

**UJI ANTIDIABETES EKSTRAK ETANOL DAUN MELINJO
(*Gnetum gnemon L.*) TERHADAP TIKUS PUTIH JANTAN
GALUR WISTAR TERINDUKSI ALOKSAN DAN
HISTOPATOLOGI PANKREAS**

SKRIPSI

Diajukan sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar Sarjana Farmasi (S.Farm) di bidang studi Farmasi pada Fakultas MIPA



Oleh :

HERIN NOVIARNY

08061381520064

**JURUSAN FARMASI
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
UNIVERSITAS SRIWIJAYA
2019**

HALAMAN PENGESAHAN MAKALAH SEMINAR HASIL

Judul Makalah Hasil : UJI ANTIDIABETES EKSTRAK ETANOL DAUN MELINJO (*Cinetum gnemon* L.) TERHADAP TIKUS PUTIH JANTAN GALUR WISTAR TERINDUKSI ALOKSAN DAN HISTOPATOLOGI PANKREAS
Nama Mahasiswa : HERIN NOVIARNY
NIM : 08061381520064
Jurusan : FARMASI

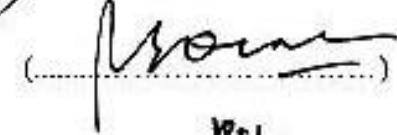
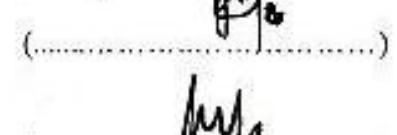
Telah dipertahankan di hadapan pembimbing dan pembahas pada Seminar Hasil di Jurusan Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Sriwijaya pada tanggal 20 Agustus 2019 serta telah diperbaiki, diperiksa, dan disetujui dengan saran yang diberikan.

Inderalaya, 26 Agustus 2019

Pembimbing

1. Herlina, M.Kes., Apt. (.....) 
NIP. 197107031998022001
2. Annisa Amriani, S. M.Farm., Apt. (.....) 
NIP. 198412292014082201

Pembahas

1. Dr. Hj. Budi Untari, M.Si., Apt. (.....) 
NIP. 195810261987032002
2. Rennie Puspa Novita, M. Farm Klin., Apt. (.....) 
NIP. 198711272013012201
3. Prof. Dr. Ellita, M.Si. (.....) 
NIP. 196903261994122001

Mengetahui,
Ketua Jurusan Farmasi
Fakultas MIPA, UNSRI

Dr.rer.nat. Mardiyanto, M.Si., Apt.
NIP. 197103101998021002

HALAMAN PENGESAHAN SKRIPSI

Judul Makalah Hasil : UJI ANTIDIABETES EKSTRAK ETANOL DAUN
MELINJO (*Gnetum gnemon* L.) TERHADAP TIKUS
PUTIH JANTAN GALUR WISTAR TERINDUKSI
ALOKSAN DAN HISTOPATOLOGI PANKREAS

Nama Mahasiswa : HERIN NOVIARNY

NIM : 08061381520064

Jurusan : FARMASI

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Sidang Ujian Skripsi Jurusan Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam (MIPA) Universitas Sriwijaya pada tanggal 24 Oktober 2019 serta telah diperbaiki, diperiksa, dan disetujui dengan saran yang diberikan.

Inderalaya, 25 November 2019

Ketua:

1. Herlina, M.Kes., Apt.
NIP. 197107031998022001

(.....)

Anggota:

1. Dr. Hj. Budi Untari, M.Si., Apt.
NIP. 195810261987032002
2. Fitrya, M.Si., Apt
NIP. 197212101999032001
3. Dina Permata Wijaya, M.Si., Apt.
NIP. 199201182019032023
4. Annisa Amriani S, M.Farm., Apt.
NIPUS. 198412292014082201

(.....)

(.....)

(.....)

(.....)

Mengetahui,
Ketua Jurusan Farmasi
Fakultas MIPA, UNSRI

Dr.rer.nat. Mardiyanto, M.Si., Apt.
NIP. 197103101998021002

HALAMAN PERNYATAAN KEASLIAN KARYA ILMIAH

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama Mahasiswa : Herin Noviarny

NIM : 08061381520064

Fakultas/Jurusan : Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam/Farmasi

Menyatakan bahwa skripsi ini adalah hasil karya saya sendiri dan karya ilmiah ini belum pernah diajukan sebagai pemenuhan persyaratan untuk memperoleh gelar kesarjanaan strata satu (S1) dari Universitas Sriwijaya maupun perguruan tinggi lain. Semua informasi yang dimuat dalam skripsi ini yang berasal dari penulis lain baik yang dipublikasikan atau tidak telah diberikan penghargaan dengan mengutip nama sumber penulis secara benar. Semua isi dari skripsi ini sepenuhnya menjadi tanggung jawab saya sebagai penulis.

Demikianlah surat pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya.

Inderalaya, 25 November 2019
Penulis,



Herin Noviarny
NIM. 08061381520064

HALAMAN PERSETUJUAN PUBLIKASI KARYA ILMIAH UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS

Sebagai civitas akademik Universitas Sriwijaya, yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama Mahasiswa : Herin Noviarny
NIM : 0806138150064
Fakultas/Jurusan : Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam/Farmasi
Jenis Karya : Skripsi

Demi pengembangan ilmu pengetahuan, saya menyetujui untuk memberikan kepada Universitas Sriwijaya “hak bebas royalti non-ekslusif” (*non-exclusively royalty-free right*) atas karya ilmiah saya yang berjudul: “Uji Antidiabetes Ekstrak Etanol Daun Melinjo (*Gnetum gnemon* L.) Terhadap Tikus Putih Jantan Galur Wistar Terinduksi Aloksan dan Histopatologi Pankreas” beserta perangkat yang ada (jika diperlukan). Dengan hak bebas royalti non-ekslusif ini, Universitas Sriwijaya berhak menyimpan, mengalihmedia/memformatkan, mengelola dalam bentuk pangkalan data (*database*), merawat, dan mempublikasikan tugas akhir atau skripsi saya selama tetap mencantumkan nama saya sebagai penulis/pencipta dan sebagai pemilik hak cipta.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sesungguhnya.

Inderalaya, 25 November 2019
Penulis,



Herin Noviarny
NIM. 08061381520064

HALAMAN PERSEMBAHAN DAN MOTTO

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

(Dengan menyebut nama Allah yang Maha Pengasih lagi Maha Penyayang)

Karya sederhana ini saya persembahkan kepada orang tua, keluarga besar, dosen, sahabat, dan orang-orang terdekatku

“Sesungguhnya bersama kesulitan ada kemudahan. Maka apabila kamu telah selesai (dari semua urusan), kerjakanlah dengan sungguh-sungguh (urusan) yang lain dan hanya kepada Tuhanmu lah hendaknya kamu berharap” (Q.S Al-Insyirah: 5-8)

Tuhan menjawab doa kita dengan 3 cara. “Ya, kuberi sekarang.” “Tunggu, aku ingin lihat usahamu.” “Tidak, aku punya yang lebih baik.”

(Anonim)

Motto:

‘Study Hard Never Give Up’

~Teruslah berusaha meski gagal jangan pernah menyerah karena dibalik kegagalan ada kesuksesan yang tak terduga~

KATA PENGANTAR

Segala puji bagi Allah SWT, Tuhan Semesta Alam yang atas rahmat dan karunia-Nyalah sehingga penulis dapat menyelesaikan penelitian dan penyusunan skripsi yang berjudul “Uji Antidiabetes Ekstrak Etanol Daun Melinjo (Gnetum gnemon L.) Terhadap Tikus Putih Jantan Galur Wistar Terinduksi Aloksan Dan Histopatologi Pankreas”. Skripsi ini disusun untuk memenuhi salah satu syarat mendapatkan gelar Sarjana Farmasi di Jurusan Farmasi pada Fakultas MIPA Universitas Sriwijaya. Selain itu, skripsi ini ditulis untuk memberikan informasi mengenai potensi dari rimpang temu putih sebagai peningkat daya ingat.

Penulis menyadari bahwa dalam penelitian maupun penyusunan skripsi ini tidak lepas dari bantuan berbagai pihak. Oleh karena itu, pada kesempatan ini dengan segala kerendahan hati penulis mengucapkan terima kasih kepada:

1. Allah SWT karena atas berkat rahmat dan karunia-Nya penulis dapat menyelesaikan penelitian serta penulisan skripsi ini.
2. Bapak (Herman), Mama (Indarni) dan Papa (Yahya) tercinta yang selalu mendo'akan, mendukung, dan memotivasi penulis selama penelitian dan menulis skripsi.
3. Kakek dan Nenek tercinta yang selalu mendo'akan, mendukung, dan memberikan motivasi penulis dari kecil hingga saat ini.
4. Rektor Universitas Sriwijaya dan Dekan Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam yang telah menyediakan sarana dan prasana yang menunjang penulis selama perkuliahan.
5. Bapak Dr.rer.nat. Mardiyanto, M.Si., Apt. selaku Ketua Jurusan Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Sriwijaya yang telah memberikan kesempatan kepada penulis untuk melakukan penelitian dan penyusunan skripsi.
6. Ibu Herlina, M.Kes., Apt. selaku pembimbing 1 dan Ibu Annisa Amriani S, M.Farm.,Apt. selaku pembimbing 2 yang telah bersedia meluangkan waktu, memberikan ilmu, arahan dan saran, serta motivasi selama penulis melakukan penelitian hingga penyusunan skripsi terselesaikan.
7. Dosen pembimbing akademik (Annisa Amriani S, M.Farm.,Apt) yang telah memberikan bimbingan kepada penulis selama perkuliahan.

8. Dosen pembahas/penguji Dr. Hj. Budi Untari, M.Si., Apt., Indah Solihah, M.Sc., Apt., Rennie Puspa Novita, M.Farm.Klin., Apt., Prof. Dr. Elfita, M.Si., Fitrya, M.si., Apt. dan Dina Permata Wijaya, M.Si., Apt. yang telah memberikan masukan dan saran yang sangat mendukung dalam penyusunan skripsi ini hingga selesai.
9. Seluruh dosen Jurusan Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Sriwijaya, atas semua ilmu dan bimbingan yang diberikan kepada penulis selama perkuliahan hingga penyusunan skripsi ini selesai.
10. Seluruh staf (Kak Ria & Kak Adi) serta analis laboratorium (Kak Tawan, Kak Isti, Kak Putri, Kak Fitri & Kak Erwin) Jurusan Farmasi dan Klinik UPT Universitas Sriwijaya (Kak Amri dan Ibu Lilis) atas segala bantuan dan dukungan, yang telah diberikan kepada penulis selama perkuliahan, penelitian, hingga penyusunan skripsi ini selesai.
11. Partner tim penelitian, Fila Nur Oktriliansih dan Hidayatullah, terima kasih untuk kerja sama dan bantuannya selama ini. Semoga kita sama-sama menjadi orang yang sukses di kemudian hari.
12. Sahabat terbaik saya Tari, Dessy, Liza, Bobit, Riki, Juntak, Jupri, Adi dan beberapa nama yang tidak disebut terimakasih telah bersedia mendengar keluh kesah penulis, Sepupu (Yuk Nis, Sok Depi, Cik Akbar, Yuk Lina, Nick Nopan, Isat Dina, Rendy, Ika, Eka, Eko dan Tasya) terima kasih atas do'a dan dukungan kalian selama ini serta Keponakan (Cinthya, Sulthan, Bintang dan Rara) terimakasih telah menjadi penghibur dikala penat.
13. Sahabat Bulletproof Area (Annisa Dia Pitaloka, Peeni Dwi Rezky Tarigan, Hidayatullah, Fila Nur Oktriliansih, Yulanda Maresta dan Kartika) terimakasih atas kebersamaannya selama ±4 tahun ini dan mohon maaf apabila penulis ada salah, semoga kita semua menjadi orang-orang yang sukses.
14. Teman seperjuangan Farmasi 2015 (semua teman kelas B dan A yang saya banggakan), terimakasih atas suka, duka dan kenangan yang telah dilewati bersama, semoga kita semua sukses selalu.

15. Kakak dan adik tingkat di Farmasi UNSRI 2011, 2012, 2013, 2014, 2016, 2017 dan 2018 atas bantuan dan semangatnya, sukses selalu.
16. Semua pihak yang telah banyak membantu dalam penyusunan skripsi ini yang tidak bisa penulis sebutkan semuanya.

Semoga Allah SWT selalu memberikan berkah-Nya kepada semua pihak yang telah disebut di atas. Penulis mengharapkan saran dan kritik yang dapat menjadikan peneliti lebih baik untuk ke depannya. Peneliti berharap skripsi ini dapat bermanfaat bagi berbagai pihak khususnya bagi bidang kesehatan.

Inderalaya, 25 November 2019
Penulis,



Herin Noviarny
NIM. 08061381520064

Antidiabetic Test of Ethanol Extract of Melinjo Leaf (*Gnetum gnemon* L.) and Pancreas Histopathology in Rats Wistar Strain Induced by Alloxan

**Herin Noviarny
08061381520064**

ABSTRACT

In the research of testing antidiabetic test of ethanol extract of melinjo leaf (*Gnetum gnemon* L.) to male rats induced by alloxan and pancreatic histophatology observation in these rats. Melinjo leaf contains secondary metabolites such as flavonoids, tannins, saponins and phenolics that have antidiabetic activity. The aim of the research ar to find out the effect of ethanol extract of the decrease in blood glucose levels and pancreatic histopathological observation and see ED₅₀ of the ethanol extract of leaves melinjo. Melinjo leaf ethanol extract dose variation is made with 125, 250, and 500 mg/kg. As a positive control comparator used insulin dose 1 IU/kg, negative control used suspension CMC Na 0,5% and dick normal without treatment. Testing was done by measuring fasting blood glucose levels of the mice with the GOD-PAP enzymatic method using a photometer DTN-410-K on days 0, 10, 15, and 20. The histopathology preparations made according to standard procedures with hematoxylin-eosin staining. The average yield% PKGD for positive control of 40,68%, and 3 treatment groups melinjo leaf ethanol extract doses of 125, 250, and 500 mg/kg respectively 31.48, 34.39, and 42.90%. ED₅₀ value of the ethanol extract of the leaves melinjo ie 720,86 mg/kg. Histopathologic features showed necrosis of the endocrine cells in the islets of Langerhans negative group and an improvement in the positive control group and three treatment groups. Repair is best seen in the group of 500 mg/kg.

Keywords: Leaf melinjo, antidiabetic, alloxan, blood glucose levels, the pancreas histopathology

**Uji Antidiabetes Ekstrak Etanol Daun Melinjo (*Gnetum gnemon* L.)
Terhadap Tikus Putih Jantan Galur Wistar Terinduksi Aloksan Dan
Histopatologi Pankreas**

Herin Noviarny
08061381520064

ABSTRAK

Telah dilakukan penelitian tentang uji aktivitas antidiabetes ekstrak etanol daun melinjo (*Gnetum gnemon* L.) terhadap tikus putih jantan galur wistar yang diinduksi aloksan dan pengamatan histopatologi tikus. Daun melinjo memiliki kandungan metabolit sekunder seperti flavonoid, tanin, saponin dan fenolik yang memiliki aktivitas antidiabetes. Penelitian dilakukan bertujuan untuk mengetahui pengaruh pemberian ekstrak etanol terhadap penurunan kadar glukosa darah dan pengamatan histopatologi pankreas serta melihat ED₅₀ dari ekstrak etanol daun melinjo. Ekstrak etanol daun melinjo dibuat dengan variasi dosis yaitu 125, 250, dan 500 mg/kgBB. Sebagai pembanding kontrol positif digunakan insulin dosis 1IU/kgBB, kontrol negative digunakan suspensi Na CMC 0,5% dan kontrol normal tanpa perlakuan. Pengujian dilakukan dengan mengukur kadar glukosa darah puasa tikus dengan metode enzimatik GOD-PAP menggunakan fotometer DTN-410-K pada hari ke- 0, 10, 15, dan 20. Preparat histopatologi dibuat sesuai prosedur baku dengan pewarnaan hematoksilin-eosin. Hasil rata-rata % PKGD untuk control positif sebesar 40,68%, serta 3 kelompok perlakuan ekstrak etanol daun melinjo dosis 125, 250, dan 500 mg/kgBB berturut-turut 31,48, 34,39, dan 42,90%. Nilai ED₅₀ ekstrak etanol daun melinjo yaitu 720,86 mg/kgBB. Gambaran histopatologi memperlihatkan adanya nekrosis pada selendokrin pulau Langerhans pada kelompok negative dan adanya perbaikan pada kelompok kontrol positif dan ketiga kelompok perlakuan. Perbaikan paling baik terlihat pada kelompok dosis 500 mg/kgBB. Hal ini menunjukkan bahwa pemberian ekstrak etanol daun melinjo dosis tertinggi 500 mg/kgBB dapat menurunkan kadar glukosa darah dan memperbaiki gambaran pankreas yang telah rusak lebih baik dibandingkan kedua dosis lainnya.

Kata kunci: Daun melinjo, antidiabetes, aloksan, kadar glukosa darah, histopatologi pankreas

Pembimbing I,

Herlina, M.Kes., Apt.
NIP. 197107031998022001

Inderalaya, 25 November 2019
Pembimbing II,

Annisa Amriani, S.M. Farm., Apt.
NIPUS. 198412292014082201

Mengetahui,
Ketua Jurusan Farmasi,

Dr. rer. nat. Mardiyanto, M.Si., Apt.
NIP. 197103101998021002

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PENGESAHAN MAKALAH SEMINAR HASIL	ii
HALAMAN PENGESAHAN SKRIPSI.....	iii
HALAMAN PERNYATAAN KEASLIAN KARYA ILMIAH.....	iv
HALAMAN PERSETUJUAN PUBLIKASI KARYA ILMIAH UNTUK KEPENTINGAN AKADEMİK.....	v
HALAMAN PERSEMBAHAN DAN MOTTO.....	vi
KATA PENGANTAR	vii
<i>ABSTRACT</i>	x
ABSTRAK	xi
DAFTAR ISI	xii
DAFTAR TABEL	xv
DAFTAR GAMBAR	xvi
DAFTAR LAMPIRAN	xvii
DAFTAR SINGKATAN	xviii
DAFTAR ISTILAH	xix
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	3
1.3 Tujuan Penelitian	4
1.4 Manfaat Penelitian	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	5
2.1 Melinjo (<i>Gnetm gnemon</i> L.)	5
2.1.1 Morfologi Melinjo	6
2.1.2 Kandungan Kimia Daun Melinjo	6
2.1.2.1 Flavonoid	7
2.1.2.2 Alkaloid	9
2.1.2.3 Saponin	10
2.1.2.4 Tanin	11
2.1.3 Manfaat Daun Melinjo	12
2.2 Ekstraksi	12
2.3 Diabetes Mellitus	13
2.3.1 Definisi Diabetes Mellitus	13
2.3.2 Klasifikasi Diabetes Mellitus	14
2.3.2.1 Diabetes Mellitus Tipe 1	14
2.3.2.2 Diabetes Mellitus Tipe 2	14
2.3.2.3 Diabetes Mellitus Gestasional	15
2.3.2.4 Diabetes Mellitus Tipe Lain	15
2.3.3 Terapi Farmakologis Diabetes Mellitus	15
2.3.3.1 Terapi Insulin	15
2.3.3.2 Terapi Antidiabetik Oral (ADO)	17
2.3.3.2.1 Sulfonilurea	17
2.3.3.2.2 Biguanid	17

2.3.3.2.3 Meglitinid	17
2.3.3.2.4 Tiazolidindion	18
2.3.3.2.5 Penghambat Enzim α -Glukosidase.....	18
2.4 Pankreas	18
2.5 Agen Diabetonik	20
2.5.1 Hewan Percobaan	20
2.5.2 Mekanisme Aksi Aloksan Sebagai Agen Diabetonik	21
BAB III METODOLOGI PENELITIAN	23
3.1 Waktu dan Tempat	23
3.2 Alat dan Bahan	23
3.2.1 Alat	23
3.2.2 Bahan	23
3.3 Hewan Uji	24
3.4 Metode Penelitian	24
3.4.1 Determinasi Melinjo	24
3.4.2 Penyiapan Sampel	24
3.4.3 Pembuatan Ekstrak Etanol Daun Melinjo	25
3.4.4 Skrining Fitokimia Ekstrak Daun Melinjo	25
3.4.4.1 Flavonoid	25
3.4.4.2 Alkaloid	25
3.4.4.3 Saponin.....	26
3.4.4.4 Fenolik dan Tanin	26
3.4.4.5 Terpenoid dan Steroid	26
3.4.4.6 Identifikasi Senyawa Flavonoid dengan Menggunakan Kromatografi Lapis Tipis	27
3.4.5 Karakterisasi Ekstrak Etanol Daun Melinjo	27
3.4.5.1 Organoleptik	27
3.4.5.2 Kadar Air (Metode Gravimetri)	27
3.4.5.3 Kadar Abu Total.....	28
3.4.5.4 Kadar Senyawa Larut Air	28
3.4.5.5 Kadar Senyawa Larut Etanol	29
3.4.6 Persiapan Hewan Uji	29
3.4.7 Pembuatan Sediaan Uji	30
3.4.7.1 Pembuatan Sediaan Na CMC 0,5%	30
3.4.7.2 Pembuatan Sediaan Pembanding Insulin	30
3.4.7.3 Pembuatan Sediaan Aloksan	30
3.4.7.4 Pembuatan Sediaan Ekstrak Etanol Daun Melinjo ...	31
3.4.8 Prosedur Pengujian Antidiabetes dengan Menggunakan Metode Induksi Aloksan Pada Tikus	31
3.4.8.1 Penginduksian Aloksan	31
3.4.8.2 Uji Aktivitas Antidiabetes	32
3.4.8.3 Pengukuran Kadar Glukosa Darah Tikus	32
3.4.8.4 Penetapan Nilai AUC (<i>Area Under Curve</i>)	33
3.4.8.5 Penetapan Dosis Efektif (ED ₅₀)	34
3.4.9 Pengamatan Histopatologi Pankreas	34
3.4.10 Analisis Data	35
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	36
4.1 Determinasi Tanaman Melinjo (<i>Gnetum gnemon</i> L.)	36
4.2 Preparasi Ekstrak Etanol Daun Melinjo	36

4.3 Skrinning Fitokimia.....	38
4.3.1 Uji Flavonoid	38
4.3.2 Uji Alkaloid	39
4.3.3 Uji Saponin	40
4.3.4 Uji Fenolik dan Tanin	41
4.3.5 Identifikasi Senyawa Flavonoid Menggunakan KLT	41
4.4 Karakterisasi Ektrak Daun Melinjo	42
4.4.1 Organoleptis.....	43
4.4.2 Kadar Air	43
4.4.3 Kadar Senyawa Larut Air dan Etanol	44
4.4.4 Kadar Abu.....	45
4.5 Penginduksian Aloksan pada Tikus Putih Jantan.....	45
4.6 Uji Aktivitas Antidiabetes	49
4.7 Penetapan Nilai <i>Area Under Curve</i> (AUC)	54
4.8 Penetapan <i>Effective Dose</i> (ED_{50})	56
4.9 Histopatologi Pankreas	57
4.10 Analisis Data.....	61
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN.....	63
5.1 Kesimpulan.....	63
5.2 Saran.....	63
DAFTAR PUSTAKA	65
LAMPIRAN	73
DAFTAR RIWAYAT HIDUP.....	109

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 1. Kelompok Perlakuan Uji Aktivitas EEDM	30
Tabel 2. Prosedur Pengukuran Kadar Glukosa Darah Metode GOD-PAP	33
Tabel 3. Hasil Skrinning Fitokimia Ekstrak.....	38
Tabel 4. Hasil Karakterisasi Ekstrak	43
Tabel 5. Hasil Pengujian Organoleptis Ekstrak	43
Tabel 6. Perbandingan Rata-rata Kadar Glukosa Darah.....	48
Tabel 7. Hasil Rata-rata Kadar Glukosa Darah.....	52
Tabel 8. Data Rata-rata AUC ₀₋₂₀ dan %PKGd	55
Tabel 9. Data Rata-rata %PKGd berbagai Dosis Perlakuan Ekstrak	56

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 1. Tumbuhan Melinjo	5
Gambar 2. Struktur Flavonoid	8
Gambar 3. Anatomi Pankreas	19
Gambar 4. Histopatologi Kelenjar Pankreas	20
Gambar 5. Struktur Aloksan	21
Gambar 6. Reaksi Flavonoid Menggunakan Reagen Shinoda.....	39
Gambar 7. Reaksi Alkaloid dengan Reagen Wagner.....	40
Gambar 8. Reaksi Hidrolisis Saponin dalam Air	40
Gambar 9. Hasil KLT Flavonoid Ekstrak	42
Gambar 10. Perbandingan Kadar Glukosa Darah Sebelum dan Sesudah Penginduksian Aloksan	48
Gambar 11. Grafik Hubungan Rata-rata KGD Tiap Kelompok	52
Gambar 12. Grafik Regresi Linier Dosis Terhadap %PKGD	56
Gambar 13. Gambaran Histopatologi Pulau Langerhans.....	58

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran 1. Skema Umum	72
Lampiran 2. Uji Aktivitas Antidiabetes	73
Lampiran 3. Uji dengan Kromatografi Lapis Tipis (KLT)	74
Lampiran 4. Perhitungan Persiapan Hewan Uji	75
Lampiran 5. Sertifikat Determinasi Tumbuhan Melinjo.....	76
Lampiran 6. Perhitungan Persen Rendemen	77
Lampiran 7. Penetapan Dosis Sediaan Uji.....	78
Lampiran 8. Pembuatan Sediaan Uji.....	79
Lampiran 9. Contoh Perhitungan Kadar Glukosa Darah	84
Lampiran 10. Hasil Pengukuran Kadar Glukosa Darah.....	85
Lampiran 11. Data Berat Badan Tikus.....	86
Lampiran 12. Perhitungan Nilai AUC ₀₋₂₀	87
Lampiran 13. Perhitungan Persentase Penurunan Kadar Glukosa Darah	89
Lampiran 14. Perhitungan Dosis Efektif 50% (ED ₅₀)	90
Lampiran 15. Hasil <i>Normality Test</i>	91
Lampiran 16. Hasil <i>Paired Samples T-Test</i>	93
Lampiran 17. Hasil Statistika AUC ₀₋₂₀	94
Lampiran 18. Hasil Statistika Persentase Penurunan Kadar Glukosa Darah	96
Lampiran 19. Dokumentasi Penelitian	98
Lampiran 20. Hasil Skrinning Fitokimia Ekstrak Etanol Daun Melinjo	101
Lampiran 21. Hasil Karakterisasi Ekstrak Etanol Daun Melinjo.....	103
Lampiran 22. Surat Keterangan Penggunaan Lab. UPT Klinik Unsri	105
Lampiran 23. Sertifikat Hewan Uji	106
Lampiran 24. Sertifikat Persetujuan Etik	107

DAFTAR SINGKATAN

ADA	: <i>american diabetes association</i>
ADO	: antidiabetes oral
ANOVA	: <i>analysis of variance</i>
AUC	: <i>area under curve</i>
BB	: berat badan
Depkes RI	: departemen kesehatan republik indonesia
Depfarter	: departemen farmakologi dan terapi
DNA	: <i>deoxyribo nucleic acid</i>
DM	: diabetes mellitus
EEBM	: ekstrak etanol biji melinjo
ED ₅₀	: <i>effective dose 50</i>
GDM	: <i>gestational diabetes mellitus</i>
GHRH	: <i>growth hormone releasing hormone</i>
GLUT	: <i>glucose transporters</i>
GOD-PAP	: <i>glucose oxidase phenol-aminophenazone</i>
HbA1c	: hemoglobin A1c
HCl	: asam klorida
HE	: hemaktosilin eosin
IDDM	: <i>insulin dependent diabetes mellitus</i>
IGF	: <i>insulin-like growth factor</i>
IU	: internasional unit
KGD	: kadar glukosa darah
KLT	: kromatografi lapis tipis
LSD	: <i>least significant differences</i>
NaCl	: <i>sodium chloride</i>
Na CMC	: <i>sodium carboxyl methyl cellulose</i>
NIDDM	: <i>non insulin dependent diabetes mellitus</i>
PKGd	: penurunan kadar glukosa darah
rpm	: rotasi per menit
SPSS®	: <i>statistical package for the social science</i>
UV	: ultraviolet
VAO	: volume administrasi obat
mg/dL	: miligram per desiliter
mg/kgBB	: miligram per kilo gram berat badan

DAFTAR ISTILAH

Akromegali	: kelainan akibat tubuh kelebihan hormon pertumbuhan
Antibodi	: suatu protein yang merupakan respon terhadap antigen
Antioksidan	: substansi yang dapat menetralisir radikal bebas
<i>Blocking</i>	: pembuatan preparat menjadi blok persegi
<i>Clearing</i>	: penjernihan preparat jaringan setelah proses dehidrasi
Dehidrasi	: proses penarikan air dari dalam jaringan
Diabetes melitus	: penyakit jangka panjang yang ditandai dengan kadar gula darah yang jauh diatas normal
Diatobegenik	: induksi senyawa kimia untuk menghasilkan diabetes
<i>Embedding</i>	: penanaman jaringan ke dalam balok atau cetakan paraffin
Etiologi	: penyebab suatu penyakit
Glargine	: analog insulin yang disintesis dari DNA rekombinan dengan masa kerja panjang
Hiperglikemia	: keadaan kadar gula darah lebih tinggi dari nilai normal
Hipertensi	: keadaan tekanan darah lebih tinggi dari nilai normal
Hipogiklemia	: keadaan kadar gula darah lebih rendah dari nilai normal
Histopatologi	: cabang ilmu biologi yang mempelajari kondisi dan fungsi jaringan dan hubungannya dengan penyakit
Idiopatik	: istilah yang menjelaskan kondisi medis yang belum dapat terungkap jelas penyebabnya
Ilfiltrasi	: penyusupan media (paraffin) ke dalam preparat jaringan
Insulin	: hormon alami yang diproduksi oleh pankreas
Nekrosis	: kematian dini sel dan jaringan hidup
Obesitas	: kelebihan berat badan akibat lemak tubuh berlebihan
Oksidatif	: keadaan jumlah radikal bebas didalam tubuh berlebih
Pankreatktomi	: pengangkatan organ pankreas
<i>Pre-prandia</i>	: sebelum makan
Peroksidasi lipid	: kerusakan oksidatif dari minyak dan lemak
<i>Plexus retroorbitalis</i>	: vena mata
Polidipsi	: banyak minum yang merupakan gejala diabetes melitus
Polifagi	: banyak makan yang merupakan gejala diabetes melitus
Poliuri	: banyak buang air kecil yang merupakan gejala diabetes melitus
Pulau Langerhans	: suatu kelompok sel-sel kecil yang tersebar di seluruh pankreas dan kaya akan pembuluh darah
Radikal bebas	: molekul tidak stabil karena memiliki elektron yang tidak berpasangan
Regenerasi sel	: penumbuhan kembali bagian sel yang rusak atau lepas
Resistensi insulin	: kondisi normal insulin yang tidak cukup memadai untuk menghasilkan respon
Syndrome cushing	: suatu kondisi yang terjadi akibat paparan tingkat kortisol yang tinggi dalam jangka waktu yang lama
Vaskularisasi	: pembentukan pembuluh darah secara berlebihan
Vena	: pembuluh yang membawa darah menuju jantung

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Diabetes melitus (DM) merupakan penyakit gangguan metabolism menahun akibat pankreas tidak memproduksi cukup insulin atau tubuh tidak dapat menggunakan insulin yang diproduksi secara efektif sehingga akibatnya terjadi peningkatan konsentrasi glukosa di dalam darah (hiperglikemia). Insulin adalah hormon yang mengatur keseimbangan kadar gula darah. (Kemenkes RI, 2014). Pengelolaan diabetes bertujuan untuk mempertahankan kadar glukosa darah dalam rentang normal dapat dilakukan secara nonfarmakologis dan farmakologis. Pengelolaan nonfarmakologis meliputi pengendalian berat badan, olahraga/latihan jasmani dan diet. Terapi farmakologis meliputi pemberian insulin dan/atau obat hiperglikemia oral (Smeltzer and Bare, 2008).

Saat ini pemerintah Indonesia menganjurkan masyarakat untuk mengkonsumsi obat berbahan tradisional karena mengingat efek sampingnya yang rendah (Ernawati, 2013). Penggunaan obat tradisional secara luas oleh masyarakat disebabkan karena alami, mudah didapat, serta harganya yang murah, penggunaan obat secara tradisional ini juga tidak menghasilkan efek samping yang ditimbulkan seperti yang sering terjadi pada pengobatan secara kimiawi, selain itu masih banyak orang yang beranggapan bahwa penggunaan obat tradisional lebih aman dibandingkan dengan penggunaan obat sintesis (Thomas, 1989). Ada banyak tumbuhan yang biasa digunakan sebagai obat tradisional. Salah satunya tumbuhan melinjo yang memiliki banyak khasiat bagi tubuh.

Melinjo (*Gnetum gnemon* L.) merupakan salah satu tumbuhan berbiji terbuka (Gymnospermae) yang tumbuh di daerah tropis. Kandungan kimia

melinjo terutama pada biji dan daunnya antara lain saponin, flavonoid dan tanin (Lestari dkk., 2013). Melinjo memiliki banyak manfaat untuk kesehatan, seperti menurunkan gula darah, mencegah kanker, bersifat antioksidan, bergizi tinggi, dan menghambat proses penuaan (Ira dan Cikra, 2015). Menurut Parhusip (2011) flavonoid dan stilbenoids dari melinjo (*Gnetum gnemon* L.) merupakan komponen aktif yang dapat berfungsi sebagai antioksidan.

Berdasarkan penelitian oleh Ulfa dkk. (2018) pemberian ekstrak etanol biji melinjo dengan dosis 250 mg/kgBB menunjukkan penurunan kadar trigliserida sebesar 17,86% pada hari ke-15 pada tikus yang diberikan pakan standar dan otak sapi 2 mL/hari. Menurut Ira dan Cikra (2015) menggunakan infusa biji melinjo (*Gnetum gnemon* L.), pada pemberian infusa 50% mengalami penurunan kadar glukosa sebesar $33,41\% \pm 28,84\%$ pada mencit diabetes melitus tipe 2 terinduksi dextrosa monohidrat 40%.

Senyawa yang terkandung dalam daun melinjo yang memiliki potensi menurunkan kadar gula darah adalah senyawa flavonoid. Flavonoid memiliki aktivitas sebagai antidiabetes melalui fungsinya sebagai antioksidan yang mampu mengikat radikal bebas sehingga dapat mengurangi stress oksidatif dan berakibat berkurangnya retensi insulin serta mencegah perkembangan disfungsi dan kerusakan sel β pankreas (Song *et al.*, 2005). Mekanisme flavonoid dalam menurunkan kadar glukosa darah adalah mengurangi penyerapan glukosa dan mengatur aktivitas ekspresi enzim yang terlibat dalam metabolisme karbohidrat (Oktari dkk., 2013).

Subjek penelitian yang digunakan berupa tikus putih jantan galur wistar yang diinduksi dengan aloksan. Aloksan adalah analog glukosa toksik di sel beta pankreas yang menghasilkan radikal superokksida, hidrogen peroksida, dan radikal

hidroksil. Peningkatan radikal superhidroksida menyebabkan meningkatnya hidrogen peroksida dan radikal hidroksil yang menyebabkan terjadinya kerusakan sel beta pankreas dan terhambatnya sintesis serta sekresi insulin sehingga terjadi hiperglikemia (diabetes) (Lenzen, 2008).

Berdasarkan uraian di atas, maka dilakukan penelitian tentang penurunan kadar gula darah tikus yang diinduksi aloksan secara *in-vivo*. Kadar gula darah diukur menggunakan metode spektrofotometri dengan reagen kit *Glucose Oxidase Phenol 4-Aminophenazone* (GOD-PAP). Penelitian ini dilakukan tidak hanya untuk mengamati penurunan kadar gula darah dari ekstrak etanol daun melinjo (*Gnetum gnemon* L.) saja, namun juga dilakukan untuk menentukan dosis efektif (ED₅₀), *Area Under Curve* (AUC), dan melakukan karakterisasi ekstrak etanol daun melinjo serta melihat histopatologi pankreas pada tikus yang terinduksi aloksan.

1.2 RUMUSAN MASALAH

Berdasarkan latar belakang yang telah diuraikan maka permasalahan yang dapat dirumuskan dalam penelitian ini adalah sebagai berikut:

1. Bagaimana karakterisasi ekstrak etanol daun melinjo (*Gnetum gnemon* L.)?
2. Bagaimana pengaruh pemberian ekstrak etanol daun melinjo (*Gnetum gnemon* L.) terhadap penurunan kadar glukosa darah tikus yang diinduksi aloksan?
3. Bagaimana pengaruh pemberian ekstrak etanol daun melinjo (*Gnetum gnemon* L.) terhadap histopatologi pankreas tikus yang diinduksi aloksan?
4. Berapa dosis efektif (ED₅₀) ekstrak etanol daun melinjo (*Gnetum gnemon* L.) terhadap penurunan kadar glukosa darah tikus yang diinduksi aloksan?

1.3 Tujuan Penelitian

Penelitian yang akan dilakukan mengenai uji aktivitas antidiabetes dari daun melinjo ini memiliki tujuan antara lain:

1. Mengetahui karakterisasi dari ekstrak etanol daun melinjo (*Gnetum gnemon* L.).
2. Mengetahui pengaruh pemberian ekstrak daun melinjo (*Gnetum gnemon* L.) terhadap penurunan kadar glukosa darah tikus yang telah diinduksi aloksan.
3. Mengetahui pengaruh pemberian ekstrak daun melinjo (*Gnetum gnemon* L.) terhadap gambaran histopatologi yang diinduksi aloksan pada pankreas tikus.
4. Mengetahui dosis efektif (ED_{50}) ekstrak etanol daun melinjo (*Gnetum gnemon* L.) terhadap penurunan kadar glukosa darah tikus yang diinduksi aloksan.

1.4 Manfaat Penelitian

Penelitian ini diharapkan dapat bermanfaat:

1. Memberikan informasi dan menambah wawasan mengenai manfaat daun melinjo sebagai alternatif dalam penurunan kadar gula darah untuk terapi DM Tipe 1.
2. Sebagai data penunjang untuk penelitian selanjutnya dalam pengembangan obat herbal dari daun melinjo sebagai terapi obat antidiabetes yang efektif.

DAFTAR PUSTAKA

- Abdel, C.R., Afrizal, & Mai, E. 2016, Evaluasi Aktivitas Antioksidan, Toksisitas Dan Fenolik TotalEkstrak Daun Melinjo (*Gnetum gnemon* L.), *Universitas Andalas, Padang*, **5(3)**: 30-35.
- ADA(American Diabetes Association). 2010,Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus, *Diabetes Care*, USA. 27 : 55.
- ADA (American Diabetes Association). 2014,Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus, *Diabetes Care*, USA.
- ADA (American Diabetes Association). 2015,Standards of Medical Care in Diabetes,*Diabetes Care*, USA.
- Agoes, G. 2007, *Teknologi Bahan Alam*, Penerbit ITB Press, Bandung.
- Agur, Anne M.R., Darrey, & Arthur F. 2009, *Grant's Atlas of Anatomy*, Lippincott Williams & Wilkins, USA.
- Ansel, H.C. 1989, *Pengantar Sediaan Farmasi*, Universitas Indonesia, Jakarta.
- Arjatmo, T. 2002, *Penatalaksanaan Diabetes Melitus Terpadu*, Balai Penerbit FKUI, Jakarta, Indonesia.
- Badole, S.L.,& Bonhankar, S. 2007, Interaction of Aqueous Extract of Pleurotus pulmonarius (Fr.) Quel-Champ with Glyburide in Alloxan Induced Diabetic Mice, *J Applied Biomedicine*: 16.
- Baladraf, S. 2010, ‘Uji ekstrak etanol daun sirih merah (*Piper cf.fragile* benth)| terhadap kadar glukosa darah mencit (*Mus musculus*) jantan’, *Skripsi*, S.Farm, Fakultas Farmasi, Universitas Hasanudin, Makassar, Indonesia.
- Barku, V.Y.A., Boye, A. & Ayaba, S. 2013, Phytochemical screening and assessment of wound healing activity of the leaves of *Anogeissus leicarpus*, *Eur J Exp Biol*, **3(4)**: 25.
- Brahmachari, G. 2011, Bio- Flavonoids With Promising Antidiabetic Potentials: A Critical Survey, *Research Signpost* : 187-212.
- Bruneton, J. 1999, *Phytochemistry and Medicinal Plants*, **2**: 217-220.
- Calabria, L. M. 2008, *The Isolation and Characterization of Triterpene Sapions Form Silphium and the chemosystematic and Biological Significance of Saponins in the Asteraceae. Medicinal Natural Products: A Biosynthetic Approach*. John Wiley & Sons Ltd. England.
- Campbell. 2012, *Buku Ajar Biologi*, Penerbit Erlangga, Jakarta.

Close, W. & Menke, K.H. 1986, *Selected topics in animal nutrition*, The Institute of Animal Nutrition, University of Hohenheim, Federal Republic of Germany.

Departemen Farmakologi dan Terapeutik Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia. 2007, *Farmakologi dan Terapi Edisi Ke-5*, Balai Penerbit Fakultas Kedokteran UI, Jakarta.

Depkes, RI. 1995, *Materia Medika*, Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta.

Depkes RI. 1996, *Daftar Komposisi Zat Gizi Pangan Indonesia*, Departemen Kesehatan RI, Jakarta.

Depkes, RI. 2000, *Parameter Standar Umum Ekstrak Tumbuhan Obat*, Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta.

Depkes, RI. 2005, *Pharmaceutical Care Untuk Penyakit Diabetes*, Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta.

Desmiaty, Y., Ratih H., Dewi M.A., & Agustin, R. 2008, Penentuan Jumlah Tanin Total pada Daun Jati Belanda (*Guazuma ulmifolia* Lamk) dan Daun Sambang Darah (*Excoecaria bicolor* Hassk.) Secara Kolorimetri dengan Pereaksi Biru Prusia, *Ortocarpus*, 8: 106-109.

Endrasari, R. Qanytah, dan Bambang, P. 2010, Pengaruh Pengeringan Terhadap Mutu Simplisia Temulawak di Kecamatan Tembalang Kota Semarang, *Balai Pengkajian Teknologi Pertanian Jawa Tengah*, Semarang, Jawa Tengah.

Eriadi, A., Uthia, R. & Novita, R. 2017, Pengaruh Pemberian Ekstrak Etanol Daun Sembung (*Blumea balsamifera* (L.) DC.) terhadap Kadar Glukosa Darah dan Histopatologi Pankreas Mencit Putih Jantan yang Diinduksi Aloksan, *Jurnal Farmasi Higea*, 9(2): 131-132.

Ernawati. 2013, *Pelaksanaan Keperawatan Diabetes Mellitus Terpadu*, Mitra Wacana Medika, Jakarta.

Farnsworth, N.R. 1966, *Biological and Phytochemical Screening of Plants*, University of Pittsburgh, America.

Firdous, M., Koneri, R., Sarvaraidu, C.H. & Shubhapriya, K.H. 2009, NIDDM antidiabetic activity of saponins of momordica cymbalaria in streptozotocin-nicotinamide NIDDM mice, *Journal of Clinical and Diagnosis Research*, 3: 1460-1465.

Gad, S.C. 2007, *Animal models in toxicology*, Taylor and Francis, New York, USA.

Gklinis dalam "Republika Online Edisi – Selasa, 27 Juli 2004- Penulis : magMenu sehat untuk Pengidap Diabetes Mellitus Sabtu, 31 Juli, 2004.

Gunawan, D., & S., Mulyani. 2004, *Ilmu Obat Alam (Farmakognosi Jilid I)*, Penebar Swadaya, Jakarta.

Guyton, A.C. & Hall, J.E. 2006, *Textbook of Medical Physiology 11th ed.* Philadelphia, PA, Elsevier Saunders,USA.

Hagerman, A. E. 2002, *Tannin Handbook*, Department of Chemistry and Biochemistry, Miami University.

Harborne, J.B. 1987, *Metode Fitokimia: Penuntun Cara Modern Menganalisis Tumbuhan*, Institut Teknologi Bandung, Bandung.

Harborne, J.B. 1996, *Metode Fitokimia : Penuntun Cara Modern Menganalisa Tumbuhan*, Institut Teknologi Bandung, Bandung.

Hattenschwiler, S. & Vitousek, P.M. 2000, The role of polyphenols interrestrial ecosystem nutrient cycling, *Review PII: S0169-5347(00)01861-9 TREE*, **15(6)**: 239.

Hawley, T.S., & Hawley, R.G. 2004. *Flow Cytometry Protocols*, Humana Press, Inc.

Hubrecht, R., & Kirkwood, J. 2010, The UFAW Handbook on The Care and Management of Laboratory and Other Research Animals 8th Edition, Wiley-Blackwell. UK: 312-313.

International Diabetes Federation (IDF). 2014, *IDF Diabetes Atlas*, diakses pada 16 Oktober 2018. <http://www.idf.org/atlasmap/atlasmap>

Ira, C.D.F., & Cikra, I. 2015, Efek Farmakologi Infusa Biji Melinjo (*Gnetum gnemon* L.) Sebagai Antihiperglikemia pada Mencit (*Mus musculus*) yang Diinduksi Dextrosa Monohidrat 40%, *J Pharm Sci Pharm Pract*, **5(1)**: 27-32

Jack. 2012, Synthesis of Antidiabetic Flavonoids and Their Derivative, *Medical Research*:180

Kandou, L.A., Fatimawati, & Widdhi, B. 2016, Uji Aktivitas Antibakteri Ekstrak Etanol Rimpang Lengkuas Merah (*Alpinia purpurea* (vieill) K.sebum) terhadap Bakteri Klebsiella Pneumoniae Isolate Sputum Penderita Bronchitis secara In Vivo, *Jurnal Ilmiah Farmasi*, **5(3)**: 131-137.

Kemenkes, RI. 2014, *Situasi dan Analisis Diabetes*, Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta.

- Kining, E. 2015, *Aktivitas Antibiofilm Ekstrak Air Daun Melinjo, Daun Singkong dan Daun Papaya terhadap Bakteri Pseudomonas aeruginosa secara In Vitro*. [skripsi], Sekolah Pascasarjana Institut Pertanian Bogor, Bogor, 9-25
- Konno, H., Kanai, Y., Katagiri, M., Watanabe, T., Mori, A., Ikuta T, et al. 2013, Melinjo (*Gnetum gnemon L.*) Seed Extract Decreases Serum Uric Acid Levels In Nonobese Japanese Males: A Randomized Controlled Study, *Evid Based Complement Alternat Med*:589169.
- Krinke, G.J. 2000, *The Laboratory Rat. Chapter 13: Gross Anatomy*, Academic Press, New York dan London.
- Kurniawati, D., Sutrisna, E.M. & Wahyuni, A.S. 2012, Uji penurunan kadar glukosa darah ekstrak etanol 70% daun buncis (*Phaseolus vulgaris*) pada kelinci jantan yang dibebani glikosa, *Biomedika*, **4(1)**: 1-8
- Lacacinova, A., Mojzis, J., Benacka, R., Keller, J., Maguth, T., Kurila, P., et al. 2008, Preventive effects of flavonoids on alloxan-induced diabetes melitus in rats, *Journal Acta Vet. Brno*, **77**: 175-182
- Lenzen, S. 2008, The Mechanism of Alloxan and Streptozotocin Induced Diabetes. *Diabetologia* : 216-226.
- Lestari, S., Ratmawati, M., & Syamsuddin, G. 2013, Pengawetan Telur Dengan Perendaman Ekstrak Daun Melinjo(*Gnetum gnemon L.*), Fakultas Pertanian Universitas Khairun, Ternate, **13(2)**: 184-189.
- Lia, P.I. 2012, 'Uji Aktivitas Antioksidan Ekstrak Daun *Antidesma neurocarpum* dengan Metode 1,1-difenil-2-pikrilhidrazil (DPPH) dan Identifikasi Golongan Senyawa Kimia dari Fraksi Teraktif', *Skripsi*, S.Farm., Jurusan Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Indonesia, Depok, Indonesia.
- Liu, X., Kim, J.K., Li, Y., Li, J., Liu, F. & Chen, X. 2005, Tannic acid stimulates glucose transport and inhibits adipocyte differentiation in 3T3-L1 cells, *The Journal of Nutrition*, **135(2)**: 165-171.
- Magitasari, H.D., Hidayaturrahmah., Heri, B.S., & Dewi, K.S. 2019, Gambaran Histologi Pankreas Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Hiperglikemia setelah Pemberian Biskuit Ikan Patin (*Pangasius hypophthalmus*), *Prosiding Seminar Nasional Lingkungan Lahan Basah*, **4(1)**: 211-216.
- Makkar, H. P. S. 1993, Antinutritional Factors in Foods for Livestock, Animal Production in Developing Countries, *Occasional Publication*, **16**: 73.
- Maldonado, R. A. P. 1994, *The Chemical Nature and Biological Activity of Tannins in Forages Legumes Fed to Sheep and Goat. Thesis*,

Departement of Agriculture Australia, University of Quensland Australia, Australia.

Manitto, P. 1981, *Biosintesis Produk Alami. Terjemahan Koesmardiyah, Cetakan Pertama*, Penerbit IKIP, Semarang, 381-382.

Manner, H.I., & Elevitch, C.R. 2006, *Gnetum gnemon (gnetum)*. Species Profile for Pasific Island Agroforestry, diakses pada 6 November 2018, www.Traditionaltree.org

Markham, K.R. 1988, *Cara Mengidentifikasi Flavonoid*, Diterjemahkan oleh Padmawinata, Bandung, Penerbit ITB:15.

Marliana, S.D., Suryanti, V. & Suyono. 2005, Skrining fitokimia dan analisis kromatografi lapis tipis komponen kimia buah labu siam (*Sechiumedule* Jacq. Swartz.) dalam ekstrak etanol, Biofarmasi Jurusan Kimia FMIPA UNS, Surakarta, **3(1)**: 26 – 31.

McMurry, J. & Fay, R.C. 2004, *Chemistry*, edisi ke-4, Pearson Education International, Belmont, USA.

Mescher, A.L. 2010, *Junqueira's Basic Histology 12th Ed*, The McGraw-Hill Co Inc, Singapore.

Minarno, E.B. 2016, Analisis Kandungan Saponin Pada Daun dan Tangkai Daun *Carica pubescens* Lenne & K. Koch, Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim, Malang, **5(4)**: 143-152.

Nugroho, A.E. 2006, Hewan Percobaan Diabetes Melitus: Patologi dan Mekanisme Aksi Diabetogenik, *Biodiversitas*, **7(4)**: 380.

Nuraini, T.T. 2013, *Identifikasi Kandungan Senyawa Kimia di dalam Ekstrak Etanol dari Kulit Luar, Kulit Keras dan Daging Buah pada Melinjo*. [skripsi tidak diterbitkan], Universitas Indonesia, Jakarta.

Parhusip, A., Boing, A. 2011, Antimicrobial Activity of Melinjo Seed and Peel Extract (Gnetum gnemon) Againts Selected Pathogenik Bacteria, *JurnalChem*, **5(3)**: 103-112.

Piero, N.M., Kimuni, N.S., Ngeranwa, N.J., Orinda, O.G., Njagi, M.J., Maina, D., et al. 2015, Antidiabetic and Safety of *Lantana rhodesiensis* in Alloxan Induced Diabetic Rats, *J Develop Drugs*, **4(1)**: 2.

Plantamor. 2018, *Gnetum gnemon*, diakses pada tanggal 20 Oktober 2018, <http://Plantamor.com.html>

Price, SA. & Wilson, L.M. 2005, *Patofisiologi: Konsep klinis proses-proses penyakit*, EGC, Jakarta, Indonesia.

- Robinson, T. 1995, *Kandungan Organik Tumbuhan Tinggi*, Institut Teknologi Bandung, Bandung.
- Rochani, A., Ria, Y.S., & Betty, L. 2016, Skrining Fitokimia dan Total Fenol Daun Melinjo (*Gnetum gnemon* L.) pada Fraksi yang Berbeda, Universitas Negeri Malang, Malang.
- Ruslanti. 2008,*Pengobatan Diabetes melalui Pola Makan*, Kawan Pustaka, Jakarta.
- Saifudin, A., Rahayu, V. & Teruna, H.Y. 2011, *Standardisasi bahan obat alam*, Graha Ilmu, Yogyakarta, Indonesia.
- Santosa, P.B. & Ashari. 2005, Analisis statistik dengan microsoft excel dan SPSS, yogyakarta, indonesia.
- Setyaningsih, D. 2006,*Aplikasi Proses Pengeringan Vanili Termodifikasi untuk Menghasilkan Ekstrak Vanili Berkadar Vanilin Tinggi dan Pengembangan Produk Berbasis Vanili*, Laporan Penelitian. Institut Pertanian Bogor, Bogor.
- Selawa, W., Max, R.J.R., Dan Gayatri, C. 2013, Kandungan Flavonoid dan Kapasitas Antioksidan Total Ekstrak Etanol Daun Binahong (Anredera cordifolia (Tenore) Steenis),*Jurnal Ilmiah Farmasi*, **2(1)**: 18-22.
- Simbara, H.E.I. 2009, Analisis Senyawa Alkaloid Beberapa Jenis Tumbuhan Obat Sebagai Bahan Aktif Fitofarmaka, *Pacific Journal*, **1(4)**: 489-494.
- Simbar, M., Ghafari, F., Tork Zahrani, S. & Alavi Majd, H. 2009, Assessment of quality of midwifery care in labour and delivery wards of selected Kordestan Medical Science University hospitals, *International journal of health care quality assurance*, **22(3)**: 266-277.
- Sloane E. 2003,*Anatomi dan Fisiologi untuk Pemula*, EGC, Jakarta.
- Smeltzer, Suzane C., & Bare, Brenda G. 2008,*Buku Ajar Kesehatan Medical Bedah Edisi 8*, Buku Kedokteran EGC, Jakarta.
- Song, Y., Manson, J., Buring, J.E., Sesso, H.D., & Liu, L. 2005, Association of Dietary Flavonoids with Risk of Type 2 Diabetes Markers of Insulin Resistance and Systemic Inflammation in Women: A Prospective Study and Cross-Sectional Analysis, *Journal of the American College of Nutrition*, **24(5)**: 376-384.
- Suarsana, L.N., Priosoeryanto, B.P., Bintang, M. & Wresdiyati, T. 2010, Profil glukosa darah dan ultrastruktur sel beta pankreas tikus yang diinduksi senyawa aloksan, *JITV*, **15(2)**: 120-121.

Sudarmadji, S., Haryono, B., & Suhardi. 2007, *Analisa Bahan Makanan dan Pertanian*, Penerbit Liberty, Yogyakarta.

Sulistiyowati, Y., Soedjomo, S.K., Mustofa & Mulyono, B. 2013, Is there a difference between fisalin standardized extract from *Physalis angulata* L. and control on pancreatic function of sprague dawley rat induced by streptozotocin-nicotinamide?, *Proceedings of International Conference On Education, Technology and Science*, Universitas Muhammadiyah Purwokerto, Purwokerto, Indonesia.

Suntoro, H. 1983, *Metode pewarnaan : Histology dan histokimia*, Bhiratara Karya Aksara, Jakarta, Indonesia.

Szkudelski, T., 2001, The Mechanism of Aloxan and Streptozotocin Action in β Cells of The Rat Pancreas, *Physiol Res*, **50(6)**: 537-46

Taroreh, T.N.C., Jimmy, F.R., & Krista, V.S. 2016, Uji Daya Hambat Ekstrak Daun Melinjo (*Gnetum gnemon* L.) Terhadap Pertumbuhan Bakteri *Streptococcus mutan*, Fakultas Kedokteran UNSRAT, Manado, **5(3)**: 160-166.

Thomas, A.N.S. 1989, Tanaman Obat Tradisional, Kanisius, Jakarta.

Tiwari, P. Kumar, B. Kaur, M. Kaur, G. & Kaur, H. 2011, Phytochemical Screening and Extraction: A Review, *International Pharmaceutical Sciencia*, **1(1)**: 98-103.

Tjay & Rahardja. 2007, *Obat-obat Penting, Khasiat, Penggunaan, dan Efek Sampingnya Edisi Ke-5*, PT Elex Medika Komputindo Kelompok Gramedia, Jakarta.

Tortora GJ, & Derrickson B. 2012, *Principles of Anatomy and Physiology* 12th ed. Roesch B, editor, Danvers: John Wiley & Sons, Inc.

Tjitrosoepomo, gembong. 2010, *Taksonomi Tumbuhan Spermatophyta*, Gajah Mada University press, Yogyakarta.

Tripplit, C.L., Reanser, C.A., & Isley, W.C. 2008, Diabetes Melitus in Dipiro, J.T., Talbert, R.L., Yee, G.C., Wells, B.G., & Posey, L.M., *Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach*, 7th Edition (1205-1223), Mc Graw Hill, New York, USA.

Turner, C.D. & Bagnara, J.T. 1988, *Endokrinologi umum*, edisi ke-6, Airlangga University Press , Surabaya, Indonesia.

Uchida Janice Y. 2012, *Bipolaris incurvata*, University of Hawaii, CTAHR

- Ulfah, P.M., Yustini, A., & Biomechy, O.P. 2018, Pengaruh Pemberian Ekstrak Biji Melinjo (*Gnetum gnemon* L.) terhadap Kadar Trigliserida pada Tikus dengan Diet Tinggi Lemak, *Jurnal Kesehatan Andalas*, 7(2): 194
- Wagner, H., Bladt, S., & Zgainski, E.M. 1984, *Plant Drug Analysis A Thin Layer Chromatography Atlas*, Springer-Verlag, Berlin Heidelberg, New York.
- World Health Organization (WHO). 2014, *Commission on Ending Childhood Obesity*. Geneva, World Health Organization, Departement of Noncommunicable disease surveillance.
- Wijaya,A.L.2010, *Kandungan Antioksi dan Ekstrak Tepung Kulit Buah Manggis (Garcinia mangostanal.) pada Berbagai Pelarut, Suhu, dan Waktu Ekstraksi*. [Skripsi]. Fakultas Pertanian BogorITB, Bogor.