

SKRIPSI

**ANALISIS PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK ETANOL JAHE
(*Zingiber officinale Rhizoma*) TUNGGAL DAN KOMBINASI KAYU MANIS
(*Cinnamomum burmanii Cortex*) TERHADAP KADAR
MALONDIALDEHID DARAH TIKUS WISTAR JANTAN YANG
DIINDUKSI *STREPTOZOTOCIN***

Disusun Guna Memenuhi Sebagian Syarat dalam Mencapai Gelar Sarjana
di Program Studi Farmasi Fakultas Ilmu-Ilmu Kesehatan
Universitas Alma Ata



**Universitas
Alma Ata**
The Globe Inspiring University

Oleh :

Mardiatun Rohmah

170500074

**PROGRAM STUDI SARJANA FARMASI
FAKULTAS ILMU-ILMU KESEHATAN
UNIVERSITAS ALMA ATA**

2022

INTISARI

Diabetes Mellitus (DM) adalah masalah kesehatan yang paling banyak terjadi di dunia. MDA digunakan sebagai indeks pengukur aktivitas radikal bebas dalam tubuh. Hiperglikemia dapat meningkatkan radikal bebas dalam sel dan apabila dalam jumlah yang berlebihan dapat menyebabkan stres oksidatif. Stres oksidatif dapat dilihat dari kadar *Malondialdehyde* (MDA). Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh pemberian ekstrak jahe tunggal dan kombinasi ekstrak jahe dengan ekstrak kayu manis terhadap kadar MDA darah tikus wistar jantan yang diinduksi streptozotocin. Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental dengan metode *pre post with control group design* dengan menggunakan hewan uji yang terbagi kedalam 7 kelompok perlakuan. Kelompok tersebut terdiri dari kelompok normal, kontrol positif, kontrol negatif, kelompok ekstrak etanol 50% jahe tunggal, dan kombinasi ekstrak jahe dengan ekstrak etanol 50% kayu manis yang dibagi menjadi 3 varian dosis. Ekstraksi dilakukan menggunakan pelarut etanol 50% pada serbuk jahe dan serbuk kayu manis. Pengukuran kadar MDA dilakukan menggunakan metode TBARS dan dianalisis dengan spektrofotometri. Data yang didapatkan dianalisis menggunakan analisis bivariat ANOVA. Hasil analisis menunjukkan bahwa ekstrak jahe tunggal menurunkan kadar MDA darah yang lebih besar dibandingkan dengan kelompok kombinasi dosis 2 namun lebih rendah jika dibandingkan dengan kombinasi dosis 1 dan kombinasi dosis 3. Analisis statistik menunjukkan kelompok kombinasi dosis 3 berbeda tidak bermakna dengan kontrol positif dengan nilai signifikansi sebesar 1,000 ($p > 0,5$). Kombinasi dosis 3 dengan formulasi ekstrak etanol 50% kayu manis 150 mg/KgBB + ekstrak etanol 50% jahe 100 mg/KgBB memiliki potensi yang sama dengan glibenklamid 5 mg. Dosis yang paling efektif menurunkan kadar MDA darah tikus yaitu kombinasi dosis 3 memiliki potensi yang sama dengan glibenklamid 5 mg dibandingkan dengan semua kelompok perlakuan dengan nilai kadar MDA 2,176 nmol/mL dengan penurunan sebesar 7,307 nmol/mL.

Kata Kunci : MDA, *streptozotocin*, diabetes mellitus, jahe, kayu manis

Abstract

Diabetes Mellitus (DM) is the most common health problem in the world. MDA is used as an index to measure free radical activity in the body. Hyperglycemia can increase free radicals in cells and if in excessive amounts it can cause oxidative stress. Oxidative stress can be seen from levels of Malondialdehyde (MDA). This study aims to determine the effect of giving a single ginger extract and a combination of ginger extract with cinnamon extract on the blood MDA levels of male wistar rats incubated. streptozotocin injection. This research is an experimental research with pre post method with control group design using test animals which are divided into 7 treatment groups. The group consisted of a normal group, a positive control, a negative control, a single 50% ginger ethanol extract group, and a combination of ginger extract and 50% cinnamon ethanol extract which were divided into 3 dose variants. Extraction was carried out using 50% ethanol as a solvent on ginger powder and cinnamon powder. MDA levels were measured using the TBARS method and analyzed by spectrophotometry. The data obtained were analyzed using bivariate ANOVA analysis. The results of the analysis showed that a single ginger extract reduced blood MDA levels greater than the dose combination group 2 but lower than the dose combination 1 and dose combination 3. Statistical analysis showed that the dose combination group 3 was not significantly different from the positive control with a significant value. of 1,000 ($p > 0.5$). The combination of dose 3 with the formulation of ethanol extract 50% cinnamon 150 mg/KgBW + ethanol 50% ginger extract 100 mg/KgBW has the same potency as glibenclamide 5 mg. The most effective dose to reduce blood MDA levels in rats is the combination dose 3 which has the same potency as glibenclamide 5 mg compared to all treatment groups with an MDA level of 2,176 nmol/mL with a decrease of 7,307 nmol/mL.

Keywords: MDA, streptozotocin, diabetes mellitus, ginger, cinnamon

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Penyakit Diabetes Mellitus (DM) adalah masalah kesehatan yang banyak terjadi di dunia. Menurut WHO (*World Health Organization*) Indonesia menempati urutan keenam di dunia sebagai negara dengan jumlah penderita Diabetes Mellitus (DM) terbanyak. Pada tahun 2006 penderita DM lebih tinggi dibandingkan pada tahun 1980an (1). Menurut *American Diabetes Association* (ADA) penderita DM diperkirakan meningkat sebanyak 21 juta jiwa di tahun 2030 (2).

Pada tahun 2018, Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) melakukan pengumpulan data penderita DM pada penduduk usia ≥ 15 tahun. Hasil yang ditunjukkan dari Riskesdas tahun 2018 adalah prevalensi DM di Indonesia didasarkan dengan diagnosa dokter pada pasien umur ≥ 15 tahun sebesar 2% menunjukkan peningkatan di bandingkan pada tahun 2013 (3).

Penyebab DM adalah kurangnya hormon insulin dalam darah, sehingga mengakibatkan penumpukan glukosa di dalam darah atau sering disebut hiperglikemia dan pada akhirnya dikeluarkan melalui urin tanpa digunakan disebut juga glikosuria. Insulin sendiri berfungsi untuk mengubah glukosa menjadi sumber energi dan juga untuk mensintesis lemak dalam darah (4). Secara klinis, terdapat gejala klinis yang dialami penderita DM yaitu banyak minum, banyak makan, sering kencing, berat badan turun dan hasil pemeriksaan kadar glukosa darah saat puasa didapatkan >126 mg/dL atau 75 gram setelah meminum larutan glukosa (5) .

Terjadinya kelainan metabolisme karbohidrat, lipid, dan protein adalah tanda DM. DM dapat meningkatkan radikal bebas dalam sel dan apabila jumlah yang berlebihan maka dapat menyebabkan toksik yang menyebabkan terjadinya *stress* oksidatif. Radikal bebas yaitu atom atau molekul yang memiliki satu elektron atau lebih dan tidak memiliki pasangan, untuk mendapatkan pasangan radikal bebas akan mengikat elektron yang ada di sekitar dengan cara menyerang (6). Radikal hidroksil merupakan salah satu radikal bebas yang sangat reaktif dikarenakan kemampuannya berdifusi langsung ke dalam sel yang akan bereaksi dengan membran lipid menghasilkan *Malondialdehyde* (MDA). Reaksi yang terjadi antara MDA dengan DNA dapat membentuk *MDA-DNA adduct* yang menyebabkan kerusakan pada sel (7).

Tubuh memiliki strategi sistematis untuk melawan pembentukan radikal bebas, salah satunya yaitu enzim *Super-Oksida Dismutase* (SOD) dan katalase. Akan tetapi, dalam kondisi DM dapat menyebabkan meningkatnya *Reactive Oxygen Species* (ROS) yang akan menghasilkan *malondialdehyde* (MDA) dan menurunkan kapasitas antioksidan intraseluler (8). Kerusakan oksidatif dapat dicegah dengan menggunakan senyawa antioksidan. Potensi yang dimiliki oleh senyawa antioksidan dapat menanggulangi proses oksidasi sehingga digunakan untuk mengurangi dampak negatif radikal bebas (7). Pengobatan yang umum dilakukan pada penderita DM adalah menggunakan terapi insulin dan obat-obat hipoglikemik dengan kandungan senyawa yang menghambat kerja enzim α -glukosidase yang memiliki peran sebagai pemecah karbohidrat menjadi gula darah (9).

Glibenklamid adalah obat yang banyak digunakan dalam pengobatan DM. Glibenklamid bekerja dengan cara menstimulasi sel β pankreas untuk mengeluarkan insulin. Penggunaan Glibenklamid dapat menurunkan kadar glukosa darah dan kemungkinan kecil untuk terjadinya hipoglikemia. Agen antidiabetes oral tersebut telah banyak digunakan untuk penyakit diabetes mellitus namun memiliki efek samping yang besar dan tidak dapat menghambat komplikasi yang terjadi akibat DM (10)(11).

Peneliti di seluruh dunia saat ini melakukan penelitian tentang terapi alternatif sebagai pengganti obat sintetik untuk DM, untuk menemukan agen antidiabetik yang *cost effective* dengan efek samping kecil dan tidak *toxic*. *Herbal Medicine* adalah sebutan untuk bahan yang berasal dari alam dan kini dikembangkan menjadi agen antidiabetes. Beberapa diantaranya adalah Kayu Manis (*Cinnamomum burmanii*) dan Jahe (*Zingiber officinale*). Indonesia merupakan negara yang memiliki 30.000 jenis tumbuhan dengan 7.000 di antaranya memiliki khasiat untuk dijadikan obat. Keanekaragaman hayati ini perlu diteliti dan dimanfaatkan sebagai obat untuk meningkatkan kesehatan (5)(12).

Kayu manis dan jahe adalah tumbuhan yang kaya akan polifenol sumber antioksidan. Kayu manis biasa digunakan di bidang pangan, parfum, dan obat herbal. Senyawa yang terkandung dalam kayu manis adalah *cinnamaldehyde* dan *trans-cinnamaldehyde* (Cin). Selain sebagai antioksidan, kayu manis juga memiliki manfaat sebagai antimikroba, antijamur, antidiabetes, anti inflamasi, dan anti kanker (13). Jahe (*Zingiber officinale*) adalah rimpang asli yang berasal dari Indonesia yang juga memiliki potensi

sebagai antioksidan tertinggi dibandingkan dengan rimpang-rimpang yang lain. Flavonoid dan polifenol merupakan senyawa kandungan pada jahe yang dapat menjadi antioksidan dan dapat mencegah terjadinya kerusakan sel yang diakibatkan oleh radikal bebas (8). Jahe digunakan sebagai pengobatan tradisional Cina dan India sejak lama. Indonesia masuk peringkat ke-6 di dunia sebagai pengekspor jahe (14).

Jahe merah tunggal pada penelitian Kurniawan dkk tidak berpengaruh dalam menurunkan kadar MDA darah tikus. Hasil yang berbeda di dapatkan pada penelitian Vanony dkk dengan mengkombinasikan sari biji kedelai dengan jahe. Hasilnya terdapat penurunan kadar MDA pada jantung tikus diabetes sebanyak 80%, 15%, 30% dan 55% jika dibandingkan dengan kelompok kontrolnya (15)(16).

Pada penelitian sebelumnya menggunakan jahe tunggal belum berpengaruh pada penurunan kadar MDA hewan uji. Maka perlu dilakukan kombinasi dengan tanaman yang memiliki sifat antioksidan sehingga dapat berpengaruh terhadap penurunan kadar MDA pada darah hewan uji. Dalam penelitian ini, ekstrak jahe akan dikombinasikan dengan ekstrak kayu manis, dengan harapan mampu meningkatkan efektivitas antioksidan pada tikus yang diinduksi dengan *Streptozotocin*. Parameter yang digunakan ialah kadar *malondialdehyde* (MDA) pada tikus wistar jantan yang diinduksi *Streptozotocin*, untuk melihat bagaimana pengaruh kombinasi antara jahe dan kayu manis sebagai antioksidan.

B. Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang di atas maka rumusan masalah dari penelitian ini adalah :

1. Apakah ada pengaruh pemberian ekstrak jahe tunggal terhadap kadar MDA darah pada tikus wistar jantan yang diinduksi *Streptozotocin* ?
2. Apakah ada perbedaan pengaruh pemberian ekstrak jahe tunggal dibandingkan dengan kombinasi terhadap kadar MDA pada tikus wistar jantan yang diinduksi *Streptozotocin* ?
3. Berapakah dosis efektif pada kombinasi ekstrak jahe dan ekstrak kayu manis yang paling baik dalam menurunkan kadar MDA pada tikus wistar jantan yang diinduksi *Streptozotocin* ?

C. Tujuan Penelitian

Tujuan dari penelitian ini adalah :

a. Tujuan Umum

Mengetahui pengaruh pemberian ekstrak jahe tunggal dan kombinasi ekstrak jahe dengan ekstrak kayu manis terhadap kadar MDA darah pada tikus yang diinduksi *Streptozotocin*.

b. Tujuan Khusus

1. Untuk mengetahui apakah terdapat pengaruh ekstrak jahe tunggal terhadap kadar MDA darah pada tikus wistar jantan yang diinduksi *Streptozotocin*
2. Untuk mengetahui apakah terdapat pengaruh pemberian kombinasi ekstrak jahe dengan ekstrak kayu manis terhadap kadar MDA pada tikus wistar jantan yang diinduksi *Streptozotocin*

3. Untuk mengetahui dosis yang paling efektif dengan pemberian ekstrak jahe tunggal atau kombinasi ekstrak jahe dengan ekstrak kayu manis terhadap kadar MDA darah pada tikus wistar yang diinduksi *Streptozotocin*.

D. Manfaat Penelitian

1. Manfaat Teoritis

- a. Memberi informasi ilmiah tentang pengaruh pemberian ekstrak jahe tunggal dan kombinasi ekstrak jahe dengan ekstrak kayu manis terhadap kadar MDA pada tikus wistar jantan yang diinduksi *Streptozotocin*.
- b. Memberi referensi sebagai dasar penelitian lebih lanjut tentang pemberian ekstrak jahe tunggal dan kombinasi ekstrak jahe dengan ekstrak kayu manis terhadap kadar MDA pada tikus wistar jantan yang diinduksi *Streptozotocin*.

2. Manfaat Praktis

- a. Penelitian ini dapat digunakan oleh masyarakat untuk mengetahui manfaat pemberian kombinasi ekstrak jahe tunggal dan kombinasi ekstrak jahe dengan ekstrak kayu manis sehingga dapat menurunkan resiko terpapar oleh radikal bebas.
- b. Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi ilmiah kepada masyarakat mengenai pemanfaatan jahe dan kayu manis dalam rangka pemberdayaan/usaha pembuatan obat-obatan tradisional untuk mengobati berbagai penyakit, khususnya penyakit yang disebabkan oleh radikal bebas.

E. Keaslian Penelitian

Tabel 1. Keaslian Penelitian

NO	PENULIS	JUDUL	HASIL	PERSAMAAN	PERBEDAAN
1.	Hadi Sunaryo, Rizky Arcintha Rahmania, Dwitiyanti, Siska (2015)	Aktivitas Antioksidan Kombinasi Ekstrak Jahe Gajah (<i>Zingiber officinale Rosc.</i>) dan Zink Berdasarkan Pengukuran MDA, SOD dan Katalase pada Mencit Hiperkolesterolemia dan Hiperglikemia dengan Penginduksi Streptozotocin	Mampu menurunkan kadar MDA dan meningkatkan aktivitas SOD dan katalase pada hati dan darah mencit, dimana kelompok 7 ini memiliki aktivitas antioksidan yang sebanding dengan kontrol positif (atorvastatin). Kelompok 7 adalah yang diberi ekstrak jahe 75 mg/KgBB dan zink 20 mg/KgBB.	1. Meneliti tentang antioksidan ekstrak dengan parameter MDA 2. Membahas tentang Hiperglikemia 3. Menggunakan penginduksi <i>Streptozotocin</i>	1. Di penelitian sebelumnya meneliti efektivitas kombinasi banyak ekstrak sedangkan penelitian yang dilakukan adalah kombinasi ekstrak kayu manis dan ekstrak rimpang jahe saja. 2. Penelitian sebelumnya terdapat uji hiperkolesterol
2.	Dian Amalia, Ngadiwiyana, Eni Fachriyah (2013)	Sintesis Etil Sinamat Dari Sinamaldehyd Pada Minyak Kayu Manis (<i>Cinnamomum cassia</i>) Dan Uji Aktivitas Sebagai Antidiabetes	Uji aktivitas antidiabetes menunjukkan bahwa senyawa etil sinamat pada konsentrasi 217,5 ppm mampu menghambat aktivitas enzim α -glukosidase sebesar 51,26% dengan nilai IC50 sebesar 215,59 ppm.	1. Menggunakan Kayu Manis 2. Aktivitas antidiabetes	1. Penelitian sebelumnya meneliti kayu manis saja, dan penelitian yang dilakukan meneliti kayu manis dan jahe 2. Penelitian sebelumnya melakukan sintesis etil sinamat dan penelitian ini dilakukan dengan sampel uji berupa ekstrak

Tabel 2. Lanjutan Keaslian Penelitian

3.	Vidya Muq̄sita, Elly Nurus Sakinah, Ali Santosa (2015)	Efek Ekstrak Etanol Kayu Manis (<i>Cinnamomum burmannii</i>) Terhadap Kadar MDA Ginjal Pada Tikus Wistar Hiperqlikemi	Ekstrak kayu manis tidak dapat menurunkan kadar MDA jaringan ginjal tikus wistar hasil induksi aloksan.	1. Meneliti kadar MDA pada tikus wistar hiperglikemi 2. Menggunakan ekstrak etanol kayu manis	1. Penelitian sebelumnya meneliti kadar MDA ginjal, sedangkan penelitian yang dilakukan meneliti kadar MDA darah 2. Penelitian sebelumnya hanya menggunakan ekstrak kayu manis, sedangkan penelitian yang dilakukan menggunakan ekstrak jahe dan ekstrak kayu manis 3. Penelitian sebelumnya menggunakan penginduksi aloksan, sedangkan pada penelitian yang dilakukan menggunakan penginduksi Streptozotocin
4.	Sienny Mulyanti, Lili Indrawati, Zullies Ikawati (2018)	Efek Jahe (<i>Zingiber officinale</i>) terhadap Kadar Gula dan Kadar Kolesterol Darah : Tinjauan Sistematis	Jahe mempunyai potensi antidiabetes dan antidiabetik yang menjanjikan, dengan efek samping minimal, baik sebagai antidiabetes maupun antidiabetik	1. Menggunakan jahe	1. Penelitian sebelumnya menggunakan metode telaah sistematis dengan analisis kualitatif, sedangkan penelitian yang dilakukan menggunakan metode eksperimen <i>pre post with control group design</i> . 2. Penelitian sebelumnya meneliti kadar gula dan kadar kolesterol darah, sedangkan pada penelitian yang dilakukan meneliti kadar MDA

DAFTAR PUSTAKA

1. World Health Organization. Diabetes Facts and Key. 2016;(April):17–9. Available from: http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0010/305389/Diabetes-Fact-Sheet-en.pdf?ua=1
2. Muqsita V, Sakinah EN, Santosa A. Efek Ekstrak Etanol Kayu Manis (*Cinnamomum burmannii*) terhadap Kadar MDA Ginjal pada Tikus Wistar Hiperglikemi (The Effect of Cinnamon (*Cinnamomum burmannii*) Ethanolic Extract on Kidney MDA in Hyperglycemic Wistar Rats). e- Jurnal Pustaka Kesehatan. 2015;3(2):235–8.
3. Infodatin-2020-Diabetes-Melitus.pdf.
4. Hananti, R.S. Hidayat SY. . Uji Aktivitas Antidiabetes Ekstrak Etanol Kulit Kayu Manis (*Cinnamomum burmannii* Nees ex.Bl.) Dibandingkan dengan Glibenklamid pada Mencit Jantan Galur Swiss Webster dengan Metode Toleransi Glukosa. *Indones J Pharm Sci Technol.* 2012;1(1):13–21.
5. Kadar P, Darah G. Uji Efektivitas Kulit Batang Kayu Manis (*Cinnamomum Burmannii*) Terhadap Penurunan Kadar Gula Darah Tikus Putih Jantan Galur Wistar (*Rattus Norvegicus*) Yang Diinduksi Sukrosa. *Pharmacon.* 2014;3(3):273–8.
6. Septiawan AN, Emelda E, Husein S. Aktivitas Antioksidan Kombinasi Ekstrak Etanol Lidah Buaya (*Aloe vera L.*) dan Ganggang Hijau (*Ulva Lactuca L.*). *Inpharmmed J (Indonesian Pharm Nat Med Journal).* 2021;4(1):11.
7. Desminarti S, R R, Anwar F, Winarto A. Efek Bubuk Tempe Instan Terhadap Kadar Malonaldehid (Mda) Serum Tikus Hiperglikemik. *J Kedokt Hewan - Indones J Vet Sci.* 2012;6(2).
8. Sunaryo H, Rahmania RA. Aktivitas Antioksidan Kombinasi Ekstrak Jahe Gajah (*Zingiber officinale Rosc.*) dan Zink Berdasarkan Pengukuran MDA , SOD dan Katalase pada Mencit Hiperkolesterolemia dan Hiperglikemia dengan Penginduksi Streptozotosin Antioxidant Activity of Combination. *J ilmu kefarmasian Indones.* 2015;13(2):187–93.
9. Amalia D, Ngadiwiyana N, Fachriyah E. Sintesis Etil Sinamat Dari Sinamaldehyd Pada Minyak Kayu Manis (*Cinnamomum Cassia*) Dan Uji Aktivitas Sebagai Antidiabetes. Vol. 21, *Jurnal Sains Dan Matematika.* 2013. p. 108–13.
10. Tresnawati W, Saputri FA. REVIEW: Analisis Penentuan Glibenklamid dalam Pharmaceutical Dosage Forms. *Farmaka.* 2017;14(2):232–45.
11. Putra RJS, Achmad A, P HR. Kejadian Efek Samping Potensial Terapi Obat Anti Diabetes Pasien Diabetes Melitus Berdasarkan Algoritma Naranjo Potential Side Effects of Anti-Diabetic Drug Therapy In Diabetes Mellitus Patients Based On Naranjo Algorithm. *Pharm J Indones.*

2017;2(2):45–50.

12. Muna LN. Teratai (*Nymphaea stellata* Willd.) sebagai Agen Antidiabetik. *INPHARNMED J* (Indonesian Pharm Nat Med Journal) [Internet]. 2017;1(1):48–54. Available from: <https://ejournal.almaata.ac.id/index.php/INPHARNMED/article/view/563>
13. Nurhayati R, Agustin I, Rahayu E, Herawati N. Aktivitas Antioksidan Dan Total Fenol Coklat Yang Diperkaya Dengan Kayu Manis (*Cinnamomum verum*) DAN JAHE antioxidant activity and total phenolic content of chocolate enriched with *Cinnamomum verum* and *Zingiber officinale*. 2020;17(3):146–53.
14. Muliaty S. Efek Jahe (*Zingiber officinale*) terhadap Kadar Gula dan Kadar Kolesterol Darah: Tinjauan Sistematis. *Maj Kedokt UKI* 2018 Vol. 2018;XXXIV(1).
15. Kurniawan R, Soejoto B. Pengaruh Ekstrak Jahe Merah (*Zingiber Officinale* Roscoe Var. *Rubrum*) Terhadap Kadar Mda Serum Tikus Setelah Terpapar Asap Rokok. *J Kedokt Diponegoro*. 2016;5(4):1587–95.
16. Vanony DMD, Helmin E, Yudi P. Potensi Sari Biji Kedelai (*Glycinemax*), Rimpang Jahe (*Zingiberofficinale*) dan Kombinasinya erhadap Kadar MA dan SOD Jantung Tikus Model Diabetes. :306–13.
17. Diabetes A, Mellitus D, Sekunder DM, Dm G, Dm P, Oral A, et al. Penatalaksanaan Penyakit Diabetes Mellitus Tipe 2 Pada Pasien Rawat Inap Di Rsud Koja Jakarta Utara Diana Laila R, Aprilita Rinayanti, Hery Priambodo *) *. 2013;(November):4–9.
18. Sulistria YM. Tingkat Self care Pasien Rawat Jalan Diabetes mellitus tipe 2 di Puskesmas Kalirungkut Surabaya. 2013;2(2):1–11.
19. Ua FKM, Epidemiologi D, Ua FKM. Hubungan empat pilar pengendalian dm tipe 2 dengan rerata kadar gula darah. :234–43.
20. Engelking LR. Diabetes Mellitus (DM). *Textb Vet Physiol Chem*. 2015;(Dm):644–8.
21. Ramadhanisa A, Larasati TA, Mayasari Di. Hubungan Aktivitas Fisik Dengan Kadar Hba1C Pasien Diabetes Melitus Tipe 2 Di Laboratorium Patologi Klinik Rsud Dr. H.Abdul Moeloek Bandar Lampung. *Med J Lampung Univ*. 2013;2(4):44–51.
22. Rosikhoh NI. Gambaran Penderita Gangren dan Identifikasi Faktor Pemicu Kejadian Gangren Pada Penderita Diabees Mellitus. 2016;
23. Diyah CAK. Kadar Glukosa Darah dan Malondialdehid Ginjal Tikus Diabetes yang Diberi Latihan Fisik. *Muhammadiyah J Nurs*. 2014;109–16.
24. Yustika AR, Aulianni'am, Prasetyawan S. Kadar Malondialdehid (MDA) Dan Gambaran Histologi Pada Ginjal Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Pasca Induksi Cylosporine-A. 2013;1(2):222–8.

25. Fitriana I, Dwi Wijayanti A, Wikan Sari P, Gagak Donny Satria R, Cahyo Budi Setiawan D, Heru Fibrianto Y, et al. ACTA VETERINARIA INDONESIA Kadar Malondialdehid Tikus Diabetes Melitus Tipe 2 dengan Terapi Ekstrak Media Penumbuh Sel Punca Mesenkimal (Levels of Malondialdehyde in Type 2 Diabetes Melitus Rats Induced Mesenchymal Stem Cell-Conditioned Media). Acta Vet Indones [Internet]. 2017;5(1):29–36. Available from: <http://www.journal.ipb.ac.id/indeks.php/actavetindones>
26. Klasifikasi Dan Morfologi Jahe - Kumpulan Materi Pengetahuan Umum.
27. Supriadi, Yusron M, Wahyuno D. Jahe (Zingiber officinale Rosc.).
28. Neeru Bhatt, Mostafa I. Waly, Mohamed M Essa and AA. Ginger : A Functional Herb. Food as Med. 2013;(January):51–72.
29. Hargono, Fitra Pradhita MPA. Pemisahan Gingerol Dari Rimpang Jahe Segar Melalui Proses Ekstraksi Secara Batch. Riskesdas 2018. 2015;3:103–11.
30. Teknologi I, Rempah T, Obat DAN. Kayu manis (.
31. Obat IM, Farmasi F, Gadjah U, Burmanii C, Teknosains J. Formulasi Sediaan Pasta Gigi..., Astri Dyah Arumningtyas, Fakultas Farmasi UMP, 2016. 2016;30–1.
32. Emelda E. Formulasi Dan Uji Sifat Fisik Sediaan Gel Tunggal Dan Kombinasi Ekstrak Etanolik Daun Sirih Merah (Piper crocatum) dan Minyak Kayu Manis (Cinnamon oil). INPHARNMED J (Indonesian Pharm Nat Med Journal). 2020;4(2):43.
33. Prasetyaningrum, Utami R, R. Baskara Katri Anandito. Aktivitas Antioksidan, Total Fenol, dan Antibakteri Minyak Atsiri dan Oleoresin Kayu Manis (Cinnamomum burmannii). J Teknosains Pangan. 2012;1(1):2302–0733.
34. Ashari A-. Peningkatan Kadar Insulin Tikus Wistar (Rattus norvegicus) Jantan Yang Diinduksi Streptozotisin Akibat Pemberian Ekstrak Etanol Batang Brotowali (Tinospora crispa L.). INPHARNMED J (Indonesian Pharm Nat Med Journal). 2021;5(1):1.
35. Ayuningati LK, Murtiastutik D, Hoetomo M. Perbedaan Kadar Malondialdehid (MDA) pada Pasien Dermatitis Atopik dan Nondermatitis Atopik (Difference Level of Malondialdehyde [MDA] in Atopic Dermatitis and Non- atopic Dermatitis Patients). Univ Airlangga. 2018;30(1):58–65.
36. Qadarpunagi A. Analisis kadar malondialdehid (mda) plasma penderita polip hidung berdasarkan dominasi sel inflamasi pada pemeriksaan histopatologi. 2012;(0411):1–16.
37. Riyanta AB, Febriyanti R. Pengaruh kombinasi ekstrak biji kopi dan rimpang jahe terhadap sifat fisik sediaan foot sanitizer spray. 2018;7:247–51.

38. Kursia S, Lebang JS, Taebe B, Burhan A, Wa OR. Uji Aktivitas Antibakteri Ekstrak Etilasetat Daun Sirih Hijau (Piper betle L .) terhadap Bakteri Staphylococcus epidermidis Antibacterial Activity Test of Ethylacetate Extract of Green Betel Leaf (Piper betle L .) towards Staphylococcus epidermidis Bact. 2016;3.
39. Tursiman, Ardiningsih P, Nofiani R. Total Fenol Fraksi Etil Asetat dari Buah Asam Kandis (Garcinia dioica Blume). Jkk. 2012;1(1):45–8.
40. Yuliyanty R, Murdifin M, Asma N. Aktivitas Antioksidan Kombinasi Ekstrak Etanol Kayu Secang (Caesalpinia sappan L.) Dan Kelopak Bunga Rosella (Hibiscus sabdariffa L.) Risfah. 2016;(April):20–1.
41. Fatimah I, Setyawati A. Gambaran Kadar Malondialdehid (Mda) Serum Pada Lansia : Studi Kasus di Unit Rehabilitasi Sosial Pucang Gading Semarang. J Kedokt Diponegoro. 2014;3(1):106693.
42. Harijanto EA, Dewajanti AM. Optimalisasi Pemberian Streptozotocin Beberapa Dosis terhadap Peningkatan Kadar Gula Darah Tikus Sprague dawley. J Kedokt Meditek. 2017;23(63):12–8.
43. Streptozotocin K. Streptozotocin - A Diabetogenic Agent in Animal Models. 2015;(1).
44. Firdaus, Marliyati SA, Roosita K. Model Tikus Diabetes Yang Diinduksi Sterptozotocin- Sukrosa Untuk Pendekatan Penelitian Diabetes Streptozotocin , Sucrose- Induce Diabetic Male Rats Model for Research. J MKMI. 2016;12(1):29–34.
45. Saputra NT, Suartha IN, Dharmayudha AAGO. Agen Diabetagonik Streptozotocin untuk Membuat Tikus Putih Jantan Diabetes Mellitus. Bul Vet Udayana. 2018;10(2):116.
46. Husna F, Suyatna FD, Arozal W, Purwaningsih EH. Model Hewan Coba pada Penelitian Diabetes. Pharm Sci Res. 2019;6(3):131–41.
47. Szkudelski T. Streptozotocin-nicotinamide-induced diabetes in the rat. Characteristics of the experimental model. Exp Biol Med. 2012;237(5):481–90.
48. Candrasari A, Romas MA, Hasbi M, Astuti OR. Uji Daya Antimikroba Ekstrak Etanol Daun Sirih Merah (Piper Crocatum Ruiz & Pav .) Terhadap Pertumbuhan Staphylococcus aureus ATCC 6538 , Eschericia coli ATCC 11229 dan Candida albicans ATCC 10231 Secara In Vitro. Biomedika. 2012;4(1):9–16.
49. Michael M, Anyakudo C, State O. Dose-dependent Antidiabetic and Antiobesity Potentials of Aqueous Extract of Zingiber officinale Linn (Ginger) Rhizomes in Experimental Diabetic Rats: Need for Precaution? EC Nutr. 2019;14.5(May):468–73.
50. Simangunsong ES. Perbedaan Kadar Malondialdehid (Mda) Dalam Darah Penderita Tuberkulosis Paru, Tuberkulosis Paru Dengan Penyakit Diabetes

- Mellitus Tipe 2 Dan Orang Sehat Di Medan. *Pap Knowl Towar a Media Hist Doc*. 2014;
51. Zahro HZ. Obat Menggunakan Klasifikasi Support Vector. 2013;33–40.
 52. Ramadani ER. Pengaruh Ekstrak Kayu Manis Dan Bawang Dayak Terhadap Kadar Sod Dan Mda Otot Jantung Mencit Yang Diinduksi HFD. 2019;6(3):198.
 53. Masluhatin Nadziroh F, Teknologi DAN, Islam U, Maulana N, Ibrahim M. Uji Sitotoksitas Ekstrak Daun Widuri (*Calotropis gigantea . L*) Terhadap Larva Udang *Artemia salina* Leach Dan Identifikasi Golongan Senyawa Aktifnya Skripsi Oleh : MASLUHATIN NADZIROH. 2014;
 54. Aktivitas U, Makrofag F, Ekstrak F, Daun M, Merah S, Vitro I. Uji Aktivitas Fagositosis Makrofag Fraksi-fraksi dari Ekstrak Metanol Daun Sirih Merah (*Piper crocatum Ruiz & Pav .*) Secara In Vitro (Phagocytic Macrophage Activity of Fractions from Methanolic Leaf Extract of Red Betel (*Piper crocatum Ruiz & Pav .*) In. 2013;(May 2018).
 55. Hadyprana S, Noer S, Supriyatin T. Uji Daya Hambat Ekstrak Jahe Putih (*Zingiber officinale var . Amarum*) terhadap Pertumbuhan *Pseudomonas aeruginosa* dan *Candida albicans* secara In Vitro. 2021;1(2):142–8.
 56. Nurinda E, Kusumawardani N, Wulandari AS, Fatmawati A, Emelda E, Nisa H, et al. Pharmacological Study: Synergistic Antidiabetic Activity of Cinnamon Bark and Zingiber Extract in Streptozotocin-Induced Diabetic Rats. *Open Access Maced J Med Sci*. 2022;10(T8):1–6.
 57. Aryanti I, Bayu E, Kardhinata E. Identifikasi Karakteristik Morfologis Dan Hubungan Kekerbatan Pada Tanaman Jahe (*Zingiber Officinale Rosc.*) Di Desa Dolok Saribu Kabupaten Simalungun. *J Agroekoteknologi Univ Sumatera Utara*. 2015;3(3):105166.
 58. Indonesia KK. *Farmakope Herbal Indonesia Edisi II*. II. Jakarta; 2017.
 59. Anova AJ, Dependens V, Independens V, Dependens V. D . ANALYSIS OF VARIANCE (ANOVA). 2016;2:45–57.
 60. Wahyuni T. Potensi Antioksidan Ekstrak Etanol Daun Belimbing Wuluh (*Averrhoa Bilimbi L.*) Dan Pengaruhnya Terhadap Kadar Gula Darah Pada Tikus Wistar Jantan Yang Diinduksi Streptozotocin. *INPHARNMED J (Indonesian Pharm Nat Med Journal)*. 2021;5(1):9.
 61. Riwanti P, Izazih F, Amaliyah. Pengaruh Perbedaan Konsentrasi Etanol pada Kadar Flavonoid Total Ekstrak Etanol 50,70 dan 96% *Sargassum polycystum* dari Madura. 2(2):82–95.
 62. Ibrahim AH, Hasan H, Pakaya MS, Olahraga F, Gorontalo UN. Skrining Fitokimia dan Uji Daya Hambat Ekstrak Daun Jahe Merah (*Zingiber officinale var rubrum*) Terhadap Bakteri *Staphylococcus Epidermidis* dan *Escherichia Coli*. 2021;1(2):107–18.

63. Firdaus, Rimbawan, Marliyati SA, Roosita K. Model tikus diabetes yang diinduksi streptozotocin-sukrosa untuk pendekatan penelitian diabetes melitus gestasional. *J Media Kesehat Masy Indones*. 2016;12(1):29–34.
64. Azizah ZAN. Pengaruh Kombinasi Ekstrak Etanol Bawang Dayak dan Kayu Manis Terhadap Kadar SOD-MDA Hepar Mencit Dislipidemia.
65. Musqita V, Sakinah EN, Santosa A. Efek Ekstrak Etanol Kayu Manis (*Cinnamomum burmannii*) terhadap Kadar MDA Ginjal pada Tikus Wistar Hiperglikemi. Ef Penyul Gizi pada Kelompok 1000 HPK dalam Meningkatkan Pengetah dan Sikap Kesadaran Gizi. 2017;3(3):69–70.
66. Adikresna T. Pengaruh Pemberian Ekstrak Kombinasi Kayu Manis (*Cinnammomum Burmnanii* (NESS) BI) Dan Bunga Bungur (*Lagerstroemia Speciose* L) Terhadap Distribusi Malondialdehyde (MDA) DAN F2-Isoprostan Jaringan Hepar Pada Tikus (*Rattus norvergicus*) Diet Hiperglukosa. 2018;