

Antidiabetic Activity of Noni (*Morinda Citrifolia* L.) Fruit Infusion in Alloxan-Induced Male Mice

Aktivitas Antidiabetes Infusa Buah Mengkudu (*Morinda Citrifolia* L.) pada Mencit Jantan terinduksi Aloksan

Munir Alinu Mulki ^{a*}, Tiara Cinta Amelia ^a

^a Department of Pharmacy, Faculty of Health Sciences, Universitas Singaperbangsa Karawang, Karawang Regency, West Java, Indonesia

*Corresponding Authors: munir.alinu@fikes.unsika.ac.id

Abstract

Noni (*Morinda citrifolia* L.) is traditionally consumed for diabetes, yet in vivo evidence for water-based infusion remains limited. This study aimed to evaluate the antihyperglycemic effect of a standardized noni fruit infusion in alloxan-induced male mice. Dried fruit simplicia were quality-controlled according to the Indonesian Herbal Pharmacopoeia. Mice were induced with alloxan (140 mg/kg, i.p.) and randomized (n=5/group) to vehicle (0.5% Na-CMC), metformin (1.3 mg/20 g BW), or noni infusion at low (103), normal (123), or high (144 mg/20 g BW) for 21 days in two divided doses per day. Fasting blood glucose was measured at baseline, day 0, and days 7, 14, and 21. Paired t-tests assessed within-group changes, while between-group comparisons used one-way ANOVA with Levene's test (Tukey HSD) and Welch ANOVA as sensitivity analysis. Phytochemical screening indicated alkaloids, saponins, triterpenoids, and flavonoids. All groups showed significant reductions from day 0 to day 21 (p<0.05). From day 0 to day 14, the normal-dose infusion decreased glucose by 45.7% (172.8 to 93.8 mg/dL), compared with 33.3% for metformin (134.0 to 89.4 mg/dL). By day 21, reductions were 48.3–49.6% in the normal/high-dose infusion groups and 36.4% with metformin. Between-group differences were evident at days 7 and 14 but not at day 21 (p>0.05). Standardized noni infusion exhibits antihyperglycemic activity in the alloxan model; confirmation of mechanisms, additional metabolic endpoints, and subchronic safety evaluation are required before clinical relevance can be inferred.

Keywords: *Morinda citrifolia*, Noni, Diabetes mellitus, Alloxan, Herbal infusion, Antihyperglycemic Activity

Abstrak

Buah mengkudu (*Morinda citrifolia* L.) digunakan secara tradisional untuk diabetes, namun bukti *in vivo* untuk infusa berbasis air masih terbatas. Penelitian ini bertujuan mengevaluasi aktivitas antihiperglikemik infusa mengkudu terstandar pada mencit jantan hiperglikemia terinduksi aloksan. Siplisia buah mengkudu dikendalikan mutunya sesuai Farmakope Herbal Indonesia. Mencit diinduksi aloksan 140 mg/kgBB (*i.p.*) dan diacak (n=5/kelompok) menjadi kontrol negatif (Na-CMC 0,5%), metformin 1,3 mg/20 g BB, serta infusa dosis rendah 103, normal 123, dan tinggi 144 mg/20 g BB selama 21 hari yang dibagi dua kali pemberian per hari. Glukosa darah puasa diukur sebelum induksi, hari ke-0, serta hari ke-7, 14, dan 21. Uji t berpasangan digunakan untuk perbandingan intra-kelompok, sedangkan perbandingan antar kelompok menggunakan ANOVA satu arah dengan uji Levene (Tukey HSD) dan Welch sebagai analisis sensitivitas. Skrining fitokimia menunjukkan alkaloid, saponin, triterpenoid, dan flavonoid. Semua kelompok mengalami penurunan signifikan dari Hari-0 ke Hari-21 (p<0,05). Penurunan dari Hari-0 ke Hari-14 pada dosis normal sebesar 45,7% (172,8 menjadi 93,8 mg/dL), dibanding 33,3% pada metformin (134,0 menjadi 89,4 mg/dL). Hingga Hari-21, penurunan sebesar 48,3–49,6% pada dosis normal/tinggi dan 36,4% pada metformin. Perbedaan antar kelompok terlihat pada Hari-7 dan Hari-14, namun tidak pada Hari-21 (p>0,05). Infusa mengkudu terstandar menunjukkan aktivitas antihiperglikemik pada model aloksan; konfirmasi mekanisme, luaran metabolik tambahan, dan uji keamanan subkronis masih diperlukan sebelum relevansi klinis pada manusia dapat disimpulkan.

Kata Kunci: *Morinda citrifolia*, Mengkudu, Diabetes Melitus, Aloksan, Aktivitas Antihiperglikemik.



Copyright © 2020 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) 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; **NonCommercial** — You may not use the material for commercial purposes; **ShareAlike** — If you remix, transform, or build upon the material, you must distribute your contributions under the same license as the original. Content from this work may be used under the terms of the [a Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International \(CC BY-NC-SA 4.0\) License](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/)

Article History:

Received: 09/12/2025,
Revised: 02/02/2026
Accepted: 02/02/2026,
Available Online: 24/02/2026 .

QR access this Article



<https://doi.org/10.36490/journal-jps.com.v9i1.1247>

Pendahuluan

Diabetes melitus (DM) adalah penyakit metabolik kronis yang ditandai oleh peningkatan kadar glukosa darah yang disebabkan oleh produksi insulin terganggu, respon tubuh terhadap insulin terganggu, atau kombinasi keduanya. Kondisi ini berhubungan dengan peningkatan morbiditas dan mortalitas melalui komplikasi mikrovaskular (retinopati, nefropati, neuropati) maupun makrovaskular (penyakit jantung koroner, stroke, dan penyakit pembuluh darah perifer) [1]. Laporan epidemiologi dalam satu dekade terakhir menunjukkan bahwa jumlah penyandang DM terus meningkat, terutama di negara dengan penghasilan rendah dan menengah, sehingga menambah beban sistem pelayanan kesehatan dan perekonomian nasional [2]. Kondisi tersebut menegaskan perlunya strategi pengendalian yang komprehensif, termasuk pengembangan opsi terapi yang efektif, aman, dan berkelanjutan.

Terapi standar DM saat ini dapat dilakukan dengan modifikasi gaya hidup (diet dan aktivitas fisik) serta penggunaan obat antihiperglikemik oral dan insulin [3]. Berbagai golongan obat telah tersedia di pasaran, seperti metformin, sulfonilurea, tiazolidindion, penghambat DPP-4, agonis reseptor GLP-1, maupun penghambat SGLT-2. Meskipun terbukti efektif, obat-obatan tersebut tidak lepas dari keterbatasan, antara lain efek samping (misalnya hipoglikemia, gangguan gastrointestinal, kenaikan berat badan), interaksi obat, kontraindikasi pada kondisi komorbid tertentu, serta biaya yang relatif tinggi dan keterbatasan akses di sebagian populasi [4]. Kondisi ini mendorong pencarian adjuvan maupun kandidat obat baru, termasuk yang berasal dari bahan alam, yang diharapkan memiliki profil keamanan lebih baik dan mudah diakses masyarakat [5].

Pendekatan terapi berbasis bukti mengharuskan pemilihan terapi mempertimbangkan efektivitas-keamanan, termasuk rute pemberian dan profil efek samping [6]. Di sisi lain, penggunaan obat herbal di masyarakat terus meningkat seiring dengan tren “back to nature” dan meningkatnya kesadaran terhadap peran tanaman obat dalam pencegahan dan penatalaksanaan penyakit degeneratif, termasuk DM [7]. Indonesia sebagai negara megabiodiversitas memiliki banyak spesies tanaman yang dimanfaatkan secara empiris sebagai antidiabetes [8]. Namun, sebagian besar penggunaannya masih didasarkan pada pengalaman tradisional, sedangkan data ilmiah yang memadai terkait efektivitas, keamanan, standar mutu simplisia, serta bentuk sediaan yang digunakan masyarakat, masih terbatas. Kesenjangan ini menuntut penelitian sistematis untuk menjembatani praktik empiris dan bukti ilmiah.

Salah satu tanaman yang banyak dimanfaatkan sebagai obat tradisional adalah mengkudu (*Morinda citrifolia* L.). Secara empiris, buah mengkudu umumnya dikonsumsi dalam bentuk rebusan/infusa air, misalnya diminum 3 kali sehari masing-masing kurang lebih 1 gelas, sehingga bentuk sediaan berbasis air menjadi representasi paling relevan untuk pembuktian ilmiah [9]. Buah mengkudu dilaporkan memiliki berbagai aktivitas farmakologis, antara lain antidiabetes, antihipertensi, antitumor, antiviral, antibakteri, dan antioksidan [10]. Berbagai studi eksperimental sebelumnya menunjukkan bahwa ekstrak etanol atau fraksi tertentu dari buah mengkudu dapat menurunkan kadar glukosa darah pada hewan uji yang diinduksi hiperglikemia [11]. Namun mayoritas penelitian tersebut menggunakan ekstrak pelarut organik (misalnya etanol/metanol) atau fraksi tertentu. Perbedaan pelarut ekstraksi berpotensi menghasilkan profil metabolit sekunder dan kadar senyawa bioaktif yang berbeda, sehingga bukti dari ekstrak organik tidak serta-merta dapat diekstrapolasi ke preparat infusa/dekok air [12]. Hingga kini, data *in vivo* yang mengevaluasi aktivitas antihiperglikemik infusa/dekok buah mengkudu secara terkontrol, termasuk perbandingan terhadap obat standar, masih terbatas; sehingga diperlukan penelitian yang menilai efektivitas infusa buah mengkudu yang dikarakterisasi mutunya sebagai langkah menuju fitoterapi berbasis bukti.

Selain dari efektivitas, pengembangan fitoterapi yang berbasis bukti menuntut adanya standar mutu bahan baku. Karakterisasi simplisia buah mengkudu, baik parameter spesifik (makroskopik, mikroskopik, kadar sari larut air dan etanol) maupun non-spesifik (kadar air, kadar abu total, kadar abu tidak larut asam), menjadi prosedur penting dalam menjamin konsistensi komposisi kimia dan reproduktibilitas efek farmakologis [13]. Selain identifikasi kualitatif golongan metabolit, karakterisasi gugus fungsi digunakan untuk mengonfirmasi peran biomolekul tanaman dalam kestabilan dan bioaktivitas suatu sistem [14]. Di sisi lain, penapisan fitokimia pada infusa diperlukan untuk mengidentifikasi golongan metabolit sekunder utama, seperti alkaloid, saponin, flavonoid, dan triterpenoid, yang diduga berperan dalam aktivitas antidiabetes melalui berbagai mekanisme, termasuk modulasi sekresi insulin, peningkatan sensitivitas insulin, penghambatan enzim pencernaan karbohidrat, dan efek antioksidan [15].

Model hewan diabetes yang diinduksi aloksan telah banyak digunakan dalam penelitian pra-klinik untuk mengevaluasi kandidat antidiabetes. Aloksan telah terbukti secara selektif merusak sel β pankreas melalui mekanisme stres oksidatif dan pembentukan radikal bebas, sehingga menghasilkan kondisi hiperglikemia yang menyerupai DM [16]. Penggunaan mencit jantan yang diinduksi aloksan dapat digunakan untuk penilaian efek antihiperglikemik suatu sediaan secara terkontrol dan terukur [17]. Model tersebut juga relevan untuk mengevaluasi potensi senyawa antioksidan dari bahan alam dalam melindungi atau memodulasi fungsi sel β [18].

Berdasarkan latar belakang tersebut, penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi karakteristik mutu spesifik dan non-spesifik simplisia buah mengkudu sesuai monografi yang berlaku, mengidentifikasi golongan metabolit sekunder utama dalam infusa buah mengkudu melalui skrining fitokimia, dan menguji aktivitas antidiabetes infusa buah mengkudu pada mencit jantan yang diinduksi aloksan dengan membandingkannya terhadap kontrol negatif dan metformin sebagai obat pembanding. Dengan berfokus pada sediaan berbasis air (infusa) yang meniru pemakaian tradisional, studi ini diharapkan mengisi kesenjangan bukti antara penggunaan empiris dan data pra-klinik terkontrol, serta menjadi dasar standarisasi dan pengembangan lebih lanjut menuju sediaan herbal terstandar/fitofarmaka. Penetapan dosis infusa (rendah, normal, dan tinggi) diturunkan dari takaran tradisional (3×1 gelas/hari) melalui konversi antarspesies; dosis normal ditetapkan sebagai dosis ekuivalen, sedangkan dosis rendah dan tinggi mengapitnya untuk mengeksplorasi respons dosis.

Metode Penelitian

Penelitian dilakukan secara eksperimental *in vivo* dengan rancangan *pre- and post-test control group design* menggunakan mencit jantan yang diinduksi aloksan. Hewan uji dibagi ke dalam lima kelompok (kontrol negatif, kontrol positif, dan tiga kelompok perlakuan infusa buah mengkudu dengan dosis berbeda) dan diikuti selama 21 hari pemberian perlakuan. Penelitian dilaksanakan di Laboratorium Farmakologi dan Laboratorium Bahan Alam, Fakultas Ilmu Kesehatan, Universitas Singaperbangsa Karawang.

Alat dan Bahan

Simplisia serbuk buah mengkudu (*Morinda citrifolia* L.) diperoleh dari Balai Penelitian Tanaman Rempah dan Obat (BALITTRO), Bogor. Identifikasi botani dilakukan di Herbarium Jatiningoriense, Laboratorium Biosistematika dan Molekuler, Departemen Biologi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Padjadjaran, dengan nomor herbarium 283/LBM/IT/XII/2023 (No. koleksi: 354). Hasil identifikasi menetapkan bahan sebagai *Morinda citrifolia* L. dengan sinonim *Morinda angustifolia* Roth dan nama lokal “mengkudu”. Bahan lain yang digunakan antara lain akuades, natrium karboksimetilselulosa (Na-CMC) 0,5% sebagai *suspending agent* dan kontrol negatif, aloksan monohidrat sebagai penginduksi diabetes, tablet metformin 500 mg sebagai obat pembanding, serta reagen uji fitokimia standar (uji alkaloid, flavonoid, saponin, tanin, dan triterpenoid/steroid). Kadar glukosa darah diukur menggunakan strip glukosa dan glukometer (Accu-Chek®).

Penyiapan dan karakterisasi simplisia buah mengkudu

Buah mengkudu segar disortasi, dicuci bersih dengan air mengalir, diiris tipis, kemudian dikeringkan dalam oven pada suhu sekitar 50 ± 2 °C hingga mencapai kadar air konstan. Buah kering digiling hingga menjadi serbuk simplisia dan disimpan dalam wadah tertutup rapat yang terlindung dari cahaya langsung.

Karakterisasi simplisia dilakukan mengacu pada parameter standar Farmakope Herbal Indonesia (FHI), meliputi pemerian organoleptik, pemeriksaan mikroskopik serbuk, serta parameter spesifik dan non-spesifik seperti kadar air/susut pengeringan, kadar abu total dan abu tidak larut asam, serta kadar sari larut air dan sari larut etanol.

Skrining fitokimia

Skrining fitokimia kualitatif dilakukan terhadap infusa buah mengkudu untuk mengidentifikasi golongan metabolit sekunder utama. Uji alkaloid dilakukan menggunakan pereaksi *Dragendorff* dan *Mayer*, flavonoid dengan uji penambahan basa kuat dan asam kuat (*color reaction*), saponin dengan uji buih, tanin dan polifenol dengan larutan FeCl_3 , serta triterpenoid/steroid dengan pereaksi *Liebermann–Burchard*. Perubahan warna atau terbentuknya endapan khas dijadikan indikator adanya masing-masing golongan senyawa.

Hewan uji dan persetujuan etik

Hewan uji yang digunakan yaitu mencit putih (*Mus musculus*) jantan galur *Balb/c* berumur 2–3 bulan dengan berat badan sekitar 20–30 g. Jumlah hewan ditentukan berdasarkan rumus Federer untuk 5 kelompok perlakuan (minimal 5 ekor per kelompok; total 25 ekor). Hewan diaklimatisasi selama 7 hari dan dipelihara pada suhu ruang ($\pm 25^\circ\text{C}$), kelembapan relatif 50–60%, serta siklus terang–gelap 12 jam. Hewan ditempatkan pada kandang standar dengan pakan standar dan air minum *ad libitum* serta dipantau kondisi klinisnya setiap hari. Kriteria penghentian/*humane endpoint* ditetapkan misalnya penurunan berat badan $> 20\%$, letargi berat, atau tanda *distress* persisten, hewan yang memenuhi kriteria akan ditangani sesuai protokol etik. Seluruh prosedur penggunaan hewan coba telah ditinjau dan disetujui oleh Komisi Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Farmasi Universitas YPIB, Cirebon, Indonesia, dengan nomor persetujuan etik 056/KEPK/EC/I/2024.

Penyiapan infusa buah mengkudu

Infusa buah mengkudu disiapkan dengan metode infusa air untuk merepresentasikan penggunaan tradisional. Infusa disiapkan segar setiap hari. Serbuk simplisia ditimbang sesuai konsentrasi target masing-masing dosis, kemudian diekstraksi dengan akuades panas pada $90 \pm 2^\circ\text{C}$ menggunakan panci infus tertutup selama 15 menit (dihitung sejak suhu mencapai 90°C) sambil diaduk sesekali. Filtrat disaring selagi panas, kemudian volume disesuaikan dengan akuades hingga volume akhir yang ditetapkan. Infusa didinginkan pada suhu kamar dan digunakan pada hari yang sama untuk meminimalkan degradasi senyawa serta risiko kontaminasi mikroba.

Penentuan dosis

Dosis infusa buah mengkudu untuk mencit diturunkan dari penggunaan tradisional (3×1 gelas/hari), dengan satu gelas didefinisikan 200 mL [9]. Dalam penelitian ini, satu gelas infusa diasumsikan dibuat dari 15,9 g simplisia kering buah mengkudu (setara dengan 79,5 g/L), sehingga total dosis manusia adalah 47,6 g simplisia/hari. Dosis manusia (g/hari) dikonversi menjadi dosis mencit (g/20 g BB/hari) menggunakan faktor konversi antarspesies 0,0026; sehingga dosis ekuivalen (dosis normal) adalah $47,6 \times 0,0026 = 0,1238$ g/20 g BB/hari (≈ 123 mg/20 g BB/hari). Asumsi massa simplisia per gelas tersebut menghasilkan konsentrasi infusa sekitar 7,9% b/v, yang masih sebanding dengan konsentrasi infusa 10% b/v yang lazim digunakan dalam pedoman farmakope untuk pembuatan infusa [19].

Untuk mengeksplorasi respons dosis, ditetapkan dua dosis tambahan yang mengapit dosis normal: dosis rendah = $0,84 \times$ dosis normal (103 mg/20 g BB/hari) dan dosis tinggi = $1,17 \times$ dosis normal (144 mg/20 g BB/hari). Pemilihan faktor pengali ini dimaksudkan untuk menghasilkan rentang dosis di sekitar dosis ekuivalen tradisional (sekitar ± 15 –20%) sehingga potensi pola dosis–respons dapat diobservasi tanpa menyimpang jauh dari praktik konsumsi empiris. Rentang yang relatif sempit dipilih untuk mempertahankan relevansi etnomedis dan menghindari paparan supra-fisiologis serta beban volume pemberian pada mencit selama pemberian berulang 21 hari [20].

Frekuensi pemberian pada hewan disesuaikan menjadi dua kali sehari (pagi dan sore) untuk mengurangi stres akibat *gavage* berulang serta meningkatkan kepatuhan pemberian selama 21 hari [21], tanpa mengubah total dosis harian. Total dosis harian (mg/20 g BB/hari) dibagi sama rata menjadi dua dosis per hari (50% pada pagi hari dan 50% pada sore hari).

Alokan diberikan pada dosis 140 mg/kg BB secara *intraperitoneal* (*i.p.*). Untuk mencit dengan berat 20 g, dosis ekuivalennya adalah 2,8 mg/20 g BB dan disiapkan segar sebelum injeksi. Metformin digunakan sebagai kontrol positif. Dosis metformin untuk mencit dihitung dari dosis manusia 500 mg/hari menggunakan

faktor konversi 0,0026 sehingga diperoleh dosis 1,3 mg/20 g BB/hari (500 mg $\times$ 0,0026). Dosis harian dibagi menjadi dua pemberian yang sama. Tablet metformin dihancurkan dan disuspensikan dalam Na-CMC 0,5% hingga homogen; volume pemberian diseragamkan 0,5 mL/20 g BB per pemberian, dua kali sehari.

Induksi diabetes melitus

Setelah aklimatisasi, mencit dipuasakan dari pakan selama 8–12 jam (air minum tetap tersedia) dan diukur glukosa darah puasanya sebagai nilai awal (*baseline*). Aloksan monohidrat dilarutkan segar sesaat sebelum injeksi dalam buffer sitrat dingin (pH 4,5) dan diberikan secara *i.p.* satu kali pada hari ke-0. Tiga hari (72 jam) pasca-induksi, mencit kembali dipuasakan 8–12 jam dan diukur glukosa darah puasa. Mencit dinyatakan hiperglikemik (*alloxan-induced hyperglycemia*) dan dimasukkan dalam penelitian apabila glukosa darah puasa ≥ 126 mg/dL ($\geq 7,0$ mmol/L) pada 72 jam pasca-aloksan; nilai tersebut digunakan untuk mengonfirmasi hiperglikemia pada model aloksan pada mencit dan sejalan dengan cut-off glukosa puasa yang luas dipakai dalam literatur [22]. Hewan yang tidak memenuhi kriteria dikeluarkan dan tidak dilanjutkan ke fase perlakuan.

Pembagian kelompok dan perlakuan

Sebanyak 25 ekor mencit yang telah memenuhi kriteria hiperglikemia dibagi secara acak ke dalam lima kelompok (masing-masing 5 ekor). Kontrol negatif (K⁻): mencit hiperglikemik terinduksi aloksan yang hanya menerima suspensi Na-CMC 0,5% peroral. Kontrol positif (K⁺): mencit hiperglikemik terinduksi aloksan yang menerima metformin 1,3 mg/20 g BB peroral. Kelompok dosis rendah (D1): mencit hiperglikemik terinduksi aloksan yang menerima infusa buah mengkudu 103 mg/20 g BB peroral. Kelompok dosis normal (D2): mencit hiperglikemik terinduksi aloksan yang menerima infusa buah mengkudu 123 mg/20 g BB peroral. Kelompok dosis tinggi (D3): mencit hiperglikemik terinduksi aloksan yang menerima infusa buah mengkudu 144 mg/20 g BB peroral. Kontrol negatif menggunakan Na-CMC 0,5% untuk menyamakan pembawa dengan suspensi metformin.

Perlakuan diberikan peroral menggunakan sonde oral dua kali sehari, pada pukul sekitar 07.00 dan 19.00 WIB, selama 21 hari berturut-turut. Seluruh hewan tetap mendapatkan pakan standar dan air minum *ad libitum* sepanjang periode penelitian.

Pengukuran kadar glukosa darah

Kadar glukosa darah puasa diukur pada empat titik waktu: sebelum induksi (hari -3), tiga hari pasca-induksi (hari ke-0), lalu hari ke-7, ke-14, dan ke-21 setelah pemberian perlakuan. Sebelum setiap pengukuran, mencit dipuasakan 8–12 jam dengan air minum tetap tersedia. Pengambilan sampel darah dilakukan melalui vena ekor: ekor mencit dicukur dan dibersihkan dengan alkohol 70%, kemudian ujung ekor dilukai ringan menggunakan pisau steril hingga darah keluar. Tetesan darah pertama dibuang, darah berikutnya ditetaskan pada strip glukosa, lalu dibaca menggunakan glukometer sesuai petunjuk pabrik. Hasil pembacaan dinyatakan dalam satuan mg/dL.

Analisis data

Data kadar glukosa darah puasa disajikan sebagai rerata $\pm$ simpangan baku (mean $\pm$ SD). Analisis statistik dilakukan menggunakan perangkat lunak SPSS. Uji normalitas (Shapiro–Wilk) dan uji homogenitas varians (Levene's test) dilakukan pada setiap titik waktu. Perbandingan intra-kelompok dilakukan dengan uji *t* berpasangan dua-arah untuk (i) GDSI vs Hari-0 dan (ii) Hari-0 vs Hari-21. Selain itu, besaran penurunan glukosa (Δ = Hari-0 – Hari-21) dibandingkan antar kelompok menggunakan *one-way* ANOVA. Perbandingan antar-kelompok pada masing-masing titik waktu dianalisis menggunakan *one-way* ANOVA; apabila asumsi homogenitas varians tidak terpenuhi (*p* Levene < 0,05) digunakan Welch ANOVA. Uji lanjut menggunakan Tukey HSD (variens homogen) atau Games–Howell (variens tidak homogen). Jika asumsi parametrik tidak terpenuhi, digunakan uji Kruskal–Wallis diikuti uji Dunn dengan koreksi Bonferroni. Nilai *p* < 0,05 dianggap bermakna secara statistik. Sebagai analisis sensitivitas, Welch ANOVA juga dilaporkan untuk memeriksa robustitas hasil terhadap potensi heterogenitas varians pada *n* kecil. Untuk mendukung interpretasi klinis ketika *p-value* tidak signifikan, besaran efek dilaporkan menggunakan *eta-squared* (η^2) untuk ANOVA dan Cohen's *d* untuk perbandingan dua kelompok, serta dilakukan *post-hoc power analysis* berbasis *effect size* yang teramati.

Hasil dan Pembahasan

Karakterisasi simplisia buah mengkudu

Simplisia buah mengkudu yang digunakan telah memenuhi parameter spesifik dan non-spesifik sesuai Farmakope Herbal Indonesia Edisi II [19], dapat dilihat pada Tabel 1. Penetapan kadar sari larut air dan sari larut etanol menunjukkan nilai masing-masing 41,5% dan 40,55%, keduanya memiliki nilai di atas batas minimal yang disyaratkan. Hasil tersebut mengindikasikan bahwa simplisia kaya senyawa yang dapat tersari baik dalam pelarut air maupun etanol, dengan kecenderungan kandungan senyawa polar sedikit lebih dominan sehingga mendukung penggunaan bentuk sediaan infusa air. Pengamatan mikroskopik serbuk menunjukkan fragmen pengenalan berupa endokarpium, jaringan sklerenkim, dan kulit biji, hasil tersebut konsisten dengan deskripsi morfologi buah mengkudu, sehingga menguatkan kebenaran identitas bahan.

Parameter non-spesifik juga menunjukkan mutu yang baik, dengan kadar air 2,39%, kadar abu total 4,75%, dan kadar abu tidak larut asam 1,4%, seluruhnya berada di bawah batas maksimum yang ditetapkan FHI. Profil ini menunjukkan bahwa simplisia memiliki kandungan air rendah, cemaran anorganik minimal, dan tingkat kemurnian yang memadai, sehingga layak digunakan sebagai bahan baku pembuatan infusa buah mengkudu.

Tabel 1. Parameter spesifik dan non-spesifik simplisia buah mengkudu (*Morinda citrifolia* L.).

Parameter	Hasil	Persyaratan (FHI)	Keterangan
Sari larut air (%)	41,50	$\geq 21,30$	Memenuhi
Sari larut etanol (%)	40,55	$\geq 9,80$	Memenuhi
Pemerian mikroskopik serbuk	Fragmen endokarpium, jaringan sklerenkim, dan kulit biji	Sesuai monografi simplisia buah mengkudu	Fragmen pengenalan khas mengkudu
Kadar air (%)	2,39	$\leq 10,00$	Memenuhi
Kadar abu total (%)	4,75	$\leq 7,00$	Memenuhi
Kadar abu tidak larut asam (%)	1,40	$\leq 2,00$	Memenuhi

Keterangan: FHI = Farmakope Herbal Indonesia Edisi II [19].

Skrining fitokimia infusa buah mengkudu

Skrining fitokimia kualitatif terhadap infusa buah mengkudu, dapat dilihat pada Tabel 2, mengkonfirmasi adanya tiga golongan metabolit sekunder utama, yaitu alkaloid, saponin, triterpenoid, dan flavonoid. Alkaloid pada tanaman banyak dilaporkan mampu menurunkan glukosa darah melalui modulasi jalur sinyal insulin dan aktivitas antioksidan yang membantu melindungi sel β pankreas dari kerusakan oksidatif aloksan [23]. Saponin diketahui meningkatkan sensitivitas jaringan terhadap insulin, memodulasi transporter glukosa, serta dapat menghambat enzim pencernaan karbohidrat di usus sehingga mengurangi penyerapan glukosa [24]. Triterpenoid sering dikaitkan dengan aktivasi jalur AMPK, penurunan produksi glukosa hepatik, serta efek antioksidan dan antiinflamasi yang memperbaiki homeostasis glukosa sistemik [25]. Flavonoid dikenal memiliki aktivitas antioksidan kuat, mampu menetralkan radikal bebas dan menurunkan stres oksidatif, yang berperan penting dalam melindungi sel β pankreas, meningkatkan fungsi endotel, serta memperbaiki sensitivitas insulin di jaringan perifer [26]. Kombinasi keempat golongan senyawa tersebut menjadi dasar untuk aktivitas antihiperglikemik infusa buah mengkudu yang dibuktikan pada model mencit diabetes terinduksi aloksan, dan mendukung penggunaan infusa buah mengkudu sebagai kandidat obat herbal antidiabetes.

Tabel 2. Skrining fitokimia infusa buah mengkudu (*Morinda citrifolia* L.).

Golongan senyawa	Pereaksi / Metode	Hasil	Keterangan
Alkaloid	Mayer, Wagner, Dragendorff	+	Terbentuk endapan jingga/kecokelatan
Saponin	Uji buih	+	Buih stabil ≥ 10 detik
Triterpenoid	Pereaksi Liebermann–Burchard	+	Perubahan warna merah–jingga
Flavonoid	Magnesium-HCl pekat	+	Terbentuk warna kuning/oranye khas

Keterangan: (+) = terdeteksi; (–) = tidak terdeteksi.

Uji aktivitas antidiabetes infusa buah mengkudu

Pemberian aloksan 140 mg/kgBB secara *intraperitoneal* meningkatkan kadar glukosa darah puasa (GDP) pada seluruh mencit uji. Tiga hari setelah induksi (Hari-0), GDP meningkat bermakna dibandingkan sebelum induksi (GDSI) pada semua kelompok (uji t berpasangan; $p \leq 0,001$; Tabel 3), sehingga model hiperglikemia terinduksi aloksan dinyatakan berhasil. Secara antar kelompok, sebelum induksi tidak terdapat perbedaan bermakna (*one-way* ANOVA: $F(4,20)=1,61$; $p=0,211$). Pada Hari-0, tampak heterogenitas respons hiperglikemia antar kelompok (*one-way* ANOVA: $F(4,20)=4,22$; $p=0,012$), terutama karena kelompok dosis normal memiliki GDP lebih tinggi dibanding kontrol negatif, metformin, dan dosis rendah (Tukey; $p<0,05$). Namun, analisis sensitivitas menggunakan Welch ANOVA pada Hari-0 memberikan hasil yang lebih konservatif ($p=0,067$), sehingga perbedaan *baseline* ini diinterpretasikan hati-hati dan dievaluasi lebih lanjut melalui analisis perubahan dari *baseline* (Δ Hari-0–Hari-21).

Hal tersebut terjadi karena aloksan diketahui sebagai senyawa diabetogenik yang bersifat selektif terhadap sel β pankreas; setelah masuk ke sel melalui transporter glukosa (GLUT2), aloksan mengalami reaksi redoks siklik dengan asam urat yang menghasilkan spesies oksigen reaktif, seperti radikal superoksida, radikal hidroksil, dan hidrogen peroksida [27]. Stres oksidatif yang dihasilkan kemudian memicu kerusakan membran, fragmentasi DNA, dan akhirnya nekrosis sel β , sehingga sekresi insulin endogen menurun drastis dan terjadi peningkatan kadar glukosa darah yang nyata [28]. Beberapa penelitian juga menunjukkan bahwa hiperglikemia setelah induksi biasanya mencapai puncak dalam 2–3 hari pertama, setelah itu pola glukosa cenderung stabil bila tidak ada intervensi [29], sehingga titik waktu hari ke-0 yang digunakan dalam penelitian ini tepat untuk menilai keberhasilan induksi dan keseragaman nilai hiperglikemia sebelum pemberian infusa buah mengkudu dan pembandingan farmakologis.

Tabel 3. Rata-rata kadar glukosa darah puasa mencit pada berbagai perlakuan.

Kelompok	Rata-rata kadar glukosa darah puasa (mg/dL) $\pm$ SD					Perbandingan intra-kelompok (p)	
	GDSI	Hari-0	Hari-7	Hari-14	Hari-21	GDSI vs Hari-0	Hari-0 vs Hari-21
Dosis Tinggi (144 mg/20 g BB)	89,0 $\pm$ 11,1 ^a	152,0 $\pm$ 19,0 ^{ab}	135,4 $\pm$ 8,4 ^a	122,0 $\pm$ 12,6 ^a	76,6 $\pm$ 11,5 ^a	<0,001	<0,001
Dosis normal (123 mg/20 g BB)	95,2 $\pm$ 10,8 ^a	172,8 $\pm$ 20,9 ^a	107,6 $\pm$ 22,6 ^{ab}	93,8 $\pm$ 16,6 ^{ab}	89,4 $\pm$ 11,5 ^a	<0,001	<0,001
Dosis rendah (103 mg/20 g BB)	89,0 $\pm$ 11,1 ^a	137,0 $\pm$ 10,4 ^b	113,0 $\pm$ 12,6 ^{ab}	103,8 $\pm$ 16,6 ^{ab}	87,6 $\pm$ 15,3 ^a	<0,001	<0,001
Kontrol + (Metformin 1,3 mg/20 g BB)	82,4 $\pm$ 7,4 ^a	134,0 $\pm$ 22,1 ^b	103,2 $\pm$ 18,7 ^b	89,4 $\pm$ 27,4 ^{ab}	85,2 $\pm$ 15,0 ^a	0,001	<0,001
Kontrol – (Na-CMC 0,5%)	80,8 $\pm$ 10,3 ^a	135,6 $\pm$ 14,7 ^b	86,0 $\pm$ 7,9 ^b	81,0 $\pm$ 12,6 ^b	101,8 $\pm$ 18,2 ^a	<0,001	<0,001

Keterangan: Data disajikan sebagai rerata $\pm$ simpangan baku (SD), $n = 5$ ekor per kelompok. Huruf superskrip berbeda pada kolom yang sama (titik waktu yang sama) menunjukkan perbedaan bermakna antar kelompok pada titik waktu tersebut; kelompok yang berbagi huruf yang sama berarti tidak berbeda signifikan ($p < 0,05$). Perbandingan antar kelompok dilakukan dengan *one-way* ANOVA pada setiap titik waktu; homogenitas varians diverifikasi menggunakan uji Levene. Bila Levene $p>0,05$, uji lanjut menggunakan Tukey HSD; sebagai analisis sensitivitas juga dihitung Welch ANOVA. Kolom p menunjukkan hasil uji t berpasangan (dua-arah) untuk perbandingan intra-kelompok (GDSI vs Hari-0; Hari-0 vs Hari-21). Nilai *p one-way* ANOVA per titik waktu: GDSI $p=0,211$; Hari-0 $p=0,012$; Hari-7 $p=0,001$; Hari-14 $p=0,018$; Hari-21 $p=0,141$.

Selama 21 hari perlakuan, seluruh kelompok menunjukkan penurunan GDP dari Hari-0 ke Hari-21 (uji t berpasangan; $p<0,001$; Tabel 3). Walaupun pada Hari-21 perbedaan antar kelompok tidak signifikan secara statistik, pola biologisnya berbeda antar kelompok. Kontrol negatif memperlihatkan penurunan awal pada Hari-7 dan Hari-14 yang kemudian meningkat kembali (*rebound*) pada Hari-21, sementara kelompok metformin dan infusa mempertahankan penurunan/menjaga stabilitas GDP hingga Hari-21. Pola *rebound* pada kontrol negatif dapat mencerminkan fluktuasi hiperglikemia pada model aloksan dosis tunggal, sedangkan stabilisasi pada kelompok terapi mengindikasikan efek mempertahankan perbaikan metabolik, bukan sekadar regresi spontan sementara.

Secara biologis, variabilitas respons pasca-aloksan dapat terjadi karena sebagian hewan masih memiliki cadangan sel β yang tersisa dan dapat mengalami pemulihan parsial fungsi pankreas seiring waktu, termasuk proses proliferasi/neoformasi sel β yang dilaporkan pada beberapa model diabetes terinduksi aloksan [30]. Selain itu, adaptasi metabolik lain seperti peningkatan penggunaan glukosa oleh jaringan perifer secara insulin-independen dan perubahan pola makan dapat berkontribusi pada penurunan awal tersebut [31]. Fenomena ini dapat memperkecil kesenjangan antar kelompok pada titik waktu akhir (Hari-21), meskipun perbaikan tersebut tidak selalu berarti pemulihan metabolik yang stabil. Dengan demikian, interpretasi pada Hari-21 perlu mempertimbangkan kemungkinan pemulihan parsial spontan pada model aloksan serta efek stabilisasi oleh terapi.

Untuk mengevaluasi efek terapi secara lebih *robust* terhadap variasi *baseline*, perubahan absolut dari Hari-0 ke Hari-21 ($\Delta = \text{Hari-0} - \text{Hari-21}$) dianalisis antar kelompok dan menunjukkan perbedaan bermakna

(*one-way* ANOVA: $F(4,20)=46,02$; $p<0,001$), dengan penurunan terbesar pada kelompok dosis tinggi dan dosis normal dibanding kontrol negatif serta metformin (Tukey; $p<0,05$). Penurunan kadar glukosa yang tidak stabil dapat disebabkan karena tidak ada intervensi farmakologis yang secara aktif memperbaiki kerusakan pankreas atau sensitivitas insulin. Hal tersebut menunjukkan bahwa penurunan kadar glukosa pada kontrol negatif lebih merefleksikan regresi alami parsial [32], sedangkan penurunan pada kelompok perlakuan infusa mengkudu dan metformin menggambarkan efek antihiperglikemik yang lebih jelas. Terdapat kecenderungan *dose-response* pada infusa (dosis tinggi $\geq$ dosis normal $>$ dosis rendah), yang mendukung rasionalisasi pemilihan rentang dosis berbasis konversi penggunaan tradisional.

Analisis antar kelompok pada tiap titik waktu menunjukkan bahwa perbedaan antar kelompok muncul pada Hari-7 (*one-way* ANOVA: $F(4,20)=6,93$; $p=0,001$) dan Hari-14 ($F(4,20)=3,82$; $p=0,018$), sementara pada Hari-21 perbedaan tidak signifikan ($F(4,20)=1,95$; $p=0,141$). Uji Levene menunjukkan homogenitas varians pada seluruh titik waktu pasca-induksi ($p=0,144-0,817$), sehingga uji lanjut menggunakan Tukey HSD. Uji Tukey mengindikasikan bahwa pada Hari-7 kelompok dosis tinggi memiliki GDP lebih tinggi dibanding kontrol negatif dan kelompok metformin ($p<0,05$), sedangkan kelompok dosis rendah dan dosis normal berada pada kisaran intermediet ($p>0,05$). Pada Hari-14, kontrol negatif lebih rendah daripada kelompok dosis tinggi ($p<0,05$), sementara kelompok lainnya tidak berbeda bermakna satu sama lain. Tidak ditemukannya perbedaan bermakna pada Hari-21 kemungkinan dipengaruhi oleh variasi antar hewan sehingga kekuatan uji berkurang [33], meskipun analisis perubahan (Δ) menunjukkan efek yang lebih konsisten antar kelompok. Sebagai analisis sensitivitas terhadap keterbatasan n kecil, Welch ANOVA juga dijalankan dan menghasilkan kesimpulan yang konsisten untuk Hari-7 ($p=0,001$), Hari-14 ($p=0,041$), dan Hari-21 ($p=0,150$). Pada Hari-0, Welch ANOVA menunjukkan hasil yang lebih konservatif ($p=0,067$), sehingga perbedaan *baseline* setelah induksi harus diinterpretasikan dengan cermat.

Untuk mendukung interpretasi ketika *p-value* tidak signifikan, besaran efek juga dievaluasi. Pada analisis *one-way* ANOVA, *effect size* antar kelompok (η^2) berturut-turut adalah 0,581 (Hari-7), 0,433 (Hari-14), dan 0,281 (Hari-21), yang mengindikasikan efek besar pada fase awal dan efek sedang pada Hari-21. Namun, untuk perbandingan langsung infusa versus metformin pada Hari-21, kekuatan uji t dua-sampel dengan $n=5$ per kelompok sangat rendah untuk mendeteksi perbedaan kecil-sedang (misalnya $d=0,3$ hanya $\sim 0,07$), sehingga ketidak-signifikan pada Hari-21 tidak dapat diinterpretasikan sebagai ekuivalensi. Diperlukan desain *equivalence/non-inferiority* dengan ukuran sampel lebih besar serta pengukuran longitudinal yang lebih ketat untuk menyimpulkan kesetaraan klinis dengan metformin.

Berdasarkan profil fitokimia infusa buah mengkudu pada Tabel 2, efek antihiperglikemik yang teramati paling relevan dengan karakteristik model alokan yang menimbulkan kerusakan sel β melalui stres oksidatif [34]. Deteksi flavonoid dan triterpenoid (bersama alkaloid dan saponin) mendukung hipotesis bahwa infusa berperan sebagai antioksidan yang dapat menekan pembentukan ROS [35], melindungi sel β *residual* [36], dan memfasilitasi pemulihan parsial fungsi pankreas [37], sehingga penurunan GDP menjadi lebih stabil pada kelompok terapi. Selain mekanisme proteksi sel β , senyawa-senyawa tersebut juga dilaporkan dapat meningkatkan sensitivitas insulin perifer, memodulasi glukoneogenesis hepatic, serta menghambat absorpsi karbohidrat [38]. Selain uji *in vivo*, pendekatan *in silico* (*molecular docking*) pada target biologis banyak digunakan untuk memprediksi interaksi metabolit sekunder bahan alam dan merumuskan hipotesis mekanistik yang terukur [39]. Dengan demikian, temuan *in vivo* pada penelitian ini lebih tepat ditafsirkan sebagai efek stabilisasi dan perbaikan kontrol glikemik berbasis mekanisme antioksidan dan metabolik, namun konfirmasi mekanistik memerlukan pengukuran biomarker tambahan.

Implikasi temuan pada model hewan ini terhadap aplikasi pada manusia perlu diinterpretasikan secara cermat. Infusa berbasis air berpotensi memiliki profil senyawa dan bioavailabilitas yang berbeda dari ekstrak organik yang lebih terkonsentrasi, sehingga ekstrapolasi dosis dan efek farmakologis tidak dapat dilakukan secara langsung. Studi lanjutan yang dibutuhkan meliputi standardisasi bahan baku dan proses infus, evaluasi farmakokinetik, penentuan dosis optimal, serta uji toksisitas sub-kronis. Hal ini penting mengingat beberapa laporan literatur menyebutkan potensi kejadian hepatotoksitas pada penggunaan buah mengkudu tertentu dalam jangka panjang [40], sehingga aspek keamanan harus dipastikan sebelum pengembangan sebagai terapi adjuvan.

Keterbatasan penelitian ini yaitu pengukuran efek antihiperglikemik masih terbatas pada glukosa darah puasa; parameter mekanistik seperti kadar insulin serum, profil lipid (kolesterol total, trigliserida), penanda stres oksidatif (misalnya MDA dan aktivitas SOD), serta penilaian histologi pankreas belum dievaluasi, sehingga mekanisme yang mendasari belum dapat dikonfirmasi secara holistik. Selain itu, perubahan berat badan hewan selama perlakuan tidak disajikan; padahal berat badan merupakan indikator

penting kondisi metabolik dan kesejahteraan hewan pada model diabetes. Ukuran sampel yang kecil (n=5/kelompok) juga membatasi kekuatan terutama untuk klaim kesetaraan terhadap metformin. Kontrol negatif menggunakan Na-CMC 0,5% dipilih untuk menyamakan pembawa dengan suspensi metformin; namun karena infusa merupakan larutan air, kontrol yang lebih ideal pada penelitian mendatang adalah akuades atau infusa plasebo (bahan *inert*) untuk meminimalkan potensi bias pembawa.

Kesimpulan

Simplisia buah mengkudu (*Morinda citrifolia* L.) yang digunakan dalam penelitian ini memenuhi persyaratan mutu Farmakope Herbal Indonesia dan menghasilkan infusa yang berdasarkan skrining fitokimia kualitatif mengandung alkaloid, saponin, triterpenoid, dan flavonoid. Pengujian selama 21 hari, dosis normal dan dosis tinggi dapat menurunkan glukosa darah puasa sekitar 48-50% dari Hari-0 (172,8 menjadi 89,4 dan 152,0 menjadi 76,6 mg/dL) serta secara numerik menghasilkan nilai Hari-21 lebih rendah dibanding kontrol negatif. Namun, perbedaan antar kelompok pada Hari-21 tidak signifikan dan kesetaraan terhadap metformin belum dapat disimpulkan, terutama karena ukuran sampel kecil (n=5/kelompok) serta luaran yang terbatas (tanpa insulin, profil lipid, penanda stres oksidatif/histologi pankreas, pemantauan berat badan, dan data toksisitas). Oleh karena itu, diperlukan studi lanjutan dengan standardisasi kandungan/marker, ukuran sampel lebih besar dengan desain *equivalence/non-inferiority*, evaluasi mekanistik serta uji toksisitas subkronis dan farmakokinetik untuk memperkuat bukti dan mendukung langkah pengembangan berikutnya menuju penggunaan pada manusia.

Conflict of Interest

Para penulis menyatakan bahwa tidak terdapat konflik kepentingan terkait dengan penulisan dan publikasi artikel ini. Para penulis tidak memiliki hubungan pribadi, finansial, maupun institusional yang dapat dianggap memengaruhi secara tidak semestinya penyajian ataupun interpretasi hasil penelitian yang dilaporkan.

Ucapan Terima Kasih

Para penulis menyampaikan terima kasih kepada staf akademik dan teknisi Laboratorium Farmasi, Fakultas Ilmu Kesehatan, Universitas Singaperbangsa Karawang atas bantuan teknis dan dukungan selama pelaksanaan penelitian.

Referensi

- [1] Sholih MG, Mulki MA, Utami MR. Evaluation of the Antidiabetic Efficacy of Indigenous Indonesian Ethnomedicinal Herbal Infusions in a Streptozotocin-induced Diabetic Mouse Model. *Tropical Journal of Natural Product Research* 2025;9:4155–61. <https://doi.org/10.26538/TJNPR/V9I9.12>.
- [2] Lovic D, Piperidou A, Zografou I, Grassos H, Pittaras A, Manolis A. The Growing Epidemic of Diabetes Mellitus. *Curr Vasc Pharmacol* 2020;18:104–9. <https://doi.org/10.2174/157016117666190405165911>.
- [3] Mierza V, Fitri K, Debora C, Hamidah S, Indratno A, Ambarati T. Article Review: Study of the Effectiveness of Eucalyptus Globulus Plants in Preventing Comorbid Diseases of COVID-19. *Journal of Pharmaceutical and Sciences* 2023;6:470–8. <https://doi.org/10.36490/Journal-JPS.Com.V6I2.105>.
- [4] Garg SK, Rodriguez E, Shah VN, Hirsch IB. New Medications for the Treatment of Diabetes. *Diabetes Technol Ther* 2022;24:S190–208. <https://doi.org/10.1089/DIA.2022.2513>.
- [5] Rodríguez IA, Serafini M, Alves IA, Lang KL, Silva FRMB, Aragón DM. Natural Products as Outstanding Alternatives in Diabetes Mellitus: A Patent Review. *Pharmaceutics* 2022;15:85–85. <https://doi.org/10.3390/PHARMACEUTICS15010085>.
- [6] Mulki MA, Astika E, Sarie AD, Rahma AA, Azizi FAM, Jannah KDS. Comparison of Effectiveness and Safety of Fluticasone and Amoxicillin in Managing Acute Sinusitis in Children: A Mini Systematic Review. *Journal of Pharmaceutical and Sciences* 2023;6:772–9. <https://doi.org/10.36490/Journal-Jps.Com.V6I2.131>.
- [7] Kumar D, Keshav K, Mehra N, Ojha A, Kishan K. Herbal Medicine: Current Trends and Future Prospects. *Int J Pharm Sci Rev Res* 2024;84. <https://doi.org/10.47583/IJPSRR.2024.V84I01.019>.

- [8] Hartanti D, Budipramana K. Traditional antidiabetic plants from Indonesia. *Ethnobotany Research and Applications* 2020;19:1–24. <https://doi.org/10.32859/ERA.19.34.1-24>.
- [9] Badan Pengawas Obat dan Makanan RI. *Formularium Ramuan Etnomedisin Obat Asli Indonesia*. vol. 3. Jakarta: Badan Pengawas Obat dan Makanan RI; 2013.
- [10] Zhou S, Huang G. The chemical composition and pharmacological activities of *Morinda citrifolia*. *Appl Biol Chem* 2024;67. <https://doi.org/10.1186/S13765-024-00960-0>.
- [11] Arjita IPD, Saputra IPBA, Sukmana DJ. Noni (*Morinda Citrifolia*) Ethanol Extract Lowered Blood Glucose Levels, Increased Glutathione Peroxidase Activity, And Decreased Malondialdehyde in White Rats Model of Diabetes. *JPPIPA (Jurnal Penelitian Pendidikan IPA)* 2023;9:10698–704. <https://doi.org/10.29303/JPPIPA.V9I12.6076>.
- [12] Arya P, Vaidya D, Kaushal M, Devi S, Gupta A, Chand S. Effects of different solvents on phytochemical constituents, in-vitro antimicrobial activity, and volatile components of *Boehmeria rugulosa* Wedd. wood extract. *Sci Rep* 2025;15:29135. <https://doi.org/10.1038/s41598-025-14506-x>.
- [13] Edo GI, Obasohan P, Makia RS, Abiola O T, Umelo EC, Jikah AN, et al. The use of quality control parameters in the evaluation of herbal drugs. A review. *Discover Medicine* 2024 1:1 2024;1:168-. <https://doi.org/10.1007/S44337-024-00177-6>.
- [14] Haura IS, Mulki MA. Article Review: Characterization and Anti-Cancer Activity Test of Gold Nanoparicles (AuNPs) and Silver Nanoparicles (AgNPs) with Tumeric (*Curcuma spp.*) Extract as Bioreductor. *Journal of Pharmaceutical and Sciences* 2025;2025:2835–41. <https://doi.org/10.36490/Journal-Jps.Com.V8I4.678>.
- [15] Muthoni D M. Phytochemicals in Herbal Remedies for Diabetes: Therapeutic Promise or Toxicological Risk? *Research Output Journal of Public Health and Medicine* 2025;5:102–6. <https://doi.org/10.59298/ROJPHM/2025/53102106>.
- [16] Chen J, Li R, Knapp S, Zhu G, Whitener RL, Leiter EH, et al. Intergenomic and epistatic interactions control free radical mediated pancreatic β -cell damage. *Front Genet* 2022;13. <https://doi.org/10.3389/FGENE.2022.994501>.
- [17] Khan B, Ullah A, Khan MA, Amin A, Iqbal M, Khan S, et al. Anti-hyperglycemic and anti-hyperlipidemic effects of a methanolic extract of *Debregeasia salicifolia* in Alloxan-induced diabetic albino mice. *Brazilian Journal of Biology* 2024;84. <https://doi.org/10.1590/1519-6984.251046>.
- [18] Anastasiou IA, Eleftheriadou I, Tentolouris A, Koliaki C, Kosta OA, Tentolouris N. The Effect of Oxidative Stress and Antioxidant Therapies on Pancreatic β -cell Dysfunction: Results from in Vitro and in Vivo Studies. *Curr Med Chem* 2020;28:1328–46. <https://doi.org/10.2174/0929867327666200526135642>.
- [19] Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. *Farmakope Herbal Indonesia*. 2nd ed. Jakarta: Kementerian Kesehatan RI; 2017.
- [20] Dubey VK, Madan S, Rajput SK, Singh AT, Jaggi M, Mittal AK. Single and repeated dose (28 days) intravenous toxicity assessment of bartogenic acid (an active pentacyclic triterpenoid) isolated from *Barringtonia racemosa* (L.) fruits in mice. *Curr Res Toxicol* 2022;3:100057. <https://doi.org/10.1016/J.CRTOX.2021.10.004>.
- [21] Walker MK, Boberg JR, Walsh MT, Wolf V, Trujillo A, Duke MS, et al. A less stressful alternative to oral gavage for pharmacological and toxicological studies in mice. *Toxicol Appl Pharmacol* 2012;260:65–9. <https://doi.org/10.1016/J.TAAP.2012.01.025>.
- [22] Sani UM. Phytochemical screening and antidiabetic effect of extracts of the seeds of *Citrullus lanatus* in alloxan-induced diabetic albino mice. *J Appl Pharm Sci* 2015;5:51–4. <https://doi.org/10.7324/JAPS.2015.50309>.
- [23] Shehadeh MB, Suaifan GARY, Abu-Odeh AM, Shehadeh MB, Suaifan GARY, Abu-Odeh AM. Plants Secondary Metabolites as Blood Glucose-Lowering Molecules. *Molecules* 2021, Vol 26, 2021;26. <https://doi.org/10.3390/MOLECULES26144333>.
- [24] Zhou Y, Xu B. New insights into anti-diabetes effects and molecular mechanisms of dietary saponins. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2022;63:1–26. <https://doi.org/10.1080/10408398.2022.2101425>.
- [25] Song TJ, Park CH, In KR, Kim JB, Kim JH, Kim M, et al. Antidiabetic effects of betulinic acid mediated by the activation of the AMP-activated protein kinase pathway. *PLoS One* 2021;16. <https://doi.org/10.1371/Journal.Pone.0249109>.
- [26] Trivedi R. The Role of Flavonoids in Mitigating Oxidative Stress: Mechanisms, Applications and Therapeutic Potential. *Asian J Pharm* 2025;19. <https://doi.org/10.22377/AJP.V19I01.6072>.
- [27] Elzwi S. Effect of Curcumin on Alloxan Induced Diabetes Mellitus in Mice. *Adv Pharmacol Clin Trials* 2024;9:1–5. <https://doi.org/10.23880/APCT-16000232>.
- [28] Vela-Guajardo JE, Garza-González S, García N. Glucolipotoxicity-induced Oxidative Stress is Related to Mitochondrial Dysfunction and Apoptosis of Pancreatic β -cell. *Curr Diabetes Rev* 2020;17:7–17. <https://doi.org/10.2174/1573399816666201103142102>.
- [29] Rosdah AA, Natasha A, Fertilita S, Usman D. Temporal changes in blood glucose levels and organ histopathology in alloxan-induced diabetic rats. *MEDISAINS: Jurnal Ilmiah Ilmu-Ilmu Kesehatan* 2025;23:94–9. <https://doi.org/10.30595/MEDISAINS.V23I2.27022>.
- [30] Song I, Patel O, Himpe E, Muller CJF, Bouwens L. Beta Cell Mass Restoration in Alloxan-Diabetic Mice Treated with EGF and Gastrin. *PLoS One* 2015;10:e0140148. <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0140148>.

- [31] Blanco CL, McGill-Vargas LL, Gastaldelli A, Seidner SR, McCurnin DC, Leland MM, et al. Peripheral Insulin Resistance and Impaired Insulin Signaling Contribute to Abnormal Glucose Metabolism in Preterm Baboons. *Endocrinology* 2015;156:813–23. <https://doi.org/10.1210/EN.2014-1757>.
- [32] Yamasaki N, Tamura Y, Kaga H, Sato M, Kiya M, Kadowaki S, et al. A decrease in plasma glucose levels is required for increased endogenous glucose production with a single administration of a sodium-glucose co-transporter-2 inhibitor tofogliflozin. *Diabetes Obes Metab* 2021;23:1092–100. <https://doi.org/10.1111/Dom.14312>;Ctype:String:Journal.
- [33] Voelkl B, Würbel H. Heterogeneity of animal experiments and how to deal with it. *Lab Anim* 2024;58:493–7. <https://doi.org/10.1177/00236772241260173>.
- [34] Jaiyesimi KF, Agunbiade OS, Ajiboye BO, Afolabi OB. Polyphenolic-rich extracts of *Andrographis paniculata* mitigate hyperglycemia via attenuating β -cell dysfunction, pro-inflammatory cytokines and oxidative stress in alloxan-induced diabetic Wistar albino rat. *J Diabetes Metab Disord* 2020;19:1543–56. <https://doi.org/10.1007/S40200-020-00690-2>.
- [35] Mulki MA, Pratama R. Literature Review: Senyawa Bioaktif dan Efek Farmakologis Secara Molekuler dari Propolis. *Journal of Pharmacopolium* 2022;5:326–35. <https://doi.org/10.36465/JOP.V5I3.1094>.
- [36] Shehadeh MB, Suaifan GARY, Abu-Odeh AM. Plants Secondary Metabolites as Blood Glucose-Lowering Molecules. *Molecules* 2021;26. <https://doi.org/10.3390/Molecules26144333>.
- [37] Wei TF, Zhao L, Huang P, Hu FL, Jiao JY, Xiang KL, et al. Qing-Yi Decoction in the Treatment of Acute Pancreatitis: An Integrated Approach Based on Chemical Profile, Network Pharmacology, Molecular Docking and Experimental Evaluation. *Front Pharmacol* 2021;12:590994. <https://doi.org/10.3389/FPHAR.2021.590994>.
- [38] Agnes K. Exploring the Nutritional Benefits of Medicinal Plants in Diabetes Management. *IAA Journal of Biological Sciences* 2025;13:29–36. <https://doi.org/10.59298/IAAJB/2025/1312936>.
- [39] Sanjaya VL, Mulki MA. Studi In Silico Prediksi Potensi Senyawa Bahan Alam sebagai Anti-Inflamasi dalam Menghambat COX-2. *Jurnal Sehat Mandiri* 2024;19:228–37. <https://doi.org/10.33761/JSM.V19I2.1712>.
- [40] Mrzljak A, Kosuta I, Skrtic A, Filipec Kanizaj T, Vrhovac R. Drug-Induced Liver Injury Associated with Noni (*Morinda citrifolia*) Juice and Phenobarbital. *Case Rep Gastroenterol* 2013;7:19–24. <https://doi.org/10.1159/000343651>.