

Literature Review

Potensi Tanaman Matoa (*Pometia pinnata*) sebagai Alternatif Alami Antidiabetes Mellitus

Ni Luh Desy Arianti^{1*}, Ketut Widnyani Astuti¹

¹ Program Studi Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Udayana
Indonesia

* Penulis Korespondensi: niluhdesyarianti@gmail.com

ABSTRAK: Diabetes mellitus dikenal sebagai “*silent killer*” dan merupakan masalah kesehatan masyarakat global dengan peningkatan prevalensi yang tinggi. Jika tidak ditangani dengan baik, diabetes dapat mengakibatkan berbagai komplikasi akut hingga kronis dan bahkan dapat berujung pada kematian. Salah satu tanaman yang dilaporkan memiliki aktivitas antidiabetes adalah matoa (*Pometia pinnata*). Penulisan artikel ini bertujuan untuk mengetahui potensi tanaman matoa dalam aktivitasnya sebagai antidiabetes beserta kandungan senyawa yang berperan dalam efek tersebut. Metode yang digunakan berupa penelusuran literatur melalui *database* ilmiah *Google Scholar*, *Science Direct*, dan *ResearchGate*. Artikel yang diperoleh diseleksi berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi sehingga diperoleh sebanyak 11 artikel untuk ditinjau. Analisis secara *in vitro* menunjukkan bahwa ekstrak matoa dapat menghambat penyerapan glukosa melalui aktivitas inhibisi enzim pencernaan karbohidrat seperti enzim α -glukosidase dan α -amilase. Sementara itu, berdasarkan hasil analisis secara *in vivo* menunjukkan bahwa pemberian ekstrak matoa pada model hewan uji diabetes terbukti secara efektif menurunkan kadar glukosa darah, menurunkan HbA1c, meregenerasi sel β pankreas, menunjukkan peningkatan kadar insulin plasma, serta meningkatkan aktivitas enzim antioksidan dengan efektivitas yang sebanding dengan penggunaan obat glibenklamid. Tanaman matoa menunjukkan potensi besar sebagai antidiabetes. Aktivitas tersebut diduga tidak terlepas dari kontribusi senyawa flavonoid, alkaloid, glikosida, saponin, dan polifenol. Oleh karena itu, tanaman matoa dapat dikembangkan sebagai terapi alternatif atau komplementer yang dapat mendukung pengelolaan diabetes mellitus secara alami.

KATA KUNCI: Antidiabetes, Antihiperglikemia, Matoa, *Pometia pinnata*

1. PENDAHULUAN

Diabetes melitus (DM) merupakan suatu kelainan metabolik heterogen kronik yang disebabkan oleh gangguan metabolisme dengan tanda klinis berupa peningkatan kadar gula darah melebihi batas normal (Bahri *et al.*, 2023). Selama perkembangan penyakit tersebut, sel-sel tubuh tidak dapat memetabolisme gula dengan baik karena aksi insulin yang kurang pada jaringan target yang diakibatkan oleh ketidakpekaan atau kekurangan insulin (hormon peptida yang mengatur glukosa darah). Ketika insulin yang diproduksi oleh pankreas tidak mencukupi atau insulin yang dihasilkan tersebut tidak dapat digunakan oleh tubuh, maka kemampuan insulin untuk memetabolisme gula akan terganggu sehingga hal ini memicu tubuh untuk memecah lemak, protein, dan glikogennya sendiri untuk menghasilkan gula yang menyebabkan adanya kadar gula tinggi dalam darah dengan produk sampingan berlebih yang disebut keton yang diproduksi oleh hati (Salehi *et al.*, 2019).

Diabetes melitus terdiri atas dua jenis utama diantaranya diabetes melitus tipe 1 (DMT1) dan diabetes melitus tipe 2 (DMT2). DMT1 terjadi akibat penyakit autoimun sehingga berujung pada kerusakan sel β pankreas yang bertanggung jawab untuk menghasilkan insulin. Kondisi

tersebut biasanya mengakibatkan rendahnya atau tidak adanya insulin sama sekali sehingga menyebabkan terjadinya hiperglikemia (Asante & Wiafe, 2023). Pasien DMT1 rentan terhadap ketoasidosis dan memerlukan pemberian insulin setiap hari untuk mengendalikan glukosa dalam darahnya. Sedangkan DMT2 disebabkan oleh resistensi insulin, dimana insulin yang diproduksi tidak digunakan oleh tubuh sebaik yang seharusnya. Akibatnya, konsentrasi glukosa darah menjadi tinggi. Sebagian besar penderita diabetes adalah DMT2 (90%) dan biasanya hampir seluruhnya menyerang populasi dewasa, tetapi saat ini menjadi lebih umum terjadi pada anak-anak (Salehi *et al.*, 2019).

Menurut World Health Organization (WHO), sekitar setengah miliar orang hidup dengan gangguan diabetes secara global. Selama tiga dekade terakhir, telah diamati bahwa prevalensi diabetes melitus telah meningkat secara bertahap dan peningkatan tersebut terjadi lebih cepat di negara-negara yang memiliki penghasilan rendah hingga menengah dibandingkan dengan negara-negara yang memiliki penghasilan tinggi. Menariknya, WHO juga memproyeksikan bahwa prevalensi diabetes akan mencapai 578 juta orang dewasa pada tahun 2030 dan meningkat menjadi 700 juta orang dewasa pada tahun 2045 (Yedjou *et al.*, 2023). Peningkatan prevalensi diabetes ini sejalan dengan meningkatnya faktor risiko seperti obesitas atau berat badan yang berlebih. Jika tidak diobati atau dikontrol dengan benar, diabetes dapat menyebabkan komplikasi akut hingga kronis. Komplikasi DM akut meliputi ketoasidosis diabetik dan kondisi hiperosmolar nonketotik, sedangkan komplikasi kronik meliputi beberapa komplikasi mikrovaskular (nefropati, neuropati, dan retinopati), makrovaskular (*stroke*, infark miokard, penyakit pembuluh darah perifer), dan nonvaskular (disfungsi seksual, komplikasi kulit) yang tentunya jika tidak ditangani dapat menyebabkan kematian (Asante & Wiafe, 2023).

Strategi pengobatan untuk DM telah meningkat dan digunakan selama beberapa dekade terakhir. Meskipun terdapat kemajuan dalam penggunaan obat hipoglikemik sintesis oral dengan insulin, yang merupakan metode utama untuk mengelola diabetes, hasil pengobatan diabetes masih jauh dari sempurna. Beberapa kerugian dilaporkan terkait penggunaan agen hipoglikemik oral tersebut, termasuk resistensi obat (pengurangan efisiensi), efek samping yang merugikan (seperti masalah hati dan ginjal, serta koma hipoglikemia), bahkan toksisitas (Salehi *et al.*, 2019; Salim *et al.*, 2017). Adanya beberapa keterbatasan terkait dengan pengobatan sintetis yang ada, maka pencarian obat antidiabetik dari sumber alami terus berlanjut. WHO telah merekomendasikan penggunaan tanaman obat untuk pengobatan penyakit. Setidaknya, empat miliar orang yang tinggal di negara berkembang menggunakan tanaman obat untuk pengobatan penyakit metabolik seperti DM. Kemudahan ketersediaan, biaya rendah, dan efek samping yang sedikit membuat sediaan berbasis tumbuhan menjadi pemain kunci dari semua terapi yang tersedia (Zanzabil *et al.*, 2023).

Matoa (*Pometia pinnata*) merupakan tanaman yang sangat terkenal di belahan bumi tropis seperti negara-negara Asia Tenggara dan tersebar luas terutama di Indonesia. Beberapa bagian tanaman matoa seperti biji, daun, dan kulit batang telah diteliti menunjukkan adanya berbagai metabolit sekunder seperti flavonoid, alkaloid, fenolik, tanin, saponin, steroid, dan triterpenoid (Tandi *et al.*, 2022; Hasan dkk., 2023; Prihanti *et al.*, 2020). Beberapa riset awal menunjukkan bahwa ekstrak tanaman matoa dapat memiliki aktivitas antidiabetes melalui mekanisme yang beragam. Penelitian terdahulu oleh Wahyuni *et al.* (2023) telah membuktikan adanya penurunan kadar gula darah hewan coba tikus putih model diabetes yang diberi ekstrak daun matoa dan meningkatkan kadar insulin plasma. Senyawa antioksidan, seperti flavonoid

berperan menetralkan radikal bebas, sekaligus menjaga sel-sel tubuh terutama sel β pankreas dari kerusakan. Senyawa antioksidan akan menstimulasi sel β pankreas untuk menghasilkan insulin, yang kemudian dapat membantu mengatur kadar gula darah (Hasan dkk., 2023). Kajian sistematis ini bertujuan untuk mengumpulkan bukti-bukti ilmiah mengenai aktivitas antidiabetes tumbuhan matoa beserta kandungan kimia yang berperan sehingga dapat menjadi potensi yang menjanjikan sebagai kandidat agen antidiabetik alami (Styani *et al.*, 2021).

2. METODE

2.1. Pencarian Literatur

Tinjauan sistematis ini didasarkan pada pedoman *Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analyses* (PRISMA) sebagai dasar untuk pendekatan penelusuran. Pencarian literatur dalam tinjauan sistematis ini bertujuan untuk menemukan artikel yang relevan tentang potensi tanaman matoa sebagai agen antidiabetes. Pencarian literatur dilakukan secara komprehensif pada tiga basis data elektronik yaitu *Google Scholar*, *Research Gate*, dan *ScienceDirect*. Operator *Boolean* digunakan untuk melakukan pencarian literatur dengan kombinasi kata kunci ("*Pometia pinnata*" OR "matoa") AND ("Diabetes mellitus" OR "DM" OR "antidiabetic").

2.2. Kriteria Inklusi dan Eksklusi

Kriteria inklusi yang diterapkan pada kajian sistematis ini meliputi penelitian eksperimental baik *in vivo* maupun *in vitro* yang dipublikasi pada rentang waktu 5 tahun terakhir (2019-2024). Artikel yang dipilih dapat menggunakan bahasa Indonesia atau Inggris dan harus mengevaluasi potensi antidiabetes *Pometia pinnata* beserta komponen kimia yang terlibat. Sedangkan kriteria eksklusi dari tinjauan ini yaitu artikel yang tidak sesuai dengan kata kunci; menggunakan selain bahasa Indonesia dan Inggris; serta artikel dalam bentuk tinjauan literatur, tesis, maupun disertasi.

2.3. Seleksi Literatur

Teks lengkap dari artikel yang diterbitkan dan relevan dengan topik kemudian ditinjau. Artikel-artikel yang dipilih untuk dimasukkan ke dalam tinjauan sistematis disusun menggunakan Mendeley, yakni sebuah *reference manager*.

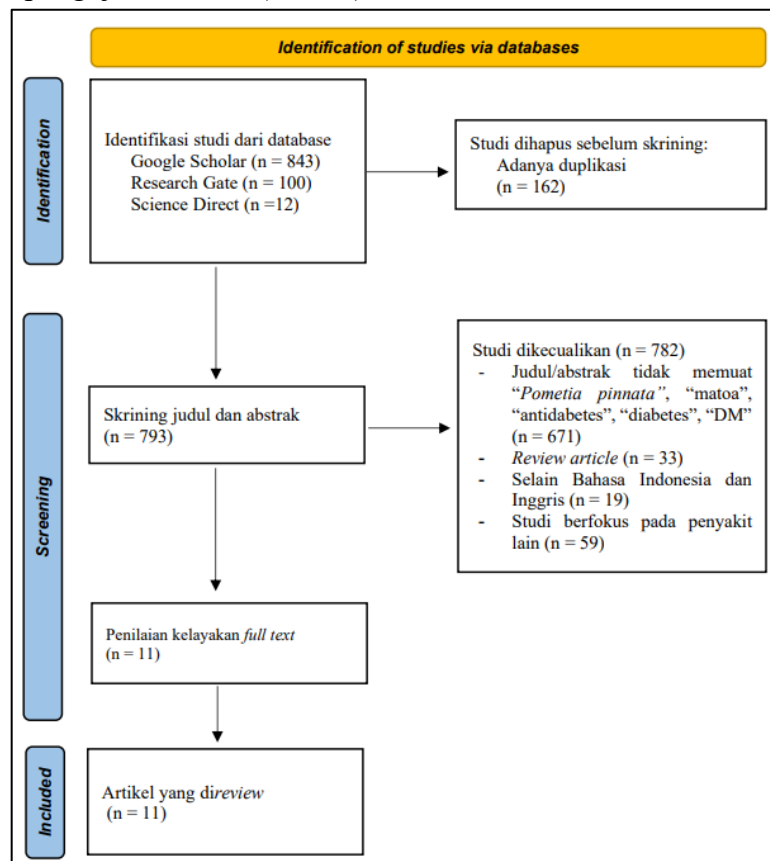
2.4. Ekstraksi dan Manajemen Data

Artikel-artikel yang telah melewati proses skrining sehingga telah memenuhi persyaratan inklusi selanjutnya ditelaah untuk dikumpulkan data-datanya mengenai bagian tanaman yang digunakan, pelarut ekstraksi, kandungan senyawa kimia, dosis, dan hasil aktivitas antidiabetes tanaman matoa.

3. HASIL DAN PEMBAHASAN

Sebanyak 955 artikel ditemukan sebagai hasil dari pencarian literatur yang berasal dari tiga sumber *database*. Setelah deteksi duplikasi, sebanyak 162 artikel dihapus. Hasil skrining judul dan abstrak telah mengecualikan sebanyak 786 artikel dengan alasan diantaranya judul atau abstrak tidak memuat kata kunci yang telah ditetapkan, studi berupa tinjauan literatur, menggunakan bahasa selain Indonesia dan Inggris, serta studi tersebut tidak berfokus pada

tanaman matoa sebagai antidiabetes, sehingga terdapat 11 artikel yang akan dibahas secara mendalam dalam ulasan ini. Gambar 1 menunjukkan diagram alur yang merangkum proses identifikasi, skrining, serta alasan pengecualian artikel. Ekstraksi data dilakukan berdasarkan pemilihan artikel yang telah lengkap dan relevan. Ditemukan 3 artikel studi *in vitro* (tabel 1) dan 8 artikel dengan pengujian *in vivo* (tabel 2).



Gambar 1. Diagram Alur Penelusuran Literatur (Page *et al.*, 2021)

3.1. Kandungan Senyawa Kimia Tanaman Matoa yang Memiliki Efek Antidiabetes

Tanaman obat yang banyak digunakan pengelolaan berbagai gangguan kesehatan merupakan sumber bioreservoir terkaya dari berbagai fitokimia. Khasiat obat dari tanaman ditentukan oleh konstituen fitokimia (Shaikh & Patil, 2020). Salah satu pendekatan yakni skrining fitokimia baik secara kualitatif, semi kuantitatif maupun kuantitatif bertujuan untuk mengidentifikasi kelompok konstituen kimia yang terdapat dalam tanaman yang paling dominan, juga membantu dalam mencari agen bioaktif yang dapat digunakan dalam sintesis obat yang bermanfaat (Rahmayani dkk., 2023). Senyawa fitokimia dapat dipisahkan dari bahan tanaman dengan berbagai teknik ekstraksi. Pemilihan berbagai jenis pelarut seperti air, etanol, metanol, heksana, kloroform, etil asetat, dan lain-lain dapat mempengaruhi komponen kimia yang terekstrak (Shaikh & Patil, 2020).

Merujuk pada hasil temuan pencarian literatur yang ditampilkan pada tabel 1 dan tabel 2, terdapat berbagai macam kandungan metabolit aktif di dalam tanaman matoa yang diidentifikasi melalui skrining kualitatif. Penelitian telah menunjukkan adanya kandungan senyawa flavonoid, alkaloid, tanin, polifenol, saponin, dan steroid dalam daun matoa melalui uji skrining fitokimia (Wulandari dkk., 2021; Niam *et al.*, 2024; Tandi dkk., 2022). Kulit batang matoa teridentifikasi mengandung senyawa polifenol dan flavonoid (Prihanti *et al.*, 2020). Pada

bagian biji dari buah matoa terdapat kandungan senyawa alkaloid dan flavonoid (Hasan dkk., 2023). Senyawa kimia yang teridentifikasi pada daging buah dan kulit buah matoa diantaranya alkaloid, terpenoid, saponin, fenol, dan terpenoid (Rochaeni *et al.*, 2021; Styani *et al.*, 2021).

Akibat sifatnya yang sangat bermanfaat bagi kesehatan, senyawa fenolik dan flavonoid dianggap menjadi kelas fitokimia yang paling penting dan paling banyak terkandung dalam tanaman matoa. Kandungan total dari senyawa flavonoid dan fenolik yang terdapat dalam ekstrak daun matoa dapat ditetapkan dengan kromatografi cair spektrofotometri massa. Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Putri *et al.* (2024), total kandungan fenolik ekstrak etanol matoa adalah $35,689 \pm 0,726$ mg GAE/g ekstrak. Sedangkan jumlah kandungan flavonoid ekstrak etanol matoa adalah $1,384 \pm 0,012$ mg QE/g ekstrak. Terdapat 12 senyawa yang dapat diidentifikasi dalam ekstrak etanol sampel daun matoa. Senyawa fenolik diidentifikasi sebagai vanilin, p-hidroksibenzaldehida, p-kumaroil asam glikolat, asam siringat, asam galat, fenol, dan asam vanilat. Senyawa flavonoid diidentifikasi sebagai epigallocatechin dan apigenin-7-O-diglukuronida. Senyawa organik diidentifikasi sebagai asam jasmonat dan senyawa aromatik diidentifikasi sebagai benzena.

3.2. Studi *In Vitro* Aktivitas Antidiabetes Tanaman Matoa

Beberapa studi *in vitro* mengenai efek antidiabetes tanaman matoa (tabel 1) menunjukkan bahwa matoa memiliki kemampuan dalam menghambat penyerapan glukosa melalui aktivitas inhibisi enzim pencernaan karbohidrat seperti enzim α -amilase dan α -glukosidase, serta menunjukkan aktivitas antioksidan. Pencernaan karbohidrat telah dilaporkan berhubungan dengan peningkatan glukosa darah postprandial. Salah satu strategi untuk mengurangi hiperglikemia postprandial adalah dengan membatasi aktivitas enzim pencernaan karbohidrat di saluran usus (Izol & Yapici, 2023). α -amilase merupakan enzim kunci yang mendegradasi substrat polimer menjadi oligomer yang lebih pendek dengan mengkatalis hidrolisis ikatan α -1,4-glukan yang terdapat dalam pati, maltodekstrin, dan karbohidrat terkait lainnya. Sedangkan enzim α -glukosidase berpartisipasi dalam metabolisme karbohidrat tubuh dan memotong glukosa dari ujung non-pereduksi polisakarida dengan menghidrolisis ikatan α -1,4-glikosidik. Pati makanan dan juga karbohidrat sejenis akan dicerna oleh enzim α -amilase menjadi sejumlah besar maltosa, yang kemudian akan diuraikan oleh enzim α -glukosidase menjadi glukosa sehingga usus manusia dapat menyerapnya. Oleh karena itu, kontrol ketat glukosa darah postprandial dengan menghambat α -amilase dan α -glukosidase penting untuk pencegahan serta pengobatan pasien diabetes (Gong *et al.*, 2020).

Inhibitor α -amilase dapat bertindak sebagai penghambat karbohidrat, membatasi pencernaan dan penyerapan karbohidrat dalam gastrointestinal. Untuk menentukan penghambatan α -amilase, metode yang banyak digunakan adalah uji asam dinitrosalisilat (DNSA), yang tidak selektif untuk pengurangan ujung oligosakarida yang terbentuk selama hidrolisis. Sedangkan α -glukosidase memblokir aktivitas enzim dengan menempati situs α -glukosidase dan mengikat gula secara reversibel. Hal ini mengakibatkan penurunan pemecahan polisakarida, penundaan penyerapan karbohidrat di usus, dan mencapai kondisi hipoglikemik. Untuk α -glukosidase, probe molekuler kromogenik sintesis seperti p-nitrofenil-glukosida (pNPG) banyak digunakan dalam pengujian karena kemudahan pengukurannya (Etsassala *et al.*, 2020).

Tabel 1. Studi *In Vitro* Aktivitas Antidiabetes Tanaman Matoa

Bagian	Pelarut Ekstraksi	Senyawa Kimia	Dosis	Hasil	Referensi
Daging buah	n-Heksana	Alkaloid dan terpenoid	10, 25, 50, 100 $\mu\text{g/mL}$	Menghambat enzim α -glukosidase hingga 19,76% dengan nilai IC_{50} sebesar $207,32 \pm 1,97 \mu\text{g/mL}$	Rochaeni <i>et al.</i> , 2021
	Etil asetat	Saponin	10, 25, 50, 100 $\mu\text{g/mL}$	Menghambat enzim α -glukosidase hingga 36,74% dengan nilai IC_{50} sebesar $159,74 \pm 0,65 \mu\text{g/mL}$	
	Metanol	Tanin, fenol, terpenoid	10, 25, 50, 100 $\mu\text{g/mL}$	Menghambat enzim α -glukosidase hingga 12,68% dengan nilai IC_{50} sebesar $341,93 \pm 5,02 \mu\text{g/mL}$	
Kulit buah	n-Heksana	Tanin, fenol, terpenoid, saponin	10, 25, 50, 100 $\mu\text{g/mL}$	Menghambat enzim α -glukosidase hingga 53,11% dengan rata-rata IC_{50} sebesar $101 \pm 3 \mu\text{g/mL}$	Styani <i>et al.</i> , 2021
	Etil asetat	Flavonoid, tanin, fenol	10, 25, 50, 100 $\mu\text{g/mL}$	Menghambat enzim α -glukosidase hingga 73% dengan rata-rata IC_{50} sebesar $57 \pm 3 \mu\text{g/mL}$	
	Metanol	Flavonoid, tanin, fenol, saponin	10, 25, 50, 100 $\mu\text{g/mL}$	Menghambat enzim α -glukosidase hingga 46,16% dengan rata-rata IC_{50} sebesar $116 \pm 4 \mu\text{g/mL}$	
Daun	Metanol	Tanin, polifenol, alkaloid, flavonoid, terpenoid	400-1100 $\mu\text{g/mL}$	Menghambat enzim α -amilase (IC_{50} $91,037 \pm 0,750 \mu\text{g/mL}$) dan menunjukkan aktivitas antioksidan (IC_{50} $6,46 \pm 0,015 \mu\text{g/mL}$)	Wulandari dkk., 2021
	Etanol	Tanin, polifenol, alkaloid, flavonoid, terpenoid	500-1200 $\mu\text{g/mL}$	Menghambat enzim α -amilase (IC_{50} $105,166 \pm 2,423 \mu\text{g/mL}$) dan menunjukkan aktivitas antioksidan (IC_{50} $8,662 \pm 0,066 \mu\text{g/mL}$)	
	Etil asetat	Tanin, polifenol, flavonoid, terpenoid	4000-11000 $\mu\text{g/mL}$	Menghambat enzim α -amilase (IC_{50} $785,436 \pm 11,740 \mu\text{g/mL}$) dan menunjukkan aktivitas	

Bagian	Pelarut Ekstraksi	Senyawa Kimia	Dosis	Hasil	Referensi
				antioksidan (IC_{50} 170,637 \pm 4,441 μ g/mL)	

Pada penelitian terkait efek antidiabetes dari ekstrak daging buah matoa dengan metode penghambatan α -glukosidase, ekstrak etil asetat menunjukkan persentase penghambatan tertinggi dan nilai IC_{50} terkecil, diikuti oleh ekstrak heksana dan metanol. Persentase penghambatan maksimum adalah $36,74 \pm 0,07$ untuk konsentrasi 100 μ g/mL. Nilai minimum IC_{50} diamati pada $159,74 \pm 0,65$ μ g/mL dibandingkan dengan kelompok kontrol $6,04 \pm 0,14$ μ g/mL. Nilai IC_{50} berbanding terbalik dengan aktivitas antidiabetiknya. Saat nilai IC_{50} semakin kecil, maka aktivitas antidiabetiknya akan semakin kuat. Hal ini juga menunjukkan bahwa efisiensi penggunaan etil asetat lebih baik dibandingkan pelarut lainnya. Jika dikaitkan dengan hasil skrining fitokimia etil asetat (tabel 1), telah diketahui bahwa pelarut etil asetat dapat mengekstraksi senyawa saponin. Saponin mencegah enzim α -glukosidase di usus untuk mengubah karbohidrat menjadi glukosa dengan menghambat aktivitasnya. Enzim α -glukosidase menghambat penyerapan glukosa di usus sehingga bertindak sebagai agen antihiperqlikemik (Rochaeni *et al.*, 2021).

Hasil uji nilai aktivitas antidiabetik dari ekstrak kulit buah matoa menggunakan n-heksana, etil asetat, dan metanol menunjukkan IC_{50} masing-masing (101 ± 3) μ g/mL, (57 ± 3) μ g/mL, dan (116 ± 4) μ g/mL. Nilai aktivitas antidiabetik ekstrak kulit buah matoa menggunakan n-heksana, etil asetat, dan metanol semakin meningkat dengan meningkatnya konsentrasi. Aktivitas antidiabetik tertinggi terdapat pada ekstrak etil asetat, namun aktivitasnya masih lebih besar dibandingkan dengan kuersetin. Kuersetin merupakan senyawa yang biasanya digunakan sebagai standar dalam pengujian antidiabetik karena menunjukkan kemampuan yang tinggi dalam menghambat enzim α -glukosidase. Ekstrak etil asetat kulit buah matoa juga menunjukkan persentase penghambatan hingga 73% pada konsentrasi tertinggi. Hasil tersebut tidak berbeda signifikan dengan nilai %penghambatan dari kuersetin yaitu 78% pada konsentrasi yang sama. Aktivitas antidiabetes dari kulit buah matoa ini diduga akibat adanya kontribusi dari senyawa flavonoid, tanin, dan fenol (Styani *et al.*, 2021).

Penghambatan enzim α -amilase ditunjukkan pada penelitian oleh Wulandari dkk. (2021) yang menggunakan ekstrak daun matoa. Besarnya kemampuan antidiabetes ditunjukkan dari nilai IC_{50} masing-masing ekstrak (tabel 1). Adanya perbedaan nilai IC_{50} dari ekstrak metanol, etanol, dan etil asetat disebabkan oleh adanya perbedaan kandungan senyawa yang bertanggung jawab dalam memberikan aksi antidiabetes yang ditunjukkan dari hasil skrining fitokimia. Jika dibandingkan dengan etil asetat yang tergolong dalam pelarut semi polar, senyawa golongan flavonoid, tanin, dan polifenol akan lebih mudah untuk tertarik dalam pelarut yang memiliki sifat polar seperti etanol dan metanol, sehingga lebih tingginya kandungan antioksidan yang dimiliki oleh ekstrak etanol dan metanol. Namun, jika dibandingkan dengan akarbosa, nilai IC_{50} dari masing-masing ekstrak lebih tinggi. Hal ini disebabkan karena ekstrak daun matoa masih mengandung berbagai macam senyawa yang berbeda, tetapi akarbosa yang merupakan zat murni telah terbukti memiliki aksi penghambatan yang lebih kuat pada enzim α -amilase. Mekanisme penghambatannya diklasifikasikan sebagai inhibitor kompetitif, dimana cincin gula semu dan ikatan nitrogen glikosidik mampu meniru keadaan transisi selama reaksi enzimatik berlangsung (Nada *et al.*, 2024).

Aktivitas antidiabetes dari suatu komponen aktif juga dilihat dari kemampuannya dalam meningkatkan kapasitas antioksidan. Kekuatan aktivitas antioksidan dari ekstrak etanol dan metanol daun matoa yang dilaporkan dalam penelitian Wulandari dkk. (2021) tergolong sangat aktif dengan nilai $IC_{50} < 50 \mu\text{g/mL}$. Daun matoa mengandung fenolik berupa flavonoid sebagai antioksidan alami dengan sifat polar. Akibatnya, ekstrak metanol dan etanol daun matoa menunjukkan efek antioksidan yang lebih tinggi daripada ekstrak etil asetat yang merupakan pelarut semipolar. Flavonoid sebagai antioksidan memiliki kemampuan untuk memodulasi sinyal sel. Flavonoid telah terbukti menjadi kandidat kuat untuk mengurangi patogenesis diabetes dan komplikasinya. Stress oksidatif juga memainkan peran dalam perkembangan komplikasi diabetes. Pada pasien diabetes, radikal bebas ini menyebabkan kerusakan oksidatif pada makromolekul seperti protein, lipid, dan asam nukleat sehingga dengan adanya antioksidan dapat membantu menghentikan kerusakan tersebut (Jain *et al.*, 2021).

3.3. Studi *In Vivo* Aktivitas Antidiabetes Tanaman Matoa

Metode pengujian antidiabetes secara *in vivo* merupakan pendekatan yang penting dan umum digunakan untuk menilai efektivitas dari obat antidiabetik potensial. Metode *in vivo* merupakan proses yang krusial karena memungkinkan peneliti untuk mempelajari mekanisme obat penurun kadar glukosa darah dan mengidentifikasi potensi efek samping. Metode ini melibatkan penginduksian hiperglikemia pada model hewan, biasanya tikus atau mencit (Anjabtsawa *et al.*, 2024). Salah satu metode yang paling umum adalah induksi Streptozotocin (STZ). STZ merupakan agen kimia yang secara selektif menghancurkan sel-sel pankreas, yang memiliki tanggung jawab memproduksi insulin. Ketika diberikan kepada hewan uji, STZ menyebabkan penurunan produksi insulin, yang menyebabkan hiperglikemia (Furman, 2021). Senyawa kimia pemicu diabetes lainnya adalah aloksan. Aloksan menginduksi diabetes melalui spesies oksigen reaktif yang memicu kerusakan cepat sel beta pankreas sehingga menyebabkan hiperglikemia. Hiperglikemia pada gilirannya meningkatkan pembentukan radikal bebas melalui autooksidasi glukosa (Taslim *et al.*, 2023).

Berdasarkan hasil proses penelusuran pustaka, terdapat delapan artikel potensi tanaman matoa sebagai antidiabetes secara *in vivo* dengan mekanisme yang berbeda-beda. Hasil tersebut disajikan pada tabel 2. Bagian tanaman yang dilaporkan pada penelitian tersebut terdiri dari daun (6 artikel), kulit batang (1 artikel), dan biji buah (1 artikel). Penelitian telah membuktikan bahwa kadar gula darah pada hewan uji tikus yang diinduksi dengan STZ dapat diturunkan hingga 99,6 mg/dL melalui pemberian ekstrak etanol daun matoa dengan konsentrasi 300 mg/kg BB selama 28 hari (Handayani dkk., 2021; Tandi dkk., 2022). Penatalaksanaan diabetes bertujuan untuk mengoptimalkan status glikemik sehingga kadar gula darah dapat dikontrol. Optimalnya status glikemik ini mampu mengurangi terjadinya risiko komplikasi dan kualitas hidup pasien diabetes akan meningkat. Maka dari itu, kadar glukosa darah menjadi indikator yang krusial dalam menilai efektivitas pengobatan diabetes (Fardhani & Graciella, 2023).

Tabel 2. Studi *In Vivo* Aktivitas Antidiabetes Tanaman Matoa

Bagian	Pelarut Ekstraksi	Senyawa Kimia	Dosis Efektif	Hasil	Referensi
Daun	Etanol 96%	Flavonoid, alkaloid,	300 mg/kgBB	Memberikan penurunan kadar glukosa	Handayani dkk., 2021

Bagian	Pelarut Ekstraksi	Senyawa Kimia	Dosis Efektif	Hasil	Referensi
Kulit batang	-	saponin, tanin, steroid	selama 28 hari	darah dengan penurunan rata-rata 99,6 mg/dL dan menunjukkan hasil yang hampir setara kontrol normal dan sebanding dengan kontrol positif	Prihanti <i>et al.</i> , 2020
		Polifenol dan flavonoid	300 mg/200 g BB selama 14 hari	<ul style="list-style-type: none"> - Menurunkan kadar glukosa darah hingga 89% - Menurunkan kadar HbA1c sebesar 96,5% - Menurunkan kadar <i>Malondialdehyde</i> (MDA) sebesar 72% - Meningkatkan rata-rata jumlah sel endokrin pulau Langerhans pankreas hingga 82% 	
Biji buah	Fraksi Kloroform	Alkaloid dan flavonoid	100, 200, 300 mg/kgBB selama 180 menit	Menghambat penyerapan sukrosa hingga 134,67 mg/dL (300 mg/kgBB); 165,66 mg/dL (200 mg/kgBB); 186,67 mg/dL (100 mg/kgBB) sehingga mengurangi lonjakan kadar gula darah	Hasan dkk., 2023
Daun	Etanol 50%	Flavonoid	Glibenklamid 5 mg/kgBB + ekstrak 100 mg/kgBB dengan durasi 15 hari	<ul style="list-style-type: none"> - Menurunkan kadar gula darah puasa hingga 13% - Meningkatkan ekskresi glukosa dalam urin - Meningkatkan berat badan tikus 	Niam <i>et al.</i> , 2024
Daun	Etanol 96%	Flavonoid, alkaloid, saponin, tanin, steroid	300 mg/kgBB selama 28 hari	Menunjukkan penurunan kadar glukosa darah dengan hingga 99,6 mg/dL dan mampu meregenerasi sel β pankreas sebesar $0,6 \pm 0,54$ dengan nilai skoring	Tandi dkk., 2022

Bagian	Pelarut Ekstraksi	Senyawa Kimia	Dosis Efektif	Hasil	Referensi
Daun	Etanol 50%	Flavonoid	200 mg/kgBB selama 14 hari	<p>yang sama dengan kontrol positif</p> <ul style="list-style-type: none"> - Memberikan efek penurunan kadar glukosa darah hingga 135,25 mg/dL - Mampu menunjukkan peningkatan pada kadar insulin plasma dengan peningkatan hingga 0,14% - Menampilkan lebih sedikit kerusakan yang terlihat pada sel β pankreas dibandingkan dengan kontrol negatif 	Wahyuni <i>et al.</i> , 2023
Daun	Etanol 50%	Fenolik, flavonoid, tanin, alkaloid, saponin	50 dan 100 mg/kgBB selama 14 hari	<ul style="list-style-type: none"> - Menunjukkan peningkatan pada kadar glikogen hati sebesar $113,31 \pm 19,79$ %b/b (50 mg/kgBB) dan $87,78 \pm 19,30$ %b/b (100 mg/kgBB) yang tidak berbeda signifikan dengan glibenklamid - Meningkatkan berat badan tikus 	Ningrum & Wahyuni, 2021
Daun	Etanol 96%	Flavonoid, tanin, saponin, alkaloid	392 mg/kgBB selama 14 hari	<ul style="list-style-type: none"> - Menurunkan kadar gula darah hingga 125,49 mg/dL - Menurunkan kadar kreatinin hingga menjadi 1,12 mg/dL - Memperbaiki fungsi ginjal tikus diabetes nefropati pada gambaran histopatologi 	Sanggal dkk., 2023

Penelitian oleh Wahyuni *et al.* (2023) juga melaporkan bahwa administrasi secara oral dari ekstrak etanol daun matoa dengan durasi 14 hari memberikan efek dalam meningkatkan kadar insulin plasma, mencegah kerusakan sel β pankreas, dan meningkatkan berat badan pada tikus yang diinduksi aloksan. Insulin yang disekresikan oleh sel β pankreas mengontrol kadar glukosa darah dengan memfasilitasi penyerapan glukosa seluler, mengatur metabolisme

karbohidrat, lemak, dan protein. Dosis yang menunjukkan hasil yang paling efektif dalam penelitian tersebut adalah 200 mg/kgBB sehingga dapat mempertahankan jumlah sel normal dengan sebaik-baiknya dan sekaligus melaporkan jumlah kerusakan sel yang paling sedikit dibandingkan kontrol negatif. Hasil temuan ini selaras dengan penelitian oleh Tandi dkk. (2022) dengan dosis berbeda yang menunjukkan bahwa administrasi secara oral dari ekstrak daun matoa pada dosis 300 mg/kgBB mampu menunjukkan perbaikan sel β pankreas yang sebanding dengan kontrol positif yaitu glibenklamid. Sel pankreas menunjukkan kerusakan yang ringan dan terlihat bahwa sel langerhans dan sel endokrin dari kelompok tersebut mengalami degeneratif. Aktivitas ini disebabkan karena kandungan beberapa zat aktif seperti proantosianidin, kuersetin, kaempferol, apikatekin, kuersetin, stigmasterol, dan palmitoil, yang sebagian besar secara struktural berasal dari keluarga flavonoid (Wahyuni *et al.*, 2023).

Pengujian antidiabetes ekstrak daun matoa dalam penelitian Ningrum & Wahyuni (2021) pada dosis 50 dan 100 mg/kg BB setelah 14 hari pengujian juga mampu meningkatkan kadar glikogen hati tikus sebesar $113,31 \pm 19,79$ %b/b pada dosis 100 mg/kgBB. Hal ini disebabkan karena adanya kandungan senyawa flavonoid dengan kadar tinggi. Komponen flavonoid tersebut mampu menunjukkan aktivitas antioksidan yang kuat sehingga mampu menetralkan radikal bebas, kemudian mencegah sel beta pankreas mengalami kerusakan sehingga dapat menstimulasi sel beta pankreas untuk menghasilkan insulin. Meningkatnya kadar insulin akan mendukung proses sintesis glikogen dengan merangsang penyimpanan glukosa dalam bentuk glikogen di hati dan otot. Mekanisme yang melibatkan insulin ini membantu menurunkan kadar gula darah dan meningkatkan penyimpanan glikogen dalam hati sehingga akan memperbaiki kondisi hiperglikemik pada penderita DM tipe 2 (Sullivan & Forbes, 2019). Parameter lain yang dinilai pada penelitian Ningrum & Wahyuni (2021) yakni berat badan dari tikus. Penurunan berat badan adalah salah satu ciri-ciri utama hiperglikemik yang disebabkan oleh peningkatan aktivitas glukoneogenesis juga sebagai glikogenolisis yang mengakibatkan kerusakan glikogen dan lemak dalam jaringan otot dan sel adiposa menjadi molekul glukosa. Pertambahan berat badan ditunjukkan pada kelompok yang diberikan intervensi daun matoa tersebut, namun nilai peningkatannya masih dalam batas normal yakni kurang dari 10 gram per minggu dan belum termasuk kategori rentan terhadap resistensi insulin karena pertambahan berat badan tidak melebihi 20% (Niam *et al.*, 2024).

Penelitian serupa oleh Sanggel dkk. (2023) juga membuktikan bahwa pemberian ekstrak etanol daun matoa pada konsentrasi 392 mg/kgBB yang diberikan dalam durasi 14 hari pada tikus yang diinduksi *Streptozotocin-Nicotinamide* terbukti memiliki aktivitas antihiperglikemik sekaligus mampu menurunkan kadar kreatinin serta memperbaiki fungsi ginjal tikus diabetes nefropati. Perkembangan diabetes nefropati ditandai dengan peningkatan kadar kreatinin dan glukosa pada tikus. Diabetes nefropati adalah komplikasi dari diabetes melitus yang berpotensi mengakibatkan kerusakan pada ginjal (Natesan & Kim, 2021). Hasil uji kadar kreatinin tikus kelompok perlakuan terbukti dapat diturunkan hingga menjadi $1,12 \pm 0,05$ dan efek perbaikan fungsi ginjal menunjukkan nilai skoring rata-rata kerusakan sel 130 dengan efek yang tidak berbeda bermakna dengan glibenklamid sebagai kontrol positif yang memiliki nilai rata-rata skoring kerusakan sel sebesar 119 (Sanggel dkk., 2023).

Aktivitas antidiabetes tanaman matoa juga ditunjukkan pada bagian kulit batang dan biji buahnya. Diabetes mellitus ditunjukkan dengan adanya peningkatan kadar glukosa dan glikosilasi hemoglobin (HbA1c). Hiperglikemia juga menghasilkan *Reactive Oxygen Species*

(ROS) dalam jumlah berlebihan yang menyebabkan peningkatan kadar serum *Malondialdehyde* (MDA) dan perubahan progresif pada jumlah rata-rata pulau pankreas. Pada penelitian Prihanti *et al.* (2020), pemberian ekstrak kulit batang matoa sebanyak 300 mg/200gBB dan 400 mg/200gBB pada hewan uji tikus memberikan hasil perbaikan parameter non klinis seperti meningkatkan rata-rata jumlah sel endokrin pulau langerhans dan menurunkan kadar *Malondialdehyde* (MDA) sebagai penanda stres oksidatif. Sedangkan parameter klinis seperti HbA1c dan gula darah menunjukkan pola dosis efek hometik yakni semakin tinggi dosisnya, semakin kecil efeknya. Parameter HbA1c merupakan biomarker yang berguna untuk kontrol glikemik jangka panjang serta dapat memberikan manfaat tambahan untuk mengidentifikasi pasien diabetes yang berisiko lebih tinggi mengalami komplikasi kardiovaskular. HbA1c memberikan kadar glukosa rata-rata dalam darah seseorang saat mengalami glikasi dengan hemoglobin. Penting untuk dicatat bahwa kadar HbA1c berbanding lurus dengan kadar glukosa darah (Rahman *et al.*, 2023). Temuan ini menunjukkan bahwa dosis yang mulai memberikan efek antidiabetes yang signifikan adalah 300mg/200gBB. Aktivitas ini terjadi karena ekstrak kulit kayu matoa memiliki banyak jenis fitokimia diantaranya alkaloid, polifenol, dan flavonoid yang merupakan golongan antioksidan (Prihanti *et al.*, 2020).

Studi oleh Hasan dkk. (2023) menunjukkan bahwa pemberian fraksi kloroform dari biji buah matoa pada mencit dengan menggunakan metode uji toleransi glukosa mampu memberikan efek antidiabetes. Metode uji toleransi glukosa adalah metode referensi untuk mendiagnosis DM tipe 2 dan untuk menentukan kategori intoleransi glukosa yang diakibatkan oleh kadar glukosa darah yang lebih tinggi dari normal tanpa adanya kondisi diabetes melitus yang nyata. Tes ini distandarisasi dengan pemberian beban glukosa yang mengandung setara dengan 75 g gula yang dilarutkan dalam air (Lages *et al.*, 2022). Parameter yang digunakan adalah besar kenaikan kadar gula darah pada mencit. Hasil pengujian menunjukkan bahwa pemberian fraksi kloroform dari biji buah matoa dengan dosis atau konsentrasi 300 mg/kgBB mampu menghambat penyerapan sukrosa tertinggi dengan total penghambatan sebesar 134,67 mg/dL. Efek antidiabetes dari biji buah matoa ini diduga akibat dari adanya kandungan senyawa berupa flavonoid dan alkaloid (Hasan dkk., 2023).

Mekanisme aktivitas antidiabetes tanaman matoa dikaitkan dengan adanya berbagai senyawa bioaktif. Sejumlah flavonoid telah diidentifikasi sebagai sekretagog insulin yang ampuh, yang mendorong sekresi insulin dari sel pankreas (Al-Ishaq *et al.*, 2019). Alkaloid dapat meningkatkan metabolisme glukosa dengan menghambat penyerapan glukosa di usus serta meningkatkan penyerapan dan penggunaan glukosa di jaringan perifer (Behl *et al.*, 2022). Asupan senyawa fenolik dapat menyebabkan penurunan kadar glukosa darah, stres oksidatif, dan glikasi protein. Saponin memiliki aktivitas antidiabetik dengan mengaktifkan sintesis glikogen, yaitu proses mengkonversi kelebihan glukosa menjadi glikogen yang dapat disimpan di otot dan hati. Proses ini mendorong penyerapan dan penggunaan glukosa dari darah, sehingga kadar glukosa darah menurun. Steroid dan triterpenoid memiliki mekanisme antidiabetik melalui pengaturan metabolisme glukosa dan mengurangi stres oksidatif (Anjabtsawa *et al.*, 2024).

4. KESIMPULAN

Berdasarkan analisis berbagai studi secara *in vivo* maupun *in vitro*, tanaman matoa menunjukkan potensi sebagai agen antidiabetes alami. Senyawa-senyawa kimia yang

terkandung dalam tanaman matoa seperti flavonoid, alkaloid, fenolik, tanin, saponin, steroid, dan triterpenoid diduga bertanggung jawab terhadap aktivitas antidiabetes tersebut yang bekerja dengan menargetkan berbagai aksi. Mekanisme utama yang diidentifikasi termasuk menghambat enzim α -glukosidase dan α -amilase, menurunkan kadar HbA1c, menurunkan kadar serum MDA, meningkatkan kadar glikogen hati, serta meregenerasi sel β pankreas. Selain itu, adanya efek antioksidan dari flavonoid berkontribusi dalam mengurangi stress oksidatif yang sering terkait dengan komplikasi diabetes. Tinjauan ini menyoroti manfaat potensial dari penggunaan tanaman matoa sebagai antidiabetes. Penelitian mendalam diperlukan untuk mengidentifikasi dosis efektif yang optimal serta studi toksikologi untuk mengetahui efek samping penggunaan tanaman matoa sebagai alternatif alami antidiabetes.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis menyampaikan ucapan terima kasih kepada dosen pembimbing dan semua pihak yang turut berpartisipasi dengan memberikan dukungan serta masukan dalam penyusunan artikel tinjauan sistematik ini sehingga dapat diselesaikan dengan baik.

DAFTAR PUSTAKA

- Al-Ishaq, R. K., Abotaleb, M., Kubatka, P., Kajo, K., & Büsselberg, D. (2019). Flavonoids and Their Anti-Diabetic Effects: Cellular Mechanisms and Effects to Improve Blood Sugar Levels. *Biomolecules*, 9(9), 430.
- Anjabtsawa, D., Febriyanti, R. M., & Diantini, A. (2024). A Review of Antidiabetic Potential of Indonesian Medicinal Plants on Streptozotocin (STZ)-Induced Rats. *Indonesian Journal of Biological Pharmacy*, 4(1), 24–37.
- Asante, D. B., & Wiafe, G. A. (2023). Therapeutic Benefit of *Vernonia amygdalina* in the Treatment of Diabetes and Its Associated Complications in Preclinical Studies. *Journal of Diabetes Research*, 2023.
- Bahri, S. L., Cokorda, I. A. A. D., Putra, I. W. M., Karina, K. A., Luh, K. D. L. P., Muhammad, D. A., & Irmayanto, T. (2023). Complications of Diabetes Mellitus: A Review Article Open Access. *Green Medical Journal*, 5, 2686–6668.
- Behl, T., Gupta, A., Albratty, M., Najmi, A., Meraya, A. M., Alhazmi, H. A., Anwer, M. K., Bhatia, S., & Bungau, S. G. (2022). Alkaloidal Phytoconstituents for Diabetes Management: Exploring the Unrevealed Potential. *Molecules*, 27(18).
- Etsassala, N. G. E. R., Badmus, J. A., Marnewick, J. L., Iwuoha, E. I., Nchu, F., & Hussein, A. A. (2020). Alpha-Glucosidase and Alpha-Amylase Inhibitory Activities, Molecular Docking, and Antioxidant Capacities of *Salvia aurita* Constituents. *Antioxidants*, 9(11), 1–14.
- Fardhani, I. M., & Graciella, C. (2023). Potensi Aktivitas Antidiabetes Daun Kemangi (*Ocimum basilicum*): Literature Review. *Jurnal Kesehatan Masyarakat*, 7(1), 564–574.
- Furman, B. L. (2021). Streptozotocin-Induced Diabetic Models in Mice and Rats. *Current Protocols*, 1(4).
- Gong, L., Feng, D., Wang, T., Ren, Y., Liu, Y., & Wang, J. (2020). Inhibitors of α -Amylase and α -Glucosidase: Potential Linkage for Whole Cereal Foods on Prevention of Hyperglycemia. *Food Science and Nutrition*, 8(12), 6320–6337.

- Handayani, K. R., Afriani, S., & Wirawan, W. (2021). Uji Efek Antidiabetes Ekstrak Etanol Daun Matoa Pada Tikus Putih Jantan yang Diinduksi Streptozotocin. *Farmakologika Jurnal Farmasi*, XVIII(2), 138–147.
- Hasan, H., Nurrohinta Djuwarno, E., & Muhammad Fajri Lamusu. (2023). Penapisan Fitokimia dan Uji Efek Antidiabetes Fraksi Kloroform Biji Buah Matoa (*Pometia pinnata*) Pada Mencit (*Mus musculus*). *Jamb.J.Chem*, 5(1), 53–65.
- İzol, E. & Yapici, İ. (2023). Effect of α -Glucosidase and α -Amylase Enzymes on Diabetes. *International Science and Art Research Center*, 234–241.
- Jain, N., Mohan, S. C., & Sumanthi, S. (2021). Mechanisms of Action of Flavonoids in the Management of Diabetes Mellitus. *Journal of Drug Delivery and Therapeutics*, 11(5-S), 194–202.
- Lages, M., Barros, R., Moreira, P., & Guarino, M. P. (2022). Metabolic Effects of an Oral Glucose Tolerance Test Compared to the Mixed Meal Tolerance Tests: A Narrative Review. *Nutrients*, 14(10).
- Nada, A. A., Metwally, A. M., Asaad, A. M., Celik, I., Ibrahim, R. S., & Eldin, S. M. S. (2024). Synergistic Effect of Potential Alpha-Amylase Inhibitors from Egyptian Propolis with Acarbose Using In Silico and In Vitro Combination Analysis. *BMC Complementary Medicine and Therapies*, 24(1), 65.
- Natesan, V., & Kim, S. J. (2021). Diabetic nephropathy – A review of risk factors, progression, mechanism, and dietary management. *Biomolecules and Therapeutics*, 29(4), 365–372.
- Niam, Q., Labib, M., Ziah, K., & Fadhilah, A. (2024). The Antihyperglycemic Effects of Glibenclamide and Matoa Leaves Extract (*Pometia pinnata* J.R. Forst & G. Forst) On Alloxan-Induced Rats. *Jurnal Farmasi Indonesia*, 21(1), 152–158.
- Ningrum, N. F. & Wahyuni, A. S. (2021). Pengaruh Pemberian Ekstrak Etanol 50% Daun Matoa (*Pometia pinnata* J.R.Forst & G.Forst) Terhadap Kadar Glikogen Hati Tikus Putih Jantan Hiperglikemik. *The 13th University Research Colloquium*, 147–154.
- Page, M. J., McKenzie, J. E., Bossuyt, P. M., Boutron, I., Hoffmann, T. C., Mulrow, C. D., Shamseer, L., Tetzlaff, J. M., Akl, E. A., Brennan, S. E., Chou, R., Glanville, J., Grimshaw, J. M., Hróbjartsson, A., Lalu, M. M.,... Moher, D. (2021). The PRISMA 2020 Statement: An Updated Guideline for Reporting Systematic Reviews. *The BMJ*, 372.
- Prihanti, G. S., Katjasungkana, R. M. K., Novitasari, B. R., Amalia, S. R., Nurfajriana, A., Agustini, S. M., Cakrawati, H., & Andari, D. (2020). Antidiabetic Potential of Matoa Bark Extract in Alloxan-Induced Diabetic Male Rat Strain Wistar. *Systematic Reviews in Pharmacy*, 11(8), 88–97.
- Putri, A. C., Yuliana, T. N., Suzery, M., & Aminin, A. L. N. (2024). Total Phenolic, Flavonoid, and LC-MS Analysis of the Ethanolic Extract of Matoa (*Pometia pinnata*) Leaves from Kudus, Central Java, Indonesia. *Jurnal Kimia Sains dan Aplikasi*, 26(12), 477–482.
- Rahman, R., Amalia, F. N., Sakdiah, S., & Jumaisah, A. (2023). Correlation Between Glycated Hemoglobin (HbA1c) Levels and Fasting Blood Glucose Levels in Patients with Diabetes Mellitus in Jambi City. *International Conference of Health Polythechic of Jambi*, 2.
- Rahmayani, I., Jeni Christi, G. A., & Hasnah, N. A. (2023). Potensi Tanaman Jamblang (*Syzygium cumini* L) Sebagai Antidiabetes : Literatur Review. *Media Kesehatan Politeknik Kesehatan Makassar*, 18(1), 45–55.

- Rochaeni, H., Irawan, C., Hanafi, Lestari, P. S., Sulistiawaty, L., & Putri, I. L. D. (2021). The Antidiabetic and Anti-Microbial Activity Analyses in The Extract of Methanol, Ethyl Acetate, and Hexane from Flesh of Matoa. *Trends in Sciences*, 18(22).
- Salehi, B., Ata, A., Kumar, N. V. A., Sharopov, F., Ramírez-Alarcón, K., Ruiz-Ortega, A., Ayatollahi, S. A., Fokou, P. V. T., Kobarfard, F., Zakaria, Z. A., Iriti, M., Taheri, Y., Martorell, M., Sureda, A., Setzer, W. N., ... Sharifi-Rad, J. (2019). Antidiabetic Potential of Medicinal Plants and Their Active Components. *Biomolecules*, 9(10), 551.
- Salim, B., Hocine, A., & Said, G. (2017). First Study on Anti-diabetic Effect of Rosemary and Salvia by Using Molecular Docking. *Journal of Pharmaceutical Research International*, 19(4), 1–12.
- Sanggal, M. J., Purwidyaningrum, I., & Saptarini, O. (2023). Efek Antihiperglikemi dan Perbaikan Fungsi Ginjal, Ekstrak Etanol Daun Matoa (*Pometia Pinnata* J.R & G.Forst) dengan Parameter Kadar Kreatinin dan Histopatologi Pada Tikus Diabetes Nefropati yang Diinduksi Streptozotosin-Nikotinamid. *Health Information Jurnal Penelitian*, 15.
- Shaikh, J. R., & Patil, M. (2020). Qualitative tests for preliminary phytochemical screening: An overview. *International Journal of Chemical Studies*, 8(2), 603–608.
- Styani, E., Irawan, C., Putri, I., & Sukiman, M. (2021). Phytochemical and Anti-diabetic Activity Studies of n-Hexane, Ethyl acetate and Methanol Extracts of Matoa (*Pometia pinnata*) Fruit Peel Using Alpha-Glucosidase. *Advances in Engineering Research*, 208, 287–291.
- Sullivan, M. A., & Forbes, J. M. (2019). Glucose and Glycogen in The Diabetic Kidney: Heroes or Villains? *EbioMedicine*, 47, 590–597.
- Tandi, J., Afriani, S., Nadira, Handayani, K. R., Wirawan, W., Afrizal, & Handayani, T. W. (2022). Potensi Antidiabetik Ekstrak Etanol Daun Matoa (*Pometia pinnata*) Pada Tikus Putih Jantan. *Jurnal Ilmiah Manuntung*, 8(1), 145–155.
- Taslim, N. A., Sutisna, N., Nurkolis, F., Qhabibi, F. R., Kurniawan, R., & Mayulu, N. (2023). Dietary Supplementation of *Muntingia calabura* Leaves Ameliorates Reactive Oxygen Species and Malondialdehyde Levels: Clinical Study on Alloxan-Induced Hyperglycemic Rats. *Clinical Nutrition Open Science*, 48, 87–96.
- Wahyuni, A. S., Muflihah, C. H., Fadhillah, A., Oksaputra, A. K., Ningrum, N. F. S., & Bakhtiar, M. (2023). Antidiabetic Activity of Matoa Leaves (*Pometia pinnata* J.R.Forst & G. Forst) Extract on Hyperglycaemic Alloxan-Induced Rats. *Indonesian Journal of Pharmaceutical Science and Technology*, 10(3), 119–126.
- Wulandari, L., Nugraha, A. S., & Himmah, D. U. A. (2021). In Vitro Determination of Antioxidant and Antidiabetic Activity of Matoa Leaf Extract (*Pometia pinnata* JR forst. & G. Forst.). *Jurnal Kefarmasian Indonesia*, 11(2), 132–141.
- Yedjou, C. G., Grigsby, J., Mbemi, A., Nelson, D., Mildort, B., Latinwo, L., & Tchounwou, P. B. (2023). The Management of Diabetes Mellitus Using Medicinal Plants and Vitamins. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(10), 9085.
- Zanzabil, K. Z., Hossain, M. S., & Hasan, M. K. (2023). Diabetes Mellitus Management: An Extensive Review of 37 Medicinal Plants. *Diabetology*, 4(2), 186–234.