

EFEKTIVITAS FRAKSI ETIL ASETAT DAUN STEVIA (*Stevia rebaudiana* B.) SEBAGAI AGEN HOMEOSTATIS GLUKOSA : STUDI *IN VIVO* DAN *IN SILICO*

EFFECTIVENESS OF ETHYL ACETATE FRACTION OF STEVIA LEAVES (*Stevia rebaudiana* B.) AS A GLUCOSE HOMEOSTATIC AGENT: IN VIVO AND IN SILICO STUDY



OLEH :

MELATI CANTIKA. R

105131117721

Diajukan Kepada Program Studi Sarjana Farmasi Fakultas Kedokteran Dan Ilmu Kesehatan Universitas Muhammadiyah Makassar Untuk Memenuhi Sebagian Persyaratan Guna Memperoleh Gelar Sarjana Farmasi

**PROGRAM STUDI SARJANA FARMASI
FAKULTAS KEDOKTERAN DAN ILMU KESEHATAN
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH MAKASSAR**

2025

**PERNYATAAN PERSETUJUAN PEMBIMBING
PROGRAM STUDI SARJANA FARMASI
FAKULTAS KEDOKTERAN DAN ILMU KESEHATAN
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH MAKASSAR**

**EFEKTIVITAS FRAKSI ETIL ASETAT DAUN STEVIA (*Stevia rebaudiana*
B.) SEBAGAI AGEN HOMEOSTATIS GLUKOSA : STUDI IN VIVO DAN
IN SILICO**

MELATI CANTIKA RAMADANI

105131117721



Skripsi ini telah disetujui dan diperiksa oleh pembimbing skripsi
Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan
Universitas Muhammadiyah Makassar

**Makassar, 11 Agustus 2025
Menyetujui Pembimbing**

Pembimbing 1

A handwritten signature in black ink, consisting of a stylized 'Z' and 'F'.

Zulkifli, S.Farm., M.Kes

Pembimbing 2

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'Fityatun'.

apt. Fityatun Usma, S.Si., M.Si

**PANITIA SIDANG UJIAN
PROGRAM STUDI FARMASI
FAKULTAS KEDOKTERAN DAN ILMU KESEHATAN
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH MAKASSAR**

Skripsi dengan judul “Efektivitas Fraksi Etil Asetat Daun Stevia (*Stevia Rebaudiana B.*) Sebagai Agen Homeostatis Glukosa : Studi *In Vivo* Dan *In Silico*”. Telah diperiksa, disetujui, serta dipertahankan dihadapan Tim Penguji Skripsi Program Studi Sarjana Farmasi Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Muhammadiyah makassar pada :

Hari / Tanggal : Senin, 11 Agustus 2025
Waktu : 10.00 WITA
Tempat : Ruang E Lantai 4 Gedung Farmasi



Ketua Tim Penguji 1 :

Zulkifli, S.Farm., M.Kes

Anggota Tim Penguji

Anggota Penguji 1

apt. Fityatun Usman, S.Si., M.Si

Anggota Penguji 2

apt. Muhammad taufiq Duppa, S.Si., M.Si

Anggota Penguji 3

apt. Rahmah Mustarin, S.Farm., M.PH

PERNYATAAN PENGESAHAN

DATA MAHASISWA :

Nama Lengkap : Melati Cantika Ramadani
Tempat/tanggal Lahir : Bone-Bone, 10 November 2003
Tahun Masuk : 2021
Peminatan : Peminatan
Nama Penasehat Akademik : apt. Anshari Masri, S.Farm., M.Si
Nama Pembimbing Skripsi : 1. Zulkifli, S.Farm., M.Kes
2. apt. Fityatun Usman, S.Si., M.Si

Judul Penelitian :

“EFEKTIVITAS FRAKSI ETIL ASETAT DAUN STEVIA (*Stevia rebaudiana* B.) SEBAGAI AGEN HOMEOSTATIS GLUKOSA : STUDI *IN VIVO* DAN *IN SILICO*”

Menyatakan bahwa yang bersangkutan telah melaksanakan tahap ujian usulan skripsi, penelitian dan ujian akhir skripsi, untuk memenuhi persyaratan akademik dan administrasi untuk mendapatkan Gelar Sarjana Farmasi Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Muhammadiyah Makassar.

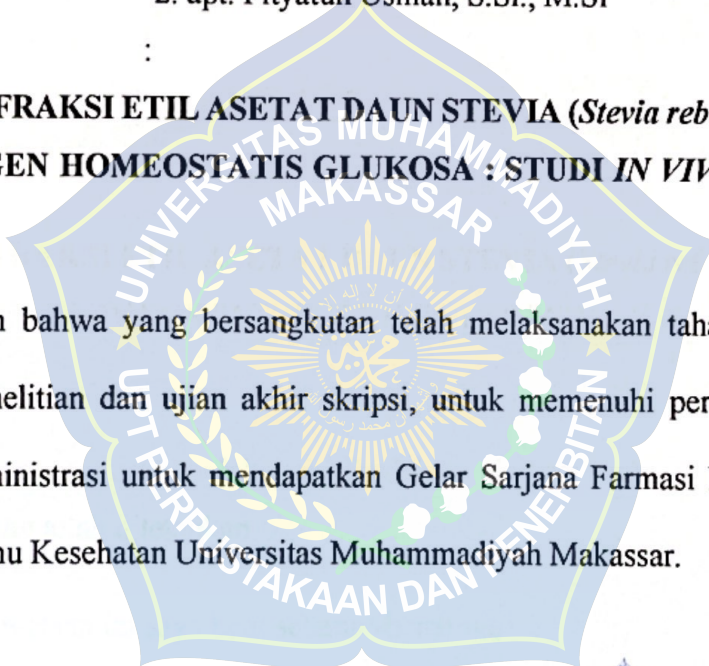
Makassar, 11 Agustus 2025

Mengesahkan,



apt. Sulaiman, S.Si., M.Kes

Ketua Program Studi Sarjana Farmasi



PERNYATAAN TIDAK PLAGIAT

Yang bertanda tangan dibawah ini,

Nama Lengkap : Melati Cantika Ramadani
Tempat/tanggal Lahir : Bone-Bone, 10 November 2003
Tahun Masuk : 2021
Peminatan : Peminatan
Nama Penasehat Akademik : apt. Anshari Masri, S.Farm., M.Si
Nama Pembimbing Skripsi : 1. Zulkifli, S.Farm., M.Kes
2. apt. Fityatun Usman, S.Si., M.Si



Menyatakan bahwa saya tidak melakukan kegiatan plagiat dalam penulisan skripsi saya yang berjudul :

“EFEKTIVITAS FRAKSI ETIL ASETAT DAUN STEVIA (*Stevia rebaudiana* B.) SEBAGAI AGEN HOMEOSTATIS GLUKOSA : STUDI *IN VIVO* DAN *IN SILICO*”

Apabila suatu saat nanti saya melakukan Tindakan plagiat, maka saya akan menerima sanksi yang telah ditetapkan.

Demikian surat pernyataan ini saya buat sebenar-benarnya.

Makassar, 11 Agustus 2025

Melati Cantika Ramadani

NIM. 105131117721

RIWAYAT HIDUP PENULIS



Nama : Melati Cantika Ramadani
Nama Ayah : Ir. Faisal Iskandar
Nama Ibu : Asipa, S.Kom
Tempat/Tanggal Lahir : 10 November 2003
Agama : Islam
Alamat : Perum. Nusa Harapan Permai H4/04
No. Telepon/HP : 081244140360
Email : melaticantikaramadani9a@yahoo.com

RIWAYAT PENDIDIKAN

- TK Kartika Putri (2007-2009)
- SDN 186 Lemahabang (2009-2015)
- SMPN 2 Palopo (2015-2018)
- SMAN 4 Luwu Utara (2018-2021)
- S1 UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH MAKASSAR (2021-2025)

**FAKULTAS KEDOKTERAN DAN ILMU KESEHATAN
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH MAKASSAR**

Skripsi, 11 Agustus 2025

EFEKTIVITAS FRAKSI ETIL ASETAT DAUN STEVIA (*Stevia rebaudiana* B.) SEBAGAI AGEN HOMEOSTATIS GLUKOSA : STUDI IN VIVO DAN IN SILICO

ABSTRAK

Latar Belakang: Diabetes melitus merupakan penyakit metabolik kronis yang ditandai dengan hiperglikemia akibat gangguan sekresi atau kerja insulin. Penggunaan tanaman obat sebagai terapi alternatif semakin banyak dikembangkan, salah satunya adalah tanaman stevia (*Stevia rebaudiana* B.) yang dikenal sebagai tanaman pemanis alami dengan potensi bioaktif, termasuk efek antidiabetes. Namun, studi komprehensif mengenai fraksi etil asetat daun stevia (*Stevia rebaudiana* B.) sebagai agen homeostatis glukosa masih terbatas.

Tujuan Penelitian: Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi efektivitas fraksi etil asetat daun stevia (*Stevia rebaudiana* B.) dalam menurunkan kadar glukosa darah melalui pendekatan studi *in vivo* pada mencit (*Mus musculus*) yang diinduksi *streptozotocin* dan studi *in silico* terhadap reseptor GLP-1.

Metode Penelitian: Penelitian ini menggunakan model eksperimental dengan 24 ekor terbagi menjadi 6 kelompok tiap kelompok terdiri dari 4 ekor mencit jantan. Diukur kadar gula darah mencit sebelum diinduksi *streptozotocin* (STZ) 40 mg/KgBB, kemudian diukur kadar gula darah hari ke-3 setelah induksi. Fraksi etil asetat daun stevia (*Stevia rebaudiana* B.) diberikan pada dosis 100, 200, 300, dan 400 mg/KgBB. Pengukuran kadar gula darah dilakukan pada hari ke-10, 12 dan 14 pasca perlakuan. Uji *in silico* dilakukan untuk menilai afinitas ligan aktif (Rebaudioside A, C, Stevioside, dan Dulcoside A) terhadap reseptor GLP-1 menggunakan perangkat lunak *Pyrx* dan *Biovia Discovery Studio*.

Hasil Penelitian: Diperoleh fraksi etil asetat daun stevia (*Stevia rebaudiana* B.) menunjukkan penurunan glukosa darah secara dosis responsif, dengan dosis 400 mg/KgBB mencapai rata-rata persentase penurunan sebesar 42,27%, mendekati rata-rata persentase kontrol positif sebesar 45,79%. Hasil penambatan menunjukkan bahwa Rebaudioside A memiliki afinitas tertinggi terhadap GLP-1R sebesar -8,7 kkal/mol yang mengindikasikan potensinya sebagai senyawa aktif homeostatis glukosa.

Kesimpulan: Fraksi etil asetat daun stevia (*Stevia rebaudiana* B.) memiliki potensi sebagai agen penurun glukosa darah dan kandidat modulasi GLP-1 secara molekuler. Hasil ini mendukung pemanfaatan tanaman stevia sebagai terapi alternatif antidiabetes berbasis bahan alam.

Kata Kunci: Daun stevia (*Stevia rebaudiana* B.), Fraksi etil asetat, Homeostatis Glukosa, *In Vivo*, *In Silico*, GLP-1

**FACULTY OF MEDICINE AND HEALTH SCIENCES
MUHAMMAD IYAH UNIVERSITY OF MAKASSAR
Undergraduated, August 11th 2025**

**EFFECTIVENESS OF ETHYL ACETATE FRACTION OF STEVIA
LEAVES (*Stevia rebaudiana* B.) AS A GLUCOSE HOMEOSTATIC AGENT:
IN VIVO AND IN SILICO STUDY**

ABSTRACT

Background: Diabetes mellitus is a chronic metabolic disease characterized by hyperglycemia due to impaired insulin secretion or action. The use of medicinal plants as alternative therapies is increasingly being developed, one of which is stevia (*Stevia rebaudiana* B.), known as a natural sweetener with potential bioactives, including antidiabetic effects. However, comprehensive studies on the ethyl acetate fraction of stevia (*Stevia rebaudiana* B.) leaves as a glucose homeostatic agent are still limited.

Research Objective: This study aims to evaluate the effectiveness of ethyl acetate fraction of stevia leaves (*Stevia rebaudiana* B.) in reducing blood glucose levels through an in vivo study approach in mice (*Mus musculus*) induced by streptozotocin and an in silico study of the GLP-1 receptor.

Research Methods: This study used an experimental model with 24 mice divided into 6 groups each consisting of 4 male mice. Blood sugar levels were measured before induction with streptozotocin (STZ) 40 mg/KgBW, then blood sugar levels were measured on the 3rd day after induction. Ethyl acetate fraction of stevia leaves (*Stevia rebaudiana* B.) was given at doses of 100, 200, 300, and 400 mg/KgBW. Blood sugar levels were measured on days 10, 12, and 14 after treatment. In silico tests were conducted to assess the affinity of active ligands (Rebaudioside A, C, Stevioside, and Dulcoside A) to the GLP-1 receptor using Pyrx and Biovia Discovery Studio software.

Results: The ethyl acetate fraction of stevia leaves (*Stevia rebaudiana* B.) showed a dose-responsive decrease in blood glucose, with a dose of 400 mg/KgBW achieving an average percentage decrease of 42.27%, approaching the average percentage of the positive control of 45.79%. The docking results showed that Rebaudioside A had the highest affinity for GLP-1R of -8.7 kcal/mol, indicating its potential as an active compound for glucose homeostasis.

Conclusion: The ethyl acetate fraction of stevia (*Stevia rebaudiana* B.) leaves has potential as a blood glucose-lowering agent and a candidate for molecular modulation of GLP-1. These results support the use of the stevia plant as an alternative, natural-based antidiabetic therapy.

Keywords: *Stevia* leaves (*Stevia rebaudiana* B.), Ethyl acetate fraction, Glucose Homeostasis, *In Vivo*, *In Silico*, GLP-1

KATA PENGANTAR

Alhamdulillah puji syukur penulis hanturkan atas kehadiran Allah SWT yang telah memberikan rahmat, taufik dan hidayah-Nya serta sholawat dan salam tak lupa penulis kirimkan kepada junjungan Nabi Allah Muhammad SAW beserta keluarga, sahabat serta para pengikut-Nya yang telah memberikan keteladanan serta tauladan yang baik sehingga penulis memiliki rasa tanggung jawab, dan Alhamdulillah masih diberikan kesempatan, Kesehatan, dan kekuatan untuk menyelesaikan skripsi dengan judul “Efektivitas Fraksi Etil Asetat Daun Stevia (*Stevia rebaudiana* B.) Sebagai Agen Homeostatis Glukosa : Studi *In Vivo* dan *In Silico*”.

Ucapan terima kasih penulis setulus-tulusnya kepada kedua orang tua yaitu Bapak Ir. Faisal Iskandar dan Ibu Asipa, S.Kom. Terima kasih atas doa dan kasih sayang serta pengorbanan yang tak terhitung jumlahnya yang diberikan dalam membesarkan dan membimbing penulis selama ini sehingga penulis dapat terus berjuang dalam meraih mimpi dan cita-cita.

Selesainya penulisan skripsi ini tidak lepas dari bantuan serta dukungan berbagi pihak. Oleh karena itu pada kesempatan ini, penulis ingin menyampaikan ucapan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada :

1. Bapak Prof. Dr. Ir. Gagaring Pagalung, M.Si., AK. C.A selaku Badan Pembina Harian (BPH) Universitas Muhammadiyah Makassar;
2. Bapak Dr. Ir. H.Abd. Rakhim Nanda, ST., MT., IPU selaku rektor Universitas Muhammadiyah Makassar;

3. Ibu Prof. Dr. dr. Suryani As'ad, M.Sc, Sp.(GK)K selaku Dekan FKIK Universitas Muhammadiyah Makassar yang telah memberikan sarana dan prasarana sehingga penulis dapat menyelesaikan Pendidikan ini dengan baik;
4. Bapak apt. Sulaiman, S.Si., M.Si selaku ketua Program Studi Sarjana Farmasi Universitas Muhammadiyah Makassar;
5. Bapak apt. Anshari Mashri, S.Farm., M.Si selaku dosen Penasehat Akademik (PA) yang telah membantu, membimbing, dan selalu menjadi support di setiap curhatan penulis. Penulis mengucapkan terima kasih atas bimbingan dan perhatian yang tulus selama ini;
6. Bapak Zulkifli, S.Farm., M.Kes selaku dosen pembimbing I penelitian yang telah banyak memberikan bimbingan dan arahan;
7. Ibu apt. Fityatun Usman, S.Si., M.Si selaku dosen pembimbing II penelitian yang telah banyak memberikan saran dan arahan penelitian;
8. Bapak apt. Muhammad Taufik Duppa, S.Si., M.Si selaku ketua penguji dan Ibu apt. Rahmah Mustarin, S.Farm., M.PH sebagai anggota penguji yang telah meluangkan waktu, tenaga, dan pikiran untuk mengkaji, mengevaluasi, dan memberikan masukan yang sangat berharga untuk skripsi ini;
9. Segenap dosen dan staff Program Studi Sarjana Farmasi Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Muhammadiyah Makassar yang telah membantu penulis selama masa perkuliahan dan penelitian;
10. Keluarga besar Opu Tomaning yang tidak hentinya memberikan doa dan dukungannya kepada penulis hingga berada di titik ini;

11. Sahabat perjuangan (Tima, Hijrah, Sesi, Amirah, Fitrah, Amri, Chizar, dan Ippang) yang telah mewarnai kehidupan perkuliahan, berbagi suka dan duka, serta menjadi tempat untuk bercerita. Terima kasih atas semua momen indah, kalian adalah bagian dari perjalanan ini tak ternilai harganya;
12. Teman-teman Angkatan 2021 Gliserin dan terkhusus kepada kelas Pharmacy21d yang telah kebersamai selama proses perkuliahan sampai akhir. Penulis menyampaikan rasa terima kasih yang tulus kepada semua teman seangkatan yang telah membantu dalam perjalanan ini;
13. Kepada siapapun yang telah memberikan dukungan, baik secara langsung maupun tidak langsung, yang mungkin tidak dapat disebutkan satu per satu, penulis ucapkan terima kasih yang setulusnya. Semoga Allah memberikan berkah dan pahala kepada semua perbuatan baik.

Demikian kata pengantar yang disampaikan oleh penulis dengan rasa terima kasih dan harapan. Penulis menyadari masih banyak kekurangan dalam penyusunan skripsi ini, oleh karena itu kritik dan saran yang membangun, sangat penulis harapkan demi penyempurnaan karya ilmiah ini di masa mendatang.

Makassar, 11 Agustus 2025

Melati Cantika Ramadani
105131117721

DAFTAR ISI

PERNYATAAN PERSETUJUAN PEMBIMBING	ii
PANITIA SIDANG UJIAN.....	iii
PERNYATAAN PENGESAHAN	iv
PERNYATAAN TIDAK PLAGIAT	v
RIWAYAT HIDUP PENULIS	vi
DAFTAR ISI	xii
DAFTAR TABEL.....	xv
DAFTAR GAMBAR.....	xvi
DAFTAR LAMPIRAN	xvii
BAB I.....	1
PENDAHULUAN.....	1
A. Latar Belakang.....	1
B. Rumusan Masalah.....	6
C. Tujuan Penelitian.....	6
D. Manfaat Penelitian.....	7
BAB II	8
TINJAUAN PUSTAKA.....	8
A. Uraian Tumbuhan	8
1. Klasifikasi Daun Stevia	8
2. Morfologi Daun Stevia	8
3. Nama Daerah.....	9
4. Kandungan Daun Stevia	9
5. Manfaat Tumbuhan.....	10
B. Uraian Hewan Uji	10
1. Klasifikasi Hewan Uji	11
2. Karakteristik Hewan Uji.....	11
3. Prinsip 5F (<i>Five freedom</i>)	12
C. Homeostasis Glukosa	12
D. Diabetes Melitus	14

E.	Klasifikasi Diabetes.....	15
1.	Diabetes Melitus Tipe I	16
2.	Diabetes Melitus Tipe 2	16
3.	Diabetes Melitus Gestasional.....	17
F.	Gula Darah Normal	18
G.	Molekuler Docking (<i>In Silico</i>).....	18
H.	Reseptor Glukagon Like Peptide (GLP-1R)	19
I.	Ekstraksi	21
1.	Pengertian Ekstraksi	21
2.	Prinsip Ekstraksi	21
3.	Jenis-Jenis Ekstraksi.....	22
a.	Metode Ekstraksi Konvensional	22
b.	Metode Ekstraksi Non-Konvensional.....	25
J.	Fraksinasi	26
1.	Fraksinasi dengan Liquid-Liquid Extraction	26
2.	Fraksinasi dengan Ekstraksi Padat-Cair	27
3.	Fraksinasi dengan Kolom Kromatografi	27
K.	Kerangka Konsep	29
BAB III		30
METODE PENELITIAN		30
A.	Jenis Penelitian	30
B.	Waktu dan Tempat.....	30
C.	Alat dan Bahan	30
1.	Alat	30
2.	Bahan	30
D.	Tempat Pengambilan Sampel	31
E.	Prosedur Penelitian	31
1.	Pengolahan Sampel.....	31
2.	Metode Ekstraksi	31
3.	Metode Fraksinasi.....	32
F.	Uji Skrining Fitokimia Ekstrak	32

G. Pembuatan Suspensi Na-CMC 0,5%.....	34
H. Pembuatan Larutan <i>Streptozotocin</i> (STZ).....	35
I. Persiapan Hewan Uji	35
J. Docking <i>In Silico</i>	Error! Bookmark not defined.
BAB IV	38
HASIL DAN PEMBAHASAN	38
A. Hasil Penelitian.....	38
B. Pembahasan.....	40
BAB V.....	43
PENUTUP.....	43
A. Kesimpulan	43
B. Saran	43
DAFTAR PUSTAKA.....	44



DAFTAR TABEL

Tabel 2.1 Klasifikasi DM.....	15
Tabel 2.2 Kadar Tes Darah DM.....	18
Tabel 4.1 Hasil Rendamen	38
Tabel 4.2 Hasil Rendamen Fraksi.....	38
Tabel 4.3 Hasil Uji Skrining Fitokimia Daun Stevia	39



DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Daun Stevia (Stevia rebaudiana B.)	8
Gambar 2. Mencit (Mus musculus)	11
Gambar 3. Mekanisme Kerja GLP-1	20



DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Skema Kerja	51
Lampiran 2. Perhitungan.....	54
Lampiran 15. Surat Keterangan Bebas Plagiat	57



BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Salah satu penyakit terkait gaya hidup yang paling umum dan semakin berdampak pada kesehatan masyarakat adalah diabetes melitus (DM). Salah satu faktor penyebab langsung dari penyakit diabetes melitus adalah resistensi insulin, suatu kondisi di mana sel-sel dalam tubuh tidak mampu menggunakan insulin secara efisien. Hal ini mengakibatkan sekresi insulin yang berlebih sehingga pankreas tidak mampu memenuhi kebutuhan tubuh yang diikuti oleh hiperglikemia kronis (Akiyode and Adesoye, 2021).

Berdasarkan data *Federasi Diabetes Internasional* (IDF) melaporkan bahwa diabetes melitus merupakan penyebab kematian ketujuh terbesar di dunia dengan prevalensi sekitar 1,9%. Menurut atlas IDF, 19.465.100 penduduk Indonesia atau sekitar 10,6% dari populasi diprediksi menderita diabetes pada tahun 2021 (IDF, 2021). Sedangkan berdasarkan data *World Health Organization* (WHO) pada tahun 2022 memperkirakan bahwa 830 juta orang didunia menderita diabetes dengan prevalensi sekitar 31% (WHO, 2022).

Survei Kesehatan Indonesia pada tahun 2023 mengidentifikasi bahwa sekitar 2,2% penduduk Indonesia atau sekitar 638.178 orang menderita penyakit diabetes. Prevalensi diabetes melitus telah meningkat tidak hanya secara nasional dan internasional, tetapi juga di tingkat provinsi terutama di Provinsi Sulawesi Selatan. Data SKI menunjukkan bahwa 21.459 orang atau 1,8% dari populasi dunia, menderita diabetes pada tahun 2023 (SKI, 2023).

Dari hasil penelitian (Lestari, 2021) menyatakan bahwa sekitar 30% pasien diabetes melitus menggunakan pengobatan komplementer dan alternatif termasuk tanaman obat dan produknya. Oleh karena itu, ada beberapa pencarian pengobatan alternatif yang dapat melibatkan penggunaan berbagai tanaman, herbal, dan suplemen makanan lainnya.

Pengobatan yang tersedia saat ini yang dapat membantu mengendalikan glikemia dan memperlambat komplikasi diabetes meliputi insulin dan berbagai obat antidiabetik oral seperti sulfonilurea, biguanide, dan inhibitor β -glukosidase. Di sisi lain, obat-obatan tersebut dapat menimbulkan berbagai macam efek samping. Pola makan dan beberapa suplemen makanan juga dapat membantu mengendalikan hiperglikemia dan dapat mengurangi komplikasi yang terjadi (Badescu *et al.*, 2019).

Selain tindakan lokal, juga dilakukan tindakan secara sistemik, salah satunya ialah dengan pemberian sediaan antidiabetes seperti obat herbal karena lebih mudah didapat, lebih murah, lebih aman, dan lebih mudah digunakan. Masyarakat Indonesia umumnya menggunakan tanaman herbal daun stevia (*Stevia rebaudiana* B.) sebagai pengendali glukosa karena dipercaya memiliki efektivitas sebagai antidiabetes. Daun stevia merupakan pemanis alami non-kalori yang telah menarik minat besar di kalangan komunitas ilmiah karena dapat memberikan efek homeostasis glukosa (Nuryandani *et al.*, 2024).

Glikosida steviol merupakan senyawa khas yang terdapat dalam daun stevia (*Stevia rebaudiana* B.). Dibandingkan dengan sukrosa, glikosida steviol memiliki tingkat kemanisan 40–300 kali lebih tinggi. Steviol merupakan ikatan aglikon yang terdapat dalam glikosida steviol (Shabur Julianto, 2019). Menurut (Libik-

Konieczny *et al.*, 2021) menyatakan bahwa glikosida steviol adalah golongan glikosida yang memiliki aglikon (unit non-glukosa) yang terikat pada gugus glukosa. Polimetoksi merupakan ikatan non-pola dan polihidroks ikatan semi-polar membentuk aglikon tersebut (Harborne J.,1987). Stevioside, rebaudiosida A, rebaudiosida C, dan dulcoside A merupakan glikosida utama dari daun stevia (*Stevia rebaudiana* B.) yang diyakini memiliki efek antidiabetik. Flavonoid, saponin, kuinon, kumarin, fenolik, tanin, dan terpenoid merupakan beberapa zat lain yang ditemukan dalam tanaman stevia (Frankson *et al.*, 2024).

Menurut penelitian (Al-Hamdani, 2019) menunjukkan penurunan kadar glukosa darah yang signifikan pada pemberian ekstrak air daun stevia dengan dosis 300 dan 400 mg/KgBB. Pada penelitian (Mutmainnah *et al.*, 2019) pemberian ekstrak enkapsulasi daun stevia mampu menurunkan kadar glukosa darah secara efektif dengan dosis 100 mg/KgBB. Menurut penelitian (Misra *et al.*, 2020) pada dosis 200 dan 400 mg/KgBB, ekstrak n-heksan secara signifikan menurunkan kadar glukosa darah tanpa menyebabkan hipoglikemia.

Sistem homeostatis glukosa yang kompleks sebagian besar diatur oleh hormon, ialah hormon GLP-1 yang menjaga kadar glukosa darah dalam kisaran normal. Hormon *Glukagon Like Peptide-1* (GLP-1) merupakan hormon yang dapat digunakan sebagai agen homeostatis glukosa. Selain merangsang pelepasan insulin, hormon incretin GLP-1 juga sangat penting untuk menjaga homeostatis glukosa dan dilepaskan setelah makan lalu berikatan langsung dengan GLP-1R (reseptor GLP-1) yang merupakan salah satu reseptor GPCR (*G-Protein Coupled Receptor*) (Nauck and Meier, 2018).

Pendekatan yang saat ini sedang dikembangkan adalah pemodelan molekuler, bidang studi yang menggunakan simulasi dengan bantuan komputer dari proses interaksi obat-reseptor (docking) untuk memahami aksi obat pada tingkat molekuler dan atom untuk mempelajari sifat-sifat molekul mulai dari ligand (zat aktif) hingga protein (reseptor). Metode *in silico* secara rutin dipergunakan untuk mengidentifikasi dan memilih target terapeutik yang relevan, mempelajari dasar molekul interaksi antara ligan-protein, mengembangkan perpustakaan senyawa spesifik target, memodelkan protein-target, yang semuanya dapat digunakan untuk merasionalisasi dan meningkatkan efisiensi, kecepatan dan efektivitas biaya dari proses penemuan obat (Cavasotto, 2020).

Fraksinasi merupakan proses pemisahan campuran menjadi bagian-bagian yang lebih kecil. Partisi cair-cair adalah metode fraksinasi yang paling umum digunakan. Partisi cair-cair digunakan untuk memisahkan komponen kimia dalam sampel dan memisahkan senyawa kimia yang dapat menghalangi deteksi atau kuantifikasi komponen kimia. Tujuan dari proses fraksinasi ialah untuk menghasilkan fraksi ekstrak yang lebih murni (Suhaenah *et al.*, 2023).

Berdasarkan penelitian (Nuryandani *et al.*, 2024) diperoleh hasil fraksi ekstrak metanol daun stevia yang menggunakan pelarut n-heksan, etil asetat, kloroform, dan air diperoleh hasil fraksi etil asetat yang signifikan terhadap aktivitas antidiabetik. Pada penelitian (Piovan *et al.*, 2020) menunjukkan hasil fraksi etil asetat yang diisolasi dari daun stevia dapat meningkatkan sekresi insulin saat kadar glukosa tinggi.

Dari beberapa penelitian terdahulu masih jarang ditemukan penelitian mengenai studi *in silico* dan *in vitro* dari ekstrak daun stevia sebagai agen homeostasis glukosa, sehingga peneliti berinisiatif untuk melakukan penelitian tersebut untuk membuktikan apakah benar daun stevia dapat mengendalikan atau mengontrol kadar glukosa dalam tubuh sebagaimana yang diketahui dan dibuktikan secara empiris oleh masyarakat.

Demi memenuhi kebutuhan makhluk hidup, Allah SWT menyediakan beragam tumbuhan yang dapat dimanfaatkan dan dibudidayakan di bumi. Hal ini sesuai dengan firman Allah SWT. dalam QS. An-Nahl 16:13

وَمَا ذَرَأَا لَكُمْ فِي الْأَرْضِ مُخْتَلِفًا أَلْوَنًا إِنَّ فِي ذَلِكَ لَآيَةً لِّقَوْمٍ يَتَذَكَّرُونَ

Artinya : *“Dia menundukkan pula apa yang diciptakan untuk mu dimuka bumi ini dengan berlain-lain macamnya. Sesungguhnya pada yang demikian itu benar-benar terdapat tanda (kekuasaan Allah) bagi kaum yang mengambil pelajaran”* (QS. An-Nahl:13).

Dari ayat diatas menunjukkan bahwa terdapat beberapa spesies tumbuhan di antara ciptaan-Nya yang beragam. Penelitian lebih lanjut diperlukan agar manusia dapat belajar dari evolusi tumbuhan. Pengetahuan manusia telah mengarah pada pengembangan tumbuhan obat sebagai cara untuk mengobati penyakit. Konsep bahwa kesembuhan adalah kehendak Allah SWT tidak diragukan lagi terkait erat dengan penggunaan tumbuhan sebagai obat. Berdasarkan ayat Al-Qur'an, bahan-bahan alami mencakup senyawa suatu obat-obatan yang dapat digunakan untuk mengobati atau menyembuhkan penyakit pada manusia.

Berdasarkan uraian diatas, kami mempunyai hak dan kewajiban untuk melakukan penelitian dan pengembangan lebih lanjut guna memahami mekanisme

kerja antara senyawa yang terkandung dalam daun stevia dengan reseptor GLP-1 yang dapat meningkatkan produksi insulin dalam tubuh.

B. Rumusan Masalah

1. Apakah pemberian ekstrak dari fraksi etil asetat daun stevia (*Stevia rebaudiana* B.) dapat digunakan sebagai agen homeostasis glukosa pada mencit (*Mus musculus*) secara *In Vivo*?
2. Berapakah konsentrasi yang efektif pemberian ekstrak dari fraksi etil asetat daun stevia (*Stevia rebaudiana* B.) sebagai agen homeostasis glukosa pada mencit (*Mus musculus*) secara *In Vivo*?
3. Bagaimana potensi daun stevia (*Stevia rebaudiana* B.) sebagai agen homeostasis glukosa terhadap reseptor Glukagon Like Peptide-1 (GLP-1) secara *In Silico*?

C. Tujuan Penelitian

1. Untuk mengetahui pemberian ekstrak dari fraksi etil asetat daun stevia (*Stevia rebaudiana* B.) dapat digunakan sebagai agen homeostasis pada mencit (*Mus musculus*) secara *In Vivo*
2. Untuk mengetahui konsentrasi yang efektif pemberian ekstrak dari fraksi etil asetat daun stevia (*Stevia rebaudiana* B.) sebagai agen homeostasis glukosa pada mencit (*Mus musculus*) secara *In Vivo*
3. Untuk mengetahui potensi daun stevia (*Stevia rebaudiana* B.) terhadap reseptor Glukagon Like Peptide-1 (GLP-1) secara *In silico*.

D. Manfaat Penelitian

1. Bagi Institusi Universitas

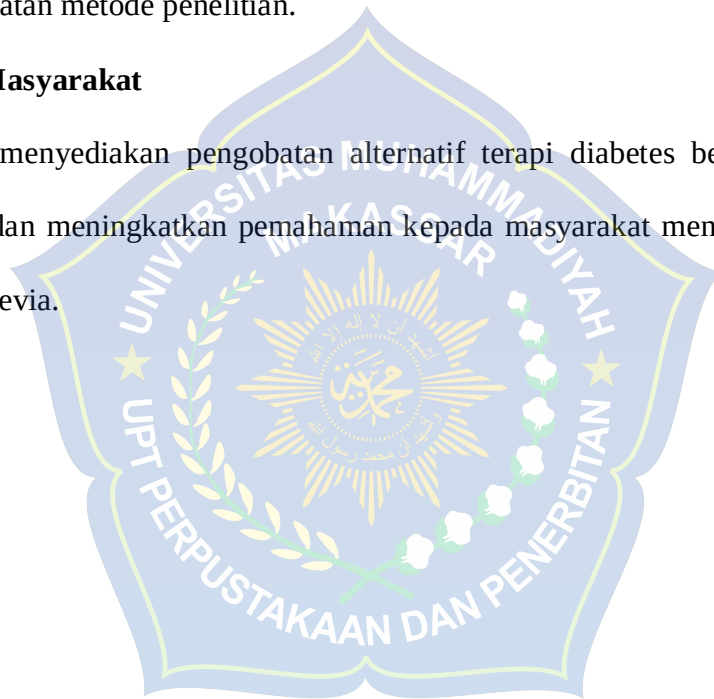
Untuk mendukung pengembangan ilmu pengetahuan, meningkatkan kredibilitas akademika, dan memperkaya referensi pendidikan.

2. Bagi Peneliti Lain

Dapat memberikan data awal, inspirasi penelitian lanjutan, dan menyediakan pendekatan metode penelitian.

3. Bagi Masyarakat

Dapat menyediakan pengobatan alternatif terapi diabetes berbasis bahan alami dan meningkatkan pemahaman kepada masyarakat mengenai potensi daun stevia.



BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Uraian Tumbuhan



Gambar 1. Daun Stevia (*Stevia rebaudiana* B.)
(Dokumentasi pribadi)

1. Klasifikasi Daun Stevia (Lemus-Mondaca *et al.*, 2012) :

Kingdom	: Plantae
Sub kingdom	: Tracheobionta
Super divisi	: Spermatophyta
Divisi	: Magnoliophyta
Kelas	: Magnoliopsida
Sub kelas	: Asteridae
Ordo	: Asterales
Famili	: Asteraceae
Genus	: Stevia
Spesies	: <i>Stevia rebaudiana</i> B.

2. Morfologi Daun Stevia

Stevia adalah genus dari sekitar 200 spesies tumbuhan dan semak-semak dalam keluarga matahari (Asteraceae). Tingginya bisa mencapai 1 m.

Tanaman ini merupakan tanaman tahunan dengan sistem perakaran yang luas dan batang yang rapuh menghasilkan daun kecil berbentuk elips. Daunnya sesil, panjang 3-4 cm, berbentuk lanset memanjang atau berbentuk special dengan lamina berujung tumpul, tepi bergerigi dari tengah ke ujung dan seluruh bagian bawah. Permukaan atas daun agak berbutir-butir. Batangnya berkayu dan rimpang memiliki akar yang sedikit bercabang. Bunganya berbentuk pentamer, kecil dan putih dengan tenggorokan berwarna ungu pucat (Lemus-Mondaca *et al.*, 2012).

3. Nama Daerah

Daun stevia (*Stevia rebaudiana* B.) dikenal dengan berbagai nama di beberapa daerah seperti : daun manis (Luwu), daun stevia (Minahasa), daun permen (Sulawesi Utara), daun madu manis (Jawa Barat) (Rizkiia, 2018).

4. Kandungan Daun Stevia

Kandungan bioaktif tanaman yang paling penting adalah alkaloid, tannin, dan polifenol. Daun stevia juga kaya akan terpen dan flavonoid. Fitokimia yang ada dalam daun stevia adalah austroinulin, b-karoten, dulcoside, nilacin, rebaudiosida, riboflavin, steviol, stevioside, dan tiamin (Samuel *et al.*, 2018).

Dalam ekstrak daun stevia kandungan stevioside dan rebaudioside A merupakan komponen utama glikosida dalam stevia yang mempunyai rasa 200-300 kali lebih manis dari sukrosa. Stevioside dilaporkan sebagai sisi aglikon yang paling melimpah (4-13% b/b) yang ditemukan di daun Stevia.

Diikuti oleh rebaudioside A (2-4% b/b), rebaudioside C (1-2%) dan dulcoside A (0,4-0,7% b/b) (Libik K *et al.*, 2021).

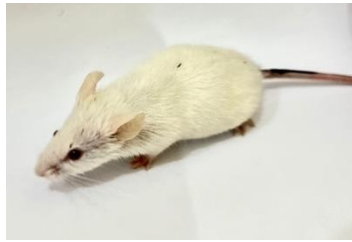
Komposisi yang paling umum dalam varietas *Stevia rebaudiana* meliputi stevioside (5-10%), rebaudioside A (2-5%), rebaudioside C (1%), dulcoside A (0,5%), rebaudioside D, E, dan F (0,2%), dan steviolbioside (0,1%) (Ceunen *et al.*, 2012).

5. Manfaat Tumbuhan

Tanaman daun Stevia sangat penting bagi kesehatan individu. Nilai obat dari tanaman ini terletak pada beberapa zat kimia yang menghasilkan aksi fisiologis tertentu pada manusia. Daun Stevia banyak diteliti karena memiliki efek antihiperglikemik, antihipertensi, antiinflamasi, antitumor, antidiare, dan imunomodulator (Chatsudthipong *et al.*, 2020).

B. Uraian Hewan Uji

Penggunaan hewan uji dalam proses penelitian harus memperhatikan kesejahteraan hewan uji tersebut sesuai dengan prinsip lima kebebasan yaitu, bebas dari rasa lapar dan haus, bebas dari rasa tidak nyaman, bebas dari rasa nyeri, trauma dan penyakit, dan bebas mengekspresikan tingkah laku alami. Penggunaan hewan uji juga harus menerapkan prinsip *replacement*, *reduction*, dan *refinement* (3R) harus ditetapkan saat menggunakan hewan coba, mulai dari saat hewan diterima hingga saat penelitian berakhir (Mutiarahmi *et al.*, 2020).



Gambar 2. Mencit (*Mus musculus*)
(Dokumentasi Pribadi)

1. Klasifikasi Hewan Uji (Rejeki *et al.*, 2018)

Kingdom	: Animalia
Filum	: Chordata
Kelas	: Mamalia
Ordo	: Rodentia
Famili	: Murinane
Genus	: Mus
Spesies	: <i>Mus musculus</i>

2. Karakteristik Hewan Uji

Komponen tubuh mencit terdiri dari kepala, badan, dan leher. Rambutnya berwarna putih atau keabu-abuan dengan warna perut sedikit lebih cerah. Binatang ini sangat aktif di malam hari, yang mencakup kategori hewan nocturnal. Dapat bertahan 1-2 tahun dan bahkan mencapai usia 3 tahun. Tikus siap dikawinkan ketika berusia 8 minggu sedangkan pada mencit saat mencit betina mengalami estrus, mereka menikah. Siklus menstruasi 4-5 hari dan masa bunting 19-21 hari. Berat badan setiap mencit berbeda-beda. Mencit jantan dewasa beratnya 20-40 gram, dan mencit betina 25-40 gram (Rejeki *et al.*, 2018).

3. Prinsip 5F (*Five freedom*)

Prinsip 5F atau lima kebebasan mengacu pada *Farm Animal Welfare Council* yang menjamin penerapan pada hewan uji secara manusiawi (Mellor, 2016):

- a) *Freedom from hunger and thirst* (bebas dari rasa lapar dan haus) : hewan uji diberi kemudahan akses untuk minum dan pakan sesuai).
- b) *Freedom from discomfort* (bebas dari rasa tidak nyaman) : hewan uji diberi naungan yang nyaman untuk beristirahat.
- c) *Freedom from pain, injury, and disease* (bebas dari rasa sakit, cedera, dan penyakit): hewan uji diberikan pencegahan dan pengobatan yang sesuai dengan penanganannya.
- d) *Freedom to express normal behavior* (bebas untuk mengekspresikan perilaku alamiah): hewan uji diberikan ruang gerak dan fasilitas sesuai kebutuhan hewan.
- e) *Freedom from fear and distress* (bebas dari rasa takut dan stress) : mencegah penderitaan pada hewan uji seminimal mungkin.

C. Homeostasis Glukosa

Homeostasis berasal dari 2 kata Yunani yaitu ‘Homeo’ yang berarti serupa, dan ‘stasis’ yang berarti stabil. Homeostasis mengacu pada stabilitas, keseimbangan, atau kesetimbangan di dalam sel atau tubuh. Homeostatis merupakan karakteristik penting makhluk hidup untuk menjaga lingkungan internal agar tetap stabil dan membutuhkan adaptasi jika kondisi mengalami perubahan di dalam maupun di luar sel (Davies, 2016).

Di dalam tubuh, sel bergantung pada kontrol terhadap kadar glukosa darah untuk mempertahankan fungsi fisiologis dalam tubuh. Homeostasis glukosa diperoleh dari jaringan dan berbagai hormon serta neuropeptide yang dilepaskan terutama dari otak, pankreas, hati, usus, serta jaringan adiposa dan otot. Pankreas dalam regulator utama glukosa darah mewakili peran penting dengan mengekskresikan hormon insulin sebagai penurun gula darah dan glukagon (Roder *et al.*, 2016).

Homeostasis glukosa merupakan hal fundamental bagi kesehatan manusia sebagai sumber energi yang menentukan kelangsungan hidup. Terjadinya ketidakseimbangan kadar glukosa dalam darah merupakan salah satu symptom diabetes melitus yang merupakan penyakit degeneratif utama di masyarakat. Homeostatis glukosa dipengaruhi oleh interaksi fisiologis yang terkoordinasi pada sekresi insulin, distribusi glukosa dan konversi glukosa dalam hati (Amila *et al.*, 2021).

Homeostasis glukosa adalah proses yang menstabilkan kadar glukosa darah sebagai respons terhadap perubahan kondisi internal dan eksternal. Inti dari homeostasis adalah sekresi hormon insulin dan glukagon dari sel beta pankreas, dan pulau Langerhans. Hormon-hormon ini mencegah kenaikan dan penurunan kadar glukosa darah (hiperglikemia dan hipoglikemia). Gangguan homeostatis glukosa mengancam jiwa, dan sekresi insulin yang tidak mencukupi menyebabkan diabetes (Hausl *et al.*, 2019).

D. Diabetes Melitus

Sindrom metabolik (SM) merupakan gangguan metabolik terutama disebabkan oleh obesitas dan resistensi insulin (Eckel, 2017). Sindrom metabolic merupakan salah satu faktor resiko dari penyakit tidak menular yang angka kesakitan dan kematiannya tinggi diantaranya yaitu penyakit stroke, penyakit kardiovaskular, diabetes melitus, dan kanker (Esposito *et al.*, 2012). Sindrom Metabolik (SM) ditandai dengan 5 parameter utama yaitu kadar gula darah, obesitas, tekanan darah, kadar trigliserida darah, dan kadar *High Density Lipoprotein* (HDL) (Alberti and Zimmet, 2020).

Diabetes Melitus (DM) merupakan suatu sindrom klinis kelainan pada metabolik. Penyakit DM ditandai dengan gula darah yang tinggi dalam tubuh manusia atau biasa disebut dengan kondisi hiperglikemia. Kondisi tersebut disebabkan oleh defek sekresi insulin, defek kerja pada insulin, ataupun keduanya. Hiperglikemia merupakan salah satu tanda khas penyakit diabetes melitus (DM), meskipun juga dapat didapatkan pada beberapa kondisi lain (Prasetyo, 2019)

Diabetes melitus disebut sebagai *non communicable disease* merupakan penyakit yang tidak menular yang sering diderita oleh masyarakat pada saat ini. Penyakit DM ditandai dengan tingginya kadar glukosa dalam darah yang nilainya telah melebihi batas nilai normal (Safitri, 2013)

Penyakit diabetes melitus (DM) ini dipengaruhi oleh beberapa faktor yakni jenis kelamin, status perkawinan, kebiasaan merokok, konsumsi alcohol, lingkar pinggang, dan umur (Nasution *et al.*, 2021).

Etiologi pada penyakit diabetes melitus ialah gabungan antara faktor genetika dan faktor lingkungan. Etiologi lain dari diabetes yaitu sekresi atau kerja insulin, abnormalitas metabolik yang mengganggu sekresi insulin, dan sekelompok kondisi lain yang mengganggu toleransi glukosa. Diabetes melitus dapat terjadi akibat penyakit eksorin pankreas apabila adanya kerusakan pada mayoritas islet pada pankreas. Hormon yang bekerja sebagai antagonis insulin juga dapat menjadi faktor penyebab terjadinya diabetes (Lestari, 2021).

Resistensi insulin pada otot merupakan kelainan yang paling awal terdeteksi dari diabetes melitus tipe 1 (Taylor, R. 2013). Adapun penyebab dari resistensi insulin yaitu: obesitas/kelebihan berat badan, glukokortikoid berlebih (sindrom cushing atau terapi steroid), hormon pertumbuhan yang berlebih (akromegali), kehamilan, autoantibodi pada reseptor insulin, mutasi reseptor insulin, dan penyakit keturunan yang menyebabkan akumulasi jaringan (Ozougwu, 2013).

E. Klasifikasi Diabetes

Tabel 2.1 Klasifikasi DM

Klasifikasi	Deskripsi
Tipe 1	Destruksi sel beta, umumnya berhubungan dengan pada defisiensi insulin
Tipe 2	Bervariasi, mulai yang dominan resistensi insulin disertai defisiensi insulin relatif hingga yang dominan defek sekresi insulin disertai resistensi insulin
DM Gestasional	Diabetes yang didiagnosis pada trimester kedua atau ketiga kehamilan dimana sebelum kehamilan tidak didapatkan diabetes.

(Sumber : PERKENI, 2019)

1. Diabetes Melitus Tipe I

Diabetes Melitus (DM) tipe 1 atau yang dulu dikenal dengan nama Insulin Dependent Diabetes Melitus (IDDM), yang terjadi disebabkan karena kerusakan sel beta pankreas (reaksi autoimun). Dimana sel beta pankreas merupakan satu-satunya sel pada tubuh yang menghasilkan insulin yang berfungsi untuk mengatur kadar glukosa dalam tubuh. Apabila kerusakan sel beta pankreas telah mencapai 80-90% maka gejala DM mulai muncul (American Diabetes Association, 2018)

Penatalaksanaan diabetes melitus tipe 1 dibagi menjadi terapi farmakologis dan non farmakologis. Terapi farmakologis pada DM tipe 1 berupa pemberian terapi antihiperglikemia dan pemberian insulin, dan juga dapat berupa kombinasi antihiperglikemia dengan insulin (PERKENI, 2011). Sedangkan pada terapi non farmakologis pada DM tipe 1 berupa pengaturan pola makan dan gaya hidup (Roglic, 2016).

2. Diabetes Melitus Tipe 2

Pada diabetes melitus tipe 2, terjadi akibat adanya kerusakan atau gangguan reseptor dari insulin sehingga fungsi insulin menjadi terganggu. Pada dasarnya, hormon insulin yang dihasilkan oleh sel β pankreas berjumlah normal atau meningkat dalam tubuh, namun akibat reseptor insulin resistensi atau terganggu pada permukaan sel yang menyebabkan glukosa seharusnya masuk kedalam sel menjadi lebih sedikit. Glukosa-glukosa yang seharusnya dapat masuk kedalam sel tersebut tetap tertinggal

didalan pembuluh darah, akibatnya kadar gula dalam darah meningkat (Kharroubi, 2015).

Diabetes melitus tipe 2 adalah diabetes yang disebabkan karena kegagalan tubuh memanfaatkan insulin sehingga mengarah pada penambahan berat badan dan penurunan aktivitas fisik. Menurut Kemenkes, pencegahan pada Diabetes melitus tipe 2 dapat dilakukan dengan mengetahui faktor resiko. Ada dua faktor penyebab terjadinya DMT2, yaitu faktor risiko yang sifatnya bisa diubah oleh diri sendiri dan faktor risiko yang tidak dapat diubah oleh kita. Faktor yang bisa diubah meliputi gaya hidup seperti makanan yang dikonsumsi, pola istirahat, aktifitas fisik dan manajemen stress. Sedangkan faktor yang tidak dapat diubah diantaranya ialah usia dan genetik (Salasa *et al.*, 2020).

3. Diabetes Melitus Gestasional

Diabetes melitus gestasional (DMG) adalah gangguan toleransi glukosa yang pertama kali ditemukan pada saat kehamilan (Kaaja, R. *et al.*, 2009). DMG merupakan keadaan pada wanita yang sebelumnya belum pernah didiagnosis diabetes kemudian menunjukkan kadar glukosa tinggi selama kehamilan (Chyad *et al.*, 2011)

Diabetes melitus gestasional merupakan diabetes pada ibu hamil yang didiagnosis pada trimester kedua atau ketiga kehamilan dimana pada sebelum kehamilan tidak didapatkan diabetes (PERKENI, 2019). DMG biasanya didiagnosis setelah usia kehamilan 20 minggu. Wanita dengan 2insulin kehamilan dengan mensekresi lebih banyak insulin untuk

mempertahankan glukosa darah normal. Wanita dengan cadangan pankreas yang kurang memadai tidak dapat memproduksi insulin yang cukup untuk mengatasi peningkatan resistensi insulin sehingga menyebabkan intoleransi glukosa (Zhang *et al.*, 2016)

F. Gula Darah Normal

Diagnosis DM harus didasarkan atas pemeriksaan konsentrasi glukosa darah. Untuk diagnosis, pemeriksaan yang dianjurkan adalah pemeriksaan glukosa dengan cara enzimatis dengan bahan darah plasma. Pemantauan hasil pengobatan dapat dilakukan dengan glucometer. Diagnosis tidak dapat ditegakkan atas dasar adanya glukosuria (PERKENI, 2019).

Hasil pemeriksaan yang tidak memenuhi kriteria normal atau kriteria DM digolongkan ke dalam kelompok prediabetes yang meliputi toleransi glukosa terganggu (TGT) dan glukosa darah puasa terganggu (GDPT).

Tabel 2.2 Kadar Tes Darah DM

	HbA1c (%)	Glukosa darah puasa (mg/dL)	Glukosa plasma 2 jam setelah TTGO (mg/dL)
Diabetes	≥ 6,5	≥ 126	≥ 200
Pre-diabetes	5,7 – 6,4	100 – 125	140 – 199
Normal	< 5,7	70 -99	70 - 139

(Sumber : PERKENI, 2019)

G. Molekuler Docking (*In Silico*)

Molekuler docking adalah teknik komputasi yang memprediksi afinitas peningkatan ligan ke protein reseptor. Meskipun berpotensi digunakan dalam penelitian nutraceutical, teknik ini telah berkembang menjadi alat yang Tangguh untuk pengembangan obat. Zat bioaktif yang disebut nutraceutical terdapat dalam sumber makanan dan dapat digunakan dalam pengelolaan penyakit.

Menemukan target molekulernya dapat membantu dalam penciptaan terapi baru yang spesifik untuk penyakit (Agu *et al.*, 2023).

Farmakologi *in silico* (juga dikenal sebagai terapi komputasi, farmakologi komputasi) adalah bidang yang berkembang pesat yang secara global mencakup pengembangan teknik penggunaan perangkat lunak untuk menangkap, menganalisis, dan mengintegrasikan data biologis dan medis dari berbagai sumber. Lebih khusus lagi, ini mendefinisikan penggunaan informasi ini dalam pembuatan model atau simulasi komputasi yang dapat digunakan untuk membuat prediksi, menyarankan hipotesis, dan pada akhirnya memberikan penemuan atau kemajuan dalam bidang kedokteran dan terapi (Ekins *et al.*, 2020).

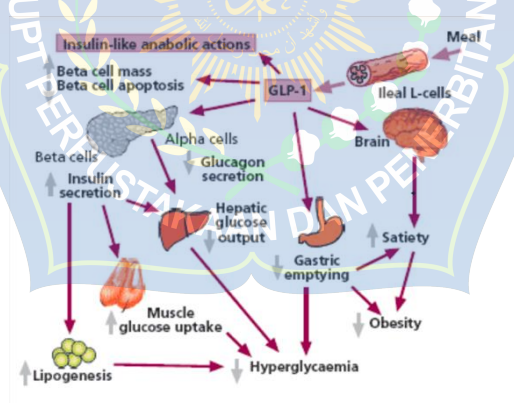
Teknik yang digunakan dalam penyelidikan struktur dan sifat molekul menggunakan kimia komputasi dan teknik visualisasi grafik dalam menampilkan gambaran tiga dimensi dalam sistem kimia dikenal dengan pemodelan molekul. Docking molekuler merupakan simulasi secara komputasi yang digunakan untuk memprediksi ikatan antara obat/ligan dan reseptor/protein dengan memasang suatu molekul kecil (ligan) pada sisi aktif dari reseptor, yang sampai saat ini banyak digunakan dalam proses penemuan dan pengembangan obat baru dengan aktivitas yang lebih baik (Pratama *et al.*, 2017).

H. Reseptor Glukagon Like Peptide (GLP-1R)

Reseptor *Glukagon Like Peptide-1* (GLP-1R) merupakan penting dari keluarga reseptor berpasangan protein G (GPCR) dan ditemukan terutama pada permukaan berbagai jenis sel tubuh dalam manusia. Reseptor ini secara khusus

berinteraksi dengan GLP-1 yang merupakan hormon utama yang memainkan peran integral dalam mengatur kadar glukosa darah, metabolisme lipid, dan beberapa fungsi biologi penting lainnya. Dalam beberapa tahun terakhir (Zheng *et al.*, 2024).

Glukagon Like Peptide-1 (GLP-1R) merupakan salah satu jenis hormon incretin yang normalnya diproduksi oleh sel L pada saluran manusia (ileum). Hormon incretin adalah suatu polipeptida yang merupakan superfamily glukagon yang disintesis di usus untuk merangsang sekresi insulin terhadap asupan makanan. Reseptor *Glukagon Like Peptide-1* predominan terdapat pada sel beta walaupun terdapat juga pada sel alfa pankreas dan sel jaringan lain. Hormon ini hanya bekerja pada keadaan konsentrasi glukosa yang berada diatas konsentrasi basal (Deacon *et al.*, 2019).



Gambar 3. Mekanisme Kerja GLP-1
(Sumber : Deacon *et al.*, 2019)

Setelah makan, hormon incretin GLP-1 akan disekresikan dan berikatan dengan reseptornya yang kemudian bekerja mengatur ekspresi gen sel beta dengan menghambat apoptosis sel beta, mencegah glukolipotoksisitas dan memperbaiki fungsi sel beta. *Glukagon Like Peptide-1* juga bekerja dengan menekan pelepasan glucagon dan menurunkan produksi glukosa hepatik,

memperlambat waktu pengosongan lambung dan sekresi asam, sehingga mengurangi nafsu makan dan berkontribusi terhadap penurunan berat badan (Deacon *et al.*, 2019).

Glukagon Like Peptide-1 alami yang dihasilkan oleh tubuh terbatas karena waktu paruhnya yang sangat singkat yakni kurang dari 2 menit karena didegradasi dengan cepat oleh enzim *dipeptidyl peptidase 4* (DPP-4) yang menyebabkan hilangnya efikasi biologisnya (Nauck, 2011).

I. Ekstraksi

1. Pengertian Ekstraksi

Ekstraksi merupakan salah satu teknik pemisahan kimia untuk menghasilkan atau menarik salah satu atau lebih komponen atau senyawa-senyawa (analit) dari suatu sampel dengan menggunakan pelarut yang sesuai (Nugroho, 2017).

2. Prinsip Ekstraksi

Prinsip ekstraksi dimulai dengan proses pembukaan jaringan atau dinding sel dengan perlakuan panas, yang dilanjutkan dengan proses penarikan senyawa target menggunakan pelarut organik yang sesuai, berdasarkan prinsip kedekatan sifat kepolaran/polaritas dari senyawa dan pelarut. Berbagai macam pelarut organik ataupun air dapat digunakan untuk ekstraksi (Nugroho, 2017).

3. Jenis-Jenis Ekstraksi

a. Metode Ekstraksi Konvensional

Metode ekstraksi konvensional adalah proses pemisahan senyawa fitokimia dari bahan alam yang menggunakan alat dan bahan sederhana serta pelarut yang sesuai. Metode ini sering disebut dengan teknik klasik, yang telah lama digunakan dalam upaya memisahkan dan memurnikan zat aktif dari simplisia dengan memanfaatkan peralatan yang relative sederhana, murah, dan mudah diperoleh (Badaring *et al.*, 2020).

Ekstraksi konvensional, sebagai metode yang telah lama digunakan dalam sejumlah prosedur ekstraksi bahan alam, menawarkan beberapa keuntungan utama diantaranya adalah kemudahan penggunaan, biaya yang relatif rendah, dan peralatan yang sederhana (Putra *et al.*, 2023).

Berbagai teknik ekstraksi konvensional dapat digunakan untuk mengisolasi senyawa fitokimia dari bahan alami. Teknik- teknik ini termasuk maserasi, perkolasi, refluks, soxhlet, infusa, dan dekokta.

1) Ekstraksi Cara Dingin

a) Maserasi

Maserasi merupakan metode sederhana yang paling banyak digunakan. Cara ini sesuai, baik untuk skala kecil maupun skala industri. Prosedur maserasi adalah dengan merendam bahan baku yang telah disiapkan (dikeringkan dan digiling) ke dalam pelarut dan

ditempatkan pada suhu ruang dan ditunggu untuk beberapa waktu (Nugroho, 2017).

Maserasi adalah teknik ekstraksi yang melibatkan perendaman simplisia dalam pelarut pada suhu kamar dalam wadah tertutup rapat. Proses ini didasarkan pada kemampuan pelarut untuk menembus dinding sel dan menyebabkan perpindahan senyawa fitokimia dari matriks bahan alam ke larutan penyarinya. Teknik ini umumnya digunakan untuk mengekstraksi senyawa volatil dan termolabil seperti pigmen, antosianin, dan senyawa aromatik (Fatma *et al.*, 2017).

b) Perkolasi

Perkolasi dan maserasi memiliki persamaan sama-sama tidak memerlukan panas dalam proses ekstraksinya. Proses perkolasi dilakukan dengan melarutkan senyawa metabolit pada suatu bahan yang akan diekstrak dengan cara mengalirkan pelarut yang sesuai dan ditata pada percolator sehingga senyawa metabolit terikut dengan pelarut kemudian mengalir keluar dari percolator (Nugroho, 2017).

2) Ekstraksi Cara Panas

a) Soxhlet

Ekstraksi dengan Soxhlet juga termasuk salah satu metode yang paling banyak digunakan karena tingkat kepraktisan dan kenyamanannya. Prinsip ekstraksi dengan metode Soxhlet adalah dengan mengekstrak bahan yang telah dihaluskan dan dibungkus pada selembar kertas saring kemudian dimasukkan ke dalam alat Soxhlet

yang sebelumnya telah ditempatkan pelarut pada labu soxhlet (Nugroho, 2017).

b) Refluks

Refluks adalah pemisahan zat dengan campurannya yang dilakukan pada titik didih pelarut tersebut, dengan waktu tertentu dan sejumlah pelarut tertentu dengan menggunakan kondensor. Umumnya dilakukan tiga kali sampai lima kali pengulangan agar proses ekstraksinya sempurna. Metode refluks ini digunakan untuk sampel-sampel yang mempunyai tekstur kasar dan tahan pemanasan langsung selain itu metode refluks ini membutuhkan volume total pelarut yang besar (Nugroho, 2017).

c) Infusa

Ekstraksi dengan menggunakan metode infusa adalah sediaan cair yang dibuat dengan mengekstrak simplisia nabati dengan air selama 15 menit pada suhu 90° C. Kemudian dicampurkan simplisia dengan air secukupnya dalam panci dan panaskan selama 15 menit, mulai mencapai pada suhu 90° C sambil diaduk sekali-kali (Nugroho, 2017).

d) Dektokta

Sediaan cair yang disebut dekokta dibuat dengan mengekstraksi simplisia nabati dengan air pada suhu 90° C. Selama waktu yang lebih lama yaitu 30 menit. Metode ini dilakukan untuk meningkatkan kandungan senyawa dalam sari. Sifat simplisia yang digunakan

menentukan pembuatan dekokta atau infusa. Dekokta digunakan untuk simplisia keras, yang tidak mengandung minyak atsiri dan tidak tahan panas, dan infusa digunakan untuk simplisia lunak. Contoh simplisia termasuk akar, batang, daun, opium, daun, buah, dan kulit buah (Nugroho, 2017).

b. Metode Ekstraksi Non-Konvensional

Ekstraksi non-konvensional adalah proses pemisahan zat dari campurannya menggunakan metode yang tidak biasa atau modern. Metode ekstraksi non-konvensional dapat digunakan untuk mengekstraksi minyak dan gas, atau untuk mengekstrak senyawa dari bahan alam (Sasongko *et al.*, 2018).

Metode non-konvensional atau modern memiliki beberapa keunggulan, yaitu rendemen tinggi, waktu ekstraksi cepat, dan pelarut yang digunakan lebih sedikit. Metode modern ini telah dilakukan dalam skala industri. Ekstraksi bahan alam dilakukan melalui 4 tahapan, yaitu : penetrasi pelarut ke dalam sampel, ekstrak larut ke dalam pelarut, ekstrak terdifusi keluar dari matriks padatan bahan, dan pengumpulan ekstrak (Zhang *et al.*, 2018)

Ekstraksi bahan alam secara modern dapat dilakukan menggunakan beberapa metode seperti *super critical fluid extraction* (SFC), *ultrasonic assisted extraction* (UAE), *microwave assisted extraction* (MAE), *pressurized liquid extraction* (PLE), *enzyme assisted*

extraction (EAE), dan *ultrasonic-microwave assisted extraction* (UMA) ((Rofiqi *et al.*, 2024).

J. Fraksinasi

Fraksinasi berasal dari kata *fraction* atau bagian, secara harfiah dapat diartikan sebagai mekanisme untuk memilah-milah atau memisah-misahkan suatu kumpulan/kesatuan menjadi beberapa bagian (*fraction/part*) atau lebih mudahnya dapat dikatakan sebagai proses pembagian kelompok (Nugroho, 2017).

Ada berbagai macam tujuan dari fraksinasi. Fraksinasi dapat ditujukan untuk mendapatkan fraksi (bagian) tertentu dari suatu ekstrak, dimana bagian itulah yang merupakan fraksi aktif, dan perlu dipisahkan dari fraksi lainnya yang kurang aktif. Tujuan lainnya adalah rangka mendapatkan ekstrak yang lebih murni, sehingga perlu dihilangkan senyawa-senyawa lain yang mengotori atau mengganggu (Nugroho, 2017).

Fraksinasi dapat dilakukan dengan beberapa teknik, diantaranya adalah dengan *liquid-liquid extraction* (ekstraksi cairan-cairan) atau menggunakan kolom kromatografi dengan fase diam dan fase gerak tertentu.

1. Fraksinasi dengan Liquid-Liquid Extraction

Fraksinasi dengan *liquid-liquid extraction* adalah pemisahan sekelompok senyawa dari kumpulan senyawa dalam sebuah ekstrak yang telah dilarutkan pada suatu pelarut dengan cara menambahkan jenis pelarut lain yang memiliki polaritas berbeda dan tidak dapat bercampura antara keduanya (*immiscible*). Pada umumnya fraksinasi dengan metode ini

dilakukan dengan menggunakan labu pemisah (*separating funnel*) (Nugroho, 2017).

2. Fraksinasi dengan Ekstraksi Padat-Cair

Fraksinasi dengan ekstraksi padat-cair merupakan suatu proses memisahkan solute dari padatan yang tidak dapat larut. Selama proses ekstraksi padat-cair terdapat mekanisme yang terjadi yaitu suatu pelarut akan bercampur dengan padatan inert yang menyebabkan permukaan padatan dilapisi oleh pelarut. Proses ini menyebabkan massa pelarut berdifusi pada permukaan padatan inert ke dalam pori padatan inert tersebut. Laju difusi yang terjadi lambat karena pelarut harus menembus dinding sel padatan. Campuran solute yang terdapat dalam pelarut berdifusi keluar dari permukaan padatan inert sehingga bercampur dengan pelarut sisa (Wahyuningsih *et al.*, 2024).

3. Fraksinasi dengan Kolom Kromatografi

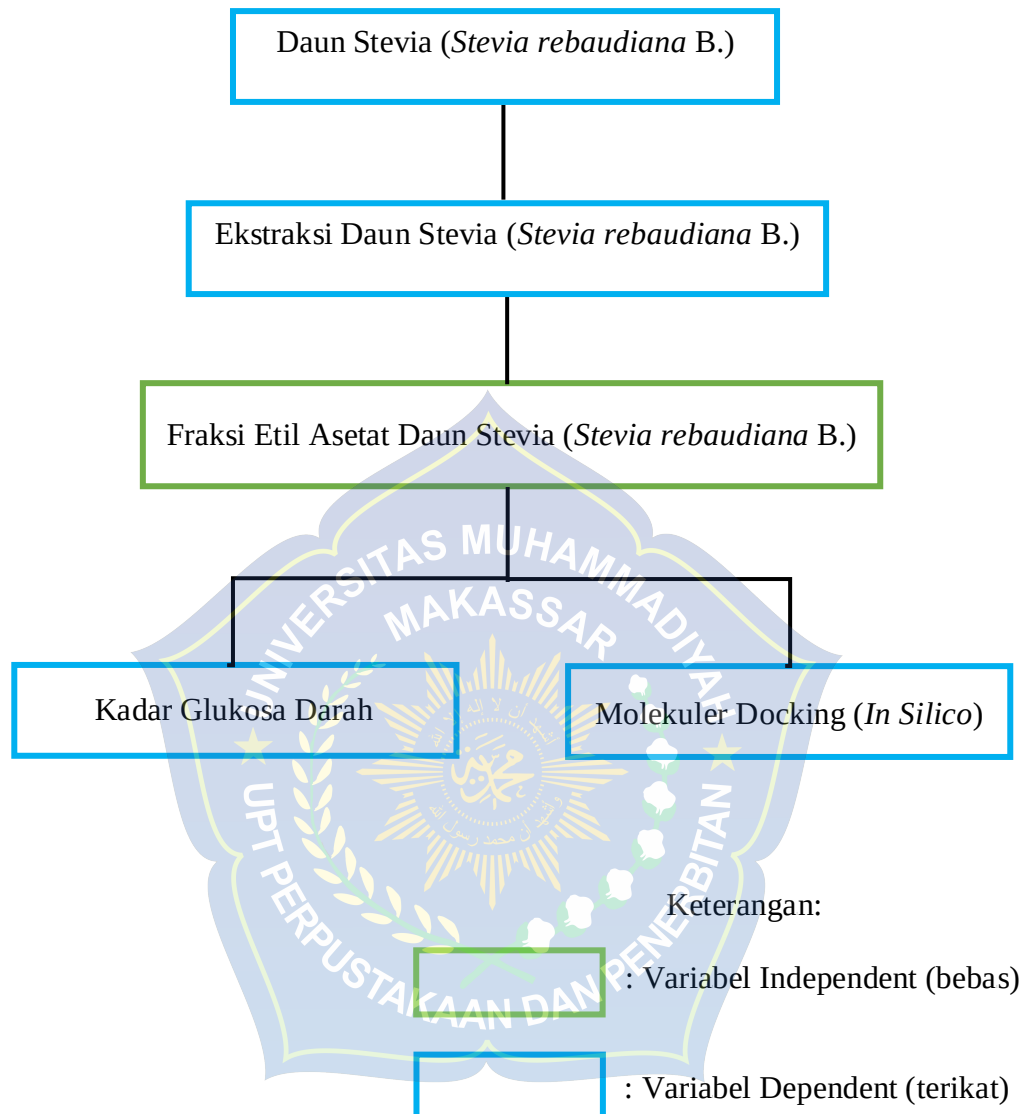
Teknik fraksinasi kromatografi kolom, pada dasarnya prinsip kerjanya hampir sama dengan *liquid-liquid extraction*, yang membedakan adalah media yang digunakan. Pada fraksinasi dengan kromatografi kolom, maka proses pembagian fraksinya dilakukan pada sebuah kolom dengan menggunakan prinsip-prinsip kromatografi di mana memiliki kesamaan mengaplikasikan prinsip tingkat kepolaran/polaritas, prinsip yang sama seperti pada *liquid-liquid extraction* (Nugroho, 2017).

Fraksinasi dan isolasi senyawa metabolit sekunder tunggal dapat dilakukan dengan teknik kromatografi kolom. Tahapan dalam teknik

kromatografi kolom meliputi: pembuatan kolom (*packing column*), persiapan ekstrak sampel, pembuatan pelarut/fase gerak (*eluent*), pemuatan sampel, pengelusian, serta koleksi-koleksi terelusi (Nugroho, 2017).



K. Kerangka Konsep



BAB III

METODE PENELITIAN

A. Jenis Penelitian

Jenis penelitian ini termasuk ekperimental laboratorium yang mencakup uji interaksi antara protein reseptor GLP-1 dan ligan (*in silico*) dan uji biologis langsung pada hewan uji, khususnya mencit (*Mus musculus*).

B. Waktu dan Tempat

Penelitian ini dilaksanakan pada periode bulan Maret sampai dengan bulan Juli 2025 di Laboratorium Farmakognosi-Fitokimia dan Laboratorium Farmakologi-Toksikologi, Program Studi Sarjana Farmasi, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Muhammadiyah Makassar.

C. Alat dan Bahan

1. Alat

Adapun alat yang digunakan ialah batang pengaduk, cawan petri, cawan porselen, gegep kayu, *beaker glass*, gelas ukur, kaca arloji, kertas saring, *rotary evaporator*, sarung tangan, masker, spatel stainless, corong kaca, sendok tanduk, tabung reaksi, pipet tetes, timbangan, wadah maserasi, labu takar, spoit, *PyRx*, *Discovery Studio*.

2. Bahan

Adapun bahan yang digunakan adalah akuades, asam asetat anhidrat, buffer natrium sitrat 0,1M, ekstrak daun stevia (*Stevia rebaudiana* B.), etil asetat, FeCl_3 10%, HCl pekat, H_2SO_4 , kloroform, mencit (*Mus musculus*),

metanol, Na CMC 0,5%, pereaksi meyer, pereaksi *dragendorff*, pereaksi *bouchardat*, serbuk Mg, dan *streptozotocin*.

D. Tempat Pengambilan Sampel

Daun Stevia (*Stevia rebaudiana* B.) diperoleh dari Desa Katulungan, Kecamatan Sukamaju Kabupaten Luwu Utara, Sulawesi Selatan.

E. Prosedur Penelitian

1. Pengolahan Sampel

Sampel daun stevia (*Stevia rebaudiana* B.) dipanen pada pagi hari saat tumbuhan masih segar, kemudian dilakukan sortasi basah dan pencucian menggunakan air mengalir untuk menghilangkan semua kotoran-kotoran yang masih menempel pada simplisia, lalu sampel dikeringkan dengan cara ditiriskan untuk menghilangkan kandungan air. Selanjutnya dilakukan perajangan, dimana sampel dipotong kecil-kecil untuk mempermudah proses pengeringan. Sampel dikeringkan dengan cara diangin-anginkan dan tidak terpapar matahari langsung. Setelah sampel kering kemudian dilakukan sortasi kering untuk menjamin simplisia benar-benar bebas dari benda asing (Sidrotullah, 2021). Selanjutnya simplisia dirajang kembali dan diserbukkan. Setelah itu diayak hingga diperoleh serbuk dengan derajat kehalusan tertentu (Depkes RI, 2017).

2. Metode Ekstraksi

Proses ekstraksi daun stevia (*Stevia rebaudiana* B.) dilakukan dengan metode maserasi. Maserasi dilakukan dengan memasukkan 500 gram serbuk simplisia dan dimasukkan ke wadah maserasi. Selanjutnya ditambahkan

pelarut metanol sebanyak 2000 ml dan direndam selama 3x24 jam. Setelah masa perendaman selesai, maserat dipisahkan dengan cara disaring dengan menggunakan kertas saring *Whattman* No.41. Filtrat ekstrak stevia diuapkan dengan menggunakan “*rotary evaporator*” dengan suhu 40°C sehingga diperoleh ekstrak metanol pekat dan kental (Nuryandani *et al.*, 2024).

Hitung rendemen yang diperoleh yaitu persentase bobot (b/b) antara rendamen dengan bobot serbuk simplisia yang digunakan dengan penimbangan (Depkes RI, 2017).

3. Metode Fraksinasi

Sebanyak 18,12 g ekstrak pekat daun stevia (*Stevia rebaudiana* B.) dilarutkan dalam 418 ml akuades yang dihasilkan dari proses maserasi. Selanjutnya menambahkan 418 ml etil asetat dimasukkan kedalam corong pisah dan didiamkan hingga membentuk dua lapisan, dengan etil asetat dibagian atas dan akuades dibagian bawah. Setelah kedua lapisan terpisah, lapisan etil asetat dipisahkan dan dikumpulkan dalam wadah terpisah. Prosedur penambahan pelarut etil asetat dalam akuades diulangi hingga pelarut etil asetat menjadi bening/transparan. Hasil fraksinasi diuapkan dan diperoleh ekstrak pekat.

F. Uji Skrining Fitokimia Ekstrak

Untuk uji skrining fitokimia dibuat larutan induk terlebih dahulu menggunakan akuades. Ditimbang sampel sebanyak 0,25g, kemudian dilarutkan didalam tabung rekasi menggunakan akuades 10ml dan dihomogenkan.

a. Uji Alkaloid

Diambil sebanyak 6 ml larutan ekstrak kemudian ditambahkan dengan HCL 2N 1 ml dan 9 ml akuades dan disaring. Hasil filtrat digunakan dalam 3 pengujian yaitu :

- 1) Diambil filtrat 2 ml tambahkan reagen *Mayer* 2 tetes membentuk endapan putih.
- 2) Diambil filtrat 2 ml tambahkan 2 reagen *Bouchardat* 2 tetes membentuk endapan coklat hitam.
- 3) Diambil filtrat 2 ml tambahkan reagen *Dragendroff* membentuk endapan merah bata.

Jika setidaknya 2 atau 3 pengujian yang disebutkan diatas, maka simplisia positif mengandung alkaloid (Marjoni M., 2023).

b. Uji Steroid/Terpenoid

Sebanyak 2 ml larutan ekstrak ditambahkan 2 ml H_2SO_4 pekat, 0,5 ml kloroform dan 0,5 ml asam asetat anhidrat. Terbentuknya cincin berwarna jingga/orange kemerahan menunjukkan hasil positif terpenoid. Terbentuknya warna merah pertama diikuti dengan perubahan warna biru-hijau, ketika ditambahkan 2 tetes asam asetat anhidrat dan H_2SO_4 pekat menunjukkan adanya senyawa steroid (Muharrami *et al.*, 2020).

c. Uji Saponin

Diambil larutan ekstrak sebanyak 2 ml dan tambahkan akuades sebanyak 2 ml lalu dididihkan selama 2-3 menit kemudian dikocok cepat sekitar 15 detik dan didiamkan. Terbentuknya busa padat dan perisisten

dengan tinggi 1-10 cm menunjukkan positif mengandung saponin (Ahmed *et al.*, 2020).

d. Uji Flavanoid

Diambil larutan ekstrak 1 ml tambahkan serbuk Mg dan HCl pekat secukupnya. Adanya senyawa flavanoid ditunjukkan dengan perubahan warna menjadi merah, kuning, dan orange/jingga (Sonia *et al.*, 2020).

e. Uji Tanin

Sebanyak 2 ml larutan ekstrak lalu ditambahkan dengan akuades 2 ml dan FeCl_3 10%. Bila positif terdapat tannin, akan terbentuk larutan berwarna biru tua kehitaman dan abu-abu hijau (Alqethami and Aldhebiani, 2021).

f. Uji Glikosida

Sebanyak 1 ml larutan ekstrak tambahkan akuades 2 ml dan pereaksi molisch sebanyak 5 tetes ke dalam tabung reaksi. Selanjutnya penambahan H_2SO_4 sebanyak 2 ml. Terbentuknya cincin ungu pada batas atas cairan menandakan hasil positif mengandung glikosida (Dwi *et al.*, 2022).

G. Pembuatan Suspensi Na-CMC 0,5%

Sebanyak 1 mg Na-CMC ditimbang dan ditambahkan secara bertahap sambil diaduk hingga tercampur homogen ke beaker glass yang telah berisi 200 ml akuades panas.

H. Pembuatan Larutan Streptozotocin (STZ)

Ditimbang STZ dengan dosis 40mg/KgBB sebanyak 30mg lalu dilarutkan dalam 25 ml buffer natrium sitrat hingga konsentrasi 5 mg/ml dan diinduksikan pada hewan uji mencit dengan rute pemberian secara intraperitoneal (IP) (Ariza *et al.*, 2014).

I. Persiapan Hewan Uji

Sebanyak 24 ekor hewan uji mencit (*Mus musculus*) dengan berat badan 20-30 gram dan berusia 3-4 bulan digunakan dalam penelitian ini. Selama 1 pekan hewan uji diaklimatisasi dengan lingkungannya. Berat badan hewan uji dipantau dan dicatat setiap hari selama masa adaptasi. Hewan uji yang sakit menunjukkan tanda-tanda aktivitas menurun dan penurunan berat badan.

1. Pemberian Perlakuan pada Hewan Uji

Hewan uji dibagi menjadi 6 kelompok perlakuan, dengan 4 mencit jantan (*Mus musculus*) disetiap kelompok. Pada hari pertama perlakuan (setelah adaptasi) setiap kelompok hewan uji dipuasakan dari makanan selama 6-8 jam namun diberikan minum. Kadar glukosa darah normal hewan uji mencit yaitu 62-175 mg/dL (Jhonson C *et al.*, 2008). Sebelum induksi, diukur kadar glukosa darah awal sebagai nilai dasar. Selanjutnya, masing-masing kelompok diinduksi kemudian didiamkan selama 2-3 hari dan diberikan makanan serta air biasa. Pada hari ke-3 hewan uji diukur kadar glukosa darah dan dilanjutkan pemberian perlakuan sekali sehari selama 7 hari berturut-turut berdasarkan pembagian kelompok dan selanjutnya pemeriksaan kadar glukosa darah kembali diukur pada hari 10, 12, dan 14. Pengukuran secara

bertahap umum digunakan bertujuan untuk memantau efektivitas perlakuan terhadap perubahan kadar glukosa secara berkelanjutan. Pengukuran pada hari-hari tersebut dapat memberikan gambaran progresif dan dinamis terhadap efek pengobatan tentang respon tubuh terhadap kadar glukosa darah (Singh *et al.*, 2021). Semua pemberian dilakukan peroral berdasarkan berat badan hewan uji. Karakteristik penurunan kadar glukosa darah mencit berdasarkan data yang dikumpulkan pada setiap interval waktu yang dibandingkan terhadap kontrol positif. Glukometer merupakan alat yang dipergunakan untuk mengukur kadar glukosa darah mencit (Wu and Huan, 2019).

2. Pengelompokan Hewan Uji

Hewan uji dibagi menjadi 6 kelompok perlakuan, tiap kelompok terdiri dari 4 ekor mencit jantan (*Mus musculus*):

- a. Kelompok 1: kontrol negatif dengan pemberian suspensi Na-CMC 0,5%
- b. Kelompok 2: pemberian dosis 100 mg/KgBB fraksi etil asetat daun stevia
- c. Kelompok 3: pemberian dosis 200 mg/KgBB fraksi etil asetat daun stevia
- d. Kelompok 4: pemberian dosis 300 mg/KgBB fraksi etil asetat daun stevia
- e. Kelompok 5: pemberian dosis 400 mg/KgBB fraksi etil asetat daun stevia
- f. Kelompok 6: kontrol positif dengan pemberian Glibenklamid 5 mg

3. Analisis Data

Analisis data digunakan untuk melihat kadar glukosa darah dari ekstrak daun stevia (*Stevia rebaudiana* B.) menggunakan SPSS. Data yang terdistribusi normal memiliki nilai $p > 0,05$. Jika data yang diperoleh

terdistribusi normal maka dilanjutkan uji *homogeneity of variance*. Jika $p > 0,05$ semua varians data sama. *One way ANOVA* digunakan untuk mengevaluasi data glukosa darah yang diperoleh guna untuk mengidentifikasi perbedaan yang signifikan antar kelompok. Uji *tukey* juga dikenal sebagai *Post Hoc Test* yang dilakukan jika ditemukan perbedaan yang signifikan (Rahimah *et al.*, 2024).



BAB IV

HASIL DAN PEMBAHASAN

A. Hasil Penelitian

1. Hasil Rendamen Ekstrak Metanol Daun Stevia (*Stevia rebaudiana* B.)

Berat ekstrak metanol daun stevia (*Stevia rebaudiana* B.) yang diperoleh dengan ekstraksi

Tabel 4.1 Hasil Rendamen

Sampel	Simplisia Kering	Ekstrak Kental	Rendamen	Persyaratan
Daun Stevia	500 g	18,12 g	3,62 %	>17,1% (Kemenkes, 2022)

2. Hasil Rendamen Ekstrak Fraksi Etil Asetat Daun Stevia (*Stevia rebaudiana* B.)

Berat ekstrak fraksi etil asetat daun stevia (*Stevia rebaudiana* B.) yang diperoleh

Tabel 4.2 Hasil Rendamen Fraksi

Sampel	Ekstrak Kental	Ekstrak Fraksi	Rendamen
Daun Stevia	18,12 g	5 g	27,59%

3. Hasil Uji Skrining Fitokimia

Skrining fitokimia dilakukan untuk mengetahui kandungan metabolit sekunder apa saja yang terdapat dalam ekstrak daun stevia yang telah dibuat. Hasil dari pengujian didapatkan bahwa ekstrak daun stevia positif mengandung alkaloid, flavonoid, tanin, saponin, fenolik, steroid, dan glikosida. Berikut tabel yang merupakan hasil uji skrining fitokimia :

Tabel 4.3 Hasil Uji Skrining Fitokimia Daun Stevia

No.	Kandungan Senyawa	Pereaksi	Hasil Pustaka	Hasil Pengamatan	Ket.
1	Alkaloid	Mayer	Endapan putih/kuning (Marjoni M., 2023).	Endapan kuning	+
		Dragendorff	Endapan merah bata (Marjoni M., 2023).	Endapan merah bata	+
		Bouchardat	Endapan coklat hitam (Marjoni M., 2023).	Endapan coklat kehitaman	+
2	Flavanoid	Mg + HCl	Warna merah, kuning, dan jingga (Sonia <i>et al.</i> , 2020)	Warna merah	+
3	Tanin	FeCl ₃ 1%	Warna hijau/biru kehitaman (Alqethami and Aldhebiani, 2021).	Biru kehitaman	+
4	Saponin	Akuades panas	Terbentuknya busa/buih (Ahmed <i>et al.</i> , 2020).	Terbentuknya busa	+
5	Steroid	Asam asetat anhidrat + H ₂ SO ₄	Biru hijau (Muharrami <i>et al.</i> , 2020).	Warna biru kehijauan	+
6	Glikosida	Molisch + H ₂ SO ₄	Cincin berwarna ungu (Dwi <i>et al.</i> , 2022).	Terbentuknya cincin ungu	+

Ket (+) = Mengandung senyawa uji

(-) = Tidak mengandung senyawa uji

B. Pembahasan

Sampel daun stevia diambil di Desa Katulungan, Kecamatan Sukamaju Kabupaten Luwu Utara, Sulawesi Selatan. Adapun proses pertama pada penelitian ini yaitu pembuatan simplisia diawali dengan pengambilan sampel basah sebanyak 1,4 kg. Daun stevia telah dipetik kemudian di sortasi basah yang bertujuan untuk memastikan bahwa tidak ada lagi zat pengotor seperti tanah, rumput atau daun yang telah rusak serta pengotor lain yang terbawa saat proses pengambilan sampel. Daun stevia di keringkan dengan cara di angin-anginkan saja dan tidak terkena cahaya matahari langsung agar metabolit sekunder yang terdapat dalam daun stevia tidak hilang atau rusak. Pengerinan dilakukan dengan tujuan untuk mengurangi kadar air pada sampel sehingga dapat menghambat pertumbuhan mikroba. Kemudian sampel kering diserbukkan agar memperluas permukaan kontak dengan pelarut sehingga memudahkan proses penarikan senyawa kimia yang terdapat di dalam sampel, dan diperoleh hasil 500g serbuk simplisia daun stevia (*Stevia rebaudiana* B.). Setelah itu, sampel di maserasi dengan metanol sebanyak 2 liter selama 3x24 jam. Metode maserasi dipilih karena sederhana dan mudah serta cocok untuk sampel yang tidak tahan terhadap pemanasan. Pemilihan pelarut metanol karena merupakan pelarut universal yang mampu menarik senyawa polar, semi polar, dan non polar sehingga tidak hanya senyawa yang bersifat polar mampu diekstraksi namun senyawa bersifat universal juga ikut terekstrak dan mudah diuapkan tanpa menggunakan suhu yang tinggi (R, Anshor Alfauzi *et al.*, 2022). Kemudian hasil maserasi disaring dan diuapkan dengan menggunakan *Rotary evaporator* untuk

mendapatkan ekstrak kental. Dari hasil penguapan diperoleh ekstrak kental metanol sebanyak 18,12 g. Dari hasil perhitungan rendamen simplisia ekstrak metanol yang diperoleh sebesar 3,62% dengan persyaratan $>17,1\%$ yang artinya belum memenuhi persyaratan (Kemenkes RI, 2022).

Hasil ekstrak kental metanol kemudian dilanjutkan dengan proses fraksinasi menggunakan metode cair-cair. Ekstrak metanol sebanyak 18,12 g disuspensikan dengan akuades kemudian ditambahkan pelarut etil asetat dengan perbandingan 1:1 (v/v), lalu dihomogenkan dan dibiarkan sampai memisah selama 10-15 menit (Chakma *et al.*, 2023). Kedua lapisan yang terbentuk kemudian dipisahkan, diambil lapisan etil asetat dan ditampung pada wadah yang berbeda. Proses penambahan pelarut etil asetat yang terbentuk dalam air diulang secara terus-menerus sampai etil asetat berubah menjadi bening, dan hasil fraksi asetat diuapkan sehingga diperoleh fraksi kental etil asetat sebanyak 5g (Marselina *et al.*, 2024). Rendamen fraksi kental etil asetat diperoleh sebesar 27,59%.

Ekstrak fraksi etil asetat daun stevia (*Stevia rebaudiana* B.) yang diperoleh kemudian dilakukan identifikasi kandungan senyawa kimia menggunakan metode uji tabung yang hasilnya dapat dilihat secara kualitatif dengan menggunakan reaksi warna untuk mengetahui kandungan alkaloid, flavonoid, tannin, saponin, steroid, dan glikosida. Adapun hasil identifikasi senyawa kimia yang terkandung dalam daun stevia dapat dilihat pada tabel 4.3 yaitu pertama positif mengandung alkaloid yang ditandai dengan terbentuknya endapan putih pada sampel yang ditetesi dengan pereaksi mayer, endapan merah bata pada

sampel yang diberikan pereaksi dragendorff, dan endapan kehitaman pada sampel yang ditetesi dengan pereaksi bouchardat. Kedua sampel dinyatakan positif mengandung flavonoid ditandai dengan terbentuknya warna merah pada sampel setelah pemberian pereaksi. Ketiga sampel positif mengandung tanin ditandai terbentuknya warna biru kehitaman. Keempat, sampel positif mengandung saponin ditandai dengan terbentuknya busa yang tidak hilang setelah 10 menit. Kelima, sampel dinyatakan positif mengandung steroid karena terjadinya perubahan warna menjadi warna biru kehijauan pada sampel setelah pemberian pereaksi. Keenam sampel positif mengandung glikosida yang ditandai terbentuknya cincin warna ungu pada batas atas cairan. Hasil yang telah diperoleh sesuai dengan penelitian (Munir *et al.*, 2023) yang menyatakan bahwa daun stevia (*Stevia rebaudiana* B.) positif mengandung senyawa alkaloid, flavonoid, steroid, tannin, saponin, dan glikosida.

BAB V

PENUTUP

A. Kesimpulan

1. Pemberian ekstrak fraksi etil asetat daun stevia (*Stevia rebaudiana* B.) secara in vivo dapat digunakan sebagai agen homeostatis glukosa, ditunjukkan melalui penurunan kadar glukosa darah yang signifikan pada mencit jantan (*Mus musculus*) yang diinduksi dengan *streptozotocin*.
2. Konsentrasi paling efektif dari fraksi etil asetat dalam menurunkan kadar glukosa darah adalah 400 mg/KgBB dengan persentase penurunan sebesar 42,27% yang sebanding dengan efek kontrol positif (glibenklamid).
3. Hasil uji in silico menunjukkan bahwa senyawa aktif Rebaudioside A memiliki afinitas pengikatan tertinggi terhadap reseptor *Glukagon Like Peptide-1* (GLP-1) dengan nilai *binding affinity* sebesar -8,7 kkal/mol, menunjukkan potensi sebagai agen homeostatis glukosa pada tingkat molekuler.

B. Saran

Diharapkan agar penelitian selanjutnya meneliti bagian lain dari tanaman daun stevia (*Stevia rebaudiana* B.) yang mempunyai manfaat lain, seperti anticancer, antimikroba, dan antimalaria yang dibuat dalam bentuk sediaan lain yang dapat mengobati penyakit lainnya, serta penelitian selanjutnya juga dapat menguji manfaat lain dari daun stevia (*Stevia rebaudiana* B.) selain sebagai homeostatis glukosa.

DAFTAR PUSTAKA

- Agu, P.C. *et al.* (2023) 'Molecular docking as a tool for the discovery of molecular targets of nutraceuticals in diseases management', *Scientific Reports*, 13(1).
- Ahmed, H.M. *et al.* (2020) 'Phytochemical Screening, Chemical Composition and Antimicrobial Activity of Cinnamon verum Bark', *International Research Journal of Pure and Applied Chemistry*, pp. 36–43.
- Akiyode, O.F. and Adesoye, A.A. (2017) 'Adverse effects associated with newer diabetes therapies: A review article', *Journal of Pharmacy Practice*. SAGE Publications Inc., pp. 238–244.
- Akmal Sukara, M., Farid, N. and Yusuf, M. (2023) Jurnal Promotif Preventif Efektivitas Infusa Kulit Batang Kayu Jawa (*Lannea Coromandelica*) Terhadap Penurunan Kadar Glukosa Darah Effectiveness Of Javanese Leather Infusion (*Lannea Coromandelica*) on Decreasing Blood Glucose
- Alberti, K.G.M.M. and Zimmet, P.Z. (1997) *Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications Part 1: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus Provisional Report of a Who Consultation Original Articles.*
- Al-Hamdani (2019) 'Effect Of Stevia Leaves Consumption on Sugar and Other Blood Characters In Diabetes-Incuded Mice', *Iraqi Journal of Agricultural Sciences*, 50.
- Alqethami, A. and Aldhebiani, A.Y. (2021) 'Medicinal plants used in Jeddah, Saudi Arabia: Phytochemical screening', *Saudi Journal of Biological Sciences*, 28(1), pp. 805–812.
- American Diabetes Association (2018) 'Classification and diagnosis of diabetes: Standards of medical care in Diabetesd2018', *Diabetes Care*, 41, pp. S13–S27.
- Amila, Sembiring, E. and Aryani, N. (2021) 'Deteksi Dini dan Pencegahan Penyakit Degeneratif Pada Masyarakat Wilayah Mutiara Home Care', *Jurnal Kreativitas Pengabdian Kepada Masyarakat*, 4(2622–6030), pp. 102–112.
- Ariza, L. *et al.* (2014) 'Hyperglycemia and hepatic tumors in ICR mice neonatally injected with streptozotocin', *Lab Animal*, 43(7), pp. 242–249.
- Ayodele, P.F. *et al.* (2023) 'Illustrated Procedure to Perform Molecular Docking Using PyRx and Biovia Discovery Studio Visualizer: A Case Study of 10kt With Atropine', *Progress in Drug Discovery & Biomedical Science*, 6(1).

- Badaring, D.R. *et al.* (2020) 'Uji Ekstrak Daun Maja (*Aegle marmelos* L.) terhadap Pertumbuhan Bakteri *Escherichia coli* dan *Staphylococcus aureus* Indonesian Journal Of Fundamental Sciences (IJFS)', *Indonesian Journal of Fundamental Sciences*, 6(1).
- Badescu, M. *et al.* (2009) *Correspondence to The effects of Sambucus nigra polyphenols on oxidative stress and metabolic disorders in experimental diabetes mellitus*, *J Physiol Biochem*.
- Cavasotto, C.N. (2015) *In Silico Drug Discovery and Design: Theory, Methods, Challenges, and Applications*, *In Silico Drug Discovery and Design: Theory, Methods, Challenges, and Applications*. CRC Press.
- Ceunen, S., Werbrouck, S. and Geuns, J.M.C. (2012) 'Stimulation of steviol glycoside accumulation in *Stevia rebaudiana* by red LED light', *Journal of Plant Physiology*, 169(7), pp. 749–752.
- Chakma, A. *et al.* (2023) 'Effects of extraction techniques on antioxidant and antibacterial activity of stevia (*Stevia rebaudiana* Bertoni) leaf extracts', *Food Chemistry Advances*, 3.
- Chatsudhipong, V. and Muanprasat, C. (2009) 'Stevioside and related compounds: Therapeutic benefits beyond sweetness', *Pharmacology and Therapeutics*, pp. 41–54.
- Chyad, M. and Faris Shalayel, M.H. (2011) 'Pathophysiology of Gestational Diabetes Mellitus: The Past, the Present and the Future', in *Gestational Diabetes*. InTech.
- Davies, K.J.A. (2016) 'Adaptive homeostasis', *Molecular Aspects of Medicine*. Elsevier Ltd, pp. 1–7.
- Deacon, C.F., Johnsen, A.H. and Holst, J.J. (1995) 'Degradation of Glucagon-Like Peptide-I by Human Plasma in Vitro Yields an N-Terminally Truncated Peptide That Is a Major Endogenous Metabolite in Vivo*', *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 80(03), pp. 952–957.
- Depkes RI (2017) *Farmakope Herbal Indonesia Edisi Ii 2017* Kementerian Kesehatan Republik Indonesia 615.1 *Ind f.* Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia.
- Dwi, D. *et al.* (2022) 'Identifikasi Glikosida dan Evaluasi Fisik Formula Pemanis Rendah Kalori Tanaman Stevia (*Stevia rebaudiana* Bentoni) Pada Minuman Fungsional Bir Pletok (Glycoside Identification and Physical Evaluation Of Stevia (*Stevia rebaudiana* Bentoni) Low Calorie Sweetener Formula in

- Pletok Beer Functional Drink)', *Clinical and Pharmaceutical Sciences*), 02, pp. 8–13.
- Ekins, S., Mestres, J. and Testa, B. (2007) 'In silico pharmacology for drug discovery: Methods for virtual ligand screening and profiling', *British Journal of Pharmacology*, pp. 9–20.
- Esposito, K. *et al.* (2012) 'Metabolic syndrome and risk of cancer: A systematic review and meta-analysis', *Diabetes Care*, 35(11), pp. 2402–2411.
- Fatma, A., Kunci, K. and Jamblang, D. (2017) *Pengaruh Metode Ekstraksi Terhadap Kadar Total Fenol Ekstrak Daun Jamblang (Syzygium cumini L.)*.
- Frankson, D. *et al.* (2024) 'Evaluasi Kandungan Fitokimia, Kapasitas Antioksidan, Dan Toksisitas Ekstrak Daun Stevia rebaudiana', *Bioscientist : Jurnaliah Biologi*, 12(2), pp. 1622–1635.
- Fu, Y., Zhao, J. and Chen, Z. (2018) 'Insights into the Molecular Mechanisms of Protein-Ligand Interactions by Molecular Docking and Molecular Dynamics Simulation: A Case of Oligopeptide Binding Protein', *Computational and Mathematical Methods in Medicine*, 2018.
- Furman, B.L. (2021) 'Streptozotocin-Induced Diabetic Models in Mice and Rats', *Current Protocols*, 1(4).
- Ghasemi, A. and Jeddi, S. (2023) 'Streptozotocin As A Tool For Induction Of Rat Models Of Diabetes: A Practical Guide', *EXCLI Journal*. Leibniz Research Centre for Working Environment and Human Factors, pp. 274–294.
- Häusl, A.S. *et al.* (2019) 'Focus on FKBP51: A molecular link between stress and metabolic disorders', *Molecular Metabolism*. Elsevier GmbH, pp. 170–181.
- IDF (2021) *IDF International Diabetes Federation Atlas 10th edition*.
- Kharroubi, A.T. (2015) 'Diabetes mellitus: The epidemic of the century', *World Journal of Diabetes*, 6(6), p. 850.
- Lemus-Mondaca, R. *et al.* (2012) 'Stevia rebaudiana Bertoni, source of a high-potency natural sweetener: A comprehensive review on the biochemical, nutritional and functional aspects', *Food Chemistry*, pp. 1121–1132.
- Lenzen, S. (2008) 'The mechanisms of alloxan- and streptozotocin-induced diabetes', *Diabetologia*, pp. 216–226.
- Lestari, Z. *et al.* (2021) *Diabetes Melitus: Review Etiologi, Patofisiologi, Gejala, Penyebab, Cara Pemeriksaan, Cara Pengobatan dan Cara Pencegahan*.

- Libik-Konieczny, M. *et al.* (2021) 'Synthesis and production of steviol glycosides: recent research trends and perspectives', *Applied Microbiology and Biotechnology*, pp. 3883–3900.
- Libik-Konieczny, M. *et al.* (no date) 'Synthesis and production of steviol glycosides: recent research trends and perspectives'.
- M. Sidrotullah (2021) 'Efek Waktu Henti Pendarahan (Bleeding Time) Daun Bandotan (*Ageratum conyzoides* L.) Pada Mencit (*Mus musculus*)', *Journal Syifa Sciences and Clinical Research*, 3(01), pp. 37–44.
- Marselina, R. *et al.* (2024) Uji Aktivitas Antibakteri Dari Fraksi Etil Asetat Ekstrak Metanol Daun Kerai Payung (*Filicium decipiens*) Terhadap Bakteri *Propionibacterium acne*.
- Mellor, D.J. (2016) 'Moving beyond the "Five freedoms" by updating the "five provisions" and introducing aligned "animal welfare aims"', *Animals*. MDPI AG.
- Milani, P.G. *et al.* (2021) 'Whey protein enriched with *Stevia rebaudiana* fraction restores the pancreatic function of streptozotocin induced diabetic rats', *Journal of Food Science and Technology*, 58(2), pp. 805–810.
- Misra, H. *et al.* (2020) 'Antidiabetic activity of medium-polar extract from the leaves of *Stevia rebaudiana* Bert. (Bertoni) on alloxan-induced diabetic rats', *Journal of Pharmacy and Bioallied Sciences*, 3(2), pp. 242–248.
- Muharrami, L.K. *et al.* (2020) 'Phytochemical Screening Of Ethanolic Extract: a Preliminary Test on Five Medicinal Plants on Bangkalan', *Jurnal Pena Sains*, 7(2).
- Munir, M. *et al.* (2023) 'Article 3 Part of the Alternative and Complementary Medicine Commons, Botany Commons, and the Nutrition Commons Recommended Citation Recommended Citation Fatima, I', *Journal of Bioresource Management*, 10(3).
- Mutmainnah *et al.* (2019) Leaf Extract Microencapsulation of *Stevia rebaudiana* Bert Using Inulin-Chitosan As Anti-Diabetes Diet.
- Nasution, F., Azwar Siregar, A. and Andidala (2021) 'Faktor Risiko Kejadian Diabetes Mellitus (Risk Factors for The Event of Diabetes Mellitus)', *Jurnal Ilmu Kesehatan*, 9(2).

- Nauck, M.A. (2011) 'Incretin-based therapies for type 2 diabetes mellitus: Properties, functions, and clinical implications', *American Journal of Medicine*, 124(1 SUPPL.), p. S3.
- Nauck, M.A. and Meier, J.J. (2018) 'Incretin hormones: Their role in health and disease', *Diabetes, Obesity and Metabolism*. Blackwell Publishing Ltd, pp. 5–21.
- Nugroho, A. (2017) *Teknologi Bahan Alam*. Banjarmasin: Lambung Mangkurat University press.
- Nuryandani, E. *et al.* (2024a) 'Phytotoxic and Cytotoxic Effects, Antioxidant Potentials, and Phytochemical Constituents of *Stevia rebaudiana* Leaves', *Scientifica*, 2024.
- Ozougwu, O. (2013) 'The pathogenesis and pathophysiology of type 1 and type 2 diabetes mellitus', *Journal of Physiology and Pathophysiology*, 4(4), pp. 46–57.
- PERKENI (2019) *Pedoman Pengelolaan dan Pencegahan Diabetes Melitus Tipe 2 Dewasa Di Indonesia 2019*. PB PERKENI.
- Piovan, S. *et al.* (2020) 'Stevia Nonsweetener Fraction Displays an Insulinotropic Effect Involving Neurotransmission in Pancreatic Islets', *International Journal of Endocrinology*, 2018.
- Prasetyo, A. (2019) 'Tatalaksana Diabetes Melitus pada Pasien Geriatri', 46(6), pp. 420–422.
- Pratama, A.A., Rifai, Y. and Marzuki, A. (2017) 'Docking Molekuler Senyawa 5,5'-Dibromometilsesamin', *Original Article MFF*, 21(3), pp. 67–69.
- Putra, N.R. *et al.* (2023) 'Advancements and challenges in green extraction techniques for Indonesian natural products: A review', *South African Journal of Chemical Engineering*. Elsevier B.V., pp. 88–98.
- Rahimah, S. *et al.* (2024) *Uji Aktivitas Antihiperglikemia Ekstrak Daun Jagung Manis (Zea mays Saccharata) Pada Mencit (Mus Musculus) Diinduksi Sukrosa Antihyperglycemic Activity Test Of Zea Mays Saccharata Leaf Extract In Mice (Mus Musculus) Induced By Sucrose*, *Journal of Pharmaceutical Science and Herbal Technology*.
- Ridhwan Anshor Alfauzi *et al.* (2022) 'Ekstraksi Senyawa Bioaktif Kulit Jengkol (Archidendron jiringa) dengan Konsentrasi Pelarut Metanol Berbeda sebagai Pakan Tambahan Ternak Ruminansia', *Jurnal Ilmu Nutrisi dan Teknologi Pakan*, 20(3), pp. 95–103.

- Rizkiia, R. (2018) *Efek Ekstrak Stevia Cair (Stevia rebaudiana) Terhadap Kadar Glukosa Darah dan Berat Ginjal Tikus yang Diinduksi Streptozotisin (STZ)*. Universitas Islam Negeri Syarif Hidayatullah.
- Röder, P. V. et al. (2016) 'Pancreatic regulation of glucose homeostasis', *Experimental & molecular medicine*, p. e219.
- Rofiqi Firdiyansyah, M. et al. (2024) *Kajian Literatur: Aplikasi Metode Ekstraksi Modern Untuk Mengekstraksi Senyawa Fenolik dari Bahan Alam* Review Article: *Application of Modern Extraction Methods to Extract Phenolic Compounds from Natural Products*, *Journal of Pharmacy*.
- Roglic, Gojka. (2016) *Global report on diabetes*. World Health Organization.
- Safitri, I.N. (2013) 'Kepatuhan Penderita Diabetes Mellitus Tipe Ii Ditinjau Dari Locus Of Control', *Jurnal Ilmiah Psikologi Terapan*, 01(02), pp. 273–290.
- Salasa, R.A., Rahman, H. and Andiani, D. (2019) 'Faktor Risiko Diabetes Mellitus Tipe 2 Pada Populasi Asia: A systematic Review', *Jurnal BIOSAINSTEK*, 1(1).
- Samuel, P. et al. (2018) 'Stevia Leaf to Stevia Sweetener: Exploring Its Science, Benefits, and Future Potential', *Journal of Nutrition*, 148(7), pp. 1186S-1205S.
- Sasongko, A. et al. (2018) *Aplikasi Metode Non Konvensional Pada Ekstraksi Bawang Dayak*. Balikpapan.
- Shabur Julianto, T. (2019) *Fitokimia Tinjauan Metabolit Sekunder dan Skrining Fitokimia*.
- Singh, S.N. et al. (2021) *Effect of an antidiabetic extract of Catharanthus roseus on enzymic activities in streptozotocin induced diabetic rats*, *Journal of Ethnopharmacology*. India.
- SKI (2023) *Dalam Angka Tim Penyusun Ski 2023 Dalam Angka Kementerian Kesehatan Republik Indonesia*.
- Sonia, R., Yusnelti, Y. and Fitrianiingsih, F. (2020) 'Efektivitas Ekstrak Etanol Daun Durian (*Durio zibethinus* (Linn.)) sebagai Antihiperurisemia', *Jurnal Kefarmasian Indonesia*, pp. 130–139.
- Suhaenah, A. et al. (2023) *Skrining Fitokimia Dan Uji Aktivitas Antioksidan Fraksi Etil Asetat Daun Karet Kebo (Ficus elastica) Dengan Menggunakan Metode Peredaman Radikal Bebas Dpph (2,2-Diphenyl-1-Picrylhydrazil) (Phytochemical Screening and Antioxidant Activity Test of The Ethyl*

Acetate Fraction of Kebo Rubber (Ficus elastica) Using The DPPH Free Radical Reducement Method (2,2-Diphenyl-1-Picrylhydrazil)).

Wahyuningsih S et al., (2024) *Ekstraksi Bahan Alam*. Sumatera Barat. Gita Lentera

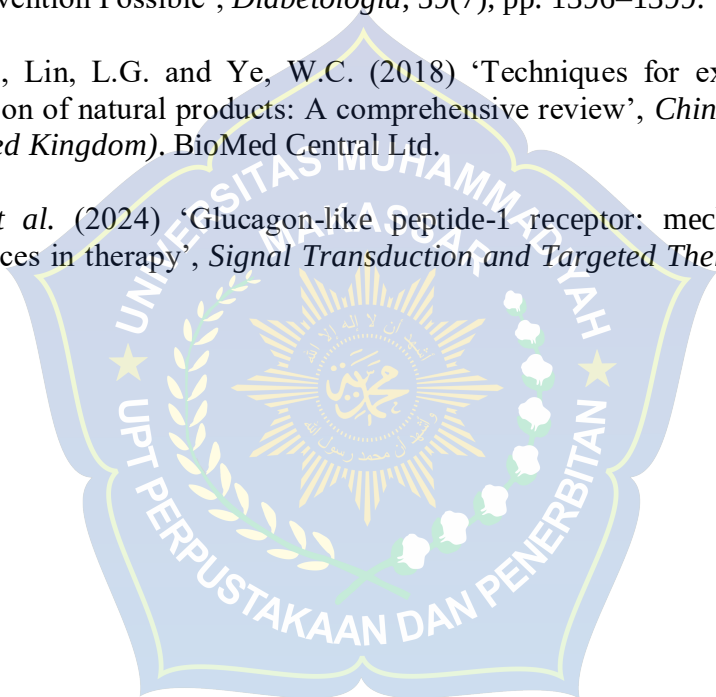
WHO (2022) *World Health Statistics 2022 Monitoring Health for the SDGs, Sustainable Development Goals*. World Health Organization.

Wu, K.K. and Huan, Y. (2008) 'Streptozotocin-induced diabetic models in mice and rats', *Current Protocols in Pharmacology* [Preprint].

Zhang, C., Rawal, S. and Seng, C.Y. (2016) 'Risk Factors for Gestational Diabetes is Prevention Possible', *Diabetologia*, 59(7), pp. 1396–1399.

Zhang, Q.W., Lin, L.G. and Ye, W.C. (2018) 'Techniques for extraction and isolation of natural products: A comprehensive review', *Chinese Medicine (United Kingdom)*. BioMed Central Ltd.

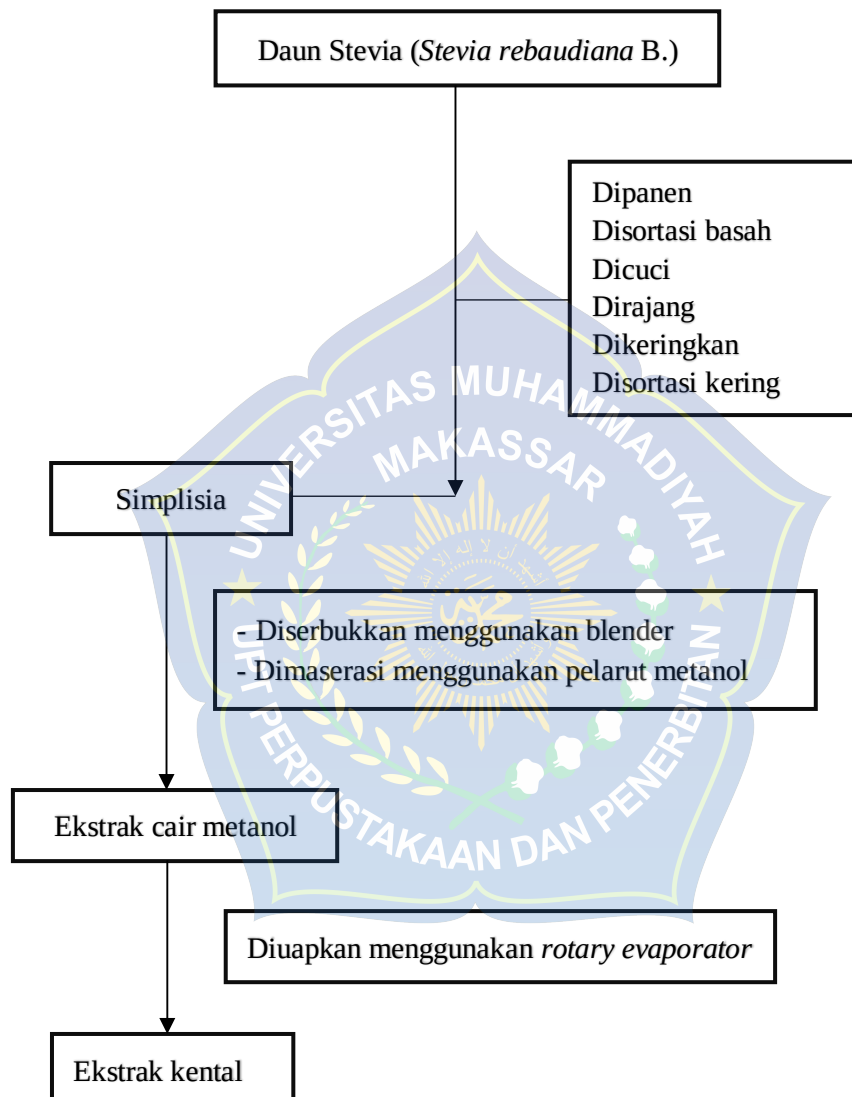
Zheng, Z. et al. (2024) 'Glucagon-like peptide-1 receptor: mechanisms and advances in therapy', *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 9(1), p. 234.



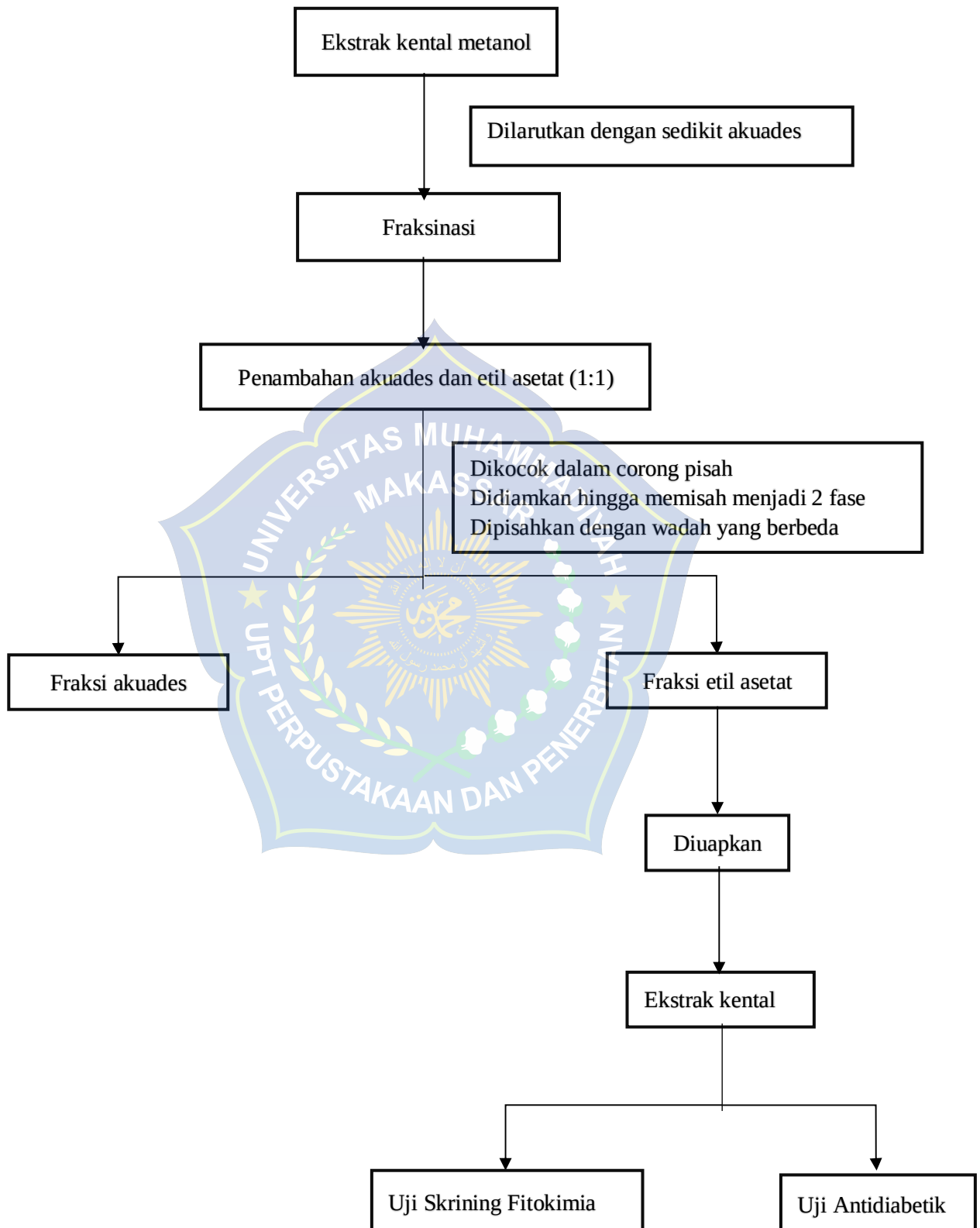
LAMPIRAN

Lampiran 1. Skema Kerja

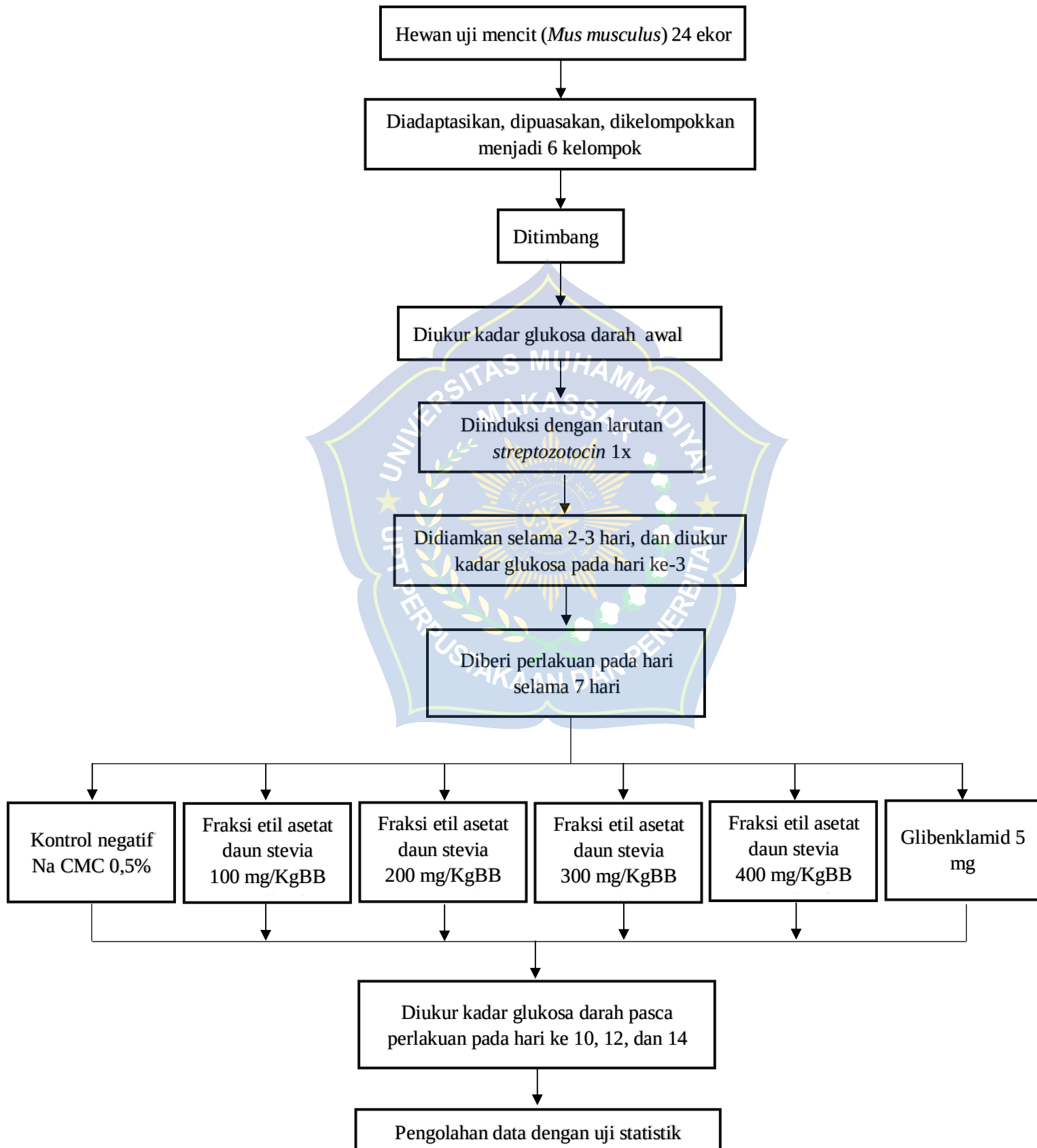
1. Proses Ekstraksi



2. Proses Fraksinasi



3. Proses Perlakuan Hewan Uji



Lampiran 2. Perhitungan

1. Perhitungan hewan uji

Jumlah hewan uji yang digunakan ditentukan menggunakan rumus fereder :

$$(t-1) (n-1) > 15$$

Ket : t = jumlah kelompok

N = jumlah subjek per kelompok

Jika jumlah t yang digunakan 6 maka :

$$(t-1) (n-1) > 15$$

$$(6-1) (n-1) > 15$$

$$5n - 5 > 15$$

$$5n > 15 + 5$$

$$5n > 20$$

$$n > 4$$

Jadi, jumlah subjek/hewan uji per kelompok adalah empat ekor.

2. Dosis perhitungan daun stevia (*Stevia rebaudiana* B.)

Rata-rata berat badan mencit yang digunakan pada penelitian yaitu 30g

$$\begin{aligned} \text{a) Dosis } 100 \text{ mg/KgBB} &= \frac{100 \text{ mg}}{1000 \text{ g}} \times 30 \text{ g} \\ &= 3 \text{ mg} \end{aligned}$$

Jika volume pemerian untuk berat badan hewan uji 30g sebanyak 0,6 mL

maka :

$$\begin{aligned} \text{Suspensi} &= \frac{25 \text{ ml}}{0,6 \text{ ml}} \times 3 \text{ mg} \\ &= 125 \text{ mg} \end{aligned}$$

$$= 0,12 \text{ g}$$

$$\begin{aligned} \text{b) Dosis } 200 \text{ mg/KgBB} &= \frac{200 \text{ mg}}{1000 \text{ g}} \times 30 \text{ g} \\ &= 6 \text{ mg} \end{aligned}$$

Jika volume pemerian untuk berat badan hewan uji 30g sebanyak 0,6 mL
maka :

$$\begin{aligned} \text{Suspensi} &= \frac{25 \text{ ml}}{0,6 \text{ ml}} \times 6 \text{ mg} \\ &= 250 \text{ mg} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} &= 0,25 \text{ g} \\ \text{c) Dosis } 300 \text{ mg/KgBB} &= \frac{300 \text{ mg}}{1000 \text{ g}} \times 30 \text{ g} \\ &= 9 \text{ mg} \end{aligned}$$

Jika volume pemerian untuk berat badan hewan uji 30g sebanyak 0,6 mL
maka :

$$\begin{aligned} \text{Suspensi} &= \frac{25 \text{ ml}}{0,6 \text{ ml}} \times 9 \text{ mg} \\ &= 375 \text{ mg} \\ &= 0,37 \text{ g} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{d) Dosis } 400 \text{ mg/KgBB} &= \frac{400 \text{ mg}}{1000 \text{ g}} \times 30 \text{ g} \\ &= 12 \text{ mg} \end{aligned}$$

Jika volume pemerian untuk berat badan hewan uji 30g sebanyak 0,6 mL
maka :

$$\begin{aligned} \text{Suspensi} &= \frac{25 \text{ ml}}{0,6 \text{ ml}} \times 12 \text{ mg} \\ &= 500 \text{ mg} \end{aligned}$$

$$= 0,5 \text{ g}$$

Rumus volume pemerian maksimal pada hewan uji :

$$\frac{\text{Berat badan mencit}}{\text{Berat badan maksimal}} \times \text{volume pemerian}$$



Lampiran 3. Surat Keterangan Bebas Plagiat



**MAJELIS PENDIDIKAN TINGGI PIMPINAN PUSAT MUHAMMADIYAH
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH MAKASSAR
UPT PERPUSTAKAAN DAN PENERBITAN**

Alamat kantor: Jl.Sultan Alauddin NO.259 Makassar 90221 Tlp.(0411) 866972,881593, Fax.(0411) 865588

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

SURAT KETERANGAN BEBAS PLAGIAT

**UPT Perpustakaan dan Penerbitan Universitas Muhammadiyah Makassar,
Menerangkan bahwa mahasiswa yang tersebut namanya di bawah ini;**

Nama : Melati Cantika Ramadani

Nim : 105131117721

Program Studi : Farmasi

Dengan nilai:

No	Bab	Nilai	Ambang Batas
1	Bab 1	6 %	10 %
2	Bab 2	5 %	25 %
3	Bab 3	2 %	15 %
4	Bab 4	4 %	10 %
5	Bab 5	0 %	5 %

Dinyatakan telah lulus cek plagiat yang diadakan oleh UPT- Perpustakaan dan Penerbitan Universitas Muhammadiyah Makassar Menggunakan Aplikasi Turnitin.

Demikian surat keterangan ini diberikan kepada yang bersangkutan untuk dipergunakan seperlunya.

Makassar, 4 Agustus 2025

Mengetahui

Kepala UPT- Perpustakaan dan Penerbitan,



Jl. Sultan Alauddin no 259 makassar 90222
Telepon (0411)866972,881 593,fax (0411)865 588
Website: www.library.unismuh.ac.id
E-mail : perpustakaan@unismuh.ac.id

Bab I Melati Cantika Ramadani 105131117721

ORIGINALITY REPORT

6%

SIMILARITY INDEX

5%

INTERNET SOURCES

5%

PUBLICATIONS

2%

STUDENT PAPERS

PRIMARY SOURCES

1

nisabioers10.blogspot.com

Internet Source

3%

2

bendot-rockabilly.blogspot.com

Internet Source

2%

3

Annisa Indah Nurrahman, Andri Nur Permadi,
Ashila Nur Safanah, Dini Aulia Puspita et al.
"PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK DAUN
STEVIA DALAM MENJAGA KESTABILAN KADAR
GULA DARAH PENDERITA DIABETES", Intan
Husada : Jurnal Ilmiah Keperawatan, 2024

Publication

2%

Exclude quotes

Off

Exclude bibliography

Off

Exclude matches

< 2%

Bab II Melati Cantika Ramadani 105131117721

ORIGINALITY REPORT

5%

SIMILARITY INDEX

5%

INTERNET SOURCES

2%

PUBLICATIONS

0%

STUDENT PAPERS

PRIMARY SOURCES

1

www.journalofmedula.com

Internet Source

3%

2

repository.unair.ac.id

Internet Source

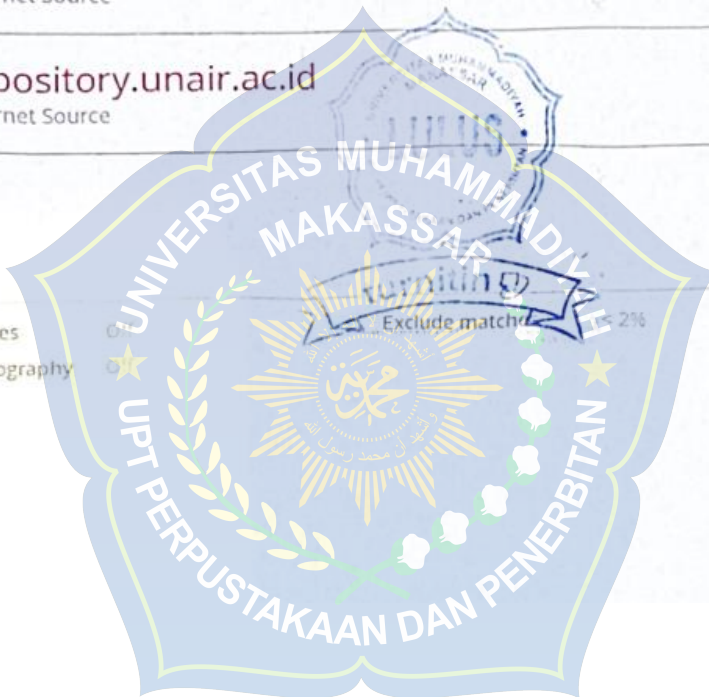
2%

Exclude quotes

Exclude bibliography

Exclude matches

2%



Bab III Melati Cantika Ramadani 105131117721

ORIGINALITY REPORT

2%

SIMILARITY INDEX

2%

INTERNET SOURCES

2%

PUBLICATIONS

0%

STUDENT PAPERS

PRIMARY SOURCES

1

idoc.pub
Internet Source

2%

Exclude quotes

Off

Exclude bibliography

Off

Exclude matches

< 2%



Bab IV Melati Cantika Ramadani 105131117721

ORIGINALITY REPORT

4%

SIMILARITY INDEX

4%

INTERNET SOURCES

0%

PUBLICATIONS

0%

STUDENT PAPERS

PRIMARY SOURCES

1

digilibadmin.unismuh.ac.id

Internet Source

2%

2

ojs.stfmuhammadiyahcirebon.ac.id

Internet Source

2%

Exclude quotes

On

Exclude bibliography

On

Exclude matches

< 2%



Bab V Melati Cantika Ramadani 105131117721

ORIGINALITY REPORT

0%

SIMILARITY INDEX

0%

INTERNET SOURCES

0%

PUBLICATIONS

0%

STUDENT PAPERS

PRIMARY SOURCES

Exclude quotes ☐ Off

Exclude bibliography ☐ Off

Exclude matches ☐ Off

