

Potensi Beberapa Ekstrak Tumbuhan dalam Penurunan Kadar Glukosa Darah secara *In Vivo*

Agrecilia Yuniarti, Ratu Choesrina, Fetri Lestari

Prodi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Islam Bandung, Bandung, Indonesia

email: agreciliay@gmail.com

ABSTRACT: Diabetes mellitus is a group of fat metabolism disorder, carbohydrate, and protein metabolism, signed by hyperglycemia that caused an abnormality of insulin secretion, insuline sensitivity, or both of them. Many kind of plants from abroad or domestically can be used to lowering blood glucose levels. In the testing to lowering blood glucose levels can be tested as *in vivo*, can be tested as streptozotocin test, alloxan test, and oral glucose tolerance test. The aimed of the research were to know scientific evidence of some of extract from type of plants and secondary metabolite content in order to lowering blood glucose levels and many kind of pra clinical research. The result of this research showed that twenty kind of plants that have been reviewed can be used to lowering blood glucose levels in a way improving insulin secretions, regenerating pancreatic beta cells, improving insulin receptor sensitivity and inhibiting alpha glucose enzymes work. Contents that played roles to lowering blood glucose levels were flavonoid, alkaloid, tanin, fenol, terpenoid, diosgenin, and saponin. The similarity of compounds often found in plants in reducing blood glucose levels is flavonoids.

Keywords: Blood glucose level, *In Vivo*, Flavonoid, Streptozotocin, Alloxan, Oral glucose tolerance.

ABSTRAK: Diabetes melitus adalah kelompok gangguan metabolisme lemak, karbohidrat, dan metabolisme protein ditandai dengan hiperglikemia yang disebabkan adanya kelainan sekresi insulin, sensitifitas kerja insulin atau keduanya. Berbagai tumbuhan dari dalam negeri maupun luar negeri sendiri dapat digunakan dalam penurun kadar glukosa darah. Dalam pengujiannya sendiri dalam menurunkan kadar glukosa darah dapat diuji dengan secara *in vivo* dapat berupa uji streptozotocin, serta uji aloksan, uji toleransi glukosa oral. Tujuan penelitian ini untuk mengetahui bukti ilmiah beberapa ekstrak dari tumbuhan dan kandungan metabolit sekunder dalam menurunkan kadar glukosa darah dari berbagai penelitian pra klinis. Hasil penelitian menunjukkan bahwa dua puluh jenis tumbuhan yang telah direSENSI dapat menurunkan kadar glukosa darah dengan cara meningkatkan sekresi insulin, meregenerasi sel beta pankreas, meningkatkan sensitifitas reseptor insulin dan menghambat kerja enzim alfa glukosidase. Kandungan metabolit sekunder yang berperan dalam menurunkan kadar glukosa darah disini adalah flavonoid, alkaloid, tanin, fenol, terpenoid, diosgenin, saponin. Kesamaan kandungan senyawa yang sering dan banyak ditemukan di dalam tumbuhan dalam menurunkan kadar glukosa darah ialah flavonoid.

Kata Kunci: Kadar glukosa darah, *In Vivo*, Flavonoid, Streptozotocin, Aloksan, Toleransi glukosa oral.

1 PENDAHULUAN

Diabetes melitus adalah kelompok gangguan metabolisme lemak, karbohidrat, dan metabolisme protein ditandai dengan hiperglikemia yang disebabkan adanya kelainan sekresi insulin, sensitifitas kerja insulin atau keduanya (Dipiro et al, 2009). Di Indonesia sendiri prevalensi diabetes melitus berdasarkan diagnosis dokter sebanyak 6,3% diusia 55-64 tahun. Sedangkan dengan penduduk yang berumur ≥ 15 tahun sebanyak 10,9%. (Risikesdas, 2018). Toleransi glukosa terganggu atau keadaan prediabetes merupakan

keadaan yang belum termasuk kategori diabetes tetapi glukosa darah lebih tinggi dari normal. Di Indonesia sebanyak 30,8% penduduk mengalami toleransi glukosa terganggu (TGT) dan 26,3% penduduk mengalami glukosa darah puasa terganggu (GDPT). Pada toleransi glukosa terganggu sebanyak di usia sekitar 62-74 tahun sebanyak 37,5% penduduk (Risikesdas, 2018).

Secara global pada tahun 2017 ada sebanyak 4,8-11,9% dengan usia 20-79 tahun mengalami toleransi glukosa terganggu dan di tahun 2045 akan ada sekitar 5,6%-13,9% juga mengalami

toleransi glukosa terganggu (IDF Atlas, 2017). Toleransi glukosa terganggu dapat berkembang menjadi diabetes melitus, penyakit jantung koroner, stroke dan lain-lain (Laurentia M et al, 2014). Seiring bertambahnya usia serta gaya hidup yang tidak sehat akibatnya menyebabkan terjadinya penurunan metabolisme tubuh dan fungsi dari berbagai organ, sehingga terjadi gangguan pada homeostasis glukosa darah yang menyebabkan kadar glukosa menjadi terganggu. Oleh karena itu perlu dikembangkan obat bahan alam ini untuk mengeksplorasi potensi obat tradisional dalam mengurangi penyakit-penyakit metabolik yang dapat mengganggu kadar glukosa darah. Berbagai tanaman dari dalam negeri maupun luar negeri sendiri dapat digunakan dalam menurunkan kadar glukosa darah. Dapat berupa daun, kulit, batang, biji, bunga, buah dan lainnya. Kandungan senyawa kimia yang terdapat di dalam tanaman tersebut pun berbagai macam untuk dijadikan agen dalam penurunan kadar glukosa darah. Dalam pengujiannya sendiri dalam menurunkan kadar glukosa darah dapat diuji dengan tiga cara yaitu secara *in vitro*, *in vivo*, dan *in silico*.

Adapun tujuan penelitian ini mengetahui bukti ilmiah beberapa ekstrak dari berbagai jenis tumbuhan dalam menurunkan kadar glukosa darah pada penelitian pra klinis dan mengetahui kandungan yang terdapat didalam beberapa jenis tumbuhan dalam menurunkan kadar glukosa darah

2 LANDASAN TEORI

Diabetes melitus adalah gangguan metabolisme yang ditandai dengan hiperglikemia. Berhubungan dengan adanya abnormalitas metabolisme karbohidrat, lemak dan protein serta menghasilkan komplikasi kronis termasuk gangguan mikrovaskular, makrovaskular dan neuropatik yang diakibatkan adanya resistensi terhadap kerja insulin, sekresi insulin yang tidak cukup atau keduanya (Dipiro et al, 2009).

Klasifikasi diabetes melitus dan Patofisiologinya:

1. Diabetes Melitus Tipe 1

Diabetes melitus tipe 1 terjadi karena kerusakan sel beta pankreas akibat autoimun. Diabetes melitus tipe ini memiliki karakter berupa defisiensi absolut fungsi sel beta pankreas. Hal ini

paling sering dihasilkan dari proses mediasi oleh mediator imun dalam penghancuran sel beta pankreas. Penghancuran fungsi sel beta pankreas menyebabkan hiperglikemia karena kekurangan insulin yang absolut (Dipiro et al, 2009).

2. Diabetes Melitus Tipe 2

Diabetes melitus tipe 2 ditandai dengan terjadinya resistensi insulin sehingga kurangnya sekresi insulin dari waktu ke waktu. Gangguan sekresi insulin pada penderita diabetes tipe 2 ini ditandai dengan penurunan fungsi sel beta pankreas dan peningkatan resistensi insulin yang akhirnya terjadi hiperglikemik kronik sehingga akan memperburuk difungsi sel beta pankreas. Resistensi insulin ini melibatkan produksi glukosa pada otot, hati, dan adiposit terganggu (Dipiro et al, 2009).

Diagnosis Diabetes Melitus

Membedakan seseorang normal dari penyakit diabetes melitus dapat dilihat dari kriteria kadar glukosanya sehingga dapat didiagnosis seseorang tersebut penderita diabetes melitus. Kriteria untuk diagnosis diabetes melitus jika glukosa plasma sewaktu ≥ 200 mg/dL, glukosa plasma puasa ≥ 126 mg/dL, glukosa plasma 2 jam setelah makan pada TTGO ≥ 200 mg/dL. Tes toleransi glukosa oral (TTGO) dilakukan dengan standar WHO, menggunakan beban glukosa yang setara dengan 75 g glukosa anhidrat yang dilarutkan dengan air (Dipiro et al, 2009). Kelebihan TTGO ini adalah dapat menyimpulkan dari suatu data mengenai resiko seseorang memiliki diabetes melitus (Farida et al, 2015). Kategori status glukosa pada glukosa plasma puasa adalah normal jika < 100 mg/dL, glukosa puasa terganggu 100-125 mg/dL. Pada pemeriksaan glukosa plasma 2 jam post-prandial adalah normal jika < 140 mg/dL, toleransi glukosa terganggu 140-199 mg/dL (Dipiro et al, 2009).

Metode Pengujian Antidiabetes

Pengujian aktivitas antidiabetes banyak dilakukan untuk menemukan obat dalam pengobatan penyakit diabetes melitus. Pada pengujian aktivitas antidiabetes dapat dilakukan dengan tiga cara yaitu secara *in vivo*, *in vitro*, dan *in silico*. Pengujian *in vivo* secara umum yang sering digunakan disini dapat dibagi menjadi beberapa metode pengujian yaitu uji streptozotocin, uji aloksan, uji toleransi glukosa oral.

3. Uji Streptozotocin

Streptozotocin merupakan agen antimikroba dan juga telah digunakan untuk alkilasi kemoterapi. Streptozotocin meningkatkan kadar glukosa darah disebabkan oleh nekrosis spesifik sel beta pankreas, yang akibatnya menyebabkan pelepasan radikal bebas yang memicu stress oksidatif. Streptozotocin akan masuk kemudian terakumulasi secara selektif dalam sel beta pankreas diperantarai oleh ikatan transporter glukosa 2 (GLTU 2) dalam membran plasma, dengan demikian sel-sel penghasil insulin tidak dapat mengespresikan transporter glukosa tersebut. Organ-organ lain yang mengekspresikan GLUT 2 seperti hati dan ginjal akan mengalami kerusakan akibat diinduksi streptozotocin. (Lenzen.S, 2007).

4. Uji Aloksan

Aloksan merupakan salah satu metode uji yang digunakan untuk induksi diabetes. Pemberian aloksan adalah cara yang cepat menghasilkan kondisi diabetik eksperimental (hiperglikemik) pada hewan percobaan. Aloksan memiliki bentuk molekul yang menyerupai glukosa, sehingga ketika aloksan diinduksi maka glukosa transporter GLUT 2 dalam membran sel beta pankreas akan mengenali aloksan sebagai glukosa dan akan dibawa ke dalam sitosol. Aloksan memiliki dua efek patologis yang berbeda yaitu selektif secara menghambat sekresi insulin yang diinduksi glukosa secara spesifik melalui penghambatan glukokinase, mensensor glukosa pada sel beta dan menyebabkan keadaan diabetes yang tergantung insulin melalui kemampuannya dengan menginduksi ROS, menghasilkan nekrosis sel beta selektif (Lenzen.S, 2007).

5. Uji Toleransi Glukosa Oral

Metode toleransi glukosa oral merupakan salah

Tabel 1 Dosis efektif dari beberapa ekstrak tumbuhan menggunakan uji streptozotocin

No.	Author	Nama tumbuhan	Bagian yang digunakan	Dosis efektif	Kandungan senyawa
1.	Chandran et al., 2017	Jambu air (<i>Syzygium mundagam</i>)	Kulit	200 mg/kgBB	Flavonoid
2.	Verma et al., 2012	Lerak (<i>Sapindus mukorossi</i>)	Buah	500 mg/kgBB	Saponin
3.	Biswas M et al., 2010	Arjun (<i>Terminalia arjuna</i>)	Daun	200 mg/kgBB	Flavonoid
4.	Arokiyaraj S et al., 2011	St. John Wort (<i>Hypericum perforatum</i>)	Daun	200 mg/kgBB	Flavonoid
5.	Bhaskar A et al., 2012	Delima (<i>Punica granatum</i>)	Bunga	400 mg/kgBB	Flavonoid, fenol
6.	Das Sudipta et al., 2010	Bhat (<i>Clerodendrum infortunatum</i>)	Daun	500 mg/kgBB	Flavonoid, alkaloid, tanin
7.	Jagtap A.G & Patil P.B, 2010	Jintan putih (<i>Cuminum cyminum</i>)	Biji	600 mg/kgBB	Flavonoid, rutin

satu uji pendahuluan untuk mengetahui kemampuan bahan uji dalam mengembalikan kadar glukosa darah setelah pemberian larutan glukosa. Metode uji toleransi glukosa diawali dengan pengukuran kadar glukosa darah awal (T0), kemudian diberikan bahan uji. Setelah 30 menit seluruh hewan uji diberikan larutan glukosa dan diukur pada menit yang telah ditentukan (Susilawati, E et al., 2017).

METODE PENELITIAN

Metode penelitian yang digunakan dalam pengkajian studi literatur ini mengambil data dari hasil jurnal penelitian kemudian diresensi untuk dianalisis. Pada proses pengkajian studi literatur ini dengan mencari beberapa jurnal nasional dan internasional untuk diresensi. Pada penelusuran jurnal yang akan diresensi disini mengenai penurunan kadar glukosa darah. Di dalam jurnal yang akan diresensi disini meliputi tumbuhan, metode induksi, variasi dosis dari tumbuhan serta pembandingan yang digunakan dalam penelitiannya. Setelah diresensi untuk dianalisis dapat disimpulkan dari berbagai jurnal penelitian yang telah diperoleh untuk mendapatkan kesimpulan mengenai hasil dari bukti ilmiah mengenai pengaruh ekstrak dari beberapa tumbuhan dalam menurunkan kadar glukosa darah

3 HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN

Tumbuhan Dengan Berbagai Metode Induksi

Tabel 2 Dosis efektif dari beberapa ekstrak tumbuhan menggunakan uji aloksan

No.	Author	Nama tumbuhan	Bagian yang digunakan	Dosis efektif	Kandungan senyawa
1.	Wardani E et al., 2014	Kacang hijau (<i>Vigna radiata</i>)	Biji	560 mg/kgBB	Flavonoid
2.	Gunawan P et al., 2015	Ketumbar (<i>Coriandrum sativum</i>)	Biji	250 mg/kgBB	Flavonoid
3.	Ghate R et al., 2014	Pinang (<i>Areca catechu</i>)	Bunga	500 mg/kgBB	Flavonoid
4.	Maniyar Y & Prabu B, 2012	Pepaya (<i>Carica papaya</i>)	Daun	400 mg/kgBB	Flavonoid, saponin, alkaloid, tanin
5.	Varma S.B & Jaybhaye, 2010	Jati (<i>Tectona grandis</i>)	Kulit	5 gr/kgBB	Flavonoid
6.	Cui S.C et al., 2013	Anggrek permata (<i>Anoetochilus roxburghii</i>)		0,5 gr/kgBB	Flavonoid
7.	Akuodor G.C et al., 2014	<i>Icacina senegalensis</i>	Akar	400 mg/kgBB	Flavonoid, saponin, terpenoid
8.	Bavada J.H & Narasimhacharya, 2008	Pacing tawar (<i>Costus speciosus</i>)	Akar	450 mg/kgBB	Diosgenin, tiogenin, saponin
9.	Saini N.K & Singhal M, 2012	Cape honeysuckle (<i>Tecomaria capensis</i>)	Daun	400 mg/kgBB	Flavonoid, fenol

Tabel 3 Dosis efektif dari beberapa ekstrak tumbuhan menggunakan uji toleransi glukosa oral

No.	Author	Nama tumbuhan	Bagian yang digunakan	Dosis efektif	Kandungan senyawa
1.	Chandran et al., 2017	Jambu air (<i>Syzygium mundagan</i>)	Daun	200 mg/kgBB	Flavonoid
2.	Shirwaikar et al., 2005	Kayu kuning (<i>Coscinium fenestratum</i>)	Batang	500 mg/kgBB	Saponin
3.	Bnouman et al., 2003	Jelatang (<i>Utrica dioica</i>)		250 mg/kgBB	Flavonoid
4.	Arokiyaraj S et al., 2011	St. John Wort (<i>Hypericum perforatum</i>)	Daun	200 mg/kgBB	Flavonoid
5.	Saini N.K & Singhal M, 2012	Cape honeysuckle (<i>Tecomaria capensis</i>)	Daun	400 mg/kgBB	Flavonoid, fenol
6.	Haque M.E et al., 2013	Cocklebur (<i>Xanthium indicum</i>)	Batang	400 mg/kgBB	Flavonoid
7.	Akter.M et al., 2014	Pare belut (<i>Trichosanthes anguina</i>)	Buah	400 mg/kgBB	Flavonoid, alkaloid, saponin, tanin, fenol

Mekanisme kandungan di dalam tumbuhan dalam menurunkan kadar glukosa darah

1. Flavonoid

Flavonoid yang terkandung di dalam

tumbuhan diduga dapat memperbaiki sensitifitas reseptor insulin (Abdelmoaty et al.,2010).

Flavonoid dapat menurunkan kadar glukosa darah dengan cara mengembalikan sensitivitas reseptor insulin pada sel dan meningkatkan sensitivitas insulin (Winarsi et al., 2012). Selain itu juga flavonoid dapat mampu meregenerasi sel beta pankreas dan merangsang sekresi insulin (Dheer & Bhatnagar, 2010). Flavonoid juga memiliki efek penghambatan terhadap enzim α -gukosidase sehingga akan terjadinya penundaan hidrolisis karbohidrat (Ridwan et al., 2012; Taufiqurohman, 2015).

2. Alkaloid

Alkaloid dalam menurunkan kadar glukosa darah dengan menghambat enzim alfa glukosidase di bagian mukosa duodenum sehingga penguraian karbohidrat menjadi glukosa menjadi terhambat. Sehingga pelepasan glukosa yang dilepaskan akan menjadi lebih lambat dan penyerapannya menjadi kurang cepat (Tjay dan Rahardja, 2007).

3. Terpenoid

Terpenoid dalam menurunkan kadar glukosa darah dengan cara merangsang pengeluaran insulin serta dapat membantu penyerapan glukosa ke dalam sel (Tjay dan Rahardja, 2007).

4. Tanin

Tanin dalam menurunkan kadar glukosa darah dengan cara menghambat enzim alfa glukosidase sehingga absorpsi glukosa menjadi terhambat (Soumyanath A, 2006).

5. Saponin

Saponin dalam menurunkan kadar glukosa darah bekerja dengan cara meregenerasi pankreas yang dapat menyebabkan adanya peningkatan jumlah sel beta pancreas sehingga sekresi insulin akan mengalami peningkatan. Peningkatan sekresi insulin inilah yang akan membantu penurunan kadar glukosa darah (Putra D.F et al, 2015).

6. Diosgenin

Diosgenin bekerja dengan cara meregenerasi sel beta pankreas (Kalailingan et al, 2014; Tharasheswari et al, 2014).

4 KESIMPULAN

Dari pengkajian studi literatur disini bahwa berbagai jenis tumbuhan yang dapat berpotensi sebagai obat dalam menurunkan kadar glukosa darah disini adalah *Syzygium mundagam*, *Vigna radiate*, *Coriandrum sativum*, *Coscinium fenestratum*, *Sapindus mukorossi*, *Utrica dioica*, *Carica papaya*, *Tectona grandis*,

Terminalia arjuna, *Areca catechu*, *Annoectrihilus roxurghii*, *ICACINA senegalensis*, *Costus speciosus*, *Hypericum perforatum*, *Trichosanthes anguina*, *Punica granatum*, *Tecomaria capensis*, *Xanthium indicum*, *Clerodendrum infortunatum*, *Cuminum cyminum*. Kandungan senyawa metabolit di dalam tanaman ini yang menurunkan kadar glukosa darah flavonoid, alkaloid, tanin, saponin, terpenoid, diosgenin. Selain itu adanya kesamaan kandungan senyawa yang sering dan banyak ditemukan dalam menurunkan kadar glukosa darah didalam tanaman tersebut salah satunya adalah flavonoid.

SARAN

Pada penelitian ini masih terdapat kekurangan mungkin kedepannya dapat dilakukan pengujian klinis untuk membuktikan tumbuhan tersebut dapat digunakan dalam menurunkan kadar glukosa darah.

DAFTAR PUSTAKA

- Abdelmoaty, M.A., Ibrahim, M.A., Ahmed, N.S., and Abdelaziz, M. A. (2010). *Confirmatory Studies on the Antioxidant and Antidiabetic Effect of Quercetin in Rats*. Indian Journal of Clinical Biochemistry.
- Akuodor, G. C., Udia, P. M., Bassey, A., Chilaka, K. C., & Okezie, O. A. (2014). *Antihyperglycemic and antihyperlipidemic properties of aqueous root extract of Icacina senegalensis in alloxan induced diabetic rats*. Journal of Acute Disease.
- Arokiyaraj, S., Balamurugan, R., & Augustian, P. (2011). *Antihyperglycemic effect of Hypericum perforatum ethyl acetate extract on streptozotocin-induced diabetic rats*. Asian Pacific journal of tropical biomedicine.
- Bhaskar, A., & Kumar, A. (2012). *Antihyperglycemic, antioxidant and hypolipidemic effect of Punica granatum L flower extract in streptozotocin induced diabetic rats*. Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine.
- Biswas, M., Kar, B., Bhattacharya, S., Kumar, R. S., Ghosh, A. K., & Haldar, P. K. (2011). *Antihyperglycemic activity and antioxidant role of Terminalia arjuna leaf in*

- streptozotocin-induced diabetic rats*. Pharmaceutical biology.
- Bnouham, M., Merhfouf, F. Z., Ziyat, A., Mekhfi, H., Aziz, M., & Legssyer, A. (2003). *Antihyperglycemic activity of the aqueous extract of Urtica dioica*. Fitoterapia.
- Can, Ö. D., Öztürk, Y., Öztürk, N., Sagratini, G., Ricciutelli, M., Vittori, S., & Maggi, F. (2011). *Effects of treatment with St. John's Wort on blood glucose levels and pain perceptions of streptozotocin-diabetic rats*. Fitoterapia.
- Chandran, R., Parimelazhagan, T., & George, B. P. (2017). *Antihyperglycemic activity of the bark methanolic extract of Syzygium mundagam in diabetic rats*. Alexandria Journal of Medicine
- Cui, S. C., Yu, J., Zhang, X. H., Cheng, M. Z., Yang, L. W., & Xu, J. Y. (2013). *Antihyperglycemic and antioxidant activity of water extract from Anoectochilus roxburghii in experimental diabetes*. Experimental and toxicologic pathology.
- Deepa B., Anuradha CV. (2010). *Antioxidant potential of Coriandrum sativum L. Seed extract*. Ind. J. of Experimental Biology
- Dheer, R. and Bhatnagar, P. 2010, *A study of the Antidiabetic Activity of Barleria prionitis Linn*. Indian Journal of Pharmacology
- Dipiro, JT. (2009). *Pharmacotherapy Handbook 7th edition*. Mc Graw Hill, New York.
- Gunawan.P.W., Sri Rejeki.H., Rina Herowati. (2015). *Antihyperglycemic, Antioxidant, and Pancreas Protective Effects Of Coriandrum sativum Seed In Alloxan-Induced Diabetic Rats*. Indonesian Journal of Pharmacy.
- Haque, M. E., Rahman, S., Rahmatullah, M., & Jahan, R. (2013). *Evaluation of antihyperglycemic and antinociceptive activity of Xanthium indicum stem extract in Swiss albino mice*. BMC Complementary and Alternative Medicine.
- IDF. (2017). *IDF Diabetes Atlas Eighth Edition*: International Diabetes Federation.
- Jagtap, A. G., & Patil, P. B. (2010). *Antihyperglycemic activity and inhibition of advanced glycation end product formation by Cuminum cyminum in streptozotocin induced diabetic rats*. Food and chemical toxicology.
- Kalailingam P, Kannaian B, Tamilmani E, & Kaliaperumal R. (2014). *Efficacy of natural diosgenin on cardiovascular risk, insulin secretion, and beta cells in streptozotocin (STZ)-induced diabetic rats*. Phytomedicine.
- Kemenkes RI. (2018). *Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS)*. Jakarta: Balitbang Kemenkes RI.
- Laurentia Mihardja, et al. (2014). *Follow-Up Toleransi Glukosa Terganggu Riskesdas 2007 di DKI Jakarta Pada Tahun 2009*. Buletin Penelitian Sistem Kesehatan, Vol. 17, No. 3.
- Lenzen, S. (2007). *The mechanisms of alloxan-and streptozotocin-induced diabetes*. Diabetologia.
- Ludong, R., de Queljoe, E., & Simbala, H. (2019). *Uji Efektivitas Ekstrak Buah Pinang Yaki (Areca vestiaria) Terhadap Penurunan Kadar Gula Darah Tikus Putih Jantan Galur Wistar (Rattus norvegicus) Yang Di Induksi Aloksan*. Pharmacon.
- Maniyar, Y., & Bhixavatimath, P. (2012). *Antihyperglycemic and hypolipidemic activities of aqueous extract of Carica papaya Linn. leaves in alloxan-induced diabetic rats*. Journal of Ayurveda and integrative medicine.
- Pooja, V. S., & Samanta, K. C. (2011). *Hypoglycemic activity of methanolic extract of Tectona grandis linn. Root in alloxan induced diabetic rats*. Journal of Applied Pharmaceutical Science.
- Putra, F. D., Sidharta, B. B. R., & Aida, Y. (2014). *Aktivitas Antidiabetes Ekstrak Daun Wani (Mangifera caesia) Pada Mencit Yang Diinduksi Streptozotocin*. Jurnal Teknobiologi.
- Rudini, M. (2016). *Efektivitas Ekstrak Etanol Rimpang Pacing (Costus speciosus) Dan Taurin Terhadap Fertilitas Mencit Jantan Yang (Mus musculus) Diinduksi Aloksan*.
- Saini, N. K., & Singhal, M. (2012). *Evaluation of antihyperglycemic activity of methanolic Tecomaria capensis Thunb.(Bignoniaceae) leaves extract in alloxan induced hyperglycemic rats*. Asian Pacific journal of tropical medicine
- Senduk, C. C., Awaloei, H., & Nangoy, E. (2016). *Uji efek ekstrak daun papaya (Carica*

Mencit (Mus musculus L.) Diabetik Aloksan. Prosiding Seminar Tugas Akhir FMIPA UNMUL 2015 Periode Juni 2015, Samarinda.

papaya L.) terhadap kadar gula darah tikus Wistar (Rattus norvegicus) yang diinduksi aloksan. eBiomedik.

Shirwaikar, A., Rajendran, K., & Punitha, I. S. R. (2005). *Antihyperglycemic Activity of the Aqueous Stem Extract of Coscinium fenestratum. in Non-insulin Dependent Diabetic Rats*. Pharmaceutical biology.

Soumyanath, A. (2006). *Traditional medicines formdern antidiabetic plants*. Boca Raton: CRC Press.

Susilawati, E., Adnyana, I. K., & Fisheri, N. (2017). *Kajian Aktivitas Antidiabetes dari Ekstrak Etanol dan Fraksinya dari Daun Singawalang (Petiveria alliacea L.)*. Pharmacy: Jurnal Farmasi Indonesia (Pharmaceutical Journal of Indonesia).

Taufiqurohman. 2015. *Indonesian Bay Leaves as Antidiabetic for Type 2 Diabetes Mellitus*. J. MAJORITY.

Tharaheswari M, Jayachandra RN, Kumar R, Varshney KC, Kannan M, & Sudha RS. (2014). *Trigonelline and diosgenin attenuate ER stress, oxidative stress-mediated damage in pancreas and enhance adipose tissue PPARgamma activity in type 2 diabetic rats*. Mol Cell Biochem.

Tjay, T.H., Kirana, R. (2007). *Obat-obat Penting*. Jakarta: Gramedia.

Varma, S. B., & Jaybhaye, D. L. (2010). *Antihyperglycemic activity of Tectona grandis Linn. bark extract on alloxan induced diabetes in rats*. International journal of Ayurveda research.

Verma, N., Amresh, G., Sahu, P. K., Mishra, N., Singh, A. P., & Rao, C. V. (2012). *Antihyperglycemic activity, antihyperlipedemic activity, haematological effects and histopathological analysis of Sapindus mukorossi Gaerten fruits in streptozotocin induced diabetic rats*. Asian Pacific Journal of Tropical Medicine.

Wardani.E., Wahyudi.P., & Zen Diana.H. (2014). *Anithiperglikemik Ekstrak Etanol 70% Tempe Kacang Hijau (Vigna radiata (L). R. Wilczek) Pada Mencit Yang Diinduksi Aloksan*. Jakarta: Fakultas Farmasi dan Sains UHAMKA.

Yulianty, O., Sudiastuti, and Nugroho, R. A. 2015. *Efek Ekstrak Biji Ketumbar (Coriandrum sativum L.) terhadap Histologi Pankreas*