* L.) Terhadap Mencit (*Mus musculus*) Model Hiperglikemia. *Galenika Journal of Pharmacy* Vol. 2 (1): 133-140.
- International Diabetes Federation, 2016. *International Diabetes Federation Atlas 7th Edition 2015*.
- Islam S, Alam MdB, Ann HJ, Park JH, Lee SH and Kim S, 2021. Metabolite Profiling of *Manilkara zapota* L. Leaves by High-Resolution Mass Spectrometry Couples with ESI and APCI and In Vitro Antioxidant Activity, α -Glucosidase, and Elastase Inhibition Assays. *International Journal of Molecular Sciences* Vol. 22 (132): 1-18.
- Konuku K, Karri KC, Gopalakrishnan VK, Hagos Z, Kebedec H, Naidud TK, Noyolae PP, Palletie JD and Duddukurif GR, 2017. Anti-Inflammatory Activity of *Manilkara zapota* Leaf Extract. *International Journal of Current Pharmaceutical Research* Vol. 9 (4): 130-134.
- Lenzen S and Munday R, 1991. Thiol-Group Reactivity, Hydrophilicity and Stability of Alloxan, Its Reduction Products and Its N-methyl Derivatives and A Comparison With Ninhydrin. *Biochem Pharmacol* Vol. 42 (7): 1385-1391.
- Lima CC, Lemos RPL and Conserva LM, 2014. Dilleniaceae Family: An Overview of Its Ethnomedicinal Uses, Biological and Phytochemical Profile. *Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry* Vol. 3 (2): 181-204.
- Martiningsih NW, Widana GAB dan Kristiyanti PLP, 2016. Skrining Fitokimia dan Uji Aktivitas Antioksidan Ekstrak Etanol Daun Matoa (*Pometia pinnata*) dengan Metode DPPH. *Prosiding Seminar Nasional MIPA*.

- Nugrahani R, Andayani Y dan Hakim A, 2016. Skrining Fitokimia dari Ekstrak Buah Buncis (*Phaseolus vulgaris* L) Dalam Sediaan Serbuk. *Jurnal Penelitian Pendidikan IPA* Vol. 2 (1): 35-42.
- Ofosu FK, Elahi F, Daliri EBM, Chelliah R, Ham HJ, Kim JH, Han SI, Hur JH and Oh DH, 2020. Phenolic Profile, Antioxidant, and Antidiabetic Potential Exerted by Millet Grain Varieties. *MDPI* Vol. 9 (259): 1-14.
- Patil MVK, Kandhare AD and Bhise SD, 2012. Pharmacological Evaluation of Ethanolic Extract of *Daucus carota* Linn Root Formulated Cream on Wound Healing Using Excision and Incision Wound Model. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine* Vol. 2 (2): s646-s655.
- Pham HN, Vuong QV, Bowyer MC, Scarlett CJ, 2017. Effect of Extraction Solvents and Thermal Drying Methods on Bioactive Compounds and Antioxidant Properties of *Catharanthus roseus* (L.) G. Don (Patricia White cultivar). *Journal of Food Processing and Preservation* Vol. 41 (5): 113-199.
- Pitriya IA, Nurudin dan Sabang SM, 2017. Efek Ekstrak Buah Kelor (*Moringa oleifera*) Terhadap Penurunan Kadar Gula Darah Mencit (*Mus musculus*). *Jurnal Akademia Kimia* Vol. 6 (1): 35-42.
- Prihardini dan Winoyo AS, 2015. Pengembangan dan Uji Antibakteri Ekstrak Daun Sawo Manila (*Manilkara zapota*) Sebagai Lotio Terhadap *Staphylococcus aureus*. *Jurnal Wiyata* Vol. 2 (1): 87-92.
- Qomariyah S, Lisdiana dan Christijanti W, 2014. Efektivitas Salep Ekstrak Batang Patah Tulang (*Euphorbia tirucalli*) Pada Penyembuhan Luka Sayat Tikus Putih (*Rattus norvegicus*). *Unnes Journal of Life Science* Vol. 3 (2): 79-86.
- Rahman S dan Wati A, 2016. Uji Efek Hipoglikemik Ekstrak Etanol Buah Sawo Manila (*Manilkara zapota*) Pada Mencit Jantan yang Diinduksi Alokasan. *As-Syifaa* Vol. 8 (1): 76-81.
- Rajalakshmi K, Christian GJ, Shanmuga Priya P and Jeeva Gladys R, 2015. Validation of Anti-diabetic Potential of Avirai kudineer a Siddha herbal formulation-A Review. *IOSR Journal of Dental and Medical Sciences* Vol. 14 (7): 7-15.
- Rifdiyani FA, 2018. Pengaruh Pemberian Bakteri Asam Laktat Asal Dangke Jenis *Lactobacillus plantarum* dan *Enterococcus faecium* Terhadap Kadar Glukosa Darah Mencit (*Mus musculus*) ICR Jantan. *Skripsi*. Dipublikasikan. Diakses melalui <http://repositori.uin-alauddin.ac.id/13546/1/Fitri%20Aulia%20Rifdiyani.pdf> pada tanggal 4 Februari 2021.
- Roza RL, Afriant R dan Edward Z, 2015. Faktor Risiko Terjadinya Ulkus Diabetikum pada Pasien Diabetes Mellitus yang Dirawat Jalan dan Inap di RSUP Dr. M. Djamil dan RSI Ibnu Sina Padang. *Jurnal Kesehatan Andalas* Vol. 4 (1): 243-248.
- Safari EE, Kunharjito WAC, Lestari A dan Purnama ER, 2019. Potensi Ekstrak Daun Bandotan (*Ageratum conyzoides* L.) Sebagai Spray Untuk Pemulihan Luka Mencit Diabetik yang Terinfeksi *Staphylococcus aureus*. *BIOTROPIC The Journal of Tropical Biology* Vol. 3 (1): 67-78.
- Santosa A dan Nikmah IMN, 2014. Hubungan Pengetahuan Tentang Pengendalian Kadar Gula Darah Dengan Kejadian Ulkus Diabetik Pada Pasien Diabetes Mellitus. *Medisains* Vol. 18 (3): 1-11.
- Savitri A, 2016. *Tanaman Ajaib Basmi Penyakit Dengan Tanaman Obat Keluarga*. Depok: Bibit Publisher
- Setiabudi DA dan Tukiran, 2017. Uji Skrining Fitokimia Ekstrak Metanol Kulit Batang Tumbuhan Klampok Watu (*Syzygium litorale*). *Journal of Chemistry* Vol. 6 (3): 155-160.
- Setyowati WAE, Ashadi, Ariani SRD, Mulyani B dan Rahmawati CP, 2014. Skrining Fitokimia dan Identifikasi Komponen Utama Ekstrak Metanol Kulit Durian (*Durio zibethinus* Murr.) Varietas Petruk. *Prosiding Seminar Nasional Kimia dan Pendidikan Kimia VI*.
- Shazly AH, Meselhy MR, Mossa MY, Monem ARA and Fayek NM. 2012. Chemical and Biological Study of *Manilkara zapota* (L.) Van Royen Leaves (Sapotaceae) Cultivated in Egypt. *Pharmacognosy Research* Vol. 4 (2): 85-91.
- Skovso S, 2014. Modeling Type 2 Diabetes in Rats Using High Fat Diet and Streptozotocin. *Journal of Diabetes Investigation* Vol. 4 (5): 349-358.
- Sobia K, Javaid MA, Ahmad MS, Rehmatullah Q, Hina G, Iram B, Pervaiz A, Farhana A, Nyla J and Gulfranz, 2016. M. Assessments of Phytochemicals and Hypoglycemic Activity of Leaves Extracts of *Carica papaya* in Diabetic Mice. *Journal of Pharmaceutical Sciences and Research* Vol. 7 (9): 1000-1008.
- Solikhah TI, Setiawan B and Ismukada DR, 2020. Anditiabetic Activity of Papaya Leaf Extract (*Carica papaya* L) Isolated with Maceration Method in Alloxan Induces Diabetic Mice. *Systematic Reviews in Pharmacy* Vol. 11 (9): 774-778.
- Sravani D, Aarathi K, Kumar NSS, Krupanidhi S, Ramu DV and Venkateswarlu TC, 2015. In Vitro Anti-Inflammatory Activity of *Mangifera Indica* and *Manilkara zapota* Leaf Extract. *Research Journal of Pharmacy and Technology* Vol. 8 (11): 1477-1480.
- Susanto A, Hardani dan Rahmawati S, 2019. Uji Skrining Fitokimia Ekstrak Etanol Daun Ubi Jalar Ungu (*Ipomea batatas* L). *Jurnal Ilmu Kesehatan* Vol. 1 (1): 1-7.
- Wijonarko B, Anies dan Mardiono. 2016. Efektivitas Topikal Salep Ekstrak Binahong (*Anredera cordifolia* (Tenore.) Steenis) terhadap Proses Penyembuhan Luka Ulkus Diabetik pada Tikus Wistar (*Rattus norvegicus*). *Jurnal Ilmiah Kesehatan* Vol. 9 (2): 1-11.
- Winarsih W, Wientarsih I, Handharyani E dan Almira RM, 2010. Evaluasi Aktivitas Fraksi Hexan Rimpang Kunyit (*Curcuma longa*) dalam Persembuhan Luka pada Mencit. *Hemera Zoa* Vol. 1 (2) : 37-44.

Published: September 2021

Authors:

Inarotun Nufus, Jurusan Biologi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Negeri Surabaya, Jalan Ketintang, Gedung C3 Lt.2 Surabaya 60231, Indonesia, e-mail: inarotun.17030244040@mhs.unesa.ac.id

Nur Qomariyah, Jurusan Biologi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Negeri Surabaya, Jalan Ketintang, Gedung C3 Lt.2 Surabaya 60231, Indonesia, e-mail: nurqomariyah@unesa.ac.id

Erlis Rakhmad Purnama, Jurusan Biologi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Negeri Surabaya, Jalan Ketintang, Gedung C3 Lt.2 Surabaya 60231, Indonesia, e-mail: erlixpurnama@unesa.ac.id

How to cite this article:

Nufus I, Qomariyah N, Purnama ER, 2021. Aktivitas Antidiabetik Ekstrak Daun Sawo Manila Terhadap Kadar Gula Darah dan Penyembuhan Ulkus Mencit Diabetes; *LenteraBio*; Vol. 10(3): 319-328