Prominentia Medical Journal Vol. 7 No. 1 (2026) ISSN: 2746-7856 e-ISSN: 2746-5357

ARTIKEL PENELITIAN

Analisis Efek *Mitragynine* Terhadap Metabolisme Glukosa Melalui Uji Toleransi Glukosa (OGTT) Dan Uji Toleransi Insulin (ITT) Pada Model Tikus Diabetes

Evi Sylvia Awwalia[1,2], RA. Hani Faradis[3], Devyana Dyah Wulandari[4], Hotimah Masdan Salim[5,6]*

[1] Departemen Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran, Universitas Nahdlatul Ulama Surabaya, Indonesia
[2] Departemen Penyakit Dalam, Rumah Sakit Islam Jemursari, Surabaya, Indonesia
[3] Departemen Mata, Fakultas Kedokteran, Universitas Nahdlatul Ulama Surabaya, Indonesia
[4] Departemen Kimia Kesehatan, Fakultas Kesehatan, Universitas Nahdlatul Ulama Surabaya, Indonesia
[5] Departemen Biokimia dan Biologi Molekuler Kedokteran, Fakultas Kedokteran, Universitas Nahdlatul Ulama Surabaya, Indonesia
[6] *Disease Control and Treatment*, *Center for Environmental Health* of Pesantren, Universitas Nahdlatul Ulama Surabaya, Indonesia

* Korespondensi: Hotimah Masdan Salim, Email: dr.hotimah@unusa.ac.id

ABSTRAK

Latar Belakang: *Mitragynine* adalah alkaloid utama yang terdapat dalam *Mitragyna speciosa* (kratom) dan dikenal memiliki berbagai aktivitas biologis, termasuk potensi terhadap metabolisme glukosa. Namun, bukti ilmiah mengenai perannya dalam toleransi glukosa dan sensitivitas insulin masih terbatas. **Tujuan**: mengevaluasi efek ekstrak metanol *Mitragyna speciosa* yang mengandung *mitragynine* terhadap metabolisme glukosa melalui uji *Oral Glucose Tolerance Test (*OGTT) dan *Insulin Tolerance Test (ITT)* pada hewan coba. **Metode:** Hewan uji dibagi menjadi beberapa kelompok, yaitu kontrol dan perlakuan dengan pemberian ekstrak metanol *M. speciosa* dosis 15 mg/kg berat badan (BB) dan 30 mg/kgBB. Parameter yang diamati meliputi kadar glukosa darah pada berbagai titik waktu setelah pemberian glukosa (OGTT) serta respon terhadap pemberian insulin eksogen (ITT). **Hasil:** Pemberian ekstrak *mitragynine* menunjukkan efek penurunan kadar glukosa darah yang signifikan dibanding kelompok kontrol pada uji OGTT, terutama pada dosis 30 mg/kgBB. Selain itu, pada uji ITT terlihat adanya peningkatan sensitivitas insulin dengan penurunan glukosa darah yang lebih cepat pada kelompok perlakuan. Efek ini bersifat dosis-respons, di mana dosis lebih tinggi memberikan hasil yang lebih optimal. **Kesimpulan:** Ekstrak metanol *M. speciosa* yang mengandung *mitragynine* berpotensi meningkatkan metabolisme glukosa dengan memperbaiki toleransi glukosa serta meningkatkan sensitivitas insulin. Temuan ini membuka peluang pengembangan *mitragynine* sebagai kandidat agen adjuvan untuk pengelolaan gangguan metabolisme glukosa, meskipun penelitian lebih lanjut mengenai mekanisme molekuler dan keamanan jangka panjang masih diperlukan.

KATA KUNCI: *Mitragynine*; *Mitragyna speciosa*; metabolisme glukosa; OGTT; ITT; sensitivitas insulin

ABSTRACT

Background: *Mitragynine is the principal alkaloid found in Mitragyna speciosa (kratom) and has been documented to exhibit various biological activities, including potential effects on glucose metabolism. However, scientific evidence regarding its role in glucose tolerance and insulin sensitivity remains limited.* ***Objective:*** *to evaluate the effects of the methanolic extract of M. speciosa containing mitragynine on glucose metabolism through the Oral Glucose Tolerance Test (OGTT) and Insulin Tolerance Test (ITT) in experimental animals.* ***Methods:*** *Experimental animals were divided into groups consisting of a control and treatment groups receiving methanolic extract of M. speciosa at doses of 15 mg/kg and 30 mg/kg of body weight. Parameters observed included blood glucose levels at different time points following glucose administration (OGTT) and the response to exogenous insulin administration (ITT).* ***Results:*** *Administration of mitragynine extract significantly reduced blood glucose levels compared with the control group in the OGTT, particularly at the 30 mg/kg of body weight dose. Moreover, the ITT exhibited improved insulin sensitivity, with a more rapid decline in blood glucose levels in the treatment groups. These effects showed a dose-dependent pattern, with the higher dose producing more pronounced improvements.* ***Conclusion:*** *Methanolic extract of Mitragyna speciosa containing mitragynine has the potential to enhance glucose metabolism by improving glucose tolerance and increasing insulin sensitivity. These findings suggest that mitragynine could be explored as a potential adjuvant agent in managing glucose metabolism disorders; however, further investigations are needed to clarify its molecular mechanisms and long-term safety.*

KEYWORDS: *Mitragynine; Mitragyna speciosa; glucose metabolism; OGTT; ITT; insulin sensitivity*

Diterima 22 Agustus 2025; Direvisi 11 Maret 2026; Diterima 17 Maret 2026; Publikasi online 13 Mei 2026

https://doi.org/10.37715/pmj.v7i1.6054

Karya ini dilisensikan di bawah lisensi Creative Commons Attribution-ShareAlike 4.0 International License.

PENDAHULUAN

Metabolisme merupakan rangkaian kompleks proses biokimia yang menopang kehidupan serta berperan penting dalam mengatur homeostasis energi, pemanfaatan glukosa, dan keseimbangan fisiologis secara keseluruhan. Disregulasi proses metabolik merupakan ciri khas dari berbagai gangguan metabolik, termasuk diabetes melitus tipe 2 (DMT2) dan obesitas, yang hingga kini masih menjadi tantangan kesehatan global (Marcos, 2021). Dalam upaya menemukan pendekatan terapeutik baru untuk mengatasi gangguan tersebut, senyawa alami mendapat perhatian besar karena potensinya dalam memodulasi jalur metabolik. Salah satu senyawa yang baru-baru ini menarik perhatian adalah *mitragynine*, suatu alkaloid psikoaktif yang ditemukan pada daun *Mitragyna speciosa*, dikenal luas sebagai kratom (Prasetya *and* Sudarwati, 2023). Kratom, pohon tropis yang berasal dari Asia Tenggara, telah digunakan secara tradisional karena memiliki sifat stimulan dan analgesik. *Mitragynine*, sebagai salah satu alkaloid utamanya, telah banyak diteliti karena efek farmakologisnya yang beragam (Kruegel et al., 2016). Meskipun sifat psiko-stimulan dan analgesiknya telah dipelajari secara luas, semakin banyak bukti ilmiah yang menunjukkan bahwa *mitragynine* juga dapat memberikan efek metabolik, khususnya dalam konteks homeostasis glukosa (Kruegel *and* Grundmann, 2018).

Uji toleransi glukosa oral (*Oral Glucose Tolerance Test*, OGTT) dan uji toleransi insulin (*Insulin Tolerance Test*, ITT) merupakan metode eksperimental yang telah mapan dalam mengevaluasi metabolisme glukosa *in vivo*. OGTT digunakan untuk menilai kemampuan tubuh dalam menangani beban glukosa, sekaligus memberikan gambaran mengenai sensitivitas insulin dan fungsi sel beta pankreas (Nagy dan Einwallner, 2018). Sebaliknya, ITT mengukur sensitivitas insulin secara langsung dengan menilai efektivitas insulin dalam menurunkan kadar glukosa darah.

Penelitian terkini menunjukkan bahwa *mitragynine* dapat mempengaruhi parameter metabolik tersebut. Studi pada model hewan melaporkan bahwa pemberian *mitragynine* berpotensi menyebabkan perubahan homeostasis glukosa, baik melalui modulasi jalur pensinyalan insulin maupun pengaruh terhadap sekresi insulin oleh sel beta pankreas (Karunakaran *et al.*, 2022). Namun, mekanisme pasti mengenai efek *mitragynine* terhadap OGTT dan ITT masih belum sepenuhnya dipahami. *Mitragynine* sebagai alkaloid utama yang terdapat dalam daun *M. speciosa*, kini menjadi fokus penelitian ilmiah karena potensinya dalam memengaruhi hasil OGTT dan ITT (Zhang *et al.*, 2023). OGTT merupakan alat diagnostik penting yang digunakan untuk mengevaluasi kemampuan individu dalam mengatur kadar glukosa darah. Uji ini dilakukan melalui pemberian oral larutan glukosa standar, kemudian dilanjutkan dengan pengukuran kadar glukosa darah secara berkala. Tes ini berperan penting dalam menegakkan diagnosis pradiabetes dan diabetes, serta memberikan informasi berharga terkait metabolisme glukosa.

ITT di sisi lain, merupakan metode penting lain yang digunakan untuk menilai sensitivitas insulin. Uji ini dilakukan dengan pemberian insulin eksogen dan pemantauan respons penurunan glukosa darah. ITT sering digunakan dalam penelitian klinis untuk menilai resistensi insulin, yang merupakan ciri khas DMT2 dan berbagai gangguan metabolik lainnya (Chen, Fei and Olatunji, 2022). Sejumlah penelitian terbaru mengindikasikan bahwa *mitragynine* mungkin berperan signifikan dalam memengaruhi metabolisme glukosa dan sensitivitas insulin. Meskipun mekanisme pastinya masih dalam tahap penelitian, studi awal menunjukkan bahwa *mitragynine* dapat memodulasi pengambilan glukosa, jalur persinyalan insulin, serta fungsi pankreas (Limcharoen et al., 2022). Oleh karena itu, penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi efek *mitragynine* terhadap OGTT dan ITT pada model hewan diabetes.

METODE

Hewan Coba Model Diabetes Melitus

Penelitian ini menggunakan tikus jantan *Mus musculus* berumur delapan minggu yang diperoleh dari Laboratorium Hewan Universitas Airlangga, Surabaya. Protokol penelitian telah mendapatkan persetujuan dari Komite Etik Penelitian Hewan Universitas Nahdlatul Ulama Surabaya dengan nomor 0164/EC/KEPK/UNUSA/2023. Hewan uji kelompok akan menjadi empat kelompok masing-masing berisi tujuh ekor mencit, dengan pembagian kelompok kontrol, kelompok diabetes melitus (DM), kelompok diabetes melitus dengan *mitragynine* dosis 15mg/kg (DM+MS15mg) berat badan (BB), dan kelompok diabetes melitus dengan *mitragynine* 30mg/kgBB (DM+MS30mg). Hewan uji diaklimatisasi selama satu minggu pada suhu ruangan (25–30 °C) dengan siklus terang / gelap 12:12 jam. Selama periode aklimatisasi, tikus diberi akses pakan dan air minum secara *ad libitum*. Setelah masa aklimatisasi selesai, hewan percobaan diinduksi diabetes dengan *Streptozotosin* (STZ).

Tikus jantan *Mus musculus* berusia ± 8 minggu terlebih dahulu diaklimatisasi selama 7 hari pada suhu ruang terkendali (25–30 °C) dengan siklus terang / gelap 12:12 jam serta akses bebas terhadap pakan standar dan air minum. Induksi diabetes dilakukan menggunakan STZ yang dilarutkan segar setiap kali injeksi dalam *buffer* sitrat 0,1 M, pH 4,5 pada kondisi dingin. Hewan dipuasakan selama 4–6 jam (dengan akses air tetap tersedia) sebelum perlakuan, kemudian diberikan STZ secara *intraperitoneal* dengan dosis 50 mg/kgBB sekali sehari selama tiga hari berturut-turut pada waktu yang konsisten; kelompok kontrol hanya menerima *buffer* sitrat. Untuk mencegah hipoglikemia akut pasca injeksi, larutan sukrosa 10% diberikan *ad libitum* selama 24 jam, kemudian diganti dengan air minum biasa. Status hiperglikemia divalidasi melalui pengukuran kadar glukosa darah puasa dari vena ekor pada 72 jam setelah injeksi terakhir dan dikonfirmasi kembali setelah 48 jam. Hewan dikategorikan sebagai diabetes apabila kadar glukosa darah puasa ≥200 mg/dL pada dua kali pemeriksaan berurutan. *Mitragynine* diberikan sesuai dengan dosis pada masing-masing kelompok yaitu 15 mg/kgBB dan 30 mg/kgBB selama dua minggu.

Pemeriksaan OGTT dan ITT

A. Uji Toleransi Glukosa Oral (OGTT)

Setelah proses aklimatisasi dan perlakuan sesuai kelompok, hewan coba dipuasakan selama 6–8 jam dengan tetap diberi akses air minum. Larutan glukosa diberikan secara oral dengan dosis 2 g/kgBB menggunakan sonde. Kadar glukosa darah diukur melalui pengambilan sampel darah dari vena ekor pada waktu 0 menit (sebelum pemberian glukosa) serta pada menit ke-15, 30, dan 60 setelah pemberian. Pemeriksaan kadar glukosa darah dilakukan dengan glukometer merk *Easy Touch GCU Metered* berbasis enzim glukosa oksidase.

B. Uji Toleransi Insulin (ITT)

Untuk uji sensitivitas insulin, hewan coba dipuasakan selama 4–6 jam dengan akses bebas terhadap air minum. Insulin reguler diberikan secara intraperitoneal dengan dosis 0,75–1,0 U/kgBB. Kadar glukosa darah diperiksa melalui vena ekor pada menit 0 (sebelum injeksi) serta pada menit ke-15, 30, dan 60 setelah pemberian insulin. Penurunan kadar glukosa darah dihitung berdasarkan persentase relatif terhadap nilai awal (*baseline*).

Analisis Statistik

Semua hasil dinyatakan sebagai rerata ± SD (*Standard Deviation*). Perbandingan parameter antara dua kelompok dilakukan dengan uji t tidak berpasangan. Perbandingan kurva respon dosis dianalisis menggunakan uji *ANOVA* pengukuran berulang dua faktor, dilanjutkan dengan uji *post hoc Tukey* untuk perbandingan antar kelompok. Nilai $p < 0,05$ dianggap bermakna secara statistik.

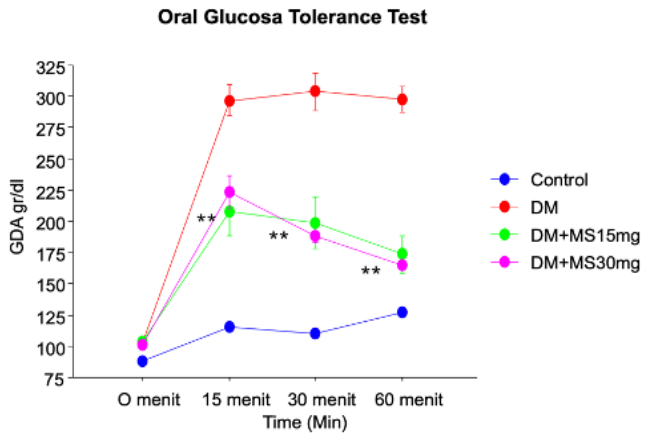
HASIL

Efek *Mitragynine* pada Uji Toleransi Glukosa Oral (OGTT)

OGTT dilakukan untuk mengevaluasi pengaruh pemberian *mitragynine* terhadap regulasi glukosa darah pada model tikus diabetes. Setelah beban glukosa oral diberikan (2 g/kgBB), kadar glukosa darah diukur pada menit ke-0, 15, 30, dan 60. Hasil penelitian menunjukkan bahwa kelompok diabetes tanpa perlakuan mengalami peningkatan kadar glukosa darah yang signifikan pada menit ke-15 dan tetap tinggi hingga menit ke-60. Sebaliknya, tikus yang diberi perlakuan *mitragynine* menunjukkan penurunan kadar glukosa darah yang lebih cepat dibandingkan kelompok DM. Pada menit ke-15 hingga ke-60, kadar glukosa darah pada kelompok perlakuan cenderung mendekati nilai awal (*baseline*), menandakan perbaikan toleransi glukosa. Analisis *area under the curve* (AUC) glukosa menunjukkan bahwa kelompok perlakuan *mitragynine* memiliki nilai AUC yang secara signifikan lebih rendah dibandingkan dengan kelompok kontrol diabetes ($p < 0,05$), yang mengindikasikan peningkatan sensitivitas terhadap insulin dan perbaikan homeostasis glukosa. Temuan ini menunjukkan bahwa *mitragynine* berpotensi meningkatkan regulasi glukosa darah melalui mekanisme yang mungkin terkait dengan peningkatan sensitivitas insulin atau modulasi sekresi insulin dari sel beta pankreas.

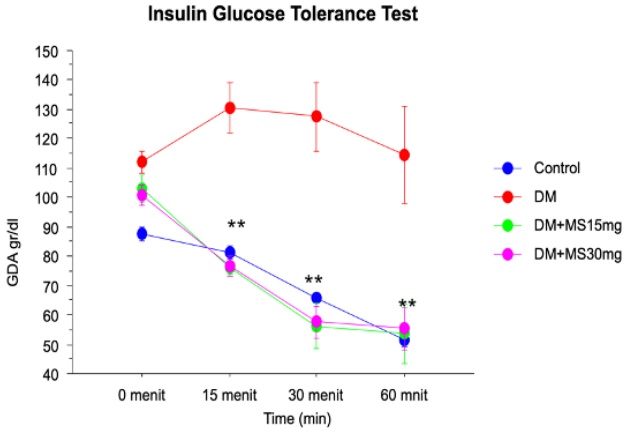
Efek *Mitragynine* Pada Uji Toleransi Insulin (ITT)

Untuk mengukur sensitivitas insulin pada mencit dengan diabetes melitus yang diberikan intervensi *mitragynine*, uji ITT dilakukan 1 minggu setelah OGTT. Pada uji ini, derajat penurunan konsentrasi glukosa darah setelah pemberian insulin mencerminkan efisiensi kerja insulin di seluruh tubuh. Mencit yang diberikan *mitragynine* menunjukkan penurunan kadar glukosa darah dibandingkan dengan kelompok DM pada seluruh waktu pengamatan ITT, sehingga mengindikasikan adanya peningkatan sensitivitas terhadap insulin.



Gambar 1. Efek ekstrak *Mitragyna speciosa mitragynine* terhadap OGTT pada mencit dengan diabetes melitus. Semua nilai dinyatakan sebagai rerata ± SD, n = 7.
*$p < 0,05$, **$p < 0,01$, ***$p < 0,001$ dibandingkan dengan kelompok DM.

Pemberian *mitragynine* pada dosis 15 dan 30 mg/kgBB menunjukkan perbaikan yang signifikan terhadap sensitivitas insulin pada mencit diabetes. Setelah penyuntikan insulin, kadar glukosa darah menurun lebih cepat pada kedua kelompok perlakuan dibandingkan dengan kelompok kontrol diabetes. Pada menit ke-15 setelah pemberian insulin, kelompok *mitragynine* dosis 30 mg/kgBB menunjukkan penurunan kadar glukosa darah yang nyata dibandingkan kelompok kontrol diabetes ($p < 0,05$). Efek penurunan glukosa tersebut bertahan hingga menit ke-60, dengan kelompok 15 mg/kgBB dan 30 mg/kgBB memberikan respons kuat ($p < 0,01$). Secara keseluruhan, temuan ini menunjukkan bahwa *mitragynine* meningkatkan sensitivitas insulin perifer secara dosis-respons pada dosis 15 mg/kgBB dan 30 mg/kgBB.



Gambar 2. Efek ekstrak *mitragynine* pada ITT mencit dengan diabetes melitus. Semua nilai dinyatakan sebagai rerata ± SD, n = 6.
*$p < 0,05$, **$p < 0,01$, ***$p < 0,001$ dibandingkan dengan kelompok DM.

PEMBAHASAN

Penelitian ini menyelidiki pengaruh ekstrak metabolik *M. speciosa* pada dosis 15 mg/kgBB dan 30 mg/kgBB terhadap metabolisme glukosa dengan menggunakan OGTT dan ITT. Hasil penelitian menunjukkan bahwa pemberian *mitragynine* menghasilkan perbaikan homeostasis glukosa yang bersifat bergantung pada dosis, sebagaimana ditunjukkan oleh penurunan peningkatan kadar glukosa darah selama uji OGTT serta peningkatan sensitivitas insulin pada uji ITT.

Temuan ini sejalan dengan bukti yang semakin berkembang yang menunjukkan bahwa alkaloid dari *M. speciosa*, khususnya *mitragynine* berpotensi memiliki sifat pemodulasi metabolisme. Aktivitas antioksidan dan antiinflamasi M. speciosa telah dilaporkan dalam berbagai penelitian praklinis (Ahmad et al., 2022). Secara khusus, ekstrak alkaloid kratom menunjukkan aktivitas penghambatan COX-2/5-LOX serta menurunkan produksi spesies oksigen reaktif dan mediator inflamasi pada sel makrofag RAW 264.7 yang diinduksi lipopolisakarida (Rahmawati et al., 2024). Namun, keterkaitan aktivitas tersebut dengan perbaikan sensitivitas insulin pada penelitian ini masih memerlukan pembuktian mekanistik.

OGTT merupakan alat diagnostik penting yang digunakan untuk mengevaluasi kemampuan individu dalam mengatur kadar glukosa darah. Tes ini melibatkan pemberian oral larutan glukosa standar, diikuti dengan pengukuran kadar glukosa darah secara berkala. Selain itu, *mitragynine* secara signifikan memperbaiki kadar glukosa darah pada tingkat OGTT pada hewan diabetes yang diberi perlakuan. Uji toleransi glukosa dianggap sebagai salah satu parameter penting untuk memperkirakan kelainan pembersihan glukosa (Zhu *et al.*, 2021). Studi sebelumnya telah menunjukkan bahwa *mitragynine* (alkaloid utama dari *M. speciosa*) dapat mengurangi asupan makanan dan air pada tikus (Zhang *et al.*, 2023).

Penurunan hiperglikemia *postprandial* yang diamati pada OGTT setelah pemberian *mitragynine* menunjukkan peningkatan penyerapan glukosa perifer atau perbaikan regulasi keluaran glukosa dari hati. Efek ini lebih nyata pada dosis yang lebih tinggi (30 mg/kg), yang mengindikasikan kemungkinan efektivitas yang bergantung pada dosis. Selain itu, hasil ITT menunjukkan peningkatan responsivitas terhadap insulin, yang konsisten dengan peningkatan sensitivitas insulin. Temuan ini sebanding dengan senyawa alami lain yang diketahui memiliki aktivitas peningkat

sensitivitas insulin, seperti flavonoid dan alkaloid pada tanaman obat lainnya (Li *et al.,* 2019).

Resistensi insulin / gangguan sekresi insulin merupakan salah satu ciri utama sindrom metabolik dan diabetes, serta berperan penting dalam terjadinya hiperglikemia dan kelainan lain pada diabetes, termasuk disfungsi lipid. Penyerapan glukosa ke dalam otot rangka, hati, dan jaringan adiposa yang dipicu oleh insulin mengatur metabolisme lemak, karbohidrat, dan protein. Namun, perubahan pada aksi atau sekresi insulin secara signifikan memengaruhi aktivitas metabolik insulin (Corrao *et al.,* 2024). Mekanisme potensial mungkin melibatkan jalur pensinyalan *AMP-activated protein kinase* (AMPK), yang berperan sentral dalam keseimbangan energi dan sensitivitas insulin. Alkaloid alami telah terbukti mampu mengaktivasi AMPK, sehingga meningkatkan transportasi glukosa pada otot rangka dan menurunkan *glukoneogenesis* hepatik (Hardie, 2018). Meskipun studi mekanistik langsung mengenai *mitragynine* masih terbatas, kesamaan struktur dengan alkaloid indol lain menimbulkan kemungkinan bahwa jalur serupa dapat diaktifkan. Penelitian sebelumnya telah menjelaskan bahwa *M. speciosa* secara tradisional telah digunakan untuk mengatasi kelelahan dan sebagai analgesik di Asia Tenggara (Singh, Müller, dan Vicknasingam, 2014). Selain itu penelitian lain juga menjelaskan bahwa ekstrak *M. speciosa* memiliki efek anti inflamasi (Salim *et al.*, 2022) dan antidepresan dalam penelitian *insilico* (Mahendra *et al.*, 2021). Peradangan kronis tingkat rendah dan stres oksidatif diketahui berperan dalam terjadinya resistensi insulin dan gangguan toleransi glukosa. Dengan memberikan efek anti-inflamasi *mitragynine* berpotensi memperbaiki proses patologis tersebut, sehingga menghasilkan perbaikan dalam metabolisme glukosa (Yunusa, Hassan, *dan* Müller, 2023).

Meskipun temuan penelitian ini menunjukkan potensi yang menjanjikan, kehati-hatian tetap diperlukan. Aktivitas farmakologis ganda *mitragynine* melibatkan interaksi dengan reseptor opioid dan adrenergik (Veltri dan Grundmann, 2019) dapat menimbulkan implikasi terhadap risiko efek samping serta potensi ketergantungan. Selain itu, penelitian dengan pemberian jangka panjang diperlukan untuk mengevaluasi dampak metabolik secara berkelanjutan, mengingat perbaikan akut pada OGTT dan ITT belum tentu berkontribusi pada kontrol glikemik jangka panjang. Secara keseluruhan, hasil penelitian ini memberikan bukti awal bahwa *mitragynine* pada dosis 15 mg/kgBB dan 30 mg/kgBB berpotensi meningkatkan toleransi glukosa serta sensitivitas insulin pada model hewan diabetes. Temuan ini memperkuat peluang eksplorasi alkaloid *M. speciosa* sebagai kandidat adjuvan dalam terapi gangguan metabolik, khususnya diabetes melitus tipe 2. Penelitian lanjutan diperlukan untuk memperjelas mekanisme molekuler yang mendasari, menentukan dosis optimal, serta menilai profil keamanan guna mendukung relevansi klinisnya.

KESIMPULAN

Sebagai kesimpulan, penelitian ini memberikan wawasan baru yang mendukung penggunaan tradisional senyawa dari *M. speciosa* dalam pengelolaan diabetes. Hasil penelitian menunjukkan bahwa *mitragynine* secara signifikan meningkatkan profil OGTT dan ITT pada tikus diabetes yang diberi perlakuan. Dengan demikian, temuan ini memvalidasi potensi *mitragynine* sebagai agen antidiabetes dan mengindikasikan kemungkinannya untuk dikembangkan sebagai terapi alternatif dalam pengobatan diabetes beserta komorbiditas yang menyertainya.

PERNYATAAN KONFLIK KEPENTINGAN

Penulis menyatakan bahwa tidak terdapat konflik kepentingan dalam penelitian ini, baik yang bersifat finansial maupun non-finansial. Penelitian ini dilakukan secara independen tanpa adanya pengaruh dari pihak manapun yang dapat memengaruhi desain penelitian, proses pengumpulan data, analisis, interpretasi hasil, maupun penyusunan manuskrip.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terima kasih kepada semua pihak yang telah memberikan dukungan sehingga penelitian ini dapat diselesaikan dengan baik. Penghargaan yang setinggi-tingginya disampaikan kepada Lembaga Penelitian dan Pengabdian Masyarakat (LPPM) Universitas Nahdlatul Ulama Surabaya (UNUSA) telah memberikan dana penelitian sehingga bisa menyelesaikan penelitian ini. Serta ucapan terima kasih kepada seluruh laboran di Laboratorium Riset Terpadu FK UNUSA.

REFERENCES

Ahmad, I. et al. (2022) 'Mitragyna Species as Pharmacological Agents: From Abuse to Promising Pharmaceutical Products', *Life*, 12(2), 193 [online]. Tersedia pada: https://doi.org/10.3390/life12020193

Chen, L., Fei, S. dan Olatunji, O.J. (2022) 'LC/ESI/TOF-MS Characterization, Anxiolytic and Antidepressant-like Effects of Mitragyna speciosa Korth Extract in Diabetic Rats', *Molecules*, 27(7), 2208 [online]. Tersedia pada: https://doi.org/10.3390/molecules27072208

Corrao, S. et al. (2024) 'Tirzepatide against obesity and insulin-resistance: pathophysiological aspects and clinical evidence', *Frontiers in Endocrinology*, 15, 1402583 [online]. Tersedia pada: https://doi.org/10.3389/fendo.2024.1402583

Hardie, D.G. (2018) 'Keeping the home fires burning: AMP-activated protein kinase', *Journal of the Royal Society Interface*, 15(138), 20170774 [online]. Tersedia pada: https://doi.org/10.1098/rsif.2017.0774

Karunakaran, T. et al. (2022) 'The Chemical and Pharmacological Properties of Mitragynine and Its Diastereomers: An Insight

Review', *Frontiers in Pharmacology*, 13, 805986 [online]. Tersedia pada: https://doi.org/10.3389/fphar.2022.805986

Kruegel, A.C. et al. (2016) 'Synthetic and Receptor Signaling Explorations of the Mitragyna Alkaloids: Mitragynine as an Atypical Molecular Framework for Opioid Receptor Modulators', *Journal of the American Chemical Society*, 138(21), pp. 6754–6764 [online]. Tersedia pada: https://doi.org/10.1021/jacs.6b00360

Kruegel, A.C. dan Grundmann, O. (2018) 'The medicinal chemistry and neuropharmacology of kratom: A preliminary discussion of a promising medicinal plant and analysis of its potential for abuse', *Neuropharmacology*, 134, pp. 108–120 [online]. Tersedia pada: https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2017.08.026

Li, J. et al. (2019) 'Therapeutic Mechanisms of Herbal Medicines Against Insulin Resistance: A Review', *Frontiers in Pharmacology*, 10, 661 [online]. Tersedia pada: https://doi.org/10.3389/fphar.2019.00661

Limcharoen, T. et al. (2022) 'Inhibition of α-Glucosidase and Pancreatic Lipase Properties of Mitragyna speciosa (Korth.) Havil. (Kratom) Leaves', *Nutrients*, 14(19), 3909 [online]. Tersedia pada: https://doi.org/10.3390/nu14193909

Mahendra, R. et al. (2021) 'Neuroprotective Activity of Extract of Celery (Apium Graveolens) in Insilico Study', *Medical and Health Science Journal*, 5(2), pp. 27–31 [online]. Tersedia pada: https://doi.org/10.33086/mhsj.v5i2.2362

Marcos, A. (2021) 'Editorial: A Review of Micronutrients and the Immune System—Working in Harmony to Reduce the Risk of Infection', *Nutrients*, 13(11), 4180 [online]. Tersedia pada: https://doi.org/10.3390/nu13114180

Nagy, C. dan Einwallner, E. (2018) 'Study of In Vivo Glucose Metabolism in High-fat Diet-fed Mice Using Oral Glucose Tolerance Test (OGTT) and Insulin Tolerance Test (ITT)', *Journal of Visualized Experiments*, (131), e56672 [online]. Tersedia pada: https://doi.org/10.3791/56672

Prasetya, R.A. dan Sudarwati, T.P.L. (2023) 'Kratom (Mitragyna speciosa) Leaf Ethanol Extract Showed In Vivo Analgesic Activity', *Pharmacology and Clinical Pharmacy Research*, 8(2), pp. 102–107 [online]. Tersedia pada: https://doi.org/10.15416/pcpr.v8i2.40727

Rahmawati, S.I. et al. (2024) 'Dual anti-inflammatory activities of COX-2/5-LOX driven by kratom alkaloid extracts in lipopolysaccharide-induced RAW 264.7 cells', Scientific Reports, 14, 28993 [online]. Tersedia pada: https://doi.org/10.1038/s41598-024-79229-x

Salim, H.M. et al. (2022) 'Anti-inflammatory effects and potential mechanisms of Mitragyna speciosa methanol extract on λ-karagenan-induced inflammation model', *Bali Medical Journal*, 11(3), pp. 1172–1175 [online]. Tersedia pada: https://doi.org/10.15562/bmj.v11i3.3535

Singh, D., Müller, C.P. dan Vicknasingam, B.K. (2014) 'Kratom (Mitragyna speciosa) dependence, withdrawal symptoms and craving in regular users', *Drug and Alcohol Dependence*, 139, pp. 132–137 [online]. Tersedia pada: https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2014.03.017

Veltri, C. dan Grundmann, O. (2019) 'Current perspectives on the impact of Kratom use', *Substance Abuse and Rehabilitation*, 10, pp. 23–31 [online]. Tersedia pada: https://doi.org/10.2147/SAR.S164261

Yunusa, S., Hassan, Z. dan Müller, C.P. (2023) 'Mitragynine inhibits hippocampus neuroplasticity and its molecular mechanism', *Pharmacological Reports*, 75(6), pp. 1488–1501 [online]. Tersedia pada: https://doi.org/10.1007/s43440-023-00541-w

Zhang, P. et al. (2023) "Antidiabetic and antioxidant activities of *Mitragyna speciosa* (kratom) leaf extract in type 2 diabetic rats," *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 162, p. 114689. doi: https://doi.org/10.1016/j.biopha.2023.114689.

Zhu, K. et al. (2021) 'Hypoglycemic and hypolipidemic effects of total glycosides of Cistanche tubulosa in diet/streptozotocin-induced diabetic rats', *Journal of Ethnopharmacology*, 276, 113991 [online]. Tersedia pada: https://doi.org/10.1016/j.jep.2021.113991