

**UJI AKTIVITAS ANTIDIABETES FRAKSI ETIL ASETAT BUAH  
LAKUM AIR (*Ludwigia octovalvis* (Jacq.) P.H. Raven) TERHADAP TIKUS  
PUTIH JANTAN GALUR *W1STAR* TERINDUKSI STREPTOZOTOSIN**

**SKRIPSI**

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



**OLEH :**

**WANDA NOVIANDHANI**

**08061281924022**

**JURUSAN FARMASI**

**FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM**

**UNIVERSITAS SRIWIJAYA**

**2023**

## HALAMAN PENGESAHAN MAKALAH HASIL PENELITIAN

Judul Makalah Hasil : Uji Aktivitas Antidiabetes Fraksi Etil Asetat Buah Lakum Air (*Ludwigia octovalvis* (Jacq.) P.H. Raven) terhadap Tikus Putih Jantan Galur *Wistar* terinduksi Streptozotosin

Nama Mahasiswa : Wanda Noviandhani

NIM : 08061281924022

Jurusan : Farmasi

Telah dipertahankan dihadapan Pembimbing dan Pembahas pada Seminar Hasil di Jurusan Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Sriwijaya pada tanggal 03 Januari 2023 serta telah diperbaiki, diperiksa dan disetujui sesuai dengan saran yang diberikan.

Inderalaya, 12 Januari 2023

Pembimbing :

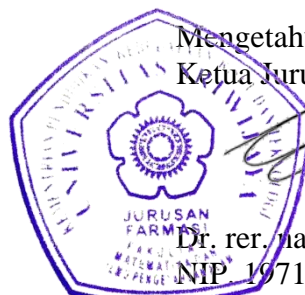
1. **apt. Herlina, M.Kes**  
NIP. 197107031998022001
2. **Dr. Ferlinahayati, M.Si**  
NIP. 197402052000032001

(.....  
(.....

Pembahas :

1. **Prof. Elfita, M.Si**  
NIP. 196903261994122001
2. **apt. Annisa Amriani, M.Farm**  
NIP. 198412292014082201

(.....  
(.....



Mengetahui  
Ketua Jurusan Farmasi, FMIPA UNSRI

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

## HALAMAN PENGESAHAN SKRIPSI

Judul Makalah Hasil : Uji Aktivitas Antidiabetes Fraksi Etil Asetat Buah Lakum Air (*Ludwigia octovalvis* (Jacq.) P.H. Raven) terhadap Tikus Putih Jantan Galur *Wistar* terinduksi Streptozotosin

Nama Mahasiswa : Wanda Noviandhani

NIM : 08061281924022

Jurusan : Farmasi

Telah dipertahankan dihadapan Panitia Sidang Ujian Skripsi Jurusan Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Sriwijaya pada tanggal 24 Januari 2023 dan telah diperbaiki, diperiksa, serta disetujui sesuai dengan masukan panitia sidang skripsi.

Inderalaya, 27 Januari 2023

Ketua :

1. **Dr. Ferlinahayati, M.Si**  
NIP. 197402052000032001

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

Sekretaris :

1. **apt. Herlina, M.Kes**  
NIP. 197107031998022001

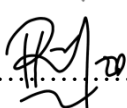
(.....  
.....)

Penguji :

1. **Prof. Elfita, M.Si**  
NIP. 196903261994122001

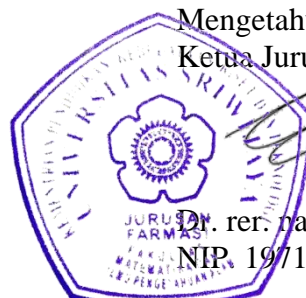
(.....  
.....)


2. **apt. Rennie Puspa Novita, M.Farm.Klin**  
NIP. 198711272022032003

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

Mengetahui

Ketua Jurusan Farmasi, FMIPA UNSRI



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

**HALAMAN PERNYATAAN KEASLIAN KARYA ILMIAH**

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama Mahasiswa : Wanda Noviandhani

NIM : 080612819240422

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 1 (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 diberi penghargaan dengan mengutip nama sumber penulis secara benar. Semua isi skripsi ini menjadi tanggung jawab saya sebagai penulis.

Demikian surat pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya.

Inderalaya, 27 Januari 2023

Penulis,



Wanda Noviandhani

NIM. 08061281924022

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

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

Nama Mahasiswa : Wanda Noviandhani  
NIM : 08061281924022  
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: “Uji Aktivitas Antidiabetes Fraksi Etil Asetat Buah Lakum Air (*Ludwigia octovalvis* (Jacq.) P.H. Raven) terhadap Tikus Putih Jantan Galur *Wistar* terinduksi Streptozotosin” beserta perangkat yang ada (jika diperlukan). Dengan hak bebas royalti non-eksklusif ini, Universitas Sriwijaya berhak menyimpan, mengalih media/memformatkan, mengelola dalam bentuk pangkalan data (*database*), merawat, dan mempublikasikan tugas akhir atau skripsi saya selama tetap mencantumkan nama saya sebagai penulis/pencipta dan sebagai pemilik hak cipta.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sesungguhnya.

Inderalaya, 27 Januari 2023  
Penulis,



Wanda Noviandhani  
NIM. 08061281924022

## HALAMAN PERSEMBAHAN DAN MOTTO

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

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

SKRIPSI INI SAYA PERSEMBAHKAN KEPADA AYAH, IBU, ATOK, NENEK, GHINA, KELUARGA BESAR, DOSEN PEMBIMBING, SL TEAM, DAN SEMUA ORANG YANG SELALU MEMBERIKAN DOA DAN DUKUNGAN DALAM SKRIPSI SAYA.

إِنَّ اللَّهَ لَا يُغَيِّرُ مَا بِقَوْمٍ حَتَّى يُغَيِّرُوا مَا بِأَنْفُسِهِمْ

“Sesungguhnya Allah tidak akan mengubah keadaan suatu kaum, kecuali mereka mengubah keadaan mereka sendiri” (QS. Ar-Ra’d:11)

**ALLAH AKAN SELALU BERSAMA ORANG YANG SABAR.  
BERSAMA DENGAN KESABARAN YANG DISERTAI  
KEGIGIHAN AKAN ADA KESUKSESAN.**

### Motto:

*IT IS WHAT IT IS, IT AIN'T WHAT IT AIN'T*

TERUS MENJADI MANUSIA YANG BERPROSES MENJADI  
LEBIH BAIK LAGI.

## KATA PENGANTAR

Segala puji dan syukur kepada Allah SWT atas segala rahmat dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan penelitian dan penyusunan skripsi ini yang berjudul “Uji Aktivitas Antidiabetes Fraksi Etil Asetat Buah Lakum Air (*Ludwigia octovalvis* (Jacq.) P.H. Raven) terhadap Tikus Putih Jantan Galur *Wistar* terinduksi Streptozotosin”. Skripsi ini disusun untuk dapat memenuhi salah satu syarat untuk mencapai gelar Sarjana Farmasi di Jurusan Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Sriwijaya.

Penulis menyadari bahwa dari masa perkuliahan, penelitian, hingga menyelesaikan skripsi ini tak lepas dari bantuan dan bimbingan dari berbagai pihak. Oleh karena itu, pada kesempatan ini dengan segala kerendahan hati penulis menyampaikan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. Allah SWT atas berkat rahmat dan karunia-Nya penulis dapat menyelesaikan penulisan skripsi ini dengan baik.
2. Kedua orang tuaku, Ayah (Asuar) dan Ibu (Zaidah) yang selalu mendoakan Wanda dalam setiap langkah perjalanan hidup ini, memberikan motivasi, semangat, dan dukungan di kala merasakan kesulitan, serta perhatian, cinta dan kasih sayang sehingga Wanda dapat menyelesaikan perkuliahan dan skripsi ini dengan baik. Terima kasih atas semua perjuangan dan pengorbanan ayah dan ibu selama ini.
3. Bunda, Ayah Kahar, Kak Sima, Kak Zila, Adikku Ghina, Bapis yang selalu menghibur disaat sedang banyaknya masalah, memberikan doa, semangat, dan dukungan sehingga skripsi ini dapat diselesaikan dengan baik.
4. Bapak Dr.rer.nat. apt. Mardiyanto, M.Si. selaku Ketua Jurusan dan Ibu apt. Indah Solihah, M.Sc. selaku sekretaris Jurusan Farmasi FMIPA Unsri yang telah memberikan sarana dan prasarana, serta nasihat kepada penulis sehingga dapat menyelesaikan penyusunan skripsi dengan baik.
5. Ibu apt. Herlina M.Kes. dan Ibu Dr. Ferlinahayati M.Si. selaku dosen pembimbing pertama dan dosen pembimbing kedua yang selalu sabar dalam membimbing penulis dan telah bersedia meluangkan waktu, memberikan

banyak ilmu, arahan, nasihat, motivasi, bantuan, dan dukungan kepada penulis selama penyusunan skripsi ini.

6. Bapak apt. Adik Ahmadi M.Si selaku dosen pembimbing akademik yang selalu sabar dan bersedia meluangkan waktu, memberikan banyak ilmu, arahan, nasihat, motivasi, bantuan, dan dukungan kepada penulis mulai dari awal perkuliahan.
7. Ibu Prof. Elfita, M.Si., Ibu apt. Annisa Amriani, M.Farm., Ibu apt. Rennie Puspa Novita M.Farm.Klin., selaku dosen penguji penulis atas waktu yang sudah diluangkan, semua masukan, saran, dan ilmu yang telah diberikan kepada penulis selama penyusunan skripsi sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi dengan baik.
8. Seluruh dosen Jurusan Farmasi FMIPA Unsri yang telah memberikan banyak ilmu, wawasan, nasihat kepada penulis sejak awal perkuliahan hingga penyusunan skripsi ini selesai.
9. Seluruh staf administrasi jurusan Farmasi (Kak Ria dan Kak Erwin) yang selalu sabar dan banyak membantu dalam urusan surat-menyurat yang dibutuhkan selama proses penyelesaian skripsi ini dan memberikan doa serta motivasi kepada penulis sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi dengan baik.
10. Seluruh staf analis laboratorium Jurusan Farmasi (Kak Tawan, Kak Isti, dan Kak Fitri) yang selalu sabar dan telah banyak memberikan bantuan selama penelitian ini sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi dengan lancar dan baik.
11. Rekan seperjuangan yang penelitiannya berkorelasi dengan penelitian antidiabetes penulis (M. Adam Rizky) atas bantuan dan kerja sama tim yang sangat baik mulai dari penentuan judul, proses penelitian, penyusunan skripsi, hingga terselesaikannya skripsi ini. Terima kasih sudah saling memberikan motivasi dan saling menguatkan satu sama lain dalam keadaan susah, sedih, putus asa, masa-masa sulit skripsian dan akhirnya dapat menyelesaikan skripsi dengan baik.



12. Sahabat masa kecil hingga sekarang yang sedang berjuang menyelesaikan perkuliahannya juga di pulau seberang alias “Bella”, terimakasih karena telah menjaga kewarasan penulis ditengah-tengah gempuran skripsi.
13. Sahabat kuliah “SL TEAM ” (Cece, Kinan, Mba Pi, Dila, Nice, dan Ejak) yang selama kurang lebih 4 tahun ini sudah menjadi tempat penulis dalam berkeluh kesah, saling bertukar pikiran, belajar bersama, bercanda tawa, susah senang bersama, saling menyemangati dikala sulitnya perkuliahan dan perjalanan hidup ini, dan memberikan banyak sekali kenangan selama perkuliahan. Terima kasih SL TEAM yang selalu ada dan selalu mendukung penulis dalam menyelesaikan skripsi dan mendapatkan gelar S.Farm ini.
14. Teman-teman “Persatuan Persondean Tikus” (Padela, Cc, Ncak, Icak, Sabil, Dhani) yang selalu kompak di waktu susah maupun senang dan selalu bersama dari awal penelitian hingga penulis dapat menyelesaikan studi farmasi ini, terima kasih telah banyak memberikan kenangan selama penelitian, saling mendukung dan memberikan motivasi, serta memberikan doa kepada penulis.
15. Mas Jerreh dan Fadhil yang telah meluangkan waktunya untuk menemani penulis ganti sekam setiap jadwal pengecekan gula darah puasa, terimakasih telah menyempatkan waktu menelusuri dan say Hi sama burung hantu MIPA di malam hari.
16. Kakak asuh (Ulfa) dan Adek asuh (Kintan) yang sudah banyak membantu penulis dari awal perkuliahan, memberikan dukungan dan motivasi, meminjamkan catatan, laporan, buku kepada penulis, berbagi pengalaman dan informasi mengenai perkuliahan farmasi sehingga penulis dapat menyelesaikan studi farmasi ini dengan baik.
17. Rekan-rekan HKMF Unsri (Himpunan Keluarga Mahasiswa Farmasi Universitas Sriwijaya) dan Staff Ahli Internal HKMF yang telah memberikan banyak pengalaman baru, tingginya solidaritas tim, memberikan dukungan dan doa kepada penulis sehingga penulis dapat menyelesaikan studi farmasi ini dengan baik.

18. Kakak-kakak Farmasi angkatan 2018, 2017, dan 2016 terkhususnya kak Adi, kak Hesty, dan kak Sinta yang telah banyak memberikan nasihat, arahan, dan dukungan selama perkuliahan hingga penulis menyelesaikan skripsi ini.
19. Adik-adik Farmasi angkatan 2020, 2021, dan 2022 yang juga memberikan doa, dukungan dan membantu penulis sehingga penulis dapat menyelesaikan studi di farmasi unsri.
20. Semua pihak yang telah memberikan bantuan baik secara langsung maupun tidak langsung yang namanya tidak dapat disebutkan satu per satu.

Semoga Allah SWT memberikan keberkahan dan balasan yang berlipat ganda kepada semua pihak yang telah memberikan dukungan, doa, dan bantuan kepada penulis. Penulis sangat berharap untuk kritik dan saran yang membangun dari pembaca agar dapat dilakukan perbaikan selanjutnya. Penulis juga berharap semoga skripsi yang telah diselesaikan ini dapat memberikan banyak manfaat bagi penulis dan seluruh yang membacanya.

Inderalaya, 27 Januari 2023  
Penulis,



Wanda Noviandhani  
NIM. 08061281924022

**Antidiabetic Activity of Ethyl Acetate Fraction from Lakum Air (*Ludwigia octovalvis* (Jacq.) P.H. Raven) Fruit in Streptozotocin-induced Wistar Strain Male White Rats**

**Wanda Noviandhani  
08061281924022**

**ABSTRACT**

The research on the antidiabetic activity of the ethyl acetate fraction from lakum air (*Ludwigia octovalvis* (Jacq.) P.H. Raven) fruit in streptozotocin-induced male white rats of *wistar* strain was aimed to determining the decrease in blood glucose levels, ED<sub>50</sub> (Effective Dose 50) and the histopathological effect on the pancreas from diabetic rats type 2 treated with the ethyl acetate fraction of lakum air fruit. The group test animals used were divided into 7 groups consisting of a normal group that was only given 0,5% Na CMC suspension without experiencing diabetes, a positive control group using acarbose dose of 4,94 mg/kgBW as a comparison, a negative control group using 0,5% Na CMC suspension and the ethyl acetate fraction of lakum air fruit with various doses of 20, 40, 60, and 80 mg/kgBW. The results showed that the AUC<sub>0-15</sub> value and the percentage decrease in blood glucose levels for the positive control were 1429,20 and 70,16%, the ethyl acetate fraction treatment group with doses of 20, 40, 60, and 80 mg/kgBW respectively 3849,30 and 19,62 %; 2838,60 and 40,72%; 2321,40 and 51,52%; 1656,00 and 65,42%. The ethyl acetate fraction of lakum air fruit with the best antidiabetic activity was the highest dose (80 mg/kgBW). Analysis of the decrease in blood glucose levels in the 40, 60, and 80 mg/kgBW did not show a significant difference compared to acarbose (p>0,05). The ED<sub>50</sub> of ethyl acetate fraction from lakum air fruit was 57,67 mg/kgBW. Observation of 80 mg/KgBW rats pancreatic cell necrosis score was as good as the positive group.

**Keywords: Lakum air fruit, antidiabetic, ethyl acetate fraction,  $\alpha$ -glucosidase enzyme inhibitor, streptozotocin.**

**Uji Aktivitas Antidiabetes Fraksi Etil Asetat Buah Lakum Air (*Ludwigia octovalvis* (Jacq.) P.H. Raven) terhadap Tikus Putih Jantan Galur *Wistar* terinduksi Streptozotosin**

**Wanda Noviandhani  
08061281924022**

**ABSTRAK**

Penelitian mengenai aktivitas antidiabetes fraksi etil asetat buah lakum air (*Ludwigia octovalvis* (Jacq.) P.H. Raven) terhadap tikus putih jantan galur *wistar* terinduksi streptozotosin bertujuan mengetahui penurunan kadar glukosa darah, menetapkan ED<sub>50</sub> (*Effective Dose* 50) dan menentukan pengaruh histopatologi pankreas dari tikus diabetes tipe 2 yang diberi perlakuan fraksi etil asetat buah lakum air. Kelompok hewan uji yang digunakan terbagi atas 7 kelompok terdiri dari kelompok normal yang hanya diberikan suspensi Na CMC 0,5% tanpa mengalami kondisi diabetes, kelompok kontrol positif menggunakan pembanding akarbose dosis 4,94 mg/kgBB, kelompok kontrol negatif menggunakan suspensi Na CMC 0,5% dan kelompok perlakuan fraksi etil asetat buah lakum air dengan variasi dosis 20, 40, 60, dan 80 mg/kgBB. Hasil penelitian menunjukkan bahwa nilai AUC<sub>0-15</sub> dan persentase penurunan kadar glukosa darah untuk kontrol positif yaitu 1429,20 dan 70,16%, kelompok perlakuan fraksi etil asetat dengan dosis 20, 40, 60, dan 80 mg/kgBB berturut-turut 3849,30 dan 19,62 %; 2838,60 dan 40,72%; 2321,40 dan 51,52%; 1656,00 dan 65,42%. Fraksi etil asetat buah lakum air yang memiliki aktivitas antidiabetes paling baik yaitu dosis tertinggi (80 mg/kgBB). Analisa penurunan kadar glukosa darah kelompok perlakuan dosis 40, 60, dan 80 mg/kgBB tidak menunjukkan perbedaan signifikan dibandingkan dengan akarbose ( $p > 0,05$ ). ED<sub>50</sub> fraksi etil asetat buah lakum air adalah 57,67 mg/kgBB. Pengamatan skor nekrosis sel  $\beta$  pankreas tikus dosis 80 mg/KgBB sama baiknya dengan tikus kelompok positif.

**Kata kunci : Buah lakum air, antidiabetes, penghambatan enzim  $\alpha$ -glukosidase, fraksi etil asetat, streptozotosin.**

## DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL	
HALAMAN PENGESAHAN MAKALAH HASIL PENELITIAN .....	ii
HALAMAN PENGESAHAN SKRIPSI.....	iii
HALAMAN PERNYATAAN KEASLIAN KARYA ILMIAH .....	iv
HALAMAN PERSETUJUAN PUBLIKASI KARYA ILMIAH UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS .....	v
HALAMAN PERSEMBAHAN DAN MOTTO .....	vi
KATA PENGANTAR .....	vii
<i>ABSTRACT</i> .....	xi
ABSTRAK.....	xii
DAFTAR ISI.....	xiii
DAFTAR TABEL.....	xvi
DAFTAR GAMBAR .....	xvii
DAFTAR LAMPIRAN.....	xviii
DAFTAR RINGKASAN .....	xix
BAB I    PENDAHULUAN .....	1
1.1    Latar Belakang.....	1
1.2    Rumusan Masalah .....	3
1.3    Tujuan Penelitian.....	3
1.4    Manfaat Penelitian.....	4
BAB II    TINJAUAN PUSTAKA .....	5
2.1    Lakum Air ( <i>Ludwigia octovalvis</i> (Jacq.) Raven) .....	5
2.1.1    Kandungan dan Manfaat Buah Lakum Air.....	6
2.2    Ekstraksi .....	8
2.3    Fraksinasi.....	9
2.4    Diabetes Melitus.....	9
2.4.1    Klasifikasi Diabetes Melitus .....	11
2.5    Terapi Farmakologis Diabetes Melitus .....	13
2.5.1    Antidiabetik Oral .....	13
2.5.2    Terapi Insulin.....	15
2.6    Terapi Non Framakologis.....	16

2.7	Pankreas.....	16
2.8	Akarbose.....	18
2.9	Streptozotosin (STZ) .....	18
2.10	Hewan Uji.....	19
<b>BAB III</b>	<b>METODOLOGI PENELITIAN .....</b>	<b>21</b>
3.1	Waktu dan Tempat Penelitian .....	21
3.2	Alat dan Bahan .....	21
3.2.1	Alat.....	21
3.2.2	Bahan .....	21
3.3	Hewan uji.....	22
3.4	Metode Penelitian.....	22
3.4.1	Preparasi Sampel.....	22
3.4.2	Pembuatan Ekstrak Etanol Buah Lakum Air .....	23
3.4.3	Fraksinasi Ekstrak Etanol Sampel Buah Lakum Air .....	23
3.4.4	Uji Fitokimia.....	24
3.4.5	Persiapan Hewan Uji.....	25
3.4.6	Pembuatan Sediaan .....	26
3.4.7	Penginduksian Streptozotosin.....	28
3.4.8	Pengukuran Kadar Glukosa .....	29
3.4.9	Penetapan Nilai AUC ( <i>Area Under Curve</i> ) sebagai Indikator Efektivitas Penurunan Glukosa Darah .....	30
3.4.10	Penetapan Dosis Efektif (ED <sub>50</sub> ) .....	30
3.5	Pembuatan Preparat Histopatologi Pankreas.....	31
3.6	Analisis Data .....	31
<b>BAB IV</b>	<b>HASIL DAN PEMBAHASAN .....</b>	<b>33</b>
4.1	Preparasi Sampel .....	33
4.2	Ekstraksi .....	34
4.3	Fraksinasi.....	35
4.4	Hasil Uji Fitokimia.....	35
4.5	Uji Aktivitas Antidiabetes .....	40
4.6	Penetapan Nilai AUC ( <i>Area Under Curve</i> ) sebagai Indikator Efektivitas Penurunan Glukosa Darah.....	50
4.7	Penetapan Dosis Efektif (ED <sub>50</sub> ).....	52
4.8	Pengamatan Histopatologi Pankreas .....	54
<b>BAB V</b>	<b>KESIMPULAN DAN SARAN .....</b>	<b>62</b>

5.1 KESIMPULAN .....	62
5.2 SARAN.....	62
DAFTAR PUSTAKA .....	63
LAMPIRAN.....	70

**DAFTAR TABEL**

	Halaman
Tabel 1. Kriteria capaian penegakan diabetes melitus berdasarkan ADA, ACE dan AACE .....	10
Tabel 2. Jenis insulin berdasarkan onset kerja .....	15
Tabel 3. Kelompok hewan uji antidiabetes fraksi etil asetat buah lakum air .....	26
Tabel 4. Prosedur pengukuran kadar glukosa darah metode GOD-PAP .....	29
Tabel 5. Uji fitokimia ekstrak etanol dan fraksi etil asetat buah lakum air .....	36
Tabel 6. Hasil pengukuran kadar glukosa darah puasa tikus .....	44
Tabel 7. Nilai AUC <sub>0-15</sub> dan %PKGD kelompok perlakuan .....	50
Tabel 8. Dosis dan %PKGD fraksi etil asetat buah lakum air .....	52
Tabel 9. Derajat kerusakan nekrosis pankreas tikus .....	55



## DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 1. Tumbuhan <i>Ludwigia octovalvis</i> (Jacq.) P.H. Raven (Nabila, 2021)..5	
Gambar 2. Struktur senyawa kimia yang terkandung dalam <i>L. octovalvis</i> .....7	
Gambar 3. Histopatologi pars endokrin dan pars eksokrin (PE) pankreas .....16	
Gambar 4. Histopatologi pankreas tikus perbesaran 400x.....17	
Gambar 5. Struktur kimia akarbosa (Zhang <i>et al.</i> , 2017) .....18	
Gambar 6. Struktur kimia streptozotosin .....19	
Gambar 7. Reaksi pembentukan garam flavilium (Ergina dkk., 2014) .....37	
Gambar 8. Mekanisme reaksi alkaloid dengan wagner (Marliana dkk., 2005) .38	
Gambar 9. Mekanisme reaksi alkaloid dengan dragendorff (Marliana dkk., 2005).....38	
Gambar 10. Mekanisme reaksi FeCl <sub>3</sub> dengan senyawa fenolik dan tanin (Ergina dkk., 2014).....39	
Gambar 11. Reaksi glukosa dengan reagen GOD-PAP (Hendayana, 1994) .....43	
Gambar 12. Perbandingan kadar glukosa darah sebelum dan setelah induksi streptozotosin.....45	
Gambar 13. Grafik hubungan rata-rata kadar glukosa darah tiap kelompok setelah induksi streptozotosin hari ke-0 sampai hari ke-15.....46	
Gambar 14. Grafik regresi linear antara dosis dan % PKGD fraksi etil asetat buah lakum air .....53	
Gambar 15. Histopatologi pankreas tikus kelompok perlakuan perbesaran 400x .....56	

## DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran 1. Skema Kerja Umum Penelitian .....	70
Lampiran 2. Preparasi Ekstrak Etanol dan Fraksi Etil Asetat Buah Lakum .....	71
Lampiran 3. Bagan Uji Aktivitas Antidiabetes Buah Lakum Air.....	72
Lampiran 4. Perhitungan Persiapan Hewan Uji.....	73
Lampiran 5. Perhitungan Dosis Akarbose .....	74
Lampiran 6. Perhitungan dan Pembuatan Sediaan Uji .....	75
Lampiran 7. Hasil Determinasi .....	80
Lampiran 8. Perhitungan Rendemen.....	81
Lampiran 9. Hasil Uji Fitokimia Ekstrak Etanol Buah Lakum Air .....	83
Lampiran 10. Hasil Uji Fitokimia Fraksi Etil Asetat Buah Lakum Air.....	85
Lampiran 11. Sertifikat Hewan Uji.....	87
Lampiran 12. Sertifikat Persetujuan Etik.....	88
Lampiran 13. Data Rata-Rata Berat Badan Tikus Sebelum Induksi, Setelah Induksi, dan Setelah Perlakuan.....	89
Lampiran 14. Perhitungan Nilai $AUC_{0-15}$ .....	90
Lampiran 15. Perhitungan Persentase Penurunan Kadar Glukosa Darah (%PKGD) .....	92
Lampiran 16. Perhitungan Dosis Efektif ( $ED_{50}$ ) Fraksi Etil Asetat Buah Lakum Air.....	94
Lampiran 17. Analisis Statistik Uji Normalitas <i>Shapiro-Wilk</i> .....	95
Lampiran 18. Analisis Statistik <i>T-Test Paired</i> .....	97
Lampiran 19. Analisis Statistik Nilai %PKGD.....	99
Lampiran 20. Dokumentasi Penelitian.....	100
Lampiran 21. COA Streptozotosin .....	102
Lampiran 22. COA Akarbose .....	103

## DAFTAR RINGKASAN

AACE	: <i>american association of clinical endocrinologists</i>
ACE	: <i>american college of endocrinology</i>
ADA	: <i>american diabetes association</i>
ADO	: antidiabetik oral
ANOVA	: <i>analysis of variance</i>
ATP	: adenosin trifosfat
AUC	: <i>area under curve</i>
BB	: berat badan
CE/g	: <i>catechin equivalent/gram</i>
DM	: diabetes melitus
DMG	: diabetes melitus gestasional
DNA	: <i>deoxyribo nucleic acid</i>
EDTA	: <i>ethylenediaminetetracetic acid</i>
ED <sub>50</sub>	: <i>effective dose 50</i>
FDA	: <i>food and drug administration</i>
FeCl <sub>3</sub>	: besi (III) klorida
GAE/g	: <i>gallic acid equivalent/gram</i>
GDP	: glukosa darah puasa
GLUT	: <i>glucose transporters</i>
GOD-PAP	: <i>glucose oxidase phenol-amino-antipyrine</i>
HbA1C	: Hemoglobin A1C
HCl	: asam klorida
H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	: hidrogen peroksida
H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	: asam sulfat
IC <sub>50</sub>	: <i>inhibition concentration</i>
IDDM	: <i>insulin dependent diabetes mellitus</i>
<i>L. octovalvis</i>	: <i>Ludwigia octovalvis</i>
LSD	: <i>least significant differences</i>
NaCl	: <i>natrium klorida</i>
Na CMC	: <i>natrium carboxyl methyl cellulose</i>
NIDDM	: <i>non insulin dependent diabetes mellitus</i>
PKGD	: penurunan kadar glukosa darah
POD	: peroxidase
ROS	: <i>reactive oxygen species</i>
SPSS	: <i>statistical package for the social science</i>
STZ	: streptozotosin
USDA	: <i>united states department of agriculture</i>
VAO	: volume administrasi obat
mg/dL	: miligram per desiliter
mg/kgBB	: milligram per kilo gram berat badan
mg/kgBW	: <i>milligram per kilo gram body weight</i>

# **BAB I**

## **PENDAHULUAN**

### **1.1 Latar Belakang**

Diabetes melitus didefinisikan sebagai keadaan menurunnya kemampuan tubuh dalam metabolisme karbohidrat, lemak, dan protein sebagai akibat dari hiperglikemia kronik yang disebabkan oleh ketidakcukupan sekresi insulin dan aktivitas insulin. Penyakit ini terbagi atas diabetes tipe 1, tipe 2, diabetes gestasional, dan diabetes karena penyakit lainnya. Diabetes tipe 1 umumnya disebabkan oleh autoimun yang berasal dari kerusakan sel  $\beta$  sehingga menyebabkan terjadinya defisiensi insulin. Diabetes tipe 2 diakibatkan oleh penurunan bertahap frekuensi sekresi insulin. Diabetes gestasional umumnya menyerang pasien ibu hamil pada trimester kedua atau ketiga (Wu *et al.*, 2014).

Diabetes tipe 2 menempati 90%-95% dari total kasus diabetes. Pasien diabetes tipe 2 akan mengalami peningkatan kadar gula darah yang disebabkan oleh penurunan kemampuan sel  $\beta$  sehingga tubuh tidak dapat secara efektif menggunakan insulin yang diproduksi (Wu *et al.*, 2014). Kadar gula darah puasa pasien diabetes melitus  $\geq 126$  mg/dL dan kadar gula darah sewaktu serta 2 jam setelah makan  $\geq 200$  mg/dL (Dipiro *et al.*, 2020).

Gula dalam darah berasal dari hidrolisis karbohidrat oleh enzim pencernaan seperti  $\alpha$ -glukosidase. Enzim  $\alpha$ -glukosidase merupakan enzim di membran sel usus yang berfungsi menghidrolisis polisakarida. Enzim  $\alpha$ -glukosidase menghidrolisis karbohidrat menjadi monosakarida untuk kemudian diserap melalui usus halus ke dalam darah (Taslimi *et al.*, 2018). Penghambatan enzim ini dapat memperlambat

pencernaan karbohidrat sehingga menurunkan penyerapan glukosa dalam darah. Penghambatan aktivitas enzim ini telah diteliti sebagai pendekatan terapeutik untuk mengelola kasus diabetes (Ghosh *et al.*, 2014, Yao *et al.*, 2010, Wang *et al.*, 2010).

Inhibitor  $\alpha$ -glukosidase dan  $\alpha$ -amilase sintesis seperti akarbose, telah banyak digunakan untuk penanganan pasien diabetes tipe 2, namun dilaporkan juga menimbulkan efek samping (Feng *et al.*, 2011). Beberapa efek samping yang telah dilaporkan seperti perut kembung dan gangguan sistem pencernaan. Hal ini menyebabkan penurunan kepatuhan pengobatan pada pasien (Kalita *et al.*, 2018).

Penelitian tumbuhan yang dapat menghambat enzim  $\alpha$ -glukosidase telah banyak dilakukan. Ekstrak *L. octovalvis* dilaporkan menghasilkan penghambatan  $\alpha$ -glukosidase yang cukup besar yaitu  $61,3 \pm 1,4$  % pada konsentrasi 0,5 mg/mL (Ramírez *et al.*, 2012). Efek tersebut dapat timbul dari kandungan flavonoid, steroid, dan tanin pada ekstrak *L. octovalvis* (Murugesan *et al.*, 2000). Averett *et al.* (1990) juga melaporkan kandungan flavonoid *L. octovalvis* seperti orientin, isoorientin dan vitexin yang menunjukkan potensi sebagai antidiabetes secara *in silico* (Malik *et al.*, 2019; Puspitasari dkk., 2022). Penelitian secara *in vitro* ekstrak dan fraksi buah *L. octovalvis* menghasilkan nilai IC<sub>50</sub> fraksi etil asetat (3,0 ppm) yang paling kuat (Nabila, 2021).

Berdasarkan uraian di atas fraksi etil asetat buah *L. octovalvis* sangat berpotensi sebagai antidiabetes. Aktivitasnya dalam menghambat enzim  $\alpha$ -glukosidase memerlukan penelitian lebih lanjut mengenai parameter farmakokinetik penurunan kadar glukosa darah, penentuan nilai dosis efektif (ED<sub>50</sub>), serta pengamatan histopatologi pankreas yang dapat membantu

menetapkan penggunaan tumbuhan ini sebagai agen terapi diabetes melitus tipe 2. Metode pengukuran kadar glukosa darah tikus dilakukan menggunakan metode GOD-PAP (*glucose oxidase phenol-amino-antipyrine*). Pengujian secara *in vivo* perlu dilakukan sebagai langkah awal penentuan dosis efektif.

## 1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang yang telah diuraikan maka didapat beberapa rumusan masalah antara lain:

1. Bagaimana pengaruh pemberian fraksi etil asetat buah lakum air (*L. octovalvis*) terhadap penurunan kadar gula darah tikus yang diinduksi streptozotosin?
2. Berapa dosis efektif (ED<sub>50</sub>) fraksi etil asetat buah lakum air (*L. octovalvis*) dalam menurunkan kadar gula darah tikus yang diinduksi streptozotosin?
3. Bagaimana efek pemberian fraksi etil asetat buah lakum air (*L. octovalvis*) terhadap gambaran hisptopatologi pankreas pada tikus yang diinduksi streptozotosin?

## 1.3 Tujuan Penelitian

Penelitian ini bertujuan untuk:

1. Menentukan pengaruh pemberian fraksi etil asetat buah lakum air (*L. octovalvis*) terhadap penurunan kadar gula darah tikus yang diinduksi streptozotosin.
2. Menetapkan dosis efektif (ED<sub>50</sub>) fraksi etil asetat buah lakum air (*L. octovalvis*) dalam menurunkan kadar gula darah tikus yang diinduksi streptozotosin.

3. Menentukan efek pemberian fraksi etil asetat buah lakum air (*L. octovalvis*) terhadap gambaran histopatologi pankreas pada tikus yang diinduksi streptozotosin.

#### **1.4 Manfaat Penelitian**

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi mengenai manfaat buah sebagai pengobatan alternatif bagi masyarakat dalam menurunkan kadar gula darah untuk terapi diabetes melitus tipe 2. Penelitian diharapkan juga dapat menjadi dasar pengembangan penetapan dosis pengobatan menggunakan fraksi etil asetat buah lakum air (*L. octovalvis*).

## DAFTAR PUSTAKA

- Abarca-Vargas, R., Villanueva, R., and Petricevich, V.L. 2016, Effect of extraction conditions on total phenols contents and flavonoids and ctroroxic activity of *Bougainvillea xbuttiana*, *Ethnopharmacology* ,**6(2)**: 97.
- Akbarzadeh, A., Norouzian, D., Mehrabi, M.R., Jamshidi, S.H., Farhangi, A., Verdi, A.A., Mofidian, S.M.A., and Rad, B.L. 2007, Induction of diabetes by streptozotocin in rats, *Indian journal Clin. Biochem.*, **22(2)**: 60-64.
- Akpan, J.O., Wright, P.H., and Dulin, W.E. 1987, A comparison of the effects of streptozotocin, N-methylnitrosourea and alloxan on isolated islets of Langerhans, *Diabetes & Metabolism*, **13(2)**:122-128.
- Al-awar, A., Kupai, K., Veszelka, M., Sz4cs G.R., Attieh, Murlasits, Török, Pósa A., and Varga C. 2016, Review article experimental diabetes mellitus in different animal models, *Journal of Diabetes Research*, **2016(2016)**: 1-12.
- American Diabetes Association. 2014, Diagnosis and classification of diabetes mellitus, *Diabetes Care*, **37(1)**: 81-90.
- American Diabetes Association. 2021, Lifestyle management: Standards of medical care in diabetes, *Diabetes Care*, **42(1)**: 46–60.
- Anggraini, A. 2020, Manfaat antioksidan daun salam terhadap kadar glukosa darah dan penurunan apoptosis neurpn di hippocampus otak tikus yang mengalami diabetes, *Jurnal medika hutama*, **2(1)**: 349-345.
- Aung, D. L. W., and Chaw. D. K. E. 2019, Study on morphology, anatomy, preliminary phytochemical test, nutritional values and antimicrobial activities of leaves of *Ludwigia octovalvis* (Jacq.) Raven, *Dagon University Commemoration of 25 th anniversary Silver Jubilee Research Journal*, **9(2)**: 321-327.
- Averett J. E., Zardini E. M., and Hoch P. C. 1990, Flavonoid systematics of ten sections of *Ludwigia* (*Onagraceae*), *Biochemical Systematics and Ecology*, **18(7-8)**: 529-532.
- Balcombe, J.P., Barnard, N.D., and Saundusky, C. 2004, *Laboratory routines cause animal stress*, Contemp top lab anim, Sci, Washington, USA.
- Busineni, J.G., Dwarakanath, V., and Swamy, C.B.K. 2015, Streptozotocin-A diabetogenic agent in animal models, *IJJPR*, **3(1)**: 253-269.
- Chang C.I., Kuo C. C., Chang J.Y., and Kuo Y.H. 2004, Three new oleanane-type triterpenes from *Ludwigia octovalvis* with cytotoxic activity against two human cancer cell lines, *Journal of Natural Products*, **67(1)**: 91-93.
- Dimmit, S., Stampher, H., Martin, J.H. 2017, When less is more – Efficacy with less toxicity at the ED<sub>50</sub>, *J. Clin. Pharmacol*, **83(7)**: 1365-1368.



- DiPiro, J.T., Yee, G.C., Posey, L.M., Haines, S.T., Nolin, T.D., Ellingrod, V. 2020, *Pharmacotherapy: A pathophysiologic approach*, Mc Graw Hills, New York, USA.
- Ditjen POM. 1995, *Parameter standar umum ekstrak tumbuhan obat*, Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta, Indonesia.
- Do, Q.D., Angkawijaya, A.E., Tran-Nguyen, P.L., Huynh, L.H., Soetaredjo, F.E., Ismadji, A., and Ju, Y. 2014, Effect of extraction solvent on total phenol content, total flavonoid content, and antioxidant activity of *Limnophila aromatica*, *J.Food drig Anal.*, (22)3: 296-302.
- Ergina, Nuryanti, S., dan Pursitasari, I.D. 2014, Uji kualitatif senyawa metabolit sekunder pada daun palado yang diekstraksi dengan pelarut air dan etanol, *J. Akad. Kim.*, 3(3): 165-172.
- Fatmawati, Susilawati, Oswari, L.D., Fadiya, dan Nadya. 2021, Uji aktivitas penghambatan enzim  $\alpha$ -glukosidase ekstrak air dan ekstrak etanol kayu kuning (*Arcangelisia flava*), *Jurnal kedokteran dan kesehatan*, 8(1): 53-62.
- Feng J., Yang X.W., Wang R.F. 2011, Bio-assay guided isolation and identification of  $\alpha$ -glucosidase inhibitors from the leaves of *Aquilaria sinensis*, *Phytochemistry*, 72(2-3): 242-247.
- Ghosh, S., More, P., Derle, A., Patil, A.B., and Markad, P. 2014, Diosgenin from *Dioscorea bulbifera*: Novel hit for the treatment of type II diabetes Mellitus with inhibitory activity against  $\alpha$ -amylase and  $\alpha$ -glucosidase, *Plos one*, 9(9) :1-9.
- Handajani, F. 2021, *Metode pemilihan dan pembuatan hewan model beberapa penyakit pada penelitian eksperimental*, Zifatama Jawara, Sidoarjo, Indonesia.
- Hanifa, N.I., Wirasisya, D.G., Muliani, A.E., Utami, S.B., dan Sunarwidhi, A.L. 2021, Phytchemical screening of decoction and ethanolic extract of *Amomum dealbatum* Roxb. Leaves, *Jurnal biologi tropis*, 21(2) :510-518.
- Harborne, J.B. 2006, *Phytochemical methods* edisi ke-2, Institut Teknologi Bandung Press, Bandung, Indonesia.
- Hendayana, S. 1994, *Kimia analitik instrumen*, IKIP Semarang Press, Semarang, Indonesia.
- Herlina, Amriani, A., Solihah, I., Damayanti, P., dan Rais, S.W. 2019, Effectiveness of ethanolic extract ketepeng cina leaves (*Senna alata* L.) as antidiabetic activity test in male *wistar* rats induced by alloxan, *Journal of physics*, 1282(2019): 1-8.
- Hermawati, C.M., Sitiswi, A.J., dan Jannah, S.N. 2020, Studi histologi pankreas tikus putih (*Rattus novergicus*) setelah pemberian cuka dari kulit nanas (*Ananas comosus* L. Merr.), *J. Pro-life*, 7(1): 61-70.

- Husna, F., Suyatna, F.D., Arozal W., dan Purwaningsih, E.H. 2019, Model hewan coba pada penelitian diabetes, *Pharm. pScie. and res (PSR)*, **6(3)**: 131-141.
- Islam, M.S., and Loots, D.T. 2009, Experimental rodent models of type 2 diabetes: A review, *Methods and findings in exp. and clin. pharm.* **31(4)**: 249-261.
- Jeremy D.S., Richard R.A., Debra C.D., William J. Jusko<sup>3</sup>, and Ioannis P.A. 2011, Assessment of pharmacologic area under the curve when baselines are variable, *Pharmaceutical Research*, **28(5)**: 1081-1089.
- Jones, W.P., and Kinghorn, A.D. 2006, *Extraction of plant secondary metabolites 2<sup>nd</sup> edition*, Humana press Inv., Totowa, New Jearsey.
- Kalita, D., Holm, D.G., LaBarbera, D.V., Petrash, J.M., Sastry. 2018, Inhibition of  $\alpha$ -glucosidase,  $\alpha$ -amylase, and aldose reductase by potato polyphenolic compounds, *PLoS ONE*, **13(1)**: 1-21.
- Kartika, N., Rachmawati, B., dan Johan, A. 2016, Pengaruh pemberian Zn terhadap kadar glukosa darah dan kadar superoksida dismutase pada tikus *wistar* yang diinduksi streptozotosin, *Jurnal Kesehatan*, **1(1)**: 61-70
- Krinke, G.J. 2000, *The handbook of experimental animas the laboratory rat*, Academy Press, New York, USA.
- Kristanto, H. and Christofer. 2015, Prarencana pabrik Na-CMC berbahan baku kulit singkong kapasitas Na-CMC 5.921 ton per tahun, *Tesis*, Universitas katolik widya mandala, Surabaya.
- Kumar, S. and Pandey, A.K. 2013, Review article chemistry and biological activities of flavonoids: An overview, *Sci. World. Journal*, **2013(2013)**: 1–16.
- Lahamendu, B., Bodhi, W., dan Siampa, P. 2019, Uji efek analgesik ekstrak etanol rimpang jahe putih (*Zingiber officinale Rosc.var.Amarum*) pada tikus putih jantan galur *wistar* (*Rattus novergicus*), *Pharmacn*, **8(4)**: 928-935.
- Leba, M.A.U. 2017, *Ekstraksi dan real kromatografi*, Deepublisher, Jakarta, Indonesia.
- Lenzen, S. 2008, The mechanism of alloxan and streptozotocin induced diabetes, *Journal Diabetologia*, **51(2)**: 216-226.
- Magitasari, H.D, dkk. 2019, Gambaran histopatologi pankreas tikus putih (*Rattus norvegicus*) hiperglikemia setelah pemberian biskuit ikan patin (*Pangasius hypophthalmus*), *Prosiding Seminar Nasional Lingkungan Lahan Basah*, **4(1)**: 211-216.
- Malik, A., Jamil, U., Butt, T.T., Waquar, S., Gan, S.H., Shafique, H., and Jafar, T.H. 2019, In silico and in vitro studies of lupeol and iso-orientin as potential antidiabetic agents in a rat model, *Drug, design, development and therapy*, **2019(13)** : 1501-1513.

- Malole, M.B.M. dan Pramono, C.S.U. 1989, *Penggunaan hewan-hewan percobaan di laboratorium*, Departemen Pendidikan dan Kebudayaan Direktorat Jenderal Pendidikan, Institut Pertanian Bogor, Bogor.
- Marchetti, P., Suleiman, M., Luca, C.D., Baronti, W., and Bosi, E. 2020, A direct look at the dysfunction and pathology of the cells in human type 2 diabetes, *Elsevier*, **103**: 83-93.
- 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.
- Maukar, G.S., Yudistira, A., Mansauda, K.L.R. 2022, Uji aktivitas antioksidan ekstrak etanol spons (*Theonella swinhoei*) dikoleksi dari pulau Manado Tua, *Pharmacon*, **11(3)**: 1517-1522.
- Mendes, T.C., Ratti, G., Shirabayashi, B., Geronimo, E., Germano, M., Lovato, E.C.W., Acco, A., and Aparecida, F. 2020, Induction of diabetes in *wistar* rats: is the streptozotocin in model feasible at any age?, *Brazilian journal of development*, **6(6)**:40153-40164.
- Monisia, F.T. 2019, Aktivitas antidiabetes ekstrak dan fraksi buah karamunting terhadap tikus putih jantan galus *wistar* terinduksi streptozotosin, *Skripsi*, Farmasi, Universitas Sriwijaya.
- Morales, D., Ramirez, G., Herrera-Arellano, A., Tortoriello, J., Zavala, M., and Zamilpa, A. 2018, Identification of digestive enzyme inhibitors from *Ludwigia octovalvis* (Jacq.) P.H.Raven, *Hindawi*, **2018(2018)**:1-10.
- Murugesan T., Ghosh L., Mukherjee K., Das J., Pal M., Saha B. P. 2000, Evaluation of antidiarrhoeal profile of *Jussiaea suffruticosa* Linn. extract in rats, *Phytotherapy Research*, **14(5)**: 381-383.
- Muwarni, S., Ali, M. dan Muliarta, K. 2006, Diet aterogenik pada tikus putih (*Rattus norvegicus* strain *Wistar*) sebagai model hewan aterosklerosis, *Jurnal Kedokteran Brawijaya*, **22(1)** :6-12.
- Mwakalukwa, R., Amen, Y., Nagata, M., and Shimizu, K. 2020, Postprandial hyperglycemia lowering effect of the isolated compounds from olive mill wastes- An inhibitory activity and kinetics studies on  $\alpha$ -glucosidase and  $\alpha$ -amylase enzymes, *American chemical society*, **5(32)**: 20070-20079.
- Myers, P. and Armitage, D. 2004, *Rattus norvegicus*, Animal diversity web, diakses tanggal 21 April 2022, <[http://animaldiversity.org/accounts/Rattus\\_norvegicus/classification/#Rattus\\_norvegicus](http://animaldiversity.org/accounts/Rattus_norvegicus/classification/#Rattus_norvegicus)>.
- Nabila. 2021, Isolasi senyawa fenolik dari fraksi etil asetat buah tumbuhan *Ludwigia octovalvis* dan uji penghambatan enzim  $\alpha$ -glucosidase, *Skripsi*, Kimia, Universitas Sriwijaya.

- Ndraha, S. 2014, Diabetes melitus tipe 2 dan tatalaksana terkini, *Medicinus*, **27(2)**: 9-16.
- Nubatonis, D.C., Ndaong, N.A., Selan, Y.N. 2016, Pengaruh pemberian ekstrak etanol daun sambiloto (*Andrographis paniculate* Nees) terhadap histopatologi pankreas mencit (*Mus musculus*) diabetes melitus (DM) tipe 1, *Jurnal Kajian Veteriner*, **3(1)**: 31-40.
- Nuralifah, Fitrawan, L.O.M., Parawansah, Trisetya, M. 2022, Histopatologi organ pankreas tikus DM tipe 2 yang diberi ekstrak etanol daun gedi merah (*Abelmoscus Manihot L.*), *Journal syifa sciences and clinical research*, **4(1)** : 141-151.
- Nurjannah, U., Turmudi, E., dan Saputra, H.E. 2016, Pertumbuhan *Ludwigia octovalvis* (Jacq) P.H Revans pada berbagai konsentrasi dan waktu aplikasi alelokimia kulit buah jengkol, *Jurnal Hortikultura Indonesia*, **7(3)**: 204-210.
- Nurmawati, T. 2017, Studi respon fisiologis dan kadar gula darah pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) yang terpapar *streptozotocin* (STZ), *Jurnal Ners dan Kebidanan*, **4(3)**: 244-247.
- Poedijadi, A. dan Supriyanti, F.M.T. 2012, *Dasar-dasar biokimia*, Universitas Indonesia, Jakarta, Indonesia.
- Price, S.A. and Wilson, L.M. 2006, *Patofisiologi: Konsep klinis proses-proses penyakit, edisi ke-6*, EGC, Jakarta, Indonesia.
- Pujangga, I.W., Nainggolan, D., dan Thadeus M.S. 2019, Effects of leadtree seed (*Leucaena leucocephala*) extract in inhibiting the increase of postprandial blood glucose level in alloxan-induced diabetic rats, *J. Gizi pangan*, **14(3)**: 157-164.
- Puspitasari, Y, E., hardoko, Sulistiyati, T, D. 2022, Identifikasi senyawa fitokimia dari daun mangrove *Sonneratia alba* dan analisis in silico sebagai antidiabetes, *jurnal perikanan dan kelautan*, **27(2)** : 241-248.
- Ramirez, G., Zavala, M., Perez, J., Zamilpa, A. 2012, In vitro screening of medical plants used in Mexico as antidiabetics with glucosidase and lipase inhibitory activities, *Hindawi*, **2012(1)**: 1-6.
- Rath, J., and Mandal, S. 2015, Phytochemical and antioxidant activities of ethnomedical plants used by fisher folks of Chilika lagoon for indigenous phytotherapy, *Journal pharmacognosy and phytochemistry*, **3(5)**: 55-65.
- Riadini, R.K., Sidharta, B.B.R., dan Pranata, F.S. 2015, Uji aktivitas antioksidan daun sambung nyawa (*Gynura procumbens* (Lour.) Merr.) berdasarkan perbedaan metode ekstraksi dan umur panen, *Ind J Pharm*, **1(1)**: 1-16.
- Robinson, T. 1995, *Kandungan senyawa organik tumbuhan tinggi*, ITB Press, Bandung, Indonesia.

- Sadewa, A.H., Wasityastuti,W., dan Dewanto,V.C. 2021, *Sistem gastrointestinal, hepatobilier, pankreas*. Gadjah Mada University Press, Yogyakarta, Indonesia.
- Saputra, N.T., Suartha, I.N., dan Dharmayudha, A.A.G.O. 2018, Agen diabetagonik streptozotocin untuk membuat tikus putih jantan diabetes mellitus, *Buletin Veteriner Udayana*, **10(2)**: 116-121.
- Sarker, S.D., Goksu, S. Latif, Z., and Gray, A.I. 2006, *Natural product isolation*, 2<sup>nd</sup> edition, Human press, USA.
- Setiadi, E., Peniati, E., dan Susanti, B. 2020, Pengaruh kestrak kulit lidah buaya terhadap kadar gula darah dan gambaran histopatologi pankreas tikus yang diinduksi aloksan, *Life science*, **9(2)**: 171-185.
- Setiawan, M. 2021, *Sistem endokrin dan diabetes melitus*, UMM press, Malang, Indonesia.
- Sharma, A., Fish, B.L., Moulder, J.E., Medhora, M., Baker. J.E., and Mader, M. 2014, Safety blood sample volume and quality of retroorbital bleeding technique in rats using lateral approach, *Lab Animal*, **43(2)**: 63-66.
- Sings, C.C., Hasmida, M.N., Siti, H., Sarajul, F.M., Akil, A., Waseem, A,W., Mohd, M., and Abdullah, A. 2020, A glimpse into the extraction methods of active compounds from plants, *Critical Reviews in Analytical Chemistry*, **52(4)**: 667-696.
- Solfaine, R., Muniroh, L., dan Mubarakah, W.W. 2019, Efek ekstrak daun Tithonia diversifolia terhadap penurunan konsentrasi adiponectin pada tikus diabetik yang diinduksi oleh streptozotocin, *Jurnal sains veteriner*, **37(2)**: 143-150.
- Srinivasan, K., Viswanad, B., Asrat, L., Kaul, C.L., and Ramarao, P. 2005, Combination of high fat diet fed and low dose streptozotocin treated rat: A model for type 2 diabetes and pharmacological screening, *Pharmacol Research*, **52(4)**: 313-320.
- Sudarmadji, S. 1997, *Prosedur analisa untuk bahan makanan dan pertanian*, Liberty, Yogyakarta, Indonesia.
- Suherman S. K. 2007, *Farmakologi dan terapi edisi ke-5*, *Gaya Baru*, Jakarta, Indonesia.
- Sumarlin, L.O., Sukandar, D., dan Pratiwi, L. 2019, Aktivitas penghambatan  $\alpha$ -glucosidase campuran ekstrak daun namnam (*Cynometra cauliflora L.*) dan madu kaliandra, *Jurnal Ilmu Kimia & Terapan*, **6(2)** : 87-94.
- Supomo, Sa'adah, H., Syamsul, E.S., Kintoko, Witasari, H.,A. dan Noorcahyati. 2021, *Khasiat tumbuhan akar kuning berbasis bukti*, Nas media Pustaka, Makasar, Indonesia.
- Tandi, J., Rizky, M., Mariani, R., dan Alan, F. 2017, Uji efek ekstrak etanol daun sukun (*Artocarpus altilis*) terhadap penurunan kadar glukosa darah,

- kolesterol total dan gambaran histopatologi pankreas tikus putih jantan hiperkolesterolemia-diabetes, *Jurnal Sains dan Kesehatan*, **1(8)**: 384-396.
- Taslimi, P., Aslan, H. E., Demir, Y., Oztaskin, N., Maras, A., Gulcin, I., Beydemir. 2018, Diarylmethanon, bromophenol, and diarylmethane compounds: discovery of potent aldose reductase,  $\alpha$ -amylase and  $\alpha$ -glycosidase inhibitors as new therapeutic approach in diabetes and functional hyperglycemia, *Int. J. Biol. Macromol*, **119(1)**: 857-863.
- Wang, H., Du, Y.D., Song, H. 2010,  $\alpha$ -Glucosidase and  $\alpha$ -amylase inhibitory activities of guava leaves, *Food Chem*, **123(1)**: 6-13.
- Watanabe, J., Kawabata, J., Kurihara, H., Niki, R. 1997, Isolation and identification of  $\alpha$ -Glucosidase inhibitors from tochu-cha (*Eucommia ulmoides*), *Biosci., Biotechnol., Biochem*, **61(1)**: 177-178.
- Wells, B.G., DiPiro, J.T., Schwinghammer, T.L., and DiPiro C.V. 2015, *Pharmacotherapy handbook ninth edition*, Mc. Graw Hills, New York.
- Wilson, G.L. 1998, Mechanism of nitroroure induced beta cell damage, activation of poly syntase and cellular distribution, *Diabetes*, **37(2)** :213-216.
- Wu, Y., Ding, Y., Tanaka, Y., Zhang, W. 2014, Risk factor contributing to type 2 diabetes and recent advances in the treatment and prevention, *Int. J. Med. Sci*, **11(11)**: 1185-1200.
- Yakob, H.K., Uyub, M.A., and Sulaiman, S.F. 2012, Toxicological evaluation of 80% methanol extract of *Ludwigia octovalvis* (Jacq.) P.H. Raven leaves (*Onagraceae*) in BALB/c mice, *J. Ethnopharmacol*, **142(3)**: 663-668.
- Yao, Y., Sang, W., Zhou, M., Ren, G. 2010, Antioxidant and  $\alpha$ -glucosidase inhibitory activity of colored grains in China, *J. Agric. Food Chem*, **58(2)**: 770-774.
- Zhang, X., Gregg, E.W., and Williamson, D.F. 2010, A1C level and future risk of diabetes: a systematic review, *Diabetes Care*, **33(7)** :1665-1673.
- Zhang, B., Xing, Y., Wen, C., Xiao-xia, Sun, W., Xiu, Z. Dong, Y. 2017, Pentacyclic triterpenes as  $\alpha$ -glucosidase and  $\alpha$ -amylase inhibitors: structure activity relationship and the synergism with acarbose. *Bioorganic and medicinal chemistry letters*, **27(22)** :5065-507