

**UJI AKTIVITAS FRAKSI DAUN SEMBUKAN (*Paederia foetida* L.)
TERHADAP TES TOLERANSI GLUKOSA ORAL (TTGO) PADA KONDISI
TIKUS DIABETES MELITUS TIPE II DAN HIPERLIPIDEMIA**

Skripsi

Untuk melengkapi syarat-syarat guna memperoleh gelar Sarjana Farmasi

**Disusun Oleh:
Nasya Rafghidza
1604015118**






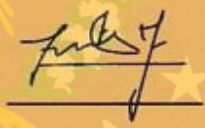


**PROGRAM STUDI FARMASI
FAKULTAS FARMASI DAN SAINS
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH PROF. DR. HAMKA
JAKARTA
2020**

Skripsi dengan Judul

**UJI AKTIVITAS FRAKSI DAUN SEMBUKAN (*Paederia foetida* L.)
TERHADAP TES TOLERANSI GLUKOSA ORAL (TTGO) PADA KONDISI
TIKUS DIABETES MELITUS TIPE II DAN HIPERLIPIDEMIA**

Telah disusun dan dipertahankan di hadapan penguji oleh:

NASYA RAFGHIDZA, NIM 1604015118

| | Tanda Tangan | Tanggal |
|---|--|-------------------|
| <u>Ketua</u> Wakil Dekan I Drs. apt. Inding Gusmayadi, M.Si. |  | <u>14/6/21</u> |
| <u>Penguji I</u> apt. Numlil Khaira Rusdi, M.Si. |  | <u>01-12-2020</u> |
| <u>Penguji II</u> Dr. apt. Rini Prastiwi, M.Si. |  | <u>27-11-2020</u> |
| <u>Pembimbing I</u> apt. Tuti Wiyati, M.Sc. |  | <u>01-12-2020</u> |
| <u>Pembimbing II</u> Ni Putu Ermi Hikmawanti, M.Farm. |  | <u>09-12-2020</u> |
| Mengetahui: Ketua Program Studi apt. Kori Yati, M.Farm. |  | <u>12/12.2020</u> |

Dinyatakan lulus pada tanggal: **9 November 2020**

ABSTRAK

UJI AKTIVITAS FRAKSI DAUN SEMBUKAN (*Paederia foetida* L.) TERHADAP TES TOLERANSI GLUKOSA ORAL (TTGO) PADA KONDISI TIKUS DIABETES MELITUS TIPE II DAN HIPERLIPIDEMIA

Nasya Rafghidza
1604015118

Daun sembuk (*Paederia foetida* L.) secara empiris digunakan sebagai terapi antihiperglukemia dan antihiperlipidemia. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui aktivitas fraksi daun sembuk terhadap tes toleransi glukosa oral pada kondisi tikus diabetes melitus tipe II dan hiperlipidemia. Penelitian ini menggunakan tikus *Sprague dawley* sebanyak 30 ekor yang dikelompokkan menjadi 6 kelompok perlakuan terdiri dari kelompok kontrol normal (diberi pakan standar), dan kontrol negatif (diberi Na CMC 0,5%), kontrol positif (diberi Metformin HCl 51,37 mg/kgBB), fraksi *n*-heksana (336,0433 mg/kgBB), fraksi etil asetat (336,0433 mg/kgBB), dan fraksi air (336,0433 mg/kgBB). Seluruh kelompok kecuali kontrol normal diberi pakan hiperlipid dan induksi streptozotocin 30 mg/kgBB kemudian diberikan perlakuan selama 22 hari. Pengambilan darah dilakukan pada menit ke 0 (diberi beban glukosa 2 g/kgBB), 30, 60, 90, dan 120 menit diukur menggunakan alat glukometer *Easy Touch® GCU*. Data dianalisis statistik menggunakan ANOVA satu arah dan dilanjutkan dengan uji Tukey. Hasil penelitian uji TTGO menunjukkan bahwa fraksi air daun sembuk dapat menurunkan kadar gula darah dengan nilai AUC_{0-120} sebesar 22.648,8 mg.menit/dL pada hari ke-36 dan 22.578,0 mg.menit/dL pada hari ke-44 dengan tikus yang diinduksi streptozotocin. Fraksi air daun sembuk memberikan efek sebanding dengan metformin (kontrol positif ($p > 0,05$)).

Kata kunci: *Paederia foetida* L., Tes Toleransi Glukosa Oral (TTGO), *Streptozotocin*.

KATA PENGANTAR

Bismillahirrahmanirrahim

Alhamdulillah, penulis memanjatkan puji dan syukur kehadirat Allah SWT karena berkat rahmat dan hidayah-Nya penulis dapat menyelesaikan penelitian dan penulisan skripsi, dengan judul:

UJI AKTIVITAS FRAKSI DAUN SEMBUKAN (*Paederia foetida* L.) TERHADAP TES TOLERANSI GLUKOSA ORAL PADA KONDISI TIKUS DIABETES MELITUS TIPE II DAN HIPERLIPIDEMIA

Penulisan skripsi ini dimaksudkan untuk memenuhi tugas akhir sebagai salah satu syarat untuk mencapai gelar Sarjana Farmasi (S.Farm.) pada Program Studi Farmasi FFS UHAMKA, Jakarta.

Pada kesempatan yang baik ini penulis ingin menyampaikan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. Bapak Dr. apt. Hadi Sunaryo, M.Si., selaku Dekan Fakultas Farmasi dan Sains UHAMKA, Jakarta
2. Bapak Drs. apt. Inding Gusmayadi, M.Si., selaku Wakil Dekan I Fakultas Farmasi dan Sains UHAMKA
3. Ibu Dra. Sri Nevi Gantini, M.Si., selaku Wakil Dekan II FFS UHAMKA
4. Ibu apt. Ari Widayanti, M.Farm., selaku Wakil Dekan III FFS UHAMKA
5. Bapak Anang Rohwiyono, M.Ag., selaku Wakil Dekan IV FFS UHAMKA
6. Ibu apt. Kori Yati, M.Farm., selaku Ketua Program Studi Farmasi FFS UHAMKA
7. Ibu apt. Tuti Wiyati, M.Sc., selaku Pembimbing I dan Ibu Ni Putu Ermi Hikmawanti, M.Farm., selaku Pembimbing II yang telah banyak membantu dan mengarahkan saya sehingga skripsi ini dapat diselesaikan.
8. Ibu apt. Nining, M.Si., selaku Pembimbing Akademik yang memberikan bimbingan dan nasihat, serta para dosen yang telah memberikan ilmu dan masukan-masukan yang berguna selama kuliah dan selama penulisan skripsi ini.

9. Kedua orang tua saya Ibunda Atikah Yulia dan Ayahanda Ahmad Ismaidi yang tidak henti-hentinya memberikan dukungan moril, materil dan selalu mendoakan disepanjang waktu sehingga penulis dapat menyelesaikan penulisan skripsi ini, serta kakak saya Nizma Falilah dan Endra Dwi Saputra yang selalu membantu dan menemani penulis setiap mengerjakan skripsi sehingga penulis bisa menyelesaikan penulisan skripsi ini.
10. Pimpinan serta staff Lazismu UHAMKA dan Lazismu FFS UHAMKA yang sudah memberikan dukungan moril, materil, dan mendoakan selalu sehingga penulis dapat menyelesaikan penulisan skripsi ini.
11. Semua pihak yang tidak dapat disebutkan satu persatu yang telah membantu dalam proses penulisan skripsi ini.

Penulis menyadari bahwa dalam penulisan skripsi ini masih memiliki banyak kekurangan karena keterbatasan ilmu dan kemampuan penulis. Untuk itu kritik dan saran dari pembaca sangat penulis harapkan. Penulis berharap skripsi ini dapat berguna bagi penulis khususnya, umumnya bagi semua pihak yang memerlukan.

Jakarta, September 2020

Penulis

DAFTAR ISI

| | Hlm |
|--|------|
| HALAMAN JUDUL | i |
| HALAMAN PENGESAHAN | ii |
| ABSTRAK | iii |
| KATA PENGANTAR | iv |
| DAFTAR ISI | vi |
| DATAR TABEL | viii |
| DAFTAR LAMPIRAN | ix |
| BAB I PENDAHULUAN | 1 |
| A. Latar Belakang | 1 |
| B. Permasalahan Penelitian | 3 |
| C. Tujuan Penelitian | 3 |
| D. Manfaat Penelitian | 3 |
| BAB II TINJAUAN PUSTAKA | 4 |
| A. Landasan Teori | 4 |
| 1. Deskripsi Tanaman Sembukan (<i>Paederia foetida</i> L.) | 4 |
| 2. Simplisia | 5 |
| 3. Ekstraksi | 5 |
| 4. Fraksinasi | 6 |
| 5. Senyawa Flavonoid | 6 |
| 6. Diabetes Melitus | 7 |
| 7. Tes Toleransi Glukosa Oral | 8 |
| 8. Hiperlipidemia | 8 |
| 9. Hubungan Hiperglikemia dan Hiperlipidemia | 9 |
| 10. Streptozotocin | 10 |
| 11. Metformin HCl | 10 |
| 12. Pakan Tinggi Lemak | 11 |
| 13. Tikus Putih (<i>Rattus norvegicus</i>) Galur <i>Sprague Dawley</i> | 11 |
| B. Kerangka Berfikir | 11 |
| C. Hipotesis | 12 |
| BAB III METODOLOGI PENELITIAN | 13 |
| A. Tempat dan Jadwal Penelitian | 13 |
| 1. Tempat Penelitian | 13 |
| 2. Waktu Penelitian | 13 |
| B. Metode Penelitian | 13 |
| 1. Alat Penelitian | 13 |
| 2. Bahan Penelitian | 13 |
| 3. Hewan Uji | 13 |
| C. Prosedur Penelitian | 14 |
| 1. Determinasi Tanaman | 14 |
| 2. Pembuatan Simplisia dan Serbuk Simplisia | 14 |
| 3. Pembuatan Ekstrak Etanol 70% Daun Sembukan | 14 |

| | | |
|-----|---|----|
| 4. | Pembuatan Fraksinasi Daun Sembukan | 14 |
| 5. | Pemeriksaan Karakteristik Ekstrak Daun Sembukan | 15 |
| 6. | Pemeriksaan Karakteristik Fraksi Daun Sembukan | 16 |
| 7. | Penapisan Fitokimia Ekstrak dan Fraksi Daun Sembukan | 17 |
| 8. | Penentuan Kadar Flavonoid Total | 18 |
| 9. | Rancangan Penelitian | 20 |
| 10. | Persiapan Hewan Uji | 20 |
| 11. | Penetapan Dosis | 21 |
| 12. | Pembuatan Sediaan Uji dan Pembeding | 22 |
| 13. | Perlakuan terhadap Hewan Uji | 23 |
| 14. | Pengujian Aktivitas | 24 |
| | D. Analisis Data | 24 |
| | BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN | 25 |
| | A. Hasil dan Pembahasan Penelitian | 25 |
| 1. | Hasil Determinasi Tanaman | 25 |
| 2. | Hasil Pengolahan Simplisia Daun Sembukan | 25 |
| 3. | Hasil Ekstraksi Daun Sembukan | 26 |
| 4. | Hasil Fraksinasi dari Ekstrak Daun Sembukan | 27 |
| 5. | Hasil Pemeriksaan Karakteristik Ekstrak dan Fraksi | 28 |
| 6. | Hasil Uji Penapisan Fitokimia Ekstrak dan Fraksi | 30 |
| 7. | Hasil Uji Kadar Flavonoid Total | 33 |
| 8. | Hasil Uji Aktivitas Fraksi Daun Sembukan terhadap Tes Toleransi Glukosa Oral (TTGO) | 35 |
| | BAB V SIMPULAN DAN SARAN | 42 |
| | A. Simpulan | 42 |
| | B. Saran | 42 |
| | DAFTAR PUSTAKA | 43 |
| | LAMPIRAN | 48 |

DAFTAR TABEL

| | Hlm |
|---|-----|
| Tabel 1. Perlakuan Hewan Uji Pada Penelitian | 23 |
| Tabel 2. Hasil Pengolahan Simplisia Daun Sembukan | 25 |
| Tabel 3. Hasil Fraksinasi dari Daun Sembukan | 27 |
| Tabel 4. Hasil Pemeriksaan Organoleptik Daun Sembukan | 28 |
| Tabel 5. Hasil Susut Pengerinan Ekstrak dan Fraksi | 29 |
| Tabel 6. Hasil Penapisan Fitokimia Ekstrak dan Fraksi | 31 |
| Tabel 7. Hasil Absorbansi Kurva Kalibrasi Kuersetin | 33 |
| Tabel 8. Rata-Rata Kadar Gula Darah Setelah Perlakuan | 38 |
| Tabel 9. Rata-Rata Kadar Gula Darah Menit 0-120 Hari ke 36 | 39 |
| Tabel 10. Rata-Rata Kadar Gula Darah Menit 0-120 Hari ke 44 | 39 |
| Tabel 11. Rata-Rata Nilai AUC 0-120 | 39 |
| Tabel 12. Konsentrasi Larutan Kuersetin | 76 |
| Tabel 13. Hasil Absorbansi Kurva Kalibrasi Kuersetin | 77 |



DAFTAR LAMPIRAN

| | Hlm |
|---|-----|
| Lampiran 1. Skema Prosedur Penelitian | 48 |
| Lampiran 2. Skema Pembuatan Ekstrak Daun Sembukan | 49 |
| Lampiran 3. Skema Pembuatan Fraksi dari Ekstrak Etanol Daun Sembukan | 50 |
| Lampiran 4. Skema Perlakuan Hewan Uji | 51 |
| Lampiran 5. Surat Hasil Determinasi Tanaman Daun Sembukan | 52 |
| Lampiran 6. Surat Keterangan Kode Etik Penelitian | 53 |
| Lampiran 7. Surat Keterangan Tikus Putih | 54 |
| Lampiran 8. Sertifikat Streptozotocin | 55 |
| Lampiran 9. Sertifikat Metformin | 56 |
| Lampiran 10. Sertifikat Kuersetin | 57 |
| Lampiran 11. Konversi Dosis | 58 |
| Lampiran 12. Perhitungan Persen Rendemen dan Susut Pengeringan | 59 |
| Lampiran 13. Hasil Penapisan Fitokimia Ekstrak Daun Sembukan | 65 |
| Lampiran 14. Hasil Penapisan Fitokimia Fraksi <i>n</i> -heksana Daun Sembukan | 67 |
| Lampiran 15. Hasil Penapisan Fitokimia Fraksi Etil Asetat Daun Sembukan | 69 |
| Lampiran 16. Hasil Penapisan Fitokimia Fraksi Air Daun Sembukan | 71 |
| Lampiran 17. Grafik Penetapan Panjang Gelombang Maksimum Kuersetin | 73 |
| Lampiran 18. <i>Operatng Time</i> Kuersetin | 74 |
| Lampiran 19. Kurva Baku Standar Kuersetin | 75 |
| Lampiran 20. Penetapan Kadar Flavonoid Total Fraksi | 76 |
| Lampiran 21. Perhitungan Pembuatan Sediaan dan Volume Pemberian Sediaan | 84 |
| Lampiran 22. Skema Pengambilan Darah | 87 |
| Lampiran 23. Skema Pengukuran Kadar Tes Toleransi Glukosa Oral (TTGO) | 88 |
| Lampiran 24. Hasil Kadar Gula Darah Hari Ke-36 | 89 |
| Lampiran 25. Hasil Analisis Statistik Kadar Gula Darah Hari Ke-36 | 90 |
| Lampiran 26. Rerata Kadar Tes Toleransi Glukosa Oral (TTGO) Hari Ke-36 | 94 |
| Lampiran 27. Hasil Analisis Statistik Kadar TTGO Hari Ke-36 | 95 |
| Lampiran 28. Hasil Kadar Gula Darah Hari Ke-44 | 99 |
| Lampiran 29. Hasil Analisis Statistik Kadar Gula Darah Hari Ke-44 | 100 |
| Lampiran 30. Rerata Kadar Tes Toleransi Glukosa Oral (TTGO) Hari Ke-44 | 104 |
| Lampiran 31. Hasil Analisis Statistik Kadar TTGO Hari Ke-44 | 105 |
| Lampiran 32. Hasil Kadar Kolesterol Total | 109 |
| Lampiran 33. Hasil Kadar LDL | 110 |
| Lampiran 34. Dokumentasi Penelitian | 111 |

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Diabetes melitus (DM) adalah sekelompok gangguan metabolik yang ditandai oleh hiperglikemia dan kelainan metabolisme dari karbohidrat, lemak, dan protein (Dipiro *et al.* 2015). Diabetes melitus didefinisikan suatu sindroma klinik yang ditandai oleh poliuri, polidipsi dan polifagi, disertai dengan peningkatan kadar glukosa darah atau hiperglikemia, bila DM tidak segera diatasi maka akan terjadi gangguan metabolisme lemak dan protein, dan resiko timbulnya gangguan mikrovaskular atau makrovaskular meningkat (Ganiswara 2016). DM terdiri dari dua tipe, yaitu DM tipe 1 tergantung insulin (*Insulin Dependent Diabetes Melitus*) merupakan DM yang umumnya didapat sejak masa kanak-kanak dengan kerusakan sel beta pankreas akibat faktor autoimun, genetik atau idiopatik dan DM tipe 2 tidak tergantung insulin (*Non-Insulin Dependent Diabetes Melitus*) merupakan DM yang umumnya didapat setelah dewasa akibat resistensi insulin terkait perubahan gaya hidup (Depkes RI 2012).

Menurut data Riset Kesehatan Dasar prevalensi diabetes melitus di Indonesia naik sebesar 1,6 % dari 6,9 % menjadi 8,5% (Kemenkes RI 2018). Berdasarkan studi global *International Diabetes Federation* (IDF), Diabetes Melitus saat ini mempengaruhi 425 juta orang dewasa. Pada tahun 2045 total yang ditetapkan mencapai 629 juta. Jika tidak ditangani dengan cepat maka diperkirakan penyakit Diabetes Melitus akan terus meningkat, semua jenis diabetes dapat mengakibatkan komplikasi yang mempengaruhi kondisi penderita tersebut hingga memerlukan perawatan medis dan mengakibatkan kematian dini (IDF 2018).

Pada penderita diabetes melitus yang disertai dengan gangguan metabolisme lemak dapat menyebabkan peningkatan kadar asam lemak bebas dalam darah. Kadar asam lemak bebas dalam darah didapatkan dari jalur endogen yaitu dengan mekanisme lipolisis, serta dari jalur eksogen yaitu dengan pemberian pakan tinggi lemak. Asam lemak dibawa ke hati untuk diubah menjadi trigliserida dan kolesterol

sehingga terjadi peningkatan trigliserida plasma, peningkatan kadar LDL dan penurunan kadar HDL kolesterol, kondisi tersebut disebut dengan hiperlipidemia. Peningkatan kadar asam lemak bebas dalam darah juga dapat mengurangi sensitivitas jaringan terhadap insulin yang mengakibatkan kondisi hiperglikemia (Ganiswara 2016). Penyebab utama hiperlipidemia adalah obesitas, asupan alkohol yang berlebihan, DM, hipotiroidisme, dan sindrom nefrotik (Price dan Wilson 2005).

Metode pengukuran kadar glukosa darah yang digunakan adalah uji toleransi glukosa oral. Uji toleransi glukosa oral dilakukan untuk mengetahui adanya kelainan dalam metabolisme glukosa dengan pengukuran kadar glukosa serum setelah suatu pemberian beban glukosa dan untuk melihat sensitivitas insulin terhadap adanya glukosa yang masuk ke dalam tubuh. Uji toleransi glukosa oral digunakan untuk mendiagnosis pradiabetes dan diabetes (Price dan Wilson 2005).

Pengobatan tradisional merupakan salah satu alternatif pengobatan yang umumnya tidak menimbulkan efek samping potensial serta interaksi obat dalam penggunaan jangka panjang seperti yang sering terjadi pada pengobatan kimiawi (Latief 2012). Salah satu tanaman yang dapat digunakan sebagai pengobatan tradisional untuk menurunkan kadar glukosa darah adalah daun sembukan. Daun sembukan (*Paederia foetida* L.) merupakan salah satu tanaman yang telah dimanfaatkan masyarakat dalam pengobatan tradisional. Senyawa yang terkandung dalam daun sembukan adalah alkaloid, flavonoid, tanin, saponin, triterpenoid, dan polifenol dimana senyawa tersebut dapat menurunkan kadar glukosa darah (Mangela 2019).

Menurut Kumar *et al.* (2014) menunjukkan bahwa ekstrak metanol daun sembukan dengan dosis 500 mg/kgBB dapat menurunkan glukosa darah sebesar 69,12% dan dapat menurunkan kadar kolesterol sebesar 32,82%, serta kadar LDL sebesar 26,82 %. Uji aktivitas pada penelitian ini dilanjutkan pada tahap fraksinasi, hal ini dilakukan agar dapat memisahkan kandungan senyawa yang lebih dominan dibandingkan ekstrak pada penelitian sebelumnya. Fraksi uji yang diambil adalah fraksi *n*-heksana, fraksi etil asetat, dan fraksi air daun sembukan terhadap tikus putih. Berdasarkan latar belakang tersebut perlu dilakukan penelitian mengenai aktivitas

fraksi daun sembukan terhadap penurunan kadar glukosa darah dengan parameter tes toleransi glukosa oral pada tikus putih kondisi diabetes melitus tipe 2 dan hiperlipidemia.

B. Permasalahan Penelitian

Fraksinasi dilakukan berdasarkan perbedaan pelarut yang memiliki tingkat kepolarannya yaitu fraksi *n*-heksana (nonpolar), fraksi etil asetat (semi polar), dan fraksi air (polar). Perbedaan kandungan senyawa kimia pada tiap fraksi yang diperoleh dapat mempengaruhi aktivitas farmakologinya. Sembukan mengandung senyawa kimia yaitu alkaloid, flavonoid, tanin, terpenoid, dan polifenol yang telah terbukti dapat menurunkan kadar glukosa darah. Pengukuran penurunan kadar glukosa darah menggunakan metode tes toleransi glukosa oral dilakukan setiap setengah jam selama 2 jam setelah pemberian beban glukosa pada kondisi tikus diabetes melitus tipe 2 dan hiperlipidemia yang belum dilakukan. Dengan demikian dapat dirumuskan masalahnya yaitu apakah fraksi *n*-heksana, fraksi etil asetat, dan fraksi air mempunyai aktivitas penurunan tes toleransi glukosa oral (TTGO) pada kondisi tikus diabetes melitus tipe 2 dan hiperlipidemia?

C. Tujuan Penelitian

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh pemberian fraksi *n*-heksana, fraksi etil asetat, fraksi air daun sembukan mempunyai aktivitas terhadap penurunan tes toleransi glukosa oral (TTGO) pada kondisi tikus diabetes melitus tipe 2 dan hiperlipidemia.

D. Manfaat Penelitian

Hasil penelitian ini diharapkan dapat digunakan sebagai bahan baku obat tradisional, sebagai acuan peneliti lain dalam melakukan penelitian dan memberikan ilmu pengetahuan tentang fraksi aktif daun sembukan terhadap penurunan tes toleransi glukosa oral (TTGO) pada kondisi tikus diabetes melitus tipe 2 dan hiperlipidemia.

DAFTAR PUSTAKA

- Akbarzardeh, A., Norouzian, D., Mehrabi, MR., Jamshidi, S., Farhangi, A., Verdi, A.A., Mofidian, SMA., and Rad, BL. 2007. Introduction of Diabetes by Streptozotocin in Rats. *Indian Journal of Clinical Biochemistry* 22:2;60-64.
- American Diabetes Association (ADA). 2015. Standards of Medical Care in Diabetes. *The Journal of Clinical and Applied Research and Education*. 41(1).
- Ashari Eka P.H. 2017. Rendemen Ekstrak Etanol 70% Daun Sembukan (*Paederia foetida* L.) dengan Metode Pengeringan Sinar Matahari, Kering Angin, dan Oven. Akademik Farmasi Samarinda.
- Azizah, D.N. dan Faramayuda, F., 2014. Penetapan Kadar Flavonoid Metode AlCl₃ Pada Ekstrak Metanol Kulit Buah Kakao (*Theobroma cacao* L.). *Kartika Jurnal Ilmiah Farmasi*. 2(2).
- BPOM RI. 2012. *Pedoman Teknologi Formulasi Sediaan Berbasis Ekstrak Volume I*. Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia. Jakarta. Hlm. 12.
- Chang C. Yang M, Wen Hand Chern J. 2002. Estimation of Total Flavonoid Content in Propolis by Two Complementary Colorimetric Methods, *J. Food Drug Anal.*
- Depatemen Kesehatan RI. 2000. *Buku Panduan Teknologi Ekstrak*. Jakarta: Direktorat Jendral Pengawasan Obat dan Makanan; Hlm. 39.
- Depatemen Kesehatan RI. 2008. *Farmakope Herbal Indonesia Edisi I*. Jakarta. Hlm xxvi, 169-171.
- Dineshkumar, Analva M, Manjunatha M. 2010. Antidiabetic and Hypolipidemic Effects of Mahanimbine (Carbazole Alkaloid) from *Murraya koeningii* leaves. *International Journal of Phytomedicine*. Hlm. 22-30.
- DiPiro, J. T., Wells, B. G., Schwinghammer, T. L., DiPiro, C. V. 2015. *Pharmacotherapy Handbook. Ninth Edition*. Mcgraw-Hill Education Companies, Inggris. Hlm. 161.
- El-Moaty, H.I.A. 2010. "Essential Oil and Iridoid Glycoside of *Nepeta Septemcrenata* Erenb". *Journal of Natural Products*, 3,104
- Federer W. 1963. *Experimental Design Theory and Application*. Oxford: Oxford and Lbh Publish Hinc. Hlm. 60.
- Fox JG, Anderson L, Loew F, Quimby F. 2002. *Laboratory Animal Medicine*. 2nd Edition. Academic Press. California. Hlm. 173

- Fransisca, Kalangi GF, Saptasari DC, dan Hendra P. 2018. Efek Pemberian Akar Pasak Bambu terhadap Kadar Glukosa Darah pada Mencit Terbebani Glukosa. *Jurnal farmasi sains dan komunitas*. 15(1). Hlm. 1-6
- Gandjar IG, Rohman A. 2007. *Kimia Farmasi Analisis*. Yogyakarta: Pustaka Pelajar.
- Ganiswara S. 2016. *Farmakologi dan Terapi*. Edisi 6. Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia. Jakarta. Hlm. 495
- Guo X-X, Wang Y, Wang K, Ji PB, Zhou F. 2018. *Stability Of A Type 2 Diabetes Rat Model Induced By High-Fat Diet Feeding With Low-Dose Streptozotocine Injection*. Dalam: *Journal Of Zhejiang University Science B (Biomedicine & Biotechnology)*. 19(7). Hlm. 559-569.
- Gustandy M, Soegihardjo C.J. 2013. Uji Aktivitas Antioksidan Menggunakan Radikal 1,1-Difenil-2-Pikrilhidrazil dan Penetapan Kandungan Fenolik Total Fraksi Etil Asetat Ekstrak Etanol Buah Anggur Bali (*Vitis vinifera* L.). Dalam: *Jurnal Farmasi Sains dan Komunitas*. Fakultas Farmasi Universitas Sanata Dharma, Yogyakarta. 10(2):109-120.
- Hanani, Endang. 2015. *Analisis Fitokimia*. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC. Hlm. 11-13
- Hanani, Endang. 2016. *Analisis Fitokimia*. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC.
- Harborne JB. 1987. *Metode Fitokimia: Penuntun Cara Modern Menganalisis Tumbuhan*, Terjemahan: Padmawinata dan Soediro. ITB. Bandung. Hlm. 72-73, 111-112, 134-135, 155, 240-241
- Hardman JG, Limbird LE. 2012. *Goodman & Gilman Dasar Farmakologi Terapi*. Edisi 10 Volume 2 dan 4, Terjemahan: Tim Alih Bahasa Sekolah Farmasi ITB. EGC. Jakarta. Hlm. 944, 1656-1659
- International Diabetes Federation (IDF). 2018. *IDF Diabetes Atlas*. 9th Edition. Brussels.
- Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ. 2013. *Farmakologi Dasar dan Klinik*. Edisi 12 Volume 2, Terjemahan: Brahm UP. EGC. Jakarta. Hlm. 664, 697-701, 837-838
- Kementrian Kesehatan Republik Indonesia (Kemenkes RI). 2018. *Hasil Utama Riskesdas 2018*. Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Kementerian Kesehatan RI. Jakarta. Hlm. 58
- Kumar, D.S., Tony, D.E., Kumar. a P., Kumar, K. A., Rao, D.B.S., & Nadendla, R. 2014. *Paederia foetida* Linn. Leaf extract: an antihyperlipidemic, antihyperglycaemic and antioxidant activity. *International Research Journal of Pharmaceutical and Applied Sciences*

- Kumoro, AF. 2015. Teknologi Ekstraksi Senyawa Bahan Aktif dari Tanaman Obat. *Plantaxia*. Yogyakarta. Hlm. 43-44.
- Kurniawati D, Sutrisna EM, dan Wahyuni AS. 2012. Uji Penurunan Kadar Glukosa Darah oleh Ekstrak Etanol 70% Daun Buncis (*Phaseolus vulgaris* L.) pada Kelinci Jantan yang dibebani Glukosa. *Biomedika*. 4 (1). Hlm 1-8
- Latief A. 2012. *Obat Tradisional*. Buku Kedokteran EGC. Jakarta. Hlm. 1-5
- Luo D. 2011. *Pankreatic Disease. Macmurray Gastroenterology*. Institute of Digestive Disease. The Chinese University of Hongkong
- Mangela PG, Dewi NP, Masyita AA. 2019. Uji Efek Daun Majapahit Terhadap Penurunan Glukosa Darah Tikus Putih Yang Diinduksi Streptozocin. Dalam: *Farmakologi Jurnal Farmasi*. Vol.16. No. 1
- Mycek MJ, Harvey RA, Champe CC. 2001. *Farmakologi Ulasan Bergambar*. Terjemahan: Azwar Agoes. Widya Medika. Jakarta. Hlm. 259
- NIE, Xu-qiang et al. 2016. Rutaecarpine Ameliorates Hyperlipidemia And Hyperglycemia In Fat-Fed, Streptozotocin-Treated Rats Via Regulating The IRS-1/PI3K/Akt and AMPK/ACC2 Signaling Pathways. Dalam: *Acta Pharmacologica Sinica*. Hlm. 483-496.
- Ningsih, D. R., Zufahair, Kartika D. 2016. Identifikasi Senyawa Metabolit Sekunder serta Uji Aktivitas Ekstrak Daun Sirsak Sebagai Antibakteri. *Jurnal Molekul*. Volume 11 No. 1. Hlm. 101-111.
- Novrial D. 2007. Kerusakan Sel β Pankreas Akibat Induksi Streptozotocin: Tinjauan Patologi Eksperimental, Universitas Jendral Soedirman. Dalam: *Jurnal Mandala of Health*. Hlm. 48
- PERKENI. 2011. *Konsensus Pengelolaan dan Pencegahan Diabetes Mellitus Tipe 2 di Indonesia*. PB PERKENI. Jakarta. Hlm. 1, 12
- Prameswari OM, Widjanarko SB. 2014. Uji Efek Ekstrak Air Daun Pandan Wangi terhadap Penurunan Kadar Glukosa Darah dan Histopatologi Tikus Diabetes Mellitus. Dalam: *Jurnal Pangan dan Agroindustri*. Vol. 2 No. 2. Hlm. 16-27
- Price AS, Wilson LM. 2005. *Patofisiologi: Konsep Klinis Proses-Proses Penyakit*. Edisi 6 Volume 1 dan 2, Terjemahan: Brahm UP, Huriawati H, Pita W, Dewi AM. EGC. Jakarta. Hlm. 580, 1261-1262, 1270-1271
- Priyanto. 2008. *Farmakologi Dasar untuk Mahasiswa Keperawatan dan Farmasi*. Leskonfi. Depok. Hlm. 154-155
- Priyanto, 2009. *Farmakologi dan Terminologi Medis*. Leskonfi. Depok. Hlm. 208 - 209

- Priyatno D. 2010. *SPSS untuk Analisa Kolerasi, Regresi, dan Multivariate*. Penerbit Gava Media. Yogyakarta. Hlm. 73-76
- Rani A, Mahmud R, Amran N, Asmawi MZ, Mohamed N, Perumal S. 2019. *In vivo hypoglycemic investigation, antihyperglycemic and antihyperlipidemic potentials of Pereskia bleo Kunth. in normal and streptozotocin-induced diabetic rats*. Dalam: *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*. Hlm. 74-78.
- Reagen Shaw S, Nihal M, Ahmad N. 2007. *Dose Translation from Animal to Human Studies Revisited*. The FASEB Journal. 22: 659-661
- Rowe, R., Sheskey, P.J. 2009. *Handbook of Pharmaceutical Excipient Edisi IV*. London: Publisher-Science and Practice Royal Pharmaceutical Society of Great Britain
- Sandhar and Herleen K. 2011. *A Review of Phytochemistry and Pharmacology of Flavonoid*. *International Pharmaceutical Sciencial*. Hlm. 1-25.
- Saputra NT, Suartha N dan Dharmayudha Oka AAG. 2018. *Agon Diabetagonik Streptozotocin untuk Membuat Tikus Putih Jantan Diabetes Melitus*. Dalam : *Jurnal Veteriner Udayana, Universitas Udaya Denpasar Bali*. Hlm. 116-121
- Sari FR, Hendarto H, Muqorrobin A, Rosyidi CAH, Amelia E, Hermansyah, Respati L, Maulida N. 2015. *Insulin Leaves (Smallanthus sonchifolius) Dry Extract Improves Blood Glucose and Lipid Profile in Aloxan-Induced Rat*. Dalam: *Asian Jr. of Microbiol. Biotech. Env. Sc.* Vol. 17 No. 2. Hlm. 405-40.
- Setyorini, Kurniatri, Adelina A. 2016. *Karakterisasi Mutu Ekstrak Daun Sirsak (Annona muricata L.) dari Tiga Tempat Tumbuh*. Dalam: *Jurnal Buletin Penelitian Kesehatan*, Volume 44 No 4. Hlm. 284-285.
- Sherwood, L. 2001. *Fisiologi Manusia : Dari Sel ke Sistem*. Edisi 2. Alih bahasa : Brahn U, editor : Beatricia IS. Jakarta : Penerbit Buku Kedokteran EGC.
- Shin JW, Seol AC, Son CG. 2010. *Interpretation of Animal Dose and Human Equivalent Dose for Drug Development*. *The Journal of Korean Oriental Medicine* 31 (3): 1-7.
- Soeltisjio SA, Novida H, Rudijanto A, Soewondo P, Suastika K, Manaf A, Sanusi H, Lindarto D, Shahab A, Parmono B Langi YA, Purnamasari D, Zufry H. 2015. *Pengelolaan dan Pencegahan Diabetes Mellitus Tipe 2 di Indonesia*. PB PERKENI. Jakarta. Hlm. 28
- Solikin. 2007. *Potensi Jenis-jenis Herba Liar di Kebun Raya Purwodadi sebagai Obat*
- Sunaryo H, Kumardo, dan Trinianingsih W. 2012. *Uji Aktivitas Antidiabetes Senyawa Aktif dari Fraksi Kloroform Herba Ciplukan (Physalis angulata L.). Terhadap Penurunan Kadar Glukosa Darah dan Perbaikan Sel Langerhans*

- Pada Mencit Diabetik Diet Tinggi Kolesterol. *Media Farmasi*. 11(1). Hlm. 62-72.
- Tandra H. 2007. *Segala Sesuatu yang Harus Anda Ketahui Tentang Diabetes*. Gramedia Pustaka Umum. Jakarta. Hlm. 133
- Tjay TH, Rahardja K. 2015. *Obat-obat Penting (Khasiat, Penggunaan dan Efek Samping) Edisi 7*. PT Elex Media Komputindo Kelompok Gramedia. Jakarta. Hlm. 760-761
- Tiwari P, Kumar B, Kaur M, Kaur G, Kaur H. 2011. Phytochemical Screening and Extraction: A Review. Dalam: *Internationale Pharmaceutica Scientia*. Vol. 1 No. 1. Hlm. 98-106
- Vikas Kumar, Yadav Pankaj Kumar S, Udaya Pratap Singh, Hans raj Bhat, Md. Kamaruz Zaman. 2009. Pharmacogostical and Phytochemical study on the leaves of *Paederia Foetida* linn. Departement pf pharmaceutical sciences, Diburgarh University. India
- Wardani E, Sunaryo H, Sopiani ZM, Fatahillah M. 2015. Aktivitas Antihipertrigliseridemia dan Antihiperqlikemik Ekstrak Daun Kelor Pada Tikus Hipertrigliserida Diabetes. *Media Farmasi*. Vol 12(2):202
- Widuri SA. 2013. Potensi Beberapa Jenis Tumbuhan Berkhasiat Antidiabetes oleh Etnis Kalimantan sebagai Sumber Metabolit Sekunder untuk Pengembangan Obat Modern. *Artikel*. Balai Penelitian Teknologi Konservasi Sumber Daya Alam Balikpapan. Hlm. 3.
- Wulandari. 2016. Uji Efektivitas Antihiperqlikemia Kombinasi Jus Pare (*Momordica charantia* L.) dan Jus Tomat (*Solanum lycopersicum* L.) pada Tikus Wistar Jantan dengan Metode Toleransi Glukosa. *Original Article*. Universitas Tanjungpura. Hlm.151-152.
- Yadav Monu, Sharma N, Garg A, Monika, Jindal DK, Sharma K, Rani S, Ghimire K, Khare N. 2017. *Herbal Drugs and Phytoconstituents Useful For the Management Of Diabetes*. Dalam: *International Journal of Green Pharmacy*