

**AKTIVITAS ANTIDIABETES EKSTRAK DAN FRAKSI
BUAH KARAMUNTING (*Rhodomyrtus tomentosa* (Ait.) Hassk.)
PADA TIKUS PUTIH JANTAN GALUR WISTAR YANG
DIINDUKSI ALOKSAN**

SKRIPSI

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



Oleh :

SINTA NOVIA

08061181621099

**JURUSAN FARMASI
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
UNIVERSITAS SRIWIJAYA
2020**

HALAMAN PENGESAHAN MAKALAH SEMINAR HASIL

Judul Makalah Hasil : AKTIVITAS ANTIDIABETES EKSTRAK DAN FRAKSI BUAH KARAMUNTING (*Rhodomyrtus tomentosa* (Ait.) Hassk.) PADA TIKUS PUTIH JANTAN GALUR WISTAR YANG DIINDUKSI ALOKSAN

Nama Mahasiswa : SINTA NOVIA

NIM : 08061181621099

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 3 Desember 2019 serta telah diperbaiki, diperiksa, dan disetujui sesuai dengan saran yang diberikan.

Inderalaya, 10 Desember 2019

Pembimbing:

1. Herlina, M.Kes., Apt.

NIP. 197107031998022001

2. Dr. Ferlinahayati, S.Si., M.Si.

NIP. 197402052000032001

Pembahas:

1. Dr. Nirwan Syarif, S.Si., M.Si.

NIP. 197010011999031003

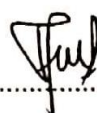
2. Dina Permata Wijaya, M.Si., Apt.


NIP. 199201182019032023

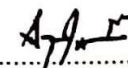
3. Annisa Amriani, M.Farm., Apt.

NIPUS. 198412292014082201

(.....)


(.....)

(.....)

(.....)

(.....)

Mengetahui,
Ketua Jurusan Farmasi
Fakultas MIPA, UNSRI


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

HALAMAN PENGESAHAN SKRIPSI

Judul Skripsi : AKTIVITAS ANTIDIABETES EKSTRAK DAN FRAKSI BUAH KARAMUNTING (*Rhodomyrtus tomentosa* (Ait.) Hassk.) PADA TIKUS PUTIH JANTAN GALUR WISTAR YANG DIINDUKSI ALOKSAN

Nama Mahasiswa : SINTA NOVIA
 NIM : 08061181621099
 Jurusan : FARMASI

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Sidang Ujian Skripsi Jurusan Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Sriwijaya pada tanggal 7 Januari 2020 serta telah diperbaiki, diperiksa, dan disetujui sesuai dengan saran yang diberikan.

Inderalaya, 14 Januari 2020

Ketua :

1. Herlina, M.Kes., Apt.

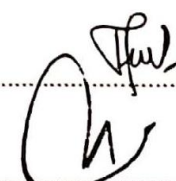
NIP. 197107031998022001

(..........)

Anggota :

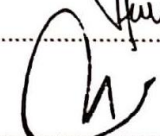
1. Dr. Ferlinahayati, S.Si., M.Si.

NIP. 197402052000032001

(..........)

2. Dr. Nirwan Syarif, S.Si., M.Si.

NIP. 197010011999031003

(..........)

3. Dr. Miksusanti, M.Si.

NIP. 196807231994032003

(..........)

4. Annisa Amriani, M.Farm., Apt.

NIPUS. 198412292014082201


(..........)

5. Elsa Fitria Apriani, M.Farm., Apt.

NIP. 199204142019032031

(..........)

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 : Sinta Novia
NIM : 08061181621099
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, 18 Januari 2020
Penulis,



Sinta Novia
NIM. 08061181621099

**HALAMAN PERSETUJUAN PUBLIKASI KARYA ILMIAH UNTUK
KEPENTINGAN AKADEMIS**

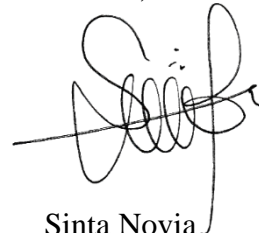
Sebagai civitas akademik Universitas Sriwijaya, yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama Mahasiswa : Sinta Novia
NIM : 08061181621099
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-eksklusif” (*non-exclusively royalty-freeright*) atas karya ilmiah saya yang berjudul: “Aktivitas Antidiabetes Ekstrak dan Fraksi Buah Karamunting (*Rhodomyrtus tomentosa* (Ait.) Hassk.) Pada Tikus Putih Jantan Galur Wistar yang Diinduksi Aloksan” beserta perangkat yang ada (jika diperlukan). Dengan hak bebas royalti non-eksklusif ini, Universitas Sriwijaya berhak menyimpan, mengalih media/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, 18 Januari 2020
Penulis,



Sinta Novia
NIM. 08061181621099

HALAMAN PERSEMBAHAN DAN MOTTO

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

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

“Laa ilaaha illa anta. Subhaanaka, innii kuntu minaz zhaalimiin”

*Tiada Tuhan melainkan Engkau. Maha Suci Engkau.
Sesungguhnya aku adalah dari orang-orang yang
menganiaya diri sendiri.*

(QS. Al-Anbiya': 87)

“Janganlah pernah menyerah ketika Anda masih mampu berusaha lagi.
Tidak ada kata berakhir sampai Anda berhenti mencoba”

-Brian Dyson

Karya ini saya persembahkan kepada Allah SWT, Nabi Muhammad SAW, kedua orang tua, kakak, ayuk, adik, keluarga besarku, dosen, sahabat, Almamater, dan orang-orang terdekat yang selalu memberikan doa dan semangat.

Motto :

Teruslah bahagia

Jika kesedihan datang maka tersenyumlah

dengan begitu akan membuatmu menjadi orang yang kuat

KATA PENGANTAR

Segala puji dan syukur hanya kepada Allah SWT atas segala limpahan rahmat dan kasih sayang-Nya sehingga penulis mampu menyelesaikan penelitian dan penyusunan skripsi ini. Penulisan skripsi yang berjudul “Aktivitas Antidiabetes Ekstrak dan Fraksi Buah Karamunting (*Rhodomyrtus tomentosa* (Ait.) Hassk.) Pada Tikus Putih Jantan Galur Wistar yang Diinduksi Aloksan” ini dilakukan dalam rangka memenuhi salah satu syarat untuk mencapai gelar Sarjana Farmasi di Jurusan Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Sriwijaya.

Penulis menyadari bahwa tanpa adanya bantuan dan bimbingan dari berbagai pihak, dari masa perkuliahan sampai pada penyusunan skripsi ini, sangatlah sulit untuk menyelesaikan skripsi ini. Oleh karena itu, pada kesempatan ini dengan segala kerendahan hati penulis menyampaikan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada:

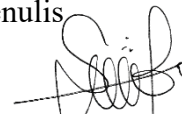
1. Allah SWT karena atas berkat rahmat dan karunia-Nya penulis dapat menyelesaikan penelitian serta penulisan skripsi ini.
2. Kedua orang tuaku tercinta Ayah Rejo dan mamak Juwita terimakasih atas doa tulus yang senantiasa mengalir, memberikan motivasi, dukungan moril, dan materil serta membangun semangat di kala merasa pesimis.
3. Ak Andi, Ak Pran, Ak Fadli, Ak Mamat, Encek (Sri Mentari), Mbak (Sintya) dan Adik (Sahril Ilham) yang selalu memberikan do'a, semangat, kebahagiaan. Semoga selalu diberikan kesehatan dan rezeki yang berlimpah.
4. Rektor Universitas Sriwijaya dan Dekan Fakultas MIPA yang telah menyediakan sarana dan prasarana selama perkuliahan dan penelitian hingga selesai.
5. Bapak Dr.rer.nat. Mardiyanto, M.Si., Apt. selaku Ketua Jurusan Farmasi FMIPA Unsri sekaligus dosen pembimbing akademik yang telah memberikan kesempatan kepada penulis untuk melakukan penelitian, penyusunan skripsi dan telah memberikan arahan, saran dan semangat dalam menyelesaikan perkuliahan.

6. Ibu Herlina, M.Kes., Apt. selaku pembimbing pertama dan ibu Dr. Ferlinahayati, Si.Si., M.Si. selaku dosen pembimbing kedua atas seluruh bantuan, ide, bimbingan, ilmu, doa, dan nasihat yang telah diberikan kepada penulis selama penelitian dan penyusunan skripsi hingga selesai.
7. Bapak Dr. Nirwan Syarif, M.Si. ibu Annisa Amriani, M.Farm., Apt., dan ibu Dina Permata Wijaya, M.Si., Apt., Dr. Miksusanti, M.Si., Elsa Fitria Apriani, M.Farm., Apt., selaku dosen penguji dan pembahas atas masukan dan saran kepada penulis selama penyusunan skripsi ini.
8. Seluruh dosen Jurusan Farmasi FMIPA Universitas Sriwijaya yang telah memberikan pengetahuan, wawasan, dan bantuan dalam studi baik di dalam maupun di luar kampus selama perkuliahan.
9. Seluruh staf (Kak Ria & Kak Adi) dan analis laboratorium (Kak Tawan, Kak Erwin, Kak Put (Alm.), Kak Pit dan Kak Isti) Jurusan Farmasi FMIPA Universitas Sriwijaya yang telah banyak memberikan bantuan.
10. Seluruh staf UPT Klinik (Mbak Sulis dan Kak Hambali) Universitas Sriwijaya yang begitu banyak memberikan bantuan dan ilmu pengetahuan sehingga penelitian selesai dengan lancar.
11. Seseorang yang selalu ada baik senang maupun sedih, menjadi penyemangat, selalu memberikan saran dan semangat untuk menyelesaikan perkuliahan ini, M. Revo Praja Rezky. Terimakasih.
12. Sahabat penelitian “*best partner*” Luthfiah Pertiwi dan Firda Tri monisia yang telah menemani, memberikan bantuan, masukan, do’a serta semangat Terimakasih untuk suka, duka dan drama yang panjang untuk menyelesaikan skripsi ini.
13. Kak Reza, kak Daniel yang telah memberikan semangat, ilmu, saran dan membantu hingga penelitian dan skripsi ini selesai.
14. Sahabat dan keluarga terbaik “PP SQUAD” Mario, Oki, Aldy, Faris, Derry, Nisa, Livina, Andra, atas waktu yang berharga, kebersamaan, doa, semangat, keceriaan yang menciptakan gelak tawa dan hiburan disetiap pertemuan, serta semua bantuan yang telah diberikan kepada penulis selama perkuliahan, penelitian dan penyusunan skripsi hingga selesai.

15. Sahabat dari kecil hingga tumbuh bersama Winarti dan Fatmawati yang menjadi tempat curhat terbaikku, selalu menemani dikala sedih maupun senang, selalu memberikan semangat dan do'a. Terimakasih untuk pertemanan yang masih terjalin walaupun sulit mencari waktu untuk kumpul.
16. Sahabat dari masa putih abu-abu Sri Lerianti Dwi Putri yang membantu mencari ide, teman curhat, selalu memberikan semangat. Terimakasih.
17. Kak Nindi (Kakak asuh) dan Kak Dea (kakak tingkat dari SMA hingga kuliah) dan Ardi (adik asuh) yang telah membantu dan memberikan semangat selama perkuliahan.
18. Teman seperjuangan farmasi UNSRI angkatan 2016 yang telah memberikan keceriaan, canda tawa, membantu selama perkuliahan, memberikan semangat, saran, dan do'a. Terimakasih, Sukses selalu.
19. Kakak dan adik tingkat di Farmasi UNSRI Angkatan 2015 (Kak Fila, Kak Dayat, Kak Herin, Kak Emilia, Kak Sholeh dll), angkatan 2017 (Adi, Sultan, Zaldi, Zandi, Elol, Galang, Fam, Gladis dll) Angkatan 2018 (Mei, Anggi, MD, Zahra, Farhan, Ciam, Bebot, Dorsan dll) atas bantuan dan semangatnya.
20. *Siapapun* yang telah memberikan do'a, dorongan serta bantuan, Allah jualah yang Maha Bijaksana dan Maha Pembalas dengan sangat sempurna. Penulis sangat bersyukur dan berterimakasih atas segala kebaikan, bantuan, dukungan, dan motivasi yang diberikan dari semua pihak yang telah membantu selama penelitian dan penyusunan skripsi ini. Semoga Allah memberkahi dan membalas setiap kebaikan semua pihak yang membantu. Penulis menyadari dalam penulisan skripsi ini masih banyak terdapat kekurangan, oleh karena itu penulis sangat mengharapkan kritik dan saran yang membangun untuk perbaikan dimasa yang akan datang. Semoga skripsi ini dapat memberikan banyak manfaat untuk kemajuan ilmu pengetahuan.

Inderalaya, 10 Desember 2019

Penulis



Sinta Novia

NIM. 08061181621099

**Antidiabetic Activity of Extract and Fraction from Karamunting
(*Rhodomyrtus tomentosa* (Ait.) Hassk.) Fruit on White Male Wistar Rats
Induced by Alloxan**

**Sinta Novia
08061181621099**

ABSTRACT

Research on the antidiabetic activity of extract and fraction of karamunting (*Rhodomyrtus tomentosa* (Ait.) Hassk.) fruit on white male Wistar rats induced by alloxan has been conducted which aims to determine the AUC (Area Under Curve) as an indicator of the effectiveness of decreasing blood glucose levels value of ethanol extract and ethyl acetate fraction and to find out their ED₅₀ (Effective Dose 50). The Wistar strain male white rats were used as the animal test which were divided into 8 groups consisting of positive control groups using 1 IU/kgBB insulin as the comparison, negative control groups using 0,5% sodium CMC suspension and treatment group of ethanol extract from karamunting fruit with various doses were 100, 200, 400 mg/kgBW and the treatment group of ethyl acetate fraction of karamunting fruit with doses were 10 - 40 mg/kgBW. The results showed that the AUC₀₋₁₅ value and the percentage decrease of blood glucose levels for positive control were 2452,285 and 48,09%, the ethanol extract treatment group with doses of 100 - 400 mg/kgBW were 2261,211 - 2389,605 and 49,42% - 52,14% respectively and the ethyl acetate fraction treatment group at doses of 10 - 40 mg/kgBW respectively were 2082,381 - 2258,275 and 52,20% - 55,92% respectively. This shows that extracts and fractions that have better antidiabetic activity were the ethanol extract of the highest dose of karamunting fruit (400 mg/kgBW) which there was no significant difference compared to insulin ($p>0,05$) and the highest dose of ethyl acetate fraction (40 mg/kgBW) which there was significant difference compared to insulin ($p<0,05$). ED₅₀ of ethanol extract was 65% smaller than the largest dose of ethanol extract and ED₅₀ ethyl acetate fraction was 89% smaller than the largest dose of ethyl acetate fraction.

Keywords: Karamunting fruit, antidiabetic, ethanol extract, ethyl acetate fraction, alloxan

Aktivitas Antidiabetes Ekstrak dan Fraksi Buah Karamunting (*Rhodomyrtus tomentosa* (Ait.) Hassk.) pada Tikus Putih Jantan Galur Wistar yang diinduksi Aloksan

**Sinta Novia
08061181621099**

ABSTRAK

Penelitian mengenai aktivitas antidiabetes ekstrak dan fraksi buah karamunting (*Rhodomyrtus tomentosa* (Ait.) Hassk.) pada tikus putih jantan galur Wistar yang diinduksi aloksan telah dilakukan yang bertujuan mengetahui nilai AUC (*Area Under Curve*) sebagai indikator efektivitas penurunan kadar glukosa darah dari ekstrak etanol dan fraksi etil asetat dan untuk mengetahui ED₅₀ (*Effective Dose 50*) dari ekstrak etanol dan fraksi etil asetat. Hewan uji yang digunakan yaitu tikus putih jantan galur Wistar yang dibagi menjadi 8 kelompok terdiri dari kelompok kontrol positif menggunakan pembanding insulin dosis 1 IU/kgBB, kelompok kontrol negatif menggunakan suspensi Na CMC 0,5% dan kelompok perlakuan ekstrak etanol buah karamunting dengan dosis yaitu 100 - 400 mg/kgBB serta kelompok perlakuan fraksi etil asetat buah karamunting dengan dosis yaitu 10 - 40 mg/kgBB. Hasil penelitian menunjukkan bahwa nilai AUC₀₋₁₅ dan persentase penurunan kadar glukosa darah untuk kontrol positif, yaitu 2452,285 dan 48,09%, kelompok perlakuan ekstrak etanol dengan dosis 100 - 400 mg/kgBB dengan rentang 2261,211 - 2389,605 dan 49,42% - 52,14% serta kelompok perlakuan fraksi etil asetat dengan dosis 10 - 40 mg/kgBB dengan rentang 2082,382 - 2258,275 dan 52,20% - 55,92%. Hal ini menunjukkan bahwa ekstrak dan fraksi yang memiliki aktivitas antidiabetes lebih baik yaitu ekstrak etanol buah karamunting dosis tertinggi (400 mg/kgBB) tidak terdapat perbedaan yang signifikan dibandingkan dengan insulin ($p > 0,05$) dan fraksi etil asetat dosis tertinggi (40 mg/kgBB) terdapat perbedaan yang signifikan dibandingkan dengan insulin ($p < 0,05$). ED₅₀ ekstrak etanol 65% lebih kecil dari dosis terbesar ekstrak etanol dan ED₅₀ fraksi etil asetat 89% lebih kecil dari dosis terbesar fraksi etil asetat.

Kata kunci : Buah karamunting, antidiabetes, ekstrak etanol, fraksi etil asetat, aloksan

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PERSETUJUAN MAKALAH SEMINAR HASIL.....	ii
HALAMAN PENGESAHAN MAKALAH SEMINAR HASIL	iii
HALAMAN PERNYATAAN KEASLIAN KARYA ILMIAH	iv
HALAMAN PERSETUJUAN PUBLIKASI KARYA ILMIAH UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS	v
HALAMAN PERSEMBAHAN DAN MOTTO.....	vi
KATA PENGANTAR	vii
ABSTRACT	x
ABSTRAK	xi
DAFTAR ISI	xii
DAFTAR TABEL.....	xv
DAFTAR GAMBAR	xvi
DAFTAR LAMPIRAN	xvii
DAFTAR SINGKATAN	xviii
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	4
1.3 Tujuan Penelitian	5
1.4 Manfaat Penelitian	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	6
2.1 Tumbuhan Karamunting (<i>Rhodomyrtus tomentosa</i> (Ait.) Hassk.) ..	6
2.1.1 Morfologi Tumbuhan Karamunting	6
2.1.2 Kandungan Kimia Buah Karamunting	7
2.1.3 Flavonoid	8
2.1.4 Manfaat dan Efek Farmakologis Buah Karamunting	9
2.2 Ekstraksi	10
2.2.1 Ekstraksi Cara Dingin.....	10
2.2.2 Ekstraksi Cara Panas.....	11
2.3 Fraksinasi	12
2.4 Diabetes Melitus	13
2.4.1 Definisi Diabetes Melitus	13
2.4.2 Klasifikasi Diabetes Melitus.....	13
2.4.2.1 Diabetes Melitus Tipe I	14
2.4.2.2 Diabetes Melitus Tipe II.....	15
2.4.2.3 Diabetes Melitus Gestasional	15
2.4.2.4 Diabetes Melitus Tipe Lain	16
2.5 Terapi Farmakologis Diabetes Melitus	16
2.5.1 Antidiabetes Oral	16
2.5.1.1 Golongan Biguanid.....	16
2.5.1.2 Golongan Sulfonilurea	17
2.5.1.3 Golongan Meglitinid	17
2.5.1.4 Golongan Tiazolidindion.....	18
2.5.1.5 Golongan α -Glukosidase Inhibitor	18

2.5.1.6 Golongan DPP-IV Inhibitor	18
2.5.2 Terapi Insulin	19
2.6 Agen Diabetogenik	20
2.6.1 Hewan Percobaan Hiperglikemi	20
2.6.2 Aksi Aloksan Sebagai Agen Diabetogenik	21
BAB III METODE 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 Penyiapan Sampel.....	24
3.4.2 Pembuatan Ekstrak Etanol Buah Karamunting.....	24
3.4.3 Pembuatan Fraksi Etil Asetat.....	25
3.4.4 Skrining Fitokimia	25
3.4.4.1 Uji Flavonoid	25
3.4.4.2 Uji Alkaloid, Steroid dan Triterpenoid	26
3.4.4.3 Uji Fenolik dan Tanin.....	26
3.4.4.4 Uji Saponin.....	27
3.4.5 Persiapan Hewan Uji	27
3.4.6 Pembuatan sediaan Uji.....	28
3.4.6.1 Pembuatan Sediaan Na CMC 0,5 % dan Larutan NaCl 0,9%	28
3.4.6.2 Pembuatan Sediaan Pembanding Insulin	28
3.4.6.3 Pembuatan Sediaan Aloksan	28
3.4.6.4 Pembuatan Sediaan Uji Ekstrak Etanol Buah Karamunting.....	29
3.4.6.5 Pembuatan Sediaan Uji Fraksi Etil Asetat Buah Karamunting.....	29
3.4.7 Prosedur Uji Antidiabetes dengan Menggunakan Metode Induksi Aloksan pada Tikus	30
3.4.7.1 Penginduksian Aloksan	30
3.4.7.2 Uji Aktivitas Antidiabetes Ekstrak Etanol dan Fraksi Etil Asetat Buah Karamunting	30
3.4.7.3 Pengukuran Kadar Glukosa Darah Tikus	31
3.4.7.4 Penetapan Nilai AUC (<i>Area Under Curve</i>).....	32
3.4.7.5 Penetapan Dosis Efektif (ED ₅₀)	33
3.5 Analisis Data	33
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	35
4.1 Determinasi Tanaman	35
4.2 Ekstraksi Buah Karamunting (<i>Rhodymyrtus tomentosa</i> (Ait.) Hassk.....)	35
4.3 Fraksinasi Ekstrak Etanol Buah Karamunting	36
4.4 Skrining Fitokimia	38
4.5 Penentuan Hewan Uji.....	43
4.6 Penginduksian Aloksan sebagai Agen Diabetogenik.....	44
4.7 Uji Aktivitas Antidiabetes Ekstrak Etanol dan Fraksi Etil Asetat Buah Karamunting	49

4.8 Penetapan Nilai AUC (<i>Area Under curve</i>)	55
4.9 Penetapan Dosis Efektif (ED_{50})	57
4.9.1 Dosis Efektif (ED_{50}) Ekstrak Etanol Buah Karamunting....	58
4.9.2 Dosis Efektif (ED_{50}) Fraksi Etil Asetat Buah Karamunting.....	59
4.10 Pengukuran Berat Badan Hewan Uji	60
4.11 Analisis Data	62
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN	65
5.1 Kesimpulan	65
5.2 Saran	65
DAFTAR PUSTAKA	66
LAMPIRAN	73
DAFTAR RIWAYAT HIDUP.....	105

DAFTAR TABEL

Halaman

Tabel 1. Kriteria Penegakan Diagnosis Diabetes Melitus	13
Tabel 2. Kelompok Perlakuan Uji Aktivitas Penurunan Kadar Glukosa Darah Tikus yang diinduksi Aloksan.....	28
Tabel 3. Pengukuran Kadar Glukosa Darah Tikus Metode GOD-PAP	31
Tabel 4. Skrining Fitokimia Ekstrak Etanol Buah Karamunting	38
Tabel 5. Data Rata-rata Kadar Glukosa Darah Hari ke-0 sampai hari ke-15.....	51
Tabel 6. Data Rata-rata Nilai AUC ₀₋₁₅ dan %PKGD.	55
Tabel 7. Data Rata-rata (%PKGD) Ekstrak Etanol Buah Karamunting.	58
Tabel 8. Data Rata-rata (%PKGD) Fraksi etil Asetat Buah Karamunting.....	59
Tabel 9. Hasil Rata-rata Berat Badan Tikus.....	61

DAFTAR GAMBAR

		Halaman
Gambar 1.	Tumbuhan dan Buah Karamunting.....	7
Gambar 2.	Struktur Kuersetin	8
Gambar 3.	Struktur Aloksan	21
Gambar 4.	Reaksi Pembentukan Garam Flavilium Jingga.....	39
Gambar 5.	Mekanisme Pembentukan Reaksi Kalium-Alkaloid dengan Pereaksi Mayer	40
Gambar 6.	Mekanisme Pembentukan Reaksi Kalium-Alkaloid dengan Pereaksi Wagner.....	40
Gambar 7.	Mekanisme Pembentukan Reaksi Kalium-Alkaloid dengan Pereaksi Dragendorf	41
Gambar 8.	Mekanisme Pembentukan Senyawa Kompleks antara fenolik dengan $FeCl_3$	42
Gambar 9.	Reaksi Pembentukan Senyawa Berwarna (Kuionimin) pada Penetapan Kadar Glukosa Darah	45
Gambar 10.	Perbandingan Kadar Glukosa Darah Sebelum dan Setelah diinduksi Aloksan	48
Gambar 11.	Grafik Hubungan Rata-rata Kadar Glukosa Darah Tiap Kelompok Setelah Induksi Aloksan (Hari ke-0) sampai Hari ke-15.....	51
Gambar 12.	Grafik Regresi Linier Antara Dosis (mg/kgBB) Ekstrak Etanol dan %PKGD	58
Gambar 13.	Grafik Regresi Linier Antara Dosis (mg/kgBB) Fraksi Etil Asetat dan %PKGD	59

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran 1. Skema Kerja Umum	73
Lampiran 2. Skema Preparasi Ekstrak dan Fraksi Buah Karamunting	74
Lampiran 3. Skema Uji Aktivitas Antidiabetes Buah Karamunting	75
Lampiran 4. Hasil Determinasi Sampel <i>Rhodomyrtus tomentosa</i> (Ait.) Hassk	76
Lampiran 5. Perhitungan Jumlah Tikus Putih Jantan yang digunakan	77
Lampiran 6. Perhitungan persentase Rendemen	78
Lampiran 7. Perhitungan Pembuatan Sediaan Uji Antidiabetes	79
Lampiran 8. Perhitungan Volume Administrasi Obat (VAO)	86
Lampiran 9. Data Hasil Pengukuran Kadar Glukosa Darah (KGD)	87
Lampiran 10. Tabel Berat Badan Tikus	89
Lampiran 11. Perhitungan Nilai AUC_{0-15}	90
Lampiran 12. Perhitungan Persentase Penurunan Kadar Glukosa Darah	92
Lampiran 13. Perhitungan <i>Effective Dose</i> (ED_{50})	94
Lampiran 14. Hasil Uji Statistika	96
Lampiran 15. Hasil Uji Fitokimia Ekstrak Etanol Buah Karamunting	98
Lampiran 16. Dokumentasi Penelitian	99
Lampiran 17. Surat Keterangan Penggunaan Laboratorium UPT Klinik Unsri	101
Lampiran 18. Sertifikat Hewan Uji	102
Lampiran 19. Sertifikat Persetujuan Etik	103
Lampiran 20. Sertifikat Alokasi	104

DAFTAR SINGKATAN

ADA	: <i>american diabetes association</i>
AMP	: <i>agence Madagascar de presse</i>
ANOVA	: <i>analysis of variance</i>
ATP	: adenosin trifosfat
AUC	: <i>area under curve</i>
BB	: berat badan
Depkes RI	: departemen kesehatan republik indonesia
DM	: diabetes melitus
DNA	: <i>deoxyribo nucreic acid</i>
EDTA	: <i>Ethylenediaminetetracetic acid</i>
ED ₅₀	: <i>effective dose 50</i>
FeCl ₃	: besi (III) klorida
GDM	: <i>gestational diabetes mellitus</i>
GHRH	: <i>growth hormone releasing hormone</i>
GIP	: <i>glucose-dependent insulinotropic polypeptide</i>
GLP-1	: <i>glucagon like peptide-1</i>
GLUT	: <i>glucose transporters</i>
GOD-PAP	: <i>glucose oxidase phenol aminoantipirin</i>
HbA1C	: hemoglobin A1c
HCl	: asam klorida
H ₂ O ₂	: hidrogen peroksida
H ₂ SO ₄	: asam sulfat
IDAI	: ikatan dokter anak indonesia
IDDM	: <i>insulin dependent diabetes mellitus</i>
IGF-1	: <i>insulin like growth factor-1</i>
KGD	: kadar glukosa darah
LSD	: <i>least significant differences</i>
NaCl	: <i>sodium klorida</i>
Na CMC	: <i>sodium carboxyl methyl cellulose</i>
PERKENI	: perkumpulan endokrinologi indonesia
PKGD	: penurunan kadar glukosa darah
PPAR Gamma	: <i>peroxisome proliferator-activated receptor gamma</i>
ROS	: <i>reactive oxygen species</i>
SPSS	: <i>statistical package for the social science</i>
UV	: ultraviolet
VAO	: volume administrasi obat
mg/dL	: miligram per desiliter
mg/kgBB	: milligram per kilo gram berat badan

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Diabetes melitus merupakan penyakit metabolik yang berlangsung kronik dimana penderita diabetes tidak bisa memproduksi insulin dalam jumlah yang cukup atau tubuh tidak mampu menggunakan insulin secara efektif sehingga terjadilah kelebihan gula di dalam darah (Khairani, 2012). Klasifikasi diabetes melitus terbagi menjadi 4 tipe yaitu DM tipe 1, DM tipe 2, DM gestasional dan DM tipe lainnya (Depkes RI, 2016).

Gejala khas yang muncul sebagai tanda dari diabetes melitus tipe 1 adalah rasa haus yang berlebih (polidipsia), cepat merasa lapar (polifagia), dan sering berkemih (poliuria). Volume urin yang meningkat terjadi karena diuresis osmotik, hal ini merupakan akibat dari kadar glukosa darah yang meningkat dan didalam urin terdapat benda keton. Selanjutnya kondisi diuresis osmotik akan mengakibatkan keadaan dehidrasi, shock dan kelaparan. Kehilangan cairan dan ketidakmampuan tubuh dalam menggunakan nutrisi dapat menyebabkan gejala haus dan lapar (Nugroho, 2006).

Degenerasi sel β Langerhans pankreas karena pemberian senyawa toksin, diabetogenik (aloksan), infeksi virus, atau secara genetik (*wolfram syndrome*) merupakan perantara terjadinya diabetes melitus tipe 1. Hal ini menyebabkan insulin yang di produksi sangat rendah atau tidak sama sekali. Keadaan ini mengakibatkan glukosa masuk dalam otot dan jaringan adiposa menurun (Nugroho, 2006). Menurut Mayfield (1998), diabetes melitus tipe 1/ *Insulin Dependent Diabetes Mellitus* (IDDM) ditandai oleh kerusakan sel beta yang

disebabkan oleh proses autoimun, biasanya mengarah pada defisiensi insulin absolut. Berkembang pada usia anak-anak, namun termanifestasi dan menjadi parah saat pubertas sebelum usia 25 tahun.

Diabetes melitus tipe 1 dapat diobati menggunakan insulin, namun penggunaan insulin dapat menimbulkan kegagalan terapi karena ketidakpatuhan dan ketidakpahaman pasien dalam menjalankan terapi yang disebabkan karena keterbatasan dalam hal keterampilan (*skill-based*), cara (*rule-based*), dan pengetahuan (*knowledge-based*) dalam hal penggunaan insulin (Perkeni, 2008). Selain itu kelemahan penggunaan insulin relatif susah dan harganya yang mahal. Oleh karena itu, dilakukan pengembangan obat herbal yang penggunaannya praktis dan tidak memerlukan keterampilan khusus. Salah satu obat tradisional yang berpotensi dapat menurunkan kadar glukosa darah seperti insulin yaitu buah karamunting (*Rhodomyrtus tomentosa* (Ait.) Hassk.) yang termasuk dalam famili *Myrtaceae* (Sutomo dkk., 2010).

Penelitian ini menggunakan ekstrak etanol dan fraksi etil asetat buah karamunting (*Rhodomyrtus tomentosa* (Ait.) Hassk.) yang dikarenakan hasil penelitian secara *in vitro* dari ekstrak metanol dan fraksi etil asetat buah karamunting ditunjukkan dengan nilai IC_{50} berturut-turut 20,57(mg/mL) dan 13,49(mg/mL) (Ferlinahayati dkk., 2018). Metode induksi diabetes menggunakan aloksan. Aloksan dapat menyebabkan keadaan diabetes ketergantungan insulin melalui kemampuannya untuk merangsang pembentukan ROS (*reactive oxygen species*) dan mengakibatkan nekrosis selektif sel β sehingga aloksan dapat menyebabkan diabetes melitus mirip dengan diabetes melitus tipe 1 pada manusia (Lenzen, 2007).

Hasil penelitian satu famili *Myrtaceae* dengan tumbuhan karamunting menunjukkan bahwa ekstrak daun duwet (*Syzygium cumini*) dengan dosis 200 mg/kgBB dapat meningkatkan aktivitas enzim katalase pada tikus hiperglikemia yang diinduksi aloksan (Resna, 2017). Hasil penelitian juga menunjukkan bahwa fraksi air daun karamunting yang mengandung flavonoid dengan dosis 10, 20 dan 40 mg/kgBB dapat menurunkan kadar glukosa darah mencit diabetes yang diinduksi aloksan memiliki persentase terbesar yaitu 65,74% pada hari ke-15 (Sinata dan Arifin, 2016). Flavonoid, fenolik, saponin, antosianin merupakan senyawa yang terkandung didalam buah dan biji karamunting (Sari dkk., 2018; Jumiati dkk., 2017).

Flavonoid yang diduga dapat menurunkan kadar glukosa darah karena bersifat protektif terhadap kerusakan sel β pankreas. Kerusakan sel β pankreas ini menggambarkan keadaan penderita diabetes melitus tipe 1. Menurut Kumar (2013), flavonoid dapat berperan dalam meningkatkan sekresi insulin dengan cara meningkatkan masuknya ion kalsium melalui saluran kalsium sehingga ion kalsium tersebut menyebabkan lepasnya insulin. Flavonoid juga dapat meningkatkan sensitivitas insulin dengan cara meningkatkan aktivitas enzim antioksidan yang dapat menekan apoptosis sel β tanpa mengubah proliferasi dari sel β pankreas. Antioksidan tersebut dapat mengikat radikal bebas sehingga dapat mengurangi resistensi insulin (Ajie, 2015).

Berdasarkan data yang dipaparkan diatas, maka peneliti tertarik melakukan uji *in vivo* penurunan glukosa darah tikus jantan galur Wistar yang diinduksi aloksan menggunakan ekstrak etanol dan fraksi etil asetat buah karamunting. Metode induksi diabetes menggunakan aloksan dan pengukuran

kadar glukosa darah dengan menggunakan metode enzimatis *glucose oxidase phenol 4-aminophenazone* (GOD-PAP), diharapkan dari penelitian ini dapat memberikan gambaran nilai AUC (*Area Under Curve*) sebagai parameter penting antidiabetes untuk mendapatkan nilai persen penurunan kadar glukosa darah (%PKGD) dan informasi dosis efektif (ED_{50}) pemberian ekstrak etanol dan fraksi etil asetat buah karamunting.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang di atas, permasalahan penelitian yang ada dapat dirumuskan sebagai berikut.

1. Bagaimana nilai *Area Under Curve* (AUC) dari ekstrak etanol buah karamunting (*Rhodomyrtus tomentosa* (Ait.) Hassk.)?
2. Bagaimana nilai *Area Under Curve* (AUC) dari fraksi etil asetat buah karamunting (*Rhodomyrtus tomentosa* (Ait.) Hassk.)?
3. Berapa ED_{50} (dosis efektif 50) ekstrak etanol buah karamunting (*Rhodomyrtus tomentosa* (Ait.) Hassk.) terhadap penurunan kadar glukosa darah tikus putih jantan galur wistar yang diinduksi aloksan?
4. Berapa ED_{50} (dosis efektif 50) fraksi etil asetat buah karamunting (*Rhodomyrtus tomentosa* (Ait.) Hassk.) terhadap penurunan kadar glukosa darah tikus putih jantan galur wistar yang diinduksi aloksan?

1.3 Tujuan

Penelitian ini bertujuan untuk :

1. Mengetahui nilai *Area Under Curve* (AUC) dari ekstrak etanol buah karamunting (*Rhodomyrtus tomentosa* (Ait.) Hassk.).
2. Mengetahui nilai *Area Under Curve* (AUC) dari fraksi etil asetat buah karamunting (*Rhodomyrtus tomentosa* (Ait.) Hassk.).
3. Mengetahui ED₅₀ (dosis efektif 50) ekstrak etanol buah karamunting (*Rhodomyrtus tomentosa* (Ait.) Hassk.) terhadap penurunan kadar glukosa darah tikus putih jantan galur wistar yang diinduksi aloksan.
4. Mengetahui ED₅₀ (dosis efektif 50) fraksi etil asetat buah karamunting (*Rhodomyrtus tomentosa* (Ait.) Hassk.) terhadap penurunan kadar glukosa darah tikus putih jantan galur wistar yang diinduksi aloksan.

1.4 Manfaat

Hasil penelitian mengenai aktivitas antidiabetes dari ekstrak dan fraksi buah karamunting (*Rhodomyrtus tomentosa* (Ait.) Hassk.) ini diharapkan dapat menjadi sumber informasi, rujukan dan *database* farmakologi bahan alam dari buah karamunting (*Rhodomyrtus tomentosa* (Ait.) Hassk.) dan memberikan informasi awal untuk dijadikan dasar serta digunakan dalam terapi farmakologis dengan mengembangkan formulasi sediaan antidiabetes dari buah karamunting (*Rhodomyrtus tomentosa* (Ait.) Hassk.).

DAFTAR PUSTAKA

- Afifah, H.N. 2016, Mengenal jenis-jenis insulin terbaru untuk pengobatan diabetes, *Makalah Farmasetika*, **1(4)**: 2-3.
- Ajie, R.B. 2015, White dragon fruit (*Hylocereus undatus*) potential as diabetic mellitus treatment, *J Majority*, **4(1)**:71.
- Al-Daihan, and Bhat, R.S. 2012, Antibacterial activities of extract of leaf, fruit, seed and bark of *phoenix dactylifera*, *Afr. J. Biotechnol*, **11(42)**:10021–10025.
- Alonso, P.M., Roperro, A.B., Carrera, M.P., Cederroth, C.R., Baquie, M., Gauthier, B.R., *et al.* 2008, Pancreatic insulin content regulation by estrogen receptor ER α , *PLoS ONE*, **3(4)**: 1-11.
- Amri, A.D.F. 2014, 'Uji aktivitas antidiabetes dari ekstrak etanol 70% tumbuhan pecah beling hutan (*Ruellia tuberosa* L.) menggunakan metode penghambatan enzim α -glukosidase secara in vitro', *Skripsi*, S.Farm., Program Studi Farmasi, Fakultas Kedokteran Ilmu Kesehatan, Universitas Islam Indonesia, Yogyakarta, Indonesia.
- Baroroh, F., Aznam, N. dan Susanti, H. 2011, Uji efek antihiperlipidemik ekstrak etanol daun kaca piring (*Gardenia augusta*, Merr) pada tikus putih jantan galur Wistar, *Jurnal Ilmiah Kefarmasian*, **1(1)**: 43-53.
- Chilsom-Burns, M.A., Lee, J.K., Spivey, C.A., Slack, M., Herrier, R.N., Hall-Lipsy, E., *et al.* 2010, US Pharmacists' Effect as team members on patient care systematic review and meta-analyses, *Medical Care*, **48(10)**:923 – 933.
- Dalimartha, S. 2006, *Ramuan tradisional untuk pengobatan diabetes mellitus*, Penebar Swadaya, Jakarta, Indonesia.
- Departemen Kesehatan RI. 2000, *Parameter standar ekstrak tumbuhan obat*, Direktorat Jenderal Pengawasan Obat dan Makanan, Direktorat Pengawasan Obat Tradisional, Jakarta, Indonesia.
- Departemen Kesehatan RI. 2005, *Pharmaceutical care untuk penyakit diabetes mellitus*, Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta, Indonesia.
- Departemen Kesehatan RI. 2016, *Mari kita cegah diabetes dengan cerdas*, diakses tanggal 7 April 2016, <www.depkes.go.id>.
- Dewick, P.M. 2002, *Medicinal natural products a biosynthetic approach*, 2nd edition, John Wiley & Sons, London, UK.

- Diehl, K.H., Hull, R., Morton, D., Pfister, R., Rabemampianina, Y., Smith, D., *et al.* 2001, A good practice guide to the administration of substances and removal of blood, including routes and volumes, *J. Appl. Toxicol*, **21**:15–23.
- Dipiro, J.T., Wells, B.G., Schwinghammer, T.L., and Dipiro, C.V. 2009, *Pharmacotherapy handbook*, 7th edition(210–226), McGraw-Hill Education, USA.
- Dirjen POM RI. 2000, *Parameter standar umum ekstrak tumbuhan obat*, Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta, Indonesia.
- Dirjen POM RI. 1986, *Sediaan galenik*, Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta, Indonesia.
- Djakani, H., Masinem, T.V. dan Mewo, Y.M. 2013, Gambaran kadar gula darah puasa pada laki-laki usia 40-59 tahun, *Jurnal eBM*, **1(1)**: 71-75.
- Federer, W.T. 1977, *Experimental design theory and application*, 3rd edition, Oxford and IBH Publishing Co, New Delhi, India.
- Ferlinahayati, Eliza dan Untari, B. 2018, Kajian penghambatan α -glukosidase secara *in vitro* dan *in vivo* dari senyawa kimia tumbuhan karamunting (*Rhodomyrtus tomentosa*), Universitas Sriwijaya.
- Hardiana, R., Rudiansyah dan Zaharah, T.A. 2012, Aktivitas antioksidan senyawa golongan fenol dari beberapa jenis tumbuhan famili Malvaceae, *Jkk*, **1(1)**: 8–13.
- Haryoto dan Devi, E.S. 2018, Efek pemberian ekstrak etanol daun dan batang ubi jalar ungu (*Ipomoea batatas* L.) terhadap penurunan kadar glukosa darah pada tikus jantan galur Wistar yang diinduksi aloksan, *TM Conference Series*, 139-143.
- Indriyani, N.L.P. 2014, *Karamunting si kaya manfaat*, diakses tanggal 6 Juni 2014, <balitbu.litbang.pertanian.go.id>.
- Irdalisa, Safrida, Khairil, Abdullah dan Sabri, M. 2015, Profil kadar glukosa darah pada tikus setetelah penyuntikan aloksan sebagai hewan model hiperglikemik, *Jurnal EduBio Tropika*, **3(1)**: 1–50.
- Johnson, M. 1998, *Diabetes terapi dan pencegahannya*, Indonesia Publishing House, Bandung, Indonesia.
- Jumiati, E., Mardhiana dan Abdiani, I.R. 2017, Pemanfaatan buah karamunting sebagai pewarna alami makanan, *Jurnal Agrifor*, **16(2)**:163–171.

- Kandou, L.A., Fatimawali dan Widdhi, B. 2016, Uji aktivitas antibakteri ekstrak etanol rimpang lengkuas merah (*Alpinia purpurea* (vieill) K.sebum) terhadap bakteri *Klebsiella pneuoniae* Issolate sputum penderita bronchitis secara in vivo, *Jurnal Ilmiah Farmasi*, **5(3)**:131–137.
- Katzung, B.G., Master, S.B. and Trevor, A.J. 2011, *Pancreatic hormon and antidiabetic drugs in basic and clinical pharmacology*, 11th edition, The Mc Graw-Hill Companies, China.
- Khairani. 2012, Pengetahuan diabetes mellitus dan upaya pencegahan pada lansia di Lam Bheu Aceh besar, *Idea Nursing Journal*, **3(3)**:57–65.
- Krinke, G.J. 2000, *The laboratory rat, gross anatomy*, Academic Press, New York.
- Kristin, E. 2016, Dipeptidyl peptidase 4 (DPP-4) inhibitors for the treatment of type 2 diabetes mellitus, *J Med Sci*, **48(2)**:119–130.
- Kumar, S. and Pandey, A.K. 2013, Review article chemistry and biological activities of flavonoids: An overview, *Sci World Journal*, 1–16.
- Kurniawati, D., Sutrisna, E.M. dan Wahyuni, A.S. 2012, Uji penurunan kadar Glukosa darah oleh ekstrak etanol 70% daun buncis (*Phaseolus vulgaris* L.) pada kelinci jantan yang dibebani glukosa, *Biomedika*, **4(1)**: 1-8.
- Latifah, 2015. Identifikasi golongan senyawa flavonoid dan uji aktivitas antioksidan pada ekstrak rimpang kencur (*Kaempferia galangal* L.) dengan metode DPPH (*1,1-Difenil-2-Pikrilhidrazil*), *Skripsi*, Jurusan Kimia, Fakultas Sains dan Teknologi Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang, Malang
- Lenzen, S. 2007, The mechanisms of alloxan and streptozotocin induced diabetes, *Diabetologia*, **51**:217–226.
- Lenzen, S. 2008, The mechanisms of alloxan and streptozotocin induced diabetes, *Diabetologia*, **51**:217–226.
- Listyorini, P.I. 2012, Uji keamanan ekstrak kayu jati (*Tectona grandis* L.F) sebagai bio-larvasida *Aedes aegypti*, *UPHJ 1*, **2**:1-7.
- Malole, M.B.M. dan Pramono, C.S.U. 1989, *Penggunaan hewan-hewan percobaan di laboratorium*, Departemen Pendidikan dan Kebudayaan Direktorat Jenderal Pendidikan, Institut Pertanian Bogor, Bogor.
- Manggung, R.E.R. 2008, Pengujian toksisitas akut lethal dose 50 (LD₅₀) ekstrak etanol buah belimbing wuluh (*Averrhoa nilimbi* L.) pada mencit ((*Mus*

- musculus albinus*), *Skripsi*, Fakultas Kedokteran Hewan, Institut Pertanian Bogor.
- Markham, K.R. 1988, *Techniques of flavonoid identification*, diterjemahkan oleh Padmawinata, K., Penerbit ITB, Bandung, Indonesia.
- Marliana, M., Sangi, M.M. dan Wuntu, A.D. 2012, Analisis senyawa metabolit sekunder dan uji toksisitas ekstrak etanol biji buah alpukat (*Persea americana* Mill.), *Jurnal Mipa Unsrat Online*, **1(1)**: 24-28.
- Mayfield, J. 1998, *Diagnosis and classification of diabetes mellitus; new criteria*, diakses tanggal 3 Desember 2012, <[http:// www.aafp.org/afp/981015ap/mayfield.html](http://www.aafp.org/afp/981015ap/mayfield.html)>.
- Mukhriani. 2014, Ekstraksi, pemisahan senyawa, dan identifikasi senyawa aktif, *Jurnal Kesehatan*, **7(2)**:361-367.
- Myers, P. and Armitage, D. 2004, *Rattus norvegicus*, *Animal diversity web*, diakses tanggal 21 April 2014, <http://animaldiversity.org/accounts/Rattusnorvegicus/classification/#Rattus_norvegicus>.
- Nisa, G.K., Nugroho, W.A. dan Hendrawan, Y. 2014, Ekstraksi daun sirih merah (*Piper Crocatum*) dengan metode *Microwave Assisted Extraction* (MAE), *Jurnal Biproses Komoditas Tropis*, **2(1)**: 72-78.
- Nugroho, A.E. 2006, Review hewan percobaan diabetes mellitus: patologi dan mekanisme aksi diabetogenik, *Biodiversitas*, **7(4)**:378–382.
- Nurhasnawati, H., Sukarmi dan Handayani, F. 2017, Perbandingan metode ekstraksi maserasi dan sokletasi terhadap aktivitas antioksidan ekstrak etanol daun jambu bol (*Syzygium malaccense* L.), *Jurnal Ilmiah Manuntung*, **3(1)**: 91-95.
- Nurmawati, T. 2017, Studi respon fisiologis dan kadar gula darah pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) yang terpapar streptozotocin (STZ), *Jurnal Ners dan Kebidanan*, **4(3)**: 244-247.
- Parwati, N.K.F., Napitupulu, M. dan Diah, A.W.M. 2014, Uji aktivitas antioksidan ekstrak daun binahong (*Anredera cordifolia* (Tenore) Steenis) dengan 1,1-Difenil-2-Pikrilhidrazil (DPPH) menggunakan spektrofotometer UV-VIS, *J. Akad. Kim*, **3(4)**: 206-213.
- Perkeni. 2015, *Konsensus pengelolaan dan pencegahan diabetes melitus tipe 2 di Indonesia 2015*, Pengurus Besar Perkumpulan Endokrinologi Indonesia (PB Perkeni), Indonesia.

- Perkeni. 2008, *Petunjuk praktis terapi insulin pada pasien diabetes mellitus*, Penerbit Perkeni, Jakarta, Indonesia.
- 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.
- Pitriya, I, A., Nurdin dan Sabang, S.M. 2017, Efek ekstrak buah kelor (*Moringa oleifera*) terhadap penurunan kadar gula darah mencit (*Mus musculus*), *J. Akad. Kim*, **6(1)**: 35-42.
- Poeloengan, M., Andriani., Susan M.N., Komala, I. dan Hasnita, M. 2007, Uji daya antibakteri ekstrak etanol kulit batang bungur (*Langerstoremia speciosa* Pers) terhadap *Staphylococcus aureus* dan *Escherichia coli* secara *in vitro*, *Seminar Nasional Teknologi Perternakan dan Veteriner*, 776-782.
- Prameswari, O.M. dan Widjanarko, S.B. 2014, Uji efek ekstrak air daun pandan wangi terhadap penurunan kadar glukosa darah dan histopatologi tikus diabetes melitus, *Jurnal Pangan dan Agroindustri*, **4(1)**: 2.
- Pratiwi, L., Fudholi, A., Martien, R. dan Pramono, S. 2016, Ekstrak etanol, ekstrak etil asetat, fraksi etil asetat, dan fraksi n-heksan kulit manggis (*Garcinia mangostana* L.) sebagai sumber zat bioaktif penangkal radikal bebas, *Journal of Pharmaceutical Science and Clinical Research*, **(1)**: 71-82.
- Puspati, N.K.S., Anthara, M.S. dan Dharmayudha, A.G.G.O. 2013, Pertambahan bobot badan tikus diabetes melitus dengan pemberian ekstrak etanol buah naga daging putih, *Indonesia Medicus Veterinus*, **2(2)**: 225-234.
- Redha, A. 2010, Flavonoid: struktur, sifat antioksidan dan peranannya dalam sistem biologis, *Jurnal Belian*, **9(2)**:196–202.
- Resna, T.P. 2017, Pengaruh pemberian ekstrak daun duwet (*Syzygium cumini*) terhadap aktivitas enzim katalase pada tikus hiperglikemia yang telah diinduksi aloksan, *Skripsi*, Kedokteran, Fakultas Kedokteran, Universitas Andalas, Padang, Indonesia.
- Rias, Y.A. dan Sutikno, E. 2017 Hubungan antara berat badan dengan kadar gula darah acak pada tikus diabetes mellitus, *Jurnal Wiyata*, **4(1)**: 72-77
- Rismayanthi, C. 2010, Terapi insulin sebagai alternatif pengobatan bagi penderita diabetes, *Medikora*, **6(2)**:29–36.

- Robinson, T. 1995, *Kandungan organik tumbuhan tinggi*, edisi-6, Institut Teknologi Bandung, Bandung.
- Sangi, M., Runtuwane, M.R.J., Simbala, H.E.I. and Makang, V.M.A. 2008, Analisis fitokimia tumbuhan obat di kabupaten Minahasa Utara, *Chem. Prog*, **1(1)**:47–53.
- Sari, R.E., Hilma dan Cendrakasih, A. 2018, Penentuan aktivitas antioksidan ekstrak biji dan daging buah karamunting (*Rhodymyrtus tomentosa*) W. Ait. Hassk menggunakan metoda DPPH, *Scientia*, **8(1)**:37–43.
- Santoso, K. 2015, Pengaruh pemakaian setengah volume sampel dan reagen pada pemeriksaan glukosa darah metode GOD-PAP terhadap nilai simpangan baku dan koefisien variasi, *Jurnal Wiyata*, **2(2)**: 114-119.
- Sembiring, B.Br., Ma'mun dan Imanuel. E. 2006, Pengaruh kehalusan bahan dan lama ekstraksi terhadap mutu ekstrak temulawak (*Curcuma zanthorriza* Roxb), *Bul. Littro*, **17(2)**: 53-58.
- Sharma, A., Fish, B.L., Moulder, J.E., Medhora, M., Baker. J.E., Mader, M., *et al.* 2014, Safety and blood sample volume and quality of a refined retro-orbital bleeding technique in rats using a lateral approach, *Lab Animal*, **43(2)**: 63-66.
- Shiyan, S., Herlina., Arsela, D. dan Latifah, E. 2017, Aktivitas antidiabetes ekstrak etanolik daun kopi robusta (*Coffea canephora*) pada tikus diabetes tipe 2 yang diberi diet lemak tinggi dan sukrosa, *Jurnal Farmasi Sains dan Praktis*, **3(2)**: 43.
- Sinata, N. dan Arifin, H. 2016, Antidiabetes fraksi air daun karamunting (*Rhodymyrtus tomentosa*) terhadap kadar glukosa darah mencit diabetes. *Jurnal Sains Farmasi dan Klinis*, **3(1)**: 72–78.
- Sujono, T.A. dan Sutrisna, EM. 2010, Pengaruh lama praperlakuan flavonoid rutin terhadap efek hipoglikemik tolbutamid pada tikus jantan yang diinduksi aloksan, *Jurnal Penelitian Sains & Teknologi*, **11(2)**: 91-99.
- Sunarsih, E.S., Djatmika. dan Utomo, R.S. 2007, Pengaruh pemberian infusa umbi gadung (*Dioscorea hispida* Dennst) terhadap penurunan kadar glukosa darah tikus putih jantan diabetes yang diinduksi aloksan, *Majalah Farmasi Indonesia*, **18(1)**: 29–33.
- Suryono, S. 1996, *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam Ed 2*, FK UI, Jakarta, Indonesia.
- Suryaatmadja, M. 2003, *Pendidikan berkesinambungan patologi klinik*, Patologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta, Indonesia.

- Sutomo, Arnida, Hernawati F. dan Yuwono, M. 2010, Kajian farmakognostik simplisia daun karamunting (*Rhodomyrtus tomentosa*) asal pelaihari Kalimantan Selatan, *Sains dan Terapan Kimia*, **4(1)**:38–50.
- Syafitri, N.E., Bintang, M. dan Falah, S. 2014, Kandungan fitokimia, total fenol, dan total flavonoid ekstrak buah harendong (*Melastoma affine* D. Don), **1(3)**: 105-115.
- Szkudelski, T. 2001, The Mechanism of alloxan and streptozotocin action in b cells of the rat pancreas, *Physiol. Res*, **50**: 536-546.
- Triplitt, C.L., Reasner, C.A. and Isley, W.C. 2008, Diabetes melitus in Dipro, J.T., Talbert, R.L., Yee, G.C., Wells, B.G., and Posey, L.M., *Pharmacotherapy handbook*, 7th edition (210-226), McGraw-Hill Education, USA.
- Utami, M., Wowor , M.P. dan Mambo, C. 2015, Uji efek pemberian ekstrak biji petai Cina (*Leucaena leucocephala* L.) terhadap kadar gula darah tikus Wistar (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi aloksan, *eBm*, **3(1)**:363–367.
- Voight, R. 1994, *Buku pengantar teknologi farmasi*, edisi ke-5, Universitas Gadjah Mada Press, Yogyakarta.
- Wagner, W.I., Herbet, D.R. and Sohmer, H. 1999, Manual of the flowering plants of Hawaii, *Bishop Museum Special Publication*, 83.
- Wijaya, D.P., Paendong, J.E. dan Abidjulu, A. 2014, Skrinng fitokimia dan uji aktivitas antioksidan dari daun nasi (*Phrynium capitatum*) dengan metode DPPH (1, 1-difenil-2-pikrilhidrazil), *Jurnal MIPA Unsrat*, **3(1)**:11–15.
- Woodley, M. and Whelan, A. 1995, *Pedoman pengobatan*, edisi ke-1, Yayasan Essentia Medika dan Andi Offset, Yogyakarta.
- Wulandari. 2016, Uji efektivitas antihiperqlikemia kombinasi jus pare (*Momordica charantia* L.) dan jus tomat (*Solanum lycopersicum* L.) pada tikus wistar jantan dengan metode toleransi glukosa, *Pharm Sci Res*, **3(3)**: 145-154.
- Yuniarti, N., Maulawati, R.N. dan Pramono, S. 2014, Pengaruh pemberian fraksi larut air ekstrak etanolik pisang kapas (*Musa paradisiaca* L.) terhadap kadar glukosa darah secara *in vivo* dan pelacakan senyawa aktifnya, *Trad. Med. J.*, **19(2)**: 55-61.