

Uji Aktivitas Antidiabetes Ekstrak Hasil Partisi Buah Sawo Manila (*Manilkara zapota* (L.) Van Royen) pada Tikus (*Rattus norvegicus*) yang Diinduksi Aloksan

Mohd. Ardian¹, Hasyim Bariun², Musdalifah³

¹²³Program Studi Farmasi, Fakultas MIPA, Universitas Islam Makassar, Indonesia

Corresponding Author mohammadardian8@gmail.com

ABSTRAK

Buah sawo manila (*Manilkara zapota* (L.) Van Royen) berkhasiat sebagai antidiabetes alami. Buah ini memiliki aktivitas antidiabetes pada tingkat ekstrak namun belum dilakukan pengujian pada tingkat fraksi. Tujuan penelitian adalah untuk mengetahui aktivitas ekstrak hasil partisi buah sawo manila manila (*Manilkara zapota* (L.) Van Royen) dalam menurunkan kadar glukosa darah pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi aloksan. Ekstrak dibuat secara maserasi dengan etanol 70% lalu dilakukan fraksinasi menggunakan pelarut n-heksan, etil asetat dan etanol 96%. Hewan uji diinduksi menggunakan aloksan 120 mg/kgBB. Hewan uji dibagi menjadi 5 kelompok, setiap kelompok memiliki 3 ekor. Hasil rata-rata penurunan glukosa darah pada kelompok I EHP n-heksan dosis 35 mg/200gBB (10,17%); II EHP etil asetat dosis 35 mg/200gBB (42,82%); III EHP etanol 96% dosis 35 mg/200gBB (78,35%); IV kontrol positif (82,02%) dan V kontrol negatif (4,51%). Data yang diperoleh dianalisis menggunakan uji statistik *One Way Anova*. Hasil analisis menunjukkan ekstrak hasil partisi n-heksan 35 mg/200gBB dan etil asetat 35 mg/200gBB buah sawo manila (*Manilkara zapota* (L.) Van Royen) tidak memiliki aktivitas menurunkan glukosa darah yang sangat berbeda nyata dengan kontrol positif serbuk tablet pioglitazone sedangkan ekstrak hasil partisi etanol 96% buah sawo manila (*Manilkara zapota* (L.) Van Royen) memiliki aktivitas menurunkan glukosa darah pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) yang tidak berbeda nyata dengan kontrol positif serbuk tablet pioglitazone dan sangat berbeda nyata dengan kontrol negatif.

Kata Kunci: Aloksan; Antidiabetes; Buah Sawo Manila

ABSTRACT

The antidiabetic activity of the extract from partitioned manila sapodilla fruit (*Manilkara zapota* (L.) Van Royen) has been tested on white rats (*Rattus norvegicus*) induced by alloxan. The manila sapodilla fruit simplicia powder was extracted by maceration using 70% ethanol. The test animals used were 15 white mice which were divided into 5 groups, each group consisting of 3 mice. Initial glucose levels were measured, then induced with alloxan 120 mg/kgBW, then blood glucose was measured after induction using a glucometer. The research results were analyzed statistically using a completely randomized design (CRD). The average result of reducing blood glucose in group I EHP n-hexane dose was 35 mg/kgBW (10.17%); II EHP ethyl acetate dose 35 mg/kgBW (42.82%); III EHP ethanol 96% dose 35 mg/kgBW (78.35%); IV positive control (82.02%) and V negative control (4.51%). The partitioned extract of n-hexane 50 mg/kgBW and ethyl acetate 50 mg/kgBW of manila sapodilla fruit (*Manilkara zapota* (L.) Van Royen) did not have blood glucose lowering activity that was significantly different from the positive control pioglitazone tablet powder while the ethanol partitioned extract 96% manila sapodilla fruit (*Manilkara zapota* (L.) Van Royen) has blood glucose lowering activity in white rats (*Rattus norvegicus*) which is not significantly different from the positive control of pioglitazone tablet powder and very significantly different from the negative control of 1% Na CMC.

Keywords: Alloxan; Antidiabetic; Manila Sapodilla Fruit

PENDAHULUAN

Indonesia memiliki penderita diabetes sebanyak 10,7 juta orang yang tersebar di seluruh wilayah Indonesia sehingga menjadikan Indonesia ada pada peringkat ketujuh sebagai Negara dengan penderita diabetes terbanyak di dunia dan juga satu-satunya Negara dari Asia tenggara yang masuk dalam daftar tersebut (1)(*International Diabetes Federation*, 2020). Diabetes melitus didefinisikan sebagai peningkatan glukosa darah yang berhubungan dengan tidak adanya atau tidak memadainya sekresi insulin pankreas, dengan atau tanpa gangguan kerja dari insulin secara bersamaan (2,3)(Katzung, 2020).

Berbagai macam terapi pengobatan untuk diabetes melitus sudah dirancang oleh WHO maupun pemerintah Indonesia baik dari terapi dengan penggunaan obat sintetik sampai ke pengobatan yang berbahan dasar herbal menggunakan tumbuhan. Tumbuhan merupakan salah satu bahan obat dan memiliki berbagai macam kandungan kimia yang berkhasiat sebagai obat. Berdasarkan hasil penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Safriani Rahman dan Aulia Wati (2016) didapatkan ekstrak etanol buah sawo manila (*Manilkara zapota (L.) Van Royen*) memiliki efek hipoglikemik dan ekstrak dosis 250 mg/kgBB mencit merupakan dosis paling efektif sebagai hipoglikemik.

Berdasarkan uraian di atas maka permasalahan yang dapat dirumuskan yaitu apakah ekstrak hasil partisi buah sawo manila (*Manilkara zapota (L.) Van Royen*) memiliki aktivitas menurunkan kadar glukosa darah pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) sebagai antidiabetes. Adapun tujuan dari penelitian ini yaitu untuk mengetahui aktivitas antidiabetes ekstrak hasil partisi buah sawo manila (*Manilkara zapota (L.) Van Royen*) dalam menurunkan kadar glukosa darah pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) setelah diinduksi aloksan. Manfaat dalam penelitian ini adalah untuk menambah data ilmiah buah sawo manila (*Manilkara zapota (L.) Van Royen*) sebagai acuan atau pedoman bagi mahasiswa yang akan melakukan penelitian selanjutnya dan untuk menambah wawasan dan pengetahuan bagi peneliti.

METODE PELAKSANAAN

Waktu dan tempat penelitian

Penelitian ini akan dilaksanakan pada bulan Juli sampai Agustus tahun 2023 di Laboratorium Biofarmasi dan Laboratorium Fitokimia Universitas Islam Makassar

Alat Dan Bahan

Alat-alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah batang pengaduk, bejana maserasi, botol coklat, blender, cawan porselin, corong pisah, gelas erlenmeyer (pyrex[®]), gelas ukur (pyrex[®]), glukometer (nesco[®]), gunting, kanula, labu tentukur, mortir, mixer, rotary vacuum evaporator, spoit, stamper, timbangan analitik (memert[®]).

Bahan-bahan yang digunakan adalah aquadest (H₂O), aqua pro injeksi, aloksan, aluminium foil, buah sawo manila (*Manilkara zapota (L.) Van Royen*), etanol 96%, etanol 70%, etil asetat, n-heksan, tablet pioglitazone, tikus putih (*Rattus norvegicus*), kapas, kertas saring, Na-CMC dan larutan glukosa 30%.

Penyiapan Sampel

Pengambilan Sampel

Buah sawo manila (*Manilkara zapota (L.) Van Royen*) diperoleh dari Desa Uloe, Kecamatan Dua Boccoe, Kabupaten Bone. Pengambilan sampel dilakukan secara manual dengan cara memetik buah. GPS: Lintang Selatan (S) 5° 06' 15.3072" Bujur Timur (E) 119° 34' 59.7324".

Pengolahan Sampel

Sampel buah sawo manila muda (*Manilkara zapota (L.) Van Royen*) dikumpulkan, sampel dibersihkan dari kotoran yang melekat dengan menggunakan air yang mengalir lalu ditiriskan, dibuang bijinya kemudian ditimbang. Setelah itu dipotong kecil-kecil kemudian dikeringkan di bawah sinar matahari dan ditutupi dengan kain hitam. Setelah kering ditimbang simplisia kemudian dihaluskan dengan derajat halus mesh 100. Simplisia buah sawo manila (*Manilkara zapota (L.) Van Royen*) diekstraksi dengan menggunakan metode maserasi. Serbuk simplisia buah sawo manila ditimbang sebanyak 500 gram lalu dimasukkan ke dalam bejana maserasi, dibasahi dengan menggunakan etanol 70% sebanyak 1000 mL (2 x bobot simplisia), dibiarkan 15-30 menit agar mengembang, kemudian ditambahkan etanol 70% sampai serbuk simplisia terendam. Dibiarkan selama 3 x 24 jam di tempat terlindung sinar matahari sambil sesekali diaduk, kemudian disaring menggunakan kertas saring dan residunya dimaserasi sebanyak 2 kali dengan pelarut sebanyak di atas. Filtrat yang diperoleh dikumpulkan dan diuapkan dengan *rotary evaporatori* sampai diperoleh ekstrak kental.

Ekstrak etanol 70% selanjutnya dilakukan partisi cair-cair dengan pelarut n-heksan menggunakan corong pisah. Dikocok dan didiamkan sampai diperoleh bagian yang larut n-heksan, selanjutnya diuapkan hingga diperoleh ekstrak n-heksan kering. Residu tidak larut n-heksan atau fraksi air, kemudian dipartisi kembali dengan etil

asetat lalu dikocok, setelah itu didiamkan sampai diperoleh ekstrak etil asetat, larutan ekstrak etil asetat kemudian diuapkan hingga kering. Residu tidak larut etil asetat dipartisi dengan etanol 96%, dikocok dan didiamkan hingga diperoleh ekstrak etanol 96%. Setelah itu, diuapkan sampai kering.

Prosedur Kerja

Pembuatan Larutan Na-CMC 1%

Na-CMC ditimbang sebanyak 1 g dimasukkan dalam lumpang dan ditambahkan sedikit demi sedikit air panas dengan suhu 70°C sambil diaduk dengan alu hingga terbentuk larutan koloidal yang homogen dalam lumpang. Dimasukkan dalam labu ukur 100 mL dan dicukupkan volumenya dengan air suling hingga 100 mL, dihomogenkan dan dimasukkan ke dalam wadah.

Pembuatan Suspensi Ekstrak Hasil Partisi

Ekstrak hasil partisi n-heksan buah sawo manila dimasukkan ke dalam lumpang lalu ditambahkan suspensi Na-CMC 1% b/v digerus hingga homogen, dimasukkan ke dalam labu tentukur 50 mL, dicukupkan volumenya hingga tanda batas, dihomogenkan campuran bahan lalu dimasukkan ke dalam botol coklat. Dibuat kembali dengan cara kerja yang sama untuk ekstrak hasil partisi etil asetat buah sawo manila dan partisi etanol 96% buah sawo manila.

Pembuatan Kontrol Positif Pioglitazone

Sebagai kontrol positif digunakan obat antidiabetes oral pioglitazone 30 mg. Untuk dosis yang digunakan pada tikus dengan berat badan standar 200 g. Perhitungan dosis menggunakan faktor konversi 0,018 untuk tikus 200 g diperoleh dosis = 0,54 mg/200gBB tikus (Laurence & Bacharach, 1981).

Pembuatan Larutan Aloksan

Sebanyak 600 mg aloksan dilarutkan dengan menggunakan NaCl fisiologis sedikit demi sedikit hingga larut rata kemudian dimasukkan dalam labu tentukur 100 mL dan dicukupkan volumenya sampai tanda batas(4).

Penyiapan Hewan Uji

Hewan coba yang digunakan adalah tikus putih (*Rattus norvegicus*) dengan bobot badan rata-rata 200-250 g, sehat dan telah diadaptasikan untuk menyesuaikan dengan lingkungannya selama kurun waktu 1 minggu. Tikus putih (*Rattus norvegicus*) ditimbang satu persatu lalu dibagi dalam tiga kelompok masing-masing kelompok terdiri dari tiga ekor tikus. Tikus tidak diberi makan selama kurang lebih 8 jam namun

tetap diberi minum sebelum diberi perlakuan

Perlakuan Terhadap Hewan Uji

Sebanyak 15 ekor tikus putih diukur kadar glukosa darah awal dengan cara mengambil darah melalui vena *lateralis* pada ekor tikus. Setelah itu, disuntikkan larutan penginduksi aloksan dengan cara intraperitoneal (penyuntikan ke dalam rongga perut) dosis 150 mg/kgBB sebanyak satu kali untuk masing-masing tikus untuk meningkatkan kadar glukosa darah pada tikus lalu dibiarkan selama 3 hari. Setelah 3 hari, diambil lagi darahnya dengan cara yang sama untuk diukur dan dicatat kenaikan glukosa darah setelah diinduksi lalu dibagi ke dalam 5 kelompok perlakuan sebagai berikut.

- Tikus kelompok I diberikan larutan Na-CMC 1% b/v sebagai kontrol negatif.
- Tikus kelompok II diberikan hasil partisi n-heksan buah sawo manila dosis 35 mg/200gBB tikus.
- Tikus kelompok III diberikan hasil partisi etil asetat buah sawo manila dosis 35 mg/200gBB tikus.
- Tikus kelompok IV diberikan hasil partisi etanol 96% buah sawo manila dosis 35 mg/200gBB tikus.
- Tikus kelompok V diberikan suspensi pioglitazone dengan dosis 0,54 mg/200gBB sebagai kontrol positif.

Pengumpulan dan Analisis Data

Data dikumpulkan berdasarkan hasil pengukuran kadar glukosa darah setelah pemberian kontrol negatif, kontrol positif dan ekstrak hasil partisi buah sawo manila. Data yang diperoleh kemudian diolah dengan metode ANAVA menggunakan rancangan acak lengkap (RAL).

HASIL DAN PEMBAHASAN

Tabel 1. Hasil Perhitungan Persen Rendamen Ekstrak Etanol 70% Buah Sawo Manila (*Manilkara zapota* (L.) Van Royen

Berat segar (g)	Berat kering (g)	Sudut Pengerangan (%)	Volume etanol 70% (mL)	Bobot simplisia Yang dimaserasi (g)	Bobot ekstrak (g)	Rendamen (%)
4608	4190	9,07	2000	500	26,27	5,25

Tabel 2. Hasil Pengukuran Glukosa Darah Tikus (*Rattus norvegicus*)

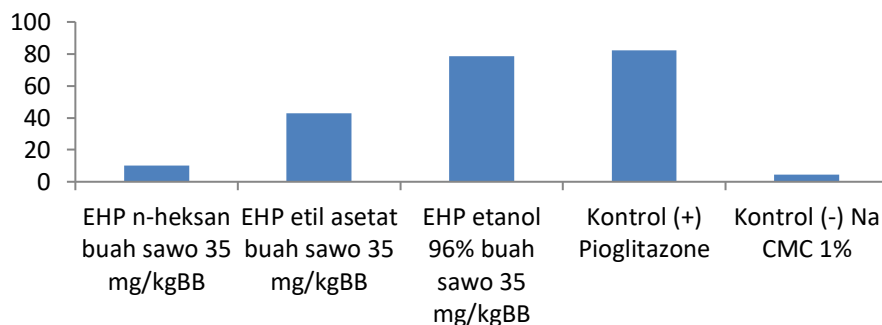
Perlakuan	Tikus	Gula Darah Awal (mg/dL)	Setelah Diinduksi Aloksan 120 mg/kgBB	Hari			Persen penurunan (%)
				Ke-7	Ke-14	Ke-21	

EHP n-heksan buah sawo 50 mg/kgBB	67,3	514	485	450,3	452	10,17
EHP etil asetat buah sawo 50 mg/kgBB	79,3	545,3	324,6	314,6	288,3	42,82
EHP etanol 96% buah sawo 50 mg/kgBB	68,3	476	114	104	90	78,35
Kontrol positif (+) Pioglitazone	70	536,6	97	104,3	88	82,02
Kontrol negatif (-) Na-CMC	73	457,6	426,3	438,3	446	4,51

Keterangan :

Kadar glukosa darah normal tikus putih (*Rattus norvegicus*) 65,97-97,28 mg/dL (Hardoko, 2006)

Penurunan Kadar Glukosa Darah



Gambar 2. Grafik Persentase Penurunan Kadar Glukosa Darah Tikus Putih (*Rattus norvegicus*)

Diabetes melitus merupakan sindrom kompleks dengan ciri-ciri yaitu terjadinya kenaikan glukosa darah secara terus menerus serta terdapat adanya gangguan pada sistem metabolisme karbohidrat, lemak dan protein baik itu tergantung dengan insulin/ DM tipe 1 atau tidak tergantung dengan insulin/ DM tipe 2(5) (Agung Nugroho, 2018). Diabetes melitus terjadi akibat glukosa yang terdapat dalam darah tidak dapat dikelola dan dibawa masuk ke dalam sel untuk dimanfaatkan sebagai energi yang pada akhirnya kadar glukosa dalam darah mengalami peningkatan (hiperglikemia) (Agung Nugroho, 2018).

Sampel yang digunakan pada penelitian ini adalah buah sawo manila yang masih muda (*Manilkara zapota* (L.) Van Royen), tujuan pada penelitian ini yaitu untuk mengetahui aktivitas antidiabetes ekstrak hasil partisi buah sawo manila (*Manilkara zapota* (L.) Van Royen) pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi dengan menggunakan aloksan.

Penelitian ini menggunakan metode ekstraksi secara maserasi. Metode ini dipilih karena memiliki kelebihan dibandingkan dengan metode yang lainnya khususnya dalam isolasi senyawa alam, karena selain murah dan mudah dilakukan, adanya perendaman sampel dengan pelarut akan terjadi pemecahan dinding dan membran sel yang diakibatkan oleh adanya gaya difusi. Proses ekstraksi dengan cara ini dilakukan untuk menghindari kerusakan dari sebagian senyawa yang tidak tahan panas (Voight, 1994).

Etanol merupakan pelarut yang baik digunakan untuk ekstraksi karena dapat dengan mudah diuapkan dan memiliki toksisitas rendah serta tidak memerlukan panas yang tinggi untuk pemekatan. Pelarut yang digunakan pada penelitian ini adalah etanol 70% karena penarikan senyawa flavanoid dengan menggunakan pelarut etanol lebih tinggi dibandingkan dengan menggunakan pelarut metanol. Pelarut etanol 70% merupakan pelarut yang lebih polar dari etanol 96% sehingga senyawa flavanoid yang sifatnya polar akan cenderung terlarut lebih banyak dalam etanol 70%. Selain itu menggunakan pelarut etanol di atas 70% kurang efektif untuk melarutkan senyawa flavanoid yang memiliki berat molekul yang rendah (Kemit *et al.*, 2016).

Penelitian ini menggunakan tablet pioglitazone sebagai kontrol positif. Kontrol positif dimaksudkan untuk mendapatkan gambaran tentang potensi aktivitas penurunan glukosa darah dari ekstrak hasil partisi buah sawo manila terhadap tikus. Pioglitazone sering dimanfaatkan dalam terapi diabetes yaitu obat yang termasuk golongan Tiazolidindion yang berperan sebagai agonis pada reseptor PPAR γ . Aktivasi reseptor tersebut akan menyebabkan peningkatan penggunaan dan transpor glukosa, serta menurunkan resistensi insulin pada jaringan (Katzung, 2012).

Berdasarkan data yang diperoleh menunjukkan bahwa terjadi peningkatan kadar glukosa darah setelah diinduksi yang dapat dilihat pada tabel 1. Menurut Hardoko, 2006 kadar glukosa normal tikus putih yaitu berkisar 65,97-97,28 mg/dL. Terjadinya peningkatan kadar glukosa darah hewan uji ini dipengaruhi oleh pemberian larutan aloksan. Pemberian aloksan ini mengakibatkan terjadinya pembentukan radikal bebas yang dapat menyerang sel β pankreas secara selektif. Dosis aloksan di bawah 150 mg/kgBB yang diberikan secara intraperitoneal sudah dapat menyebabkan tikus mengalami diabetes (Katsumata, *et.al*, 1992).

Hasil penelitian menunjukkan bahwa kelompok V sebagai kontrol negatif yang diberikan suspensi Na CMC 1% terjadi penurunan tekanan darah yang paling kecil jika dibandingkan dengan ekstrak hasil partisi buah sawo manila dan kontrol positif dengan presentasi rata-rata 4,51%. Kelompok IV sebagai kontrol positif yang diberikan

suspensi pioglitazone dapat menurunkan kadar glukosa darah dengan presentasi rata-rata 82,02%. Kelompok I dan II EHP n-heksan dan EHP etil asetat buah sawo manila dengan presentasi rata-rata 10,17% dan 42,82% terjadi penurunan kadar glukosa darah tapi tidak berarti. Pada kelompok III EHP etanol 96% buah sawo manila terjadi penurunan kadar glukosa darah dengan presentasi rata-rata 78,35%. Nilai penurunan kadar glukosa darah yang dianalisis dengan rancangan acak lengkap (RAL). Hasil menunjukkan bahwa ekstrak etanol 96% buah sawo manila yang diberikan pada tikus memiliki aktivitas dalam menurunkan kadar glukosa darah pada tikus yang sangat nyata (sangat signifikan).

Penelitian yang dilakukan oleh Safriani Rahman dan Aulia Wati, 2016 menyatakan bahwa ekstrak etanol buah sawo manila (*Manilkara zapota* (L.) Van Royen) memiliki aktivitas dalam menurunkan kadar glukosa darah pada dosis ekstrak yang efektif yaitu 250 mg/kgBB dengan hasil presentasi penurunan 43,3%. Hal inilah yang menjadi dasar peneliti untuk melakukan fraksinasi pada dosis ekstrak 250 mg/kgBB di mana didapatkan hasil yaitu terjadi penurunan kadar glukosa darah pada tikus yang diberikan ekstrak hasil partisi etanol 96% buah sawo manila dengan hasil presentasi penurunan sebesar 78,42% yang tidak berbeda nyata dengan kontrol positif tablet pioglitazone.

Penurunan kadar glukosa darah pada tikus disebabkan karena adanya senyawa polifenol, flavanoid dan tanin pada ekstrak hasil partisi etanol 96% buah sawo manila. Senyawa flavanoid dan polifenol berperan sebagai antioksidan yang dapat mengatasi stress oksidatif. Selain itu kedua senyawa tersebut dapat meningkatkan pelepasan insulin dari sel beta pankreas dan pengambilan kalsium serta menghambat penyerapan karbohidrat dalam saluran cerna. Adapun tanin bekerja menurunkan kadar glukosa darah dengan beberapa mekanisme yaitu menurunkan absorpsi nutrisi dengan menghambat pelepasan glukosa di intestinal dan juga menginduksi regenerasi sel β pankreas yang berefek pada sel adiposa sehingga menguatkan aktivitas insulin. Tanin juga berperan sebagai penangkal radikal bebas dan meningkatkan *uptake* glukosa dalam darah melalui aktivitas mediator insulin sehingga menurunkan glukosa dalam darah (Kumari dan Jain, 2012) (Gomathy *et al.*, 2013).

KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian, analisis data dan pembahasan maka dapat disimpulkan bahwa ekstrak hasil partisi etanol 96% buah sawo manila (*Manilkara zapota* (L.) Van Royen) memiliki aktivitas menurunkan kadar glukosa darah yang tidak signifikan terhadap kontrol positif serbuk tablet pioglitazone dan signifikan terhadap kontrol

negatif Na CMC. Ekstrak hasil partisi n-heksan buah sawo manila (*Manilkara zapota* (L.) Van Royen) tidak memiliki aktivitas penurunan glukosa darah yang signifikan terhadap kontrol positif serbuk tablet pioglitazone dan tidak signifikan terhadap kontrol negatif Na CMC. Ekstrak hasil partisi etil asetat buah sawo manila (*Manilkara zapota* (L.) Van Royen) memiliki sedikit aktivitas penurunan kadar glukosa darah yang signifikan terhadap kontrol positif serbuk tablet pioglitazone dan kontrol negatif Na CMC.

UCAPAN TERIMAKASIH

Terimakasih Kepada Dosen, Asisten Lab dan teman-teman yang sudah terlibat dalam penelitian saya.

DAFTAR PUSTAKA

- Agung, N. (2018). Farmakologi. Yogyakarta: Pustaka Pelajar.
- Gomathi, R., Rao, P.N.G., Rakkyappan, D., Sundara, B.P. and Shiyamala, S., (2013). Physiological studies on ratoonability of sugarcane varieties under tropical indian condition. *American Journal of Plant Science*,4, pp. 274-281.
- Hardoko. (2006). Pengaruh konsumsi Kappa-Karagenan Terhadap Glukosa Darah Tikus Wistar Diabetes. *Jurnal teknologi dan Industri Pangan*. Vol. 17, No. 1.
- Rusman, Irfiyanti NA. Pengaruh Pemberian Hard Candy dari Infusa Kopi Hijau Robusta (*Coffea canefora* L .) Pada Pasien Diabetes Mellitus (Effect of Giving Hard Candy from Robusta Green Coffee Bean Infusion (*Coffea canefora* L .) in Diabetes Mellitus Patients). 2022;4(October 2020).
- Hasanuddin R, Rasyid H, Bukhari A, Alim NUR, Syamsu SI. Effects of High Fat Diet Feeding and Coffee Bean Extract on Hba1C and Blood Glucose of Wistar Strain Rats. 2022;(06):27–40.
- Hasanuddin R, Jasmiadi J, Abdillah N. The Analysis of the Chlorogenic Acid in the Ethanol Fraction of Robusta Coffee Beans and Its Effect on Glucose Levels in Wistar Rats. *Dis Prev Public Heal J*. 2021;15(2):118.
- Tiana DR, Nur, Rusman A, Zam Z. Activity Test Of Ethanol Extract Of Java Wood Leaf (*Lannea coromandalica* (Houtt .) Merr) from Bone District On Streptozotocin Induced Diabetic Rats. 2023;2(01):1–9.
- Hasanuddin R, Alim N, Karnidayanti K. Pengukuran omega-3 pada ikan penja (*Awaous* sp.) asal Polewali Mandar Provinsi Sulawesi Barat. *Sasambo J Pharm*. 2023;4(2):132–6.
- Katsumata, K., Katsumata, K., Jr., and Katsumata, Y. (1992). Protective Effect of

Diltiazem Hydrochloride on the Occurrence of Alloxan or Streptozotocin Induced Diabetes in Rats, *Horm. Metab. Res*, 24: 504-510.

Kemit, N., I. W. R. Widarta, K. A. Nocianitri. (2016). Pengaruh jenis pelarut terhadap kandungan senyawa flavonoid dan aktivitas antioksidan ekstrak daun alpukat (*Persea americana* Mill). *Jurnal ITEPA*. 5(2): 130 – 141.

Voight, R. (1994). *Buku Pengantar Teknologi Farmasi*. Universitas Gadjah Mada Press: Yogyakarta.

Wati, A., & Rahman, S. (2016). Uji efek hipoglikemik ekstrak etanol buah sawo manila (*Manilkara zapota*) pada mencit jantan yang diinduksi aloksan. *Jurnal Ilmiah As-Syifaa*, 8(1), 76–81.