JURNAL FARMASIMED (JFM)
E-ISSN: 2655-0814
https://ejournal.medistra.ac.id/index.php/JFM

Penentuan Efektivitas Senyawa Antidiabetes Terung Bulat Hijau (Solanum Xanthocarpum) dalam Sediaan Nanoliposom terhadap Kadar Insulin Tikus Diabetes Induksi Aloksan

Determination of the Antidiabetic Effectiveness of Green Round Eggplant (Solanum xanthocarpum) Compounds in a Nanoliposome Preparation on Insulin Levels of Alloxan-Induced Diabetic Rats

Yettrie Simarmata[1]*, Salmah Handayani Lubis[2], Linda Margata[3]

[1]*Program Studi Magister Ilmu Biomedis, Fakultas Farmasi dan Kesehatan, Universitas Tjut Nyak Dhien*
[2]*Program Studi Sarjana Farmasi, Fakultas Farmasi dan Kesehatan, Universitas Tjut Nyak Dhien*
[3]*Program Studi Magister Ilmu Farmasi, Fakultas Farmasi dan Kesehatan, Universitas Tjut Nyak Dhien*
Email: (yettrie@utnd.ac.id)

Abstrak

Latar Belakang: Rendahnya bioavailabilitas oral metabolit sekunder tanaman menjadi kendala dalam pengembangan fitofarmaka antidiabetes. Teknologi nanoliposom berpotensi meningkatkan efektivitas senyawa bioaktif melalui sistem penghantaran obat yang lebih optimal. **Tujuan Penelitian**: Menentukan efektivitas ekstrak etil asetat buah terung bulat hijau (*Solanum xanthocarpum Schrad. & Wendl.*) dan formulasi nanoliposomnya terhadap kadar insulin serum tikus diabetes yang diinduksi aloksan. **Metode Penelitian:** Penelitian eksperimental ini menggunakan 30 tikus jantan Wistar yang dibagi menjadi enam kelompok (n=5). Ekstrak diperoleh melalui maserasi etil asetat dan diformulasikan menjadi tiga formula nanoliposom menggunakan metode hidrasi lapis tipis dan sonikasi. Tikus diinduksi aloksan 150 mg/kg BB, kemudian diberikan Na-CMC 1%, glibenklamid 0,09 mg/kg BB, nanoliposom ekstrak dosis 25, 50, dan 100 mg/kg BB, serta ekstrak konvensional 100 mg/kg BB. Kadar insulin serum diukur menggunakan ELISA dan dianalisis dengan ANOVA satu arah serta uji Tukey. **Hasil Penelitian**: Ekstrak mengandung saponin, tanin, flavonoid, glikosida, dan steroid/triterpenoid. Formula F3 menghasilkan ukuran partikel terkecil (44,93 nm). Nanoliposom dosis 100 mg/kg BB menghasilkan kadar insulin tertinggi (615,223 ± 4,599 pg/mL), dibandingkan glibenklamid (507,000 ± 1,000 pg/mL) dan ekstrak konvensional (485,000 ± 1,837 pg/mL). Seluruh perlakuan berbeda bermakna terhadap kontrol negatif ($p<0,001$), dengan hubungan dosis-respons ($R^2=0,970$). **Kesimpulan**: Nanoliposom ekstrak etil asetat S. xanthocarpum lebih efektif dibandingkan ekstrak konvensional dalam meningkatkan kadar insulin serum tikus diabetes.
Kata kunci: *Aloksan; Antidiabetes; Insulin; Nanoliposom; Solanum xanthocarpum*

Abstract

***Background**: The low oral bioavailability of plant-derived secondary metabolites remains a major challenge in developing antidiabetic phytopharmaceuticals. Nanoliposome technology has the potential to enhance the effectiveness of bioactive compounds through optimized drug delivery systems. **Objective**: To evaluate the effectiveness of ethyl acetate extract of green round eggplant (Solanum xanthocarpum Schrad. & Wendl.) and its nanoliposomal formulation on serum insulin levels in alloxan-induced diabetic rats. **Methods**: This experimental study involved 30 male Wistar rats divided into six groups (n = 5). The extract was obtained by ethyl acetate maceration and formulated into three nanoliposomal formulations using thin-film hydration followed by sonication. Diabetes was induced with alloxan (150 mg/kg BW), followed by oral administration of 1% Na-CMC, glibenclamide (0.09 mg/kg BW), nanoliposomal extract (25, 50, and 100 mg/kg BW), or conventional extract (100 mg/kg BW). Serum insulin levels were measured using ELISA and analyzed by one-way ANOVA followed by Tukey's post hoc test. **Results**: The extract contained saponins, tannins, flavonoids, glycosides, and steroids/triterpenoids. Formulation F3 exhibited the smallest particle size (44.93 nm). The nanoliposomal extract at 100 mg/kg BW produced the highest serum insulin level (615.223 ± 4.599 pg/mL), exceeding glibenclamide (507.000 ± 1.000 pg/mL) and conventional extract (485.000 ± 1.837 pg/mL). All treatments significantly differed from the negative control ($p < 0.001$), with a dose-dependent response ($R^2 = 0.970$). **Conclusion**: The nanoliposomal ethyl acetate extract of S. xanthocarpum was more effective than the conventional extract in increasing serum insulin levels in diabetic rats.*
***Keywords:** Alloxan; Antidiabetic; Insulin; Nanoliposome; Solanum xanthocarpum*

*Corresponding author: Yettrie Simarmata, Universitas Tjut Nyak Dhien, Indonesia.
E-mail : yettrie@utnd.ac.id
Doi : 10.35451/jfm.v9i1.4035
Received : October 01, 2026, Accepted: October 30, 2026, Published: October 30, 2026
Copyright: © 2026 Yettrie Simarmata (s). Creative Commons License This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License.

1. PENDAHULUAN

Diabetes melitus (DM) merupakan penyakit metabolik kronis dengan beban global yang terus meningkat. International Diabetes Federation memperkirakan 589 juta orang dewasa berusia 20–79 tahun hidup dengan diabetes pada tahun 2024, setara dengan 11,1% populasi kelompok usia tersebut, dan angka ini diproyeksikan mencapai 853 juta jiwa pada tahun 2050. Indonesia menempati peringkat kelima dunia dengan estimasi 20,4 juta penyandang diabetes dan prevalensi 11,0%. [1,2] Yang lebih mengkhawatirkan, sebagian besar kasus di negara berpenghasilan menengah termasuk Indonesia masih belum terdiagnosis, sehingga pasien baru terjaring setelah komplikasi mikro dan makrovaskular berkembang.

Patofisiologi DM tipe 2 ditandai oleh resistensi insulin dan disfungsi progresif sel β pankreas. Pada model eksperimental, aloksan masuk ke sel β melalui transporter GLUT2 dan menghasilkan spesies oksigen reaktif melalui siklus redoks serta reaksi Fenton. Rendahnya kapasitas antioksidan sel β menyebabkan kerusakan DNA, gangguan metabolisme sel, dan nekrosis. Aloksan juga menghambat aktivitas glukokinase sehingga mengganggu sekresi insulin [3,4]. Kondisi ini menyebabkan hipoinsulinemia, sehingga pengukuran kadar insulin serum menjadi parameter penting untuk mengevaluasi respons insulin terhadap perlakuan, meskipun belum dapat membuktikan pemulihan fungsi sel β secara langsung.

Terapi farmakologi DM saat ini, khususnya golongan sulfonilurea seperti glibenklamid, bekerja dengan menutup kanal K+-ATP pada membran sel β sehingga terjadi depolarisasi, influks Ca2+, dan eksositosis granul insulin. Mekanisme ini efektif namun tidak memperbaiki kerusakan sel β yang mendasarinya, bahkan berpotensi mempercepat kelelahan sel β pada penggunaan jangka panjang, di samping risiko hipoglikemia dan peningkatan berat badan. [17,18] Situasi ini mendorong pencarian agen alternatif berbasis bahan alam yang tidak hanya bersifat sekretagog, tetapi juga sitoprotektif terhadap sel β.

Terung bulat hijau (*Solanum xanthocarpum Schrad. & Wendl., sinonim Solanum virginianum L.; famili Solanaceae*) merupakan salah satu kandidat yang menjanjikan. Buahnya dilaporkan mengandung β-sitosterol dan stigmasterol, solasodin, solanokarpidin, karpesterol, glikoalkaloid, serta α-solamargin. [5–8] Kandungan flavonoid total pada ekstrak etil asetat buah S. xanthocarpum dilaporkan mencapai 162,49 ± 0,15 µg ekuivalen kuersetin per mg ekstrak, tertinggi dibandingkan ekstrak n-heksana, etanol, dan air pada ekstraksi bertingkat. [12] Secara farmakologi, ekstrak buah S. xanthocarpum telah terbukti memiliki aktivitas hipoglikemik yang sebanding dengan glibenklamid, sebagian melalui efek ekstrapankreatik berupa peningkatan pemanfaatan glukosa perifer pada hemidiafragma tikus terisolasi. [9,10] Ekstrak daunnya juga menunjukkan efek antihiperglikemik sekaligus antioksidan pada tikus diabetes induksi aloksan. [11]

Persoalannya bersifat biofarmasetik, bukan farmakodinamik. Flavonoid seperti kuersetin memiliki kelarutan air yang sangat rendah, permeabilitas membran terbatas, dan mengalami metabolisme lintas pertama yang ekstensif berupa glukuronidasi dan sulfasi di enterosit serta hepatosit, sehingga bioavailabilitas oralnya rendah dan sangat bervariasi. [17,21] Konsekuensi praktisnya, dosis ekstrak yang diperlukan untuk mencapai efek terapi menjadi tinggi, yang pada gilirannya meningkatkan beban senyawa non-aktif dan risiko toksisitas.

Nanoliposom vesikel fosfolipid dwilapis berukuran nanometer menawarkan solusi terhadap hambatan tersebut. Sistem ini mampu mengenkapsulasi senyawa hidrofilik, lipofilik, maupun amfifilik, melindungi molekul labil dari degradasi di saluran cerna, memperluas luas permukaan efektif sehingga meningkatkan laju disolusi, dan memfasilitasi internalisasi seluler melalui endositosis serta jalur absorpsi limfatik yang memintas sirkulasi porta hepatika. [25,26] Kolesterol pada formula berperan mengatur permeabilitas, kekakuan, dan kekuatan membran vesikel sehingga mengurangi kebocoran bahan aktif, sementara surfaktan nonionik Span 60 menurunkan tegangan antarmuka dan meningkatkan fleksibilitas vesikel. [27,28]

Meskipun demikian, sebagian besar penelitian antidiabetes *S. xanthocarpum* termasuk studi nanoliposom yang telah dipublikasikan sebelumnya masih bertumpu pada penurunan kadar glukosa darah sebagai satu-satunya luaran. Parameter tersebut merupakan penanda akhir yang dipengaruhi banyak faktor dan tidak dapat membedakan apakah perbaikan glikemia berasal dari pemulihan fungsi sekretorik sel β, dari efek

ekstrapankreatik, atau semata dari penghambatan absorpsi glukosa. Pengukuran langsung kadar insulin serum mengisi celah tersebut. Selain itu, pengaruh variasi kadar surfaktan Span 60 terhadap ukuran vesikel dan konsekuensinya pada respons insulinotropik *in vivo*, serta hubungan dosis–respons nanoliposom pada rentang dosis rendah hingga tinggi, belum pernah dilaporkan.

Berdasarkan uraian tersebut, penelitian ini bertujuan untuk (1) mengarakterisasi simplisia dan ekstrak etil asetat buah terung bulat hijau sesuai persyaratan Materia Medika Indonesia; (2) memformulasi dan mengevaluasi nanoliposom ekstrak etil asetat dengan variasi kadar Span 60; dan (3) menentukan efektivitas antidiabetes nanoliposom pada tiga tingkat dosis dibandingkan ekstrak konvensional dan glibenklamid berdasarkan kadar insulin serum tikus diabetes induksi aloksan. [11] Kebaruan penelitian ini terletak pada penggunaan kadar insulin sebagai luaran farmakodinamik utama serta pada pembuktian kuantitatif besarnya keuntungan nanoenkapsulasi liposomal pada dosis yang setara.

Tingginya prevalensi diabetes melitus di Indonesia mendorong pengembangan kandidat terapi alternatif berbasis bahan alam yang berpotensi mendukung pengendalian penyakit. Buah terung bulat hijau (*Solanum xanthocarpum* Schrad. & Wendl.) mengandung senyawa bioaktif yang berpotensi memberikan aktivitas antidiabetes melalui mekanisme berbeda dari glibenklamid. Namun, keterbatasan kelarutan, stabilitas, dan potensi bioavailabilitas senyawa aktif menjadi dasar pengembangan sistem penghantaran nanoliposom. Pengukuran kadar insulin serum pada tikus diabetes induksi aloksan dipilih untuk mengevaluasi respons insulin terhadap perlakuan, mengingat aloksan menyebabkan kerusakan sel β pankreas. Berbeda dengan penelitian sebelumnya yang umumnya berfokus pada kadar glukosa darah, penelitian ini mengevaluasi kadar insulin serum, hubungan dosis–respons, serta perbedaan efek nanoliposom dan ekstrak konvensional pada dosis setara.

Berdasarkan uraian tersebut, penelitian ini bertujuan untuk (1) mengarakterisasi simplisia dan ekstrak etil asetat buah terung bulat hijau berdasarkan persyaratan Materia Medika Indonesia; (2) memformulasi dan mengevaluasi karakteristik fisik nanoliposom dengan variasi kadar Span 60; serta (3) mengevaluasi efektivitas nanoliposom pada tiga tingkat dosis dibandingkan ekstrak konvensional dan glibenklamid berdasarkan kadar insulin serum tikus diabetes induksi aloksan. Kebaruan penelitian ini terletak pada penggunaan kadar insulin serum sebagai parameter farmakodinamik utama, evaluasi hubungan dosis–respons, serta perbandingan kuantitatif efek nanoenkapsulasi terhadap ekstrak konvensional pada dosis yang setara.

2. METODE

2.1 Rancangan Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental laboratorium dengan rancangan acak lengkap (RAL) pola satu arah, terdiri atas enam kelompok perlakuan dengan lima ulangan biologis per kelompok. Penelitian dilaksanakan di Laboratorium [Nama Laboratorium], [Nama Institusi], pada bulan [bulan–bulan tahun].

2.2 Alat

Alat yang digunakan meliputi seperangkat alat gelas (Pyrex, Jerman), bejana maserasi, oven (Memmert, Jerman), lemari pengering, blender (Philips, Belanda), ayakan mesh 40, neraca analitik (Boeco, Jerman), neraca hewan, mikroskop cahaya (Olympus CX23, Jepang), tanur (Nabertherm, Jerman), alat penetapan kadar air tipe Sterling-Bidwell, *rotary evaporator* (Heidolph, Jerman), *magnetic stirrer* (IKA, Jerman), *vortex mixer* (Heidolph, Jerman), *ultrasonic homogenizer* (Biologics 150VT, Amerika Serikat), *particle size analyzer* berbasis *dynamic light scattering* (Horiba SZ-100, Jepang), pH meter digital (Hanna Instruments, Italia), sentrifus dingin (Hettich, Jerman), *microplate reader* (Thermo Scientific Multiskan, Finlandia), glukometer/fotometer klinis, spuit oral (sonde) 3 mL, dan spuit injeksi 1 mL.

2.3 Bahan

Bahan tanaman berupa buah terung bulat hijau (*Solanum xanthocarpum* Schrad. & Wendl.) segar yang diperoleh dari [lokasi pengambilan], dan telah dideterminasi di [Herbarium/Instansi determinasi] dengan nomor spesimen [nomor]. Bahan kimia yang digunakan berderajat pro analisis, meliputi etil asetat, kloroform, metanol, etanol 96%, asam klorida pekat, asam sulfat pekat, asam asetat anhidrat, amoniak, kloralhidrat, serbuk magnesium, pereaksi Mayer, Bouchardat, Dragendorff, Molisch, Liebermann-Burchard, besi(III) klorida 1%, natrium karboksimetilselulosa (Na-CMC), lesitin kedelai, kolesterol (Sigma-Aldrich, Jerman), Span 60 (sorbitan monostearat), dapar fosfat salin pH 7,4, aloksan monohidrat (Sigma-Aldrich, Jerman), glibenklamid (Indofarma, Indonesia), akuades, dan *Rat Insulin ELISA Kit* (Bioassay Technology Laboratory, Tiongkok).

2.4 Hewan Percobaan dan Persetujuan Etik

Hewan uji yang digunakan adalah tikus putih jantan galur Wistar (*Rattus norvegicus*) berumur 2–3 bulan dengan bobot badan 150–200 g, sehat, dan belum pernah digunakan untuk percobaan sebelumnya. Sebanyak 30 ekor tikus diaklimatisasi selama lima hari pada kondisi laboratorium standar (suhu 25 ± 2 °C, siklus terang-gelap 12 jam) dengan pakan pelet standar dan air minum *ad libitum*. Tikus jantan dipilih untuk menghindari pengaruh fluktuasi hormon estrogen terhadap sensitivitas insulin.

Kriteria eksklusi ditetapkan berupa penurunan bobot badan lebih dari 20%, tanda distres berat, atau kematian sebelum akhir periode perlakuan. Pada akhir penelitian hewan dieutanasia sesuai prosedur standar yang berlaku.

2.5 Prosedur Penelitian

2.5.1 Pembuatan Simplisia Terung Bulat Hijau

Buah terung bulat hijau segar disortasi, dicuci dengan air mengalir, ditiriskan, ditimbang, dan dirajang tipis. Pengeringan dilakukan menggunakan lemari pengering pada suhu 30–40 °C selama sekitar 24-48 jam sebagai perkiraan awal, hingga simplisia rapuh dan mencapai kadar air sesuai persyaratan yang ditetapkan. Tingkat kekeringan dipastikan melalui pengujian kadar air atau susut pengeringan. Simplisia kering kemudian ditimbang, dihaluskan, diayak menggunakan ayakan mesh 40, dan disimpan dalam wadah tertutup rapat serta terlindung dari cahaya [32].

2.5.2 Pembuatan Ekstrak Etil Asetat Terung Bulat Hijau

Ekstraksi serbuk simplisia buah terung bulat hijau (*Solanum xanthocarpum Schrad. & Wendl*.) dilakukan menggunakan metode maserasi dengan pelarut etil asetat. Serbuk simplisia direndam dalam pelarut dengan rasio 1:10 (b/v) selama 3 × 24 jam dalam bejana tertutup dan terlindung dari cahaya, disertai pengadukan berkala. Maserat disaring, kemudian ampas diremaserasi sebanyak dua kali menggunakan pelarut baru. Seluruh maserat digabungkan dan dipekatkan menggunakan rotary evaporator pada suhu 50 °C hingga diperoleh ekstrak kental. Rendemen ekstrak dihitung berdasarkan perbandingan bobot ekstrak kental terhadap bobot serbuk simplisia awal dan dinyatakan dalam persentase [32].

2.5.3 Karakterisasi dan Skrining Fitokimia Simplisia dan Ekstrak

Pemeriksaan makroskopik dan mikroskopik.

Pemeriksaan makroskopik dilakukan secara visual terhadap bentuk, ukuran, warna, bau, dan karakteristik serbuk simplisia buah terung bulat hijau (*Solanum xanthocarpum Schrad. & Wendl*.). Pemeriksaan mikroskopik dilakukan dengan meletakkan sedikit serbuk simplisia pada kaca objek, menambahkan larutan kloralhidrat, kemudian menutupnya menggunakan kaca penutup dan mengamati fragmen pengenal di bawah mikroskop pada perbesaran 100–400 kali. Hasil pengamatan dibandingkan dengan karakteristik diagnostik yang tercantum dalam monografi atau literatur farmakognosi yang relevan. Penilaian mutu simplisia mengacu pada persyaratan dalam Farmakope Herbal Indonesia atau monografi resmi yang sesuai, apabila tersedia.

Penetapan parameter mutu.

Karakterisasi mengacu pada Materia Medika Indonesia dan Farmakope Herbal Indonesia, meliputi kadar air, sari larut air dan etanol, abu total, serta abu tidak larut asam dengan tiga kali pengulangan [32,33].

Skrining fitokimia.

Simplisia dan ekstrak diuji terhadap alkaloid, flavonoid, saponin, tanin, glikosida, serta steroid/triterpenoid menggunakan pereaksi spesifik.

2.5.4 Pembuatan Nanoliposom Ekstrak Etil Asetat Terung Bulat Hijau

Nanoliposom dibuat dengan metode thin-film hydration dilanjutkan sonikasi. [22,23] Sebanyak 100 mg ekstrak dilarutkan dalam kloroform–metanol (5:5 mL), kemudian ditambahkan lesitin kedelai, kolesterol, dan Span 60 sesuai formula. Campuran dihomogenkan selama 15 menit dan diuapkan menggunakan rotary evaporator hingga terbentuk lapisan lipid tipis. Lapisan kemudian dihidrasi dengan 10 mL dapar fosfat pH 7,4 dan disonikasi selama 30 menit untuk menghasilkan vesikel berukuran nanometer [33].

Tabel 1. Formula nanoliposom ekstrak etil asetat terung bulat hijau (volume akhir 10 mL)

Formula	Ekstrak etil asetat (mg)	Lesitin kedelai (mg)	Kolesterol (mg)	Span 60 (mg)
F1	100	50	10	70
F2	100	50	10	80
F3	100	50	10	90

Nanoliposom ekstrak etil asetat buah terung bulat hijau (Solanum xanthocarpum Schrad. & Wendl.) dibuat menggunakan metode thin-film hydration yang dilanjutkan dengan sonikasi [22,23]. Setiap formula mengandung 100 mg ekstrak etil asetat, 50 mg lesitin kedelai, dan 10 mg kolesterol, dengan variasi Span 60 sebesar 70 mg (F1), 80 mg (F2), dan 90 mg (F3). Rasio massa lesitin terhadap kolesterol dipertahankan sebesar 5:1, sedangkan variasi Span 60 bertujuan mengevaluasi pengaruh konsentrasi surfaktan terhadap karakteristik fisik nanoliposom, khususnya ukuran partikel.

Ekstrak dan komponen lipid dicampurkan menggunakan pelarut kloroform–metanol dengan perbandingan volume 1:1 (5 mL:5 mL), kemudian dihomogenkan selama 15 menit. Campuran diuapkan menggunakan rotary evaporator pada suhu [isi sesuai kondisi penelitian] °C hingga terbentuk lapisan lipid tipis. Lapisan tersebut selanjutnya dihidrasi menggunakan 10 mL dapar fosfat pH 7,4 pada suhu [isi sesuai kondisi penelitian] °C selama [isi waktu hidrasi] menit. Suspensi yang terbentuk kemudian disonikasi selama 30 menit untuk memperkecil ukuran vesikel dan memperoleh sistem nanoliposom [33].

2.5.5 Evaluasi Sediaan Nanoliposom

Pemeriksaan organoleptis.

Pemeriksaan dilakukan secara visual terhadap bentuk, warna, dan bau sediaan.

Penetapan pH.

Pengukuran dilakukan dengan pH meter digital yang telah dikalibrasi dengan dapar standar pH 4,01 dan 7,00, pada suhu 25 ± 2 °C, sebanyak tiga kali pengulangan [33].

Penetapan ukuran partikel.

Ukuran partikel ditentukan dengan *particle size analyzer* berbasis *dynamic light scattering*. Sampel diencerkan dengan akuades bebas partikel sebelum pengukuran untuk menghindari hamburan ganda [33].

2.5.6 Induksi Diabetes dan Pemberian Sediaan Uji

Setelah aklimatisasi selama lima hari, 30 tikus dibagi menjadi enam kelompok (n=5), dipuasakan 18 jam, kemudian diinduksi aloksan 150 mg/kg BB secara intraperitoneal. Tikus dengan kadar glukosa darah puasa >200 mg/dL dinyatakan diabetes dan diberi perlakuan oral sekali sehari, yaitu K− (Na-CMC 1%), K+ (glibenklamid 0,09 mg/kg BB), K1–K3 (NEEATBH 25, 50, dan 100 mg/kg BB), serta K4 (EEATBH 100 mg/kg BB) [33].

2.5.7 Pengukuran Kadar Insulin

Pada akhir perlakuan, darah tikus diambil melalui sinus orbitalis, kemudian disentrifugasi pada 3000 rpm selama 15 menit pada suhu 4 °C untuk memperoleh serum. Kadar insulin serum diukur menggunakan metode ELISA sandwich dan absorbansi dibaca pada 450 nm. Kurva standar insulin dibuat pada konsentrasi 0–10.000 pg/mL, kemudian kadar insulin dihitung menggunakan persamaan regresi linear $y = ax + b$.

2.6 Analisis Data

Data disajikan sebagai rerata ± simpangan baku (SD). Sebelum uji parametrik, normalitas sebaran data diuji dengan uji Shapiro-Wilk dan homogenitas ragam antarkelompok diuji dengan uji Levene. Perbedaan kadar insulin antarkelompok dianalisis dengan analisis ragam satu arah (*one-way ANOVA*), dilanjutkan dengan uji lanjut Tukey HSD untuk mengidentifikasi pasangan kelompok yang berbeda bermakna. Besaran efek dinyatakan sebagai eta kuadrat (η^2). Hubungan dosis–respons nanoliposom dievaluasi dengan analisis regresi linear. Efektivitas relatif tiap perlakuan terhadap glibenklamid dihitung dengan persamaan:

Efektivitas relatif (%) = $[(\bar{X}_{perlakuan} - \bar{X}_{K-}) / (\bar{X}_{K+} - \bar{X}_{K-})] \times 100\%$

Seluruh analisis dilakukan dengan perangkat lunak IBM SPSS Statistics versi 26. Perbedaan dianggap bermakna apabila $p < 0,05$ [32].

3. HASIL

3.1 Karakterisasi Makroskopik dan Mikroskopik Simplisia

Hasil pengamatan makroskopik buah terung bulat hijau disajikan pada Tabel 2. Buah berbentuk bulat dengan panjang 4–7 cm dan diameter 4–5 cm, permukaan luar berwarna hijau berliris putih, bagian dalam berwarna putih dan mengandung biji, serta berbau khas buah terung. Serbuk simplisia yang dihasilkan berwarna kuning kecokelatan.

Tabel 2. Hasil pengamatan makroskopik buah terung bulat hijau

Pemeriksaan	Hasil pengamatan
Bentuk	Buah berbentuk bulat
Ukuran	Panjang 4–7 cm; diameter 4–5 cm
Warna	Luar: hijau berliris putih; dalam: putih dengan biji-bijian
Bau	Bau khas buah terung
Uraian serbuk simplisia	Serbuk berwarna kuning kecokelatan

Pemeriksaan mikroskopik serbuk simplisia dengan penambahan kloralhidrat memperlihatkan jaringan parenkim, xilem bentuk tangga, dan sel epidermis biji. Kloralhidrat berfungsi menjernihkan preparat dengan melarutkan butir pati, protein, klorofil, dan resin sehingga fragmen pengenal dapat teramati dengan jelas. Ketiga fragmen tersebut merupakan penanda anatomi yang konsisten dengan jaringan buah Solanaceae dan berfungsi sebagai bukti identitas simplisia, melengkapi hasil determinasi botani.

3.2 Karakterisasi Mutu Simplisia dan Ekstrak

Hasil penetapan parameter mutu simplisia dan ekstrak disajikan pada Tabel 3. Seluruh parameter memenuhi persyaratan Materia Medika Indonesia.

Tabel 3. Hasil karakterisasi simplisia dan ekstrak etil asetat buah terung bulat hijau

No.	Parameter	Simplisia (%)	Ekstrak (%)	Persyaratan MMI
1	Kadar air	7,30	7,99	≤ 10
2	Kadar sari larut air	38,65	31,02	≥ 18
3	Kadar sari larut etanol	28,40	19,68	≥ 6,30
4	Kadar abu total	5,78	0,096	≤ 10
5	Kadar abu tidak larut asam	0,88	0,05	≤ 2,60

Kadar air simplisia sebesar 7,30% dan ekstrak 7,99% berada di bawah batas maksimum 10%. Parameter ini bersifat kritis: kadar air di atas 10% menciptakan aktivitas air yang cukup untuk mendukung pertumbuhan kapang dan bakteri, sekaligus mempercepat reaksi hidrolisis enzimatik yang dapat memutus ikatan glikosidik pada flavonoid glikosida dan glikoalkaloid. Dengan kata lain, pengendalian kadar air bukan sekadar syarat administratif farmakope, melainkan penentu langsung stabilitas kimia bahan aktif selama penyimpanan.

3.3 Rendemen Ekstraksi

Hasil ekstraksi disajikan pada Tabel 4. Dari 23.000 g buah segar diperoleh 1.700 g serbuk simplisia, setara dengan rendemen simplisia 7,39% terhadap bobot basah, yang berarti sekitar 92,6% bobot buah segar merupakan air dan komponen volatil yang hilang selama pengeringan. Angka ini wajar untuk buah berair dari famili Solanaceae.

Tabel 4. Hasil ekstraksi serbuk simplisia buah terung bulat hijau

No.	Bentuk	Bobot (g)	Rendemen (%)
1	Buah segar	23.000	
2	Serbuk simplisia	1.700	7,39 (terhadap buah segar)
3	Ekstrak etil asetat	29	1,71 (terhadap simplisia)

3.4 Skrining Fitokimia

Hasil skrining fitokimia simplisia dan ekstrak disajikan pada Tabel 5.

Tabel 5. Hasil skrining fitokimia simplisia dan ekstrak etil asetat terung bulat hijau

Golongan senyawa metabolit sekunder	Simplisia	Ekstrak
Alkaloid	+	−
Saponin	+	+
Tanin	+	+
Flavonoid	+	+
Glikosida	+	+
Steroid/triterpenoid	+	+

Keterangan: (+) mengandung golongan senyawa; (−) tidak mengandung golongan senyawa.

Simplisia mengandung keenam golongan metabolit sekunder yang diuji, sementara ekstrak etil asetat mengandung lima golongan dengan pengecualian alkaloid. Hilangnya alkaloid pada ekstrak dapat dijelaskan secara kimia. Alkaloid dalam jaringan tanaman umumnya berada dalam bentuk garam dengan asam organik, yang bersifat sangat polar dan ionik. Bentuk garam ini praktis tidak larut dalam pelarut semipolar aprotik seperti etil asetat kecuali dilakukan alkalinisasi terlebih dahulu untuk membebaskan basa alkaloid. Karena maserasi dilakukan tanpa perlakuan basa, alkaloid tetap tertinggal pada ampas. Kemungkinan kedua adalah kadar alkaloid dalam ekstrak berada di bawah batas deteksi pereaksi pengendap akibat rendemen ekstraksi yang rendah.

3.5 Evaluasi Sediaan Nanoliposom

Hasil evaluasi ketiga formula nanoliposom disajikan pada Tabel 6.

Tabel 6. Hasil evaluasi organoleptis, pH, dan ukuran partikel sediaan nanoliposom

Formula	Bau	Warna	Bentuk	pH (rerata ± SD)	Ukuran partikel (nm)
F1 (Span 60 70 mg)	Tidak berbau	Hijau pekat	Cairan	5,9 ± 0,06	61,52
F2 (Span 60 80 mg)	Tidak berbau	Hijau pekat	Cairan	6,1 ± 0,06	61,14
F3 (Span 60 90 mg)	Tidak berbau	Hijau pekat	Cairan	6,0 ± 0,12	44,93

Seluruh formula berbentuk cairan homogen, berwarna hijau pekat, tidak berbau, dan tidak mengalami pemisahan fase. Ukuran partikel berada pada rentang 44,93–61,52 nm. Peningkatan Span 60 dari 70 mg (F1) menjadi 80 mg (F2) hanya sedikit menurunkan ukuran partikel dari 61,52 menjadi 61,14 nm, sedangkan pada 90 mg (F3) ukuran menurun menjadi 44,93 nm atau 26,5% dibandingkan F1. Peningkatan konsentrasi Span 60 membantu menurunkan tegangan antarmuka dan menstabilkan vesikel selama sonikasi sehingga mencegah koalesensi. [27,28] Oleh karena itu, F3 menghasilkan stabilisasi yang lebih efektif dan ukuran vesikel paling kecil.

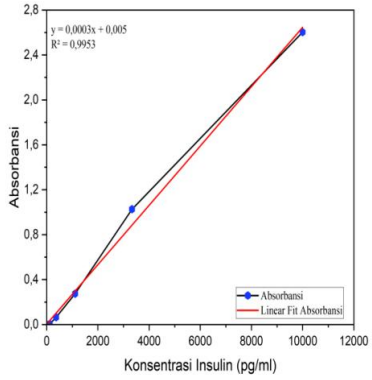
3.6 Kurva Standar Insulin

Kurva standar insulin dibuat dari deret larutan standar dengan konsentrasi 0; 123,5; 370,4; 1111,1; 3333,3; dan 10.000 pg/mL yang dibaca pada panjang gelombang 450 nm (Tabel 7). Hubungan antara konsentrasi standar dan absorbansi ditampilkan pada Gambar 1.

Tabel 7. Absorbansi deret standar insulin pada panjang gelombang 450 nm

Konsentrasi standar insulin (pg/mL)	Absorbansi (450 nm)
0	0,005
123,5	0,010
370,4	0,061
1.111,1	0,271
3.333,3	1,020
10.000	2,600

Analisis regresi linear menghasilkan persamaan $y = 0{,}0003x + 0{,}005$ dengan koefisien determinasi $r^2 = 0{,}9953$. Nilai r^2 yang mendekati satu menunjukkan bahwa lebih dari 99% variasi absorbansi dapat dijelaskan oleh variasi konsentrasi insulin, sehingga persamaan tersebut layak digunakan untuk interpolasi kadar insulin sampel. Seluruh kadar insulin yang terukur pada penelitian ini (107–615 pg/mL) berada di dalam rentang kerja kurva standar, sehingga perhitungan dilakukan secara interpolasi dan bukan ekstrapolasi.



Gambar 1. Kurva standar insulin pada panjang gelombang 450 nm

3.7 Kadar Insulin Serum dan Analisis Statistik

Hasil pengukuran kadar insulin serum keenam kelompok perlakuan disajikan pada Tabel 8 dan Gambar 2.

Tabel 8. Kadar insulin serum tikus diabetes induksi aloksan setelah perlakuan [11]

Kelompok perlakuan	Kadar insulin (pg/mL, rerata ± SD)	Peningkatan terhadap K− (%)	Efektivitas relatif terhadap glibenklamid (%)
K− (Na-CMC 1%)	107,443 ± 0,836^{f}		
K+ (Glibenklamid 0,09 mg/kg BB)	507,000 ± 1,000^{b}	371,88	100,00
K4 (EEATBH 100 mg/kg BB)	485,000 ± 1,837^{d}	351,40	94,49
K1 (NEEATBH 25 mg/kg BB)	465,000 ± 1,763^{e}	332,79	89,49
K2 (NEEATBH 50 mg/kg BB)	490,443 ± 2,218^{c}	356,47	95,86
K3 (NEEATBH 100 mg/kg BB)	615,223 ± 4,599^{a}	472,60	127,09

Keterangan: n = 5 per kelompok.
Huruf superskrip yang berbeda pada kolom yang sama menunjukkan perbedaan bermakna berdasarkan uji Tukey HSD ($p < 0,05$).

Hasil ANOVA satu arah menunjukkan bahwa perlakuan berpengaruh sangat signifikan terhadap kadar insulin serum tikus diabetes induksi aloksan ($p < 0,001$; $\eta^2 = 0,9998$). Uji lanjut Tukey HSD menunjukkan perbedaan bermakna pada seluruh pasangan kelompok ($p < 0,05$). Pemberian nanoliposom menunjukkan kecenderungan peningkatan kadar insulin seiring peningkatan dosis ($R^2 = 0,970$), dengan respons tertinggi pada dosis 100 mg/kg BB.

Pada dosis yang sama, nanoliposom menghasilkan kadar insulin yang secara signifikan lebih tinggi dibandingkan ekstrak konvensional ($p < 0,05$), dengan peningkatan efek insulinotropik bersih sebesar 34,5%. Kelompok nanoliposom dosis 100 mg/kg BB juga menunjukkan kadar insulin lebih tinggi dibandingkan glibenklamid, dengan efektivitas relatif 127,09%. Temuan ini menunjukkan bahwa formulasi nanoliposom berpotensi meningkatkan respons insulinotropik ekstrak. Namun, mekanisme peningkatan tersebut, termasuk kemungkinan perbaikan bioavailabilitas, masih memerlukan pembuktian lebih lanjut melalui penelitian farmakokinetik dan molekuler.

4. PEMBAHASAN

Peningkatan kadar insulin yang teramati dapat dijelaskan melalui beberapa mekanisme yang bekerja secara paralel.

Perlindungan dan Regenerasi sel β Melalui Aktivitas Antioksidan

Aloksan dapat menyebabkan kerusakan sel β pankreas melalui pembentukan spesies oksigen reaktif, termasuk radikal hidroksil yang dihasilkan melalui reaksi Fenton. Kerentanan sel β terhadap stres oksidatif berkaitan dengan rendahnya kapasitas pertahanan antioksidan enzimatik [3,4]. Senyawa flavonoid, termasuk kuersetin dan turunannya, dilaporkan memiliki aktivitas antioksidan melalui penangkapan radikal bebas, pengkelatan ion logam transisi, serta modulasi jalur Nrf2 dan NF-κB yang berperan dalam respons stres oksidatif dan apoptosis sel [17,18]. Berdasarkan mekanisme tersebut, peningkatan kadar insulin pada kelompok nanoliposom dosis tinggi diduga berkaitan dengan potensi aktivitas antioksidan senyawa bioaktif dalam ekstrak. Namun, penelitian ini belum membuktikan secara langsung adanya perlindungan, perbaikan, maupun regenerasi sel β pankreas karena tidak dilakukan pemeriksaan histopatologi, penanda stres oksidatif, apoptosis, atau proliferasi sel β. Oleh karena itu, kadar insulin yang lebih tinggi dibandingkan kelompok glibenklamid tidak dapat langsung diinterpretasikan sebagai bukti regenerasi sel β, melainkan menunjukkan respons peningkatan kadar insulin yang mekanisme dasarnya masih memerlukan penelitian lebih lanjut.

Efek Sekretagog Langsung

β-sitosterol dan glikosidanya telah lama diketahui memiliki efek pelepasan insulin pada pankreas terisolasi, dan kuersetin dilaporkan meningkatkan sekresi insulin melalui aktivasi jalur ERK1/2 pada sel β. [17,18] [14,15] Fitosterol juga dapat memodulasi fluiditas membran sel β sehingga memengaruhi fungsi kanal ion dan proses eksositosis granul insulin. Peningkatan kadar insulin yang diamati dalam penelitian ini diduga berkaitan dengan aktivitas senyawa bioaktif yang berpotensi terkandung dalam ekstrak, seperti β-sitosterol, glikosidanya, dan kuersetin. Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa β-sitosterol dan turunannya dapat meningkatkan pelepasan insulin pada model eksperimental, sedangkan kuersetin dilaporkan mampu meningkatkan sekresi insulin melalui keterlibatan jalur ERK1/2 pada sel β pankreas [17,18]. Namun, mekanisme tersebut belum dapat dipastikan terjadi dalam penelitian ini karena belum dilakukan identifikasi dan kuantifikasi senyawa aktif serta pengujian mekanisme molekuler secara langsung. Oleh karena itu, peningkatan kadar insulin yang ditemukan merupakan hasil empiris pemberian sediaan uji, sedangkan keterlibatan senyawa bioaktif tersebut masih bersifat hipotesis berdasarkan dukungan literatur dan memerlukan penelitian lebih lanjut untuk membuktikan hubungan sebab-akibatnya.

Peran Sistem Penghantaran Nanoliposomal

Keunggulan nanoliposom pada penelitian ini tidak berasal dari perubahan kimia bahan aktif melainkan dari perubahan nasibnya di dalam tubuh. Enkapsulasi dalam dwilapis fosfolipid melindungi flavonoid dari degradasi oleh pH lambung dan enzim pencernaan; ukuran partikel di bawah 50 nm memperluas permukaan disolusi dan memfasilitasi penetrasi lapisan mukus; sifat fosfolipidnya memungkinkan fusi dan endositosis oleh enterosit; dan

absorpsi melalui jalur limfatik memungkinkan sebagian dosis memintas metabolisme lintas pertama di hati, yang merupakan penyebab utama rendahnya bioavailabilitas kuersetin. [27,30] [25,26] Kolesterol dalam formula menjaga integritas membran vesikel sehingga bahan aktif tidak bocor prematur sebelum mencapai lokasi absorpsi [24–26]. Kombinasi faktor-faktor tersebut menjelaskan peningkatan efek insulinotropik bersih sebesar 34,5% pada dosis yang identik.

Kadar insulin serum pada kelompok nanoliposom ekstrak etil asetat buah terung bulat hijau (*Solanum xanthocarpum* Schrad. & Wendl.) dosis 100 mg/kg BB mencapai 615,223 ± 4,599 pg/mL, dengan efektivitas relatif sebesar 127,09% terhadap kelompok glibenklamid. Hasil ini menunjukkan bahwa formulasi nanoliposom menghasilkan respons peningkatan kadar insulin yang lebih tinggi dibandingkan kontrol positif pada kondisi pengujian. Perbedaan tersebut diduga berkaitan dengan aktivitas senyawa bioaktif dalam ekstrak serta karakteristik sistem penghantaran nanoliposom yang berpotensi memengaruhi stabilitas dan ketersediaan senyawa aktif. Glibenklamid bekerja dengan merangsang sekresi insulin dari sel β pankreas yang masih berfungsi melalui penghambatan kanal KATP, sehingga responsnya dapat dipengaruhi oleh tingkat kerusakan sel β akibat induksi aloksan. Sementara itu, senyawa bioaktif dalam ekstrak diduga memiliki aktivitas antioksidan dan berpotensi memodulasi fungsi sel β pankreas. Namun, mekanisme tersebut belum dapat dipastikan karena penelitian ini tidak melakukan pemeriksaan histopatologi pankreas, aktivitas antioksidan secara in vivo, maupun pengujian mekanisme molekuler. Selain itu, peningkatan kadar insulin tidak secara langsung mencerminkan efektivitas antidiabetes secara keseluruhan karena keberhasilan terapi juga ditentukan oleh pengendalian glukosa darah, sensitivitas insulin, dan keamanan penggunaan. Oleh karena itu, kadar insulin yang lebih tinggi pada kelompok nanoliposom menunjukkan potensi aktivitas insulinotropik yang menjanjikan, tetapi belum cukup untuk menyatakan bahwa formulasi tersebut memiliki efektivitas antidiabetes yang lebih baik dibandingkan glibenklamid. Penelitian lanjutan diperlukan untuk mengevaluasi parameter glikemik, mekanisme kerja, serta keamanan formulasi secara lebih komprehensif.

5. KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian, ekstrak etil asetat buah terung bulat hijau (S*olanum xanthocarpum Schrad. & Wendl.*) mengandung saponin, tanin, flavonoid, glikosida, dan steroid/triterpenoid. Formula nanoliposom F3 dengan konsentrasi Span 60 sebesar 90 mg menghasilkan ukuran partikel terkecil (44,93 nm) dan pH 6,0 ± 0,12. Seluruh perlakuan meningkatkan kadar insulin serum tikus diabetes induksi aloksan secara bermakna dibandingkan kontrol negatif ($p < 0,001$). Nanoliposom dosis 100 mg/kg BB menunjukkan efektivitas tertinggi dengan kadar insulin 615,223 ± 4,599 pg/mL, efektivitas relatif 127,09% terhadap glibenklamid, serta hubungan dosis-respons yang kuat ($R^2 = 0,970$). Dengan demikian, formulasi nanoliposom lebih efektif dibandingkan ekstrak konvensional dalam meningkatkan kadar insulin serum tikus diabetes.

Berdasarkan hasil penelitian, ekstrak etil asetat buah terung bulat hijau (*Solanum xanthocarpum Schrad. & Wendl.)* mengandung metabolit sekunder berupa saponin, tanin, flavonoid, glikosida, dan steroid/triterpenoid. Formula nanoliposom F3 dengan Span 60 sebesar 90 mg menghasilkan ukuran partikel terkecil (44,93 nm) dan pH 6,0 ± 0,12. Seluruh perlakuan meningkatkan kadar insulin serum tikus diabetes induksi aloksan secara bermakna dibandingkan kontrol negatif ($p < 0,001$). Nanoliposom dosis 100 mg/kg BB menghasilkan kadar insulin tertinggi sebesar 615,223 ± 4,599 pg/mL, dengan efektivitas relatif 127,09% terhadap glibenklamid dan hubungan dosis-respons yang kuat ($R^2 = 0,970$). Pada dosis yang sama, formulasi nanoliposom menunjukkan peningkatan respons kadar insulin sebesar 34,5% dibandingkan ekstrak konvensional. Dengan demikian, formulasi nanoliposom menunjukkan potensi yang lebih baik dibandingkan ekstrak konvensional dalam meningkatkan kadar insulin serum pada model hewan uji, tetapi belum dapat dinyatakan lebih efektif sebagai terapi antidiabetes dibandingkan glibenklamid tanpa evaluasi parameter glikemik dan pengujian lebih lanjut.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Direktorat Riset, Teknologi, dan Pengabdian kepada Masyarakat, Kementerian Pendidikan Tinggi, Sains, dan Teknologi Republik Indonesia atas pendanaan melalui skema Hibah Penelitian Dosen Pemula (PDP) Tahun 2026 dengan nomor kontrak 010/UTND.10/PL-BARU/V/2026. Ucapan terima kasih juga disampaikan kepada Lembaga Penelitian dan Pengabdian kepada Masyarakat Universitas Tjut Nyak Dhien serta kepada pengelola Laboratorium atas fasilitas yang diberikan selama pelaksanaan penelitian.

DAFTAR PUSTAKA

1. Magliano DJ, Boyko EJ; Diabetes Atlas 11th Edition Scientific Committee. *IDF Diabetes Atlas*. 11th ed. Brussels: International Diabetes Federation; 2025.

2. Genitsaridi I, Salpea P, Salim A, Sajjadi SF, Tomic D, James S, et al. 11th edition of the IDF Diabetes Atlas: global, regional, and national diabetes prevalence estimates for 2024 and projections for 2050. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2026;14(2):149–56. doi:10.1016/S2213-8587(25)00299-2

3. Lenzen S. The mechanisms of alloxan- and streptozotocin-induced diabetes. *Diabetologia*. 2008;51(2):216–26. doi:10.1007/s00125-007-0886-7

4. Szkudelski T. The mechanism of alloxan and streptozotocin action in B cells of the rat pancreas. *Physiol Res*. 2001;50(6):537–46.

5. Saxena HO, Deshmukh A, Ganesh, Kakkar A, Singh N. Phytochemical screening and assessment of secondary metabolites in different plant parts of *Solanum xanthocarpum*: a Dashmool species. *Indian J Trop Biodiv*. 2014;22(2):164–9.

6. Khanam S, Sultana R. Isolation of β-sitosterol and stigmasterol as active immunomodulatory constituents from fruits of *Solanum xanthocarpum* (Solanaceae). *Int J Pharm Sci Res*. 2012;3(4):1057–60.

7. Singh OM, Singh TP. Phytochemistry of *Solanum xanthocarpum*: an amazing traditional healer. *J Sci Ind Res*. 2012;69:732–40.

8. Jayakumar K, Murugan K. *Solanum* alkaloids and their pharmaceutical roles: a review. *J Anal Pharm Res*. 2016;3(6):1–12. doi:10.15406/japlr.2016.03.00075

9. Kar DM, Maharana L, Pattnaik S, Dash GK. Studies on hypoglycaemic activity of *Solanum xanthocarpum* Schrad. & Wendl. fruit extract in rats. *J Ethnopharmacol*. 2006;108(2):251–6. doi:10.1016/j.jep.2006.05.016

10. Gupta AK, Ganguly P, Majumder UK, Ghosal S. Antidiabetic and antihyperlipidaemic effects of *Solanum xanthocarpum* total extract in alloxan induced diabetic rats. *Pharmacologyonline*. 2009;1:487–97.

11. Poongothai K, Ponmurugan P, Ahmed KS, Kumar BS, Sheriff SA. Antihyperglycemic and antioxidant effects of *Solanum xanthocarpum* leaves (field grown and in vitro raised) extracts on alloxan induced diabetic rats. *Asian Pac J Trop Med*. 2011;4(10):778–85. doi:10.1016/S1995-7645(11)60193-4

12. Kumar S, Pandey AK. Medicinal attributes of *Solanum xanthocarpum* fruit consumed by several tribal communities as food: an in vitro antioxidant, anticancer and anti-HIV perspective. *BMC Complement Altern Med*. 2014;14:112. doi:10.1186/1472-6882-14-112

13. Sridevi M, Senthil S, Pugalendi KV. Antihyperglycemic effect of *Solanum surattense* leaf extract in streptozotocin-induced diabetic rats. *J Pharmacol Toxicol*. 2011;2(7):621–9.

14. Ivorra MD, D'Ocon MP, Paya M, Villar A. Antihyperglycemic and insulin-releasing effects of β-sitosterol 3-β-D-glucoside and its aglycone β-sitosterol. *Arch Int Pharmacodyn Ther*. 1988;296:224–31.

15. Gupta R, Sharma AK, Dobhal MP, Sharma MC, Gupta RS. Antidiabetic and antioxidant potential of β-sitosterol in streptozotocin-induced experimental hyperglycemia. *J Diabetes*. 2011;3(1):29–37. doi:10.1111/j.1753-0407.2010.00107.x

16. Kanchan DM, Somani GS, Peshattiwar VV, Kaikini AA, Sathaye S. Renoprotective effect of diosgenin in streptozotocin induced diabetic rats. *Pharmacol Rep*. 2016;68(2):370–7. doi:10.1016/j.pharep.2015.10.011

17. Eid HM, Haddad PS. The antidiabetic potential of quercetin: underlying mechanisms. *Curr Med Chem*. 2017;24(4):355–64. doi:10.2174/0929867323666160909153707

18. Vinayagam R, Xu B. Antidiabetic properties of dietary flavonoids: a cellular mechanism review. *Nutr Metab (Lond)*. 2015;12:60. doi:10.1186/s12986-015-0057-7

19. Ghorbani A. Mechanisms of antidiabetic effects of flavonoid rutin. *Biomed Pharmacother*. 2017;96:305–12. doi:10.1016/j.biopha.2017.10.001

20. Sales PM, Souza PM, Simeoni LA, Silveira D. α-Amylase inhibitors: a review of raw material and isolated compounds from plant source. *J Pharm Pharm Sci*. 2012;15(1):141–83. doi:10.18433/J35S3K

21. Kakran M, Shegokar R, Sahoo NG, Al Shaal L, Li L, Müller RH. Fabrication of quercetin nanocrystals: comparison of different methods. *Eur J Pharm Biopharm*. 2012;80(1):113–21. doi:10.1016/j.ejpb.2011.08.006

22. Zhang H. Thin-film hydration followed by extrusion method for liposome preparation. *Methods Mol Biol*. 2017;1522:17–22. doi:10.1007/978-1-4939-6591-5_2

23. Mozafari MR. Liposomes: an overview of manufacturing techniques. *Cell Mol Biol Lett*. 2005;10(4):711–9.

24. van Hoogevest P, Wendel A. The use of natural and synthetic phospholipids as pharmaceutical excipients. *Eur J Lipid Sci Technol*. 2014;116(9):1088–107. doi:10.1002/ejlt.201400219

25. Bozzuto G, Molinari A. Liposomes as nanomedical devices. *Int J Nanomedicine*. 2015;10:975–99. doi:10.2147/IJN.S68861

26. Liu P, Chen G, Zhang J. A review of liposomes as a drug delivery system: current status of approved products, regulatory environments, and future perspectives. *Molecules*. 2022;27(4):1372. doi:10.3390/molecules27041372

27. Danaei M, Dehghankhold M, Ataei S, Hasanzadeh Davarani F, Javanmard R, Dokhani A, et al. Impact of particle size and polydispersity index on the clinical applications of lipidic nanocarrier systems. *Pharmaceutics*. 2018;10(2):57. doi:10.3390/pharmaceutics10020057

28. Khorasani S, Danaei M, Mozafari MR. Nanoliposome technology for the food and nutraceutical industries. *Trends Food Sci Technol*. 2018;79:106–15. doi:10.1016/j.tifs.2018.07.009

29. Honary S, Zahir F. Effect of zeta potential on the properties of nano-drug delivery systems a review (part 1). *Trop J Pharm Res*. 2013;12(2):255–64. doi:10.4314/tjpr.v12i2.19

30. Munot N, Kandekar U, Giram PS, Khot K, Patil A, Cavalu S. A comparative study of quercetin-loaded nanocochleates and liposomes: formulation, characterization, assessment of degradation and in vitro anticancer potential. *Pharmaceutics*. 2022;14(8):1601. doi:10.3390/pharmaceutics14081601

31. Simarmata Y, Arianto A, Widyawati T, Nasution P. Formulation and evaluation of physical stability and antidiabetic activity from nanoliposomes containing an ethyl acetate extract of *Solanum xanthocarpum* Schrader & Wendland fruit in rats. *J Herbmed Pharmacol*. 2024;13(4):596–605. doi:10.34172/jhp.2024.51491

32. Departemen Kesehatan Republik Indonesia. *Materia Medika Indonesia*. Jilid VI. Jakarta: Direktorat Jenderal Pengawasan Obat dan Makanan; 1995.

33. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. *Farmakope Herbal Indonesia*. Edisi II. Jakarta: Kementerian Kesehatan RI; 2017.

34. Percie du Sert N, Hurst V, Ahluwalia A, Alam S, Avey MT, Baker M, et al. The ARRIVE guidelines 2.0: updated guidelines for reporting animal research. *PLoS Biol*. 2020;18(7):e3000410. doi:10.1371/journal.pbio.3000410