

Penurunan Kadar Glukosa Darah Pada Tikus Wistar Menggunakan Ekstrak Etanol Daun Pandan Wangi - Karagenan

Decreasing of Blood Glucose Levels in Wistar Rats using Ethanol Extract of Pandan Wangi Leaves - Carrageenan

**Agyta Restu Krisnawati¹, Fatchul Ulum¹, Wafa Syahida Nur'Adhim¹,
Fandhi Adi Wardoyo¹,**

¹ Universitas Muhammadiyah Semarang, Semarang
Corresponding author : fandhiadi@unimus.ac.id

Abstrak

Diabetes merupakan penyakit kronis yang ditandai dengan kadar glukosa darah melebihi batas normal, akibat kelenjar pankreas tidak dapat memproduksi ataupun menggunakan insulin secara efektif. Penyakit diabetes menjadi penyebab kematian nomor 3 di Indonesia (2018). Saat ini pengobatan diabetes masih banyak menggunakan obat kimia seperti metformin yang dapat menyebabkan efek negatif pada tubuh, sehingga diperlukan pengobatan lain yang berasal dari bahan alami. Penelitian ini dilakukan dengan tujuan untuk melakukan ekstraksi daun pandan wangi dan diformulasikan bersama karagenan untuk menurunkan kadar gula darah pada tikus wistar. Ekstraksi dilakukan dengan metode maserasi menggunakan pelarut etanol. Tikus diabetes didapatkan dengan perlakuan induksi aloksan. Sebanyak 18 ekor tikus putih wistar jantan dengan berat badan 150-200 gram. Seluruh sampel dibagi secara acak menjadi lima kelompok penelitian yaitu: (Normal) tikus tanpa perlakuan apapun; (Positif) tikus yang diinduksi aloksan; (Negatif) tikus yang diinduksi aloksan dan diberi perlakuan dengan obat metformin; (P1) tikus yang diinduksi aloksan dan diberi perlakuan 600 mg/kg bb ekstrak daun pandan wangi + 50 mg/kg bb karagenan; (P2) tikus yang diinduksi aloksan dan diberi perlakuan 900 mg/kg bb ekstrak daun pandan wangi + 50 mg/kg bb karagenan. Perlakuan diberikan selama 9 hari. Pada hari ke-9 dilakukan pengambilan darah untuk mengetahui kadar gula darah tikus setelah perlakuan. Hasil penelitian menunjukkan bahwa terapi diabetes dengan pemberian perlakuan 600 mg/kg bb ekstrak daun pandan wangi + 50 mg/kg bb karagenan lebih efektif dalam menurunkan kadar gula darah pada tikus hiperglikemia yang diinduksi aloksan

Kata Kunci : Diabetes, Daun pandan wangi, Ekstraksi, Karagenan.

Abstract

Diabetes is a chronic disease characterized by blood glucose levels exceeding normal limits, due to the pancreas gland not being able to produce or use insulin effectively. Diabetes is the number 3 cause of death in Indonesia (2018). Currently, diabetes treatment still uses many chemical drugs such as metformin which can cause negative effects on the body, so it needs other treatments from natural ingredients. The aims of this research is to extracting pandan wangi leaves and formulated with carrageenan to reduce blood sugar levels in wistar rats. Extraction was carried out by maceration method using ethanol as solvent. Diabetic rats were obtained by alloxan induction treatment. A total of 18 male wistar rats weighing 150-200 grams. All samples were randomly divided into five study groups: rats without any treatment (Normal); rats with alloxan-induced (positive); rats with alloxan-induced and treated with metformin (negative); rats induced by alloxan and treated with 600 mg/kg bw pandan wangi leaf extract + 50 mg/kg bw carrageenan (P1); rats were induced by alloxan and treated with 900 mg/kg bw of pandan wangi leaf extract + 50 mg/kg bw of carrageenan (P2). The treatment was given

for 9 days. On the 9th day, blood was drawn to determine the blood sugar levels of rats after treatment. The results showed that diabetes therapy with treatment of 600 mg/kg bw pandan wangi leaf extract + 50 mg/kg bw carrageenan was more effective in reducing blood sugar levels in hyperglycemic rats induced by alloxan.

Keywords : Diabetes, Pandan wangi leaves, Extraction, Carrageenan

PENDAHULUAN

Diabetes melitus adalah penyakit kronis yang berbahaya yang ditandai dengan hiperglikemia dan intoleransi glukosa yang terjadi akibat kelenjar pankreas yang tidak dapat memproduksi insulin secara adekuat atau dapat dikarenakan tubuh yang tidak dapat menggunakan produksi insulin secara efektif dan dapat mematikan (Nurhayani, 2022). Pada tahun 2014, berdasarkan Data Kementerian Kesehatan yang diperoleh dari *Sample Registration Survey* menunjukkan diabetes menjadi penyebab kematian terbesar nomor 3 Indonesia dengan presentase sebesar 6,7% setelah stroke (21,1%) dan penyakit jantung coroner (12,9%). Hasil Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) tahun 2018 menunjukkan bahwa pravelensi diabetes melitus dilihat dari hasil pemeriksaan gula darah meningkat hingga mencapai 8,5% di Indonesia dari 6,9% pada tahun 2013 (Ardiani *et.al.*, 2021).

International Diabetes Federation (IDF) memperkirakan pada tahun 2019 terdapat sekitar 463 juta orang menderita diabetes di dunia pada usia 20-79 tahun atau setara dengan angka pravelensi sebesar 9,3% dari total penduduk pada usia yang sama. Sementara itu, berdasarkan jenis kelamin diperkirakan terdapat 9% penderita diabetes yang berjenis kelamin perempuan dan 9,65% penderita diabetes yang berjenis kelamin laki-laki. Sedangkan, berdasarkan usia pravelensi diabetes meningkat menjadi 19,9% atau 111,2 juta pada usia 65-79 tahun dan diperkirakan akan terus meningkat hingga 578 juta pada tahun 2030 dan 700 juta pada tahun 2045 (Kementerian Kesehatan RI, 2020).

Rasio Pravelensi Toleransi Glukosa Terganggu (TGT) terhadap DM bervariasi pada berbagai populasi dan biasanya berkisar di sekitar 1 (yaitu pravelensi TGT sama dengan pravelensi DM). Hasil pengamatan yang menunjukkan tingginya pravelensi TGT mengandung makna yang sangat penting karena sekitar 35% penduduk yang menyandang TGT akan menjadi diabetisi dalam periode mean 5 tahun (Snehalatha *et.al.*, 2009).

Saat ini pengobatan DM banyak dilakukan menggunakan obat-obatan yang berasal dari bahan kimia. Pengobatan dengan bahan kimia dipandang mempunyai banyak efek negatif seperti gangguan saluran pencernaan, sakit kepala, gejala hematologi trombositopenia, agranulositosis, dan sebagainya sehingga perlu alternative pengobatan menggunakan bahan alami, salah satunya dengan menggunakan daun pandan wangi.

Pandan wangi merupakan tanaman yang sering dimanfaatkan daunnya sebagai bahan tambahan makanan, umumnya sebagai bahan pewarna hijau dan

pemberi aroma. Aroma khas dari pandan wangi diduga karena adanya senyawa turunan asam amino fenil alanine yaitu 2-acetyl-1-pyrroline (Faras *et.al.*, 2014). Selain kegunaan tersebut, pandan wangi juga dilaporkan memiliki aktivitas antidiabetik pada ekstrak air, antioksidan pada ekstrak air dan methanol, antikanker pada ekstrak etanol dan methanol, dan antibakteri pada ekstrak etanol dan etil asetat (Prameswari dan Widjarnoko, 2014; Ghasemzadeh dan Jafar, 2013; Chong *et.al.*, 2012; Muhandi *et.al.*, 2007). Penelitian menunjukkan ekstrak etil asetat daun pandan wangi mengandung senyawa terpenoid dan steroid yang berpotensi sebagai antidiabetes secara *in vitro* dengan daya hambat 0,79% pada konsentrasi 3,12 ppm (Sukandar *et.al.*, 2009). Selain mengandung senyawa terpenoid dan steroid, daun pandan wangi mengandung senyawa alkaloid, saponin, flavonoid, tanin, dan juga polifenol (Kasma *et.al.*, 2019). Senyawa flavonoid telah dilaporkan oleh beberapa peneliti memiliki aktivitas antidiabetes yang dapat meregenerasi pulau Langerhans (Shandar *et al.*, 2011).

Zat aktif yang terkandung dalam daun pandan wangi perlu untuk diambil melalui ekstraksi menggunakan etanol. Etanol merupakan pelarut yang bersifat semi polar (cenderung ke polar), sehingga diharapkan dapat melarutkan zat aktif dalam daun pandan wangi baik yang bersifat polar maupun non polar. Agar lebih mudah dikonsumsi, ekstrak daun pandan wangi perlu untuk dibuat menjadi formulasi tablet. Tablet merupakan bentuk sediaan yang diperoleh dari campuran serbuk bahan obat dan bahan tambahan. Jenis tablet yang paling umum diproduksi adalah tablet yang digunakan dengan cara ditelan seluruhnya, kemudian terdisintegrasikan dan melepaskan obat pada saluran pencernaan (Parfati dan Nani, 2018).

Metode formulasi yang digunakan yaitu metode pengeringan menggunakan *freeze-dryer*. *Freeze dryer* merupakan alat utama proses produksi radiofarmaka yang digunakan untuk mengeringkan sediaan atau kit radiofarmaka (Anna *et.al.*, 2013). Pengeringan beku atau *freeze drying* merupakan metode non termal yang dilakukan menggunakan suhu rendah. Kandungan air yang terkandung di dalam produk dalam fase air dibekukan menjadi es yang kemudian diubah ke dalam fase udara dengan menggunakan prinsip sublimasi dengan mengendalikan suhu dan tekanannya (Habibi *et.al.*, 2019). Penelitian yang dilakukan oleh Astuti dkk, 2017 membuktikan bahwa *freeze drying* dapat mempertahankan kandungan senyawa bioaktif yang terdapat dalam daun pandan.

Dalam pembuatan tablet, ekstrak daun pandan wangi yang telah dikeringkan melalui proses *freeze drying* perlu untuk ditambah dengan karagenan. Karagenan adalah keluarga polisakarida linier bersulfat yang dihasilkan alga merah, yang banyak digunakan untuk bahan pangan (Tampubolon *et.al.*, 2007). Pada penelitian ini, karagenan berfungsi sebagai bahan pengikat dalam pembuatan tablet. Penelitian Wikanra *et al* pada tahun 2008 menyebutkan pemberian dosis 50 mg/kg bb

karagenan juga terbukti mampu menurunkan kadar gula darah, sehingga karagenan berpotensi untuk dikombinasikan dengan ekstrak daun pandan wangi.

Untuk meningkatkan kadar glukosa darah tikus, dalam penelitian ini, tikus wistar yang digunakan diberi perlakuan pemberian aloksan. Senyawa aloksan merupakan salah satu zat diabetogenik yang bersifat toksik, terutama terhadap sel beta pankreas, dan apabila diberikan kepada hewan coba seperti tikus maka dapat menyebabkan hewan coba tikus menjadi diabetes. Mekanisme toksisitas aloksan diawali dengan masuknya aloksan ke dalam sel-sel beta pankreas dan kecepatan pengambilan akan menentukan sifat diabetogenik aloksan. Kerusakan pada sel-sel beta terjadi melalui beberapa proses secara bersamaan, yaitu melalui oksidasi gugus sulfidril dan pembentukan radikan bebas. Mekanisme kerja aloksan menghasilkan kerusakan pada sel-sel β pankreas terutama menyerang senyawa-senyawa seluler yang mengandung gugus sulfidril, asam-asam amino sistein dan protein yang berikatan dengan gugus SH (termasuk enzim yang mengandung gugus SH). Aloksan bereaksi dengan dua gugus SH yang berikatan pada bagian sisi dari protein atau asam amino membentuk ikatan disulfida sehingga menginaktifkan protein yang berakibat pada gangguan fungsi protein tersebut. (Prameswari dan Widjarnoko, 2014).

METODE

Penelitian yang digunakan adalah penelitian eksperimental yang meliputi pengumpulan sampel, pembuatan simplisia, pembuatan ekstrak etanol daun pandan wangi, pembuatan tablet, penyiapan hewan percobaan, dan pengujian kadar gula darah dan kadar sgpt pada tikus yang telah diinduksi aloksan.

Alat yang digunakan pada penelitian ini meliputi blender, *rotary evaporator coiled condenser RE100-S*, *photometer mindray BA 88A*, mikrotom, base mold. Bahan yang digunakan pada penelitian ini adalah daun pandan wangi (*Pandanus amaryllifolius* Roxb.), kappa karagenan, etanol 96%, aquades, aloksan monohidrat, reagen kit glukosa darah.

Sampel daun pandan yang akan digunakan, dikumpulkan, dicuci hingga bersih, kemudian di keringkan dengan cara dijemur di atas koran di bawah sinar matahari hingga kering. Simplisia yang telah kering kemudian di blender dan disaring menggunakan ayakan dengan ukuran 40 mesh sehingga diperoleh bubuk daun pandan wangi dan disimpan di dalam wadah rapat pada suhu kamar.

Proses maserasi dilakukan dengan menimbang serbuk daun pandan sebanyak 400 gram kemudian dimasukkan ke dalam 6 toples dan direndam menggunakan etanol 96% selama 1 hari, diaduk, dan disimpan di tempat yang terlindung dari cahaya. Maserasi dilakukan secara berulang dengan etanol 96% hingga warna etanol menjadi bening. Hasil maserasi kemudian disaring dan dimasukkan ke dalam labu evaporator yang selanjutnya akan di evaporasi menggunakan *rotary*

evaporator vertical coiled condenser RE100-S selama 2 jam pada suhu 48-50°C dan didapatkan ekstrak kental daun pandan wangi.

Hewan yang digunakan adalah tikus wistar jantan dengan jumlah 18 ekor dengan berat 150-200 gram yang dibagi ke dalam 5 kelompok penelitian. Setiap kelompok terdiri dari 4 ekor tikus kecuali kelompok normal yang hanya terdiri dari 2 rikus. Sebelum pengujian tikus diadaptasikan di dalam kandang perlakuan selama 2 minggu.

Selama adaptasi berlangsung dilakukan pengambilan darah secara *retro orbital plexus* untuk mendapatkan hasil kadar gula darah tikus sebelum diinduksi aloksan. Setelah adaptasi selama 2 minggu, induksi aloksan 150 mg/kg bb pada kelompok penelitian tikus kecuali kontrol normal untuk memperoleh kondisi diabetes pada tikus dan dilakukan pengambilan darah kembali secara *retro orbital plexus* untuk mendapat hasil kadar gula darah tikus setelah diinduksi aloksan dengan menggunakan *photomter mindray BA 88A*.

Pemberian perlakuan dilakukan setelah tikus mengalami diabetes melitus pada hari ke-1 dengan cara per oral sonde pada setiap kelompok perlakuan selama 9 hari dan dilakukan pengambilan darah secara *retro orbital plexus* pada hari ke-9 untuk memeriksa kadar gula darah menggunakan *photometer mindray BA 88A*.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Uji Fitokimia Ekstrak Daun Pandan Wangi

Tahap pertama dalam penelitian ini adalah pembuatan ekstrak etanol daun pandan wangi. Ekstrak diperoleh dengan maserasi bubuk daun pandan wangi. Pelarut yang digunakan dalam maserasi adalah etanol. Proses maserasi menggunakan suhu ruang sehingga dapat meminimalisir kerusakan senyawa bioaktif dalam ekstrak.

Etanol merupakan pelarut organik yang sering digunakan untuk proses ekstraksi dan merupakan pelarut yang sangat baik untuk mendaatkan senyawa flavonoid dan fenolik dari tumbuhan. Beberapa keunggulan etanol yaitu dapat digunakan ada berbagai ekstraksi, serta aman untuk ekstrak yang akan dijadikan obat-obatan dan makanan (Hakim, 2020), serta bersifat semi polar sehingga dapat mengekstraksi senyawa polar maupun non polar.

Ekstrak yang diperoleh selanjutnya dievaporasi menggunakan evaporator, dengan tujuan untuk menghilangkan etanol yang terkandung di dalam ekstrak, sehingga dapat diperoleh ekstrak kental. Ekstrak kental kemudian dilakukan uji fitokimia secara kualitatif. Uji fitokimia bertujuan untuk mengetahui adanya senyawa bioaktif yang berperan sebagai antihiperqlikemia atau antidiabetes. Adapun hasil uji fitokimia dapat dilihat pada tabel 1 berikut:

Tabel 1.
Hasil Uji Fitokimia Ekstrak Etanol Daun Pandan Wangi

Uji Fitokimia	Pereaksi	Hasil	Kesimpulan
Flavonoid	Mg + HCl + etanol	Terbentuk warna merah	+
Tanin	Akuades + FeCl ₃ 1%	Terbentuk warna hijau kebiruan - hitam	+
Polifenol	Akuades + FeCl ₃ 1%	Terbentuk warna hijau kebiruan - hitam	+

Keterangan : (+) = mengandung senyawa uji
(-) = tidak mengandung senyawa uji

Dari hasil uji fitokimia didapatkan bahwa ekstrak etanol daun pandan wangi mengandung senyawa aktif flavonoid, tanin dan fenol.

Pengaruh Pemberian Tablet Ekstrak Daun Pandan Wangi dan Metformin Terhadap Kadar Gula Darah Tikus

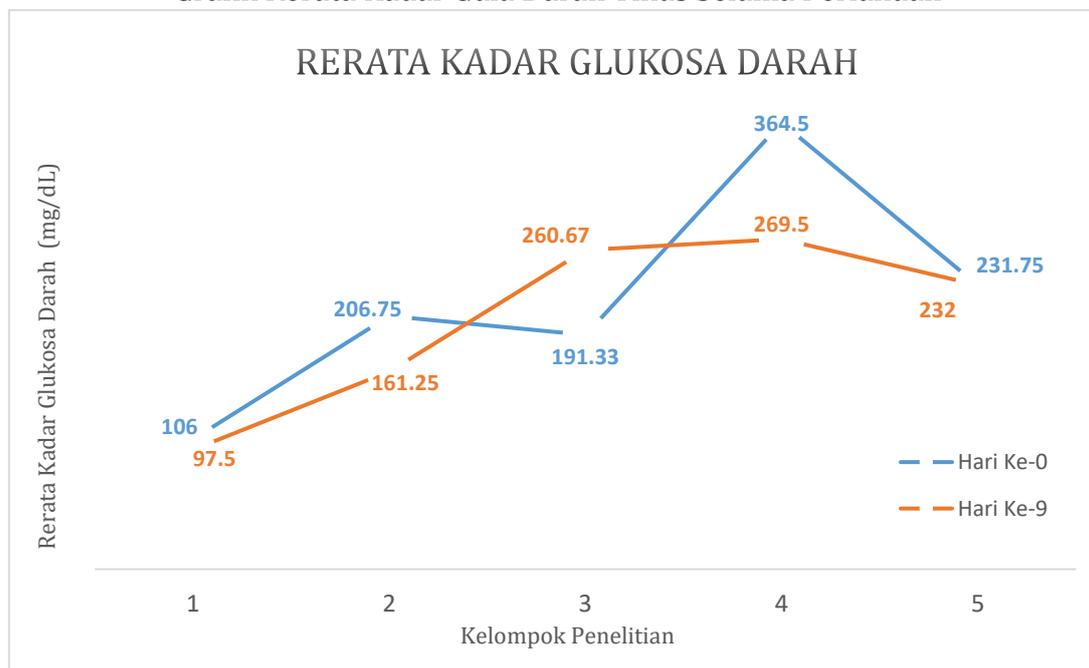
Tikus putih wistar jantan sebanyak 18 ekor dengan berat 150-200 gram dibagi ke dalam 5 kelompok penelitian. Setiap kelompok terdiri dari 4 ekor tikus kecuali kelompok normal yang hanya terdiri dari 2 tikus. Sebelum pengujian tikus diadaptasikan di dalam kandang perlakuan selama 2 minggu. Selama adaptasi berlangsung dilakukan pengambilan darah secara *retro orbital plexus* untuk mendapatkan hasil kadar gula darah tikus sebelum diinduksi aloksan.

Setelah adaptasi selama 2 minggu, dilakukan induksi aloksan 150 mg/kg bb pada kelompok penelitian tikus kecuali kontrol normal untuk memperoleh kondisi diabetes pada tikus dan dilakukan pengambilan darah kembali secara *retro orbital plexus* untuk mendapat hasil kadar gula darah tikus setelah diinduksi aloksan.

Pemberian perlakuan dilakukan setelah tikus mengalami diabetes melitus pada hari ke-1 dengan cara per oral sonde pada kelompok negatif (obat metformin), P1 (600 mg/kg bb ekstrak daun pandan wangi + 50 mg/kg bb karagenan) dan P2 (900 mg/kg bb ekstrak daun pandan wangi + 50 mg/kg bb kareganan) selama 9 hari dan dilakukan pengambilan darah secara *retro orbital plexus* pada hari ke-9 untuk memeriksa kadar gula darah menggunakan *photometer mindray BA 88A*.

Hasil dari pengukuran kadar gula darah pada tikus wistar ditunjukkan pada Gambar 1 dan Tabel 2 berikut ini:

Gambar 1
Grafik Rerata Kadar Gula Darah Tikus Selama Perlakuan



Tabel 2.
Rerata Akumulasi Kadar Gula Darah Selama 9 Hari Perlakuan

Kelompok perlakuan	Kadar Glukosa Darah (mg/dL)			
	Rerata hasil setelah adaptasi	Rerata setelah induksi aloksan	Rerata hasil setelah perlakuan hari ke-9	Perubahan kadar
	A	B	C	C-B
Normal	130,50	106,00	97,50	-8,50
Positif	115,25	206,75	161,25	-45,50
Negatif	118,00	191,33	260,67	69,34
P1	146,75	364,50	269,50	-95,00
P2	148,50	231,75	232,00	0,25

P1 : 600 mg/kg bb ekstrak daun pandan wangi + 50 mg/kg bb karagenan
P2 : 900 mg/kg bb ekstrak daun pandan wangi + 50 mg/kg bb karagenan

Dari perlakuan pemberian aloksan, diperoleh hasil glukosa darah yang meningkat. Tikus selanjutnya diberi perlakuan P1 dan P2. Dari data pada Tabel 1. diperoleh penurunan glukosa darah terbesar terjadi pada tikus kelompok P1 dengan pemberian dosis 600 mg/kg bb karagenan + 50 mg/kg bb karagenan. Hal ini dapat menunjukkan bahwa pemberian 600 mg/kg bb + 50 mg/kg bb karagenan lebih efektif dalam menurunkan kadar gula darah dibandingkan perlakuan kontrol positif yaitu pemberian obat metformin.

Penurunan kadar glukosa darah dengan terapi ekstrak etanol daun pandan wangi - karagenan disebabkan karena adanya senyawa bioaktif yang terkandung

dalam ekstrak daun pandan wangi. Berdasarkan hasil uji fitokimia didapatkan bahwa ekstrak etanol daun pandan wangi mengandung zat aktif antioksidan seperti flavonoid, tanin dan fenol.

Ho *et al* (1999) menyebutkan bahwa kandungan antioksidan dalam bahan alam mampu untuk meningkatkan sekresi *Growth Hormone Releasing Hormon* (GHRH) akibat stimulasi dari hipotalamus, sehingga *Growth Hormone* (GH) pada hipofisis meningkat. Peningkatan kadar GH ini dapat menstimulasi hati dalam mensekresikan hormon IGF-1 (*Insulinelike Growth Factor - 1*) yang dapat menurunkan glukoneogenesis serta induksi hipoglikemia sehingga kebutuhan insulin dan kadar glukosa darah menurun.

Penelitian yang dilakukan oleh Brahmachari (2011) tentang potensi flavonoid sebagai antidiabetes menyebutkan bahwa flavonoid mempunyai aktifitas untuk menurunkan kadar gula darah dengan mekanisme menghambat produksi enzim alfa amilase dan alfa glukosidase yang berfungsi untuk memecah karbohidrat kompleks menjadi monosakarida yaitu glukosa. Akibat terganggunya proses pemecahan karbohidrat, usus menjadi tidak dapat menyerap glukosa, sehingga kadar glukosa darah dapat mengalami penurunan.

Senyawa bioaktif lain yang terkandung dalam ekstrak etanol daun pandan wangi adalah tanin. Tanin merupakan senyawa pengkhelat yang mempunyai kemampuan dalam mempersempit membran epitel di dalam usus halus yang berfungsi untuk menyerap sari makanan. Penyempitan membran epitel dapat menyebabkan asupan glukosa menjadi berkurang dan kadar glukosa dalam darah menjadi menurun (Dalimarta, 2002).

Penurunan kadar glukosa darah pada tikus selain diakibatkan kandungan senyawa bioaktif dalam ekstrak etanol daun pandan wangi, juga dimaksimalkan dengan aktifitas dari penambahan karagenan. Karagenan merupakan serat makanan yang larut dalam air dan bermanfaat bagi penderita diabetes (Wikanta *et al.*, 2000; Wikanta *et al.*, 2002). Serat makanan berfungsi dalam menghambat penyerapan glukosa dari saluran pencernaan ke dalam aliran darah, sehingga laju kenaikan glukosa dalam darah secara tiba-tiba menjadi terhambat (Wikanta *et al.*, 2003; Mayer, 1995; Dalimartha, 2002).

KESIMPULAN

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa formulasi ekstrak daun pandan wangi - karagenan mampu untuk menurunkan kadar gula darah. Hal ini dibuktikan dengan kadar gula darah yang semula 364,5 mg/dL menurun menjadi 269,5 mg/dL setelah perlakuan dengan dosis 600 mg/kg bb ekstrak daun pandan wangi + 50 mg/kg bb karagenan. Data tersebut menunjukkan bahwa formulasi ekstrak etanol daun pandan wangi - karagenan berpotensi untuk digunakan sebagai solusi pengobatan diabetes melitus.

DAFTAR PUSTAKA

- Alfian, R. 2015. Korelasi Antara Kepatuhan Minum Obat dengan Kadar Gula Darah pada Pasien Diabetes Melitus Rawat Jalan di RSUD Dr. H. Moch. Ansari Saleh Banjarmasin. *Jurnal Pharmascience*. 2(2) : 15-23.
- Anna, Sukandar, Jakaria, dan Suharmadi. 2013. Uji Fungsi Freeze Dryer Radiofarmaka. *Prosiding Seminar Penelitian dan Pengelolaan Perangkat Nuklir*.
- Ardiani, H.E., Permatasari, T.A.E., dan Sugiati. 2021. Obesitas, Pola Diet, dan Aktifitas Fisik Dalam Penanganan Diabetes Melitus Pada Masa Pandemi Covid-19. *Muhammadiyah Journal of Nutrition and Food Science*. 2(1).
- Brahmachari, G. 2011. Bio-flavonoids with promising antidiabetic potentials: A critical survey. *Opportunity, Challenge and Scope of Natural Products in Medicinal Chemistry*: 187-212.
- Dalimartha, S. 2002. *Ramuan Tradisional untuk Pengobatan Diabetes Mellitus*. Bogor: Penebar Swadaya.
- F.A., Faras., S.S., Wadkar., dan S.J., Ghosh. 2014. Effect of Leaf Extract of *Pandanus amaryllifolius* (Roxb.) on Growth of *Escherichia coli* and *Micrococcus (Staphylococcus) aureus*. *International Food Research Journal*. 21(1) : 421-423.
- Hakim Ali Rakhman, Rina Saputri. 2020. Narrative Review: optimasi Etanol Sebagai Pelarut Senyawa Flavanoid dan Fenolik. *Jurnal Surya Medika (JSM)* 6 (1), 177-180.
- Handoko, Y. 2015. Formulasi Sediaan Krim Dari Ekstrak Etanol Daun Pandan Wangi (*Pandanus amaryllifolius* Roxb) Sebagai Pelembab Kulit Alami. *Skripsi*. Fakultas Farmasi, Universitas Sumatera Utara.
- Habibi, N.A., Fathia, S., dan Utami, C.T. Perubahan Karakteristik Bahan Pangan Pada Keripik Buah dengan Metode *Freeze Drying (Review)*. *Jurnal Sains Terapan*. 5(2).
- Ho, E., Bray, T.M. 1999. Antioxidants, NFKB Activation and Diabetogenesis. *Proc Soc Exp Biol Med*. Dec: 222(3): 20513.
- Kasma, A.Y., Ridjal, A.T.M., dan Renaldi. Efektivitas Ekstrak Daun Pandan Wangi (*Pandanus amaryllifolius*) Terhadap Mortalitas Larva *Aedes sp.* dan *Anopheles*. *Jurnal Vektor Penyakit*. 13(2) : 107-114.
- Kementerian Kesehatan RI. 2020. Tetap Produktif Cegah dan Atasi Diabetes Melitus. InfoDATIN Pusat Data Dan Informasi Kementerian Kesehatan RI.
- Mayer, P.A. 1995. *Pencernaan dan Penyerapan: Biokimia Harper*, Alih bahasa: Hartono, A: Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC
- Nani, P., dan Rani, K.C. 2018. *Buku Ajar Sediaan Tablet Orodispersibel*. Cetakan I. Fakultas Farmasi Universitas Surabaya, Surabaya, Indonesia.
- Nurhayani, Y. 2022. Literatur Review: Pengaruh Senam Kaki Terhadap Penurunan Kadar Gula Darah Pada Pasien Diabetes Melitus. *Journal Of Health Research Science*. 2(1).

- Prameswari, O.m., dan Widjanarko, S.B. 2014. Uji Efek Ekstrak Air Daun Pandan Wangi Terhadap Penurunan Kadar Glukosa Darah Dan Histopatologi Tikus Diabetes Melitus. *Jurnal Pangan dan Agroindustri*. 2(2).
- Prawitasari, D.S. 2019. Diabetes Melitus dan Antioksidan. *Jurnal Kesehatan dan Kedokteran*. 1(1): 48-52.
- Sandhar, H.K., Kumar, B., Prasher, S., Tiwari, P., Salhan, M., dan Sharma, P. A Review of Phytochemistry and Pharmacology of Flavonoids. *International Pharmaceutica Scientia*. 1.
- Snehalatha, C., dan Ramachandran, A. 2009. Diabetes Melitus dalam Gizi Kesehatan Masyarakat. Buku Kedokteran EGC. Jakarta, Indonesia
- Suarsana, I.N., dan Prioseryanto, B.P. 2010. Sintesis Glikogen Hati dan Otot pada Tikus Diabetes yang Diberi Ekstrak Tempe. *Jurnal Veteriner*. 11 (03) : 190-195.
- Sukandar, D., Hermanto, S., dan Lestari, E. Uji Toksisitas Ekstrak Daun Pandan Wangi (*Pandanus amaryllifolius* Roxb.) Dengan Metode Brine Shrimp Lethality Test (BSLT).
- Wikanta, T., Riyadi, A., dan Rahayu, L. 2000. Pengaruh pemberian natrium alginat terhadap penurunan kadar glukosa darah kelinci dengan metoda toleransi glukosa oral. *Octopus* 4(1): 1-13.
- Wikanta, T., Khaeroni, dan Rahayu, L. 2002. Pengaruh pemberian natrium alginat terhadap penurunan kadar glukosa darah tikus. *J. Penel. Perik. Indonesia* 8(6): 21-32.
- Wikanta, T., Nasution, R.R., dan Rahayu, L.. 2003. Pengaruh pemberian natrium alginat terhadap penurunan kadar kolesterol total darah dan bobot badan tikus. *J. Penel. Perik. Indonesia* 9(5): 23-31.