

## Pengaruh Pemberian Ekstrak Pegagan (*Centella asiatica*) dan Ketapang (*Terminalia catappa*) terhadap Kadar Interleukin-6 pada Diabetes Melitus Tipe-2

Nanda Yunia Pratiwi <sup>1,\*</sup> dan Nazula Rahma Shafriani <sup>1</sup>

<sup>1</sup> Prodi Teknologi Laboratorium Medis Universitas 'Aisyiyah Yogyakarta; [nyuniapратиwi@gmail.com](mailto:nyuniapратиwi@gmail.com)

**Abstrak:** (1) Latar Belakang: Diabetes Melitus Tipe-2 (DM tipe-2) merupakan penyakit metabolik dengan karakteristik hiperglikemia yang terjadi akibat rendahnya sekresi insulin atau kerja insulin yang dihasilkan oleh sel beta pankreas, serta terjadinya gangguan metabolisme karbohidrat, lipid, dan protein. Hiperglikemia akan menyebabkan terjadinya inflamasi pada DM tipe-2 yang ditandai dengan peningkatan kadar sitokin proinflamasi seperti IL-6, sehingga diperlukan adanya alternatif pengobatan yang dapat menekan respon imun tersebut seperti pemanfaatan tanaman (*Terminalia catappa*) dan (*Centella asiatica*) yang berpotensi sebagai anti-oksidan dan anti-inflamasi. Penelitian ini bertujuan mengetahui pengaruh pemberian ekstrak *Terminalia catappa* dan *Centella asiatica* terhadap kadar IL-6 pada DM tipe-2; (2) Metode: penelitian ini menggunakan *Literature Review* dengan melakukan pencarian artikel pada database *Google Scholar* dan *Science Direct* dengan metode PICO yang dipublikasikan pada tahun 2011-2021; (3) Hasil: penelusuran literatur diperoleh 10 artikel yang sesuai. Artikel-artikel tersebut terdiri dari 5 artikel dengan pemberian ekstrak *Terminalia catappa* dan 5 artikel dengan pemberian ekstrak *Centella asiatica* pada DM tipe-2. Pada kelompok DM tipe-2 dengan perlakuan pemberian ekstrak *Terminalia catappa* atau pemberian ekstrak *Centella asiatica*, ditemukan kadar IL-6 dan kadar glukosa darah lebih rendah daripada kelompok tanpa perlakuan pemberian ekstrak. Variasi penambahan dosis ekstrak *Terminalia catappa* atau *Centella asiatica* berpengaruh terhadap penurunan kadar glukosa dan IL-6 pada DM tipe-2; (4) Kesimpulan: adanya pengaruh berupa variasi penambahan dosis ekstrak *Terminalia catappa* dan ekstrak *Centella asiatica* terhadap penurunan kadar IL-6 dapat menjadi imunomodulator dalam penekanan sel imun pada DM tipe-2 agar tidak terjadi inflamasi.

**Kata kunci:** Diabetes Melitus Tipe-2; IL-6; *Centella asiatica*; *Terminalia catappa*

### 1. Pendahuluan

DM tipe-2 merupakan 90% kasus yang sering terjadi pada orang dewasa dan merupakan kasus terbanyak dari keseluruhan kasus DM. DM tipe-2 disebabkan oleh sel target insulin sebagai hormon yang gagal mengatur kadar glukosa atau tidak mampu merespon insulin secara normal sehingga menyebabkan resistensi insulin (Fatimah, 2015). Menurut *International Diabetes Federation (IDF)*, diperkirakan terdapat 463 juta orang pada usia 20-79 tahun di dunia menderita diabetes pada tahun 2019 atau setara dengan angka prevalensi sebesar 93% dari total penduduk pada usia yang sama. Ditinjau dari jenis kelamin pada tahun 2019 IDF juga memperkirakan terdapat 9% kasus pada

perempuan dan 9,6% kasus pada laki-laki . Prevalensi diabetes diperkirakan meningkat seiring penambahan umur penduduk menjadi 19,9% atau 111,2 juta orang pada umur 65-79 tahun. Pada tahun 2021 terjadi peningkatan menjadi 537 juta orang mulai dari usia 20-79 tahun atau 1 dari 10 orang mengidap diabetes diseluruh dunia. Angka diprediksi terus meningkat hingga mencapai 578 juta di tahun 2030 dan 700 juta di tahun 2045 (Atlas IDF, 2021).

DM berhubungan dengan munculnya keadaan inflamasi dan memainkan peran yang menentukan untuk patogenesis DM tipe-2. Adanya inflamasi yang disebabkan oleh DM tipe-2 akan mengakibatkan terjadinya peningkatan sitokin dan dapat merusak sensitivitas insulin serta keseimbangan glukosa. Terjadinya peningkatan glukosa akan menyebabkan terjadinya inflamasi yang ditandai dengan peningkatan marker peradangan salah satunya yaitu interleukin-6 (Palupi et al., 2019). IL-6 merupakan salah satu sitokin pro-inflamasi yang menginduksi perkembangan resistensi insulin dan patogenesis DM tipe-2 melalui pembentukan inflamasi dengan mengendalikan diferensiasi, migrasi, proliferasi, dan apoptosis sel. Inflamasi dapat disebabkan karena adanya peningkatan *Reactive Oxygen Species* (ROS) pada DM tipe-2. ROS akan mengaktifkan *Nuclear Factor Kappa B* (NF-kB) yang merupakan faktor transkrip dalam mengatur ekspresi gen pro-inflamasi seperti IL-6 (Simsek et al 2010; Montane et al 2014). Menurut Triandita et al. (2016), stress oksidatif menjadi salah satu penyebab penyakit DM tipe-2 yang disebabkan oleh adanya peningkatan radikal bebas dalam sirkulasi darah, dimana kadar stress oksidatif akibat radikal bebas sebanding dengan kadar *Malondialdehid* (MDA). Keadaan tersebut dapat memicu terjadinya inflamasi pada DM tipe-2, serta dapat memicu terjadinya resistensi insulin dalam jaringan perifer dan merusak sekresi insulin dari sel beta pankreas.

DM tipe-2 merupakan penyakit autoimun yang membutuhkan penanganan yang komprehensif, oleh sebab itu diperlukan terapi baru menggunakan sediaan herbal yang efektif untuk penanganan DM tipe-2. Pegagan (*Centella asiatica*) dan ketapang (*Terminalia catappa*) telah terbukti memiliki aktivitas farmakologi yaitu sebagai antiinflamasi, antioksidan, dan antidiabetes yang diketahui dapat digunakan sebagai alternatif dalam pengobatan DM tipe-2 agar tidak terjadi inflamasi. Ekstrak etanol pegagan dosis 600 mg/kg BB/hari paling efektif dalam menurunkan kadar gula darah dan derajat insulinitis (Muhlshoh et al 2019; Palupi et al 2019; Zhang et al 2019). Berdasarkan uraian tersebut, tujuan penelitian ini untuk mengetahui pengaruh pemberian ekstrak *Terminalia catappa* (ketapang) dan *Centella asiatica* (pegagan) terhadap kadar IL-6 pada Diabetes Melitus Tipe-2.

## 2. Metode

Penelitian ini termasuk ke dalam *literature review*. Penelitian ini menggunakan sumber pencarian artikel sebagai rujukan untuk melakukan kajian *literature review* menggunakan artikel yang telah dipublikasikan melalui database *Google Scholar*, dan *Science Direct* dengan menggunakan kata kunci tiap variabel yang telah dipilih menggunakan pola pencarian PICO (*Population/Patient/Problem, Intervention, Comparison, Outcome*). Kriteria literatur yang digunakan yaitu: (1) jurnal elektronik dengan maksimal

---

tahun terbit 10 tahun terakhir (2011-2021), (2) dapat di akses *full text* (3) jenis studi eksperimental, *Randomized Control Trial* (RCT), *Clinical Trial*, *Comparative Study* dan *Cross Sectional Study*.

### 3. Hasil

Berdasarkan hasil penelusuran artikel dari database *Google Scholar* dan *Science Direct* dengan kata kunci "Type-2 Diabetes Mellitus", "*Centella asiatica*", "*Terminalia catappa*", "Interleukin-6 levels (IL-6) diperoleh 10 jurnal yang sesuai dengan tujuan *literature review*. Artikel-artikel tersebut terdiri dari 5 artikel dengan pemberian ekstrak *Terminalia catappa* dan 5 artikel dengan pemberian ekstrak *Centella asiatica* pada DM tipe-2.

### 4. Pembahasan

#### *Efek Pegagan dan Ketapang Terhadap Metabolisme Glukosa pada DM Tipe-2*

DM tipe-2 merupakan penyakit degeneratif yang berhubungan erat dengan metabolisme glukosa. Kadar glukosa darah yang tidak terkontrol dengan baik dapat menimbulkan berbagai komplikasi baik mikro atau makrovaskular. Meningkatnya glukosa darah di dalam tubuh disebabkan karena organ pankreas penderita DM tipe-2 memiliki kelemahan dalam memproduksi hormon insulin sehingga menghambat distribusi glukosa darah di dalam organ tubuh lainnya (Ariastuti, 2017).

Beberapa penelitian yang telah dilakukan oleh Giribabu et al. (2014); Giribabu et al. (2020); Kusumastuti et al. (2019); Ben et al. (2019b); Kamal et al. (2014); Iheagwam et al. (2021). Telah membuktikan bahwa zat yang terkandung di dalam pegagan dan ketapang mampu berperan sebagai alternatif dalam penanganan metabolisme glukosa, dimana didalam penelitian masing-masing yang dilakukan menyatakan bahwa terdapat penurunan kadar glukosa darah pada kelompok perlakuan pemberian ekstrak pegagan (*Centella asiatica*) dan atau kelompok perlakuan pemberian ekstrak ketapang (*Terminalia catappa*) pada tikus yang diinduksi diabetes tipe-2. Timbulnya hiperglikemia pada kelompok diabetes yang tidak diobati dengan ekstrak pegagan maupun ekstrak ketapang dapat diakibatkan oleh pemanfaatan yang buruk dari glukosa yang bersirkulasi sebagai sumber energi oleh jaringan yang bergantung pada GLUT-4.

Aktivitas hipoglikemik ekstrak pegagan dan ketapang pada tikus Wistar (*Rattus norvegicus*) model diabetes, terutama pada dosis tertinggi menunjukkan peningkatan pemanfaatan glukosa oleh jaringan perifer (Luka et al., 2017). Penurunan kadar glukosa darah tersebut terjadi setelah pemberian perlakuan dengan ekstrak pegagan pada variasi dosis (mg/kg BB) 125, 250, dan 500, sedangkan pemberian variasi dosis ekstrak ketapang (mg/kg BB) 400 dan 800 secara signifikan ( $p < 0,05$ ) mampu mengurangi peningkatan konsentrasi glukosa sebesar 38,3% dan 50,9% dengan cara bergantung pada variasi pemberian dosis masing-masing ekstrak bila dibandingkan dengan kelompok diabetes. Menurut Sari et al (2020) dan Maulida et al (2019), ekstrak ketapang maupun ekstrak pegagan dapat menurunkan kadar glukosa darah tikus diabetes dengan meningkatkan

regenerasi sel beta pankreas yang rusak dan dapat menurunkan berat badan tikus diabetes. Pada ekstrak etanol daun pegagan konsentrasi 40% terjadi penurunan yang signifikan pada kadar glukosa darah sedangkan pada ekstrak kering daun ketapang sebanyak 750 mg/kgBB. Penurunan glukosa darah dari hewan coba tikus Wistar model diabetes disebabkan adanya senyawa flavonoid dan alkaloid yang terkandung di dalam pegagan dan ketapang. Flavonoid diketahui kaya akan senyawa antioksidan yang dimiliki oleh ekstrak dari tumbuhan ketapang dan pegagan yang mampu menetralkan radikal bebas dan mampu menurunkan kadar glukosa darah dan mengatasi kelelahan yang diakibatkan oleh kadar glukosa darah tidak seimbang. Flavonoid terbukti mampu merangsang sistem kekebalan tubuh karena karakter antioksidan flavonoid terjadi sebagai penekan dari radikal hidroksil, oleh karena itu mampu memblokir perkembangan diabetes (Maulida et al., 2019).

Hasil dari penelitian yang berkaitan dengan efek pegagan dan ketapang terhadap metabolisme glukosa pada DM tipe-2 dirangkum dalam tabel 1 berikut.

**Tabel 1.** Efek pegagan dan ketapang pada metabolisme glukosa

Zat Pensuplemasi	Waktu	Dosis	Kontrol (mg/dL)	Glukosa (mg/dL)	Ref
Pegagan	28 hari	III= CA Dosis 50 mg/kg BB IV= CA Dosis 100 mg/kg BB V= CA dosis 200 mg/kg BB	II= 450	III= 450 IV= 230 V= 210	4
Pegagan	28 hari	II= CA 125 mg/kg BB III= CA 250 mg/kg BB IV= CA 500 mg/kg BB	I= 55.9	II= 51.2 III= 28.98 IV= 22.32	5
Pegagan	6 minggu	III= CA (MEA 0,05 mg/kg BB) IV= CA (MEA 0,1 mg/kg BB) V= CA (RA 0,05 mg/kg BB) VI= CA (RA 0,1 mg/kg BB)	II= 450	III= 360 IV= 270 V= 450 VI= 360	9
Pegagan	28 hari	I= CA 100 mg/kg BB II= CA 200 mg/kg BB	432.16±7.16	217.37±8.36 203.44±8.42	6
Ketapang	-		18.35±0.13	13.40±0.22	2
Ketapang	28 hari	IV= Ketapang 400 mg/kg BB V= Ketapang 800 mg/kg BB	257.06 ± 15.04	158.51 ± 11.42 126.32 ± 14.51	10

### **Efek pemberian variasi ekstrak pegagan dan ketapang terhadap kadar IL-6 pada DM tipe-2**

Pegagan dan ketapang merupakan tanaman yang memiliki potensi terapeutik untuk mencegah terjadinya suatu inflamasi pada DM tipe-2, yaitu sebagai anti-inflamasi serta anti-oksidan. Telah disebutkan pada penelitian sebelumnya bahwa pegagan (*Centella asiatica*) mengandung bahan senyawa aktif triterpenoid (asiatikosida, madekasosida, asam asiatat, dan asam madekasat), sedangkan pada ketapang ditemukan bahan aktif berupa flavonoid dan fenolik. DM tipe-2 dapat menyebabkan terjadinya peradangan spesifik jaringan dan peningkatan radikal bebas berlebih yang menyebabkan terjadinya stress oksidatif dalam tubuh. Seperti yang sudah dijelaskan, maka diperlukan zat yang berperan sebagai anti-inflamasi dan anti-oksidan untuk mencegah terjadinya

**Pengaruh Pemberian Ekstrak Pegagan (*Centella asiatica*) dan Ketapang (*Terminalia catappa*) terhadap Kadar Interleukin-6 pada Diabetes Melitus Tipe-2**

inflamasi, seperti penggunaan tanaman pegagan dan ketapang, sehingga dapat memperbaiki resistensi insulin, meningkatkan sensitifitas insulin, dan mengurangi pembentukan radikal bebas (Harun et al., 2019).

Rehman et al. (2017) menyatakan bahwa DM tipe-2 berhubungan dengan interleukin-6. IL-6 merupakan sitokin yang bersifat pro-inflamasi utama yang terlibat dalam berbagai proses inflamasi dengan mengendalikan diferensiasi, migrasi, proliferasi, dan apoptosis sel. IL-6 juga terlibat dalam pengembangan resistensi insulin dan patogenesis pada DM tipe-2 melalui keterlibatan di berbagai jalur, sitokin ini diproduksi selama terjadinya proses inflamasi seperti DM tipe-2. Studi lain mengamati bahwa peningkatan biomarker inflamasi kadar asam sialat plasma, IL-6 dan protein C-reaktif, memprediksi resistensi insulin dan perkembangan DM tipe-2 (Duncan et al., 2017). IL-6 dapat dijadikan sebagai indikator keberhasilan dalam penggunaan bahan alam pegagan dan ketapang sebagai teraupetik. IL-6 bersifat pro-inflamasi yang memiliki peran penting dalam peradangan kronis. Tingginya kadar sitokin pro-inflamasi merupakan penanda dari peradangan kronis pada DM tipe-2. Variasi penambahan dosis ekstrak pegagan atau ketapang pada DM tipe-2 dapat memberikan efek kadar IL-6 yang semakin rendah atau menurun jika dibandingkan dengan kadar IL-6 pada kelompok DM tipe-2 tanpa perlakuan pemberian ekstrak ketapang dan pegagan.

Pada penelitian yang dilakukan terhadap subyek tikus Wistar yang diinduksi diabetes yaitu dengan mengukur penanda inflamasi pada DM tipe-2 yang diberikan perlakuan menggunakan ekstrak ketapang dengan berbagai variasi dosis (mg/kg BB) 130, 400, dan 800 yaitu dengan mengukur kadar sitokin IL-6 didapatkan penurunan yang signifikan ( $p < 0,05$ ) (Ben et al. 2019b; Iheagwam et al. 2021). Ben et al. (2019a) menyatakan bahwa tingkat IL-6 berkurang secara signifikan dalam kelompok tikus DM tipe-2 yang diobati dengan ekstrak ketapang dosis 130 mg/kg BB selama 14 hari.

Penelitian Oyenih et al (2017) dan Oyenih et al (2020) pemberian variasi dosis ekstrak metanol pegagan 500 mg/kg BB mampu mengurangi kadar sitokin proinflamasi (IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$ , dan MCP-1) pada organ hati tikus yang diinduksi DM tipe 2. Senyawa *Madecassic Acid* (MEA) dan *Rotundic Acid* (RA) yang terkandung didalam pegagan dengan dosis sebesar 0,05 mg/kg BB dan 0,1 mg/kg BB selama 6 minggu terbukti mampu menurunkan kadar IL-6, IL-1 $\beta$ , dan TNF- $\alpha$  pada ginjal dan jantung tikus dengan DM tipe-2. Hasil ini menunjukkan bahwa MEA dan RA dapat memberikan perlindungan anti-inflamasi dan mengurangi stres inflamasi untuk organ-organ ini dalam kondisi DM tipe-2. MEA dan RA adalah asam triterpenat pentasiklik utama yang ada di *Centella asiatica*. Won, et al. (2010) melaporkan bahwa MEA dapat mengurangi lipopolisakarida (LPS) yang menginduksi stres inflamasi pada sel makrofag RAW 264,7 melalui penekanan jalur *Nuclear Factor kappa*  $\beta$ . Ekstrak etanol pegagan terbukti mengandung zat aktif asiaticoside dan memiliki aktivitas antioksidan yang cukup tinggi yaitu 86,81% (Palupi et al., 2019). Studi Nurlaily et al. menunjukkan bahwa komponen asiaticoside dan madecassoside pada pegagan terbukti menghambat penanda inflamasi COX-1 dan COX-2 serta menekan produksi P $Q_2$  pada studi in vitro (Nurlaily et al., 2012).

Kusumastuti, et al. (2019) menjelaskan dalam penelitiannya bahwa ekstrak *Centella asiatica* pada konsentrasi 500  $\mu$ g/mL meningkatkan konsumsi glukosa dan menginduksi ekspresi GLUT-4 dan IRS-1 mRNA secara signifikan dalam kokultur adiposit 3T3-L1

yang diinduksi LPS (*Lipopolysaccharide*) dan makrofag RAW 264,7. Ekspresi sitokin pro-inflamasi IL-6 mRNA menurun dalam sel kokultur setelah pengobatan dengan ekstrak *Centella asiatica* pada konsentrasi 500 µg/mL. Hasil ini menunjukkan bahwa *Centella asiatica* memiliki efek untuk merangsang konsumsi glukosa dalam sel kokultur yang mungkin dimediasi melalui jalur GLUT-4/IRS-1 sebagai akibat dari penghambatan IL-6. Hasil penelitian tersebut menunjukkan bahwa ekstrak *Centella asiatica* menghambat peradangan dan meningkatkan sensitivitas insulin dalam kokultur adiposit 3T3-L1 yang diinduksi LPS dan makrofag RAW 264,7. Diketahui bahwa makrofag berperan penting di dalam sistem imun serta proses inflamasi. LPS yang merangsang makrofag akan mengeluarkan mediator inflamasi termasuk IL-6, produksi yang berlebihan dari IL-6 akan merusak keseimbangan imun dan menyebabkan beberapa penyakit inflamasi, diantaranya kanker dan arteriosklerosis.

Pemberian ekstrak ketapang atau pegagan dengan berbagai variasi dosis atau konsentrasi dapat dilakukan untuk menilai proporsi dosis maksimal untuk menurunkan kadar interleukin-6 sebagai respon inflamasi pada DM tipe-2. Pemberian ekstrak pegagan dan ketapang dapat secara aktif menghambat produksi sitokin melalui sel imun. Pengaruh pemberian pegagan dan ketapang terhadap variasi dosis ekstrak pegagan dan ketapang ditunjukkan pada tabel 2 berikut.

**Tabel 2.** Efek pegagan dan ketapang terhadap kadar IL-6

Peneliti	Subyek	Zat Pensuplementasi	Dosis	Kadar IL-6 pada Kelompok Tanpa Perlakuan	Kadar IL-6 pada Kelompok Perlakuan
Oyenihi et al. (2017)	Tikus <i>Sprague-Dawley</i>	Pegagan	500 mg/kg BB	190 pg/g	170 pg/g
Giribabu et al. (2020)	Tikus Wistar	Pegagan	50 mg/kg BB 100 mg/kg BB 200 mg/kg BB	-	Menurun
Kusumastuti et al. (2019)	Tikus	Pegagan	125 µg/mL 250 µg/mL 500 µg/mL	1 β-actin	0,37 β-actin 0,26 β-actin 0,25 β-actin
Giribabu et al. (2014)	Tikus Wistar	Pegagan	100 mg/kg BB 200 mg/kg BB	20 ng/mg	13 ng/mg 8 ng/mg
Hsu et al. (2015)	Tikus	Pegagan	CA MEA 0,05 mg/kg BB CA MEA 0,1 mg/kg BB CA RA 0,05 mg/kg BB CA RA 0,1 mg/kg BB	Heart 275±28 pg/mg Kidney 238±22 pg/mg	Heart (pg/mg) 200±20 119±14 266±22 205±18 Kidney (pg/mg) 162±14 95±7 229±13 175±8
Ben et al. (2019a)	Tikus Wistar	Ketapang	130 mg/kg BB	143,33±11,69 µg/ml	78,5±1,84 µg/ml

***Pengaruh Pemberian Ekstrak Pegagan (Centella asiatica) dan Ketapang (Terminalia catappa) terhadap Kadar Interleukin-6 pada Diabetes Melitus Tipe-2***

Ben et al. (2019b)	Tikus Wistar	Ketapang	130 mg/kg BB	1543±18,9 µg/ml	667,5±69,2 µg/ml
					(IL-6 pg/mL) Plasma: 147.05 ± 14.97 <sup>d</sup> Plasma: 211.52 ± 27.00 <sup>e</sup> Liver: 15.85 ± 1.12 <sup>e</sup> Kidney: 7.74 ± 0.85
Iheagwam et al. (2021)	Tikus Wistar	Ketapang	400 mg/kg BB 800 mg/kg BB		59.39 ± 10.28 <sup>b</sup>  <i>Liver:</i> 9.36 ± 1.78 <sup>c</sup> 7.39 ± 1.41 <sup>b</sup>  <i>Kidney:</i> 6.35 ± 0.36 5.91 ± 1.49
					Kadar IL-6 pg/mL 27,22 ± 4,70 <sup>a</sup> 22,39 ± 6,88 <sup>a</sup> 20,75 ± 5,61 <sup>a</sup>
Iheagwam,Ok eke, et al. (2021)	Tikus Wistar	Ketapang	200 mg/kg BB 400 mg/kg BB 800 mg/kg BB	Kadar IL-6 pg/mL 25,71 ± 3,47 <sup>a</sup>	

## 5. Kesimpulan

Konsentrasi IL-6 lebih tinggi pada kelompok dengan DM tipe-2 daripada kelompok Non-DM. Penurunan konsentrasi IL-6 terjadi pada kelompok DM tipe-2 dengan pemberian perlakuan ekstrak pegagan dan atau ekstrak ketapang. Adanya penambahan variasi dosis ekstrak pegagan dan ketapang sangat berpengaruh terhadap penurunan konsentrasi IL-6 pada DM tipe-2. Adapun faktor risiko dari DM tipe-2 ini yaitu usia, obesitas, hipertensi, dan genetik. Penggunaan pegagan dan ketapang dapat menjadi salah satu alternatif dalam mencegah kondisi hiperglikemia dan inflamasi secara aman dibandingkan dengan penggunaan obat oral antidiabetes dengan efek samping yang ditimbulkannya.

## Ucapan Terimakasih

Penulis mengucapkan terimakasih kepada semua pihak yang telah membantu penelitian ini.

## Konflik Kepentingan

Tidak ada

## Pendanaan

Penelitian ini didanai secara mandiri oleh peneliti, dan tidak mendapatkan hibah lain dari organisasi atau pihak manapun.

## Daftar Pustaka

- Ben, E. E., Asuquo, A. E., & Owu, D. U. 2019a. "Comparative Effect of Aspirin, Meloxicam and *Terminalia catappa* Leaf Extract on Serum Levels of Some Inflammatory Markers in Alloxan Induced Diabetic Rats." *Asian Journal of Research in Biochemistry*, 4(1), 1-10. <https://doi.org/10.9734/ajrb/2019/v4i130058>
- Ben, E. E., Asuquo, A. E., & Owu, D. U. 2019b. "Serum Levels of Some Inflammatory Markers in Alloxan- Induced Diabetic Rats Treated with Aqueous Leaf Extract of *Terminalia catappa* and Exogenous Insulin." *Asian Journal of Research in Medical and Pharmaceutical Sciences*, 6(2), 1-9. <https://doi.org/10.9734/ajrimps/2019/v6i230098>
- Duncan, B. B., Schmidt, M. I., Ewerton Cousin, Moradi-Lakeh, M., Passos, V. M. D. A., França, E. B., Marinho, F., & Mokdad, A. H. 2017. "The Burden of Diabetes and Hyperglycemia in Brazil-past and Present: Findings from the Global Burden of Disease Study 2015." *Diabetology and Metabolic Syndrome*, 9(1), 1-12. <https://doi.org/10.1186/s13098-017-0216-2>
- Fatimah, R. N. 2015. "Diabetes Melitus Tipe 2." *Indonesian Journal MAJORITY*, 4(5), 93-101. <https://doi.org/10.14499/indonesianjpharm27iss2pp74>
- Giribabu, N., Karim, K., Kilari, E. K., Nelli, S. R., & Salleh, N. 2020. "Oral Administration of *Centella asiatica* (L.) Urb Leave Aqueous Extract Ameliorates Cerebral Oxidative Stress, Inflammation, and Apoptosis in Male Rats with Type-2 Diabetes." *Inflammopharmacology*, 28(6), 1599-1622. <https://doi.org/10.1007/s10787-020-00733-3>
- Giribabu, N., Srinivasarao, N., Swapna Rekha, S., Muniandy, S., & Salleh, N. 2014. "*Centella asiatica* Attenuates Diabetes Induced Hippocampal Changes in Experimental Diabetic Rats." *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2014. <https://doi.org/10.1155/2014/592062>
- Harun, N. H., Septama, A. W., Wan Ahmad, W. A. N., & Suppian, R. 2019. "The Potential of *Centella asiatica* (Linn.) Urban as an Anti-Microbial and Immunomodulator Agent: A Review." *Natural Product Sciences*, 25(2), 92-102. <https://doi.org/10.20307/nps.2019.25.2.92>
- Hsu, Y. M., Hung, Y. C., Hu, L., Lee, Y. J., & Yin, M. C. 2015. "Anti-Diabetic Effects of Madecassic Acid and Rotundic Acid." *Nutrients*, 7(12), 10065-10075. <https://doi.org/10.3390/nu7125512>
- Iheagwam, F. N., Batiha, G. E., Ogunlana, O. O., & Chinedu, S. N. 2021. "*Terminalia catappa* Extract Palliates Redox Imbalance and Inflammation in Diabetic Rats by Upregulating Nrf-2 Gene." *International Journal of Inflammation*, 2021 <https://doi.org/10.1155/2021/9778486>

- Iheagwam, F. N., Okeke, C. O., De Campos, O. C., Adegboye, B. E., Ogunlana, O. O., & Chinedu, S. N. 2021. "Toxicopathological, Proinflammatory and Stress Response Evaluation of *Terminalia catappa* Extract in Male Wistar Rats." *Toxicology Reports*, 8, 1769–1776. <https://doi.org/10.1016/j.toxrep.2021.10.005>
- Kamal, M. F., Fauziah, L., Nisa, Y. C., Tyas, S. A., & Sugiharto. 2014. "Potensi Ekstrak Daun Ketapang (*Terminalia catappa* L.) sebagai Agen Hipoglikemik untuk Obat Alternatif Antidiabetes." *Seminar Nasional Biodiversitas V Universitas Airlangga, September*. [https://www.researchgate.net/publication/328652757\\_POTENSI\\_EKSTRAK\\_DAUN\\_KETAPANG\\_Terminalia\\_catappa\\_L\\_SEBAGAI\\_AGEN\\_HIPOGLIKEMIK\\_UNTUK\\_OBAT\\_ALTERNATIF\\_ANTIDIABETES](https://www.researchgate.net/publication/328652757_POTENSI_EKSTRAK_DAUN_KETAPANG_Terminalia_catappa_L_SEBAGAI_AGEN_HIPOGLIKEMIK_UNTUK_OBAT_ALTERNATIF_ANTIDIABETES)
- Kusumastuti, S. A., Nugrahaningsih, D. A. A., & Wahyuningsih, M. S. H. 2019. "Centella asiatica (L.) Extract Attenuates Inflammation and Improve Insulin Sensitivity in a Coculture of Lipopolysaccharide (LPS)-Induced 3T3-L1 Adipocytes and RAW 264.7 Macrophages." *Drug Discoveries & Therapeutics*, 13(5), 261–267. <https://doi.org/10.5582/ddt.2019.01052>
- Luka, C. ., Istifanus, G., Olatunde, A., & Eli, Z. 2017. "Effect of Aqueous Seed Extract of *Terminalia catappa* Ln on Some Biochemical Parameters in Alloxan-induced Diabetic Rats." *Journal of Applied Life Sciences International*, 13(3), 1–8. <https://doi.org/10.9734/jalsi/2017/34296>
- Maulida, U., Jofrishal, & Mauliza. 2019. "Uji Aktivitas Antidiabetes Ekstrak Etanol pada Tanaman Pegagan (*Centella asiatica* (L) Urban." *KATALIS Jurnal Pendidikan Kimia dan Ilmu Kimia*, 2(2), 1–8. <https://ejournalunsam.id/index.php/katalis/article/view/1833>
- Montane, J., Cadavez, L., & Novials, A. 2014. "Stress and the Inflammatory Process: A Major Cause of Pancreatic Cell Death in Type 2 Diabetes." *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*, 7, 25–34. <https://doi.org/10.2147/DMSO.S37649>
- Nurlaily, A. bdullah, Mazlan, M., & Baitee, N. A. 2012. "Comparative Antioxidant and Anti-inflammatory Activity of Different Extracts of *Centella asiatica* (L.) Urban and Its Active Compounds, Asiaticoside and Madecassoside." *Med & Health*, 7(72), 62–72. <https://core.ac.uk/display/18602661>
- Oyenihi, A. B., Ahiante, B. O., Oyenihi, O. R., & Masola, B. 2020. "Centella asiatica: Its Potential for the Treatment of Diabetes." *In Diabetes. INC*. <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-815776-3.00021-8>
- Oyenihi, A. B., Chegou, N. N., Oguntibeju, O. O., & Masola, B. 2017. "Centella Asiatica Enhances Hepatic Antioxidant Status and Regulates Hepatic Inflammatory Cytokines in Type 2 Diabetic Rats." *Pharmaceutical Biology*, 55(1), 1671–1678. <https://doi.org/10.1080/13880209.2017.1318293>
- Palupi, F. D., Waskita, B., & Nuhriawangsa, A. M. P. 2019. "Pengaruh Dosis dan Lama Pemberian Ekstrak Etanol Pegagan (*Centella asiatica*) terhadap Kadar Gula Darah dan Derajat Insulinitas Tikus Model Diabetes Melitus Tipe 2." *Media Gizi Mikro Indonesia*, 10(2), 111–124. <https://doi.org/10.22435/mgmi.v10i2.588>.

- 
- Putri, A. E. S., & Larasati, T. 2013. "Hubungan Obesitas dengan Kadar HbA1c Pasien Diabetes Melitus Tipe 2 di Laboratorium Patologi Klinik Rumah Sakit Umum Daerah Abdul Moeloek Provinsi Lampung." *Medical Journal of Lampung University*, 2(4), 9–18. <https://juke.kedokteran.unila.ac.id/index.php/majority/article/view/57/56>
- Rehman, K., Akash, M. S. H., Liaqat, A., Kamal, S., Qadir, M. I., & Rasul, A. 2017. "Role of Interleukin-6 in Development of Insulin Resistance and Type 2 Diabetes Mellitus." *Critical Reviews in Eukaryotic Gene Expression*, 27(3), 229–236. <https://doi.org/10.1615/CritRevEukaryotGeneExpr.2017019712>
- Sari, D. D. R., Nugroho, R. A., & Aryani, R. 2020. "Pengaruh Ekstrak Daun Ketapang Kering (*Terminalia catappa*) Terhadap Kadar Gula Darah Mencit (*Mus musculus*) yang Diinduksi Aloksan." *MCTrops*, 1(2), 14–20. <http://ij.unmul.ac.id/ojs/index.php/nls/article/view/24>.
- Simsek, S., Van Den Oever, I. A. M., Raterman, H. G., & Nurmohamed, M. T. 2010. "Endothelial Dysfunction, Inflammation, and Apoptosis in Diabetes Mellitus." *Mediators of Inflammation*, 2010, 1–15. <https://doi.org/10.1155/2010/792393>.
- Triandita, N., Zakaria, F. R., Prangdimurti, E., & Putri, N. E. 2016. "Perbaikan Status Antioksidan Penderita Diabetes Tipe 2 dengan Tahu Kedelai Hitam Kaya Serat." *Jurnal Teknologi Dan Industri Pangan*, 27(2), 123–130. <https://doi.org/10.6066/jtip.2016.27.2.123>.
- Zhang, X. R., Kaunda, J. S., Zhu, H. T., Wang, D., Yang, C. R., & Zhang, Y. J. 2019. "The Genus *Terminalia* (Combretaceae): An Ethnopharmacological, Phytochemical and Pharmacological Review." *Natural Products and Bioprospecting*, 9(6). Springer Singapore. <https://doi.org/10.1007/s13659-019-00222-3>