



Uji Efektifitas Ekstrak Etanol Daun Arbei (*Rubus rosifolius* Sm.) Terhadap Penurunan Kadar Glukosa Darah pada Mencit Diabetes

(Effectiveness test of arbei leaf ethanol extract (*Rubus rosifolius* Sm.) on decreasing blood glucose levels in diabetic mice)

Helmice Afriyeni^{*1}, Rosiana Rizal¹, Armenia², Mike Esfika¹, & Dwisari Dillasamola²

¹Program Studi Farmasi Universitas Dharma Andalas, Kec. Padang Tim., Kota Padang, Sumatera Barat, Indonesia

²Fakultas Farmasi Universitas Andalas, Limau Manis, Kec. Pauh, Kota Padang, Sumatera Barat, Indonesia

ABSTRACT: Arbei leaves (*Rubus rosifolius* Sm.) contain active metabolites such as pomolic acid, tormentic acid, quercetin and euscaphic acid which have the potential as antihyperglycemic. This research was conducted to determine the effect of arbei leaf ethanol extract (*Rubus rosifolius* Sm.) and duration of administration on decreasing blood glucose levels in diabetic mice. A total of 25 mice were induced intraperitoneally with alloxan at a dose of 150 mg/kg. Blood glucose examination was carried out by enzymatic method using a glucometer. Mice with blood glucose levels >200 mg/dL were divided into 5 groups: positive control (Na.CMC 0.5%), glimepiride and extract group with 100, 200 and 400 mg/kg test doses. The treatment was given for 15 days, and blood glucose levels were measured on days 5, 10, and 15. Data were analyzed using the Two Way Anova and continued with Duncan's Post Hoc test. Giving the test extract had a significant effect ($p < 0.05$) on decreasing blood glucose levels of mice. All groups of tested extract doses had a blood glucose-lowering effect, which was not significantly different ($p > 0.05$) from the group given glimepiride. The effect on lowering blood glucose levels was greater with increasing time of administration of the test extract ($p < 0.05$), and the largest decrease was shown on day 15. The results indicated that the ethanol extract of arbei leaves effectively reduced blood glucose levels, and the reduction value was comparable to glimepiride.

Keywords: diabetes mellitus; *Rubus rosifolius* Sm.; alloxan; blood glucose; body weight; feed weight

ABSTRAK: Daun arbei (*Rubus rosifolius* Sm.) mengandung senyawa metabolit aktif seperti *pomolic acid*, *tormentic acid*, *quercetin* dan *euscaphic acid* yang berpotensi sebagai antihiperglikemia. Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui pengaruh ekstrak etanol daun arbei (*Rubus rosifolius* Sm.) dan lama pemberian terhadap penurunan kadar glukosa darah mencit diabetes. Sebanyak 25 ekor mencit diinduksi dengan aloksan dosis 150 mg/kg secara intraperitoneal. Pemeriksaan glukosa darah dilakukan dengan metode enzimatis menggunakan glukometer. Mencit dengan kadar glukosa darah sewaktu >200 mg/dL dibagi menjadi 5 kelompok yaitu kontrol positif (Na.CMC 0,5%), perbandingan (glimepirid) dan kelompok ekstrak uji dosis 100, 200 dan 400 mg/kg. Perlakuan diberikan selama 15 hari dan pengukuran kadar glukosa darah dilakukan pada hari ke 5, 10 dan 15. Data hasil penelitian dianalisis menggunakan Anova Dua Arah dan dilanjutkan dengan uji *Duncan post hoc* pada tingkat kepercayaan 95%. Pemberian ekstrak uji berpengaruh signifikan ($p < 0.05$) terhadap penurunan kadar glukosa darah mencit. Semua kelompok dosis ekstrak uji memberikan efek penurunan glukosa darah yang tidak berbeda signifikan ($p > 0.05$) dengan kelompok yang diberi glimepirid. Efek penurunan kadar glukosa darah semakin besar seiring bertambahnya waktu pemberian ekstrak uji ($p < 0,05$), nilai penurunan terbesar ditunjukkan pada hari ke 15. Hasil penelitian mengindikasikan ekstrak etanol daun arbei efektif menurunkan kadar glukosa darah dan nilai penurunannya sebanding dengan glimepirid.

Kata kunci: diabetes melitus; *Rubus rosifolius* Sm.; aloksan; glukosa darah; berat badan; berat pakan.

Pendahuluan

Diabetes melitus (DM) merupakan penyakit metabolik kronis yang menjadi masalah umum kesehatan global. Diabetes melitus ditandai dengan kondisi hiperglikemia atau tingginya kadar glukosa darah. Hiperglikemia disebabkan kegagalan sel β pankreas memproduksi insulin dalam jumlah cukup, serta penurunan sensitivitas reseptor insulin yang mengakibatkan resistensi insulin [1,2]. Diabetes melitus yang tidak terkontrol akan menimbulkan

komplikasi serius seperti retinopati, nefropati, neuropati, dan penyakit kardiovaskular, sehingga diperlukan pengobatan yang efektif pada pasien DM. [2,3].

Pengobatan DM tidak terbatas hanya menggunakan obat-obat sintesis, tetapi juga menggunakan obat tradisional. *World Health Organization* (WHO) sebagai badan kesehatan dunia juga mendukung pemanfaatan

Article history

Received: 30 Juni 2023

Accepted: 23 Juli 2023

Published: 24 Agustus 2023

Access this article



***Corresponding Author:** Helmice Afriyeni

universitas dharma andalas, Jl. Sawahan No.103, Simpang Haru, Kec. Padang Tim., Kota Padang, Sumatera Barat, Indonesia 25000 | Email: helmice.a@unidha.ac.id

dan pengembangan obat tradisional yang tertuang dalam resolusi *The Traditional Medicine Strategy* 2014-2023 yang bertujuan untuk menyelamatkan nyawa dan meningkatkan kesehatan manusia [4]. Beberapa faktor yang mempengaruhi tingginya penggunaan obat tradisional adalah perkembangan penyakit metabolik kronis dan adanya kegagalan terapi obat sintetis pada penyakit tertentu [5].

Beberapa tumbuhan dari genus *Rubus* yang merupakan golongan beri-berian, dilaporkan memiliki aktivitas antihiperqlikemia seperti *Rubus ulmifolius* Schott, *Rubus ellipticus* Smith, *Rubus occidentalis* dan *Rubus idaeus* L. [6-9]. Secara keseluruhan, efek antihiperqlikemik dari tumbuhan *Rubus* ini dikaitkan dengan kandungan kimianya yaitu polifenol dan terpenoid yang berpotensi menurunkan kadar glukosa darah [10].

Salah satu spesies dari tumbuhan *Rubus* yang ada di Indonesia adalah *Rubus rosifolius* Sm. yang dikenal dengan nama arbei. Buah arbei biasa digunakan sebagai pencakar dan mengatasi demam, sedangkan daunnya dibuat teh untuk mengatasi nyeri haid, flu dan *morning sickness* [11]. Hasil penelitian menunjukkan buah arbei memiliki efek antidiabetes, antikanker, antimikroba, antiinflamasi dan antihipertensi [12,13]. Daun arbei (*Rubus rosifolius* Sm.) memiliki aktivitas antioksidan, inhibitor elastase pankreas dan memiliki kandungan fenol yang tinggi [14,15]. Hasil isolasi senyawa murni menunjukkan, daun arbei mengandung *quercetin*, *pomolic acid*, *tormentic acid*, *escaphic acid*, *ellagic acid*, *B-Caryophyllene*, *rosifoliol* dan *nevadensin* (5,7-dihydroxy-6,8,4'-trimethoxyflavonol) [15-17]. Beberapa dari senyawa tersebut telah terbukti memiliki efek sebagai antihiperqlikemia yaitu *quercetin*, *pomolic acid*, *tormentic acid*, dan *escaphic acid* dengan mekanisme kerja berbeda satu sama lain [18,19]. Adanya kandungan kimia dari daun arbei (*Rubus rosifolius* Sm.) yang berpotensi sebagai antihiperqlikemia, serta belum ada dilaporkan penelitian antihiperqlikemia dari daun arbei, maka dilakukan uji efektifitas ekstrak daun arbei (*Rubus rosifolius* Sm.) terhadap

penurunan kadar glukosa darah mencit yang diinduksi aloksan.

Metode Penelitian

Bahan

Daun arbei (*Rubus rosifolius* Sm.) yang digunakan diambil di daerah Kayu Aro, Kerinci, Provinsi Jambi dan telah diidentifikasi di Herbarium Universitas Andalas (ANDA) dengan No.568/K-ID/ANDA/XII/2021. Bahan lain yang digunakan yaitu etanol 70% (PT. Brataco, Indonesia), NaCMC 0,5% (Anqiu Eagle Cellulose Co Ltd, Cina), aloksan (Aldrich, USA), tablet glimepirid 1 mg (OGB Dexa, Indonesia), aquadest, sukrosa 10%, makanan mencit.

Preparasi dan Ekstraksi Simplisia

Daun arbei yang telah dibersihkan dan dicuci kemudian dikering anginkan di tempat yang teduh. Daun yang sudah kering dihaluskan dengan blender (Miyako® Indonesia) sampai menjadi serbuk, selanjutnya dimaserasi dengan etanol 70% selama 3 hari dengan tiga kali pengulangan. Maserat hasil penyaringan, kemudian dipekatkan dengan *rotary evaporator* (Buchi zsw2aRotavapor R-200®, Swiss) pada suhu 60°C sampai diperoleh ekstrak kental daun arbei.

Penyiapan dan Perlakuan Hewan Uji

Prosedur penelitian yang dilakukan pada hewan uji sudah memenuhi persyaratan yang ditetapkan oleh Komisi Etik Penelitian Fakultas Kedokteran Universitas Andalas dengan No. 803/UN.16.2/KEP-FK/2022. Sebanyak 25 ekor mencit putih jantan usia $\pm$ 2-3 bulan (20-30 gram) diaklimatisasi pada lingkungan normal selama tujuh hari. Induksi diabetes pada hewan uji dilakukan dengan pemberian aloksan 150 mg/kg intraperitoneal. Selanjutnya, mencit diberi minum larutan sukrosa 10% selama 24 jam dan makanan standar.

Tabel 1. Nilai rata-rata glukosa darah mencit diabetes pada setiap kelompok perlakuan

Kelompok	Nilai rata-rata glukosa darah (mg/dL)			
	Hari ke-0	Hari ke-5	Hari ke-10	Hari ke-15
Positif	324.66 $\pm$ 53.77	368.16 $\pm$ 40.07	382.66 $\pm$ 25.76	361.66 $\pm$ 76.17
Glimepirid	359.00 $\pm$ 65.65	301.83 $\pm$ 52.24	253.00 $\pm$ 50.43	147.66 $\pm$ 35.76
100 mg/kg	341.00 $\pm$ 42.02	270.33 $\pm$ 33.14	247.33 $\pm$ 24.00	195.16 $\pm$ 29.10
200 mg/kg	335.50 $\pm$ 62.88	272.66 $\pm$ 82.89	253.50 $\pm$ 50.67	152.50 $\pm$ 31.51
400mg/kg	335.33 $\pm$ 65.94	301.66 $\pm$ 73.38	245.83 $\pm$ 63.43	204.16 $\pm$ 37.27

Pemeriksaan glukosa darah mencit dengan metode enzimatis menggunakan alat glukometer (AUTOCHECK®, Jerman). Sebelum glukometer digunakan, terlebih dahulu dilakukan *Quality Control* (QC) dengan cara meneteskan larutan kontrol glukosa pada strip uji yang sudah terpasang pada glukometer. Selanjutnya, hasil pengukuran glukosa yang tertera di layar glukometer dibandingkan dengan nilai rentang yang tertera pada botol strip uji. Jika nilai pengukuran glukosa sesuai dengan rentang, menandakan glukometer bekerja baik. Pemeriksaan glukosa darah mencit dilakukan dengan mengambil darah dari vena ekor dan diteteskan pada strip uji glukometer, mencit dinyatakan diabetes jika nilai glukosa darah sewaktu >200 mg/dL. Kemudian, mencit diabetes dibagi 5 kelompok yaitu kontrol positif (suspensi Na CMC 0,5%), kelompok pembanding (glimepirid 1 mg) dan kelompok yang diberi ekstrak uji dosis 100, 200 dan 400 mg/kg. Sebelum diberi perlakuan, kadar glukosa darah mencit diperiksa terlebih dahulu sebagai data standar untuk menilai perubahan glukosa darah mencit diabetes (hari ke-0). Selanjutnya mencit diberi perlakuan selama 15 hari dan tetap diberi makan dan minum selama perlakuan. Pemeriksaan glukosa darah dilakukan pada hari ke 5, 10 dan 15. Nilai persentase perubahan glukosa darah mencit dihitung dengan menggunakan rumus :

$$\% \text{ perubahan kadar glukosa darah} = ((Kd - Ko) / Ko) \times 100\%$$

Keterangan :

Kd : kadar glukosa darah setelah perlakuan hari ke-5, ke-10 dan ke-15.

Ko : kadar glukosa darah awal dinyatakan diabetes (hari ke-0)

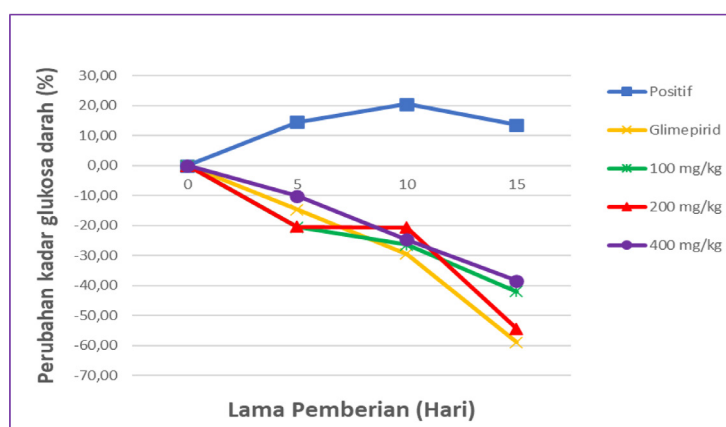
Selain pengukuran kadar glukosa darah, juga dilakukan pengukuran berat badan dan konsumsi pakan. Pengukuran berat pakan yang dikonsumsi dalam satu hari dilakukan dengan cara jumlah berat pakan yang diberikan dikurang sisa pakan setelah 24 jam.

Analisis Data

Data berupa persentase perubahan kadar glukosa darah, persentase perubahan berat badan, serta berat konsumsi pakan hewan uji ditampilkan sebagai rata-rata $\pm$ SE dan dianalisis dengan ANOVA dua arah pada taraf kepercayaan 95% dan dilanjutkan dengan *Duncan Post hoc test*.

Hasil dan Diskusi

Dari 2 kg daun segar arbei (*Rubus rosifolius* Sm.) yang digunakan, didapatkan 700 gram simplisia kering dan setelah diekstraksi diperoleh ekstrak kental daun arbei sebesar 74.87 gram. Induksi diabetes dengan aloksan 150 mg/kg meningkatkan kadar glukosa darah mencit dengan nilai rata-rata >300 mg/dL, data ini ditunjukkan pada [tabel 1](#) hari ke-0, dan setelah diberi perlakuan pada hari ke-5, 10 dan 15, kelompok yang diberi ekstrak uji dan glimepirid mengalami penurunan glukosa darah, sedangkan kontrol positif mengalami peningkatan glukosa darah. Hasil uji statistik menunjukkan, pemberian ekstrak daun arbei (*Rubus rosifolius* Sm.) secara bermakna ($p < 0.05$) menurunkan glukosa darah hewan uji. Pada [tabel 2](#) dan [gambar 1](#) dapat diketahui, kelompok ekstrak uji dosis 200 mg/kg memiliki nilai persentase penurunan glukosa darah paling besar (-22.31%) dibanding kelompok ekstrak uji lainnya. Nilai ini lebih rendah dari kelompok yang diberi glimepirid (-25,81%) tetapi perbedaannya tidak



Gambar 1. Grafik pengaruh pemberian ekstrak daun *Rubus rosifolius* sm. dan lama pemberian terhadap perubahan glukosa darah mencit diabetes

Tabel 2. Pengaruh pemberian ekstrak daun *Rubus rosifolius* Sm. dan lama pemberian terhadap perubahan glukosa darah mencit diabetes

Kelompok	Perubahan kadar glukosa darah (%)				Rata-Rata (%)
	Hari ke-0	Hari ke-5	Hari ke-10	Hari ke-15	
Positif	0.00±5.64	14.44±5.64	20.53±5.64	13.50±5.64	12.12±2,82 ^a
Glimepirid	0,00±5.64	-14,77±5,64	-29,53±5,64	-58,92±5,64	-25,80±2,82 ^b
100 mg/kg	0,00±5.64	-20,61± 5.64	-26,51±5.64	-42,11± 5.64	-22,31±2,82 ^b
200 mg/kg	0,00±5.64	-20,43± 5.64	-20,75± 5.64	-54,42± 5.64	-23,90±2,82 ^b
400mg/kg	0,00±5.64	-10,23±5.64	-24,74± 5.64	-38,50± 5.64	-18,37±2,82 ^b
Rata-Rata (%)	0,00±2,52 ^p	-10,32±2,52 ^q	-16,20±2,52 ^r	-36,09±2,52 ^r	

Keterangan :

- a,b merupakan superskrip yang berbeda pada kolom yang sama

- p,q,r merupakan superskrip yang berbeda pada baris yang sama

bermakna ($p > 0.05$). Sebaliknya, mencit pada kelompok kontrol positif mengalami kenaikan glukosa darah. Nilai persentase rata-rata perubahan glukosa darah kelompok kontrol positif, pembanding (glimepirid), ekstrak uji dosis 100, 200 dan 400 mg/kg berturut-turut adalah 12,12%; -25,81%; -22,31%; -23,90% dan -18,37%.

Lama pemberian juga memberikan pengaruh bermakna ($p < 0.05$) terhadap perubahan glukosa darah mencit. Nilai penurunan glukosa darah pada hari ke 15 lebih besar dibanding hari lainnya. Nilai persentase rata-rata penurunan glukosa darah hari ke 5, 10 dan 15 secara berurutan adalah -10,32%; -16,20% dan -36,09%. Interaksi antara kelompok perlakuan dengan lama pemberian berpengaruh terhadap penurunan glukosa darah mencit ($p < 0.05$). Interaksi ini dapat dilihat pada dosis 200 mg/kg, dimana hari ke 5 dan 10 penurunan glukosa darah tidak berbeda yaitu sekitar -20%, tetapi pada hari ke 15 terjadi penurunan drastis menjadi -54.42%, data ini ditunjukkan

pada [tabel 2](#) dan [gambar 1](#).

Pada pengukuran berat badan, ekstrak daun arbei (*Rubus rosifolius* Sm.) yang diberikan pada hewan uji memberikan pengaruh bermakna ($p < 0.05$) terhadap perubahan berat badan. [Tabel 3](#) dan [gambar 2](#) menunjukkan, kelompok mencit yang diberi ekstrak uji dan glimepirid mengalami peningkatan berat badan dengan rentang rata-rata kenaikan 3.01% sampai 4.67%, namun secara statistik perbedaan nilai peningkatan berat badan pada masing-masing kelompok tidak bermakna ($p > 0.05$). Hanya kelompok kontrol positif yang mengalami penurunan berat badan dengan nilai rata-rata -3.82%.

Lama pemberian juga berpengaruh terhadap berat badan mencit ($p < 0.05$). Data yang disajikan pada [tabel 3](#) dan [gambar 2](#) menunjukkan, persentase peningkatan berat badan bertambah besar seiring dengan bertambah lama waktu pemberian. Peningkatan berat badan hari ke 5 dengan hari ke 10 dan 15 memiliki perbedaan yang

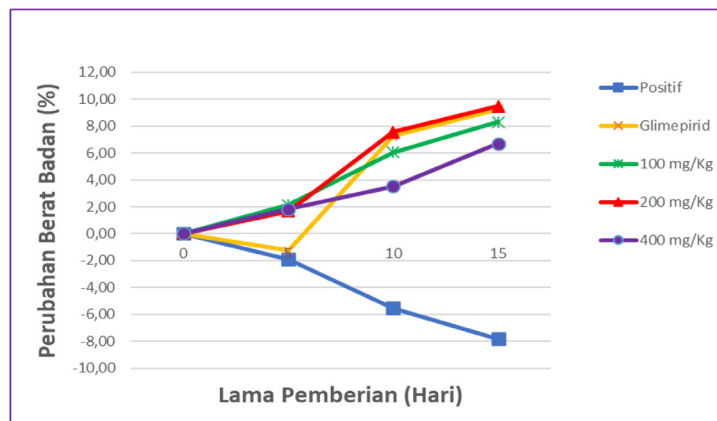
Tabel 3. Pengaruh pemberian ekstrak daun *Rubus rosifolius* Sm. dan lama pemberian terhadap perubahan berat badan mencit diabetes

Kelompok	Perubahan Berat Badan (%)				Rata-Rata (%)
	Hari ke-0	Hari ke-5	Hari ke-10	Hari ke-15	
Positif	0.00 ±1,48	-1.91 ±1,48	-5.53 ±1,48	-7.83 ± 1,48	-3.82±0.74 ^a
Glimepirid	0.00 ±1,48	-1.25 ±1,48	7.26 ± 1,48	9.26 ± 1,48	3.81 ±0.74 ^b
100 mg/Kg	0.00 ±1,48	2.13 ± 1,48	6.05 ± 1,48	8.31 ± 1,48	4.12 ±0.74 ^b
200 mg/Kg	0.00 ±1,48	1.68 ± 1,48	7.56 ± 1,48	9.46 ± 1,48	4.67 ±0.74 ^b
400 mg/Kg	0.00 ±1,48	1.83 ± 1,48	3.51 ± 1,48	6.70 ± 1,48	3.01 ±0.74 ^b
Rata-Rata (%)	0.00± 0.66 ^p	0.5 ± 0.66 ^p	3.8 ± 0.66 ^q	5.2 ± 0.66 ^q	

Keterangan :

- a,b, merupakan superskrip yang berbeda pada kolom yang sama

- p,q merupakan superskrip yang berbeda pada baris yang sama



Gambar 2. Grafik pengaruh pemberian ekstrak daun *Rubus rosifolius* sm. dan lama pemberian terhadap perubahan berat badan mencit diabetes

bermakna ($p < 0.05$). Adanya pengaruh interaksi kelompok perlakuan dengan lama pemberian ($p < 0.05$) ditunjukkan pada kelompok pembanding (glimepirid) dimana pada hari ke 5 mencit mengalami penurunan berat badan, sedang hari ke 10 dan 15 mengalami peningkatan berat badan, sedangkan kelompok yang diberi ekstrak uji mengalami peningkatan berat badan pada semua hari pengukuran.

Tidak ada pengaruh pemberian ekstrak daun arbei (*Rubus rosifolius* Sm.) dan interaksinya dengan lama pemberian terhadap konsumsi pakan ($p > 0.05$), hanya lama pemberian yang berpengaruh terhadap konsumsi pakan ($p < 0.05$). Data konsumsi pakan pada [tabel 4](#) dan [gambar 3](#) menunjukkan, konsumsi pakan paling besar ditunjukkan hari ke-0, dimana konsumsi pakan mencit selama 24 jam sebelum perlakuan adalah 12.86 gram. Seiring bertambah lama waktu pemberian, jumlah konsumsi pakan semakin berkurang dimana nilai terendah ditunjukkan pada hari ke 15 sebesar 10.36 gram. Konsumsi pakan hari ke 15 menunjukkan perbedaan yang bermakna ($p < 0.05$) dengan

hari lainnya.

Dari hasil penelitian yang telah duraikan, dapat diketahui ekstrak daun arbei (*Rubus rosifolius* Sm.) efektif dalam menurunkan glukosa darah mencit diabetes. Efek penurunan glukosa darah ini mungkin disebabkan oleh aktivitas senyawa metabolit yang ada pada daun arbei seperti *quercetin*, *pomolic acid*, *tormentic acid*, dan *escaphic acid* [\[15,16,19\]](#).

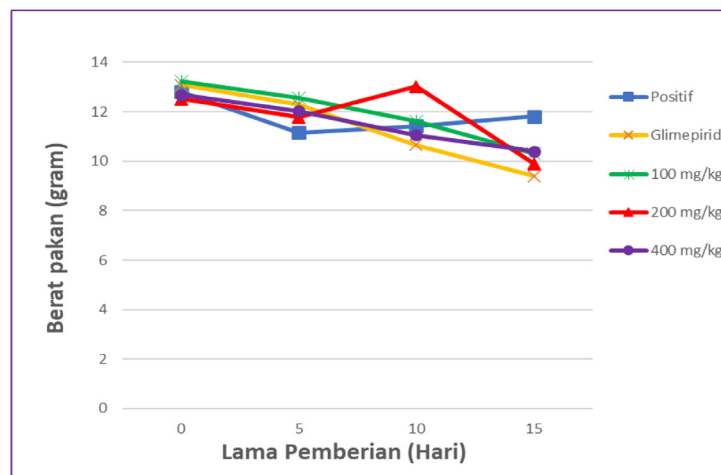
Quercetin merupakan golongan senyawa flavonoid yang memiliki aktivitas sebagai antioksidan yang bekerja menangkap dan menetralkan radikal bebas dengan menyumbangkan atom hidrogennya, hal ini akan mengurangi stress oksidatif pada mitokondria sel beta pankreas, sehingga proses fosforilasi oksidatif berjalan baik dan meningkatkan sekresi insulin [\[18\]](#). Mekanisme lain *quercetin* dalam menurunkan glukosa darah adalah dengan menghambat enzim α -glukosidase yang berperan memecah polisakarida menjadi glukosa pada saluran cerna. *Quercetin* akan memblokir atau menempel pada

Tabel 4. Pengaruh pemberian ekstrak daun *Rubus rosifolius* sm. dan lama pemberian terhadap konsumsi pakan mencit diabetes

Perlakuan	Berat pakan (gram)				Rata-Rata
	Hari ke-0	Hari ke-5	Hari ke-10	Hari ke-15	
Positif	12.80±0.63	11.15±0.63	11.43±0.63	11.80±0.63	11.79±0.31
Glimepirid	13.08±0.63	12.30±0.63	10.65±0.63	9.40 ± 0.63	11.36±0.31
100 mg/kg	13.21±0.63	12.57±0.63	11.63±0.63	10.31± 0.63	11.93±0.31
200 mg/kg	12.51±0.63	11.78±0.63	13.01±0.63	9.90± 0.63	11.80±0.31
400 mg/kg	12.68±0.63	12.03±0.63	11.05±0.63	10.40± 0.63	11.54±0.31
Rata-Rata	12.86±0.2 ^g	11.96±0.28 ^g	11.55±0.28 ^g	10.36±0.28 ^p	

Keterangan :

- p,q,r merupakan superskrip yang berbeda pada baris yang sama



Gambar 3. Grafik pengaruh pemberian ekstrak daun *Rubus rosifolius* sm. dan lama pemberian terhadap konsumsi pakan mencit diabetes

enzim α -glukosidase sehingga enzim ini tidak dapat memecah oligosakarida menjadi glukosa dan penyerapan glukosa menjadi berkurang [20,21]. *Quercetin* juga memiliki efek yang mirip dengan metformin yaitu mengaktifkan enzim *adenosine 5'-monophosphate-activated protein kinase* (AMPK) pada otot rangka yang selanjutnya merangsang reseptor Akt dan GLUT4 pada membran sel otot rangka untuk mentransfer glukosa ke dalam sel, sehingga terjadi penurunan nilai glukosa darah [18].

Banyak senyawa metabolit golongan triterpenoid yang memiliki efektifitas menurunkan glukosa darah dengan mekanisme kerja yang berbeda seperti *pomolic acid*, *uscaphic acid* dan *tormentic acid* [19]. *Pomolic acid* bekerja meningkatkan penyerapan glukosa pada sel otot dan meningkatkan sensitivitas insulin [22]. Selain itu, *pomolic acid* juga efektif sebagai agen antiobesitas yang bekerja menekan aktivitas enzim *glycerol-3 phosphate dehydrogenase* (GPDH) pada jaringan adiposa dalam mensintesis trigliserida. Hal ini akan menurunkan adipogenesis dan pelepasan asam lemak bebas, sehingga tidak mengganggu pensinyalan insulin dengan reseptor [23].

Uscaphic acid dapat menurunkan kadar glukosa plasma dengan mekanisme kerja yang belum diketahui, sedang *tormentic acid* bekerja menghambat enzim *11 β -Hydroxysteroid dehydrogenase* tipe 1 (11 β -HSD1). Enzim 11 β -HSD1 adalah enzim yang mengubah 11-ketoglukokortikoid menjadi bentuk aktif 11 β -hidroksi di hati, jaringan adiposa, otot rangka, dan sel β pankreas. Paparan glukokortikoid aktif yang meningkat dalam waktu lama dapat menyebabkan sindrom metabolik, obesitas, resistensi insulin, DM tipe 2 dan penyakit kardiovaskular. Penghambatan selektif enzim 11 β -HSD1 akan menghalangi proses glukoneogenesis

di hati dan meningkatkan sensitivitas insulin terhadap reseptornya sehingga terjadi penurunan kadar glukosa darah [19].

Efek penurunan glukosa darah pada masing-masing kelompok dosis ekstrak etanol daun arbei (*Rubus rosifolius* Sm.) tidak berbeda signifikan satu sama lain ($p > 0.05$). Meskipun demikian, penurunan kadar glukosa darah tidak sebanding dengan bertambah besarnya dosis. Kelompok dosis 400 mg/kg memiliki nilai penurunan glukosa darah paling kecil, dibanding kelompok dosis 100 mg/kg dan 200 mg/kg. Hal ini disebut dengan *dose-dependent pharmacokinetics* atau perubahan parameter farmakokinetik obat tergantung pada dosis. Besarnya dosis akan mempengaruhi absorpsi, distribusi, metabolisme dan ekskresi zat aktif ekstrak uji. Hubungan yang buruk antara dosis obat dengan parameter farmakokinetik menyebabkan pada pemberian dosis yang besar, kurva dosis-efek menjadi tidak linear [24]. Selain itu, semua kandungan senyawa kimia dari daun arbei (*Rubus rosifolius* Sm.) belum diketahui secara pasti, sehingga sulit diprediksi efek sinergis atau efek antagonis yang ditimbulkan antara senyawa aktif pada dosis tertentu. Kondisi penelitian, dan metode yang digunakan juga dapat mempengaruhi aktivitas senyawa aktif [25].

Penurunan berat badan berhubungan erat dengan penyakit diabetes melitus yang tidak ditangani dengan baik. Seperti yang ditunjukkan pada kelompok kontrol positif, penurunan berat badan semakin besar seiring dengan bertambah lama menderita diabetes. Glukosa yang tidak bisa dimasukkan ke dalam sel karena defisiensi insulin atau resistensi insulin, menyebabkan sel kekurangan energi sehingga meningkatkan pengambilan cadangan energi di sel hati, adiposa dan otot yang berakibat menurunkan

berat badan [26]. Kelompok yang diberi ekstrak uji dan glimepirid menunjukkan peningkatan berat badan, hal ini berkorelasi dengan penurunan kadar glukosa darah. Produksi insulin dan sensitivitas insulin yang meningkat akan menekan glukoneogenesis dan meningkatkan glikogenesis di hati dan otot, sedang di jaringan adiposa terjadi penghambatan lipolisis yang berimplikasi pada kenaikan berat badan [27].

Pada penelitian ini, konsumsi pakan mengalami penurunan seiring bertambah lama waktu perlakuan. Hal ini juga berkorelasi dengan efek penurunan glukosa darah dari ekstrak etanol daun arbei (*Rubus rosifolius* Sm.). Pada kondisi diabetes, sel-sel mengalami kelaparan karena glukosa sebagai sumber energi tidak bisa masuk ke dalam sel. Hal ini akan merangsang pusat nafsu makan di hipotalamus untuk menimbulkan rasa ingin makan yang berlebihan, dimana kondisi ini disebut polifagia. Efek penurunan kadar glukosa darah akan mengurangi polifagia, karena produksi insulin dan sensitivitas insulin yang meningkat menyebabkan glukosa bisa masuk ke dalam sel, sehingga sel tidak mengalami kelaparan lagi [28].

Penelitian ini memiliki keterbatasan hanya menguji efek penurunan glukosa darah dari ekstrak etanol daun arbei, kedepannya penelitian ini dapat dilanjutkan ke tingkat fraksi dengan menambahkan variabel pengukuran lainnya, sehingga hasil yang didapatkan lebih spesifik.

Kesimpulan

Ekstrak etanol daun arbei (*Rubus rosifolius* Sm.) efektif dalam menurunkan glukosa darah mencit diabetes, dan nilai penurunan glukosa darah yang dihasilkan sebanding dengan glimepirid. Penurunan glukosa darah berpengaruh pada peningkatan berat badan dan penurunan konsumsi pakan mencit diabetes.

Ucapan Terima Kasih

Terimakasih kepada Program Studi Farmasi, Fakultas Farmasi Sains dan Teknologi, Universitas Dharma Andalas yang telah memfasilitasi terlaksananya penelitian ini.

Referensi

- [1]. Davies, M. J., Aroda, V. R., Collins, B. S., Gabbay, R. A., Green, J., Maruthur, N. M., Rosas, S. E., Del Prato, S., Mathieu, C., Mingrone, G., Rossing, P., Tankova, T., Tsapas, A., & Buse, J. B. (2022). Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2022. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia*, 65(12), 1925–1966. <https://doi.org/10.1007/s00125-022-05787-2>

- [2]. Ormazabal, V., Nair, S., Elfeky, O., Aguayo, C., Salomon, C., & Zúñiga, F. A. (2018). Association between insulin resistance and the development of cardiovascular disease. *Cardiovascular Diabetology*, 17(1). <https://doi.org/10.1186/s12933-018-0762-4>
- [3]. Dilworth, L., Facey, A., & Omoruyi, F. (2021). Diabetes Mellitus and Its Metabolic Complications: The Role of Adipose Tissues. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(14), 7644. <https://doi.org/10.3390/ijms22147644>
- [4]. World Health Organization. (2013). WHO traditional medicine strategy: 2014-2023. World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/92455>
- [5]. Rahayu, Y. Y. S., Araki, T., & Rosleine, D. (2020). Factors affecting the use of herbal medicines in the universal health coverage system in Indonesia. *Journal of Ethnopharmacology*, 260, 112974. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2020.112974>
- [6]. An, J. H., Kim, D. L., Lee, T. B., Kim, K. J., Kim, S. H., Kim, N. H., ... Kim, S. G. (2016). Effect of Rubus Occidentalis extract on metabolic parameters in subjects with prediabetes: A proof-of-concept, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Phytotherapy Research: PTR*, 30(10), 1634–1640. <https://doi.org/10.1002/ptr.5664>
- [7]. Choi, J., Yoo, Y. M., Kim, M. Y., Nam, J. H., Nugroho, A., & Park, H. J. (2008). Anti-hyperglycemic and anti-hyperlipidemic effects of the triterpenoid-rich fractions from *Rubus coreanus* and *Rubus crataegifolius* and their main component, niga-ichigoside F1, in streptozotocin-induced diabetic rats. *Natural Product Sciences*, 14(4), 260–264.
- [8]. Kumar, P. R., & Vaidhyalingam, V. (2010). Antidiabetic and antihyperlipidemic effect of *Rubus racemosus* on STZ induced diabetic rats. *Pharmacologyonline*, 2, 401–409.
- [9]. Sharma, U., & Kumar, A. (2011). Anti-diabetic effect of *Rubus ellipticus* fruit extracts in alloxan induced diabetic rats. *Journal of Diabetology*, 2(2), 4
- [10]. Rambaran, T. F., Bergman, J., Nordström, P., & Nordström, A. (2020). Effect of berry polyphenols on glucose metabolism: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Current Developments in Nutrition*. <https://doi.org/10.1093/cdn/nzaa100>
- [11]. Susandarini, R. (2016). Keragaman *Rubus* di Gunung Kembang Kabupaten Wonosobo Jawa Tengah dan Potensi Pemanfaatannya. *Journal of Tropical Biodiversity and Biotechnology*, 1(1), 9. <https://doi.org/10.22146/jtbb.12928>
- [12]. Rambaran, T. F., Nembhard, N., Bowen-Forbes, C. S., & Alexander-Lindo, R. L. (2020). Hypoglycemic effect of the fruit extracts of two varieties of *Rubus rosifolius*. *Journal of Food Biochemistry*, 44(9). Portico. <https://doi.org/10.1111/jfbc.13365>
- [13]. Biondo, E., Corrêa, A. P. F., Brandelli, A., & Sant'Anna, V. (2021). WILD STRAWBERRIES (*Rubus rosifolius* Sm.) FROM SOUTHERN BRAZIL: CENTESIMAL AND MINERAL COMPOSITION, TOTAL POLYPHENOLS, ANTIOXIDANT, ANTIBACTERIAL AND ANTI-HYPERTENSIVE ACTIVITIES. *Revista Ciência Agrícola*, 19(1), 71–78. <https://doi.org/10.28998/rca.v19i1.10140>
- [14]. Desmiaty, Y., Elya, B., Saputri, F. C., Hanafi, M., & Prastiwi, R. (2018). Antioxidant Activity of *Rubus fraxinifolius* Poir. and *Rubus rosifolius* J. Sm. Leaves. *Journal of Young Pharmacists*, 10(2s), S93–S96. <https://doi.org/10.5530/jyp.2018.2s.18>
- [15]. Elya, B., Desmiaty, Y., Mulatsari, E., Chany Saputri, F., Hanafi, M., & Prastiwi, R. (2020). Inhibition of pancreatic elastase in silico and in vitro by *Rubus rosifolius* leaves extract and its constituents. *Journal of Pharmacy And Bioallied Sciences*, 12(3), 317. https://doi.org/10.4103/jpbs.jpbs_271_19
- [16]. da Rocha Pittarello, J. L., Petreanu, M., Filho, V. C., Rodrigues, C. A., Klein-Júnior, L. C., & Niero, R. (2019). Extraction Optimization of 5,7-Dihydroxy-6,8,4'-trimethoxyflavonol, a Bioactive Flavonoid from *Rubus rosifolius* (Rosaceae) Leaves. *Natural Product Communications*, 14(1), 1934578X1901400. <https://doi.org/10.1177/1934578x1901400113>
- [17]. Campbell, T. F., McKenzie, J., Murray, J., Delgoda, R., & Bowen-Forbes, C. S. (2017). *Rubus rosifolius* varieties as antioxidant and potential chemopreventive agents. *Journal of Functional Foods*, 37, 49–57. <https://doi.org/10.1016/j.jff.2017.07.040>

- [18]. Dhanya, R. (2022). Quercetin for managing type 2 diabetes and its complications, an insight into multitarget therapy. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 146, 112560. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.112560>
- [19]. Lyu, H., Chen, J., & Li, W. (2016). Natural Triterpenoids for the Treatment of Diabetes Mellitus: A Review. *Natural Product Communications*, 11(10), 1934578X1601101. <https://doi.org/10.1177/1934578x1601101037>
- [20]. AL-Ishaq, Abotaleb, Kubatka, Kajo, & Büsselberg. (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>
- [21]. Chen J, Mangelinckx S, Adams A, Wang ZT, Li WL, De Kimpe N. Natural flavonoids as potential herbal medication for the treatment of diabetes mellitus and its complications. *Nat Prod Commun*. 2015 Jan;10(1):187-200. PMID: 25920244.
- [22]. Chan, E. W. C., Ng, Y. K., Lim, C. S. S., Anggraeni, V. S., Siew, Z. Z., Wong, C. W., & Wong, S. K. (2023). Pomolic acid: A short review on its chemistry, plant sources, pharmacological properties, and patents. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*. <https://doi.org/10.7324/japs.2023.114932>
- [23]. Izuchi, R., & Katsuki, T. (2021). Pomolic acid in persimmon peel suppresses the increase in glycerol-3 phosphate dehydrogenase activity in 3T3-L1 adipocytes. *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry*, 85(3), 691–696. <https://doi.org/10.1093/bbb/zbaa079>
- [24]. Stein, A. M., & Peletier, L. A. (2018). Predicting the Onset of Nonlinear Pharmacokinetics. *CPT: Pharmacometrics & Systems Pharmacology*, 7(10), 670–677. Portico. <https://doi.org/10.1002/psp4.12316>
- [25]. Vakil, V., & Trappe, W. (2019). Drug Combinations: Mathematical Modeling and Networking Methods. *Pharmaceutics*, 11(5), 208. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics11050208>
- [26]. Chadt, A., & Al-Hasani, H. (2020). Glucose transporters in adipose tissue, liver, and skeletal muscle in metabolic health and disease. *Pflügers Archiv- European Journal of Physiology*, 472(9), 1273–1298. <https://doi.org/10.1007/s00424-020-02417-x>
- [27]. de Oliveira, H., Dias Soares, J., Pereira Leal, A. B., Silva, J., & Almeida, Jackson R. G. S. (2017). Influence of flavonoids on mechanism of modulation of insulin secretion. *Pharmacognosy Magazine*, 13(52), 639. <https://doi.org/10.4103/pm.pm.87.17>
- [28]. Ozougwu, O. (2013). The pathogenesis and pathophysiology of type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Journal of Physiology and Pathophysiology*, 4(4), 46–57. <https://doi.org/10.5897/jpap2013.0001>



Copyright © 2023 The author(s). You are free to share (copy and redistribute the material in any medium or format) and adapt (remix, transform, and build upon the material for any purpose, even commercially) under the following terms: Attribution — You must give appropriate credit, provide a link to the license, and indicate if changes were made. You may do so in any reasonable manner, but not in any way that suggests the licensor endorses you or your use; ShareAlike — If you remix, transform, or build upon the material, you must distribute your contributions under the same license as the original (<https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/>)