

ANALYSIS OF THE ABILITY OF NANO ETHANOL EXTRACT OF CORIANDER (*Coriandrum sativum* L.) SEEDS TO REDUCE BLOOD GLUCOSE LEVELS IN HYPERGLYCEMIC WISTAR RATS

Sri Wahjuni^{1)*}, I M.O. Adi Parwata²⁾, A.A. Bawa Putra³⁾, dan Mustika Lahaya⁴⁾

¹⁾ FMIPA Universitas Udayana, Bali, Indonesia. Email: sriwahjunimanuaba@unud.ac.id

²⁾ FMIPA Universitas Udayana, Bali, Indonesia. Email: okaadiparwata@unud.ac.id

³⁾ FMIPA Universitas Udayana, Bali, Indonesia. Email: bawa_putra@unud.ac.id

⁴⁾ Program Studi Kimia FMIPA Universitas Udayana, Bali, Indonesia. Email: masudlhy@gmail.com

Abstract: Nano ethanol extract of coriander seeds is proven to increase the activity of active compounds in the body. This research was conducted to see the ability of coriander seed ethanol extract to reduce glucose levels in hyperglycemic rats compared to coriander seed extract without nano. The size of the nano coriander seed extract after being characterized by the Particle Size Analyzer (PSA) was 182.4 nm and the zeta potential value was -1.5 mV. The activity test results showed the ability of the coriander seed ethanol extract to be more effective in lowering blood glucose levels compared to the coriander seed extract without nano. Identification of compounds thought to be effective as hypoglycemics using Liquid Chromatography-Mass Spectrometry/Mass Spectrometry (LC-MS/MS), identified 7 compounds namely phenylalanine, indole, apigenin, 4-methoxybenzaldehyde, 2,5-dimethoxybenzaldehyde, 2-flouren-9-ylidenemethylpyridine, and 5-pentyl-1,3-benzenediol, which are suspected to be active as hypoglycemics are phenylalanine, indole, apigenin, and 2,5-dimethoxybenzaldehyde. The ethanol extract of coriander seeds in nanoparticle preparations is more effective in reducing blood glucose levels than the ethanol extract of coriander seeds without nano preparations.

Keywords: Coriander Seeds; Hyperglycemic; Nano Coriander Seed Ethanol Extract.

Abstrak: Nano ekstrak etanol biji ketumbar terbukti dapat meningkatkan aktivitas senyawa aktif di dalam tubuh. Penelitian ini dilakukan untuk melihat kemampuan nano ekstrak etanol biji ketumbar yang dapat menurunkan kadar glukosa tikus hiperglikemik dibandingkan dengan ekstrak biji ketumbar tanpa dibuat nano. Ukuran sediaan nano ekstrak biji ketumbar setelah dikarakterisasi dengan Particle Size Analyzer (PSA) adalah 182,4 nm dan nilai potensial zeta adalah -1,5 mV. Hasil uji aktivitas menunjukkan kemampuan nano ekstrak etanol biji ketumbar lebih efektif menurunkan kadar glukosa darah dibandingkan dengan ekstrak biji ketumbar tanpa dibuat nano. Identifikasi senyawa yang diduga efektif sebagai hipoglikemik menggunakan Liquid Chromatography-Mass Spectrometry/Mass Spectrometry (LC-MS/MS), teridentifikasi 7 senyawa yaitu fenilalanin, indol, apigenin, 4-metoksibenzaldehid, 2,5-dimetoksibenzaldehid, 2-flouren-9-ylidenemetil-piridin, dan 5-pentyl-1,3-benzenediol, yang diduga aktif sebagai hipoglikemik adalah fenilalanin, indol, apigenin, dan 2,5-dimetoksibenzaldehid. Ekstrak etanol biji ketumbar dalam sediaan nanopartikel lebih efektif menurunkan kadar glukosa darah dibandingkan ekstrak etanol biji ketumbar tanpa sediaan nano.

Kata kunci: Biji Ketumbar; Hiperglikemik; Nano Ekstrak Etanol Biji Ketumbar.

1. PENDAHULUAN

Gangguan metabolik yang ditandai dengan adanya peningkatan glukosa darah dalam tubuh karena kerusakan sekresi insulin disebut diabetes melitus. Kadar glukosa meningkat melebihi batas normal disebut hiperglikemia. Hiperglikemia adalah keadaan ketika kadar glukosa darah puasa penderita melebihi 110 mg/dL dan kadar glukosa darah 2 *post prindal* (pp) melebihi 140 mg/dL (Kementerian Kesehatan RI, 2018).

Penanganan penyakit diabetes melitus adalah dengan mengkonsumsi obat sintetis, namun obat sintetis menimbulkan efek samping yang buruk bagi penderita seperti menimbulkan nyeri otot, mual, dan sesak napas (PERKENI, 2015). Buruknya efek samping yang ditimbulkan dari obat sintetis, memicu sebagian besar penderita diabetes melitus mulai melirik pengobatan alternatif lain dengan menggunakan obat tradisional yang berasal dari tanaman herbal (American Diabetes Association, 2018). Selain karena harganya yang murah, efek samping dari obat tradisional relatif lebih sedikit daripada obat sintetis (Tashakori, *et al.*, 2016). Tanaman herbal yang digunakan untuk mengobati diabetes melitus adalah ketumbar. Penelitian Sarian *et al* (2017) menunjukkan bahwa biji ketumbar memiliki aktivitas sebagai antidiabetes dan antioksidan.

Efisiensi penggunaan obat selalu terhambat oleh kemampuan obat dalam mencapai reseptor. Salah satu faktor yang berpengaruh pada kemampuan obat mencapai tempat aksi adalah ukuran partikel obat itu sendiri. Obat dengan ukuran normal, hanya sedikit mencapai tempat aksi karena obat mengalami degradasi sebelum akhirnya sampai pada target. Perubahan molekul obat menjadi skala nanometer memberikan solusi terbaik karena dapat mengubah sifat fisikokimia dari obat tersebut. Nanopartikel mempunyai ukuran 1-1000 nm digunakan sebagai pembawa obat dan bertujuan untuk mengatasi kelarutan zat, melindungi dari degradasi, serta dapat memodifikasi sistem obat agar obat dapat langsung menuju target (Abdassah, 2017).

Saat ini banyak dilakukan pemanfaatan material sebagai zat pembawa obat dalam ukuran nano salah satunya adalah kitosan (Cary *et al.*, 2019). Sifat *biocompatible*, *muchoadhesive*, dan tidak toksik yang dimiliki kitosan, sehingga sering digunakan dalam bidang biomedis dan farmasi. Kitosan dan Natrium tripolifosfat (NaTPP) membentuk ikatan silang sehingga dapat digunakan sebagai penyalut obat. Penggunaan kitosan dan NaTPP sebagai penghantar obat, dimaksimalkan dengan teknologi enkapsulasi dalam bentuk nanopartikel, yang berfungsi untuk melindungi ekstrak dari degradasi dan menghantarkan ekstrak menuju target. Pembuatan nanopartikel kitosan terikat silang dengan NaTPP melalui metode gelasi ionik.

2. METODE PENELITIAN

Preparasi Bahan

Biji ketumbar dicuci kemudian dikeringkan. Setelah itu, dihaluskan dengan blender lalu diayak. Kemudian kadar air serbuk biji ketumbar ditentukan.

Ekstraksi Biji Ketumbar

Ekstrak biji ketumbar diperoleh dengan metode maserasi menggunakan etanol 96% selama 2 x 24 jam. Selanjutnya filtrat disaring lalu dipekatkan dengan *evaporator* sampai dihasilkan ekstrak kental etanol biji ketumbar.

Skrining Fitokimia Ekstrak Etanol Biji Ketumbar

Uji Flavonoid

Ekstrak etanol biji ketumbar ditambahkan serbuk Mg dan asam klorida pekat. Hasil uji menunjukkan positif mengandung flavonoid apabila berubah menjadi merah atau jingga menunjukkan adanya flavonoid.

Uji Polifenol

Ekstrak etanol biji ketumbar perlahan-lahan ditetesi FeCl_3 1% hingga terjadi perubahan warna. Terbentuknya warna hijau pekat atau biru tua menunjukkan adanya polifenol.

Uji Saponin

Ekstrak etanol biji ketumbar dalam tabung reaksi ditambahkan akuades selanjutnya dikocok. Larutan didiamkan selama beberapa saat. Buih yang stabil dan tidak hilang di permukaan setelah ditetesi HCl encer menunjukkan adanya saponin.

Uji Steroid dan Triterpenoid

Ekstrak etanol biji ketumbar ditambah pereaksi *Lieberman-Burchard*. Hasil uji menunjukkan positif mengandung steroid apabila berubah warna dan positif mengandung triterpenoid apabila berubah warna dari merah menjadi ungu.

Uji Alkaloid

Ekstrak etanol biji ketumbar direaksikan dengan pereaksi Wagner. Endapan coklat yang terbentuk menunjukkan adanya alkaloid.

Identifikasi ekstrak etanol biji ketumbar

Ekstrak etanol biji ketumbar diidentifikasi dengan *Liquid Chromatography-Mass Spectrometry/Mass Spectrometry* (LC-MS/MS) untuk mengetahui komponen senyawa aktif dalam ekstrak etanol biji ketumbar.

Sampel ekstrak etanol biji ketumbar yang telah dipreparasi dengan metode SPE menggunakan eluen metanol diinjeksikan ke dalam instrument LC-MS/MS sebanyak 5 μ L menggunakan *micro syringe*. Hasil yang diperoleh berupa kromatogram yang kemudian dianalisis menggunakan aplikasi *masslynx v4.1*. untuk menginterpretasi kromatogram agar mengetahui massa senyawa dan memprediksi rumus molekul dari senyawa yang telah ditemukan.

Pengukuran Ukuran Partikel dan Potensial Zeta

Sampel yang dipreparasi dimasukkan ke dalam wadah sampel sebanyak 4 mL. Muka wadah sampel diatur ke arah tanda panah pada peyangga wadah. Kemudian wadah sampel diletakkan ke dalam penyangga wadah lalu penutup alat dipasang. Tombol “measurement start” di klik. Setelah pengukuran selesai, wadah dikeluarkan dan dibersihkan (Putra, 2022).

Pembuatan Nano ekstrak Etanol Biji Ketumbar

Ekstrak etanol kental biji ketumbar sebanyak 1 gram, dilarutkan dengan 50 mL etanol 96% kemudian ditambahkan aquadest hingga volume 100 mL. Sebanyak 1 gram kitosan dilarutkan dengan asetat glasial 1% hingga volume 100 mL dan sebanyak 1 gram tripolifosfat dilarutkan dengan 100 mL aquades. Ketiga larutan kemudian dicampur dan diaduk menggunakan *magnetic stirrer* \pm 2 jam. Nanopartikel kitosan-tripolifosfat-ekstrak biji ketumbar kemudian di sentrifugasi. Padatan yang diperoleh dimasukkan ke dalam *freezer* selama 2 hari pada suhu \pm -4°C. Kemudian kulkas dengan suhu \pm 3°C hingga padatan mengering (Adhyatmika *et al.*, 2017).

Perlakuan Hewan Uji

Hewan uji menjadi tiga kelompok yaitu kelompok K₀ (Kontrol Positif) kelompok P₁ (Perlakuan ekstrak etanol biji ketumbar) dan kelompok P₂ (Perlakuan nano ekstrak etanol biji ketumbar). Masing-masing kelompok menggunakan sebanyak 5 ekor hewan uji. Kemudian diinduksi *streptozotocin* untuk membuat tikus hiperglikemia. Setelah tiga hari induksi *streptozotocin*, kadar glukosa darah tikus diukur. Setelah tikus hiperglikemia, lalu diberi perlakuan yang berbeda. Kelompok K₀ hanya diberi pakan standar dan air minum, kelompok P₁ diberi ekstrak

biji ketumbar dosis 50 mg/kgBB, dan kelompok P₂ diberi nano ekstrak biji ketumbar dosis 50 mg/kgBB. Pada hari ke 15 setelah perlakuan, kadar glukosa darah tikus diukur.

Pengukuran Kadar Glukosa Darah

Pengukuran kadar glukosa darah tikus menggunakan metode GLUCO dengan memakai alat glukometer. Darah diambil pada ekor tikus, kemudian darah diteteskan pada strip test kemudian kadar glukosa darah tikus dibaca.

3. HASIL DAN PEMBAHASAN

Ekstraksi Biji Ketumbar

Pada proses maserasi, serbuk biji ketumbar digunakan sebanyak 1000 gram dan direndam dengan etanol 96%. Setelah dievaporasi didapatkan ekstrak kental sebanyak 136,83 gram dengan rendemen sebesar 13,68%. Hasil ekstrak biji ketumbar berwarna coklat kekuningan dan beraroma khas. Kadar air rata-rata ekstrak biji ketumbar setelah dilakukan tiga kali pengulangan adalah 7,55%. Hasil ini sesuai dengan kadar air yang ditetapkan oleh Handayani *et al.* (2017) untuk menjaga mutu bahan yaitu <10%

Skirining Fitokimia Ekstrak Biji Ketumbar

Skirining fitokimia menunjukkan ekstrak biji ketumbar positif mengandung polifenol, flavonoid, alkaloid, dan negatif saponin, steroid dan triterpenoid (Arifin dan Ibrahim, 2018).

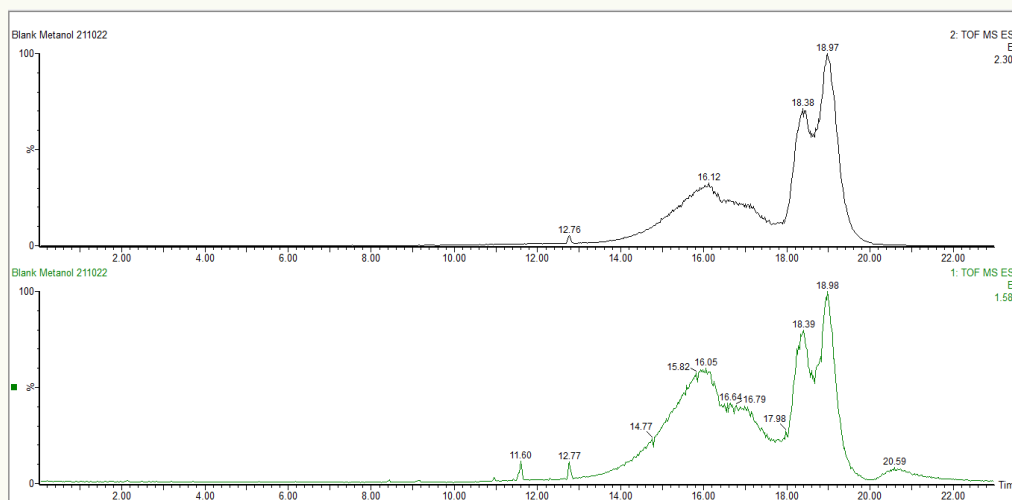
Tabel 1. Hasil Skirining Fitokimia Ekstrak Biji Ketumbar

Sampel	Pereaksi	Hasil Pengamatan	Keterangan
Ekstrak etanol biji ketumbar	FeCl ₃	Perubahan warna hijau menjadi hijau kehitaman	+ Polifenol
	Serbuk Mg dan HCl	Perubahan warna hijau menjadi jingga	+ Flavonoid
	HCl 1%	Tidak ada perubahan	-
	Wagner	Terbentuk endapan coklat	+ Alkaloid
	Liebermann-Burchard	Tidak ada perubahan	-

Identifikasi Ekstrak Etanol Biji Ketumbar Dengan LC-MS/MS

Ekstrak etanol biji ketumbar diidentifikasi dengan menggunakan *Liquid Chromatography Mass Spectrometry (LC-MS/MS)*. Hasil identifikasi menghasilkan beberapa puncak spektrum

kromatografi pada waktu retensi yang berbeda. Kromatogram ekstrak etanol biji ketumbar ditunjukkan pada Gambar 1.



Gambar 1. Kromatogram Ekstrak Etanol Biji Ketumbar

Hasil identifikasi biji ketumbar menggunakan LC-MS/MS (Gambar 1) diperoleh kromatogram sebanyak 7 puncak pada waktu retensi 3.991, 3.991, 7.703, 8.603, 8.664, 9.883, dan 10.815 menit). Ketujuh puncak kromatogram LC-MS/MS dari hasil pengukuran ekstrak etanol biji ketumbar berdasarkan database menunjukkan adanya senyawa fenilalanin, indol, 4-metoksibenzaldehid, 2,5-dimetoksibenzaldehid, apigenin, 2-flouren-9-ylidenemetil-piridin, dan 5-Pentyl-1,3-benzenediol (Handayani *et al.*, 2017).

Nano Ekstrak Etanol Biji Ketumbar

Pembuatan nano ekstrak biji ketumbar menggunakan metode sambung silang, dimana adanya interaksi antara muatan positif gugus amina kitosan akan membentuk ikatan silang dengan muatan negatif yang terdapat dalam tripolifosfat. Ikatan yang terbentuk akan menjerap ekstrak biji ketumbar di dalamnya (Kurniasari dan Atun, 2017). Komponen bioaktif pada ekstrak biji ketumbar dapat dilekatkan atau digabungkan pada permukaan nano kitosan-tripolifosfat (Putra, 2022), sehingga nano kitosan-tripolifosfat menjadi tempat zat bioaktif dari biji ketumbar terenkapsulasi dalam inti oleh polimer dan sistem matriks sehingga molekul zat bioaktif tertanam dalam matriks polimer (Bilia *et al.*, 2014). Padatan halus dengan ukuran nanometer disebut nanopartikel terbentuk oleh ikatan yang terjadi (Kurniasari dan Atun, 2017). Kelebihan nanopartikel yang dihasilkan adalah ukuran molekul yang kecil, hidrofilik dan bersifat polar sehingga dapat meningkatkan penetrasi obat (Batra *et al.*, 2019).

Karakterisasi dengan *Particle Size Analyzer* (PSA)

Hasil analisis ukuran partikel dan potensial zeta menunjukkan bahwa ukuran rata-rata nano kitosan-tripolifosfat-ekstrak biji ketumbar adalah 182,4 nm. Ukuran ini sesuai dengan ukuran partikel nano yang dibutuhkan dalam sistem penghantaran obat (Sabdoningrum *et al.*, 2021). Ukuran partikel dan potensial zeta nanoekstrak biji ketumbar disajikan pada Tabel 2:

Tabel 2. Ukuran Partikel dan Potensial Zeta

Sampel	Ulangan	Ukuran Partikel (nm)	Potensial Zeta (mV)
Nano ekstrak etanol biji ketumbar	I	180,8	-1,3
	II	184,6	-1,6
	III	181,9	-1,8
Rata-rata		182,4	-1,5

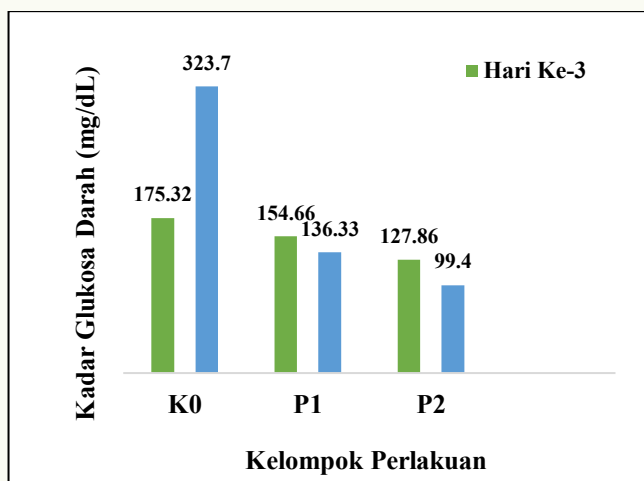
Berdasarkan Tabel 2 hasil analisis ukuran partikel dan potensial zeta menunjukkan bahwa ukuran rata-rata nano kitosan-tripolifosfat-ekstrak biji ketumbar adalah 182,4 nm. Ukuran ini sesuai dengan ukuran partikel nano yang dibutuhkan dalam sistem penghantaran obat (Sabdoningrum, 2021). Nilai potensial zeta rata-rata yang dihasilkan pada penelitian ini bernilai negatif yaitu -1,5 mV. Sediaan dengan nilai potensial zeta yang jauh dari -30 mV, dianggap tidak stabil, sehingga menyebabkan agregasi molekul dalam sediaan yang dihasilkan (Bilia *et al.*, 2014). Potensial zeta dapat bernilai negatif disebabkan karena ekstrak biji ketumbar tidak terjerap oleh kitosan dan tripolifosfat dan juga tripolifosfat berikatan membentuk sistem nanopartikel.

Penurunan Kadar Glukosa Darah

Pengujian kadar glukosa darah dilakukan pada tikus Wistar hiperglikemik. Kerusakan pada DNA, protein, dan membran sel disebabkan karena radikal bebas yang dibentuk oleh streptozotocin menghambat sel- β pankreas memproduksi insulin (Erwin *et al.*, 2013). Kadar glukosa darah setelah induksi *streptozotocin* didapatkan >135 mg/dL, sehingga dapat dikatakan bahwa tikus telah mengalami hiperglikemik.

Kadar glukosa darah tikus kelompok (P₁), setelah 3 hari perlakuan adalah 154,66 mg/dL dan di hari ke 14, terjadi penurunan sebesar 136,33 mg/dL. Selisih penurunan kadar glukosa kelompok P₁ hari ke 3 dan ke 14 adalah sebesar 18,33 mg/dL. Kelompok tikus dengan perlakuan ekstrak etanol biji ketumbar (P₁) masih dikatakan mengalami hiperglikemia karena kadar glukosa darah >135 mg/dL (Zen dan Pramiastuti, 2019).

Kadar glukosa darah kelompok (P₂) setelah 3 hari perlakuan adalah 127,86 mg/dL dan di hari ke 14 terjadi penurunan sebesar 99,4 mg/dL. Selisih penurunan glukosa darah hari ke 3 dan ke 14 perlakuan adalah sebesar 28,46 mg/dL. Kadar glukosa darah kelompok tikus (P₂) dikatakan normal karena menurut Zen dan Pramiastuti (2019) kadar glukosa normal pada tikus berkisar antara 50-135 mg/dL. Data hasil pengukuran kadar glukosa darah tikus Wistar terlihat pada Gambar 2:



Gambar 2. Grafik Pengukuran Kadar Glukosa Darah

Data penurunan kadar glukosa darah pada Gambar 2 terlihat bahwa (K₀) cenderung meningkat. Kelompok tikus (P₁) memiliki kadar glukosa darah rata-rata 136,33 mg/dL atau penurunan kadar glukosa darah 187,43 mg/dL terhadap kelompok kontrol positif (K₀). Kelompok tikus (P₂) memiliki kadar glukosa rata 99,4 mg/dL atau penurunan kadar glukosa darah 224,3 mg/dL terhadap kelompok kontrol positif (K₀). Dari Gambar 2 terlihat nano ekstrak biji ketumbar lebih efektif menurunkan glukosa darah tikus daripada ekstrak biji ketumbar. Persentase penurunan kadar glukosa darah kelompok (P₁ dan P₂) terhadap kelompok kontrol positif (K₀) disajikan pada Tabel 3.

Tabel 3 Persentase Penurunan Kadar Glukosa Darah

No	Kelompok Perlakuan	Persentase
1	Ekstrak Etanol Biji Ketumbar (P ₁) 50 mg/KgBB	57,88 %
2	Nano Ekstrak Biji Ketumbar (P ₂) 50 mg/KgBB	69,29%

Keterangan: Persentase penurunan kadar glukosa darah kelompok (P₁ dan P₂) terhadap kelompok kontrol positif (K₀)

Pada Tabel 3 terlihat kelompok perlakuan nano ekstrak biji ketumbar memiliki persentase yang lebih tinggi daripada kelompok perlakuan ekstrak biji ketumbar dalam menurunkan glukosa darah tikus. Penurunan kadar glukosa darah diduga berasal dari adanya metabolit sekunder yang bersifat antihiperlikemik dan sebagai antioksidan. Menurut Yulianty (2015) kandungan senyawa aktif dalam biji ketumbar mampu menurunkan kadar glukosa darah. Hal ini mendukung hasil skrining fitokimia bahwa di dalam ekstrak biji ketumbar mengandung metabolit sekunder seperti polifenol, flavonoid dan alkaloid. Menurut Song *et al.*, (2002) flavonoid menurunkan glukosa darah dengan menghambat kerja protein transporter gula dalam membran usus, sehingga menyebabkan kadar glukosa darah akan turun. Selain itu, flavonoid juga mampu meregenerasi sel β -pankreas dengan cara meningkatkan aktifitas enzim antioksidan, sehingga dapat mengatasi defisiensi insulin (Martien *et al.*, 2012).

Nano ekstrak etanol biji ketumbar efektif menurunkan kadar glukosa darah dibandingkan dengan ekstrak biji ketumbar tanpa nano. Hal ini dikarenakan nano ekstrak biji ketumbar mampu melindungi senyawa aktif dari biji ketumbar melalui proses enkapsulasi, sehingga mencegah terjadinya degradasi. Flavonoid yang terenkapsulasi dalam matriks pembawa dapat mencegah terjadinya degradasi (Batra *et al.*, 2019) dan pelepasan flavonoid dari nano ekstrak biji ketumbar terikat pada permukaan/teradsorpsi yaitu terjadi melalui proses difusi (Setyaningtyas *et al.*, 2021). Matriks polimer tak larut akan menghambat pergerakan flavonoid dalam larutan air. Mekanisme ini terjadi pada sistem yang menggunakan polimer ikat silang hidro gel dan terbentuk kekosongan dalam struktur gel (Tarhan *et al.*, 2019). Pelepasan flavonoid terjadi karena nano kitosan tripolifosfat ekstrak biji ketumbar menyerap cairan buffer sehingga gel menggebung. Pengembungan ini meningkatkan cairan di dalam nano kitosan tripolifosfat ekstrak biji ketumbar dan memperbesar pori-pori, serta ukuran nano kitosan tripolifosfat ekstrak biji ketumbar sehingga memungkinkan flavonoid berdifusi ke lingkungan luar (Sorasittyanukarn *et al.*, 2019).

4. SIMPULAN DAN SARAN

SIMPULAN

Kemampuan nano ekstrak biji ketumbar terbukti lebih efektif menurunkan kadar glukosa darah tikus dibandingkan dengan ekstrak biji ketumbar tanpa nano. Identifikasi senyawa dengan LC-MS/MS yang diduga aktif berfungsi menurunkan kadar glukosa darah yaitu fenilalanin, indol, 4-metoksibenzaldehid, 2,5-dimetoksibenzaldehid, dan apigenin.

SARAN

Untuk mengetahui kemampuan zat aktif dari ekstrak etanol biji ketumbar yang diduga berfungsi menurunkan kadar gula darah maka disarankan untuk dilanjutkan uji kadar fenilalanin, indol, 4-metoksibenzaldehid, 2,5-dimetoksibenzaldehid, dan apigenin pada darah tikus sehingga dapat dilacak akumulasi kadar senyawa-senyawa tersebut di dalam darah tikus.

5. UCAPAN TERIMA KASIH

Peneliti mengucapkan terima kasih kepada Ida Ayu Gede Widihati, yang telah memberikan kesempatan untuk menggunakan fasilitas laboratorium di lingkungan Program Studi Kimia Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Udayana sehingga penelitian ini dapat dilaksanakan dengan lancar. Peneliti juga mengucapkan banyak-banyak terimakasih kepada Ketut Ratnayani, dan Irdhawati atas masukan dan sarannya sehingga tulisan ini menjadi lebih baik.

DAFTAR PUSTAKA

- Abdassah, M. 2017. Nano Partikel Dengan Gelasi Ionik. *Jurnal Farmaka*. 15(1): 45-52
- Adhyatmika, Martien, R., Rochmadi, dan Ismail, H. 2017. Preparasi Nnaopartikel Senyawa Pentagamuvunon-0 Menggunakan Matriks Polimer Kitosan Rantai Sedang dan Pengait Silang Natrium Tripolifosfat Melalui Mekanisme Gelasi Ionik Sebagai Kandidat dan Obat Antiinflamasi. *Majalah Farmaseutik*. 13(2): 65-78
- American Diabetes Association. 2018. Diagnosis and Classification of Diabetes Melitus: Standards of Medical Care in Diabetesd 2018. *Diabetes Care*. 42(1): 513-528
- Arifin, B. dan Ibrahim, S. 2018. Struktur, Bioaktivitas, dan Antioksidan Flavonoid. *Jurnal Zarah*. 6(1): 21-29
- Batra, H., Pawar, S., and Bahl, D. 2019. Curcumin in Combination With Anti-Cancer Drugs: A Nanomedicine Review. *Pharmacological Research*. 139: 91-105
- Bilia, A.R., Isacchi, B., Righeschi, C., Guccione, C., and Bergonzi, M.C. 2014. Flavonoids Loaded in Nanocarriers: An Opportunity to Increase Oral Bioavailability and Biofficacy. *Food and Nutrition Sciences*. 5: 1-16
- Cary, J., Pierson, F.W., and Whittington, A.R. 2019. Simple and Customizable Gelatin Nanoparticle Encaptulations. *Jurnal Nanometer Mol Nanotechnol*. 8(3): 1-7
- Erwin, Etriwati, Muttaqien, Pangestinarsih, Tri Wahyu, Widyarini, dan Sitarina. 2013. Ekspresi Insulin Pada Pankreas Mencit (*Mus musculus*) Yang Diinduksi Dengan *Streptozotocin* Berulang. *Jurnal Kedokteran Hewan*. 7(2): 168-174

- Handayani, S., Wirasutisna, K., dan Insanu, M. 2017. Penapisan Fitokimia dan Karakterisasi Simplisia Daun Jambu Mawar (*Syzygium jambos aiston*). *Jurnal Farmasi Fik Unimam*. 5(3): 179-180
- Kementerian Kesehatan RI. 2018. *Hari Diabetes Sedunia Tahun 2018*. Jakarta: Infodation. Pusat Data dan Informasi Kementerian Kesehatan RI
- Kurniasari, D. dan Atun, S. 2017. Pembuatan dan Karakterisasi Nanopartikel Ekstrak Etano Temu Kunci (*Boesenbergia pandurata*) Pada Berbagai Variasi Komposisi Kitosan. *Jurnal Sains Dasar*. 6(1): 31-35
- Martien, R., Adhyatnika, Irianto, I.D.K., Farida, V., dan Sari, D.P. 2012. Perkembangan Teknologi Nanopartikel Sebagai Sistem Penghantaran Obat. *Majalah Farmaseutik*. 8(1): 133-144
- PERKENI. 2015. *Konsensus Pengelolaan dan Pencegahan Diabetes Melitus Tipe 2 Di Indonesia*. Jakarta: Penerbit PB. PERKENI
- Putra, A. A. B. 2022. Pengaruh Nano Kitosan Tripolifosfat-Ekstrak Kulit Batang Kayu Manis Terhadap Peubahan Malondialdehid, Superoksida Dismutase, dan Glutation Peroksidase Pada Tikus Wistar Hiperglikemia. *Disertasi*. Program Studi Kedokteran Fakultas Kedokteran Universitas Udayana. Denpasar
- Sabdoningrum, E.K., Hidanah, S., Chusniati, S., and Soeharsono. 2021. Characterization and Phytochemical Screening of Meniran (*Phyllanthus niruri* L.) Extract's Nanoparticles Used Ball Mill Method. *Journal Pharmacogn*. 13(6): 1568-1572
- Sarian, M.N., Ahmed, Q.U., and So'ad, S.Z.M. 2017. Antioxidant and Antidiabetic Effects of Flavonoids: A Structure-Activity Relationship Based Study. *BioMed Research International*. 4(2): 67-72
- Setyaningtyas, T., Riyani, K., Kurniasari, M., Purwati, and Masruroh, S. 2021. Synthesis, Characterization, Antioxidant Activity, and Toxicity Properties of Tripolyphosphate Crosslinked Chitosan. *Molekul*. 16(3): 253-261
- Song, J., Kwon, O., Chen, S., Eck, P., Park, J.B., and Levine, M. 2002. Flavonoid Inhibition of Sodium-Dependent Vitamin C Transporter 1 (SVCT1) and Glucose Transporter Isoform 2 (GLUT2) Intestinal Transporters for Vitamin C and Glucose. *Journal of Biological Chemistry*. 277(18): 15252-15260
- Sorasitthiyankarn, F.N., Muangnoi, C., Bhuket, P.R.N., and Rojsitthisak, P. 2019. Chitosan/Alginate Nanoparticles as a Promising Carrier of Novel Curcumin Diethyl Diglutarate. *International Journal of Medicinal Chemistry*. 131(3): 1125-1136
- Tarhan, T., Tural, B., and Tural, S. 2019. Synthesis and Characterization of New Branched Magnetic Nanocomposite for Loading and Release of Topotecan Anticancer Drug. *Journal of Analytical Science and Technology*. 2019: 1-13

- Tashakori, Sabzevar, F., Ramezani, M., Hosseinzadeh, H., Parizadeh, S. M. R., Movassaghi A.R. and Ghorbani, A. 2016. Protective and Hypoglycemic Effects of Celery Seed on Streptozotocin Induced Diabetic Rats: Experimental and Histopathological Evaluation. *Acta Diabetol.* 53(4): 19-29
- Yulianty. 2015. Efek Ekstrak Biji Ketumbar (*Coriandrum sativum* L.) Terhadap Histologi Pankreas Mencit (*Mus musculus* L.) Diabetik Aloksan. *Skripsi*. Program Studi Biologi FMIPA Universitas Mulawarman. Samarinda
- Zen, A.D. dan Oktariani, P. 2019. Efek Hipoglikemik Kombinasi Ekstrak Etanol *Momordica charantia* dan *Apium graveolens* Dengan Induksi Glukosa. *Jurnal Ilmiah Farmasi.* 8(1): 5-13