

**SKRIPSI**

**EFEKTIVITAS EKSTRAK AIR DAUN  
KARAMUNTING (*Rhodomyrtus tomentosa*) TERHADAP  
PENURUNAN KADAR GLUKOSA DARAH PUASA  
PADA TIKUS MODEL DIABETES MELITUS TIPE 2**



**EVI DODIK NOVITA NINGRUM**  
**04011281823137**

**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS SRIWIJAYA  
2021**

**SKRIPSI**

**EFEKTIVITAS EKSTRAK AIR DAUN  
KARAMUNTING (*Rhodomyrtus tomentosa*) TERHADAP  
PENURUNAN KADAR GLUKOSA DARAH PUASA  
PADA TIKUS MODEL DIABETES MELITUS TIPE 2**

**Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat memperoleh gelar Sarjana  
Kedokteran pada Universitas Sriwijaya**



**EVI DODIK NOVITA NINGRUM**

**04011281823137**

**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS SRIWIJAYA  
2021**

## HALAMAN PENGESAHAN

Efektivitas Ekstrak Air Daun Karamunting (*Rhodomyrtus tomentosa*) Terhadap Penurunan Kadar Glukosa Darah Puasa Pada Tikus Model Diabetes Mellitus Tipe 2

Oleh:

**Evi Dodik Novita Ningrum**  
04011281823137

### SKRIPSI

Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat guna memperoleh gelar sarjana kedokteran

Palembang, 10 Januari 2022

Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya

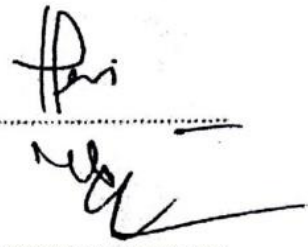
**Pembimbing I**

Dr. dr. Mgs. H. M. Irsan Saleh, M. Biomed  
NIP. 196609291996011001



**Pembimbing II**

dr. Evi Lusiana, M. Biomed  
NIP. 198607112015042004



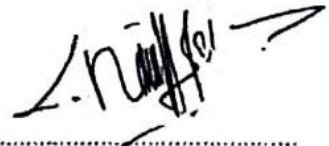
**Penguji I**

dr. Yulianto Kusnadi, SpPD-KEMD  
NIP. 196907252000061001



**Penguji II**

dr. Nis Savitri Tamzil, M. Biomed  
NIP. 198911102015042004



**Mengetahui,**

**Ketua Program Studi  
Pendidikan Dokter**

**Wakil Dekan I**



dr. Susilawati, M.Kes  
NIP. 197802272010122001



Dr. dr. Irfannuddin, Sp.KO., M.Pd.Ked  
NIP. 197306131999031001

## HALAMAN PERSETUJUAN

Karya tulis ilmiah berupa Laporan Akhir Skripsi ini dengan judul "Efektivitas Ekstrak Air Daun Karamunting (*Rhodomyrtus tomentosa*) Terhadap Penurunan Kadar Glukosa Darah Puasa Pada Tikus Model Diabetes Mellitus Tipe 2" telah dipertahankan di hadapan Tim Penguji Karya Tulis Ilmiah Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya pada tanggal 6 Januari 2022

Palembang, 2022

Tim Penguji Karya tulis ilmiah berupa Laporan Akhir Skripsi

Pembimbing I

Dr. dr. Mgs. H. M. Irsan Saleh, M. Biomed  
NIP. 196609291996011001



Pembimbing II

dr. Evi Lusiana, M. Biomed  
NIP. 198607112015042004



Penguji I

dr. Yulianto Kusnadi, SpPD-KEMD  
NIP. 196907252000061001



Penguji II

dr. Nia Savitri Tamzil, M. Biomed  
NIP. 198911102015042004



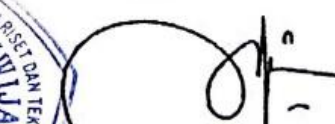
Mengetahui,

Koordinator Program Studi



dr. Susilawati, M. Kes  
NIP. 197802272010122001

Wakil Dekan I



dr. Irfannuddin, Sp.KO., M.Pd.Ked  
NIP. 197207172008012007

## HALAMAN PERNYATAAN INTEGRITAS

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Evi Dodik Novita Ningrum

NIM : 04011281823137

Judul : Efektivitas Ekstrak Air Daun Karamunting (*Rhodomlyrtus tomentosa*)  
Terhadap Penurunan Kadar Gula Darah Puasa Pada Tikus Model  
Diabetes Melitus Tipe 2

Menyatakan bahwa Skripsi saya merupakan hasil karya sendiri didampingi pembimbing dan bukan hasil penjiplakan/plagiat. Apabila ditemukan unsur penjiplakan/plagiat dalam skripsi ini, maka saya bersedia menerima sanksi akademik dari Universitas Sriwijaya sesuai aturan yang berlaku.

Demikian, pernyataan ini saya buat dalam keadaan sadar dan tanpa ada paksaan dari siapapun.



Palembang, 11 Januari 2022



Evi Dodik Novita Ningrum

## ABSTRAK

### **Efektivitas Ekstrak Air Daun Karamunting (*Rhodomyrtus tomentosa*) Terhadap Penurunan Kadar Glukosa Darah Puasa Pada Tikus Model Diabetes Melitus Tipe 2**

**Latar Belakang:** Tanaman karamunting (*Rhodomyrtus tomentosa*) merupakan tanaman tradisional yang dikenal memiliki berbagai macam efek medisinal, salah satunya sebagai antidiabetes. Daun karamunting mengandung berbagai senyawa bioaktif diantaranya flavonoid, saponin, tannin, terpenoid dan fenol yang dapat berperan sebagai antioksidan. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efektivitas ekstrak air daun karamunting (*Rhodomyrtus tomentosa*) terhadap penurunan kadar glukosa darah puasa pada tikus model diabetes melitus tipe 2.

**Metode:** Desain studi yang digunakan pada penelitian ini adalah *pretest posttest with control group design*. Penelitian ini menggunakan 35 ekor tikus yang diinduksi dengan diet tinggi lemak + fruktosa dan streptozotocin 35 mg/kgBB yang dibagi menjadi lima kelompok, yaitu kontrol positif, kontrol negatif, dan 3 dosis ekstrak (100 mg/kgBB, 200 mg/dL, 400 mg/dL). Pengukuran kadar gula darah sebelum induksi, sebelum intervensi dan sesudah intervensi menggunakan metode GOD-PAP. Data yang diperoleh diolah menggunakan aplikasi Microsoft Excell dan SPSS 26.

**Hasil:** Hasil penelitian diperoleh terdapat penurunan kadar glukosa darah puasa sesudah diberikan intervensi ekstrak air daun karamunting selama 14 hari. Dosis paling efektif dalam menurunkan kadar glukosa darah yaitu dosis 100 mg/dL dengan selisih penurunan kadar glukosa darah sebelum dan sesudah intervensi sebesar 229,34 mg/dL. Uji *independent t-test* menunjukkan terdapat perbedaan efektivitas antara ekstrak air daun karamunting dengan pioglitazone.

**Kesimpulan:** Ekstrak air daun karamunting efektif dalam menurunkan glukosa darah puasa pada tikus diabetes melitus tipe 2 yang diinduksi diet tinggi lemak + fruktosa dan Streptozotocin.

**Kata Kunci:** Daun karamunting, glukosa darah, diabetes melitus tipe 2

## ABSTRACT

### **Effectiveness of Karamunting (*Rhodomyrtus tomentosa*) Leaf Water Extract on Reducing Fasting Blood Glucose Levels in Type 2 Diabetes Mellitus Model Rats**

**Background:** Karamunting plant (*Rhodomyrtus tomentosa*) is a traditional plant known to have various medicinal effects, one of which is antidiabetic. Karamunting leaves contain various bioactive compounds including flavonoids, saponins, tannins, terpenoids and phenols that can act as antioxidants. This study aims to determine the effectiveness of the water extract of karamunting (*Rhodomyrtus tomentosa*) leaves on decreasing fasting blood glucose levels in type 2 diabetes mellitus model rats.

**Method:** The study design used in this study was a pretest posttest with control group design. This study used 35 rats induced with a high fat diet + fructose and Streptozotocin 35 mg/kgBW which were divided into five groups, namely positive control, negative control, and 3 doses of extract (100 mg/kgBW, 200 mg/dL, 400 mg). /dL). Measurement of blood sugar levels before induction, before intervention and after intervention using the GOD-PAP method. The data obtained were processed using Microsoft Excel and SPSS 26 applications.

**Results:** The results showed that there was a decrease in fasting blood glucose levels after being given the intervention of karamunting leaf extract for 14 days. The most effective dose in reducing blood glucose levels is a dose of 100 mg/dL with the difference in decreasing blood glucose levels before and after the intervention is 229,34 mg/dL. Independent t-test showed there is difference in effectiveness between the aqueous extract of karamunting leaves and pioglitazone.

**Conclusion:** Karamunting leaf water extract was effective in lowering fasting blood glucose in type 2 diabetes mellitus rats induced by a high-fat diet + fructose and Streptozotocin.

**Keywords:** Karamunting leaves, blood glucose, type 2 diabetes mellitus

## RINGKASAN

EFEKTIVITAS EKSTRAK AIR DAUN KARAMUNTING (*Rhodomyrtus tomentosa*) TERHADAP PENURUNAN KADAR GLUKOSA DARAH PUASA PADA TIKUS MODEL DIABETES MELITUS TIPE 2

Karya tulis ilmiah berupa Skripsi, 11 Januari 2022

Evi Dodik Novita Ningrum; Dibimbing oleh Dr.dr.Mgs.H.Irsan Saleh, M.Biomed dan dr. Evi Lusiana, M.Biomed

Pendidikan Dokter Umum, Fakultas Kedokteran, Universitas Sriwijaya  
xviii + 107 halaman, 17 tabel, 3 gambar, 14 lampiran

Diabetes melitus merupakan penyakit gangguan metabolisme yang ditandai dengan adanya hiperglikemia. Diabetes melitus hingga saat ini masih menjadi permasalahan dunia dan diperkirakan kasus diabetes akan terus mengalami peningkatan. Pengobatan diabetes melitus dapat dilakukan menggunakan obat modern maupun tanaman tradisional yang dikenal memiliki aktivitas antidiabetes. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efektivitas ekstrak air daun karamunting (*Rhodomyrtus tomentosa*) terhadap penurunan kadar glukosa darah puasa pada tikus model diabetes melitus tipe 2 yang diinduksi dengan pemberian diet tinggi lemak + fruktosa dan Streptozotocin dosis 35 mg/kgBB. Jenis penelitian ini adalah eksperimental laboratorium secara *in vivo* dengan desain studi *pretest-posttest with control group*. Berdasarkan uji statistik *paired t-test*, diperoleh terdapat perbedaan yang signifikan antara kadar glukosa darah sebelum dan sesudah intervensi. Berdasarkan uji *independent t-test*, diperoleh bahwa terdapat perbedaan efektivitas antara ekstrak air daun karamunting dengan Pioglitazone. Dosis ekstrak air daun karamunting yang paling efektif dalam menurunkan kadar glukosa darah puasa pada penelitian ini adalah dosis 100 mg/kgBB.

**Kata Kunci:** Daun karamunting, glukosa darah, diabetes melitus tipe 2



## SUMMARY

### EFFECTIVENESS OF KARAMUNTING (*Rhodomyrtus tomentosa*) LEAF WATER EXTRACT ON REDUCING FASTING BLOOD GLUCOSE LEVELS IN TYPE 2 DIABETES MELLITUS MODEL RATS

Scientific writing in the form of a thesis, January 11, 2022

Evi Dodik Novita Ningrum; Supervised by Dr.dr.Mgs.H.Irsan Saleh, M.Biomed and dr. Evi Lusiana, M.Biomed

Study Program of Medical Education, Faculty of Medicine, Sriwijaya University  
xviii + 107 pages, 17 tables, 3 pictures, 14 attachments

Diabetes mellitus is a metabolic disorder disease characterized by hyperglycemia. Diabetes mellitus is still a global problem and it is estimated that cases of diabetes will continue to increase. Treatment of diabetes mellitus can use modern medicine or traditional plants which are known to have antidiabetic activity. This study aims to determine the effectiveness of the water extract of karamunting (*Rhodomyrtus tomentosa*) leaves on decreasing fasting blood glucose levels in rats of type 2 diabetes mellitus model induced by the administration of a high-fat diet + fructose and Streptozotocin at a dose of 35 mg/kgBW. This type of research is an experimental laboratory in vivo with a pretest-posttest study design with a control group. Based on the statistical paired t-test, it was found that there was a significant difference between blood glucose levels before and after the intervention. Based on the independent t-test, it was found that there was a difference in effectiveness between the water extract of karamunting leaves and Pioglitazone. The most effective dose of karamunting leaf water extract in reducing fasting blood glucose levels in this study was a dose of 100 mg/kgBW.

**Keywords:** Karamunting leaves, blood glucose, type 2 diabetes mellitus

## KATA PENGANTAR

Alhamdulillah rabbi ‘alamin. Segala puji bagi Allah SWT yang telah melimpahkan rahmat serta hidayah-Nya kepada penulis sehingga penulisan penelitian skripsi yang berjudul “Efektivitas Ekstrak Air Daun Karamunting (*Rhodomirtus tomentosa*) Terhadap Peningkatan Kadar Gula Darah Puasa pada Tikus Model Diabetes Melitus Tipe 2” ini dapat diselesaikan.

Penulisan skripsi ini tentu tidak lepas dari bimbingan, dukungan, saran, serta segala bentuk bantuan yang diberikan kepada penulis. Oleh karena itu, penulis mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. Orang tua saya, Bapak M.Solik dan Ibu Sri Suyarti yang senantiasa memberikan dukungan serta doanya.
2. Dr. dr. Mgs. H. M. Irsan Saleh, M.Biomed selaku pembimbing I dan dr. Evi Lusiana, M.Biomed selaku pembimbing II yang senantiasa membimbing dan mengarahkan penulis dalam menyelesaikan usulan penelitian skripsi ini.
3. dr. Yulianto Kusnadi SpPD-KEMD selaku penguji I dan dr. Nia Savitri Tamzil, M. Biomed selaku penguji II atas saran serta masukannya demi kebaikan skripsi ini.
4. Bu Fatma dan Bu Rini, selaku dosen dan staf Laboratorium Biokimia. Bu Maisa dan Mbak Lala, selaku kepala dan staf Laboratorium Bioteknologi, Pak Parman selaku staf Laboratorium Hewan (*Animal House*).
5. Kakak saya, Eva Romanti Ningsih yang telah memberikan dukungan dan semangatnya.
6. Sahabat-sahabat saya, Yola Pramudya, Rini Marlina, Annazmi Chairan, Merli Anggraini, Sayyidah Ayatullah, Nida Amalia dan Salsabila Putri.
7. Kakak-kakak S2 yang berjuang bersama, Kak Riza, Kak Ranti, Kak Amrina, dan Kak Bunga.

Penulis menyadari bahwa usulan penelitian skripsi ini masih terdapat banyak kekurangan. Oleh karena itu, penulis sangat mengharapkan kritik dan saran demi pengembangan usulan penelitian yang lebih baik lagi. Penulis berharap penelitian ini nantinya dapat bermanfaat bagi semua pihak.

Palembang, 11 Januari 2022

A handwritten signature in black ink, consisting of several stylized, overlapping strokes that form a unique and somewhat abstract representation of the author's name.

Evi Dodik Novita Ningrum

**HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI TUGAS  
AKHIR UNTUK KEPENTINGAN AKADEMISI**

---

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

Nama : Evi Dodik Novita Ningrum  
NIM : 04011281823137  
Fakultas : Kedokteran  
Program Studi : Pendidikan Dokter  
Jenis Karya : Skripsi

Demi pengembangan ilmu pengetahuan, menyetujui untuk memberikan kepada Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya **Hak Bebas Royalti Noneksklusif** (*Non-exclusive Royalty-Free Right*) atas karya ilmiah saya yang berjudul:

**Efektivitas Ekstrak Air Daun Karamunting (*Rhodomlyrtus tomentosa*)  
Terhadap Penurunan Kadar Glukosa Darah Puasa pada Tikus Model  
Diabetes Mellitus Tipe 2**

Beserta perangkat yang ada (jika diperlukan). Dengan Hak Bebas Royalti Noneksklusif ini, Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya berhak menyimpan, mengalih media/formatkan, mengelola dalam bentuk apapun pangkalan data (*database*), merawat dan mempublikasikan tugas akhir saya tanpa meminta izin dari saya selama tetap mencantumkan nama saya sebagai penulis/pencipta dan sebagai pemilik Hak Cipta.

Dibuat : Palembang  
Pada tanggal : 11 Januari 2022

Yang menyatakan,



Evi Dodik Novita Ningrum

## DAFTAR ISI

<b>HALAMAN JUDUL .....</b>	<b>i</b>
<b>HALAMAN PERSETUJUAN SIDANG SKRIPSI.....</b>	<b>iii</b>
<b>HALAMAN PENGESAHAN .....</b>	<b>ii</b>
<b>HALAMAN PERSETUJUAN .....</b>	<b>iii</b>
<b>HALAMAN PERNYATAAN INTEGRITAS.....</b>	<b>iv</b>
<b>ABSTRAK .....</b>	<b>v</b>
<b>ABSTRACT .....</b>	<b>vi</b>
<b>RINGKASAN .....</b>	<b>vii</b>
<b>SUMMARY.....</b>	<b>viii</b>
<b>KATA PENGANTAR.....</b>	<b>ix</b>
<b>HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI.....</b>	<b>xi</b>
<b>DAFTAR ISI.....</b>	<b>xii</b>
<b>DAFTAR TABEL .....</b>	<b>xvi</b>
<b>DAFTAR GAMBAR.....</b>	<b>xvii</b>
<b>DAFTAR LAMPIRAN .....</b>	<b>xviii</b>
<b>DAFTAR SINGKATAN.....</b>	<b>xix</b>
<b>BAB I PENDAHULUAN.....</b>	<b>1</b>
1.1. Latar Belakang .....	1
1.2. Rumusan Masalah .....	4
1.3. Tujuan Penelitian .....	4
1.3.1. Tujuan Umum.....	4
1.3.2. Tujuan Khusus .....	4
1.4. Hipotesis .....	5
1.5. Manfaat Penelitian .....	5
1.5.1 Manfaat Teoritis .....	5
1.5.2 Manfaat Kebijakan .....	5
1.5.3 Manfaat Subjek.....	5
<b>BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....</b>	<b>6</b>
2.1 Tanaman Karamunting ( <i>Rhodomyrtus tentosa</i> ) .....	6

2.1.1 Nama Lain .....	6
2.1.2 Taksonomi .....	6
2.1.3 Ekologi dan Morfologi Tanaman Karamunting .....	7
2.1.4 Kandungan Senyawa Tanaman Karamunting .....	8
2.1.5 Senyawa Aktif Antidiabetik dalam Daun Tanaman Karamunting .....	8
2.2 Diabetes Melitus .....	10
2.2.1 Definisi .....	10
2.2.2 Prevalensi .....	10
2.2.3 Klasifikasi .....	11
2.2.4 Patofisiologi Diabetes Melitus .....	12
2.2.5 Kriteria Diagnosis .....	13
2.2.6 Komplikasi .....	14
2.2.7 Obat Antihiperglikemik Oral .....	14
2.2.8 Obat Antihiperglikemik Suntik .....	18
2.3 Hormon Insulin .....	20
2.4 Ekstraksi .....	21
2.4.1 Definisi Ekstraksi .....	21
2.4.2 Prinsip Ekstraksi .....	22
2.4.3 Metode Ekstraksi .....	22
2.5 Penggunaan Hewan Coba (In Vivo) pada Penelitian Diabetes .....	24
2.6 Penelitian Terkait Efek Antidiabetik Daun Karamunting .....	25
2.7 Induksi Diabetes dengan Diet Tinggi Lemak dan Streptozotocyn .....	26
2.8 Pemeriksaan Gula Darah Metode GOD-PAP .....	26
<b>BAB III METODE PENELITIAN .....</b>	<b>30</b>
3.1 Jenis Penelitian .....	30
3.2 Waktu dan Tempat Penelitian .....	30
3.3 Populasi dan Sampel .....	30
3.3.1 Populasi .....	30
3.3.2 Sampel .....	30
3.4 Perhitungan Besar Sampel Penelitian .....	31
3.5 Cara Pengambilan Sampel Penelitian .....	32
3.6 Variabel Penelitian .....	33

3.6.1	Variabel Terikat ( <i>Variabel Dependent</i> ).....	33
3.6.2	Variabel Bebas ( <i>Independent Variable</i> ) .....	33
3.7	Definisi Operasional (Definisi, alat ukur, cara ukur, hasil ukur).....	34
3.8	Cara Pengumpulan Data .....	35
3.8.1	Alat .....	35
3.8.2	Bahan .....	36
3.8.3	Pembuatan Simplisia .....	36
3.8.4	Pembuatan Ekstrak Air Daun Karamunting .....	36
3.8.5	Uji Fitokimia .....	37
3.8.6	Dasar Pemilihan Dosis .....	38
3.8.7	Pemeliharaan dan Persiapan Hewan Coba .....	39
3.8.8	Induksi DM Tipe 2 dengan Tinggi Lemak dan Fruktosa dan STZ .....	39
3.8.9	Pemberian Perlakuan pada Tikus yang Diinduksi Diet Tinggi Lemak .....	40
3.8.10	Pengukuran Kadar Gula Darah Tikus .....	40
3.9	Pengolahan dan Analisis Data .....	42
3.9.1	Pengolahan Data .....	42
3.9.2	Analisis Data .....	42
3.10	Alur Kerja Penelitian .....	43
	<b>BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN .....</b>	<b>44</b>
4.1	Hasil Penelitian .....	44
4.1.1	Pembuatan Ekstrak Air Daun Karamunting ( <i>Rhodomyrtus tomentosa</i> ) .....	44
4.1.2	Pengujian Efektivitas Antidiabetes pada Tikus Putih Jantan .....	45
4.1.3	Determinasi Tanaman Karamunting ( <i>Rhodomyrtus tomentosa</i> ) .....	46
4.1.4	Uji Fitokimia Daun Karamunting .....	46
4.1.5	Uji Kuantitatif Kadar Fenol dan Flavonoid .....	47
4.1.6	Uji Aktivitas Antioksidan .....	47
4.1.7	Karakteristik Berat Badan Tikus .....	48
4.1.8	Karakteristik Kadar Glukosa Darah Puasa Tikus .....	48
4.1.9	Uji Normalitas dan Homogenitas .....	49
4.1.10	Perbandingan Berat Badan dan Kadar Glukosa Darah Antar Kelompok Sebelum Induksi dan Sebelum Perlakuan .....	49

4.1.11 Perbandingan Efektivitas Ekstrak Air Daun Karamunting Terhadap Kadar Glukosa Darah Puasa Antar Kelompok Sesudah Perlakuan.....	51
4.2 Pembahasan.....	52
<b>KESIMPULAN DAN SARAN .....</b>	<b>58</b>
<b>DAFTAR PUSTAKA .....</b>	<b>60</b>
<b>BIODATA .....</b>	<b>101</b>



## DAFTAR TABEL

	<b>Halaman</b>
Tabel 3. 1 Definisi operasional dari variabel-variabel penelitian .....	34
Tabel 3. 2 Komponen Larutan Blanko, Sampel dan Standar .....	41
Tabel 4.1 Hasil Uji Fitokimia Ekstrak Air Daun Karamunting .....	100
Tabel 4. 2 Hasil Uji Kuantitatif Senyawa Fenol dan Flavonoid .....	100
Tabel 4. 3 Hasil Uji Aktivitas Antioksidan Ekstrak Air Daun Karamunting.....	100
Tabel. 4.4 Rata-rata berat badan tikus sebelum dan sesudah perlakuan .....	101
Tabel 4.5 Rata-rata kadar glukosa darah puasa sebelum dan sesudah perlakuan	101
Tabel 4. 6 Uji Normalitas Pre-induksi, Pre-perlakuan dan Post-perlakuan .....	101
Tabel 4. 7 Uji Homogenitas Glukosa Darah Puasa Sebelum Induksi	102
Tabel 4.8 Uji Homogenitas Glukosa Darah Puasa Sebelum Perlakuan.....	102
Tabel 4.9 Uji Homogenitas Glukosa Darah Puasa Sesudah Perlakuan .....	103
Tabel 4.10 Rata-rata Berat Badan Tikus Sebelum Induksi Diet Tinggi Lemak dan Sesudah Induksi .....	103
Tabel 4. 11 Rata-rata Kadar Glukosa Darah Puasa Pre-Induksi dan Pre-Perlakuan 104	104
Tabel 4.12 Rata-rata Berat Badan Tikus Sebelum Perlakuan dan Sesudah Perlakuan .....	104
Tabel 4.13 Rata-rata Kadar Glukosa Darah Puasa Sebelum Perlakuan dan Sesudah Perlakuan .....	105
Tabel 4.14 Perbandingan Berat Badan Antara Dua Kelompok Perlakuan .....	105
Tabel 4. 15 Efektivitas Ekstrak Air Daun Karamunting Terhadap Kadar Gula Darah Puasa Sesudah Intervensi.....	106

## DAFTAR GAMBAR

	<b>Halaman</b>
Gambar 2. 1 Tanaman karamunting ( <i>Rhodomyrtus tomentosa</i> ). .....	7
Gambar 2. 2 Anatomi fisiologi sebuah pulau langerhans. ....	20
Gambar 2. 3 Model Struktur Hormon Insulin. ....	21

## DAFTAR GAMBAR

	<b>Halaman</b>
Gambar 2. 1 Tanaman karamunting ( <i>Rhodomyrtus tomentosa</i> ). .....	7
Gambar 2. 2 Anatomi fisiologi sebuah pulau langerhans. ....	20
Gambar 2. 3 Model Struktur Hormon Insulin. ....	21

## DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Dokumentasi Penelitian .....	68
Lampiran 2. Lampiran Perhitungan Dosis .....	70
Lampiran 3. Hasil uji fitokimia ekstrak air daun karamunting .....	74
Lampiran 4. <i>Certificate of Analysis</i> (COA) Pioglitazone .....	76
Lampiran 5. Uji kuantitatif kadar Fenol dan Flavonoid.....	78
Lampiran 6. Uji determinasi daun karamunting .....	79
Lampiran 7. Uji aktivitas antioksidan daun karamunting .....	80
Lampiran 8. Uji proksimat pakan standar (N) dan pakan tinggi lemak + fruktosa (M).....	81
Lampiran 9. Sertifikat layak etik.....	82
Lampiran 11. Surat Izin Penelitian.....	84
Lampiran 12. Lembar Konsultasi Skripsi .....	87
Lampiran 13. Surat Keterangan Selesai Penelitian .....	89
Lampiran 14. Hasil Analisis Data SPSS .....	90

## DAFTAR SINGKATAN

DM	: Diabetes Melitus
GLUT-2	: <i>Glucose transporter 2</i>
GLUT-4	: <i>Glucose transporter 4</i>
Na-CMC	: <i>Natrium Carboxymethyl Cellulose</i>
PERKENI	: Perkumpulan Endokrinologi Indonesia
TZD	: Tiazolidindione
PPAR $\gamma$	: <i>Peroxisome Proliferator Activated Receptor-<math>\gamma</math></i>
PI3K	: <i>Phosphatidylinositol 3-kinase</i>
mRNA	: <i>Messenger ribonucleic acid</i>
IRS	: <i>Insulin receptor substrate</i>

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1. Latar Belakang

Diabetes melitus merupakan suatu gangguan metabolisme kronis akibat berbagai etiologi yang ditandai dengan meningkatnya kadar gula darah melebihi batas normal dan disertai dengan gangguan metabolisme karbohidrat, lipid, dan protein akibat adanya insufisiensi insulin yang disebabkan oleh defisiensi atau gangguan produksi insulin oleh sel  $\beta$  langerhans. Diabetes melitus juga dapat disebabkan oleh berkurangnya responsivitas sel tubuh terhadap insulin.<sup>1</sup> Diabetes melitus merupakan gangguan metabolisme akibat adanya asupan kalori yang melebihi pengeluaran energi.<sup>2</sup> Klasifikasi diabetes melitus berdasarkan etiologinya terdiri dari diabetes melitus tipe 1, diabetes melitus tipe 2, diabetes melitus gestasional, dan diabetes tipe lain, yang meliputi defek genetik fungsi sel  $\beta$ , defek genetik kerja insulin, penyakit eksokrin pankreas, endokrinopati, diabetes melitus akibat obat atau zat kimia, infeksi, diabetes melitus akibat imunologi, serta sindrom genetik lain yang berkaitan dengan diabetes melitus.<sup>3</sup>

Diabetes melitus tipe 2 merupakan suatu penyakit metabolik yang ditandai dengan adanya hiperglikemia akibat adanya kelainan sekresi insulin, kerja insulin, atau disebabkan oleh kedua hal tersebut. Resistensi insulin dan defek sel  $\beta$  pankreas merupakan dua patofisiologi utama pada diabetes melitus tipe 2. Resistensi insulin merupakan kondisi dimana kadar insulin yang dibutuhkan untuk mempertahankan kondisi normoglikemia melebihi normal karena adanya *insuling signaling* yang tidak adekuat, baik dari pre reseptor, reseptor, maupun post reseptor sehingga menyebabkan kondisi hiperglikemia.<sup>4</sup>

Berdasarkan *International Diabetes Federation*, kasus diabetes melitus dunia tahun 2019 diperkirakan sebanyak 463 juta dan dapat mencapai 578 juta pada tahun 2030, diperkirakan terus bertambah hingga mencapai 700 juta penderita pada tahun 2045. Indonesia berada pada urutan ke-7 dalam kategori 10 negara dengan jumlah penderita diabetes tertinggi di dunia tahun 2019 dan mencapai angka 10,7 juta penderita diabetes. Prevalensi diabetes diperkirakan meningkat

seiring bertambahnya usia.<sup>5</sup> Kasus diabetes melitus tipe 2 mencapai 90% kasus dari kasus diabetes. Prevalensi dan insiden diabetes melitus tipe 2 terus mengalami peningkatan, sehingga sampai sekarang penyakit ini masih menjadi permasalahan dunia.<sup>4</sup>

Terapi farmakologik maupun non-farmakologik dilakukan sebagai upaya untuk menghindari terjadinya komplikasi pada penderita diabetes. Akan tetapi, pemberian terapi farmakologik dapat menimbulkan efek samping pada pasien.<sup>6</sup> Pioglitazone merupakan salah satu obat antidiabetes golongan thiazolidindione yang bekerja menurunkan resistensi insulin pada diabetes melitus tipe 2 dengan meningkatkan sensitivitas insulin pada jaringan perifer dan hepar serta menghambat glukoneogenesis di hepar pada DM Tipe 2. Pioglitazone bekerja dengan mengaktivasi PPAR $\gamma$  yang memicu peningkatan sensitivitas insulin pada jaringan perifer dan hepar. Aktivasi PPAR $\gamma$  dapat meningkatkan ekspresi dan translokasi GLUT-4 ke jaringan perifer, sehingga dapat menurunkan kadar gula darah. Penggunaan pioglitazone dapat menyebabkan efek samping berupa peningkatan berat badan dan edema pada pasien.<sup>7</sup> Selain terapi farmakologik, diabetes melitus dapat diobati menggunakan tanaman obat tradisional yang memiliki kandungan senyawa yang berperan sebagai antidiabetes.<sup>6</sup> Penggunaan tanaman obat tradisional dinilai lebih aman dibandingkan dengan obat-obatan modern. Salah satu obat tradisional yang digunakan sebagai antidiabetes ialah tanaman karamunting.<sup>8</sup>

Karamunting (*Rhodomyrtus tomentosa*) merupakan tumbuhan liar yang termasuk dalam suku *Myrtaceae*. Penelitian terkait kandungan tanaman ini melaporkan bahwa setidaknya terdapat 19 senyawa fenolik yang diidentifikasi berperan dalam pencegahan dan pengobatan beberapa penyakit degeneratif. Struktur tanaman karamunting yang meliputi daun, bunga, buah, dan akarnya, mengandung nutrisi dan senyawa-senyawa bioaktif yang memiliki peran medisinal. Kandungan senyawa bioaktif yang terdapat pada daun karamunting antara lain berasal dari golongan flavonoid, tannin, florogusinol, terpenoid, dan glukosida antrasena.<sup>9</sup> Salah satu peran dari senyawa flavonoid pada tanaman

karamunting ialah sebagai antioksidan. Sifat antioksidan tersebut yang sering dimanfaatkan sebagai antidiabetes. Antioksidan yang terkandung mampu mengikat radikal bebas yang dikenal dapat memicu stres oksidatif yang menyebabkan resistensi insulin dan kerusakan sel  $\beta$  pankreas pada penyakit diabetes melitus.<sup>8</sup> Beberapa penelitian terkait tanaman karamunting yang telah dilakukan menunjukkan bahwa ekstrak daging buah dan biji tanaman karamunting memiliki efek antioksidan<sup>10</sup>, ekstrak air daun karamunting mampu memperbaiki histopatologi pada kerusakan kelenjar pankreas pada mencit diabetes<sup>11</sup>, dan ekstrak batang karamunting mengandung senyawa bioaktif flavonoid, alkaloid, steroid, dan fenolik pada hasil uji fitokimia. Senyawa flavonoid dikenal memiliki potensi sebagai antidiabetes.<sup>12</sup> Hasil penelitian oleh Pratiwi (2020), menunjukkan adanya efek antidiabetes ekstrak etanol dan fraksi etil asetat daun karamunting pada tikus diabetes melitus tipe 2 yang diinduksi dengan Streptozotocin. Hasil penelitian tersebut menunjukkan adanya perbedaan efek antidiabetes daun karamunting yang signifikan terhadap kontrol positif, yaitu metformin, dengan nilai  $p < 0,05$ .<sup>13</sup> Penelitian lain oleh Febryanto dkk (2021), menyatakan adanya efek antidiabetik fraksi air daun karamunting yang ditandai penurunan kadar gula darah 2 jam post prandial dan peningkatan kadar insulin pada tikus model diabetes melitus tipe 2 yang diinduksi dengan Streptozotocin.<sup>14</sup>

Penggunaan obat antidiabetes pada DM Tipe 2 menggunakan Pioglitazone dapat menyebabkan efek samping berupa peningkatan berat badan, sehingga penggunaan Pioglitazone pada DM Tipe 2 harus diimbangi dengan gaya hidup dan pola makan yang terkontrol, dosis yang tepat dan edukasi lebih pada pasien untuk mencegah peningkatan berat badan agar tidak memperburuk resistensi insulin yang terjadi terkait obesitas.<sup>15</sup> Adanya efek samping dari penggunaan pioglitazone berupa peningkatan berat badan yang berpotensi memperburuk kondisi resistensi insulin pada DM Tipe 2 mendorong penulis untuk melakukan penelitian terkait obat-obatan tradisional yang memiliki efek samping yang sedikit dibandingkan obat modern. Adanya kandungan senyawa bioaktif daun karamunting yang dapat berperan sebagai antidiabetes dapat dipertimbangkan



sebagai salah satu pilihan obat tradisional untuk diabetes melitus. Hal tersebut mendorong penulis untuk melakukan penelitian lebih lanjut guna mengetahui apakah terdapat perbedaan efektivitas antara ekstrak air daun karamunting dengan Pioglitazone terhadap penurunan kadar gula darah puasa tikus diabetes melitus tipe 2 yang diinduksi dengan diet tinggi lemak dan fruktosa.

## **1.2. Rumusan Masalah**

Rumusan masalah penelitian ini adalah sebagai berikut: “Bagaimana efektivitas ekstrak air daun karamunting (*Rhodomyrtus tomentosa*) terhadap menurunnya gula darah pada tikus model diabetes melitus tipe 2?”

## **1.3. Tujuan Penelitian**

### **1.3.1. Tujuan Umum**

Tujuan umum dari penelitian ini adalah untuk mengetahui bagaimana efektivitas dari ekstrak air daun karamunting (*Rhodomyrtus tomentosa*) terhadap menurunnya gula darah pada tikus model diabetes melitus tipe 2.

### **1.3.2. Tujuan Khusus**

1. Mengetahui efektivitas pemberian ekstrak air daun karamunting terhadap penurunan gula darah pada tikus diabetes yang dibagi menjadi lima kelompok, yaitu kontrol positif, kontrol negatif, dan 3 kelompok perlakuan dengan dosis 100 mg/kgBB, 200 mg/kgBB dan 400 mg/kgBB.
2. Mengetahui kadar glukosa darah puasa sebelum dan sesudah pemberian ekstrak air daun karamunting pada tikus model diabetes.
3. Mengetahui kesesuaian dosis ekstrak air daun karamunting dalam menurunkan gula darah pada tikus model diabetes.
4. Mengetahui kandungan senyawa bioaktif dalam ekstrak air daun karamunting

## **1.4. Hipotesis**

**1.4.1** H<sub>0</sub> : Tidak ada perbedaan efektivitas antara ekstrak air daun karamunting dengan pioglitazone terhadap penurunan kadar gula darah pada tikus model DM Tipe 2.

**1.4.2** H<sub>1</sub> : Ada perbedaan efektivitas antara ekstrak air daun karamunting dengan pioglitazone terhadap penurunan kadar gula darah pada tikus model DM Tipe 2.

## **1.5. Manfaat Penelitian**

### **1.5.1 Manfaat Teoritis**

Sebagai sumber data ilmiah bagi mahasiswa dan peneliti lainnya tentang efektivitas ekstrak air daun karamunting (*Rhodomyrtus tomentosa*) dalam menurunkan kadar glukosa darah puasa pada diabetes melitus tipe 2.

### **1.5.2 Manfaat Kebijakan**

Hasil penelitian ini diharapkan dapat diaplikasikan dalam dunia kedokteran sebagai salah satu agen terapi pada diabetes melitus dalam menurunkan kadar gula darah puasa, dalam hal ini adalah tanaman karamunting (*Rhodomyrtus tomentosa*) yang mengandung berbagai senyawa bioaktif yang dapat berperan sebagai antidiabetes dan antioksidan, sehingga dapat mengurangi terjadinya stres oksidatif pada penyakit diabetes.

### **1.5.3 Manfaat Subjek**

Memberikan pengetahuan kepada masyarakat terkait tanaman tradisional karamunting yang memiliki aktivitas antidiabetes sehingga dapat bermanfaat dalam terapi diabetes melitus.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Departemen Kesehatan RI. Pharmaceutical Care Untuk Penyakit Diabetes Melitus. Jakarta; 2006.
2. Guangcui Xu YZ. Type 2 Diabetes Mellitus- Disease, Diagnosis and Treatment. J Diabetes Metab. 2015;06(05).
3. Perkumpulan Endokrinologi Indonesia. Konsensus Pengelolaan dan Pencegahan Diabetes Melitus Tipe 2 Di Indonesia 2011. 2011.
4. Decroli E. Diabetes Melitus Tipe 2. Kam A, Effendy YP, Decroli PG, Rafmadi A, editors. Padang; 2019.
5. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas Ninth Edition. 2019.
6. Kemenkes RI. Infodatin Diabetes Melitus. 2020.
7. Waugh J, Keating GM, Plosker GL, Easthope S, Robinson DM. A Review of its Use in Type 2 Diabetes Mellitus. 2006;66(1).
8. Sinata N, Arifin H. Uji Aktivitas Antidiabetes Fraksi dari Ekstrak Etanol Daun Karamunting (*Rhodomyrtus Tomentosa* (Ait.) Hassk.) Terhadap Mencit Diabetes. J Farm Galen [Internet]. 2017;3(2):41–6. Available from: <http://staff.stfb.ac.id/index.php/jfg/article/view/48/40>
9. Sinaga E, Rahayu SE, Suprihatin, Yenisbar. Potensi Medisinal Karamunting (*Rhodomyrtus tomentosa*). Jakarta Selatan: UNAS Press; 2019.
10. Sari ER, Hilma H, Cendrakasih A. Penentuan Aktivitas Antioksidan Ekstrak Biji Dan Daging Buah Karamunting (*Rhodomyrtus Tomentosa*) W. Ait. Hassk Menggunakan Metoda Dpph. Sci J Farm dan Kesehat. 2018;8(1):37.
11. Hasibuan R, Ilyas S, Hanum S. Effect of leaf extract haramonting (*Rhodomyrtus tomentosa*) to lower blood sugar levels in mice induced by alloxan. Int J PharmTech Res. 2015;8(6):284–91.
12. Liahaq A, Sudrajat, Sudiastuti. Uji Efektivitas Batang Karamunting (*Melastoma malabathricum* L.) Terhadap Penurunan Kadar Glukosa Darah

- Mencit ( *Mus musculus* ) Diabetes Test the effectiveness of the Extract of the stem Karamunting ( *Melastoma malabathricum* L .) Against a Decrease In Bl. 2015;3(3):1–5.
13. Pertiwi L. Aktivitas Antidiabetes Ekstrak Dan Fraksi Buah Karamunting (*Rhodomyrtus tomentosa* (Ait.) Hassk.) Pada Tikus Putih Jantan Galur Wistar. 2020.
  14. Febriyanto G, Saleh MI, Theodorus T. Efektivitas Antidiabetes Fraksi Air Daun Karamunting (*Rhodomyrtus Tomentosa* (Ait.) Hassk.) terhadap Kadar Glukosa Darah dan Sekresi Insulin pada Tikus Model Diabetes. *J Ilm Kedokt Wijaya Kusuma*. 2021;10(1):57.
  15. Ghosh S, Dey S. Pioglitazone induced weight changes in type 2 diabetic patients. *Int J Collab Res Intern Med Public Heal* [Internet]. 2011;3(6):534–40. Available from: <http://iomcworld.com/ijcrimph/files/v03-n06-08.pdf>
  16. Kamarudin E, Zainol H, Anuar TS, Hussain R. *Rhodomyrtus tomentosa* Leaves Phytochemistry and Biological Activities: an Update Review. 2021;17:333–42.
  17. Amarullah, Jumiati E, Ismandari T, Willem. *Ekologi Karamunting*. Fahrina A, editor. *Ekologi Karamunting*. Aceh: Syiah Kuala University Press; 2021.
  18. Hamid HA, Roziyahira Mutazah SSZ, Yusoff MM. *Rhodomyrtus tomentosa*: A phytochemical and pharmacological review. *Asian J Pharm Clin Res*. 2017;10(1):10–6.
  19. Sutomo, Arnida, Hernawati F. *Kajian Farmakognostik Simipisilia Daun Karamunting (Rhodomyrtus tomentosa) Asal Pelaihari, Kalimantan Selatan*. *Sains dan Terap Kim*. 2010;4(1):38–50.
  20. Roni A, Astary A. Uji aktivitas antioksidan , penetapan kadar fenolik dan flavonoid total ekstrak etanol dari daun , batang , dan kulit batang Karamunting (*Melastoma malabathricum* L .). *J Sainstech Farma*. 2018;11(1):1–6.
  21. Ferlinahayati, Alfarado D, Eliza, Untari B.  $\alpha$ -Glucosidase Inhibitory and A

- Leptospermone Derivative from *Rhodomyrtus tomentosa*. *Indones J Chem*. 2020;20(2):307–13.
22. Arifin B, Ibrahim S. Struktur, Bioaktivitas Dan Antioksidan Flavonoid. *J Zarah*. 2018;6(1):21–9.
  23. Natural J. Antidiabetic Activity From Ethanol Extract Of Kluwih's Leaf (*Artocarpus camansi*). *J Nat Unsyiah*. 2011;11(2):115070.
  24. Hajiaghaalipour F, Khalilpourfarshbafi M, Arya A, Arya A. Modulation of glucose transporter protein by dietary flavonoids in type 2 diabetes mellitus. *Int J Biol Sci*. 2015;11(5):508–24.
  25. Hanin NNF, Pratiwi R. Kandungan Fenolik, Flavonoid dan Aktivitas Antioksidan Ekstrak Daun Paku Laut (*Acrostichum aureum L.*) Fertil dan Steril di Kawasan Mangrove Kulon Progo, Yogyakarta. *J Trop Biodivers Biotechnol*. 2017;2(2):51.
  26. Stevani H. *Praktikum Farmakologi*. Jakarta Selatan: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia; 2016.
  27. Amiraragab B, Hussein SA, Alm-Eldeen A-E, Hafe z A, Mohamed T. Diabetes management saponins and their potential role in diabetes mellitus. *Diabetes Manag* [Internet]. 2017;7(1):148–58. Available from: <http://www.openaccessjournals.com/articles/saponins-and-their-potential-role-in-diabetes-mellitus.pdf>
  28. Nazaruk J, Borzym-Kluczyk M. The role of triterpenes in the management of diabetes mellitus and its complications. *Phytochem Rev* [Internet]. 2015;14(4):675–90. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s11101-014-9369-x>
  29. Aba PE, Asuzu IU. Mechanisms of actions of some bioactive anti-diabetic principles from phytochemicals of medicinal plants: A review. *Indian J Nat Prod Resour*. 2018;9(2):85–96.
  30. Mamta K, Sashi J. Tannins: An Antinutrient with Positive Effect to Manage Diabetes. *Res J Recent Sci*. 2012;1(12):1–8.
  31. Kemenkes RI Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan. *Laporan Nasional Riskeudas 2018*. Jakarta; 2019.

32. Dinas Kesehatan Kota Palembang. Laporan Bulanan Januari 2017. Palembang; 2017.
33. American Diabetes Association. Classification and diagnosis of diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. *Diabetes Care*. 2020;43(1):S14–31.
34. Adelita M, Arto KS, Deliana M. Kontrol Metabolik pada Diabetes Melitus Tipe-1. *Fak Kedokt Univ Sumatera Utara/RS Pendidik Univ Sumatera Utara, Medan, Indones*. 2020;47(3):227–32.
35. Afdal A, Rini EA. Neglected-Noncompliant Type 1 Diabetes Mellitus with Complications. *J Kesehat Andalas*. 2012;1(2):107–11.
36. Sulistiowati E, Sihombing M. Perkembangan Diabetes Melitus Tipe 2 dari Prediabetes di Bogor, Jawa Barat. *J Penelit dan Pengemb Pelayanan Kesehat*. 2018;2(1):59–69.
37. Betteng R. Analisis Faktor Resiko Penyebab Terjadinya Diabetes Melitus Tipe 2 Pada Wanita Usia Produktif Dipuskesmas Wawonasa. *J e-Biomedik*. 2014;2(2).
38. Kurniawan I. Diabetes Melitus Tipe 2 Pada Usia Lanjut. *Majalah Kedokteran Indonesiae*. 2010;12.
39. Departemen Kesehatan RI. Pedoman Pengendalian Diabetes Melitus dan Penyakit Metabolik. Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia; 2008.
40. Fatimah RN. Anti-oxidant and anti-diabetic activities of ethanolic extract of *Primula Denticulata* Flowers. *Indones J Pharm*. 2016;27(2):74–9.
41. Ozougwu O. The pathogenesis and pathophysiology of type 1 and type 2 diabetes mellitus. *J Physiol Pathophysiol*. 2013;4(4):46–57.
42. Muhammad AA. Resistensi Insulin Dan Disfungsi Sekresi Insulin Sebagai Faktor Penyebab Diabetes Melitus tipe 2. *J Kesehat Masy*. 2018;8(2):173–8.
43. Paleva R. Mekanisme Resistensi Insulin Terkait Obesitas. *J Ilm Kesehat Sandi Husada [Internet]*. 2019;10(2):354–8. Available from: <https://akper-sandikarsa.e-journal.id/JIKSH>

44. Perkumpulan Endokrinologi Indonesia. Pedoman Pengelolaan dan Pencegahan Diabetes Melitus Tipe 2 Dewasa di Indonesia 2019. Jakarta: PB PERKENI; 2019.
45. Sasmiyanto. Hubungan Perilaku Kesehatan dengan Kadar Gula Darah dan Kualitas Hidup Pasien Diabetes. *J Kesehat Prim* [Internet]. 2019;4(2):108–17. Available from: <http://jurnal.poltekeskupang.ac.id/index.php/jkp/article/view/349>
46. Widodo W. Monitoring of Patient With Diabetes Mellitus. *J Ilm Kedokt Wijaya Kusuma*. 2017;3(2):55.
47. Perhimpunan Dokter Spesialis Penyakit Dalam. Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam. In: Setati S, Alwi I, Sudoyo AW, Simadibrata M, Setiyonadi B, Syam AF, editors. 6th ed. Interna Publishing; 2014.
48. Syarif A, Gayatri A, Estuningtyas A, Setiawati A, Muchtar A, Ari A, et al. *Farmakologi dan Terapi Edisi 6*. Jakarta: Baan Penerbit FKUI; 2016.
49. Hall JE. Guyton dan Hall Buku Ajar Fisiologi Kedokteran Edisi Revisi Berwarna Ke-12. Singapura: Elsevier; 2016.
50. Banjarnahor E, Wangko S. Sel Beta Pankreas Sintesis Dan Sekresi Insulin. *J Biomedik*. 2013;4(3).
51. Hasanah U. Insulin Sebagai Pengatur kadar Gula Darah. *J Kel Sehat Sejah*. 2013;11(22):42–9.
52. Prayudo AN, Novian O, Setyadi, Antaresti. Koefisien Transfer Massa Kurkumin dari Temulawak. *J Ilm Widya Tek*. 2015;14(1):26–31.
53. Endarini LH. *Farmakognisi dan Fitokimia*. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia; 2016.
54. Mukhriani. Ekstraksi, Pemisahan Senyawa, dan Identifikasi Senyawa Aktif. *J Kesehat*. 2014;7(2):361–7.
55. Direktorat Jenderal Pengawasan Obat dan Makanan. *Parameter Standar Umum Ekstrak Tumbuhan Obat*. Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia; 2000.
56. Endah SRN. Pembuatan Ekstrak Etanol Dan Penapisan Fitokimia Ekstrak Etanol Kulit Batang Sintok (*Cinnamomum sintoc Bl.*). *J Hexagro*.

- 2017;1(2):29–35.
57. Julianto TS. Fitokimia Tinjauan Metabolit Sekunder dan Skrining Fitokimia [Internet]. Vol. 53, *Journal of Chemical Information and Modeling*. 2019. 1689–1699 p. Available from: <http://library.uui.ac.id>; e-mail: [perpustakaan@uui.ac.id](mailto:perpustakaan@uui.ac.id)
  58. Atun S. Metode Isolasi dan Identifikasi Struktural Senyawa Organik Bahan Alam. *J Konserv Cagar Budaya*. 2014;8(2):53–61.
  59. Kiswandono AA. Skrining Senyawa Kimia Dan Pengaruh Metode Maserasi Dan Refluks Pada Biji Kelor (*Moringa oleifera*, Lamk) Terhadap Rendemen Ekstrak Yang Dihasilkan. *J Sains Nat*. 2017;1(2):126.
  60. Husna F, Suyatna FD, Arozal W, Purwaningsih EH. Model Hewan Coba pada Penelitian Diabetes. *Pharm Sci Res*. 2019;6(3):131–41.
  61. Stevani H. *Praktikum Farmakologi*. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia; 2016.
  62. NUGROHO AE. Review : Animal Models Of Diabetes Mellitus : Pathology And Mechanism Of Some Diabetogenics. *Biodiversitas J Biol Divers*. 2006;7(4):378–82.
  63. Lestari D, Fakhruddin, Jaluri PDC. Pengaruh Fraksi Semipolar Daun Karamunting ( *Rhodomirtus Tomentosa* ( Ait .) Hassk .) Terhadap Penurunan Kadar Glukosa Mencit Putih Jantan Yang Diinduksi Aloksan STIKes Borneo Cendekia Medika Pangkalan Bun BW ), groups III and IV that were given the extrac. *J Borneo Cendekia*. 2020;4(2).
  64. Khalidiyah S, Hidayah FK, Purnomo Y. Terhadap Kadar Sod Dan Mda Jantung Tikus Model Diabetes Melitus Tipe 2 Effect Ethanol Extract Of *Abelmoschus manihot* ( L .) Medik On Cardiac Sod Levels And Cardiac Mda Levels In Diabetic Rat Model Method: This study used Sprague Dawley male rats 6 weeks. *J Kedokt Komunitas*. 2020;(0341):59–65.
  65. Isnaenia FN, Arsanib L, Pratiwic WR. Pengaruh Pemberian Chitosan Terhadap Kadar Glukosa Darah Dan Histologi Pankreas Tikus Sprague dawley Yang Diinduksi Aloksan. *Kesehatan*. 2011;2:131–42.
  66. Sari IP, Choerina R, Hazar S. Uji Aktivitas Ekstrak Etanol Daun



- Karamunting ( *Rhodomirtus tomentosa* ( Aiton ) Hassk .) terhadap Penyembuhan Luka Bakar Derajat II pada Kulit Punggung Tikus Putih Jantan Galur Wistar. Prodi Farm Fak Mat dan Ilmu Pengetah Alam, Univ Islam Bandung. 2017;3(2):108–16.
67. Anas Y, Fithria RF, Nuria MC, Martha A, Nugroho AE, Astuti P. Aktivitas Antidiabetes Fraksi N-Heksan Ekstrak Etanol Daun Lenglenan (*Leucas lavandulifolia* JE. Smith) Pada Tikus Dm Tipe-2 Yang Mengalami Resistensi Insulin. *Kartika J Ilm Farm*. 2015;3(1):20–8.
  68. Melsadalam FN, Katja DG, Sangi MS. Fitokimia Dan Aktivitas Antibakteri Dari Daun KAF(*Chisocheton* sp. (C. DC) HARMS). *J MIPA*. 2019;8(2):42.
  69. Spasov AA, Babkov DA, Prilepskaya DR, Zakharyashcheva OY. Type 2 Diabetes Mellitus in Rats on a High-Fat Diet with Streptozotocin Induction: Evaluation of the Model. *J Clin Heal Sci*. 2018;3(1):20.
  70. Pongoh AF, Queljoe E De, Rotinsulu H. Uji Antidiabetik Ekstrak Etanol Bunga Pepaya (*Carica papaya* L.) Terhadap Tikus Putih Jantan (*Rattus norvegicus*) Yang Diinduksi Aloksan. *Pharmacon*. 2020;9(1):160.
  71. Novi Irwan Fauzi, Yessi Febriani RAM. ) kelompok perlakuan terhadap kelompok tikus resistensi insulin. *Nilai K*. 2017;(2).
  72. Zanaria R, Kamaluddin M, Theodorus T. Efektivitas Ekstrak Etanol Daun Salam (*Eugenia polyantha*) terhadap GLUT 4 di Jaringan Adiposa dan Kadar Gula Darah Puasa pada Tikus Putih Jantan. *Biomed J Indones*. 2019;3(3):145–53.
  73. Fakultas Kedokteran Universitas Udayana. Modul Praktikum Penanganan Hewan Coba [Internet]. Universitas Udayana; 2019. 1–9 p. Available from: <https://www.s3ilmukedokteranunud.org/wp-content/uploads/2020/12/MODUL-PRAKTIKUM-Penanganan-Hewan-Coba.pdf>
  74. Purnamasari E, Yerizel E, Efrida E. Pengaruh Pemberian Aspartam terhadap Kadar Glukosa Darah Tikus Diabetes Melitus Diinduksi Aloksan. *J Kesehat Andalas*. 2014;3(3):370–5.
  75. Wulansari DD, Basori A, Suhartati S. Effect of Papaya Seed Extract

- (*Carica papaya* Linn.) on Glucose Transporter 4 (GLUT 4) Expression of Skeletal Muscle Tissue in Diabetic Mice Induced by High Fructose Diet. *Maj Obat Tradis*. 2017;22(2):131.
76. Firdaus, Rimbawan, Marliyati SA, Roosita K. Model tikus diabetes yang diinduksi streptozotocin-sukrosa untuk pendekatan penelitian diabetes melitus gestasional. *J Media Kesehat Masy Indones*. 2016;12(1):29–34.
77. Juniar E, Hairil Alimuddin A. Aktivitas Sitotoksik Dan Antioksidan Ekstrak Batang Karamunting (*Rhodomyrtus tomentosa* (Aiton) Hassk). *J Kim Khatulistiwa* [Internet]. 2017;6(2):37–43. Available from: <https://jurnal.untan.ac.id/index.php/jkkmipa/article/view/19697>
78. Muthmainah N, Trianto HF, Bangsawan PI. Uji Toksisitas Akut Ekstrak Etanol 70 % Daun Karamunting (*Rhodomyrtus tomentosa* (Aiton) Hassk.) terhadap Gambaran Histopatologi Ginjal Tikus Abstrak LATAR BELAKANG Daun (*Rhodomyrtus karamunting tomentosa* (Aiton) obat tradisonal , bahwa diantaranya. *J Cerebellum*. 2015;1(4):277–92.
79. Yuliana I, Asnawati, Ulfah M, Suhartono E. Jurnal kedokteran dan kesehatan. Antidiabetic potential karamunting leaves ethanolic Extr as a Nat herb Blood glucose levels Pancreat islets histomorphology Diabet rats mode. 2021;12(3):250–6.