

**AKTIVITAS ANTIDIABETES FRAKSI ETANOL DAUN
SALAM (*Syzygium polyanthum* Wight.) TERHADAP TIKUS
PUTIH JANTAN YANG DIINDUKSI
DIET TINGGI LEMAK DAN FRUKTOSA**

SKRIPSI

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



Oleh :

DIAN NOPTIANA

08061381621074

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

2022

HALAMAN PENGESAHAN MAKALAH HASIL

Judul Makalah Hasil : AKTIVITAS ANTIDIABETES FRAKSI ETANOL
DAUN SALAM (*Syzygium polyanthum* Wight.)
TERHADAP TIKUS PUTIH JANTAN YANG
DIINDUKSI DIET TINGGI LEMAK DAN FRUKTOSA
Nama Mahasiswa : DIAN NOPTIANA
NIM : 08061381621074
Jurusan : FARMASI

Telah dipertahankan dihadapan Pembimbing dan Pembahas pada Seminar Hasil di Jurusan Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Sriwijaya pada tanggal 23 Desember 2021 serta telah diperbaiki, diperiksa, dan disetujui sesuai dengan masukan yang diberikan.

Indralaya, 2 Februari 2022

Pembimbing:

1. Herlina, M.Kes., Apt.

NIP. 197107031998022001

()

2. Indah Solihah, M.Sc., Apt.

NIP. 198803082019032015

()

Pembahas:

1. Dr.rer.nat. Mardiyanto, M.Si., Apt.

NIP. 197103101998021002

()

2. Prof. Dr. Elfita, M.Si.

NIP. 196903261994122001

()

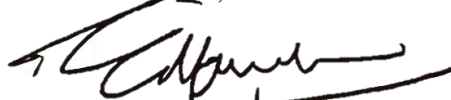
3. Rennie Puspa Novita, M.Farm.Klin., Apt.

NIP. 198711272013012201

()

Mengetahui,

Ketua Jurusan Farmasi
Fakultas MIPA, UNSRI

()

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

HALAMAN PENGESAHAN SKRIPSI

Judul Makalah Hasil : AKTIVITAS ANTIDIABETES FRAKSI ETANOL
DAUN SALAM (*Syzygium polyanthum* Wight.)
TERHADAP TIKUS PUTIH JANTAN YANG
DIINDUKSI DIET TINGGI LEMAK DAN FRUKTOSA
Nama Mahasiswa : DIAN NOPTIANA
NIM : 08061381621074
Jurusan : FARMASI

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Sidang Ujian Skripsi Jurusan Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Sriwijaya pada tanggal 17 Februari 2022 serta telah diperbaiki, diperiksa, dan disetujui sesuai dengan saran yang diberikan.

Inderalaya, 31 Maret 2022

Pembimbing:

1. Herlina, M.Kes., Apt.
NIP. 197107031998022001
2. Indah Solihah, M.Sc., Apt.
NIP. 198803082019032015

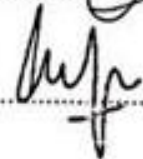
(.....)

(.....)



Pembahas:

1. Dr.rer.nat. Mardiyanto, M.Si., Apt.
NIP. 197103101998021002
2. Prof. Dr. Elfita, M.Si.
NIP. 196903261994122001

(.....)

(.....)

Mengetahui,
Ketua Jurusan Farmasi
Fakultas MIPA, UNSRI



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

HALAMAN PERNYATAAN KEASLIAN KARYA ILMIAH

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama Mahasiswa : Dian Noptiana
NIM : 08061381621074
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.

Demikian surat pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya.

Indralaya, 5 April 2022

Penulis,



Dian Noptiana

NIM. 08061381621074

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

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

Nama Mahasiswa : Dian Noptiana
NIM : 08061381621074
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 Fraksi Etanol Daun Salam (*Syzygium polyanthum* Wight.) Terhadap Tikus Putih Jantan Yang Diinduksi Diet Tinggi Lemak Dan Fruktosa” beserta perangkat yang ada (jika diperlukan). Dengan hak bebas royalti non-eksklusif, 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.

Indralaya, 5 April 2022

Penulis,



Dian Noptiana

NIM. 08061381621074

HALAMAN PERSEMBAHAN DAN MOTO

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

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

Skripsi ini saya persembahkan kepada Allah SWT, Nabi Muhammad SAW, kedua orang tua, keluarga, saudara, sahabat, almamater, dan orang-orang disekelilingku yang selalu memberikan semangat serta doa.

“Barang siapa yang memberikan kemudahan bagi orang yang mengalami kesulitan di dunia, maka Allah akan memudahkan baginya kemudahan dalam (urusan) di dunia dan akhirat.”

-HR. Tirmidzi-

Motto:

Bila kamu merasa sedih dan ingin istirahat kamu harus ingat kalau rehat tidak sama dengan menyerah dan berhenti ditempat sesekali melihat kebelakang juga perlu agar kita tahu sudah sejauh mana kita melaju dan kamu harus ingat satu upaya menyayangi diri sendiri adalah senantiasa menghargai segala proses dan hal-hal yang telah dilewati

KATA PENGANTAR

Segala puji bagi Allah, Tuhan Semesta Alam yang atas rahmat dan karunia-Nyalah sehingga penulis dapat menyelesaikan penelitian dan penyusunan skripsi yang berjudul “Aktivitas Antidiabetes Fraksi Etanol Daun Salam (*Syzygium polyanthum* Wight.) Terhadap Tikus Putih Jantan Yang Diinduksi Diet Tinggi Lemak Dan Fruktosa”. Skripsi ini disusun untuk memenuhi salah satu syarat mendapatkan gelar Sarjana Farmasi di Jurusan Farmasi pada Fakultas MIPA Universitas Sriwijaya. Selain itu skripsi ini ditulis untuk memberikan informasi mengenai potensi dari daun salam sebagai antidiabetes.

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

1. Allah SWT karena atas berkat rahmat dan karunia-Nya penulis dapat menyelesaikan penelitian serta penulisan skripsi ini.
2. Kedua orang tuaku tercinta Mamah (Titik Rohana) dan Bapak (Muhammad Cahaya) yang tiada henti-hentinya mendoakan setiap langkah perjalanan hidupku, selalu memberikan motivasi, nasehat, kasih sayang, perhatian, dukungan, dan cintanya yang luar biasa tak terhingga sehingga penulis kuat dapat menyelesaikan studi ini dengan lancar.
3. Kepada kakakku (aa Dea Wambi Octi) dan adikku (Riski Yolanda Putri) yang telah memberikan doa, kasih sayang, semangat, dukungan dan selalu menghibur penulis sehingga dapat menyelesaikan studi ini dengan lancar.
4. Bapak Dr.rer.nat. Mardiyanto, M.Si., Apt. selaku Ketua Jurusan Farmasi FMIPA Unsri yang telah memberikan kesempatan kepada penulis untuk melakukan penelitian dan penyusunan skripsi.
5. Ibu Herlina, M.Kes., Apt. selaku pembimbing pertama dan Ibu Indah Solihah, M.Sc., Apt. selaku pembimbing kedua serta selaku pembimbing akademik yang telah bersedia membimbing, meluangkan waktu, memberikan ilmu, arahan dan sarah, serta motivasi kepada penulis selama melakukan penelitian hingga penulisan skripsi terselesaikan.
6. Bapak Dr.rer.nat. Mardiyanto, M.Si., Apt., Ibu Prof. Dr. Elfita, M.Si, dan Ibu

Rennie Puspa Novita, M.Farm.Klin., Apt. selaku dosen penguji atas kritik dan saran yang diberikan untuk kesempurnaan skripsi ini.

7. Seluruh dosen Program Studi Farmasi FMIPA UNSRI dan dosen FMIPA lainnya yang mengajar di Farmasi atas ilmu dan bantuan yang telah diberikan selama ini.
8. Seluruh staf (Kak Ria, Kak Adi, Ka Erwin) dan analis laboratorium (Kak Tawan, Kak Putri, Kak Isti, dan Kak Fitri) Jurusan Farmasi FMIPA Universitas Sriwijaya yang telah banyak memberikan bantuan kepada penulis selama ini.
9. Teman satu penelitian (sahabatku Ade Ira Tasniar) yang selalu mendengarkan segala suka duka penulis, selalu memberi support, menerima baik buruknya penulis, semoga Allah kembali mempertemukan kita di situasi baik seperti pertama kali kita bertemu.
10. Partner penulis dalam segala hal Gilang Ramadhan yang setia menemani setiap langkah, memberi semangat serta doa, menguatkan ketika lelah, membantu disaat sulit, sabar ketika mood sedang tidak baik, menghibur dikala sedih dan tau manis pahitnya perjalanan penulisan skripsi ini dari awal hingga selesai.
11. Teman-teman Bala Nemo (Ade, Pia, Syiti, Una, Payer, Titak, Berli, Anis) yang menemani penulis pada masa perkuliahan.
12. Teman-teman (Fifi, Zahrani, Peggy, Adel, Febby, dan Aci) yang berjuang bersama dan membantu penulis untuk menyelesaikan skripsi hingga selesai.
13. Kak Desi Rosdiana (2015) dan Kakak Asuhku Kak Septia (2015) yang banyak membantu penulis pada proses perkuliahan dengan meminjamkan catatan dan materi perkuliahan di setiap semesternya.
14. Seluruh keluarga Farmasi Unsri 2016 terimakasih atas kebersamaan dan pengalaman hidup selama ini. Semoga kita dapat bertemu di lain waktu dan menjadi apoteker yang amanah dan bertanggung jawab!
15. Seluruh pihak yang telah banyak membantu penulis dalam menyelesaikan studi hingga selesai.

Penulis sangat bersyukur dan berterimakasih kepada semua pihak yang telah membantu selama penelitian dan penyusunan skripsi ini. Semoga Allah meridhoi dan membalas setiap kebaikan yang telah penulis terima. 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.

Indralaya, 5 April 2022

Penulis,

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'Dian Noptiana', followed by a period.

Dian Noptiana

NIM. 08061381621074

Antidiabetic Activity of Ethanol Fraction from Salam Leaves (*Syzygium polyanthum* Wight.) in White Male Rats Induced by High Fat and Fructose Diet

**Dian Noptiana
08061381621074**

ABSTRACT

Diabetes mellitus is a serious chronic disease because the pancreas doesn't produce enough insulin or the body cannot use insulin effectively. Salam leaves (*Syzygium polyanthum* Wight.) is a plant containing secondary metabolites of flavonoids, saponins, tannins and phenolics with antidiabetic activity. The aims of the study were to determine the effect of ethanol fraction of salam leaves to decrease blood glucose levels in type 2 diabetes mellitus rats induced by high fat and fructose diet, to determine the ED₅₀ of the ethanolic fraction salam leaves and to see the histopathological description of the pancreas. Induction of high fat and fructose diet was done by giving fructose 1800 mg/kgBW and high fat 15 g/rat (15% cooking oil and 5% duck egg yolk) for 30 days. The ethanol fraction of salam leaves was made with doses variations of 250, 500, and 1000 mg/kgBW which were tested on 6 groups of wistar rats. The positive control group was given metformin at a dose 150 mg/kgBW, the negative control group was given 0.5% Na CMC suspension and the normal group was not given any treatment. The results showed that the % PKGD in the positive control group was 73.83% and the 3 treatment groups with the ethanol fraction of salam leaves at doses of 250, 500, 1000 mg/kgBW, respectively 63.15%, 67.89% and 89.59%. This shows that the ethanol fraction of salam leaves has antidiabetic activity, and there is no significant difference with metformin ($p>0.05$). ED₅₀ the ethanol fraction of salam leaves is 211.53 mg/kgBW, which is greater than the dose of metformin used, which is 150 mg/kgBW. Pancreatic histopathology results showed improvements in pancreatic β cells by the positive control group and the treatment group at doses of 250, 500 and 1000 mg/kgBW compared to other groups.

Keywords: Ethanol fraction, *Syzygium polyanthum* Wight, antidiabetic, high fat and fructose diet, the pancreas histopathology

Aktivitas Antidiabetes Fraksi Etanol Daun Salam (*Syzygium polyanthum* Wight.) Terhadap Tikus Putih Jantan Yang Diinduksi Diet Tinggi Lemak Dan Fruktosa

**Dian Noptiana
08061381621074**

ABSTRAK

Diabetes melitus merupakan penyakit kronis serius karena pankreas tidak menghasilkan cukup insulin atau tubuh tidak efektif menggunakan insulin. Daun Salam (*Syzygium polyanthum* Wight.) merupakan tanaman mengandung metabolit sekunder flavonoid, saponin, tanin dan fenolik dengan aktivitas antidiabetes. Penelitian bertujuan untuk mengetahui pengaruh fraksi etanol daun salam terhadap penurunan kadar glukosa darah tikus diabetes melitus tipe 2 yang terinduksi pakan diet tinggi lemak dan fruktosa, mengetahui ED₅₀ dari fraksi etanol daun salam serta melihat gambaran histopatologi pankreas. Induksi pakan diet tinggi lemak dan fruktosa dilakukan dengan pemberian fruktosa 1800 mg/kgBB dan lemak tinggi 15 g/tikus (15% minyak jelantah dan 5% kuning telur bebek) selama 30 hari. Fraksi etanol daun salam dibuat dengan variasi dosis yaitu 250, 500, dan 1000 mg/kgBB yang diujikan pada 6 kelompok tikus galur wistar. Kelompok kontrol positif diberi metformin dosis 150 mg/kgBB, kontrol negatif diberi suspensi Na CMC 0,5% dan kelompok normal tidak diberikan perlakuan. Hasil penelitian menunjukkan %PKGD kelompok kontrol positif 73,83% dan 3 kelompok perlakuan fraksi etanol daun salam dosis 250, 500, 1000 mg/kgBB berturut-turut 63,15%, 67,89% dan 89,59%. Hal ini menunjukkan fraksi etanol daun salam memiliki aktivitas antidiabetes, dan tidak ada perbedaan signifikan dengan metformin ($p>0,05$). ED₅₀ fraksi etanol daun salam adalah 211,53 mg/kgBB dimana lebih besar dari dosis metformin yang digunakan yaitu 150 mg/kgBB. Hasil histopatologi pankreas menunjukkan perbaikan sel β pankreas oleh kelompok kontrol positif dan kelompok perlakuan dosis 250, 500 dan 1000 mg/kgBB dibandingkan kelompok lainnya.

Kata kunci: Fraksi etanol, *Syzygium polyanthum* Wight, antidiabetes, diet tinggi lemak dan fruktosa, histopatologi pankreas

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL	
HALAMAN PENGESAHAN MAKALAH HASIL	i
HALAMAN PENGESAHAN SKRIPSI.....	ii
HALAMAN PERNYATAAN KEASLIAN KARYA ILMIAH	iii
HALAMAN PERSETUJUAN PUBLIKASI KARYA ILMIAH UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS	iv
HALAMAN PERSEMBAHAN DAN MOTO	v
KATA PENGANTAR	vi
ABSTRACT	ix
ABSTRAK	x
DAFTAR ISI	xi
DAFTAR GAMBAR	xiii
DAFTAR TABEL	xiv
DAFTAR LAMPIRAN	xv
DAFTAR SINGKATAN	xvi
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	4
1.3 Tujuan Penelitian	4
1.4 Manfaat Penelitian	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	6
2.1 Tanaman Daun Salam (<i>Sygyium polyanthum</i>)	6
2.2 Kandungan Kimia dan Khasiat	7
2.3 Fraksinasi.....	9
2.4 Diabetes Melitus.....	10
2.4.1 Definisi Diabetes Melitus	10
2.4.2 Gejala Klinik Diabetes Melitus	11
2.4.3 Diagnosis Diabetes Melitus	12
2.4.4 Terapi Antidiabetes	12
2.5 Metformin	17
2.6 Pankreas	17
2.7 Hewan Percobaan	18
2.8 Diet Tinggi Lemak dan Fruktosa	19
BAB III METODOLOGI PENELITIAN	20
3.1 Waktu dan Tempat	20
3.2 Alat dan Bahan	20
3.3 Hewan Uji.....	21
3.4 Metode Penelitian	21
3.4.1 Pembuatan Simplisia	21
3.4.2 Pembuatan Fraksi Etanol Daun Salam	22
3.4.3 Karakterisasi Non Spesifik Fraksi Etanol Daun Salam ..	23
3.4.3.1 Penetapan Susut Pengeringan.....	23

3.4.3.2	Penetapan Kadar Air.....	23
3.4.3.3	Penetapan Kadar Abu Total.....	23
3.4.3.4	Penetapan Kadar Abu Tidak Larut Asam.....	23
3.4.4	Karakterisasi Spesifik Fraksi Etanol Daun Salam	24
3.4.4.1	Uji Organoleptis.....	24
3.4.4.2	Uji Fitokimia.....	24
3.4.4.3	Uji Flavonoid dengan KLT.....	26
3.4.5	Persiapan dan Rancangan Hewan Uji.....	26
3.4.6	Pembuatan Sediaan Uji.....	27
3.4.6.1	Pembuatan Pakan Diet Tinggi Lemak dan Fruktosa	27
3.4.6.2	Pembuatan Na CMC 0,5%	27
3.4.6.3	Pembuatan Suspensi Metformin	28
3.4.6.4	Pembuatan Sediaan Fraksi Etanol	28
3.4.7	Pengukuran Glukosa Darah	29
3.4.8	Pengukuran Berat Badan Tikus	31
3.4.9	Penetapan Nilai AUC (<i>Area Under Curve</i>).....	31
3.4.10	Penetapan Dosis Efektif (ED ₅₀)	32
3.5	Pengamatan Histopatologi Pankreas	32
3.5	Analisis Data	33
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN		35
4.1	Determinasi Tanaman.....	35
4.2	Pembuatan Fraksi Etanol Daun Salam	35
4.3	Karakterisasi Fraksi Etanol Daun Salam.....	38
4.3.1	Karakterisasi Non Spesifik Fraksi Etanol Daun Salam	38
4.3.2	Karakterisasi Spesifik Fraksi Etanol Daun Salam	39
4.3.2.1	Uji Organoleptis Fraksi Etanol Daun Salam	39
4.3.2.2	Skrining Fitokimia	40
4.3.2.3	Uji Flavonoid dengan Kromatografi Lapis Tipis	43
4.4	Penentuan Hewan Uji	44
4.5	Berat Badan Hewan Uji	45
4.6	Uji Aktivitas Antidiabetes.....	47
4.7	Penetapan Nilai AUC (<i>Area Under Curve</i>) sebagai Indikator Efektivitas Penurunan Glukosa Darah	56
4.8	Penetapan Dosis Efektif (ED ₅₀)	59
4.9	Histopatologi Pankreas	60
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN		64
5.1	Kesimpulan.....	64
5.2	Saran	64
DAFTAR PUSTAKA		66
LAMPIRAN		76

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 1. Pohon Salam, daun dan bunga	6
Gambar 2. Struktur metformin	15
Gambar 3. Gambaran histopatologi derajat insulitis	17
Gambar 4. Reaksi hidrolisis saponin dalam air	41
Gambar 5. Reaksi perubahan warna flavonoid	42
Gambar 6. Reaksi antara fenolik dan FeCl_3	42
Gambar 7. Hasil KLT Flavonoid fraksi etanol daun salam.....	44
Gambar 8. Grafik hubungan rata-rata berat badan tikus tiap kelompok pada hari ke-0 sampai ke-45	45
Gambar 9. Reaksi pembentukan warna pada penetapan kadar glukosa darah dengan metode enzimatik	48
Gambar 10. Diagram perbandingan kadar glukosa darah tikus sebelum induksi DTLF dan setelah induksi DTLF	49
Gambar 11. Diagram hubungan kadar glukosa darah tiap kelompok pada hari ke-0 sampai hari ke-45.....	52
Gambar 12. Grafik regresi linier antara dosis (mg/kgBB) dan persen penurunan kadar glukosa darah tikus (%PKG)	59
Gambar 13. Gambaran histopatologi Pankreas dengan pewarnaan HE perbesaran 400 x	62

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 1. Kriteria diagnosis diabetes Melitus	12
Tabel 2. Kelas insulitis	16
Tabel 3. Kelompok perlakuan hewan uji	27
Tabel 4. Prosedur pengukuran kadar glukosa darah metode GOD-PAP.....	29
Tabel 5. Hasil karakterisasi non spesifik fraksi etanol daun salam	38
Tabel 6. Hasil pengujian organoleptis fraksi etanol daun salam	40
Tabel 7. Hasil skrining fitokimia	40
Tabel 8. Kadar glukosa darah puasa rata-rata masing-masing kelompok	52
Tabel 9. Data hasil perhitungan AUC_{30-45} dan persen penurunan kadar glukosa darah (%PKGD)	56
Tabel 10. Persentase penurunan kadar glukosa darah tikus (%PKGD)	59

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran 1. Skema Umum	81
Lampiran 2. Skema Uji Aktivitas Antidiabetes	82
Lampiran 3. Perhitungan Persiapan Hewan Uji	83
Lampiran 4. Komposisi Pakan Diet Tinggi Lemak dan Fruktosa.....	84
Lampiran 5. Penetapan Dosis Sediaan Uji.....	85
Lampiran 6. Pembuatan Sediaan Uji	87
Lampiran 7. Hasil Determinasi Tanaman Salam	91
Lampiran 8. Perhitungan Persen Rendemen Ekstrak.....	92
Lampiran 9. Karakterisasi Non Spesifik Fraksi Etanol daun salam	93
Lampiran 10. Karakterisasi Spesifik Fraksi Etanol Daun Salam.....	95
Lampiran 11. Perkembangan Berat Badan Tikus	97
Lampiran 12. Data Hasil Pengukuran Kadar Glukosa Darah (KGD).....	98
Lampiran 13. Perhitungan Nilai AUC_{30-45}	99
Lampiran 14. Perhitungan Persentase Penurunan Kadar Glukosa Darah (%PKG)	101
Lampiran 15. Grafik dan Perhitungan <i>Effective Dose</i> (ED_{50}).....	102
Lampiran 16. Hasil Uji Statistika <i>T-test</i> Berpasangan.....	103
Lampiran 17. Hasil Uji Statistika Terhadap Nilai AUC_{30-45}	104
Lampiran 18. Sertifikat Persetujuan Etik	106
Lampiran 19. Sertifikat Hewan Uji.....	107
Lampiran 20. Sertifikat Fruktosa	108
Lampiran 21. Sertifikat Metformin.....	110
Lampiran 22. Hasil Histopatologi Pankreas	111
Lampiran 23. Dokumentasi Penelitian.....	112

DAFTAR SINGKATAN

ACC1	: <i>Acetyl-Coenzyme Carboxylase 1</i>
ACC2	: <i>Acetyl-Coenzyme Carboxylase 2</i>
ADO	: Antidiabetik oral
ANOVA	: <i>Analysis of variance</i>
ATP	: Adenosin trifosfat
AUC	: <i>Area under curve</i>
BB	: Berat badan
BMI	: <i>Body mass index</i>
cGMP	: Siklik guanosa monofosfat
CMC	: Carboxy methyl cellulose
DM	: Diabetes melitus
DNA	: <i>Deoxyribonucleic acid</i>
DTLF	: Diet Tinggi Lemak dan Fruktosa
ED ₅₀	: <i>Effective dose 50</i>
EDTA	: Ethylene Diamine Tetraacetic Acid
GDP	: Gula darah puasa
GLUT	: <i>Glucose transporters</i>
GOD	: Glukooksidase
GOD-PAP	: <i>Glucose oxidase phenol 4-aminophenazone</i>
HED	: <i>Human equivalent doses</i>
PKGD	: Penurunan kadar glukosa darah
RNS	: Reactive Nitrogen Species
ROS	: Reactive Oxygen Species
WHO	: <i>World health organization</i>

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Penyakit atau gangguan metabolisme kronis serius seperti diabetes melitus terjadi dengan tanda berupa peningkatan kadar glukosa darah. Keadaan ketika organ pankreas tidak dapat membentuk insulin (hormon pengatur glukosa darah) dalam jumlah yang cukup atau ketika tubuh tidak mampu mempergunakan insulin yang telah dihasilkan secara efisien merupakan pemicu dari naiknya kadar glukosa darah. Diabetes melitus merupakan salah satu penyakit yang diutamakan oleh pemimpin global karena sangat banyak jumlah penderitanya. Penderita diabetes melitus jumlah serta prevalensinya terus mengalami peningkatan dalam beberapa tahun terakhir (WHO, 2016).

Klasifikasi diabetes melitus terbagi menjadi 4 tipe yaitu diabetes tipe 1, diabetes tipe 2, diabetes gestational, serta diabetes tipe lain (ADA, 2018). Penderita diabetes melitus berdasarkan data dari Organisasi Kesehatan Dunia, diabetes melitus tipe 2 yang dipicu oleh gaya hidup tidak baik merupakan jenis diabetes yang memiliki persentase penderita tertinggi yaitu sebesar 90-95% (WHO, 2016).

Diabetes melitus tipe 2 didefinisikan sebagai penyakit metabolik yang terjadi akibat adanya defisiensi produksi insulin oleh sel β pankreas atau peningkatan kadar glukosa darah karena terganggunya sel dalam merespon insulin (Depkes RI, 2005). Selain itu, diabetes melitus tipe 2 dapat disebut sebagai penyakit hiperglikemi yaitu meningkatnya kadar glukosa darah karena penurunan sensitivitas sel terhadap insulin. Kadar insulin dalam darah mengalami penurunan dalam jumlah kecil atau ada di rentang normal.

Guna menurunkan insiden serta tingkat keparahan dari penyakit diabetes melitus tipe 2 maka perlu dilakukan upaya pencegahan seperti memperbaiki pola hidup serta pengobatan dengan obat antidiabetik oral (Depkes RI, 2005). Obat antidiabetik oral memiliki beberapa golongan yaitu golongan sulfonilurea, meglitinid, biguanid, tiazolidindion, penghambat enzim α -glukosidase, penghambat SGLT-2, dan penghambat DPP-4 (Syarif *et al.*, 2007). Pengobatan dengan antidiabetik oral memberikan pengaruh positif terhadap penurunan kadar glukosa darah, tetapi pengobatan tersebut sering menimbulkan beberapa efek samping diantaranya peningkatan berat badan, kelemahan, perut kembung, diare, dan asidosis asam laktat pada pasien dengan gangguan ginjal. Hal ini mendorong pasien untuk mencari pengobatan yang lebih aman dan efisien salah satunya dengan pengobatan alternatif (Devi *et al.*, 2015). Bahan alam sebagai bahan dasar dari obat tradisional penggunaannya mengalami peningkatan karena dianggap memiliki efek samping yang lebih minimal serta telah banyak digunakan untuk pencegahan dan pengobatan penyakit diabetes melitus (Ditjen PEN, 2014). Daun salam (*Syzygium polyanthum* Wight.) merupakan salah satu bahan alam yang dipercaya memiliki aktivitas antidiabetes.

Penelitian tentang efektivitas daun salam sudah lama dan sudah banyak diuji coba. Menurut (Liem dkk., 2015) kombinasi dari glibenklamid dengan ekstrak etanol daun salam dosis 500 mg/kgBB terhadap mencit yang diberi aloksan sebagai agen diabetogenik memiliki efek menurunkan kadar glukosa darah cukup signifikan. Aktivitas antioksidan yang terdapat pada daun salam mampu bekerja dengan memicu kadar glukosa darah menjadi menurun (Liem dkk., 2015). Studiawan dan Santoso (2005), melakukan pengujian aktivitas antidiabetik dari

ekstrak etanol daun salam menggunakan mencit terinduksi aloksan pada diabetes melitus tipe 1. Dari hasil percobaan tersebut, diperoleh hasil ekstrak etanol daun salam dosis 2,62 mg/20 gBB dan 5,24 mg/20 gBB mampu memicu kadar glukosa darah menurun signifikan ($p < 0,05$). Selain itu, hasil penelitian Simson dkk. (2019) menyatakan bahwa fraksi yang efektif untuk menurunkan kadar glukosa darah dan memiliki efek sebanding dengan metformin adalah fraksi n-heksan daun salam dosis 200 mg/kgBB.

Penggunaan fraksi mempunyai kinerja mengurangi kadar glukosa darah lebih poten dibanding ekstrak pada hewan uji. Hal ini terjadi lantaran fraksi memiliki metabolit sekunder yang lebih spesifik berfungsi dalam mengatur kadar glukosa darah, sedangkan ekstrak masih memiliki bentuk yang kasar serta masih banyak senyawa polar, semipolar, dan non-polar yang terkandung di dalamnya, akibatnya zat tidak diinginkan tersebut yang terkandung di dalam ekstrak memiliki efek yang bertentangan sehingga efek antidiabetes yang dihasilkan menjadi berkurang (Fidrianny *et al.*, 2003).

Hasil penelitian telah membuktikan bahwa fraksi daun salam mengandung alkaloid, flavonoid, saponin, tanin, dan fenolik (Wirawan, 2018). Golongan senyawa yang memiliki potensi menurunkan kadar glukosa darah diantaranya flavonoid, fenolik, alkaloid, serta terpenoid (Nublah, 2011). Flavonoid mampu memicu penurunan kadar glukosa darah diduga karena dapat mengganggu penyerapan glukosa yang berasal dari ginjal (Lukacinova *et al.*, 2008) dan flavonoid sebagai senyawa polifenol mampu memicu peningkatan kelarutan glukosa di dalam darah, akibatnya proses ekskresi melalui urin menjadi lebih mudah (Chairul dkk., 2000). Fenolik yang bekerja sebagai antioksidan mampu menangkap radikal bebas

dan menyebabkan stres oksidatif berkurang. Dengan berkurangnya stres oksidatif maka resistensi insulin dapat menurun dan kelainan fungsi serta kerusakan dari sel β pankreas dapat dicegah (Lin *et al.*, 2016). Dari beberapa pengujian tersebut flavonoid dan fenolik di dalam daun salam diduga memiliki aktivitas sebagai antidiabetes.

Berdasarkan uraian di atas, maka penelitian secara *in vivo* akan dilaksanakan terhadap kadar glukosa darah tikus jantan galur Wistar yang terinduksi pakan diet tinggi lemak dan fruktosa (DTLF) dengan fraksi etanol daun salam (*Syzygium polyanthum* Wight.). Pemberian DTLF mampu menyebabkan gangguan pada sel dalam merespon insulin (resistensi insulin) (Nugroho, 2012). Harapannya dengan adanya penelitian ini mampu memberi informasi tentang %PKGD, ED₅₀, serta gambaran histopatologi pankreas tikus putih jantan galur wistar yang terinduksi DTLF.

1.2 Rumusan Masalah

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

1. Bagaimana pengaruh perbedaan dosis fraksi etanol daun salam terhadap persen penurunan kadar glukosa darah (%PKGD) tikus ?
2. Berapa dosis efektif (ED₅₀) dari fraksi etanol daun salam terhadap penurunan kadar glukosa darah tikus?
3. Bagaimana pengaruh pemberian fraksi etanol daun salam terhadap histopatologi pankreas tikus?

1.3 Tujuan Penelitian

Tujuan dari penelitian ini adalah:

1. Mengetahui pengaruh perbedaan dosis fraksi etanol daun salam terhadap persen penurunan kadar glukosa darah (%PKGD) sebagai indikator efektivitas penurunan glukosa darah tikus.
2. Menentukan dosis efektif (ED_{50}) fraksi etanol daun salam terhadap penurunan kadar glukosa darah tikus.
3. Mengetahui pengaruh pemberian fraksi etanol daun salam terhadap histopatologi pankreas tikus.

1.4 Manfaat Penelitian

Hasil Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi mengenai potensi daun salam (*Syzygium polyanthum* Wight.) kepada masyarakat untuk dapat dimanfaatkan sebagai antidiabetes. Sehingga kajian ilmiah tentang fraksi etanol daun salam dalam menurunkan kadar glukosa darah pada diabetes melitus tipe 2 akan meningkat. Adapun manfaat jangka panjang dalam terapi farmakologis agar dapat dijadikan dasar serta dikembangkan dalam formulasi sediaan antidiabetes yang berasal dari daun salam.

DAFTAR PUSTAKA

- Ahmada, L.D. 2014, "Uji aktivitas antidiabetik kombinasi fraksi etanol daun sambiloto (*Andrographis paniculata* Nees.) dan ekstrak kloroform daun kumis kucing (*Orthosiphon stamineus* Benth.) pada tikus diinduksi aloksan", *Skripsi*, S. Farm, Fakultas Farmasi, Universitas Jember, Jember, Indonesia.
- Al-Daihan, S. & Bhat, R.S. 2012, Antibacterial activities of extracts of leaf, fruit, seed, and bark of phoenix dactylifera, *African Journal of Biotechnology*, **11(42)**:10021-10025.
- American Diabetes Association, 2017, Diagnosis and classification of diabetes mellitus, *Diabetes Care Journal*, **33**:62 - 69.
- Annisa, N. 2019, "Kandungan total fenol, flavonoid, klorofil dan aktivitas antioksidan pada berbagai klon daun ubi jalar (*Ipomoea batatas* L.)", *Skripsi*, S,T.P., Jurusan Teknologi Hasil Pertanian, Fakultas Pertanian, Universitas Lampung, Lampung, Indonesia.
- Ansel. 1989, *Pengantar Bentuk Sediaan Farmasi*, Terjemahan: Farida Ibrahim, Edisi 4, UI Press, Jakarta, 212-217.
- Anwar, K., Fadlilaturrahmah., dan Sari, D.P. 2017, Analisis Kandungan Flavonoid Total Ekstrak Etanol Daun Binjai (*Mangifera caesia* Jack.) dan Pengaruhnya terhadap Kadar Glukosa Darah Tikus yang Diinduksi Fruktosa-Tinggi Lemak, *Jurnal Ilmiah*, **2(1)**:20-30.
- Ariani, S., Anam, S., dan Rakanita, Y. 2017, Aktivitas Aksi Buah Jembolan terhadap Penurunan Glukosa Tikus yang Diinduksi Pakan Tinggi Lemak dan Streptozotocin, *Farmakologi Jurnal Farmasi*, **15(2)**:28 - 35.
- Backer, C.A. & Brink, B.v.D. 1963, *Flora of Java*, Published Under The Auspices of The Rijkher barium. Lieden, **2(1)**:112-113.
- Badan Pengawas Obat dan Makanan. 1995, *Pedoman teknologi formulasi sediaan berbasis ekstrak*, Direktorat Obat Asli Indonesia, Jakarta, Indonesia.
- Bahriul, P., Rahman, N. & Diah, A.W.M., 2014, Uji Aktivitas Antioksidan Ekstrak Daun Salam (*Syzygium polyanthum*) Dengan Menggunakan 1,1-Difenil-2-Pikrilhidrazil, *Jurnal Akademika Kimia*, **3(3)**:143-149.
- Baroroh, F., Aznam, N., dan Susanti, H. 2011, Uji Efek Antihiperlipemik Ekstrak Etanol Daun Keji Beling (*Strobilanthes crispus* L.) Pada Tikus Putih Jantan Galur Wistar, *Jurnal Ilmiah Kefarmasian*, **1(1)**:43-53.
- Basciano, H., Federico, L. and Khosrow, A. 2005, Fructose Insuline Resistance and Metabolic Dyslipidemia, *Journal of Nutrition & Metabolism*, **2(5)**.

- Chairul, Y., Jamal, & Z. Zainul, 2000, Efek Hipoglikemik Ekstrak Herba Meniran (*Phyllanthus niruri* L.) pada Kelinci Putih Jantan. *Berita Biologi*, **5(1)**:93-100.
- Dayatri, U.A. 2009, 'Profil Sel β Pulau Langerhans Jaringan Pankreas Tikus Diabetes Melitus Yang Diberi Virgin Coconut Oil (VCO)', *Skripsi*, S.Ked, Jurusan Kedokteran Hewan, Fakultas Kedokteran Hewan, Institut Pertanian Bogor, Bogor, Indonesia.
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 1985, *Cara Pembuatan Simplisia*, Direktorat Pengawasan Obat dan Makanan, Jakarta, Indonesia.
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 1989, *Materia Medika Indonesia*, Jilid V, Direktorat Jenderal Pengawasan Obat dan Makanan, Jakarta, Indonesia.
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 2000, *Parameter standar ekstrak tumbuhan obat*, Direktorat Pengawasan Obat dan Makanan, Jakarta, Indonesia.
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 2005, *Pharmaceutical care diabetes melitus*, Direktorat Bina Kefarmasian dan Alat Kesehatan RI, Jakarta, Indonesia.
- Departemen Kimia Kedokteran. 2014, *Rotary evaporator dan prinsip kerjanya*, diakses tanggal 12 April 2021, <<http://research.fk.ui.ac.id/sisteminformasi/index.php/laboratorium-sintesis-kimia-organik/database-alat-laboratorium-sintesis-kimia-organik/item/624-rotary-evaporator>>.
- Devi, S., Kumar, M., Tripathi, J. & Sharma, M. 2015, Role of different phytoconstituents from *Euphorbia hirta* L. in disease prevention, *World Journal of Pharmaceutical Research*, **4(7)**:2173-2190.
- Desmawati. 2017, Pengaruh Asupan Tinggi Fruktosa Terhadap Tekanan Darah, *Majalah Kedokteran Andalas*, **4(1)**:31-39.
- Dewi, M., Wijaya, I. & Wijayahadi, N. 2011, Ekstrak bawang putih (*Allium sativum*) dan ekspresi insulin serta derajat insulinitis pankreas tikus *sprague dawley* yang diinduksi streptozotocin, *M Med Indonesia*, **45(2)**:110.
- Diehl, K.H., Hull, R., Morton, D., Pfister, R., Rabmampianina, Y., Smith, D., *et al.* 2001, A good practice guide to the administration of substances and removal of blood, including routes, and volume, *Journal Appl Toxicol*, **21**:15-23.
- Dipiro, Cecily V., Barbara G. Wells, Joseph T DiPiro, and Terry L. Schwinghammer. 2015. *Pharmacotherapy Handbook 9th Ed*. United States: McGraw-Hill Education.

- Direktorat Bina Farmasi dan Klinik. 2005, *Pharmaceutical Care untuk Penyakit Diabetes Melitus*, Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta.
- Direktorat Jenderal POM. 1995, *Pedoman teknologi formulasi sediaan berbasis ekstrak*, Direktorat Obat Asli Indonesia, Jakarta, Indonesia.
- Direktorat Jenderal Pengawas Obat dan Makanan. 2000, *Parameter standar umum ekstrak tumbuhan obat*, Departemen Kesehatan RI, Jakarta, Indonesia.
- Direktorat Jenderal Pengembangan Ekspor Nasional. 2014, Obat Herbal Tradisional, *Warta Ekspor*, 1-20.
- Elvina, R.D. & Adriaria, M. 2016, Efek Pemberian Seduhan Kulit Buah Naga Merah (*Hylocerheus polyrhizus*) Terhadap Kadar Glukosa Darah Tikus Sprague Dawley Hiperqlikemia, *Journal Nutrition College*, **5(4)**:475-483.
- Eriadi, A., Uthia, R. & Novita, R. 2017, Pengaruh pemberian ekstrak etanol daun sambung (*Blumea balsamifera* (L.) DC.) terhadap kadar glukosa darah dan histopatologi pankreas mencit putih jantan yang diinduksi aloksan, *Jurnal Farmasi Higea*, **9(2)**:131-132.
- Febriani, D., Mulyanti, D., dan Rismawati, E. 2015, Karakteristik simplisia dan ekstrak etanol daun sirsak (*Annona muricata* Linn), *Prosiding Penelitian Sivitas Akademika Unisba (Kesehatan dan Farmasi)*, **2**:475-480.
- Gungor, N., Libman, I.M., and Arslanian, S.A. 2004, Type 2 diabetes mellitus in children and adolescents, 450-465.
- Fitrya & Muharni. 2014, Efek hiperurisemia ekstrak etanol akar tumbuhan tunjuk langit (*Helminthostachys zeylanica* (Linn) Hook) terhadap mencit jantan galur swiss, *Traditional Medicine Journal*, **19(1)**:14-18.
- Har, L.W. & Ismail, I.S. 2012, Antioxidant activity, total phenolics and total flavonoids of *Syzygium polyanthum* (Wight) Walp leaves. *International Journal Medicinal Aromatic Plants*, **2(2)**:219–228.
- Harborne, J.B. 1987, *Metode fitokimia: Penuntun cara modern menganalisis tumbuhan*, Terjemahan Kosasih dan Iwang S.J., ITB, Bandung, Indonesia.
- Hargono, D. 1986, *Sediaan galenik*, Widya Bhakti, Jakarta, Indonesia.
- Hariana, H. Arief. 2008, *Tumbuhan Obat dan Khasiatnya Seri Ketiga*, Penebar, Jakarta .
- Harismah, K. Dan Chusniatun, 2016. Pemanfaatan Daun Salam (*Eugenia Polyantha*) Sebagai Obat Herbal Dan Rempah Penyedap Makanan, *Warta Lpm*, **19(2)**:110-118.

- Hattenschwiler, S. & Vitousek, P.M. 2000, *The Role of Polyphenols Interrestrial Ecosystem Nutrient Cycling, Review PII: S0169-5347(00)01861-9 TREE*, **15(6)**:239
- Hendayana, S. 1994, *Kimia analitik instrumen*, IKIP Semarang Press, Semarang, Indonesia.
- Hidayah, R. 2008, 'Pengaruh lama pemberian ekstrak daun sambiloto (*Andrographis paniculata* Nees.) terhadap glukosa darah dan gambaran histologi pankreas tikus (*Rattus norvegicus*) diabetes', *Skripsi*, S.Si., Biologi, Sains dan Teknologi, Universitas Negeri Malang, Malang, Indonesia.
- Hikmah, N., Yuliet, Y. & Khaerati, K. 2016, Pengaruh Pemberian Ekstrak Daun Salam (*Syzygium polyanthum* Wight.) terhadap Glibenklamid dalam Menurunkan Kadar Glukosa Darah Mencit (*Mus musculus*) yang Diinduksi Aloksan, *Jurnal Farmasi Galenika*, **2(1)**:24-30.
- Hill, G. & Holman, J. 2000, *Chemistry in context*, 5th edition, Nelson Tholnes Ltd, London, United Kingdom.
- Hollman, P.C.H., Bijlsman, M.N.C.P., Gamaren, Y.V., Cnossen, E.P.J., Vries, J.H.M.D & Katan, M.B., 1999, The Sugar Moiety is A Major Determinant of The Absorption of Dietary Flavonoid Glycosides in Man, *Free Radical Research*, **31(6)**:569-573.
- International Diabetes Federation. 2013, *IDF diabetes atlas*, IDF, Brussels.
- International Diabetes Federation. 2015, *IDF Diabetes Atlas 7th edition*, IDF, Brussels.
- International Diabetes Federation. 2017, *IDF Diabetes Atlas 7th edition*, IDF, Brussels.
- Inzucchi, S.E., Bergenstal, R.M., Buse, J.B., Diamant, M., Ferrannini, E., Nauck, M., *et al.* 2012, *Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: A Patient-Centered Approach*, Position Statement of the American Diabetes Association (ADA) and The European Association for The Study of Diabetes (EASD), 1-12.
- Jazet, I.M., Pijl, H. and Meinders, A.E. 2006, Adipose tissue as an endocrine organ impact on insulin resistance, *The Netherlands Journal of Medicine*, **61(6)**:194-211.
- Katzung, B.G., 2002, *Farmakologi Dasar dan Klinik*, edisi ke-8, Salemba Medika, Jakarta, Indonesia.

- Kolderup, A. and Svihus, B. 2015, Fructose Metabolism and Relation to Atherosclerosis Type 2 Diabetes and Obesity, *Journal of Nutrition and Metabolism*.
- Kurniawati, N. 2010, *Sehat dan Cantik Alami Berkat Khasiat Bumbu dapur*, Mizan Pustaka, Bandung.
- Kurniawati, D., Sutrisna, E.M. & Wahyuni, A.S. 2012, Uji penurunan kadar glukosa darah ekstrak etanol 70% daun buncis (*Phaseolus vulgaris* L.) pada kelinci jantan yang dibebani glukosa, *Biomedica*, **4(1)**:1-8.
- Latifah. 2015, 'Identifikasi Golongan Senyawa Flavonoid dan Uji Aktivitas Antioksidan pada Ekstrak Rimpang Kencur (*Kaempferia galangal* L.) dengan Metode DPPH', *Skripsi*, S.Si, Kimia, Sains dan Teknologi, Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim, Malang, Indonesia.
- Liem, S., Yuliet. & Khumaidi, A. 2015, Uji aktivitas antidiabetes kombinasi glibenklamid dan ekstrak daun salam (*Syzygium polyanthum* Wight.) terhadap mencit (*Mus musculus*) yang diinduksi aloksan, *Galen Journal of Pharmacy*, **1(1)**:42-47.
- Liliwirianis, *et al.* 2011, Preliminary Studies On Phytochemical Screening Of Ulam And Fruit From Malaysia. *E-Journal Of Chemistry*, **3**.
- Limawan, P.H., 1998, 'Pemberian Infus Daun Syzygium Polyanthum (Weight) Walp Secara Oral Terhadap Kadar Glukosa Darah Kelinci Dengan Cara Uji Toleransi Gula', *Skripsi*, Fakultas Farmasi, Universitas Airlangga, Surabaya.
- Lin, D., Xiao, M., Zhao, J., Li, Z., Xing, B., Li, X., *et al.* 2016, An Overview of Plant Phenolic Compounds and Their Importance in Human Nutrition and Management of Type 2 Diabetes, *Molecules*, **21**:1374-1393.
- Lozano, I., Van der Werf, R., Bietiger, W., Seyfritz, E., Peronet, C., Pinget, M., Dal, S., *et al.* 2016, High- fructose and high-fat diet-induced disorders is rats impact on diabetes risk hepatic and vascular complications, *Journal of Nutrition & Metabolism*, **13(1)**:15.
- Lucacinova, A., Mojzis, J., Benacka, R., Keller, J., Maguth, T., Kurila, P.,*et al.*, 2008, Preventive Effect Of Flavonoids On Alloxan-Induced Diabetes Mellitus In Rats, *Acta Vet, brno*, **77**:175-182.
- Malole, M.B.M. dan Pramono, C.S. 1989, *Penggunaan hewan-hewan percobaan laboratorium*, Departemen Pendidikan dan Kebudayaan, Direktorat Jenderal Pendidikan Tinggi Pusat Antar Universitas Bioteknologi, Institut Pertanian Bogor, Bogor, Indonesia.

- Marella, S. 2017, Flavonoids-The Most Potent Poly-phenols as Antidiabetic Agents: An Overview, *MADD*, **1(3)**.
- Marliana, S.D., Suryani, V., dan Suyono, 2005. Skrining fitokimia dan analisis kromatografi lapis tipis komponen kimia buah labu siam (*Sechium edule*) dalam ekstrak etanol, *Biofarmasi*, **3(1)**:26-31.
- Muflihatin, K.S., 2015, Hubungan Tingkat Stres Dengan Kadar Glukosa Darah Pasien Diabetes Melitus tipe 2 Di RSUD Abdul Wahab Syahrani Samarinda, *Jurnal STIKES Muhammadiyah Samarinda*.
- Musanif, J., Darusman, L.K., & Bermawie, N. 2008, *The Indonesian Heritage Jamu for Health and Beauty*, Agribisnis Deptan, Jakarta.
- Nublah. 2011, 'Identifikasi Golongan Senyawa Penurun Kadar Glukosa Darah Tikus Putih (*Rattus norvegicus* Berkenhout, 1769) Hiperglikemia pada Daun Sukun (*Artocarpus altilis* (Park.) fosberg)', *Tesis*, Fakultas Farmasi, Universitas Gajah Mada.
- Nugroho, A.E. 2006, Review hewan percobaan diabetes melitus: patologi dan mekanisme aksi diabetogenik, *Biodiversitas*, **4(7)**:379-381.
- Nugroho, E.A. 2012, Hewan percobaan diabetes melitus: Patologi dan mekanisme aksi diabetogenik, *Biodiversitas*, **7(4)**:381.
- Octavia, Z.F., Djamiatun, K. and Suci, N. 2017, Pengaruh pemberian yogurt sinbiotik tepung pisang tanduk terhadap profil lipid tikus sindrom metabolik, *Jurnal Gizi Klinik Indonesia*, **13(4)**:159-169.
- Oktaviani, H., Kariada, N. & Utami, N.R. 2012, Pengaruh Pengasinan terhadap kandungan Zat Gizi Telur Bebek yang Diberi Limbah Udang, *Unnes Journal of Life Science*.
- Parisa, N. 2016, Efek Ekstrak Daun Salam pada Kadar Glukosa Darah, *Jurnal Kedokteran Universitas Lampung*, **1(2)**:404-408.
- Perkumpulan Endokrinologi Indonesia (PERKENI), 2011. *Konsensus Pengelolaan dan Pencegahan Diabetes Melitus Tipe 2 di Indonesia 2011*, PB Perkeni, Jakarta.
- Poedijadi, A. dan Supriyanti, F.M.T. 2012, Dasar-dasar biokimia, Universitas Indonesia, Jakarta, Indonesia.
- Prahastuti, S., Tjahjani, S. dan Hartini, E., 2011, The Effect Of Bay Leaf Infusion (*Syzygium Polyanthum*(Wight) Walp) To Decrease Blood Total Cholesterol Level In Dyslipidemia Model Wistar Rats. *Jurnal Medika Planta*, **1(4)**.

- Prahastuti, S. 2011, Konsumsi Fruktosa Berlebihan dapat Berdampak Buruk Bagi Kesehatan Manusia, *JKM*, **10(2)**:173-189.
- Prashanth, D., Amit, A., Samiulla, D.S., Asha, M.K., and Padmaja, R. 2001, Alpha glucosidase inhibitor activity of *Magnifera indica* bark, *Fitoterapia*, **72(6)**:686-688.
- Pratiwi, S.T., 2008, *Mikrobiologi farmasi*, Erlangga, Jakarta, Indonesia.
- Puspitaningrum, I., Kusmita, L., dan Mutmainah. 2015, Pembuatan Tepung Umbi Kimpul (*Xanthosoma violaceum* Schott.) dan Pemanfaatannya sebagai Antidiabetes Melitus Tipe 2, *Prosiding Seminar Nasional Perkembangan Terbaru Pemanfaatan Herbal sebagai Agen Kemopreventif Pada Terapi Kanker*, Semarang, Indonesia.
- Riskesdas. 2018, *Badan penelitian dan pengembangan kesehatan kementerian RI tahun 2018*, Riskesdas, Jakarta.
- Ritna, A., Anam, S., dan Khumaidi, A. 2016, Identifikasi Senyawa Flavonoid pada Ekstraksi Etil Asetat Benalu Batu (*Begonia sp.*) Asal Kabupaten Morowali Utara, *Journal of Pharmacy*, **2(2)**: 83-89.
- Rizky, M. 2017, 'Uji Aktivitas Antiobesitas Ekstrak Etanol Daun Kopi Robusta (*Coffea canephora*) Pada Tikus Putih Jantan Yang Diinduksi Diet Tinggi Lemak', *Skripsi*, S.Farm, Jurusan Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Negeri Sriwijaya, Indralaya, Indonesia.
- Robinson, T. 1995, *Kandungan Organik Tumbuhan Tingkat Tinggi*, Edisi ke-6, Terjemahan: Kosasih Padmawinata, Penerbit Institut Teknologi Bandung, Bandung.
- Rohilla, A. and Ali, S. 2012, Alloxan Induced Diabetes Mechanism and Effects, Department of Pharmaceutical Sciences, Shri Gopi Chand Group of Institutions, Baghpat, Uttar Pradesh, India. **3(2)**:819- 821.
- Rowe, R.C., Sheskey., P.J., and Queen, M.E. 2009, *Handbook of pharmaceutical excipients*, Sixth Edition, Pharmaceutical Press and American Pharmacists Assosiation, London.
- Ruchiyat. 2013, Analisis Fisikokimia dan Aktivitas Antioksidan dari Ekstrak Metanol Daun Salam (*Syzygium polyanthum* (Wight) Walp.) Asal Jawa Barat. *Jurnal Ilmiah Farmako Bahari*, **4(2)**: 68–84.
- Sangi, M., Runtuwane, M.R.J., Simbala, H.E.I. & Makang, V.M.A. 2008, Analisis fitokimia tumbuhan obat di Kabupaten Minahasa Utara, *Chemistry Progress*,**1(1)**: 47-53.

- Sastri, S. 2010, Perbedaan Pengaruh Diet Tinggi Minyak Sawit Segar dengan Minyak Sawit Jelantah terhadap Lemak dan TNF- α Darah Tikus, *Jurnal Kedokteran Andalas*. **34**:1-9.
- Sengupta, P. 2013, The laboratory rat: Relating it's age with humans's, *International Journal of Preventive Medicine*, **4(6)**:624-630.
- Sharma, A., Fish, B.L., Moulder, J.E., Medhora, M., and Baker, J.E. 2014, Safety and blood sample volume and quality of refined retro orbital bleeding technique in rats using a lateral approach, *Departments of Radiation Oncology, Surgery and Medicine*, **43(2)**: 63-66.
- Simson, I.L, Dermiati,T, Muh,B. 2019, Uji aktivitas fraksi daun salam terhadap kadar glukosa darah tikus putih jantan hiperkolesterolemia diabetes, *Farmakologi Jurnal Farmasi*, **16(2)**:123.
- Slamet, S. 2008, *Buku ajar ilmu penyakit dalam*, edisi ke-3, Balai Penerbit FK-ill, Jakarta, Indonesia.
- Stephen, J.M.P. & Ganong, W.F. 2010, *Patofisiologi Penyakit : Pengantar Menuju Kedokteran Klinis*, ed.5, Buku Kedokteran EGC, Jakarta.
- Studiawan, H., Santoso, M.H., 2005, Uji Aktivitas Penurunan Kadar Glukosa Darah Ekstrak Daun Eugenia Polyantha Pada Mencit Yang Diinduksi Aloksan, *Media Kedokteran Hewan*, **21(2)**: 63-65.
- Subiyono dkk. 2016, Gambaran Kadar Glukosa Metode GOD-PAP Sampel Serum Plasma EDTA. *Teknologi Laboratorium*, **5(1)**.
- Sudarmadji, S.,Haryono, B. & Suhardi. 2007, *Analisis untuk bahan makanan dan pertanian*, Liberty, Yogyakarta, Indonesia.
- Suntoro, H.1983, *Metode Pewarnaan : Histopatologi dan Histokimia*, Bhinartara Karya, Jakarta, Indonesia.
- Susilowati dan Sari, W. 2019, Aktivitas antioksidan fraksi etil asetat dan fraksi air ekstrak etanol daun salam (*Syzygium polyanthum* (Wight.) Walp.) dengan metode DPPH (1,1 Difenil- 2 pikrilhidrazil), *Indonesian Journal on Medical Science*, **6(2)**:43.
- Sutrisna, E., Trisharyanti, I., Munawaroh, R. dan Suprpto, 2016, Aktivitas Antioksidan Dan Antidiabetes Ekstrak Etanol 70% Daun Salam Dari Indonesia. *Int.J.Res. Ayurveda Pharm*, **2(2)**: 214-216.
- Syamsul, E. S., Nugroho, A.E., & Pramono, S. 2011, Aktivitas Antidiabetes Kombinasi Ekstrak Terpurifikasi Herba Sambiloto (*Andrographis paniculata* (Burn.F.) N.) dan Metformin pada Tikus DM Tipe 2 Resisten Insulin, *Majalah Obat Tradisional*. **16**:124-131.

- Syamsuni, H.A. 2006, *Ilmu Resep*, EGC, Jakarta.
- Tasniar, Ade Ira. 2021, 'Aktivitas Antidiabetes Ekstrak Etil Asetat Daun Salam (*Syzygium polyanthum* Wight.) terhadap Tikus Putih Jantan Galur Wistar yang Diinduksi Diet Tinggi Lemak dan Fruktosa', *Skripsi*, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Sriwijaya, Indralaya.
- Tjay, T.H., & Rahardja, D. 2002, *Obat-Obat Penting*, Edisi ke-6, Elex Media Komputindo, Jakarta, Indonesia.
- Utami, Indah Wahyu. 2008, 'Efek Fraksi Air Ekstrak Etanol Daun Salam (*Syzygium polyanthum* Wight.) Terhadap Penurunan Kadar Asam Urat Pada Mencit Putih (*Mus musculus*) Jantan Galur BALB-C Yang Diinduksi Dengan Kalium Oksonat', *Skripsi*, Fakultas Farmasi Universitas Muhammadiyah Surakarta, Surakarta.
- Wahidah, L.K., Suri, N., dan Komalasari, R,A. 2018, Pengaruh Ekstrak Biji Kabau (*Archidendron buballinum* (Jack.) I.C. Nielsen) Terhadap Penurunan Kadar Gula Darah Mencit Putih Jantan Diabetes Yang Diinduksi Aloksan, *Jurnal Farmasi Lampung*, **7(1)**:39-51.
- WHO, 2010. Global status report on noncommunicable diseases 2010. *World Health*, 176.
- Widyawati, T., Yusof, N.A., Asmawi, M.Z. & Ahmad, M. 2015, Antihyperglycemic Effect of Methanol Extract of *Syzygium polyanthum* (Wight.) Leaf in Streptozotocin-Induced Diabetic Rats, School of Pharmaceutical Sciences, Universiti Sains Malaysia, Minden, Penang, Malaysia.
- Wijoyo, Padmiarso M. 2008. *Sehat dengan tanaman obat seri kelima*, Bee Media Indonesia, Jakarta.
- Wirawan, W. 2018, Uji efektivitas fraksi daun salam terhadap kadar kolesterol total tikus putih jantan hiperkolesterolemia-diabetes, *Jurnal Mandala Pharmacon Indonesia*, **4(1)**:76-77.
- World Health Organization. 2016, *Global report on diabetes*, WHO, Geneva.
- Yamaguchi, T., *et al.* 2003, Influence of Polyphenol and Ascorbate Oxidases during Cooking Process on the Radical-Scavenging Activity of Vegetables. *Food Sci. Technol. Res*, **9(1)**:79-83.
- Yuriska, A. 2009, 'Efek Aloksan Terhadap Kadar Gula Darah Glukosa Darah Tikus Wistar', *Skripsi*, S.Ked, Jurusan Kedokteran, Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro, Semarang Indonesia

Zhang, X.F., and Tan, B.K. 2000, Antihyperglycemic and anti-oxidant properties of *Andrographis paniculata* in normal and diabetic rats. *J. Clin. Exp. Pharmacol. J. Physiol*, **27(3)**:58-63.