

Uji Aktivitas Antidiabetes Infusa Daun Salam (*Syzygium polyantum*) terhadap Mencit yang Diinduksi Aloksan

Syilvia Endah Puspita, Reni Ariastuti*, Khotimatul Khusna

Program Studi Farmasi, Fakultas Sains Teknologi dan Kesehatan, Universitas Sahid
Surakarta, Jawa Tengah, Indonesia

Email: reniariafarmasi@usahidsolo.ac.id

ABSTRAK

Daun salam (*Syzygium polyantum*) merupakan tanaman yang mengandung flavonoid, saponin, dan tanin yang memiliki potensi antidiabetes. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengevaluasi aktivitas antidiabetes infusa daun salam (*S. polyantum*) terhadap mencit diabetes melitus yang diinduksi aloksan. Studi eksperimental melibatkan 30 mencit sebagai hewan uji, yang dibagi menjadi 6 kelompok. Kelompok 1 dianggap sebagai kontrol normal, dan kelompok 2-6 dikondisikan diabetes dengan aloksan subkutan 170 mg/kg BB. Setelah aloksan diberikan 48 jam kemudian, masing-masing kelompok diberi perlakuan sebagai berikut: aquades (kontrol negatif), glibenklamid 0,65 mg/kg BB (kontrol positif), infusa daun salam 10%, infusa daun salam 15%, dan infusa daun salam 20%. Perlakuan berlangsung selama tujuh hari. Glukometer digunakan untuk mengukur gula darah. Analisis variasi nonparametrik (Kruskal wallis) digunakan untuk memeriksa data kadar gula darah puasa. Hasil perlakuan menunjukkan kadar gula darah rata-rata dalam kelompok masing-masing sebesar 90,5 mg/dl (kelompok 1), 368 mg/dl (kelompok 2), 81 mg/dl (kelompok 3), 121,75 mg/dl (kelompok 4), 106,25 mg/dl (kelompok 5), dan 70,75 mg/dl (kelompok 6). Uji daya hipoglikemi berturut-turut dilakukan pada kelompok perlakuan berikut: 58,7% (glibenklamid 0,65 mg/kg BB), 42,2% (infusa 10%), 50,2% (infusa 15%), dan 66,6% (infusa 20%). Sebagai hasil dari penelitian ini, dapat disimpulkan bahwa infusa daun salam memiliki sifat antidiabetes terhadap mencit yang diinduksi aloksan.

Kata Kunci: Hipoglikemi, Diabetes, Glukometer, Kadar Gula Darah, Glibenklamid

ABSTRACT

Bay leaf (Syzygium polyantum) contains flavonoids, saponins, and tannins, which can potentially be antidiabetics. This research aims to determine the antidiabetic activity of bay leaf infusion (Syzygium polyantum) toward alloxan-induced diabetes mellitus mice. This research was conducted experimentally using 30 mice divided into six groups. Group 1 was

the normal control, and groups 2-6 were conditioned diabetes by subcutaneous allocation of alloxan 170 mg/kg BW. After 48 hours of alloxan allocation, each group was successively given the following treatment: distilled water (negative control), 0.65 mg/kg BW glibenclamide (positive control), 10% bay leaf infusion, 15% bay leaf infusion, and 20% bay leaf infusion. Treatment was given for seven days. Blood sugar levels are measured using a glucometer. Data on fasting blood glucose levels were analyzed using a nonparametric analysis of variation (Kruskal Wallis). The final results of measuring the average blood sugar level after the treatment were 90.5 mg/dl (group 1), 368 mg/dl (group 2), 81 mg/dl (group 3), 121.75 mg/dl (group 4), 106.25 mg/dl (group 5), 70.75 mg/dl (group 6). The percentage of hypoglycemic power in the treatment group was tested successively as follows: 58.7% (glibenclamide 0.65 mg/kg BW), 42.2% (10% infusion), 50.2% (15% infusion), 66.6% (20% infusion). This study concluded that bay leaf infusion had antidiabetic activity against alloxan-induced mice.

Keywords: Hypoglycemia, Diabetes, Glucometer, Blood glucose, Glibenclamide

I. PENDAHULUAN

Diabetes di Indonesia dan di seluruh dunia adalah masalah kesehatan masyarakat. Ini ditunjukkan oleh peningkatan kasus diabetes di Indonesia, dengan tingkat prevalensi 10,7%, menempati urutan keenam setelah India, China, Amerika, Brazil, dan Meksiko. Menurut International Diabetes Federation (IDF), pada tahun 2019, setidaknya 463 juta orang di seluruh duniamenderita diabetes pada usia 20 hingga 79 tahun, atau 9,3% dari total populasi kelompok usia tersebut berdasarkan jenis kelamin. Pada tahun 2019, IDF mengestimasi prevalensi diabetes sebesar 9% pada wanita dan 9,65% pada pria. Dengan bertambahnya usia, prevalensi ini diproyeksikan akan berkembang menjadi 19,9% pada tahun 2030 dan pada tahun 2045, 700 juta (IDF, 2019).

Pengobatan diabetes melitus konvensional sering diganti dengan pengobatan herbal. Penggunaan obat herbal meningkat dari 15,2% pada tahun 2000 hingga 2006 menjadi 38,3% (Adhithia, 2012). Di Indonesia, pengobatan tradisional telah digunakan sejak lama. Hal ini karena banyaknya tumbuhan yang dapat digunakan sebagai obat alami di Indonesia.

Daun salam dianggap dapat mengobati diabetes. Menurut Hidayati *et al.*, (2020), daun salam mengandung bahan kimia seperti flavonoid, alkaloid, saponin, fenol, terpenoid, dan steroid. Kandungan senyawa flavonoid dianggap bertanggung jawab atas aktivitas antidiabetes (Fahri *et al.*, 2005).

Perkolasi, maserasi, dan infusa adalah beberapa metode yang dapat digunakan untuk mengekstraksi daun salam; metode infusa hanya dapat menarik senyawa polar, sedangkan metode

perkolasi dan maserasi dapat menarik senyawa polar. Studi ini menggunakan metode infusa untuk mengetahui apakah infus daun salam memiliki efek antidiabetes.

II. METODE

A. Tempat dan Waktu Penelitian

Penelitian dilakukan di Laboratorium Farmakologi Program Studi Farmasi Universitas Sahid Surakarta, pada bulan Januari – Maret 2023.

B. Alat

Timbangan analitik (*ACIS*), glukometer (*easy touch*), panci infusa, kompor listrik, alat ukur suhu air, stopwatch, seperangkat alat gelas (*pyrex*), cawan porselin, blender, spuit 26G, sonde oral.

C. Bahan

Simplisia kering daun salam (B2P2TOOT), aloksan monohidrat (*Sigma Aldrich*[®]), Glibenklamid (*Indofarma*[®]), CMC-Na, Lidokain krim (*Top Sy Cream*), *aquabidestilasi steril for injection*, aqua destilia, strip glukotest (*Easy Touc*^{®h}), pakan mencit (*BR 1 Comfeed*).

D. Pembuatan Infusa Daun Salam

Setelah dihaluskan, simplisia ditimbang sebanyak sepuluh gram untuk

infusa 10%, lima belas gram untuk infusa 15%, dan dua puluh gram untuk infusa 20%. Serbuk kemudian dibasahi dengan aquades sebanyak dua kali lipat beratnya, dan larutan kemudian dipanaskan dalam panci infusa selama lima belas menit, sampai suhu mencapai 90 derajat Celcius. Setelah lima belas menit, infusa disaring menggunakan kain flanel dan ditambahkan aquadest yang sudah panas hingga 100 mililiter melalui ampas.

E. Skrining Fitokimia

1. Flavonoid

Sebanyak 1 ml infusa daun salam dimasukkan ke tabung reaksi dan kemudian ditambahkan dengan 1 ml serbuk magnesium dan 1 ml larutan asam klorida. Ketika larutan berubah warna menjadi kuning, itu menunjukkan adanya senyawa flavonoid (Oktavia *et al.*, 2020).

2. Saponin

Sebanyak 2 ml infusa daun salam dimasukkan ke tabung reaksi dengan 10 ml air. Selama sepuluh menit, campuran dikocok dengan kuat dan kemudian dibiarkan selama sepuluh menit. Adanya saponin ditunjukkan dengan pembentukan buih atau busa yang bertahan lebih lama daripada sepuluh menit (Oktavia *et al.*, 2020).

3. Tanin

Sebanyak 1 ml infusa daun salam dimasukkan ke dalam tabung reaksi dan

kemudian dicampur dengan tiga tetes besi (III) klorida 5%. Warna larutan menjadi biru tua, yang menunjukkan bahwa ada senyawa tanin (Oktavia *et al.*, 2020).

F. Pengkondisian Mencit Diabetes

Pengkondisian mencit diabetes dilakukan dengan menginduksi dengan aloksan monohidrat dosis 170 mg/kg BB. Aloksan dilarutkan dengan *aquabidestilasi steril for injection*. Aloksan apabila dilarutkan dengan aquades akan mudah berubah menjadi asam aloksanat yang bersifat nondiabetogenik (Oshkondali *et al.*, 2019) sehingga pembuatan larutan dilakukan secara bertahap. Selanjutnya, larutan aloksandisuntikkan secara subkutan dengan dosis 3,4 mg/0,25ml untuk mencit standar (20 gram). Setelah 48 jam diinduksi aloksan, mencit kembali diukur kadar gula darahnya.

G. Prosedur Pelaksanaan Penelitian

Mencit jantan sejumlah 30 dibagi menjadi enam kelompok. Kelompok I adalah kontrol normal tanpa perlakuan, serta kelompok II–VI adalah kontrol uji yang diinduksi aloksan. Kelompok II merupakan kontrol negatif menerima aquadest sebagai perlakuan, dan kelompok III merupakan kontrol positif menerima glibenklamid. Kelompok IV–VI merupakan kontrol uji menerima infusa daun salam dengan konsentrasi 10%, 15%,

dan 20% sebanyak 0,5 ml per 20 gram BB. Terapi diberikan selama tujuh hari.

H. Pengukuran Kadar Gula Darah

Untuk mengukur kadar gula darah, digunakan glucometer *easy touch*. Sebelum diukur, mencit dipuasakan selama 12-16 jam, dan darah diambil dengan melukai ekornya lalu darah yang keluar diteteskan pada strip glukotest. Hasil perhitungan gula darah dicatat sebagai data.

I. Analisa Data

Data yang dikumpulkan dianalisis dengan *one-way annova* dengan nilai signifikansi 0,05.

III. HASIL DAN PEMBAHASAN

Studi ini menggunakan infusa daun salam (*S.polyanthum*) yang telah dideterminasi di Balai Besar Penelitian dan Pengembangan Tanaman Obat dan Obat Tradisional, Tawangmangu, Karanganyar, Jawa Tengah, guna memastikan tanaman yang digunakan adalah daun salam (*S. polyanthum*). Untuk mengidentifikasi zat aktif dalam infusa daun salam, skrining fitokimia dilakukan pada infusa daun salam. Tabel I menunjukkan hasil skrining fitokimia pada infusa daun salam.

Mencit jantan dari galur *Swiss Webster* digunakan sebagai hewan uji dalam penelitian ini. Mencit jantan dipilih karena kondisi biologisnya lebih stabil

daripada mencit betina (Legorreta *et al.*, 2018). Mencit galur Swiss Webster dapat digunakan dalam studi penyakit metabolik (Glavas *et al.*, 2019). Mencit yang digunakan dalam penelitian ini berusia 8-12 minggu yang merupakan mencit dewasa

muda yang memiliki keadaan fisiologik yang optimum (Muhtadi *et al.*, 2014). Mencit diadaptasikan terlebih dahulu selama tujuh hari supaya mereka dapat menyesuaikan diri dengan lingkungan baru selama penelitian (Rudy Agung, 2018).

Tabel I. Hasil skrining fitokimia

Senyawa	Perlakuan	Hasil	keterangan
Flavonoid	Infusa daun salam ditambahkan serbuk magnesium dan larutan asam klorida	Terjadi perubahan warna menjadi kuning	+
Tanin	Infusa daun salam ditambahkan FeCl ₃ sebanyak 3 tetes	Terjadi perubahan warna menjadi biru tua	+
Saponin	Infusa daun salam ditambahkan dengan aquades kemudian dikocok selama 10 menit	Terbentuk busa yang bertahan lebih dari 10 menit	+

Keterangan : mengandung senyawa (+), tidak mengandung senyawa (-)

Sebelum pengukuran gula darah awal dilakukan, mencit dipuasakan selama 2–16 jam tanpa minum, menunjukkan kadar gula darah masing-masing mencit antara 87–3,59–91–3,87 mg/dl. Rata-rata kadar gula darah mencit normal dan diabetes setelah induksi dapat dilihat pada Tabel II. Hasilnya menunjukkan bahwa semua hewan yang diuji memiliki kadar gula darah puasa normal, yaitu di bawah 100 mg/dl (Fahmi *et al.*, 2020). Selanjutnya hewan uji diinduksi dengan aloksan. Dosis aloksan 170 mg/kg BB diberikan secara subkutan pada hewan uji untuk mengurangi diabetes. Aloksan dipilih sebagai obat penginduksi diabetes karena dapat menginduksi diabetes pada hewan uji yang mirip dengan pasien diabetes. Dalam waktu yang relatif singkat, yaitu 24-48 jam setelah

induksi, aloksan dapat menyebabkan hipergliemia permanen (Ighodaro *et al.*, 2017). Metode pemberian aloksan secara subkutan adalah yang paling efektif untuk menginduksi diabetes pada hewan uji (Mostafavinia *et al.*, 2016).

Tabel II. Kadar gula darah setelah induksi

Kelompok	Kadar gula darah (mg/dL) $\bar{X} \pm SD$
Normal	88,5 ± 5,26
Diabetes	210,05 ± 25,05

Keterangan :

$\bar{X} \pm SD$: mean ± standar deviasi

Normal : 5 ekor mencit

Diabetes : 25 ekor mencit

Pada hari ketiga, kadar gula darah mencit diperiksa lagi untuk memastikan bahwa mencit telah mengalami hiperglikemia. Penginduksian aloksan akan menyebabkan fase hiperglikemi dan hipoglikemi yang terjadi secara bergantian

sebelum terjadinya hiperglikemia permanen.

Hasil pengukuran gula darah pada hari ketiga menunjukkan bahwa kadar gula darah telah meningkat. Aloksan meningkatkan gula darah mencit. Aloksan, turunan asam urat, memiliki kemampuan untuk merusak sel pankreas tertentu melalui mekanisme stres oksidatif. Dalam waktu 24 hingga 72 jam, aloksan menyebabkan penurunan glikogen hepatic. Efek sitotoksitasnya terutama disebabkan oleh konversi anion radikal, yang merusak pankreas dan menyebabkan penurunan kadar insulin (Fauzul *et al.*, 2019).

Mencit dinyatakan diabetes apabila kadar gula darahnya lebih dari 1,5 kali kadar gula darah normal (Ariastuti *et al.*, 2020). Selain peningkatan kadar gula darah, mencit diabetes melitus juga mengalami gejala poliuria, yang dapat dilihat dari kondisi kandang yang lembab. Selama tujuh hari, mencit diberi perawatan oral sesuai kelompok uji. Glibenklamid, obat antidiabetik oral golongan sulfonilurea generasi kedua yang merangsang keluarnya insulin dari sel pankreas (Abraham, 2019), digunakan sebagai kontrol positif. Karena glibenklamid tidak larut dalam air sehingga dibuat sediaan suspensi menggunakan Na CMC. Dosis glibenklamid yang digunakan adalah 0,65 mg/kg BB, yang merupakan konversi dari dosis oral efektif manusia 5 mg/hari. Untuk mengetahui kadar gula

darah yang turun dari keadaan normal selama penelitian, kontrol negatif digunakan, yaitu kontrol yang diinduksi aloksan dengan terapi aquades yang tidak memiliki aktivitas antidiabetes. Setelah mencit menerima terapi selama tujuh hari, kadar gula darahnya kembali diukur.

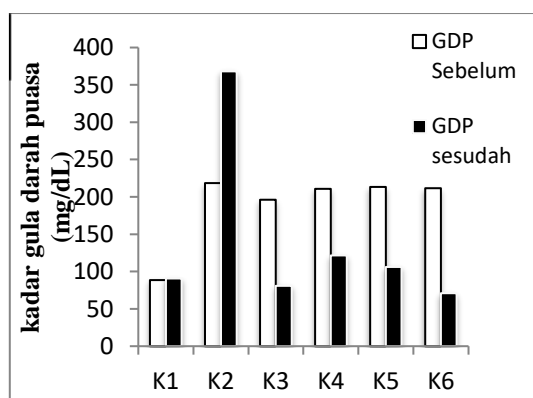
Sebelum induksi, setelah induksi, dan setelah perlakuan, kadar gula darah mencit diukur. Sebelum pengukuran dilakukan, mencit dipuaskan terlebih dahulu. Hasil pengukuran dan grafik kadar gula darah puasa rata-rata untuk masing-masing kelompok uji disajikan pada Tabel III dan Gambar 1.

Tabel III. Hasil pengukuran rerata kadar gula darah mencit

Kelompok perlakuan	Kadar gula darah (rerata ± SD) mg/dL
Kontrol normal	90,50 ± 5,19
Kontrol negatif (aquadest)	368 ± 49,91
Kontrol positif (glibenklamid)	81 ± 6,87
Kontrol uji infusa 10%	121,75 ± 14,24
Kontrol uji infusa 15%	106,25 ± 7,36
Kontrol uji infusa 20%	70,75 ± 11,17

Hasil dari pengukuran gula darah kelompok kontrol uji dan kontrol positif menunjukkan penurunan kadar gula darah, sementara kelompok kontrol negatif tetap mengalami hiperglikemia. Oleh karena itu, uji statistik tidak dilakukan pada kelompok kontrol negatif.

Hasil uji statistik menunjukkan penurunan kadar gula darah setelah perlakuan bahwa antara kelompok infusa 10%, 15%, kelompok kontrol positif, dan kelompok infusa 20% ada perbedaan yang bermakna. Sedangkan hasil uji statistik kelompok glibenklamid dengan kelompok infusa 20% menunjukkan perbedaan tidak bermakna, ini karena penurunan kadar gula darah yang hampir sama.



Gambar 1. Hasil Pengukuran Rerata Kadar Gula Darah Mencit

Keterangan : kontrol normal (k1), kontrol negatif (k2), kontrol positif (k3), infusa 10% (k4), infusa 15% (k5), infusa 20% (k6)

Tabel IV. Daya hipoglikemi kelompok perlakuan

Kelompok perlakuan	% daya hipoglikemi $\bar{X} \pm SD$
Glibenklamid	58,7 \pm 6,8
Infusa 10%	42,2 \pm 16,3
Infusa 15%	50,2 \pm 4,2
Infusa 20%	66,6 \pm 8,8

Selain penurunan kadar gula darah, aktivitas antidiabetes dapat dilihat dari parameter daya hipoglikemi. Daya hipoglikemi merupakan kemampuan suatu

senyawa dalam menurunkan kadar gula darah. Presentase daya hipoglikemi dihitung dari penurunan kadar gula darah setelah perlakuan lalu dibagi dengan rata-rata kadar gula DM dan dikalikan 100. Daya Hipoglikemi Kelompok Perlakuan dapat dilihat pada Tabel IV. Presentase daya hipoglikemi pada kelompok perlakuan glibenklamid sebesar 58,7%.

Kelompok perlakuan infusa daun salam dengan konsentrasi 10%, 15%, dan 20% menunjukkan daya hipoglikemi sebesar 42,2%, 50,2%, dan 66,6%. Peningkatan daya hipoglikemi terjadi bersamaan dengan peningkatan konsentrasi infusa daun salam. Semakin besar konsentrasi infusa daun salam, maka semakin besar daya hipoglikemi yang dihasilkan.

Kandungan flavonoid, saponin, dan tanin dalam kelompok uji infusa daun salam menyebabkan penurunan kadar gula darah. Sebagai antioksidan, senyawa ini mengurangi stres oksidatif dengan menangkap radikal bebas dari reaksi oksidasi aloksan (Lelono & Tachibana, 2013)

Flavonoid dapat mengambil radikal bebas dari Baik spesies reaktif nitrogen (RNS) maupun spesies reaktif oksigen (ROS) dengan mengirimkan elektron dan menghentikan reaksi peroksidase (Lugasi dkk., 2003). Untuk meningkatkan sekresi insulin yang disintesisasi oleh glukosa,

Dengan mengaktifkan kaskade sinyal cAMP, flavonoid dapat mempengaruhi sel pankreas secara langsung (Brahmachari, 2011). Flavonoid juga berperan dalam menghambat penyerapan gula darah pada ginjal (Lukacinova *et al.*, 2008).

Mempertahankan konsentrasi Ca^{2+} intraseluler dan homeostatis Ca^{2+} dilakukan oleh saponin yang terkandung dalam infusa daun salam. Selain itu, sekresi insulin terhadap sel pankreas dapat diinduksi oleh saponin. Mekanisme kerja dari saponin menyerupai obat diabetes oral golongan sulfonilurea yang bekerja menghentikan channel K-ATPase dan memastikan bahwa kalium tidak keluar dari sel. Untuk mendepolarisasi membran sel β pankreas, ion kalsium masuk ke sitoplasma melalui saluran Ca^{2+} -ATPase yang terbuka. Jika ion kalsium ada di dalam sel, enzim kalmodulin dapat diaktifkan, yang menyebabkan insulin keluar dari vesikel sel (Mutia Rissa, 2022). Tanin menurunkan kadar gula darah dengan menghentikan radikal bebas dan mengurangi stres oksidatif (Mutia Rissa, 2022).

IV. KESIMPULAN

Hasil penelitian menghasilkan kesimpulan bahwa infusa daun salam (*Syzygium polyanthum*) memiliki aktifitas

antidiabetes terhadap mencit yang diinduksi aloksan.

KONFLIK KEPENTINGAN

Seluruh menyatakan bahwa tidak memiliki kepentingan yang bertentangan dalam penelitian ini.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Universitas Sahid Surakarta, yang telah memberikan fasilitas untuk pelaksanaan penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

- Adhithia. (2012). *Efek Perseptif Penggunaan Antidiabetes Herbal Bersamaan dengan Penggunaan Obat Antidiabetes Oral pada Pasien Diabetes Melitus Tipe 2 di Puskesmas Kotamadya Depok*. Program Studi Farmasi. Universitas Indonesia.
- Ariastuti, R., Fitrawan, L. O. M., Nugroho, A. E., & Pramono, S. (2020). Antidiabetes Of Combination Of Fractionated-Extracts Of *Andrographis paniculata* And *Centella asiatica* In Neonatal Streptozotocin-Induced Diabetic Rats. *Indonesian Journal Of Pharmacy*. 312–322. Faculty of Pharmacy. Universitas Gadjah Mada.
- Brahmachari, G., (2011) Bio- Flavonoids With Promising Antidiabetic Potentials: A Critical Survey. *Jurnal Research Signpost*. hal 187-212.
- Cho, N. H., Shaw, J. E., Karuranga, S., Huang, Y., da Rocha Fernandes, J. D., Ohlrogge, A. W., & Malanda, B, (2018). *IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for*

2045. Diabetes Research and Clinical Practice. Volume 138. hal 271–281.
- Fahmi, N. F., Firdaus, N., & Putri, N. (2020). *Pengaruh Waktu Penundaan Terhadap Kadar Glukosa Darah Sewaktu Dengan Metode Poct Pada Mahasiswa*. Jurnal Ilmiah Ilmu Keperawatan. 1-11. STIKES Ngudia Husada Madura.
- Fahri, C., Sutarno., & Listyawati, S., (2005) Kadar Glukosa dan Kolesterol Total Darah Tikus Putih (*Rattus norvegicus* L.) Hiperqlikemik setelah Pemberian Ekstrak Metanol Akar meniran (*Phyllanthus niruri* L.). *Biofarmasi* 3 (1) : 1-6.
- Fauzul, N., Franciscus D,S., Wawaimuli, A., Erni,H. (2019). Model Hewan Coba pada Penelitian Diabetes. *Jurnal Pharmaceutical Sciences and Research*.131-141. Faculty of Medicine. Universitas Syiah Kuala
- Glavas, M. M., Hui, Q., Tudurí, E., Erener, S., Kasteel, N. L., Johnson, J. D., & Kieffer, T. J. (2019)*Early overnutrition reduces Pdx1 expression and induces β cell failure in Swiss Webster mice*.*Scientific Reports*, Volume 9 No1, hal 1-15. Departement of Cellular and Physiological Sciences, University of Columbia. Kanada
- Hidayati, W., Sjahid, L. R., Ismalasari, W., & Kusmardi, K. (2020). Potensi Ekstrak Etanol 96% Daun Salam (*Syzygium Polyanthum* Wight. (Walp.)) Terhadap Ekspresi P53 Pada Sel Kanker Hela Cell Lines. *Jurnal Kefarmasian Indonesia*, 79–86. Fakultas Farmasi dan Sains. Universitas Muhammadiyah Prof.DR. Hamka
- Ighodaro, O. M., Adeosun, A. M., & Akinloye, O. A. (2017). Alloxan-Induced Diabetes, A Common Model For Evaluating The Glycemic-Control Potential Of Therapeutic Compounds And Plants Extracts In Experimental Studies. *Medicina*, 53(6), 365–374.
- Legorreta-Herrera, M. et al. (2018) ‘Sex-Associated differential mRNA expression of cytokines and its regulation by sex steroids in different brain regions in a plasmodium berghei ANKA model of Cerebral Malaria’, *Mediators of Inflammation*.
- Lelono, R. A., & Tachibana, S. (2013). Bioassay-guided isolation and identification of antioxidative compounds from the bark of *Eugenia polyantha*. *Pakistan journal of biological sciences : PJBS*, 16(16), 812–818.
- Lugasi, A., Hóvári, J., Sági, K. V., & Bíró, L., (2003).*The role of antioxidant phytonutrients in the prevention of diseases*. *Acta Biologica Szegediensis*. Volume 47 No 1, hal 119-125. National Institute of Food Hygiene and Nutrition, Hungary
- Lucacinova, A., Mojzisz, J., Benacka, R., Keller, J., Maguth, T., Kurila, P.,et, al., (2008) Preventive Effect Of Flavonoids On Alloxan- Induced Diabetes Mellitus In Rats. *Acta Vet. brno*, 77: 175-182.
- Mostafavinia, A., Amini, A., Ghorishi, S. K., Pouriran, R., & Bayat, M.. (2016).*The effects of dosage and the routes of administrations of streptozotocin and alloxan on induction rate of type1 diabetes mellitus and mortality rate in rat*.*Jurnal Laboratory Animal Research*. Volume 32 No 3,ISSN 223- 7660. hal 160-165. School of Medicine. University of Medical Sciences. Iran
- Mutia Rissa, M. (2022). Mekanisme Ekstrak Daun Salam (*Syzygium Polyanthum*) Sebagai Antidiabetes. *Jurnal Health Sains*, 3(2), 242–249.
- Muhtadi, ., Suhendi, A., Wahyuningtyas, N., & Sutrisna, Em., (2014).*UjiPraklinik Antihiperurisemia Secara In Vivo Pada Mencit Putih Jantan Galur Balb-C Dari Ekstrak Daun Salam (*Syzygium polyanthum* Walp) dan*

- Daun Belimbing Wuluh (Averrhoa bilimbi L.)*. Jurnal Biomedika. Volume 6 No 1. hal 17-23. Fakultas Farmasi. Universitas Muhammadiyah Surakarta
- Nugrahani, S. S. (2012). *Ekstrak Akar, Batang, Dan Daun Herba Meniran Dalam Menurunkan Kadar Glukosa Darah*.
- Oktavia, S. N., Wahyuningsih, E., & Andasari, S. D. (2020). *Skrining Fitokimia Dari Infusa Dan Ekstrak Etanol 70% Daun Cincau Hijau (Cyclea Barbata Miers)*. 11, 6.
- Oshkondali, S. T. M., Mahmoudy, E., Samira, F., alacrouk, A., Abu, K. M., Rashed, A., Zuhur, A. E., & Almesai, R., (2019). *Alloxan Dose Optimization to Induce Diabetes in Albino Mice and the Determination of the Induced Diabetes Type*. Saudi Journal of Medical and Pharmaceutical Sciences. Volume 5 No 10. hal 913–816. Faculty of Medicine Zawia University. Libya
- Rudy Agung N. (2018). *Mengenal Mencit Sebagai Hewan Laboratorium*. Mulawarman University Press. Samarinda
- Simatupang, Abraham. (2019) *Monografi Farmakologi Klinik Obat-Obat Diabetes Mellitus Tipe 2*. FK UKI. Jakarta