

**BEDA EFEKTIFITAS AIR REBUSAN DAN EKTRAK DAUN SALAM
(*Syzygium polyanthum Wight*) TERHADAP KADAR GLUKOSA DARAH.
Studi Eksperimental Pada Tikus Jantan Galur Wistar yang Dibeberi Diet
Tinggi Glukosa**

Karya Tulis Ilmiah

Untuk memenuhi sebagian persyaratan
Untuk mencapai gelar Sarjana Kedokteran



Disusun oleh:

Astri Aditya Wardhani

01.204.4754

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS ISLAM SULTAN AGUNG
SEMARANG
2011**

KARYA TULIS ILMIAH

**BEDA EFEKTIFITAS AIR REBUSAN DAN EKTRAK DAUN SALAM
(*Syzygium polyanthum Wight*) TERHADAP KADAR GLUKOSA DARAH.
Studi Eksperimental Pada Tikus Jantan Galur Wistar yang Dibebani Diet Tinggi
Glukosa**

Yang dipersiapkan dan disusun oleh :

Astri Aditya Wardhani

01.204.4754

Telah dipertahankan di depan Dewan Penguji

pada tanggal 11 Oktober 2011

dan dinyatakan telah memenuhi syarat

Susunan Tim Penguji

Pembimbing I

dr. Qathrunnada Djam'an Msi.Med

Anggota Tim Penguji

Dra. Edijanti Gunarwo, Apt

Pembimbing II

dr. H. Imam.D.Mashoedi Mkes.Epid

Dr.dr.H Taufiq R.Nasihun,M.kes.,Sp.And

Semarang,

Oktober 2011

Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung

Dekan,

Dr. dr .H. Taufiq R. Nasihun, M.kes., Sp.And

SURAT PERNYATAAN

Yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama : ASTRI ADITYA WARDHANI

Nim : 01.204.4754

Dengan ini menyatakan bahwa Karya Tulis Ilmiah yang berjudul :

**BEDA EFEKTIFITAS AIR REBUSAN DAN EKTRAK DAUN SALAM
(*Syzygium polyanthum Wight*) TERHADAP KADAR GLUKOSA DARAH.
Studi Eksperimental Pada Tikus Jantan Galur Wistar yang Dibeberi Diet Tinggi
Glukosa**

Adalah benar hasil karya saya dan penuh kesadaran bahwa saya tidak melakukan tindakan plagiasi atau mengambil alih seluruh atau sebagian besar karya tulis orang lain tanpa menyebutkan sumbernya. Jika saya terbukti melakukan tindakan plagiasi, saya bersedia menerima sanksi sesuai dengan aturan yang berlaku.

Semarang, 03/11/2011

Ttd



Astri Aditya Wardhani

PRAKATA

Assalamu'alaikum Wr. Wb.

Puji syukur ke hadirat Allah SWT atas segala limpahan rahmat dan hidayah yang diberikan sehingga penulis dapat menyelesaikan Karya Tulis Ilmiah (KTI) yang berjudul “BEDA EFEKTIFITAS AIR REBUSAN DAN EKTRAK DAUN SALAM (*Syzygium polyanthum Wight*) TERHADAP KADAR GLUKOSA DARAH. Studi Eksperimental Pada Tikus Jantan Galur Wistar yang Dibebani Diet Tinggi Glukosa” dengan baik. Karya Tulis Ilmiah ini merupakan salah satu syarat untuk mendapatkan gelar Sarjana Kedokteran di Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang.

Penulis menyadari akan kekurangan dan keterbatasan, sehingga selama menyelesaikan Karya Tulis Ilmiah ini, penulis mendapatkan bantuan, bimbingan, dorongan, semangat dan petunjuk dari beberapa pihak. Oleh karena itu penulis ingin mengucapkan terimakasih sebesar-besarnya kepada :

1. DR. Dr. H. Taufiq R. Nasihun, M. Kes, Sp.And, selaku dekan Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang.
2. dr. Qathrunnada Djam'an M.Si. Med dan dr. H. Imam D. Mashoedi M. Kes. Epid selaku dosen pembimbing I dan II yang telah dengan sabar memberi ilmu, saran dan bimbingan kepada penulis untuk menyelesaikan KTI ini.

3. Dra. Edijanti Gunarwo, Apt dan Dr.dr.H.Taufiq R.Nasihun,M.kes.,Sp.And selaku penguji I dan penguji II yang telah berkenan memberikan saran dan perbaikan dalam pembuatan kti ini.
4. Ayahanda dr. H. H.T.S. Prayitno SpM dan ibunda Hj. Enny Indratni tersayang serta saudara-saudara ku, yang menjadi motivasi dalam menyelesaikan pendidikan serta senantiasa memberikan doa dan dukungan secara material dan spiritual dengan penuh kasih sayang dan pengorbanan.
5. Herry Pratama S.Kom yang bisa menjadi sahabat dan kekasih disaat suka maupun duka.
6. Sahabat-sahabat ku : Adityasari, Bambang, Dilla, Eko, Hardie yang memberi dukungan dan semangat kepada penulis.
7. Semua pihak yang telah ikut membantu selesainya Karya Tulis ini yang tidak dapat penulis sebutkan satu persatu.

Kritik dan saran yang bersifat membangun sangat penulis harapkan untuk menyempurnakan Karya Tulis ini. Semoga penelitian ini dapat bermanfaat bagi pembaca pada umumnya dan mahasiswa kedokteran pada khususnya.

Wassalamu'alaikum Wr. Wb.

Semarang, Oktober 2011

Penulis

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PENGESAHAN	ii
PRAKATA	iii
DAFTAR ISI	v
DAFTAR TABEL	ix
DAFTAR GAMBAR	x
DAFTAR LAMPIRAN	xi
INTISARI	xii
BAB 1 PENDAHULUAN	1
1.1. Latar Belakang Masalah	1
1.2. Rumusan Masalah	3
1.3. Tujuan Penelitian	4
1.3.1. Tujuan Umum	4
1.3.2. Tujuan Khusus	4
1.4. Manfaat Penelitian	4
1.4.1. Teoritis	4
1.4.2. Praktis	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	5
2.1 Kadar Glukosa Darah	5
2.1.1 Definisi Glukosa Darah	5

2.1.2	Metabolisme Glukosa	6
2.1.3	Sumber Glukosa	9
2.1.4	Penyerapan Glukosa.....	12
2.1.5	Kadar Glukosa Darah.....	13
2.1.6	Faktor Yang Mempengaruhi Kadar Glukosa Darah.....	15
2.2	Definisi Pankreas.....	17
2.2.1	Definisi Insulin.....	18
2.3	Glibenklamid.....	20
2.4	Daun Salam (<i>Syzygium polyanthum</i> Wight)	21
2.4.1	Taksonomi	21
2.4.2	Nama Daerah	22
2.4.3	Habitat	22
2.4.4	Morfologi	22
2.4.5	Komposisi Kimia	23
2.5	Mekanisme Daun Salam Dalam Menurunkan Kadar Glukosa Darah.....	27
2.6	Kerangka Teori.....	28
2.7	Kerangka Konsep	29
2.8	Hipotesis.....	29
BAB III METODE PENELITIAN		30
3.1	Jenis Penelitian	30
3.2	Variabel dan Definisi Operasional	30
3.2.1	Variabel.....	30

3.2.2	Definisi Operasional	30
3.3	Populasi dan Sampel.....	31
3.3.1	Populasi.....	31
3.3.2	Sampel Penelitian.....	32
3.4	Instrumen dan Bahan Penelitian	32
3.4.1	Instrumen	32
3.4.2	Bahan Penelitian	33
3.5	Pelaksanaan Penelitian.....	33
3.5.1	Persiapan Penelitian.....	33
3.5.1.1	Pembuatan Rebusan Daun Salam	33
3.5.1.2	Pembuatan Ekstrak Daun Salam	33
3.5.1.3	Penentuan Dosis Pembebanan	34
3.5.1.4	Dosis Glibenklamid	34
3.5.1.5	Dosis Rebusan Daun Salam	34
3.5.1.6	Dosis Ekstrak Daun Salam	34
3.5.1.7	Perlakuan terhadap Tikus	35
3.5.1.8	Pengambilan Darah dan Analisis Kadar Glukosa Darah	35
3.6	Tempat dan Waktu Penelitian.....	36
3.6.1	Tempat Penelitian	36
3.6.2	Waktu Penelitian	36
3.7	Analisa Hasil.....	37
3.8	Kerangka Penelitian.....	38

BAB IV HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN	36
4.1 Hasil Penelitian.....	36
4.1.1. Statistik Deskriptif.....	36
4.1.2. Uji Normalitas Data dan Homogenitas Varian	38
4.1.3. Uji One Way Anova Kadar Glukosa Darah	40
4.1.4. Uji Post Hoc Test Least Significance Difference	41
4.2. Pembahasan.....	42
BAB V SIMPULAN DAN SARAN.....	44
5.1. Kesimpulan.....	44
5.2. Saran	44
DAFTAR PUSTAKA	46
LAMPIRAN	49



DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 4.1. Rerata Kadar Glukosa Darah Tikus Putih Jantan Galur Wistar	39
Tabel 4.2. Hasil Uji Shapiro-Wilk Kadar Glukosa Darah Setelah Perlakuan	41
Tabel 4.3. Hasil Uji Levene Test	42
Tabel 4.4. Rerata Selisih Glukosa, Normalitas dan Homogenitas	42
Tabel 4.5. Hasil Uji One Way Anova Kadar Glukosa Darah Setelah Perlakuan	43
Tabel 4.6. Uji Post Hoc Test Least Significance Difference	44



DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 2.6. Kerangka Teori	28
Gambar 2.7. Kerangka Konsep	29
Gambar 3.8. Kerangka Penelitian	38
Gambar 4.1. Histogram Rerata Kadar Gula Darah	40



DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Surat Keterangan Melakukan Penelitian

Lampiran 2. Hasil Data Penelitian

Lampiran 3. Hasil Uji Statistik Deskriptif

Lampiran 4. Hasil Uji Normalitas Data dan Homogenitas Varian

Lampiran 5. Hasil Uji Hasil Uji Deskriptif dan Normalitas

Lampiran 6. Box Plot

Lampiran 7. Hasil Uji One Way Anova

Lampiran 8. Hasil Uji Post Hoc Test Least Significance Difference

Lampiran 9. Foto-foto Penelitian



INTISARI

Daun salam di masyarakat dikenal dapat menurunkan kadar glukosa darah. Dengan kandungan senyawa tanin, flavonoid, minyak atsiri yang memiliki efek hipoglikemik. Pada proses rebusan, minyak atsiri akan hilang karena merupakan senyawa hidrokarbon yang bersifat tidak larut dalam air (non polar), sedangkan pada ekstrak senyawa atsiri tidak hilang. Tujuan penelitian untuk mengetahui manakah yang lebih efektif antara rebusan dan ekstrak daun salam dalam menurunkan kadar glukosa darah.

Penelitian eksperimental laboratorium dengan rancangan *post test only control group design*. Menggunakan hewan coba tikus jantan galur wistar sebanyak 25 ekor dibagi menjadi 5 kelompok secara random. K.I(kontrol) diberi pakan standar+aquades, K.II(kontrol -) diberi pakan standar+glukosa monohidrit 1,35 gr, K.III(kontrol+) diberi pakan standar+glukosa monohidrit 1,35 gr+ glibenklamid 0,3 mg, K.IV(perlakuan I) diberi pakan standar+glukosa monohidrit 1,35 gr+ rebusan daun salam 1,8 ml, K.V(perlakuan II) diberi pakan+glukosa monohidrit 1,35 gr+ ekstrak daun salam 40,5 gr. Perlakuan diberikan 1 kali sehari per sonde. Dinilai setelah menit ke-30 dan ke-60 diuji dengan *One Way Anova* dilanjutkan dengan *uji Post Hock*.

Hasil kadar glukosa darah dianalisa dengan uji *One Way Anova* dimana $P=0,000(p<0,05)$ menunjukkan ada perbedaan antar kelompok. Uji *Post Hock* didapat hasil menunjukkan adanya persamaan antara K.III dan V dengan rerata kadar glukosa darah K.III menit ke 30 = 83,80 mg/dl menit ke 60= 58,80 mg/dl, untuk K. V menit ke 30= 85,60 mg/dl menit ke 60=63,00 mg/dl.

Kesimpulan ada perbedaan efektifitas antara pemberian rebusan dan ekstrak daun salam dimana pemberian ekstrak lebih berefek terhadap penurunan kadar glukosa darah.

Kata kunci : rebusan dan ekstrak daun salam, kadar glukosa darah.

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Daun salam banyak digunakan sebagai terapi herbal pada penderita Diabetes melitus. Daun salam mengandung kandungan dengan komponen penting tanin, flavonoid dan minyak atsiri 0,05% . Kandungan daun salam seperti flavonoid dan minyak atsiri dipercaya dapat menurunkan kadar glukosa dalam darah manusia dengan cara merangsang organ pankreas agar meningkatkan produksi insulin sehingga dapat menekan kadar gula dalam darah (Agoes,2011).Tanin juga mempunyai efek hipoglikemik dengan cara mengkerutkan epitel usus halus sehingga fungsi penyerapan berkurang, termasuk penyerapan glukosa (Suryowinoto, 2009). Dalam proses perebusan ada senyawa yang tidak didapatkan karena minyak atsiri merupakan senyawa hidrokarbon yang bersifat tidak larut dalam air dan tidak dapat disabunkan (Febrina, 2008).Penelitian mengenai rebusan atau ekstrak daun salam pada hewan atau manusia sudah berefek tetapi belum diketahui manakah yang lebih baik sehingga ingin diteliti antara rebusan dan ekstrak daun salam.

Hiperglikemia didefinisikan sebagai kadar glukosa darah yang tinggi dari rentang kadar puasa normal 126mg/100ml darah. Kadar glukosa darah dapat mengalami perubahan sesuai dengan kondisi. Kadar glukosa darah mengalami peningkatan setelah makan, resistensi insulin, minumam beralkohol dan makanan yang mengandung jumlah kalori yang tinggi, penggunaan obat-obatan tertentu seperti kortikosteroid dan niasin. Kadar gula

darah mengalami penurunan di waktu pagi hari bangun tidur, saat puasa, diet makanan dan setelah olah raga. Hiperglikemia biasanya disebabkan defisiensi insulin, seperti yang dijumpai pada diabetes tipe 1, atau karena penurunan responsifitas sel terhadap insulin, seperti pada diabetes tipe 2. Menurut hasil epidemiologi di Jakarta ada peningkatan prevalensi Diabetes melitus beberapa waktu lalu dari 1,7% pada 1982 menjadi 5,7% pada tahun 1993. Seiring pertambahan penduduk, pada 2005 di Indonesia ada 171 juta penduduk berusia di atas 15 tahun dan dengan asumsi prevalensi Diabetes melitus terdapat kira-kira 24 juta penyandang Diabetes. (Wahdah, 2011)

Daun salam (*Syzygium polyanthum Wight*) memiliki kandungan dengan komponen penting tanin, flavonoid dan minyak atsiri 0,05 %. Terdapat perbedaan kandungan senyawa pada rebusan dan ekstrak. Pada rebusan tidak mengandung minyak atsiri, hanya di dapat tanin dan flavonoid, sedangkan pada ekstrak terdapat tanin, flavonoid dan minyak atsiri. Sehingga dapat diperkirakan ekstrak daun salam yang mempunyai kandungan tanin, flavonoid dan minyak atsiri lebih berefek dalam menurunkan kadar glukosa darah. Flavonoid dan minyak atsiri merupakan komponen yang dipercaya memiliki efek hipoglikemik dengan cara merangsang organ pankreas agar meningkatkan produksi insulin sehingga dapat menekan kadar gula dalam darah (Agoes, 2011). Tanin merupakan komponen yang memiliki efek hipoglikemik dengan cara mengkerutkan epitel usus halus dan mengubah permeabilitas permukaan epitel usus, sehingga fungsi penyerapan sari makanan melalui sel epitel usus berkurang, termasuk penyerapan glukosa.

Akibatnya menghambat asupan glukosa dan laju peningkatan glukosa darah tidak terlalu tinggi. (Suryowinoto, 2009). Menurut penelitian Ekawati (2007) yang dilakukan dengan cara memberikan ekstrak daun salam terhadap hewan coba yg diinduksi oksalat, didapatkan reaksi positif terhadap penurunan kadar gula darah. Penelitian Agung (2008) menunjukkan bahwa semakin tinggi dosis rebusan daun salam yang diberikan maka semakin tinggi pula penurunan kadar gula darah pada tikus jantan galur wistar.

Berdasarkan uraian diatas, terdapat perbedaan antara rebusan dan ekstrak daun salam. Pada proses rebusan didapatkan senyawa flavonoid dan tanin, sedangkan minyak atsiri akan hilang karena merupakan senyawa hidrokarbon yang bersifat tidak larut dalam air. Pada ekstrak didapatkan senyawa tanin, flavonoid dan minyak atsiri. Sehingga ingin diadakan penelitian untuk membandingkan manakah yang lebih efektif antara penggunaan air rebusan daun salam dengan ekstrak daun salam terhadap kadar glukosa darah tikus jantan galur wistar dengan memberi pembebanan diet tinggi glukosa. Sebagai kontrol positif dipakai glibenklamid.

1.2. Perumusan masalah

Manakah yang lebih efektif antara air rebusan daun salam (*Syzygium polyanthum Wight*) dengan ekstrak daun salam terhadap kadar gula darah tikus jantan galur wistar yang diberi pembebanan diet tinggi glukosa.

1.3. Tujuan penelitian

1.3.1. Umum

Mengetahui perbedaan efektifitas pemberian air rebusan dan ekstrak daun salam (*Syzygium polyanthum Wight*) terhadap kadar gula dalam darah pada tikus jantan galur wistar yang diberi pembebanan diet tinggi glukosa

1.3.2. Tujuan khusus

Mengetahui efek air rebusan daun salam terhadap kadar gula darah tikus jantan galur wistar yang dibebani diet tinggi glukosa

Mengetahui efek ekstrak daun salam terhadap kadar gula darah tikus jantan galur wistar yang dibebani diet tinggi glukosa

1.4. Manfaat penelitian

1.4.1. Teoritis

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi mengenai manakah yang lebih efektif antara rebusan daun salam (*Syzygium polyanthum Wight*) dengan ekstrak daun salam terhadap penurunan kadar glukosa darah tikus jantan galur wistar yang dibebani diet tinggi glukosa .

1.4.2. Praktis

Agar masyarakat mengetahui informasi tentang manfaat daun salam (*Syzygium polyanthum Wight*)

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Kadar glukosa darah

2.1.1. Definisi glukosa darah

Gula darah adalah istilah yang mengacu kepada tingkat glukosa di dalam darah. Konsentrasi gula darah, atau tingkat glukosa serum diatur dengan ketat di dalam tubuh. Glukosa adalah satu karbohidrat utama dalam tubuh, karbohidrat dalam makanan yang umumnya berupa polisakarida dan disakarida akan dicerna menjadi bentuk monosakarida yang akan diserap ke dalam aliran darah (Anonim, 2011).

Glukosa merupakan produk akhir metabolisme karbohidrat dan sumber energi utama makhluk hidup yang penggunaannya dikontrol oleh insulin. Kelebihan glukosa akan diubah menjadi glikogen dan akan disimpan di dalam hati dan otot yang akan dipergunakan bila diperlukan dan akhirnya akan diubah menjadi lemak dan disimpan sebagai jaringan lemak (Dorland, 2002).

Glukosa adalah gula bentuk monosakarida aldohexosa yang paling banyak dijumpai dalam darah manusia dan mempunyai rumus molekul $C_6H_{12}O_6$. Dalam bentuk glukosa lah, masa karbohidrat makanan diserap ke dalam aliran darah, atau dalam bentuk glukosa lah semua bentuk karbohidrat lain dapat dibentuk, misal glikogen untuk simpanan; ribosa dalam asam nukleat; galaktosa dalam laktosa

susu, dalam senyawa lipid, kompleks tertentu, dan dalam bentuk gabungan dalam protein, yaitu dalam glikoprotein serta proteoglikan (Murray dkk,2003).

Normalnya kadar gula darah dalam darah berkisar antara 70-150 mg/dL. Namun demikian, kadar gula tentu saja terjadi peningkatan setelah makan, resistensi insulin, minum alkohol dan makanan yang mengandung jumlah kalori yang tinggi, penggunaan obat-obatan tertentu seperti kortikosteroid dan niasin. Kadar gula darah mengalami penurunan di waktu pagi hari bangun tidur, saat puasa, diet makanan dan setelah olah raga. Seseorang dikatakan mengalami hyperglikemia apabila kadar gula dalam darah jauh diatas normal, sedangkan hypoglikemia adalah suatu kondisi dimana seseorang mengalami penurunan kadar gula dalam darah dibawah normal (Wahdah,2011).

2.1.2 Metabolisme glukosa

Sebagian besar karbohidrat yang dapat dicerna di dalam makanan akhirnya akan membentuk glukosa. Karbohidrat di dalam makanan yang dicerna secara aktif mengandung residu glukosa, galaktosa dan fruktosa yang akan dilepas di intestinum. Zat-zat ini lalu diangkut ke hati lewat vena porta hati. Galaktosa dan fruktosa segera dikonversi menjadi glukosa di hati (Murray dkk, 2003). Glukosa kemudian menjadi jalur umum akhir untuk mentranspor hampir semua karbohidrat ke sel jaringan. Segera setelah masuk

kedalam sel, glukosa bergabung dengan satu radikal fosfat (proses fosforilasi glukosa), fosforilasi ini akan ditingkatkan terutama oleh enzim glukokinase di dalam hati dan oleh heksokinase di dalam sebagian besar sel yang lain (Guyton dan Hall,2007).

Setelah diabsorpsi ke dalam sel, glukosa dapat segera dipakai untuk melepaskan energi ke sel atau dapat disimpan dalam bentuk glikogen. Semua sel tubuh mempunyai kemampuan untuk menyimpan paling sedikit beberapa glikogen, tetapi sel-sel tertentu dapat menyimpan dalam jumlah besar, terutama sel di hati, yang dapat menyimpan glikogen sebanyak 5-8% dari berat nya, dan sel-sel otot yang dapat menyimpan glikogen sebanyak 1-3% (Guyton dan Hall,2007). Dalam hati, glukosa akan dimetabolisme melalui glikogenesis untuk diubah menjadi glikogen yang disimpan dalam hati atau melalui lipogenesis yang akan mengubahnya menjadi lemak dan disimpan dalam jaringan adiposa. Pada glikogenesis, glukosa akan difosforilasi menjadi glukosa 6-fosfat oleh enzim glukokinase. Glukosa 6-fosfat akan diubah menjadi glukosa 1-fosfat oleh enzim fosfoglukomutase; yang kemudian akan berikatan dengan UTP (Uridin Triphospat) untuk diubah menjadi UDP (Uridin Diphosphat) glukosa oleh enzim glukosa 1-fosfat uridil transferase. Kemudian akan terjadi reaksi antara UDP-glukosa dengan glikogen primer yang dikatalisa oleh enzim glikogen sintase sehingga akhirnya akan menghasilkan glikogen (Murray dkk, 2003)

Dalam keadaan lapar maka kadar glukosa dalam darah akan rendah sehingga akan memacu terjadi glikogenolisis dalam hati. Glikogenolisis yaitu proses pemecahan glikogen menjadi glukosa. Pada dasarnya glikogenolisis hampir merupakan kebalikan dari glikogenesis. Glikogen yang disimpan dalam hati akan dipecah menjadi glukosa 1-fosfat oleh glikogen fosforilase. Kemudian glukosa 1-fosfatase akan dilepaskan gugus fosfatnya sehingga akan menjadi glukosa. Glukosa yang terbentuk dalam hati akan masuk ke sistem peredaran darah sehingga akan meningkatkan kadar glukosa darah sampai ke batas yang normal (Murray dkk, 2003)

Glukosa juga dibentuk dari senyawa-senyawa glukogenik yang mengalami glukoneogenesis. Glukoneogenesis merupakan istilah yang digunakan untuk mencakup semua mekanisme dan lintasan yang bertanggung jawab untuk mengubah senyawa nonkarbohidrat menjadi glukosa atau glikogen. Substrat utama bagi glukoneogenesis adalah asam amino glukogenik, laktat, gliserol dan propionat. Glukoneogenesis memenuhi kebutuhan tubuh akan glukosa pada saat karbohidrat tidak tersedia dalam jumlah yang cukup di dalam makanan (Murray dkk, 2003)

2.1.3. Sumber Glukosa

2.1.3.1. Katabolisme dan Absorpsi karbohidrat dalam saluran pencernaan

Karbohidrat dalam diet umumnya terdapat dalam bentuk zat pati, laktosa, sukrosa dan selulosa. Di rongga mulut, enzim α amilase saliva bekerja pada zat pati secara acak menghasilkan maltosa, beberapa glukosa, unit – unit molekul pati yang kecil/dekstrin. Memasuki lambung, karena tingkat keasaman yang tinggi (HCL) kerja α amilase berhenti. Di usus halus, pH makanan menjadi alkali oleh sekresi dari saluran pankreas. Pencernaan dekstrin pati dilanjutkan oleh kerja enzim α amilase pankreas yang sama dengan enzim dari saliva. Bila kerja enzim α amilase menghidrolisis zat pati sempurna, lumen usus halus akan mengandung glukosa, maltosa, isomaltosa, laktosa dan sukrosa dari diet. Selulosa yang dimakan adalah polisakarida yang pada manusia tidak ada enzim yang menghidrolisisnya dengan demikian tidak dicerna. Selanjutnya disakarida tadi (maltosa, isomaltosa, laktosa) di hidrolisis pada brush border yang terdapat pada mukosa usus halus (Murray dkk, 2003)

Hidrolisis ini oleh kerja enzim disakaridase spesifik menghasilkan monosakarida. Monosakarida yang dihasilkan (glukosa, fruktosa, galaktosa) bersama glukosa dari lumen akan masuk kesistem portal lalu ditransport ke hepar (Murray dkk, 2003).

2.1.3.2. Glikogenolisis

Deretan reaksi hidrolisis glikogen menjadi glukosa, kembali menjadi sumber energi merupakan proses katabolisme cadangan sumber energi. Enzim utama; glikogen fosforilase, memecah ikatan 1-4 glikogen. Selanjutnya enzim transferase akan memindahkan 3 residu glukosil dari cabang terluar ke cabang yang lain. Pemindahan ini menyebabkan titik 1-6 terpapar. Ikatan 1-6 akan diputus oleh debranching enzyme (amilo[1-6] glukosidase) (Murray dkk, 2003)

Transferase dan debranching enzyme akan mengubah struktur cabang glikogen menjadi lurus membuka jalan untuk pemecahan selanjutnya oleh fosforilase menghasilkan glukosa 1-phosphat (Murray dkk, 2003)

Glukosa 1-phosphat secepatnya diubah menjadi glukosa 6-phosphat. Di hepar dan ginjal, glukosa 6-phosphatase mengeluarkan phosphat dari Glukosa 6-phosphat → difusi glukosa dari sel darah → kenaikan kadar glukosa darah (Murray dkk, 2003)

2.1.3.3. Glukoneogenesis

Disaat karbohidrat tidak tersedia dengan cukup dimakanan, maka senyawa non karbohidrat dengan alur glukoneogenesis akan menghasilkan glukosa. Glukoneogenesis merupakan istilah yang digunakan untuk mencakup semua mekanisme dan lintasan yang bertanggung jawab untuk mengubah senyawa non karbohidrat menjadi glukosa. Asam amino glikogenik, asam laktat dan gliserol

adalah tiga kelompok substrat untuk proses ini. Dapat berlangsung tiap saat di dalam tubuh untuk membersihkan laktat yang terbentuk dari glikolisis anaerob. Glukoneogenesis dari asam amino akan berlangsung pada keadaan dimana tubuh kekurangan/ kehabisan zat hidrat arang ataupun sebagai sumber energi pada hewan memamah biak senyawa propionat merupakan sumber utama glukosa melalui lintasan ini (Murray dkk, 2003)

Tempat berlangsungnya glukoneogenesis terutama di sel-sel ginjal dan hepar (sedikit di otot dan otak) reaksi-reaksi pada proses ini meliputi reaksi glikolisis yang reversibel, siklus kreb dan beberapa reaksi khusus untuk tambahan. Namun, rangkaian reaksi-reaksi glukogenesis, walau menggunakan lintasan yang sama dengan glikolisis, bukan merupakan kebalikan dari reaksi glikolisis. Aktifitas keduanya diatur secara timbal balik, satu jalan relatif tidak aktif saat jalan lain aktif (Murray dkk, 2003)

Enzim utama dari proses ini yang mengkatalisis reaksi tambahan pada glukoneogenesis adalah :

- Piruvat karboksilase
- Fosfoenol piruvat karboksikinase
- D Fruktosa 1,6 bifosfatase
- D Glukosa 6 fosfatase

Reaksi enzim-enzim ini dapat menghindarkan reaksi-reaksi yang irreversible pada glikolisis. Enzim piruvat karboksilase

aktivitasnya dirangsang oleh Asetil Co A dan dihambat oleh ADP. Enzim ini akan merubah piruvat menjadi oksaloasetat selanjutnya fosfoenol piruvat karboksikinase akan merubah oksaloasetat menjadi fosfoenol piruvat. Kedua reaksi ini berlangsung didalam mitokondria dari sel. Pada reaksi yang di katalisis oleh enzim D Fruktosa 1,6 bifosfatase, senyawa fruktosa 6 fosfat akan dibentuk dari 1,6 bifosfat. Enzim ini aktifitasnya dihambat oleh AMP dan ADP. Reaksi ini berlangsung dibagian sitosol. Tahap terakhir pembentukan glukosa tidak berlangsung di sitosol. Glukosa 6 fosfat akan diangkut ke retikulum endoplasma oleh transporter (T1) dan disini di hidrolisis oleh enzim glukosa 6 fosfatase. Hidrolisis ini menghasilkan glukosa dan Pi yang kemudian diangkut kembali ke sitosol oleh sepasang pengangkut / transporter (T2 dan T3). Glukagon merangsang glukoneogenesis dengan merangsang enzim-enzim tersebut terutama fosfoenol piruvat karboksikinase. Biosintesa enzim-enzim tersebut juga dipengaruhi oleh insulin dan hormon glukokortikoid. Defek enzim glukoneogenesis menimbulkan hipoglikemi dan asidosis laktat. Enam ikatan fosfat berenergi tinggi digunakan untuk pembentukan glukosa dalam reaksi ini (Murray dkk, 2003)

2.1.4. Penyerapan glukosa

Penyerapan glukosa terjadi dalam suatu bentuk ko-transporter dengan transporter aktif natrium. Ada dua tingkat transporter *natrium*

yang melewati membran usus. Pertama adalah transpor aktif ion natrium melalui membran basolateral dari sel-sel epitel usus ke dalam darah, dengan demikian mengurangi natrium yang berada di dalam sel epitel. Kedua, penurunan natrium dalam sel ini kemudian menyebabkan natrium dalam lumen usus bergerak melewati brush border sel-sel epitel ke bagian dalam sel melalui suatu proses *difusi terfasilitasi*. Yaitu, ion natrium bergabung dengan suatu *protein transpor*, tetapi protein transpor tidak akan mentranspor natrium ke dalam sel sampai protein itu sendiri juga bergabung dengan beberapa zat lain yang tepat seperti glukosa. Glukosa usus bergabung secara bersamaan dengan protein transpor yang sama, dan kemudian keduanya baik ion natrium dan molekul glukosa ditranspor bersama-sama ke bagian dalam sel. Jadi, konsentrasi natrium yang rendah di dalam sel inilah yang menarik natrium ke bagian dalam sel dan glukosa ikut masuk bersama dengannya pada saat yang sama. Sekali berada di dalam sel epitel, protein transpor dan enzim – enzim lain menyebabkan difusi terfasilitasi dari glukosa melalui membran basolateral sel ke dalam ruang para seluler dan dari sana ke dalam darah (Guyton dan Hall, 2007)

2.1.5. Kadar Glukosa Darah

Normalnya kadar gula dalam darah berkisar antara 70-110 mg/dL darah. Kadar gula dapat mengalami peningkatan setelah makan, penggunaan alkohol, berbagai jenis obat dapat pula

mengganggu metabolisme karbohidrat, antara lain : kortikosteroid, pentamidine, obat-obat simpatomimetik, serta diuretik dan mengalami penurunan diwaktu pagi hari bangun tidur, olah raga, dan kelelahan. Seseorang dikatakan mengalami hyperglikemia apabila kadar gula dalam darah jauh diatas nilai normal. Sedangkan hypoglikemia adalah suatu kondisi dimana seseorang mengalami penurunan nilai gula dalam darah dibawah normal (wahdah,2011). Menurut kriteria diagnostik Perkemi (perkumpulan Endokrinologi Indonesia) 2006, seseorang dikatakan menderita diabetes jika memiliki kadar glukosa darah puasa >126 mg/dl dan sewaktu tes >200 mg/dl (Suryo,2009).

Pada proses pertahanan kadar glukosa darah agar stabil dalam tubuh sangat diperlukan adanya hormon salah satunya insulin. Insulin yaitu hormon penurun kadar glukosa darah, meningkat dalam waktu beberapa menit setelah makan dan kembali turun ke nilai dasar dalam waktu beberapa menit setelah makandan kembali turun ke nilai dasar dalam waktu 3 jam. Insulin menurunkan glukosa darah dengan meningkatkan transport glukosa ke dalam sel dan melalui glikogenesis. Insulin berperan penting dalam mengatur metabolisme karbohidrat, lemak, dan protein (Prince dan Wilson,2006)

2.1.6. Faktor-faktor yang mempengaruhi kadar glukosa darah

2.1.6.1. Enzim

Glukokinase penting dalam pengaturan glukosa darah setelah makan karena konsentrasi glukosa dalam sirkulasi meningkat, glukokinase membantu mempertahankan glukosa darah normal dengan melakukan fosforilasi dan meningkatkan fraksi glukosa yang masuk ke hati .

Enzim utama dari proses ini yang adalah :

- Piruvat karboksilase
- Fosfoenol piruvat karboksikinase
- D Fruktosa 1,6 bifosfatase
- D Glukosa 6 fosfatase (Murray,2003)

2.1.6.2. Hormon

1. Menurunkan kadar glukosa darah

Hormon yang berperan dalam menurunkan kadar glukosa darah adalah hormon insulin, yang terdiri dari rangkaian asam amino, dihasilkan oleh sel β pancreas. Dalam keadaan normal, bila ada rangsangan pada sel beta (misal pada saat glukosa darah meningkat sampai kadar sangat tinggi), insulin disintesis kemudian disekresikan ke dalam darah, sesuai dengan kebutuhan tubuh untuk keperluan regulasi glukosa darah. Insulin menurunkan konsentrasi glukosa darah dengan meningkatkan penyerapan glukosa dan darah untuk digunakan dan disimpan

oleh sel, sementara secara simultan menghambat dua mekanisme yang digunakan hati untuk mengeluarkan glukosa dalam darah. Insulin adalah satu-satunya hormon yang dapat menurunkan kadar glukosa darah (Tjay dan Rahardja,2007).

2. Menaikan kadar glukosa darah

Hormon yang dapat menaikkan kadar glukosa darah diantaranya adalah hormon glukagon, epinefrin, glukokortikoid (disekresi oleh kelenjar adrenal) dan *growth hormone* (disekresi oleh kelenjar hipofisis anterior). Keempat hormon ini bekerja membentuk suatu pelawan mekanisme regulator yang mencegah timbulnya hipoglikemik akibat pengaruh insulin (Tjay dan Rahardja,2007).

2.1.6.3. Berat badan (obesitas)

Pada orang gemuk, makin banyak jaringan lemak, jaringan tubuh dan otot makin resisten terhadap kerja insulin . Terutama bila lemak tubuh atau kelebihan berat badan terkumpul di daerah sentral atau perut (*central obesity*) . Lemak ini akan memblokir kerja insulin sehingga glukosa tidak dapat diangkut ke dalam sel dan menumpuk di dalam peredaran darah (Tandra,2008)

2.1.6.4. Stress

Stres yang hebat seperti infeksi berat, trauma hebat, operasi besar atau penyakit berat lainnya akan menyebabkan hormon *counter insulin* lebih aktif sehingga kadar glukosa darah akan

meningkat. Gula darah biasanya kembali normal bila pengaruh stres teratasi (Tandra, 2008)

2.1.6.5. Sistem gastrointestinal

Gangguan pada sistem gastrointestinal dapat mengurangi absorpsi karbohidrat di usus dan berefek menurunkan glukosa darah (Prince dan Wilson, 2006)

2.1.6.6. Penurunan dan peningkatan asupan karbohidrat

Karbohidrat terdapat dalam berbagai bentuk, termasuk gula sederhana atau monosakarida, dan unit-unit kimia yang kompleks, seperti disakarida dan polisakarida. Karbohidrat yang sudah ditelan akan dicerna menjadi monosakarida dan diabsorpsi terutama dalam duodenum dan jejunum proksimal. Untuk sementara waktu dan akhirnya akan kembali ke kadar semula (Prince dan Wilson, 2006)

2.2 Definisi Pankreas

Pankreas adalah organ abdomen yg merupakan kelenjar panjang dan agak menyempit. Terletak dibagian tengah rongga perut bagian atas tepatnya dibawah lambung dan terletak disamping usus dua belas jari dengan panjang 14-18 centimeter dan berat 65-67 gram (Corwin, 2009).

Pankreas berfungsi sebagai kelenjar eksokrin dan endokrin. Fungsi eksokrin pankreas berkaitan dengan sintesis dan pengeluaran enzim-enzim pencernaan dan larutan natrium bikarbonat dari sel-sel khusus pankreas yang disebut sel acinus (*acini*). Enzim pankreas di sekresi sebagai proenzim inaktif diaktifasi jika sudah mencapai duodenum. Enzim pengaktifasi adalah

tripsin, amilasi, lipase yang bertanggung jawab untuk mencerna protein menjadi asam amino, karbohidrat menjadi bentuk gula sederhana dan lemak menjadi asam lemak dan monogliserida. Fungsi endokrin pankreas adalah memproduksi dan melepaskan hormon insulin, glukagon, dan somatostatin. Hormon ini masing – masing diproduksi oleh sel – sel khusus yang berbeda di pankreas, yang disebut Pulau Langerhans. (Corwin,2009)

2.2.1 Definisi insulin

Insulin adalah salah satu hormon yang diproduksi oleh pankreas yang bertanggung jawab untuk mengontrol jumlah atau kadar gula dalam darah dan insulin dibutuhkan untuk merubah (memproses) karbohidrat, lemak, dan protein menjadi energi yang diperlukan tubuh manusia. Hormon insulin berfungsi menurunkan kadar gula dalam darah. Insulin juga meningkatkan transport asam amino ke dalam sel, menstimulasi sintesis protein, dan menghambat pemecahan cadangan lemak, protein dan glukosa. Insulin juga menghambat glukoneogenesis, sintesis glukosa baru oleh hati. Secara ringkas, insulin menyediakan glukosa ke tubuh kita, membangun protein dan mempertahankan kadar glukosa plasma rendah. (Corwin,2009)

2.2.1.1 Sintesis dan Sekresi insulin

Sintesis insulin di pankreas berasal dari pembelahan enzimatik molekul proinsulin, yang merupakan produk pembelahan molekul preproinsulin yang lebih besar. Insulin

dilepaskan pada tingkat atau kadar basal oleh sel – sel beta pulau langerhans. Stimulasi utama untuk pelepasan insulin di atas kadar basal adalah peningkatan glukosa darah(Wahdah,2011).

Kadar glukosa gula darah puasa dalam keadaan normal adalah 80 – 90 mg/100 ml darah. Apabila glukosa darah meningkat lebih dari 100 mg/100ml darah, maka sekresi insulin dari pankreas dengan cepat meningkat cepat dan kembali ke tingkat basal dalam 2 - 3 jam. Insulin adalah hormon utama pada stadium absorptif pencernaan yang terjadi setelah makan diantara waktu makan kadar insulin rendah. (Corwin,2009)

Insulin bersikulasi dalam plasma dan bekerja dalam cara berikatan dengan reseptor insulin yang terdapat sebagian besar sel tubuh. Setelah berikatan, insulin bekerja melalui sistem perantara protein kinase perantara kedua untuk menyebabkan peningkatan transportasi molekul glukosatrporter – glukosa yang berada diluar membran sel. Molekul transporter -glukosa, yang disebut glut – 4, berperan penting untuk memfasilitasi pelarutan glukosa kebanyakan besar sel. Pada saat di transportasikan masuk ke dalam sel, glukosa dapat digunakan segera untuk menghasilkan energi melalui siklus krebs atau dapat

disimpan di dalam sel sebagai glikogen, polimer glukosa, yang merupakan bentuk penyimpanan glukosa. Ketika glukosa masuk ke dalam sel, kadar glukosa dalam darah menurun, sehingga menurunkan stimulasi pelepasan insulin lebih lanjut. (Corwin,2009)

Pelepasan insulin juga dirangsang oleh beberapa asam amino dan hormon pencernaan; sekretin dan GIP (Glucose-dependent insulinotropic polypeptide); sistem saraf otonom juga menstimulasi pelepasan insulin melalui saraf parasimpatis ke pankreas. Pelepasan GIP dan pengaktifan sistem saraf otonom, keduanya terjadi saat mulai makan, bahkan sebelum glukosa diserap stimulasi simpatis ke pankreas menurunkan pelepasan insulin. (Corwin,2009)

2.3 Glibenklamid

Golongan obat ini sering disebut sebagai insulin *secretagogues*, kerjanya merangsang sekresi insulin dari graul sel-sel β Langerhans pankreas. Rangsangannya melalui interaksinya dengan ATP-sensitive Kchannel pada membran sel-sel β yang menimbulkan depolarisasi membrane dan keadaan ini membuka kanal Ca. Dengan terbukanya kanal Ca^{++} akan masuk sel β , merangsang granula yang berisi insulin dan akan terjadi sekresi insulin dengan jumlah yang ekuivalen dengan peptide-C (Suherman,2007)

Farmakokinetik berbagai sulfonilurea mempunyai sifat kinetik berbeda, tetapi absorpsi melalui saluran cerna cukup efektif. Makanan dan keadaan hiperglikemia dapat mengurangi absorpsi. Untuk mencapai kadar optimal di plasma, sulfonilurea dengan masa paruh pendek akan lebih efektif bila diminum 30 menit sebelum makan. Dalam plasma sekitar 90%-99% terikat protein plasma terutama albumin; ikatan ini paling kecil untuk klorpropamid dan paling besar untuk gliburid (glibenklamid). Gliburid (glibenklamid), potensinya 200 x lebih kuat dari tolbutamid, masa paruhnya sekitar 4 jam. Metabolismenya di hepar, pada pemberian dosis tunggal hanya 25 % metabolitnya diekskresi melalui urin, sisanya melalui empedu (Suherman,2007)

2.4 Daun Salam (*Syzygium polyanthum* Wight)

2.4.1 Taksonomi Daun salam

Taksonomi daun salam menurut Agoes (2010), adalah :

- Kerajaan : *Plantae*
 Divisi : *Magnoliophyta*
 Kelas : *Magnoliopsida*
 Ordo : *Myrtales*
 Famili : *Myrtaceae*
 Genus : *Syzygium*
 Spesies : *S. Polyanthum*

2.4.2 Nama daerah

Beberapa nama daerah untuk tanaman daun salam antara lain : ubar serai, meselangan, kelat samak, serah, manting, dan Indonesian laurel (Agoes ,2010).

2.4.3 Habitat

Daun salam tumbuh di pulau jawa, kalimantan, sumatra juga tersebar di Asia Tenggara, mulai dari Burma, Indochina, Thailand, dan Semenanjung Malaya. Pohon ini ditemukan tumbuh liar di hutan-hutan primer dan sekunder, mulai dari tepi pantai hingga ketinggian 1.000 – 1.300 m (Agoes ,2010).

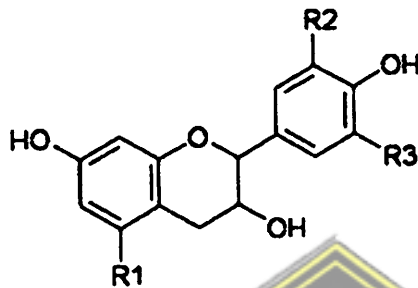
2.4.4 Morfologi

Merupakan pohon dengan tinggi mencapai 30 m. Kulit batang berwarna coklat abu-abu, dan bersisik. Daun tunggal terletak berhadapan dengan tangkai hingga 12 mm. Helai daun berbentuk jorong lonjong atau lanset sebesar 5-16 x 2,5-7 cm, gundul, dengan 6-11 urat daun sekunder dan sejalur urat daun intramarginal yang tampak jelas dekat tepi helaian, dan berbintik kelenjar minyak yang sangat halus. Bunga kecil, berbau harum, berwarna putih dengan besar 2,5-3,5 mm (Agoes ,2010).

2.4.5 Komposisi kimia

Salam mengandung tanin, flavonoid, dan minyak atsiri 0,05%.

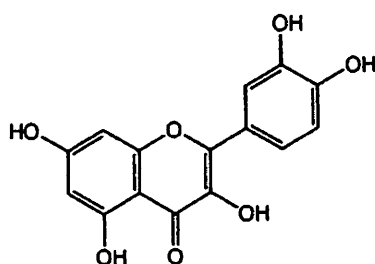
1. Tanin



Gambar 1. Struktur kimia Tanin

Tanin memiliki rumus molekul ($C_{76}H_{52}O_4$) terdapat luas dalam tumbuhan berpembuluh, dalam angiospermae terdapat khusus dalam jaringan kayu. Tanin berfungsi astringen/pengkelat yang dapat mengkerutkan epitel usus halus. Pengkerutan ini diduga adanya reaksi antara tannin dengan protein membran sel epitel usus sehingga mengubah permeabilitas sel epitel usus. Perubahan permeabilitas permukaan epitel usus menyebabkan berkurangnya fungsi penyerapan sari makanan melalui sel epitel usus, termasuk penyerapan glukosa. Akibatnya menghambat asupan glukosa dan laju peningkatan glukosa darah tidak terlalu tinggi. Air bisa digunakan sebagai pelarut polar untuk mencari tanin (Suryowinoto, 2009)

2. Flavonoid



Gambar 2. Struktur kimia Flavonoid

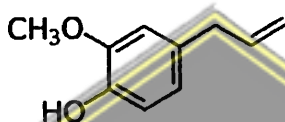
Flavonoid merupakan senyawa yang berfungsi sebagai antioksidan dan bertindak sebagai enangkap radikal hidroksil sehingga dapat mencegah aksi diabetogenik untuk merusak sel beta pankreas, selain itu flavonoid juga meningkatkan sekresi insulin (Tzanakakis dkk,2006).

Efek anti oksidan flavonoid dapat memperbaharui sel-sel yang rusak melalui proses yang diperantarai oleh mitogen activated protein kinase (MAP kinase). MAP kinase adalah enzim yang mengatur berbagai aktifitas seluler, seperti ekspresi gen, mitosis dan diferensiasi. Aktifase MAP kinase oleh anti oksidan flavonoid melalui aktivasi ekstra cellular signal-regulated kinase (ERK). ERK mengatur proliferasi dan diferensiasi sel. Dengan adanya proliferasi dan mitosis sel yang diperantarai oleh MAP kinase maka terjadi pembentukan sel-sel pankreas baru. Sehingga pankreas akan memproduksi dan mensekresi insulin dengan optimal (Tzanakakis dkk,2006)

3. Minyak atsiri

Minyak atsiri (eugenol, sitrol dan metil kavikol) merupakan suatu minyak yang mudah menguap (*volatile oil*) biasanya terdiri dari senyawa organik yang bergugus alkohol, aldehid, keton dan berantai pendek.

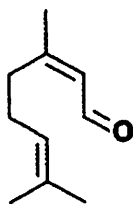
3.1.1. Eugenol



Gambar 3. Struktur kimia Eugenol

Eugenol mempunyai rumus ($C_{10}H_{12}O_2$), dikelompokkan dalam keluarga alilbenzena dari senyawa-senyawa fenol. Eugenol mempunyai warna bening hingga kuning pucat dan kental seperti minyak. Sumber alami pada daun salam, cengkeh dan kayu manis. Eugenol sedikit larut dalam air namun mudah larut pada pelarut organik (Setiyani,2010)

3.1.2. Sitrol

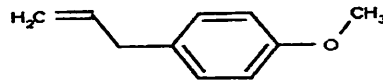


Gambar 4. Struktur kimia Sitrol

Sitrol memiliki rumus kimia ($C_{10}H_{16}O$) merupakan senyawa kimia organik dari kelompok aldehid.

Berwarna kuning muda dan beraroma lemon. Sitrol mudah larut dalam pelarut alkohol (Ma'mun,2003)

3.1.3. Metil kavikol



Gambar 5. Struktur kimia Metil kavikol

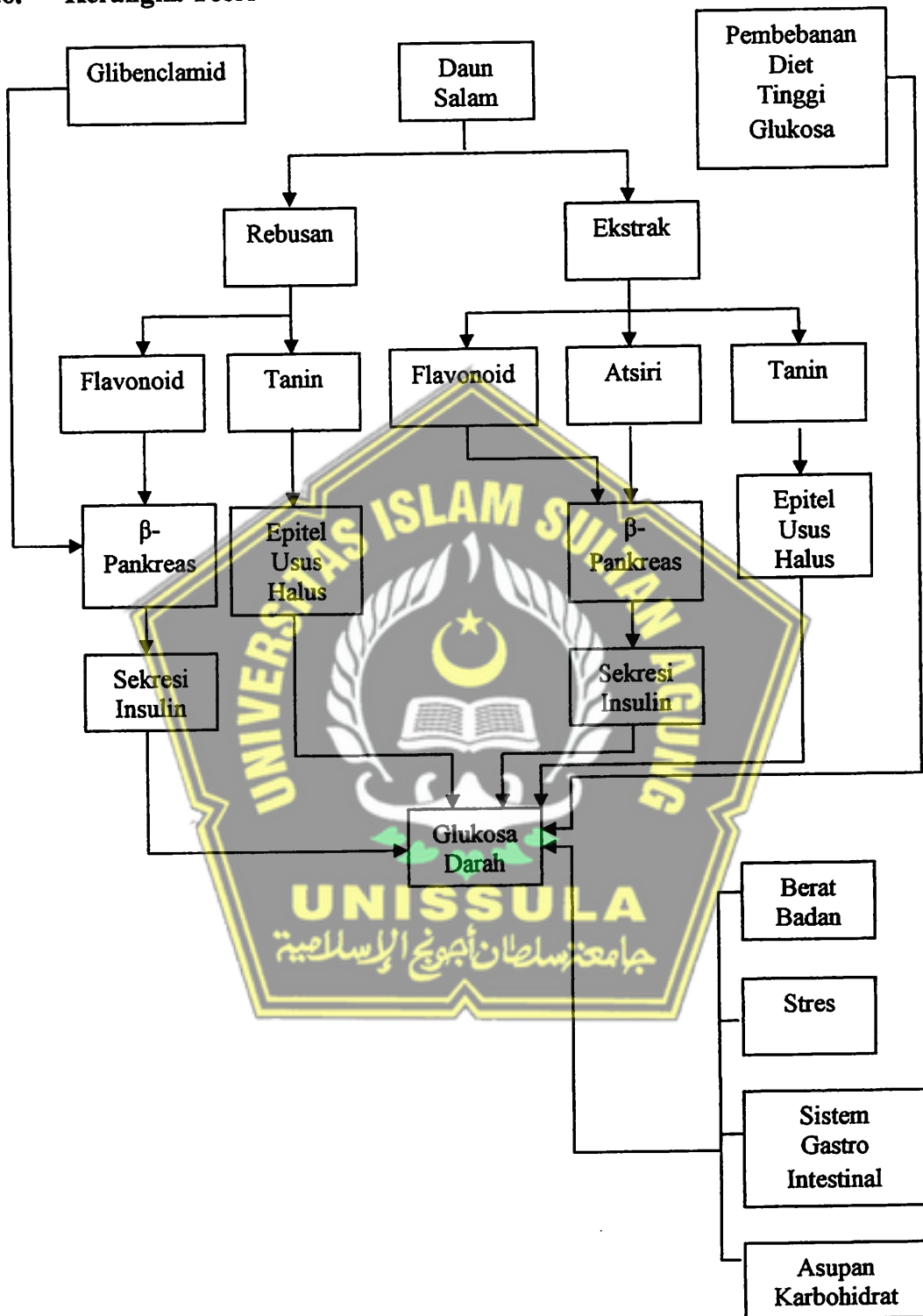
Metil kavikol mempunyai rumus kimia ($C_{10}H_{12}O$) dan merupakan senyawa kimia organik alami, mempunyai warna kuning pucat. Larut dalam metanol, alkohol dan khloroform (Ma'mun,2003)

Minyak atsiri dapat bersumber pada setiap bagian tanaman yaitu dari daun, bunga, biji, batang atau kulit dan akar. Minyak atsiri merupakan senyawa hidrokarbon yang bersifat tidak larut dalam air (non polar) dan tidak dapat disabunkan. Minyak atsiri umumnya terdiri dari berbagai campuran persenyawaan kimia yang terbentuk dari unsur Karbon (C), Hidrogen (H), dan Oksigen (O) (Febrina, 2008) . Minyak atsiri mempunyai efek biomolekuler sebagai turunan hidrokarbon yang berfungsi membantu sel β -pankreas untuk menghasilkan insulin (Anonim, 2011)

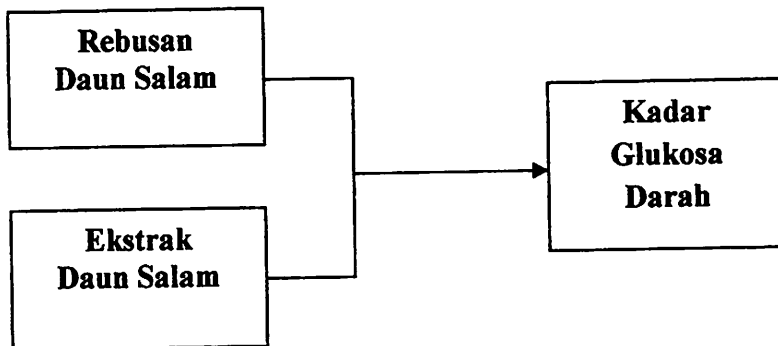
2.5 Mekanisme daun salam dalam menurunkan kadar glukosa darah

Daun salam banyak digunakan sebagai terapi herbal pada penderita Diabetes melitus. Daun salam mengandung kandungan dengan komponen penting tanin, flavonoid dan minyak atsiri 0,05% . Kandungan daun salam dipercaya dapat menurunkan kadar glukosa dalam darah manusia (Agoes,2010). Mekanisme tanin dalam menurunkan kadar glukosa darah adalah menghasilkan astringen/penggklat yang dapat mengkerutkan epitel usus halus dan mengubah permeabilitas permukaan epitel usus, sehingga fungsi penyerapan sari makanan melalui sel epitel usus berkurang, termasuk penyerapan glukosa. Akibatnya menghambat asupan glukosa dan laju peningkatan glukosa darah tidak terlalu tinggi. (Suryowinoto, 2009). Sedangkan flavonoid merupakan senyawa yang berfungsi sebagai antioksidan dan bertindak menangkap radikal hidroksil sehingga dapat mencegah aksi diabetogenik untuk merusak sel beta pankreas, selain itu flavonoid bekerja meningkatkan sekresi insulin sehingga kadar gula darah dapat menurun (Masella, 2005). Minyak atsiri juga berperan serta dalam membantu penurunan kadar glukosa darah, karena minyak atsiri mempunyai efek biomolekuler sebagai turunan hidrokarbon yang berfungsi membantu sel β -pankreas untuk menghasilkan insulin (Anonim,2011)

2.6. Kerangka Teori



2.7 Kerangka Konsep



2.8 Hipotesis

Ada beda efektifitas antara rebusan daun salam dan ekstrak daun salam pada kadar gula darah tikus jantan galur wistar.



BAB III

METODE PENELITIAN

3.1 Jenis Penelitian

Penelitian yang dilakukan merupakan penelitian eksperimental dengan menggunakan rancangan penelitian "*post test only control group design*".

3.2 Variabel dan Definisi Operasional

3.1.4. Variabel

3.1.1.1 Sebagai variabel bebas dalam penelitian ini adalah daun salam : Rebusan dan Ekstrak daun salam.

3.1.1.2 Sebagai variabel tergantung dalam penelitian ini adalah glukosa darah tikus jantan galur wistar.

3.1.5. Definisi Operasional

3.1.5.1. Daun salam

Parameter : Rebusan dan ekstrak daun salam.
Rebusan daun salam segar 15 gram, ditambah dengan air sebanyak 200 ml dan direbus sehingga menjadi 100 ml, dikonversi dengan dosis tikus dikalikan 0,018 yang akan diberikan per oral dengan dosis 1,8 ml per hari dengan menggunakan sonde dalam waktu 1 kali. Ekstrak daun salam dalam penelitian ini adalah ekstrak daun salam yang dibuat dengan cara daun salam segar 15 gram dimaserasi dengan etanol 96% selama 24 jam. Kemudian disaring, lalu residu

dimaserasi lagi. Ekstrak cair yang diperoleh diuapkan dengan penurunan tekanan memakai alat evaporator. Diperoleh ekstrak kering sebanyak 2,25 gram. Ekstrak akan di konversikan dalam dosis tikus dikalikan 0,018 yang akan diberikan per oral dengan dosis 40,5 mg per hari dengan menggunakan sonde dalam waktu 1 kali.

Skala : nominal

3.1.5.2. Kadar glukosa darah tikus

Jumlah glukosa yang terdapat dalam darah, dalam satuan mg/dl serum tikus jantan galur wistar dan diukur setelah perlakuan menit ke 30 dan ke-60 yang diambil melalui vena ophthalmikus hewan uji. Pengukuran glukosa menggunakan glukometer.

Skala : Ratio

3.2 Populasi dan Sampel

3.1.6. Populasi penelitian

Populasi dalam penelitian ini adalah tikus jantan galur wistar yang ada di Laboratorium Biologi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Negeri Semarang (FMIPA UNNES) pada bulan september.

3.1.7. Sampel penelitian

Sampel menggunakan teknik simple random sapling. Pada penenelitian ini menggunakan 25 ekor tikus jantan galur wistar yang memenuhi kriteria sebagai berikut :

3.1.7.1.Kriteria inklusi :

1. Umur tikus 2 bulan
2. Sehat pada penampilan luar :
 - a. Banyak gerak
 - b. Makan dan minum normal
 - c. Tidak ada luka
 - d. Tidak ada cacat
 - e. Berat badan antara 150-200 gram

Besar sampel yang digunakan sesuai dengan kriteria WHO untuk penelitian eksperimental uji toksisitas akut dan level dosis yaitu sedikitnya menggunakan 5 ekor tikus untuk setiap kelompok perlakuan. Sampel penelitian diambil sejumlah 25 ekor tikus secara random dari populasi yang ada.

3.3 Instrumen dan bahan penelitian

3.4.1 Instrumen

1. Timbangan elektrik dan timbangan khusus
2. Stik dan Glukometer
3. Tabung reaksi
4. Kertas saring

5. Sonde

6. Kandang tikus lengkap dengan tempat pakan dan minum

3.4.2 Bahan penelitian

1. Daun salam segar (*Syzygium polyanthum Wight*)
2. Tikus putih galur wistar umur 2 bulan dengan berat badan antara 150-200 gram sebanyak 25 ekor
3. Larutan glukosa monohidrit
4. Aquades
5. Glibenklamid
6. Pelet untuk pakan tikus

3.4 Pelaksanaan penelitian

3.4.1 Persiapan penelitian

3.4.1.1 Pembuatan rebusan daun salam

Dibuat dari daun salam (*Syzygium polyanthum Wight*) yang masih segar dengan proses yakni 15 gram ditambah dengan air sebanyak 200 ml dan direbus dengan aquades sehingga menjadi 100 ml. Setelah dingin, air rebusan disaring.

3.4.1.2 Pembuatan ekstrak daun salam

Dibuat dengan cara daun salam segar 15 gram dimaserasi dengan etanol 96% selama 24 jam. Kemudian disaring, lalu residu dimaserasi lagi. Ekstrak cair yang

diperoleh diuapkan dengan penurunan tekanan memakai alat evaporator sampai diperoleh ekstrak kering dan ditimbang.

3.4.1.3 Penentuan beban glukosa untuk tikus dapat dikonversikan dari beban glukosa manusia dewasa (Endah,2010)

Beban untuk manusia dewasa = 75 gram

Beban untuk 200 gram tikus = $75 \times 0,018$
= 1,35 gram

3.4.1.4 Dosis glibenklamid (Meiyanti,2006)

Dosis maksimal (manusia) : 15 mg/hari

Dosis tikus : $15 \times 0,018 = 0,27$ mg/hari
= 0,3 mg/hari

3.4.1.5 Dosis rebusan daun salam

Adapun dosis rebusan daun salam yang digunakan dalam penelitian ini adalah berdasarkan konversi perhitungan dosis dari manusia ke hewan:

Dosis tikus : $100 \text{ ml} \times 0,018$
= 1,8 ml

3.4.1.6 Dosis ekstrak daun salam

Untuk dosis ekstrak daun salam yang digunakan dalam penelitian ini adalah berdasarkan konversi perhitungan dosis dari manusia ke hewan:

Dosis tikus : $2,25 \text{ gr} \times 0,018$
= 40,5 mg

3.4.1.7 Menimbang masing-masing berat badan tikus dan memberi tanda pada tikus

3.4.1.8 Membagi hewan percobaan yang terdiri dari 25 ekor tikus dengan umur 2 bulan dan berat 150-200 gram menjadi 5 kelompok secara random, yaitu kelompok 1 (kelompok kontrol), kelompok II (kelompok kontrol negatif), kelompok III (kelompok kontrol positif), kelompok IV (kelompok perlakuan I), kelompok V (kelompok perlakuan II)

3.4.1.9 Memberi perlakuan pada tikus sesuai dengan kelompoknya

Kelompok I : kelompok kontrol, 5 ekor tikus hanya diberi makan dan minum adlibitum tanpa perlakuan.

Kelompok II : kelompok kontrol negatif, 5 ekor tikus diberi makan dan minum adlibitum, glukosa monohidrit 1,35 gram dan aquades ad 3 ml

Kelompok III : kelompok kontrol positif, 5 ekor tikus diberi makan dan minum adlibitum, glukosa monohidrit 1,35 gram lalu glibenklamid 0,3 mg dilarutkan aquades ad 3 ml

Kelompok IV : kelompok perlakuan I, 5 ekor tikus diberi makan dan minum adlibitum, glukosa

monohidrit 1,35 gram lalu rebusan daun

salam 1,8 ml ditambah aquades ad 3 ml

Kelompok V : kelompok perlakuan II, 5 ekor tikus diberi

makan dan minum ad libitum, glukosa

monohidrit 1,35 gram lalu ekstrak daun

salam 40,5 mg ditambah aquades ad 3 ml

Pemberian glukosa monohidrit, glibenklamid, rebusan dan ekstrak daun salam dilakukan dengan memasukan sonde melalui mulut tikus.

3.4.1.10 Pengambilan Serum dan Analisis Kadar Glukosa Darah

Pengambilan darah dari V. Ophthalmikus hewan uji pada menit ke 30 dan ke 60. Setelah stik glukometer dimasukan ke dalam alat glukometer, darah dialirkan ke dalam stik.

3.5 Tempat dan waktu

3.5.1 Tempat penelitian

Laboratorium Biologi Fakultas Matematika dan Ilmu pengetahuan

Alam Universitas Semarang (FMIPA UNNES)

3.5.2 Waktu penelitian

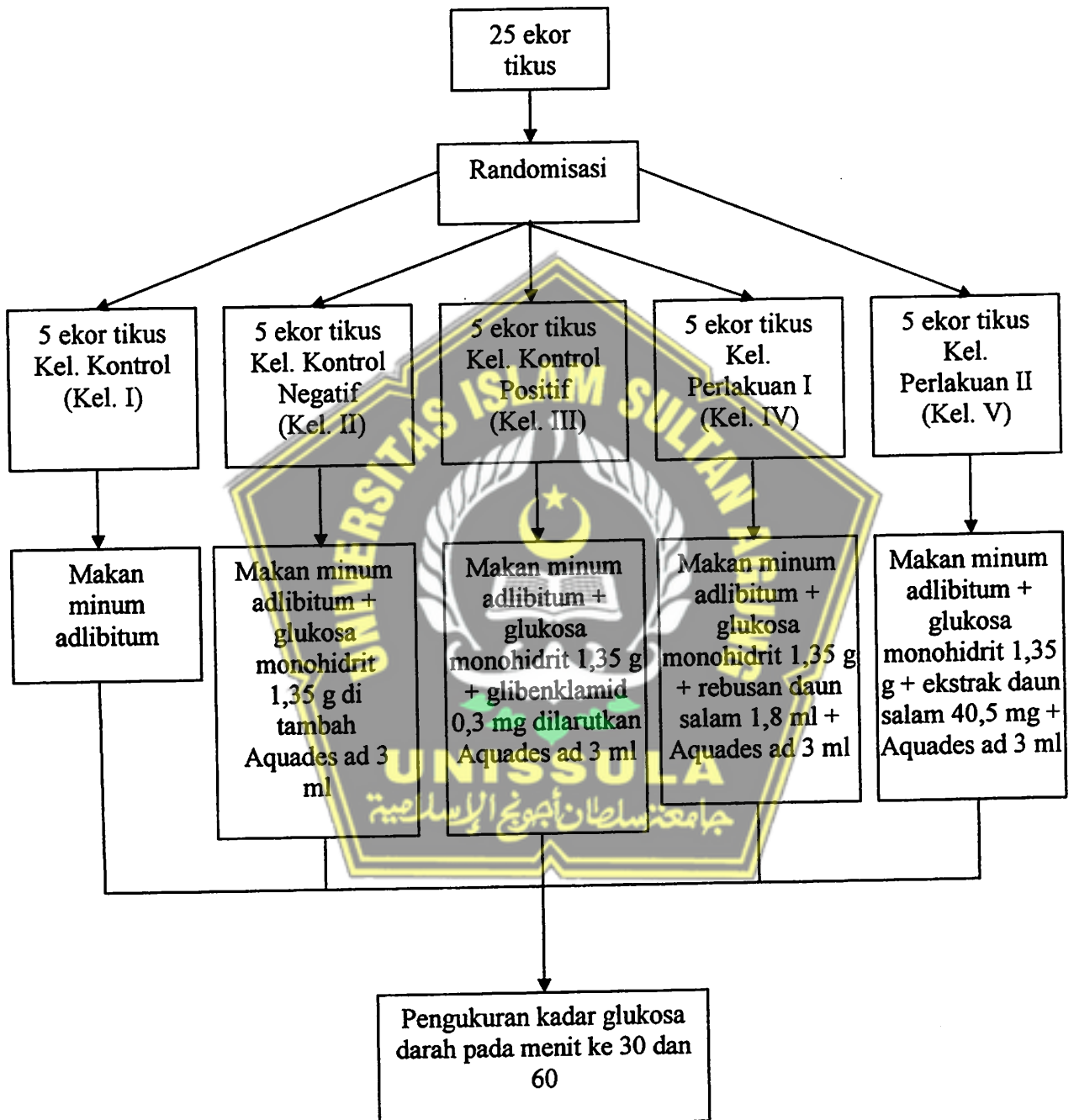
Pada bulan september 2011

3.6 Analisa hasil

Data yang diperoleh pada pengukuran kadar glukosa darah setelah perlakuan dilakukan analisa pertama-tama dilakukan uji Deskriptif untuk melihat nilai mean, median dan modus. Uji normalitas dengan menggunakan uji *Shapiro-Wilk* dan uji homogenitas dengan menggunakan *Leuveune Test*. Data normal dan homogen memenuhi syarat untuk dilakukan uji parameter *One Way Anova*, kemudian dilanjutkan dengan uji *Least Significane Difference (LSD)* untuk membandingkan kadar glukosa antar kelompok. Analisis static dibantu dengan program *SPSS 13.0 for windows*.



3.7 Kerangka Penelitian



BAB IV

HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN

4.1. Hasil Penelitian

4.1.1 Statistik Deskriptif

Telah dilakukan penelitian beda efektifitas air rebusan dan ekstrak daun salam terhadap kadar glukosa darah pada tikus putih jantan galur wistar yang diberi beban diet tinggi glukosa dengan sampel 25 ekor tikus yang dibagi menjadi lima kelompok secara random. Penelitian dilakukan selama 1 hari di Laboratorium Biologi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Negeri Semarang (FMIPA UNNES). Setelah perlakuan (menit ke 30 dan 60) terhadap ke lima kelompok, dilakukan pemeriksaan glukosa darah yang hasilnya tertera dalam lampiran. Hasil perhitungan rerata kadar glukosa darah adalah sebagai berikut :

Tabel 4.1. Rerata Kadar Glukosa Darah Tikus Putih Jantan Galur Wistar

Kelompok	Menit ke-30	Menit ke-60
Kelompok I	82,00 ± 6,164	87,40 ± 1,949
Kelompok II	101,60 ± 2,408	95,60 ± 4,827
Kelompok III	83,80 ± 6,419	58,80 ± 4,025
Kelompok IV	87,20 ± 4,550	74,60 ± 5,367
Kelompok V	85,60 ± 6,804	63,00 ± 10,223

Keterangan :

Kelompok I : Kelompok kontrol tanpa pembebanan dan perlakuan

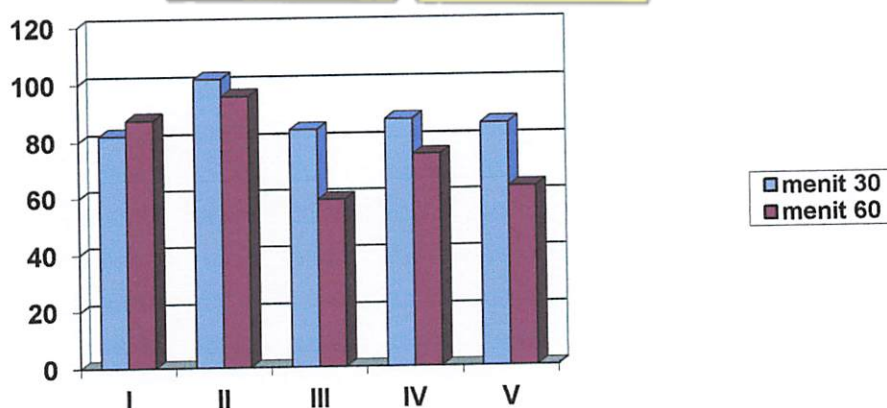
Kelompok II: Pembebanan glukosa monohidrit 1,35 gram ditambah aquades ad 3 ml

Kelompok III : Pembebanan glukosa monohidrit 1,35 gram ditambah glibenklamid 0,3 mg dan aquades ad 3 ml

Kelompok IV : Pembebanan glukosa monohidrit 1,35 gram ditambah air rebusan daun salam 1,8 ml dan aquades ad 3 ml

Kelompok V: Pembebanan glukosa monohidrit 1,35 gram ditambah ekstrak daun salam 40,5 mg dan aquades ad 3 ml

Secara ringkas rerata kadar glukosa darah tikus putih jantan galur wistar dapat dilihat pada histogram berikut :



Gambar 4.1. Histogram Rerata Kadar Gula Darah

Berdasarkan tabel 4.1. didapatkan hasil rerata kadar glukosa darah paling tinggi yaitu kelompok II yang berlaku sebagai kontrol negatif pada menit ke-30 adalah 101,60 mg/dl juga pada menit ke-60 adalah 95,60 mg/dl . Rerata kadar glukosa darah terendah sebagai kontrol positif yaitu pada kelompok III pada menit ke 30 adalah 83,80 mg/dl dan juga pada menit ke-60 58,88 mg/dl. Selanjutnya, hasil dilakukan uji normalitas dan homogenitas.

4.1.2 Uji Normalitas Data dan Homogenitas Varian

Uji normalitas data dan homogenitas pada penelitian ini digunakan untuk melihat data normal dan homogen atau tidak normal atau tidak homogen. Hasil uji normalitas data dan homogenitas data dapat dilihat sebagai berikut :

Tabel 4.2. Hasil Uji *Shapiro-Wilk* Kadar Glukosa Darah Setelah Perlakuan (pada menit ke-30 dan mennit ke-60)

Kelompok	Menit ke-30	Menit ke-60
Kelompok I	0,334	0,758
Kelompok II	0,787	0,150
Kelompok III	0,171	0,648
Kelompok IV	0,573	0,502
Kelompok V	0,525	0,123

Hipotesis untuk uji ini adalah :

- normal H_0 = Distribusi data normal → jika $p > 0.05$
- H_1 = Distribusi data tidak normal → jika $p < 0.05$

Berdasarkan hasil uji *Saphiro-Wilk* pada tabel diatas, dapat diketahui bahwa $p > 0.05$ pada setelah perlakuan (menit ke-30 dan

menit ke-60), maka H_0 diterima atau distribusi data tersebut adalah normal.

Untuk mengetahui nilai besar perbedaan kadar glukosa darah pada menit ke-30 dan ke-60 dapat dilakukan menggunakan uji Levene test. Hipotesis untuk uji ini adalah bila nilai $p < 0.05$ adalah signifikan dan $p > 0.05$ adalah tidak signifikan.

Tabel 4.3. Hasil Uji *Levene Test*

Kelompok	p	Keterangan
Kelompok I	0,099	Tidak signifikan
Kelompok II	0,024	Signifikan
Kelompok III	0,001	Signifikan
Kelompok IV	0,000	Signifikan
Kelompok V	0,000	Signifikan

Berdasarkan hasil uji Levene Test diatas menunjukkan bahwa kelompok I mempunyai data yang tidak signifikan. Pada kelompok II, kelompok III, kelompok IV dan kelompok V didapat hasil data yang perbedaanya signifikan.

Tabel 4.4. Rerata Selisih Glukosa, Normalitas dan Homogenitas

Kelompok	Mean \pm SD	Shapiro-Wilk	Levene Statistic
Kelompok I	5,40 \pm 5,639	0,462	
Kelompok II	-6,00 \pm 3,808	0,362	
Kelompok III	-25,00 \pm 5,477	0,833	0,515
Kelompok IV	-12,60 \pm 2,510	0,314	
Kelompok V	-22,60 \pm 4,615	0,349	

Berdasarkan tabel 4.4. hasil dari Levene Statistic semua data kelompok homogen dengan harga signifikan antara masing-masing kelompok hampir sama. Setelah data dinyatakan sama, dilakukan uji *One Way Anova*.

4.1.3 Uji *One Way Anova* Kadar Glukosa Darah

Oleh karena data tiap kelompok adalah normal dan homogen, maka dapat dilakukan uji *One Way Anova* dari kadar glukosa darah setelah perlakuan (menit ke-30 dan menit ke-60) tertera sebagai berikut :

Tabel 4.5. Hasil Uji *One Way Anova* Kadar Glukosa Darah Setelah Perlakuan (menit ke-30 dan menit ke-60)

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	3101.760	4	775.440	37.317	0,000
Within Groups	415.600	20	20.780		
Total	3517.360	24			

Hipotesis untuk uji ini adalah :

- H_0 = Rerata data signifikan → jika $p < 0.05$
- H_1 = Rerata data tidak signifikan → jika $p > 0.05$

4.1.4 Uji *Post Hoc Test Least Significance Difference*

Berdasarkan hasil uji *One Way Anova* pada tabel diatas, dapat diketahui bahwa nilai probabilitasnya adalah 0.000. Karena $p < 0.05$ maka H_0 diterima atau dapat disimpulkan bahwa rerata data adalah signifikan. Untuk mengetahui perbedaan signifikan antara masing-masing kelompok dilakukan Uji *Post Hoc Test*.

Tabel 4.6. Uji *Post Hoc Test Least Significance Difference*

Kelompok	II	III	IV	V
I	0,001*	0,000*	0,000*	0,000*
II	-	0,000*	0,033*	0,000*
III		-	0,000*	0,415
IV			-	0,002*

*=Signifikan

Berdasarkan hasil dari tabel diatas dapat diketahui bahwa rerata semua data mempunyai perbedaan yang signifikan kecuali perbandingan data antara kelompok III dan kelompok V yang dapat diartikan tidak terlalu berbeda secara signifikan. Hal ini menunjukkan rerata kadar glukosa darah pada kelompok III dan kelompok V hampir sama.

4.2. Pembahasan

Kadar glukosa darah semua tikus pada kelompok ini sebelum perlakuan adalah normal, sesuai dengan nilai normal glukosa darah tikus, yaitu 50-135 mg/dl (Kusumawati,2004)

Pada hasil penelitian ini menunjukkan bahwa pembebanan glukosa mampu meningkatkan kadar glukosa darah. Berdasarkan hasil penelitian beda efektifitas air rebusan dan ekstrak daun salam terhadap penurunan kadar glukosa darah pada tikus putih jantan galur wistar setelah perlakuan pada menit ke-30 dan menit ke-60, terlihat adanya perbedaan rerata kadar glukosa darah antara kelompok I dengan II, kelompok I dengan III, kelompok I dengan IV, kelompok I dengan V . Hal ini dikarenakan pembebanan glukosa per oral akan menyebabkan peningkatan kadar glukosa darah (Asdie, 2002).

Pemberian ekstrak daun salam dengan dosis 40,5 g/200gBB lebih berefek menurunkan kadar glukosa darah tikus jantan galur wistar daripada pemberian rebusan daun salam dengan dosis 1,8 ml/200 gBB pada menit ke 60.

Adanya penurunan kadar glukosa darah pada kelompok yang diberi rebusan dan ekstrak daun salam diduga adanya kandungan tanin sebagai astringen/pengkeklat yang dapat mengkerutkan epitel usus halus dan mengubah permeabilitas permukaan epitel usus, sehingga fungsi penyerapan sari makanan melalui sel epitel usus berkurang, termasuk penyerapan glukosa. Akibatnya menghambat asupan glukosa dan laju peningkatan glukosa darah tidak terlalu tinggi. (Suryowinoto, 2009). Sedangkan flavonoid merupakan senyawa yang berfungsi sebagai antioksidan dan bertindak menangkap radikal hidroksil sehingga dapat mencegah aksi diabetogenik untuk merusak sel beta pankreas, selain itu flavonoid bekerja meningkatkan sekresi insulin sehingga kadar gula darah dapat menurun (Masella, 2005). Minyak atsiri juga berperan serta dalam membantu penurunan kadar glukosa darah, karena minyak atsiri mempunyai efek biomolekuler sebagai turunan hidrokarbon yang berfungsi membantu sel β -pankreas untuk menghasilkan insulin (Anonim,2011)

Berdasarkan hasil analisis statistik yang telah dilakukan pada penelitian ini dapat diketahui adanya perbedaan kadar glukosa darah antara kelompok yang di beri rebusan daun salam dan kelompok yang diberi ekstrak daun salam, dimana ekstrak daun salam (*Syzygium polyanthum Wight*) lebih

berpengaruh terhadap penurunan kadar gula darah tikus putih jantan galur wistar dengan pembebanan diet tinggi glukosa. Hal ini karena ekstrak daun salam memiliki senyawa atsiri yang tidak didapatkan pada proses perebusan karena bersifat hidrokarbon non polar dan tidak larut dalam air (Febrina,2008) .

Kendala pada penelitian ini adalah belum bisa dikendalikannya aktifitas fisik tikus putih jantan galur wistar dan jumlah makanan yang dikonsumsi tiap tikus tidak diketahui. Aktifitas fisik yang meningkat dapat menyebabkan lancarnya peredaran darah dan menurunkan kadar glukosa darah (Laker,2006), sehingga hasil pemeriksaan kadar glukosa darah pada tikus yang aktif akan lebih rendah daripada tikus yang tidak aktif. Pada penelitian ini 1 kandang terdapat 5 ekor tikus sehingga memungkinkan terjadinya perebutan makanan yang mengakibatkan distribusi diet tinggi glukosa tidak merata pada masing-masing tikus, maka semakin banyak jumlah makanan yang mengandung glukosa yang dimakan oleh tikus, semakin tinggi pula kadar glukosa darah tikus tersebut (Hardjono,2009). Selain itu, keterbatasan dalam pengukuran kadar glukosa darah setelah perlakuan pada menit ke-30 dan menit ke-60. Metode pembebanan glukosa akan memperlihatkan perubahan kadar glukosa darah yang beragam (awal dan lama kerja absorpsi glukosa) mulai dari menit ke-30 sampai menit ke-120. Peningkatan kadar glukosa darah mulai menit ke-30 dan mengalami penurunan pada menit ke-120 (Hayes,2002)

BAB V

KESIMPULAN DAN SARAN

5.1 Kesimpulan

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan, maka dapat diambil kesimpulan sebagai berikut :

5.1.1 Ada perbedaan efektifitas pemberian air rebusan dan ekstrak daun salam terhadap kadar glukosa darah tikus jantan galur wistar yang diberi pembebanan diet tinggi glukosa. Yaitu ekstrak daun salam lebih berpengaruh pada penurunan kadar glukosa darah.

5.1.2 Rerata kadar glukosa darah tikus putih jantan galur wistar yang mendapat pakan standar, diet tinggi glukosa, dan rebusan daun salam pada menit ke 30 adalah 87,20 mg/dl dan pada menit ke 60 adalah 74,60 mg/dl. Rerata kadar glukosa darah dengan pemberian ekstrak daun salam pada menit ke 30 adalah 85,60 mg/dl dan pada menit ke 60 adalah 63,00 mg/dl.

5.2 Saran

5.2.1. Perlu dilakukan satu penelitian lebih lanjut dengan pengontrolan aktifitas fisik hewan coba dan pembatasan jumlah ekor per kandang agar tidak terjadi perebutan makanan.

5.2.2. Perlu dilakukannya penelitian lebih lanjut dengan menambah waktu pengukuran pada menit ke 90 untuk menilai lebih lanjut efektifitas penurunan kadar glukosa darah.

DAFTAR PUSTAKA

- Agoes, Azwar, 2010, *Tanaman Obat Indonesia*, Buku 1, Salemba Medika, Jakarta, hal: 65-66
- Agung, 2008, Pengaruh Rebusan Daun Salam (*Syzygium polyanthum Wight*) Terhadap Penurunan Kadar Gula Darah Pada Tikus Jantan Galur Wistar, *Thesis*, Program Pendidikan Dokter Spesialis Farmakologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia Jakarta, 2008.
- Anonim, 2010, <http://id.wikipedia.org/wiki/Hiperglikemia>
- Anonim, 2011, <http://id.wikipedia.org/wiki/Atsiri>
- Anonim, 2010, http://www.aromaticandallied.com/Methyl%20Chavicol_spec.htm
- Asdie, A., H., 2002, *Patogenesis dan Terapi Diabetes Mellitus Tipe 2*, MEDIKA Fakultas Kedokteran UGM, Yogyakarta, ha : 32-33
- Corwin, Elizabeth, 2009, *Buku Saku Patologi*, EGC, Jakarta, hal : 618-646
- Dorland, Newman, 2000, *Kamus Kedokteran Dorland*, EGC, Jakarta, hal: 931
- Ekawati, A., 2007, *Tanaman Obat untuk Diabetes Melitus*, Cermin, Dunia Kedokteran, Pusat Penelitian dan Pengembangan Farmasi, Departemen, Kesehatan RI, Jakarta.
- Endah, C., 2010, Pengaruh Pemberian Ekstrak Bawang Merah (*Allium ascoalonicum*) Terhadap Penurunan Kadar Glukosa Darah Pada Tikus Wistar Dengan Hiperglikemia, *Thesis*, Program Pendidikan Pasca Sarjana Kedokteran Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang, 2010.
- Febrina, A., 2008, Minyak Atsiri Dari Kulit Tanaman, *Thesis*, Program Pendidikan Sarjana Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Institut Teknologi Sepuluh November, 2008.
- Guyton C.A, Hall J.E, 2007, *Buku Ajar Fisiologi Kedokteran*, EGC, Jakarta, hal : 1221-1236
- Hardjono, 2009, *Awas Glukosa Darah*, Maximus, Yogyakarta, 102-105
- Hayes, A., w., 2002, *Principles and Methods of Toxicology*, edisi 4, hal : 1408-1409
- Laker, M., 2006, *Memahami Kolesterol dan Gula Darah*, PT>Gaya Favorit P1 46 Jakarta, 29-39
- Massela, 2005, Penurunan Kadar Gula Darah Oleh Daun Salam (*Syzygium polyanthum Wight*) Terhadap Mencit Jantan Balb/C, *Thesis*, Program

Pendidikan Pasca Sarjana Kedokteran Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang, 2005.

- Meiyanti, 2006, Uji Efek Hipoglikemik Buah Mahkota Dewa (*Phaleria macrocarpa*) Pada Manusia Sehat Setelah Pembebanan Glukosa, *Thesis*, Program Pendidikan Dokter Spesialis Farmakologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia Jakarta, 2006.
- Murray, Robert, K. , Granner, Daryl, K., Mayers, Peter, A., Rodwell, Victor, W. , 2003, *Biokimia Harper*, Ed.25, EGC, Jakarta
- Prince, Sylvia, A. , Wilson, Lorraine, M. , 2006, *Patofisiologi Konsep Klinis Proses Penyakit*, Edisi 6, EGC, Jakarta
- Suherman K. Suharti, 2007, *Insulin dan anti Diabetik Oral, dalam farmakologi dan terapi*, Edisi 6, Bagian Farmakologi FKUI, Gaya Baru, Jakarta, hal : 489-494
- Suryo, Joko, 2009, *Rahasia Herbal Penyembuh Diabetes*, PT. Bintang Pustaka, Yogyakarta, hal: 5-6
- Suryowinoto, S. , *Mengenal Beberapa Tanaman yang Digunakan sebagai Obat antidiabetika*, <http://www.kompas.co.id/kompascetak/0312/ilpeng/713060.htm> . Dikutip tanggal 20 januari 2009
- Tandra, Hans, 2008, *Segala sesuatu yang Harus Anda Ketahui Tentang Diabetes- Tanya Jawab Lengkap dengan Ahinya*. PT.Gramedia Pustaka Utama, Jakarta, hal :12-13
- Wahdah, Nurul, 2011, *Menaklukan Hipertensi dan Diabetes*, Buku 1, Multipress, Yogyakarta, hal : 81-94