

AKTIVITAS EKSTRAK DAUN CEM-CEM (*Spondias pinnata*, L.f Kurz) SEBAGAI ANTIDIABETES PADA TIKUS WISTAR YANG DIINDUKSI STREPTOZOTOCIN DAN IDENTIFIKASI SENYAWA AKTIFNYA

Ni Komang Ariati, I Gusti Ayu Made Dwi Adhi Suastuti, I Wayan Suarsa*, Oka Ratnayani, Amelia Adella Putri

Program Studi Kimia, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Udayana, Kabupaten Badung, Bali, Indonesia
wayansuarsa@unud.ac.id

ABSTRAK: Diabetes melitus (DM) merupakan gangguan metabolik yang ditandai dengan hiperglikemia. Hiperglikemia sendiri merupakan suatu keadaan dimana terjadi peningkatan kadar glukosa darah puasa penderita di atas 110 mg/dL serta glukosa darah 2 jam pp (post prandial) di atas 140 mg/dL. Penelitian ini bertujuan mengevaluasi aktivitas (*Spondias pinnata* L.f. Kurz) pada tikus Wistar yang diinduksi streptozotocin dan mengidentifikasi senyawa aktif menggunakan LC-MS/MS. Rancangan penelitian yang digunakan adalah *randomized post-test only* kontrol group design, yang dilakukan pada tikus. Sebanyak 24 ekor tikus dibagi menjadi enam kelompok masing-masing kelompok ada 4 ekor tikus. Kontrol normal hanya diberi pakan standar, kontrol negatif yang diberi pakan standar dan streptozotocin, P1 diberikan streptozotocin + ekstrak pada dosis 100 mg/KgBB, P2 diberikan streptozotocin + ekstrak pada dosis 150 mg/KgBB, P3 diberikan streptozotocin + ekstrak pada dosis 200 mg/KgBB, dan kelompok kontrol positif diberikan streptozotocin + glibenclamide 1,35 mg/KgBB. Pengukuran kadar glukosa dilakukan sebelum dan setelah perlakuan menggunakan glucometer. Hasil menunjukkan bahwa perlakuan ekstrak 100 mg/kgBB menurunkan kadar glukosa darah tertinggi dengan rata-rata sebesar $77\% \pm 4,9$. Berdasarkan analisis data LC-MS/MS ekstrak kental etanol diduga mengandung senyawa rhamnetin.

Kata kunci: Ekstrak daun cem-cem; antidiabetes; tikus wistar; rhamnetin

ABSTRACT: Diabetes mellitus (DM) is a metabolic disorder characterized by hyperglycemia. Hyperglycemia is a condition in which fasting blood glucose levels exceed 110 mg/dL and 2-hour postprandial blood glucose levels exceed 140 mg/dL. This study aimed to evaluate the activity of *Spondias pinnata* L.f. Kurz leaf extract in streptozotocin-induced Wistar rats and to identify the active compounds using LC-MS/MS. The research design used was a randomized post-test only control group design conducted in rats. A total of 24 rats were divided into six groups, with four rats in each group. The normal control group received standard feed only. The negative control group received standard feed and streptozotocin. Group P1 received streptozotocin + extract at a dose of 100 mg/kg body weight (BW). Group P2 received streptozotocin + extract at a dose of 150 mg/kg BW. Group P3 received streptozotocin + extract at a dose of 200 mg/kg BW. The positive control group received streptozotocin + glibenclamide at a dose of 1.35 mg/kg BW. Blood glucose levels were measured before and after treatment using a glucometer. The results showed that the 100 mg/kg BW extract treatment produced the highest reduction in blood glucose levels, with an average decrease of $77\% \pm 4.9$. Based on LC-MS/MS data analysis, the concentrated ethanol extract was suspected to contain the compound rhamnetin.

Keywords: cem-cem leaf extract; antidiabetic; Wistar rats; rhamnetin.

1. PENDAHULUAN

Sebagian besar masyarakat telah mengalami perubahan gaya hidup sebagai akibat dari kemajuan zaman saat ini, yang dipengaruhi oleh modernisasi dan urbanisasi. Pola makan dan gaya hidup modern sangat mempengaruhi kesehatan masyarakat. Faktor penyebabnya termasuk kelebihan gizi, seperti mengonsumsi makanan berlemak dan makanan siap saji, kurangnya aktivitas fisik, serta stres. Mengakibatkan kegemukan dan menyebabkan penyakit degeneratif, salah satunya diabetes mellitus [1]. Suatu kelompok penyakit metabolik yang ditandai dengan hiperglikemia adalah penyakit Diabetes melitus (DM). Hiperglikemia sendiri merupakan suatu keadaan dimana terjadi peningkatan kadar glukosa darah puasa penderita di atas 110 mg/dL serta glukosa darah 2 jam pp (*post prandial*) di atas 140 mg/dL.

Peningkatan kadar glukosa darah tubuh adalah tanda penyakit kronis yang dikenal sebagai diabetes melitus, yang dapat menyerang semua golongan usia. Menurut Kemenkes RI (2019) pada golongan usia 20-79 tahun diperkirakan sedikitnya terdapat 463 juta orang menderita diabetes melitus dengan prevalensi sebesar 9,3% di seluruh dunia [2]. Sementara itu, berdasarkan jenis kelamin diperkirakan pada perempuan terdapat 9% penderita diabetes dan pada laki-laki terdapat 9,65% penderita diabetes. Sedangkan, berdasarkan usia pravelensi diabetes akan meningkat pada usia 65-79 tahun menjadi 19,9% atau 111,2 juta dan diperkirakan akan terus meningkat hingga pada tahun 2030 sebanyak 578 juta dan 700 juta pada tahun 2045 [3].

Saat ini, obat-obatan kimia sering sekali digunakan untuk pengobatan DM. Pengobatan kimia diketahui memiliki efek samping yang berbahaya, seperti masalah pencernaan, sakit kepala, gejala hematologi dan sebagainya. Oleh karena itu, pengobatan DM perlu alternative menggunakan bahan alami, seperti dengan ekstrak daun cem-cem. Mekanisme

antidiabetes pada herbal diantaranya menghambat alpha amylase, alpha glukosidase, memperbaiki kerusakan pankreas, liver dan ginjal [4]. Tanaman cem-cem (*Spondias pinnata* L.f Kurz) merupakan tanaman yang sering digunakan oleh masyarakat Bali sebagai tanaman obat tradisional. Daun cem-cem memiliki berbagai manfaat kesehatan yang efektif dalam mengobati disentri, luka bakar, sakit kulit, bisul, batuk, dan sebagai antioksidan dalam tubuh. Penelitian yang dilakukan Adresya *et al.* menyatakan ekstrak daun cem-cem mengandung alkaloid, flavonoid, saponin, tanin, fenolat, dan triterpenoid/steroid [5]. Flavonoid dan tanin merupakan metabolit sekunder yang memiliki aktivitas antidiabetes dengan kemampuannya sebagai antioksidan [6]. Flavonoid dapat meningkatkan sensitivitas insulin dengan kemampuannya dalam menghambat kerusakan sel β pankreas dari reaksi peroksidasi berantai yang disebabkan oleh *Reactive Oxygen Species*. Flavonoid membantu merangsang sekresi insulin dan mampu meregenerasi sel β pankreas [7]. Jika dilihat dari mekanisme tannin dalam menurunkan kadar gula darah, dapat dikatakan bahwa tannin mempunyai potensi sebagai senyawa utama untuk pengembangan obat diabetes. Tanin mampu meningkatkan transfor glukosa dengan mengaktifasi insulin-mediated signaling pathway.

Berdasarkan latar belakang di atas dan mengingat kandungan senyawa flavonoid, saponin, tanin yang terkandung dalam daun cem-cem serta kemampuan flavonoid dalam menangkal radikal bebas dalam mengobati diabetes. Maka mendorong untuk dilakukannya penelitian tentang aktivitas ekstrak daun cem-cem terhadap penurunan kadar gula darah tikus wistar yang di induksi streptozotocin dan identifikasi senyawa aktifnya.

2. PERCOBAAN

2.1 Bahan dan Peralatan

Bahan yang digunakan adalah daun cem-cem, etanol 96%, FeCl₃, serbuk Mg, HCl pekat, HCl 1%, pereaksi Mayer, asam asetat anhidrat, asam sulfat pekat p.a, kloroform p.a, Streptozotocin, natrium karboksimetil selulosa (CMC-Na), glibenclamide, tikus Wistar jantan, pakan standar, dan akuades

Alat yang digunakan adalah LC-MS/MS, Spektrofotometri UV-Vis, Glukometer POCT, spatula, blender, toples kaca, peralatan gelas, corong, rotary vacuum evaporator, neraca analitik, Mikro pipet 100 µL, waterbath, alat sentrifugasi, test tube (tabung sentrifugasi), spuit, tabung EDTA, kertas saring, aluminium foil, pipet tetes, penangas air, alat sonde, kandang tikus, sarung tangan dan masker.

2.2 Metode

Ekstraksi daun cem-cem

Daun Cem-cem (*Spondias pinnata* L.f Kurz) segar sebanyak 3 kg dibersihkan, lalu dipotong-potong tipis, dan dikeringkan pada suhu kamar dalam ruangan terbuka sampai kadar air $\pm 10\%$, kemudian digiling dalam labu blender sampai kehalusan 100 mesh. Ekstraksi dilakukan menggunakan metode maserasi dengan menggunakan pelarut etanol 96%. Sebanyak 500 gram serbuk kering daun cem-cem dimaserasi dengan etanol sampai semua serbuk terendam dalam pelarut selama ± 24 jam. Selanjutnya filtrat disaring dengan kertas saring sedangkan ampasnya dimaserasi kembali dengan etanol sampai senyawa yang terdapat di dalamnya terekstrak habis. Filtrat yang diperoleh dikumpulkan dan diuapkan pada tekanan rendah dan suhu 40°C dengan *rotary vacuum evaporator* hingga diperoleh ekstrak kental etanol (ekstrak kasar).

Skrining fitokimia [8]

a. Identifikasi flavonoid

Ekstrak daun cem-cem dimasukkan ke tabung reaksi. Untuk pengujian flavonoid ditambahkan serbuk Mg dan HCl pekat jika positif mengandung flavonoid akan berwarna merah atau jingga.

b. Identifikasi saponin

Ekstrak daun cem-cem ditambahkan dengan aquades dan dimasukkan kedalam tabung reaksi. Ekstrak daun dikocok kuat selama 30 detik kemudian ditambahkan HCl pekat dan kocok kembali. Amati kestabilan busa, jika stabil maka positif saponin.

c. Identifikasi tanin

Ekstrak daun cem-cem diambil 2 mL, dimasukkan dalam tabung reaksi, ditambah 2-3 tetes larutan FeCl₃ 1%. Apabila larutan menghasilkan warna hijau kehitaman atau biru tua, maka ekstrak tersebut mengandung tanin.

Penelitian terhadap tikus

Penelitian diawali dengan pemilihan tikus wistar jantan berwarna putih dengan berat 150 g sampai dengan 200 g. Semua tikus yang telah dipilih diadaptasikan dengan makanan standar selama satu bulan. Setelah adaptasi dua minggu dilakukan random alokasi dari tikus tersebut menjadi 6 kelompok masing-masing 4 ekor. Kontrol normal hanya diberikan makanan standar 40 mg/kg BB setiap hari yang dibagi 2 dosis yaitu pagi $\frac{1}{2}$ dosis dan sore $\frac{1}{2}$ dosis. Tikus juga diberikan air minum (air kran yang telah dipanaskan) *ad libitum*. Kontrol negatif diberikan makanan standar dengan diberikan Streptozotocin, kontrol positif diberikan streptozotocin + glibenclamide 1,35 mg/KgBB. Kelompok P1, diberikan streptozotocin + ekstrak pada dosis 100 mg/KgBB, P2 diberikan streptozotocin + ekstrak pada dosis 150 mg/KgBB, P3 diberikan streptozotocin + ekstrak pada dosis 200 mg/KgBB. Setelah 14 hari perlakuan, dilakukan pemeriksaan post-test dengan mengambil darah dari vena lateralis. Darah yang dikumpulkan didiamkan selama 30 menit pada suhu kamar, kemudian dilakukan sentrifuge pada 1000 rpm selama 20 menit. plasma dipisahkan dan dimasukkan ke dalam botol lalu ditutup. Sampel kemudian disimpan pada suhu 4°C, pemeriksaan laboratorium terhadap kadar glukosa darah dilakukan paling lambat 24 jam kemudian.

Tabel 1 Hasil uji fitokimia ekstrak etanol serbuk daun cem-cem

No.	Uji Fitokimia	Pereaksi	Pengamatan	Hasil	Kesimpulan
1	Flavonoid	Serbuk Mg dan HCl	Merah-Jingga	Kuning kemerahan	+
2	Saponin	Aquadest – HCl 2N	Terdapat busa yang konstan	Busa tidak menghilang	+
3	Tanin	FeCl ₃	Berwarna Hitam	Hitam	+

Keterangan: (+): Positif mengandung senyawa

Hasil data uji fitokimia pada Tabel 1 menunjukkan bahwa ekstrak etanol serbuk daun cem-cem mengandung golongan senyawa flavonoid, saponin dan tanin.

Identifikasi senyawa dengan LC-MS/MS

Identifikasi senyawa menggunakan *Liquid Chromatography-Mass Spectrometry* (LC-MS), dengan fase gerak aquabides dan asetonitril, kolom C18 (reversed-phase), suhu kolom 30°C- 40°C. Sebanyak 0,5 g ekstrak dilarutkan dalam 50 mL metanol p.a. Larutan disaring menggunakan filter syringe 0,22 mikron, dimasukkan ke dalam vial 2 mL, dan diinjeksikan ke sistem LC-MS.

3. HASIL DAN PEMBAHASAN

Ekstraksi

Ekstraksi serbuk daun cem-cem (*Spondias pinnata* L.f Kurz) dilakukan dengan metode maserasi menggunakan pelarut etanol 96%. Tujuan Maserasi yaitu untuk mengambil metabolit sekunder yang terkandung dalam sampel dengan menggunakan pelarut organik pada temperatur ruangan. Etanol merupakan pelarut organik yang mempunyai keefektifan dalam mengekstrak senyawa-senyawa metabolit sekunder karena sifatnya yang mampu menarik senyawa polar, semipolar maupun yang non polar [9]. Hal ini disebabkan karena etanol memiliki gugus OH- yang bersifat polar dan CH₃ yang bersifat non polar. Hasil maserasi dan evaporasi dari enam liter filtrat serbuk cem-cem diperoleh ekstrak kental sebanyak 35 gram.

Uji Fitokimia

Uji fitokimia merupakan langkah awal yang dapat membantu memberikan gambaran tentang golongan senyawa yang terkandung di dalam ekstrak etanol serbuk daun cem-cem. Hasil data uji fitokimia pada Tabel 1.

Aktivitas Penurunan Kadar Glukosa Darah Ekstrak Etanol Serbuk Daun Cem-cem

Hasil penelitian pada ekstrak etanol serbuk daun cem-cem, diperoleh kadar glukosa darah pada tikus seperti pada Tabel 2 – Tabel 4. Persentase rata-rata penurunan kadar glukosa darah tikus pada data Tabel 4 menunjukkan bahwa terjadi peningkatan pada perlakuan kelompok P1 dan terjadi penurunan pada perlakuan kelompok P2 dan P3, walaupun pada perlakuan kelompok P2 masih lebih baik dari kontrol positif. Peningkatan kadar glukosa darah pada perlakuan kelompok P1 disebabkan kandungan metabolit sekunder pada ekstrak etanol serbuk daun cem-cem yang mengandung golongan senyawa flavonoid, saponin dan tanin. Flavonoid dan tanin memiliki aktivitas penurunan glukosa darah dengan cara menghambat kerja α -glukosidase sehingga penyerapan glukosa dan laju peningkatan gula pada system pencernaan masih tidak terlalu tinggi. Flavonoid bersifat protektif terhadap kerusakan sel β sebagai penghasil insulin dan mengembalikan sensitivitas reseptor insulin pada sel dan meningkatkan sensitivitas insulin. Senyawa flavonoid

Tabel 2 Kadar glukosa darah (mg/dL) pada tikus setelah diinduksi streptozotocin

No	K.Normal	K.Negatif	K.Positif	P1	P2	P3
1	114	229	168	600	600	241
2	145	600	281	600	600	600
3	120	600	207	600	160	600
4	129	156	600	579	600	600

Tabel 3 Kadar glukosa darah (mg/dL) pada tikus setelah perlakuan ekstrak

No	K.Normal	K.Negatif	K.Positif	P1	P2	P3
1	110	57	71	117	115	104
2	140	75	75	178	115	413
3	118	114	83	129	76	413
4	125	96	195	124	147	478

Tabel 4 Persentase (%) penurunan kadar glukosa darah tikus

No	K.Normal	K.Negatif	K.Positif	P1	P2	P3
1	3,5	75	58	81	81	57
2	3,4	88	73	70	81	31
3	1,7	81	59	79	53	31
4	3,1	38	68	79	76	20
% Rata-Rata	3	54	65	77	73	35

Keterangan:

Kontrol normal : Hanya diberikan makanan standar 40 mg/kg BB + air minum

Kontrol negatif : Kelompok yang diberikan streptozotocin

Kontrol positif:Kelompok yang diberikan streptozotocin + glibenclamide 1,35 mg/KgBB

P1 : Kelompok yang diberikan streptozotocin + ekstrak pada dosis 100 mg/KgBB

P2 : Kelompok yang diberikan streptozotocin + ekstrak pada dosis 150 mg/KgBB

P3 : Kelompok yang diberikan streptozotocin + ekstrak pada dosis 200 mg/KgBB

mempunyai aktivitas glukosa 6 fosfat dan fosfoenol piruvat yang berperan dalam jalur metabolisme glukosa. Saponin dapat memberikan efek hipoglikemik karena mampu meregenerasi pancreas yang menyebabkan meningkatnya jumlah sel β pancreas dan pulau - pulau Langerhans sehingga meningkatkan sekresi insulin. Peningkatan sekresi insulin dapat menurunkan kadar glukosa dalam darah.

Persentase pada perlakuan kelompok P3 mengalami penurunan di sebabkan pada perlakuan dengan konsentrasi/ dosis

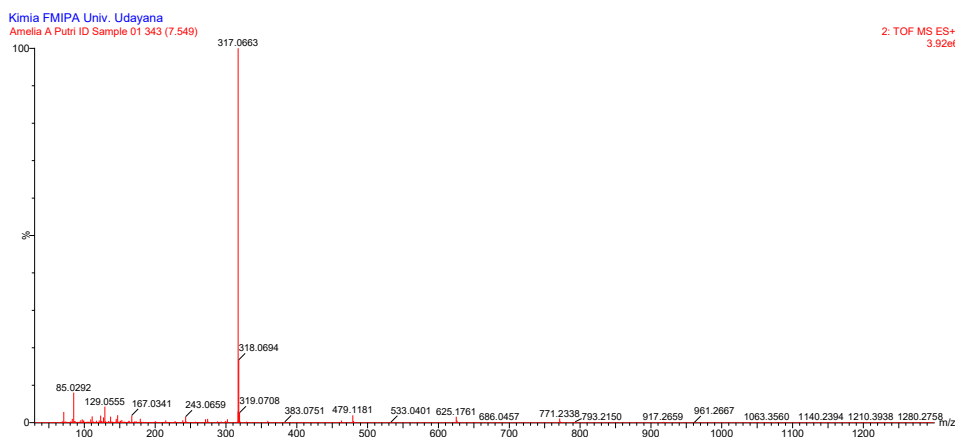
200mg/KgBB terjadi pro-oksidan dimana ekstrak etanol serbuk daun cem-cem pada dosis tersebut menginduksi stress oksidatif, baik dengan menghasilkan spesies oksigen reaktif atau dengan menghambat system antioksidan. Antioksidan dihambat sehingga aktivitas menurunkan glukosa darah juga semakin berkurang [10].

Identifikasi Senyawa dengan LC-MS/MS

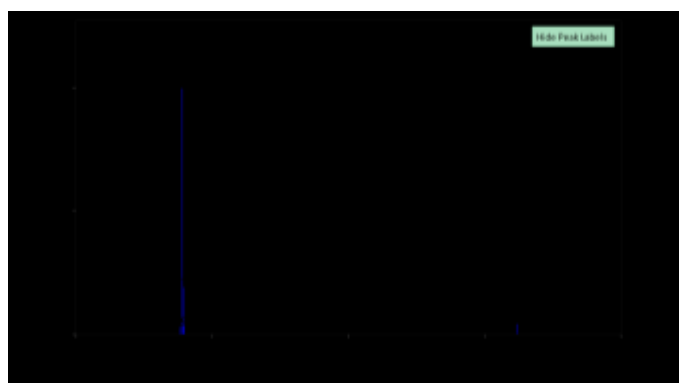
Identifikasi senyawa kimia dilakukan dengan menggunakan *liquid chromatography-tandem Mass*

Tabel 5. Hasil Analisis Ekstrak Kental Etanol dengan LC-MS/MS

Waktu Retensi (Rt)	Ion $[M+H]^+$ (m/z)	i-fit (%)	Rumus Molekul	Dugaan Senyawa
2,16	258,1132	71,99	$C_{10}H_{15}N_3O_5$	-
5,88	303,0508	100	$C_{15}H_{10}O_7$	-
6,10	287,0549	99,97	$C_{12}H_2N_{10}$	-
7,55	317,0663	68,15	$C_{16}H_{12}O_7$	Rhamnetin
7,92	301,0724	97,59	$C_{16}H_{12}O_6$	-
8,19	317,0673	99,29	$C_{16}H_{12}O_7$	-
11,91	478,3372	87,75	$C_{24}H_{47}NO_8$	-
12,30	272,2590	99,97	$C_{16}H_{33}NO_2$	-
17,10	593,2770	94,61	$C_{35}H_{36}N_4O_5$	-
18,00	637,3030	83,69	$C_{36}H_{40}N_4O_6$	-
18,34	621,3104	94,86	$C_{38}H_{36}N_8O$	-



Gambar 1. Spektrum Massa Pada Waktu Retensi 7,55



Gambar 2. Spektrum Massa Rhamnetin pada database

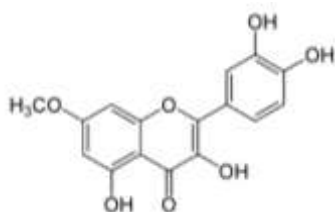
Spectrometry (LC-MS/MS). Hasil yang diperoleh berupa kromatogram yang dianalisis menggunakan aplikasi *Masslyn* v4.1, database chemspider, dan database pubchem. Masing-masing spektra massa pada waktu retensi tertentu dianalisis untuk mengetahui rumus molekul dari massa

molekul yang diperoleh dengan pendekatan i-fit. Persentase i-fit (%i-fit) menunjukkan kelimpahan senyawa pada spektra massa dan kemiripan dengan spektra massa dari senyawa yang terdapat pada database. Analisis ekstrak kental etanol daun cem-cem menggunakan LC-MS/MS digunakan

untuk mengetahui puncak area, berat molekul, dan kemungkinan struktur senyawa yang terdapat pada daun cem-cem. Hasil identifikasi menggunakan LC-MS/MS menghasilkan beberapa puncak spektrum kromatografi dengan waktu retensi yang berbeda. Hasil analisis serta dugaan senyawa dapat dilihat pada Tabel 5.

Pada ekstrak kental etanol senyawa yang dapat diidentifikasi yaitu pada waktu retensi 7,55 dan menghasilkan ion molekuler pada m/z 317,0658 g/mol. Melalui pendekatan i-fit (kedekatan yang dibaca oleh *software masslynk*) yaitu sebesar 68,15% diperoleh rumus molekul $C_{16}H_{13}O_7$. Untuk mengidentifikasi dugaan senyawa tersebut menggunakan spektrum yang dapat dilihat pada Gambar 1.

Berdasarkan hasil pencocokan rumus molekul dan spektrum diperoleh dugaan senyawanya yaitu 2-(3,4-dihydroxyphenyl)-3,5-dihydroxy-7-methoxychromen-4-one atau Rhamnetin dengan struktur dapat dilihat pada Gambar 3.



Gambar 3. Struktur senyawa rhamnetin

Rhamnetin (2-(3,4-dihydroxyphenyl)-3,5-dihydroxy-7-methoxychromen-4-one) merupakan metabolit sekunder golongan flavonoid yang termasuk kedalam golongan flavonol dan umumnya ada sebagai O-glikosida [11]. Rhamnetin biasanya terdapat pada berbagai tumbuhan dan buah-buahan serta memiliki sifat farmakologis yang seperti aktivitas antioksidan, antikanker, anti-inflamasi, antivirus dan antibakteri. Antioksidan dapat menghambat produksi radikal bebas intraseluler atau meningkatkan kemampuan enzim pertahanan terhadap radikal bebas guna

mencegah munculnya stres oksidatif dan komplikasi vaskular terkait diabetes [12].

4. SIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian, pemberian ekstrak etanol serbuk daun cem-cem (*Spondias pinnata* L.f. Kurz) pada dosis **100 mg/kg BB** menunjukkan persentase penurunan kadar glukosa darah tertinggi pada tikus Wistar yang diinduksi streptozotocin, yaitu sebesar **77%**, dibandingkan dengan dosis perlakuan lainnya. Analisis menggunakan LC-MS/MS mengindikasikan bahwa ekstrak daun cem-cem mengandung senyawa dari golongan flavonol, yang diduga sebagai **rhamnetin** (2-(3,4-dihydroxyphenyl)-3,5-dihydroxy-7-methoxychromen-4-one). Temuan ini menunjukkan bahwa ekstrak etanol daun cem-cem berpotensi sebagai agen antihiperglikemik alami, meskipun diperlukan penelitian lanjutan untuk mengonfirmasi identitas senyawa aktif serta mekanisme kerjanya.

5. UCAPAN TERIMAKASIH

Ucapan terimakasih kepada LPPM dan FMIPA, atas pendanaan penelitian PNPB B/1.483/UN 14.4.A/PT.01.03/2023, sehingga penelitian ini bisa terlaksana.

6. DAFTAR PUSTAKA

- [1] Handayani, Tien Wahyu., Magfirah., Ariska, Yuyun., dan Tandi, Joni. 2021. Uji Efek Antidiabetes Ekstrak Kulit Buah Pepayapada Tikus Putih Jantan Yang Diinduksi Streptozotocin. *Farmakologika Jurnal*. 18(1): 84-93
- [2] Kemenkes, R. I. 2019. INFODATIN. Pusat Data dan Informasi Kementerian Kesehatan RI. Jakarta: Kementerian Kesehatan RI.
- [3] Kemenkes, R. I. 2020. INFODATIN. Pusat Data dan Informasi Kementerian Kesehatan RI. Jakarta: Kementerian Kesehatan RI.
- [4] Roosdiana, A., Permata, F. S., Fitriani, R. I., Umam, K., & Safitri, A. 2020. *Ruellia tuberosa* L. Extract Improves Histopathology and Lowers

- Malondialdehyde Levels and TNF Alpha Expression in the Kidney of Streptozotocin-Induced Diabetic Rats. *Veterinary medicine international*.
- [5] Adresya, I Gede Bagas Upaditha., Dharmayudha, Anak Agung Gde Oka., dan Sudimartinni, Luh Made. 2023. Identifikasi Senyawa Kimia Ekstrak Etanol 70% Daun Cemcem yang Tumbuh di Kota Denpasar. *Buletin Veteriner Udayana*. 15(5):757-754
- [6] Hilma, Rahmiwati., Gustina, Netti., dan Syahri, Jufriзал. 2020. Pengukuran Total Fenolik, Flavonoid Dan Aktivitas Antidiabetes Ekstrak Etil Asetat Daun Katemas (*Euphorbia Heterophylla*, L.) Secara In Vitro Dan in Silico Melalui Inhibisi Enzim A-Glukosidase. *ALCHEMY Jurnal Penelitian Kimia*. 16(2):89-98
- [7] Kinanti, Ayu Pratama., Lestari, Apriani., Nabilah, Zukhrufina Muthiah., Maulida, Rizqina., Widiastusi, Tri Cahyani., dan Kiromah, Naelaz Z.W. 2023. Uji Aktivitas Antidiabetes Ekstrak Etanol Daun Ganitri (*Elaeocarpus ganitrus* Roxb.) Pada Tikus Wistar Jantan (*Rattus norvegicus*) Yang Diinduksi Streptozotocin. *Journal of Pharmaceutical Science and Clinical Research*. 01:139-151
- [8] Harborne, J. 1996. *Metode Fitokimia: Penurunan Cara Modern Menganalisis Tumbuhan*. Cetakan Kedua. a.b Padmawinata, K. dan I. Soediro. ITB. Bandung
- [9] Hidayah, Laila Ayuni., dan Anggarani, Mirwa Adipraha. 2022. Determination of Total Phenolic, Total Flavonoid, and Antioxidant Activity of India Onion Extract. *Indo. J. Chem. Sci*. 11(2):123-135
- [10] Pratiwi, Annisa, Yustini, Alioes dan Dinda, Aprilia. 2020. Pengaruh Ekstrak Ubi Ungu Terhadap Glukosa Darah dan MDA Hepar Tikus Hiperglikemia. *Jurnal Ilmu Kesehatan Indonesia*. 1(2):117-124
- [11] Medeiros, D. L., Lima, E.T.G., Silva, J.C., Medeiros, M.A., dan Pinheiro, E.B.F. 2022. Rhamnetin: a review of its pharmacology and toxicity. *The Journal of pharmacy and pharmacology*. 74(6): 793–799
- [12] Prawitasari, Dita Sukmaya. 2019. Diabetes Melitus dan Antioksidan. *KELUWIH: Jurnal Kesehatan dan Kedokteran*. 1(1), 47-51