



## Antidiabetes dari Fraksi Air Daun Karamunting (*Rhodomyrtus tomentosa* (Ait.) Hassk.) Terhadap Kadar Glukosa Darah Mencit Diabetes

{*Antidiabetic Effect of Air Leaf Fraction of Karamunting (Rhodomyrtus tomentosa (Ait.) Hassk.) in diabetic mice*}

Novia Sinata<sup>1\*</sup>, Helmi Arifin<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi Riau, Pekanbaru

<sup>2</sup>Fakultas Farmasi Universitas Andalas, Padang

**Keywords:**  
*Alloxan, Diabetes mellitus, Rhodomyrtus tomentosa (Ait.) Hassk*

**ABSTRACT:** *Karamunting is one of the plants used in traditional medicine of diabetes mellitus. The antidiabetic effect of aqueous fraction of Rhodomyrtus tomentosa (Ait.) Hassk leaves has been investigated on male white mice that were induced with alloxan dose 200 mg/kgBW intraperitoneally. The fraction was given orally at dose 10, 20, 40 mg/KgBW for 15 days. Parameters that were measured are decrease concentration of blood glucose, body weight, urin output and water intake. Result showed that the aqueous fraction of Rhodomyrtus tomentosa (Ait.) Hassk leaves at dose 10, 20, 40 mg/KgBW has effect on decreasing blood glucose level on diabetic mice induced alloxan (P<0.05). This fraction also improved body weight, urine output dan reduced water intake (P<0.05).*

**Kata Kunci:**  
Aloksan,  
Diabetes mellitus,  
*Rhodomyrtus tomentosa (Ait.) Hassk*

**ABSTRAK:** Karamunting salah satu tumbuhan yang digunakan sebagai obat tradisional penyakit diabetes mellitus. Penelitian telah dilakukan terhadap uji efek antidiabetes fraksi air daun karamunting (*Rhodomyrtus tomentosa* (Ait.) Hassk.) pada mencit putih jantan diabetes yang diinduksi dengan aloksan dosis 200 mg/kgBB secara intraperitoneal. Fraksi air diberikan secara oral dengan dosis 10, 20 dan 40 ml/kgBB selama 15 hari. Parameter yang diukur adalah kadar glukosa darah, berat badan, volume urin, dan volume air minum. Hasil penelitian menunjukkan bahwa fraksi air daun *Rhodomyrtus tomentosa* (Ait.) Hassk oral dengan dosis 10, 20 dan 40 mg/kgBB mampu menurunkan kadar glukosa darah mencit diabetes yang diinduksi aloksan secara bermakna (P<0,05), dapat memperbaiki berat badan, volume urin, dan konsumsi air minum mencit diabetes (P<0,05).

### PENDAHULUAN

Diabetes mellitus merupakan penyakit yang ditandai dengan kadar gula darah yang melebihi normal (hiperglikemia) sebagai akibat dari tubuh yang kekurangan insulin relatif maupun absolut [1]. Insufisiensi fungsi insulin dapat disebabkan

oleh gangguan atau defisiensi produksi insulin oleh sel-sel  $\beta$  langerhans kelenjar pankreas, atau disebabkan oleh kurang responsifnya sel-sel tubuh terhadap insulin [2].

Penyakit ini ditandai dengan gejala antara lain: poliuria, polidipsia, polifagia, penglihatan kabur, koordinasi gerak anggota tubuh terganggu,

\*Corresponding Author: Novia Sinata (Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi Riau, Pekanbaru)  
email: noviasinatafarmasi@gmail.com

Article History:  
Received: 30 Sep 2016  
Published: 01 Nov 2016  
Accepted: 06 Oct 2016  
Available online: 27 Dec 2016

kesemutan pada tangan atau kaki, timbul gatal-gatal yang sangat mengganggu (pruritus), dan penurunan berat badan [3].

Pada diabetes melitus mudah sekali terjadi ROS (*Reactive oxygen spesies*). ROS adalah senyawa radikal bebas yang reaktif dan bereaksi dengan senyawa lain. Di dalam tubuh, ROS cenderung bereaksi dengan jaringan yang dapat menyebabkan kerusakan jaringan. Ketidakseimbangan jumlah ROS dengan antioksidan di dalam tubuh menyebabkan stress oksidatif. Stress oksidatif memberi kontribusi pada kerusakan fungsi islet dan resistensi insulin sehingga memperburuk kondisi diabetes [4].

Diabetes mellitus dapat disembuhkan dengan penggunaan tumbuhan obat yang diperkirakan memiliki senyawa-senyawa yang berkhasiat sebagai antidiabetes mellitus. Penggunaan obat tradisional secara umum dinilai lebih aman dari pada penggunaan obat modern. Hal ini disebabkan karena obat tradisional memiliki efek samping yang relatif lebih sedikit dari pada obat modern [5]. Salah satu obat tradisional yang digunakan untuk diabetes melitus adalah karamunting.

Hasil penelitian menunjukkan daun karamunting mengandung senyawa golongan fenol, flavonoid, saponin, tanin, steroid dan triterpenoid [6]. Beberapa senyawa organik dari daun karamunting telah diisolasi antara lain senyawa golongan flavon glikosida seperti myrisetin-3-O- $\alpha$ -L-rhamnoshida dan golongan ellagitannin seperti 2,3-heksahidroksidifenil-D-glukosa [7]. Flavonoid terutama berupa senyawa yang larut dalam air mempunyai aktivitas antara lain: sebagai antioksidan, antimikroba, antibakteri, antijamur, antivirus, hepatoprotektif, antiinflamasi, antidiabetes [8]. Hasil Penelitian menunjukkan bahwa flavonoid mempunyai aktivitas antidiabetes melalui fungsinya sebagai antioksidan [9]. Antioksidan dalam daun karamunting mampu mengikat radikal bebas sehingga dapat

mengurangi stres oksidatif. Berkurangnya stres oksidatif dapat mengurangi resistensi insulin dan mencegah perkembangan disfungsi dan kerusakan sel  $\beta$  pankreas [10]. Oleh karena itu, penelitian ini bertujuan menentukan efek antidiabetes fraksi air daun karamunting terhadap penurunan kadar glukosa dalam darah pada mencit putih jantan diabetes yang diinduksi dengan aloksan. Parameter-parameter yang diamati adalah kadar glukosa darah, volume urine, volume air minum dan berat badan mencit.

## METODE PENELITIAN

### Alat dan Bahan

Alat yang digunakan antara lain: botol maserasi, rotary evaporator, alat suntik, jarum oral, timbangan hewan (triple beam balance model 700s), kandang hewan, timbangan digital, kapas, gelas ukur, pipet tetes, lumpang, stamper, spatel, sudip, alat pengukur kadar glukosa darah GlucoDr™ Blood Glucose Super Sensor dan darah GlucoDr™ Blood Glucose SuperSensor Test Strips.

Bahan yang digunakan adalah fraksi air dari ekstrak etanol daun tumbuhan karamunting yang diperoleh dari hutan Biologi Universitas Andalas Padang, aloksan, alkohol, larutan glukosa 10%, dan aqua destilata.

### Hewan uji

Hewan uji yang digunakan adalah Mencit putih jantan berumur 2-3 bulan, bobot badan 20-30 gram.

### Cara Kerja

#### *Penyiapan fraksi air ekstrak etanol daun karamunting*

Sampel yang digunakan pada penelitian ini adalah fraksi air daun karamunting. Fraksi air diperoleh dari ekstrak etanol 70% daun

karamunting yang difraksinasi dengan n-heksan dan air dalam corong pisah, dikocok secukupnya kemudian sampel dibiarkan sampai terbentuk 2 lapisan yaitu lapisan n-heksan dan lapisan air. Perlakuan dilakukan sebanyak 3 kali pengulangan sehingga diperoleh fraksi n-heksan. Lapisan air kemudian difraksinasi dengan etil asetat sebanyak 3 kali pengulangan seperti perlakuan diatas sehingga diperoleh fraksi air dan fraksi etil asetat. Semua fraksi air, etil asetat dan n-heksan diuapkan secara in vacuo.

### Uji antidiabetes

Uji aktivitas antidiabetes fraksi air dilakukan dengan menggunakan hewan percobaan mencit. Mencit yang akan diinduksikan diabetes dipuasakan selama 18 jam (air minum tetap diberikan). Setelah itu diinjeksikan dengan larutan dingin aloksan monohidrat secara intraperitoneal dengan dosis 200 mg/kg BB. Mencit diberi makan standard dan minum yang mengandung glukosa 10% selama dua hari setelah pemberian aloksan. Pada hari ke-3 dan seterusnya glukosa 10% diganti dengan air minum biasa. Pada hari ke-5 ditentukan kadar glukosa darah puasa mencit, mencit dipuasakan selama 18 jam, apabila positif diabetes langsung diberi fraksi air daun karamunting. Mencit yang digunakan adalah mencit dengan kadar gula darahnya  $\geq 200$  mg/dl.

Mencit dikelompokkan menjadi 5 kelompok yang masing-masing kelompok terdiri dari 5 ekor mencit dengan pengelompokan sebagai berikut:

- Kelompok 1 adalah mencit kontrol negatif (normal) yang hanya diberikan aqua destilata
- Kelompok 2 adalah mencit diabetes yang telah diinduksi dengan aloksan tanpa pemberian fraksi air
- Kelompok 3 adalah merupakan kelompok mencit diabetes yang diberi fraksi air daun karamunting dosis 10 mg/kgBB
- Kelompok 4 adalah merupakan kelompok

mencit diabetes yang diberi fraksi air daun karamunting dosis 20 mg/kgBB

- Kelompok 5 merupakan kelompok mencit yang diberi fraksi air daun karamunting dosis 40 mg/kgBB

Fraksi air daun karamunting diberikan satu kali sehari selama 15 hari secara oral, mulai pada hari mencit dinyatakan diabetes. Pengukuran kadar glukosa darah, berat badan, konsumsi minum 24 jam dan pengukuran volume urin 24 jam mencit dilakukan pada hari ke-5, 10 dan 15 setelah pemberian fraksi air daun karamunting.

## HASIL DAN DISKUSI

### Uji Aktivitas Antidiabetes

Setelah dilakukan penelitian atas efek antidiabetes fraksi air dari ekstrak etanol daun (*Rhodomirtus tomentos* (Ait.) Hassk.) diperoleh hasil sebagai berikut: persentase perubahan kadar glukosa darah mencit normal, mencit diabetes, mencit diabetes yang diberi fraksi air daun karamunting dengan dosis 10, 20, dan 40 mg/kgBB berturut-turut pada hari ke-5 adalah  $\uparrow 1,462\%$ ,  $\uparrow 29,082\%$ ,  $\downarrow 19,817\%$ ,  $\downarrow 19,972\%$ , dan  $\downarrow 38,655\%$ . Pada hari ke-10 adalah  $\uparrow 1,340\%$ ,  $\uparrow 30,434\%$ ,  $\downarrow 43,594\%$ ,  $\downarrow 51,559\%$ , dan  $\downarrow 32,924\%$ . Pada hari ke-15 adalah  $\uparrow 4,299\%$ ,  $\uparrow 25,639\%$ ,  $\downarrow 43,843\%$ ,  $\downarrow 53,898\%$ , dan  $\downarrow 65,745\%$  (Tabel 1).

Berat badan mencit dipengaruhi oleh perlakuan secara bermakna ( $P < 0,05$ ). Berat badan rata-rata mencit normal, mencit diabetes, mencit diabetes yang diberi fraksi air dosis 10, 20 dan 40 mg/kgBB secara berurutan pada hari ke-5 adalah 27,367; 22,400; 22,767; 26,633 dan 28,933 gram. Pada hari ke-10 adalah 27,200; 21,400; 23,167; 24,900 dan 28,167 gram. Sedangkan pada hari ke-15 adalah 28,567; 20,567; 23,567; 24,000 dan 27,067 gram (Gambar 1).

Volume konsumsi air minum 24 jam

**Tabel 1.** Pengaruh fraksi air daun karamunting terhadap persentase perubahan kadar glukosa darah rata-rata mencit putih jantan

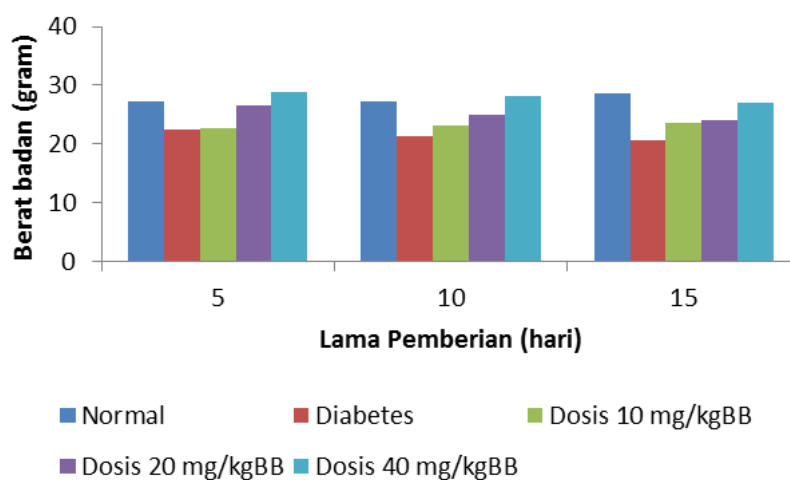
Kelompok	Persentase rata-rata perubahan kadar glukosa darah		
	Hari ke-5	Hari ke-10	Hari ke-15
Normal	↑ 1,426 %	↓ 1,340 %	↑ 4,299%
Diabetes	↑ 29,082 %	↑ 30,434 %	↑ 25,639%
Diabetes + D1	↓ 19,817 %	↓ 43,594 %	↓ 43,843%
Diabetes + D2	↓ 19,972 %	↓ 51,559 %	↓ 53,898%
Diabetes + D3	↓ 38,655 %	↓ 32,924 %	↓ 65,745%

Keterangan :

D1 = Fraksi air daun karamunting dosis 10 mg/kgBB

D2 = Fraksi air daun karamunting dosis 20 mg/kgBB

D3 = Fraksi air daun karamunting dosis 40 mg/kgBB



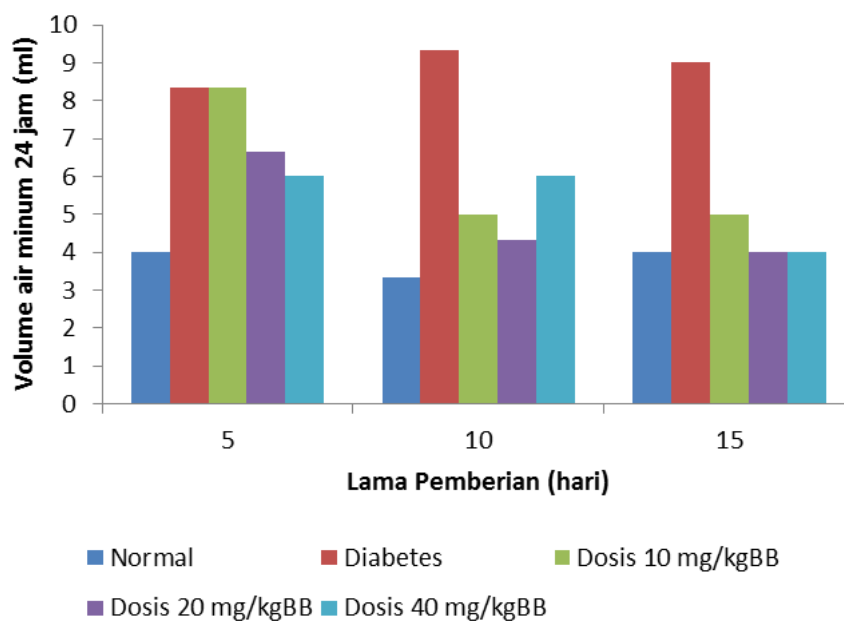
**Gambar 1.** Pengaruh fraksi air daun karamunting terhadap berat badan mencit putih jantan diabetes

rata-rata mencit dipengaruhi oleh perlakuan secara bermakna ( $P < 0,05$ ). Volume konsumsi air minum rata-rata kelompok mencit normal, mencit diabetes, mencit diabetes yang diberi fraksi air daun karamunting dengan dosis 10, 20, 40 mg/kgBB berturut-turut pada hari ke-5 adalah 4,000; 8,333; 8,333; 6,667 dan 6,000 ml. Pada hari ke-10 adalah 3,333; 9,333; 5,000; 4,333 dan 6,000 ml. Sedangkan pada hari ke-15 adalah 4,000; 9,000; 5,000; 4,000 dan 4,000 ml (Gambar 2).

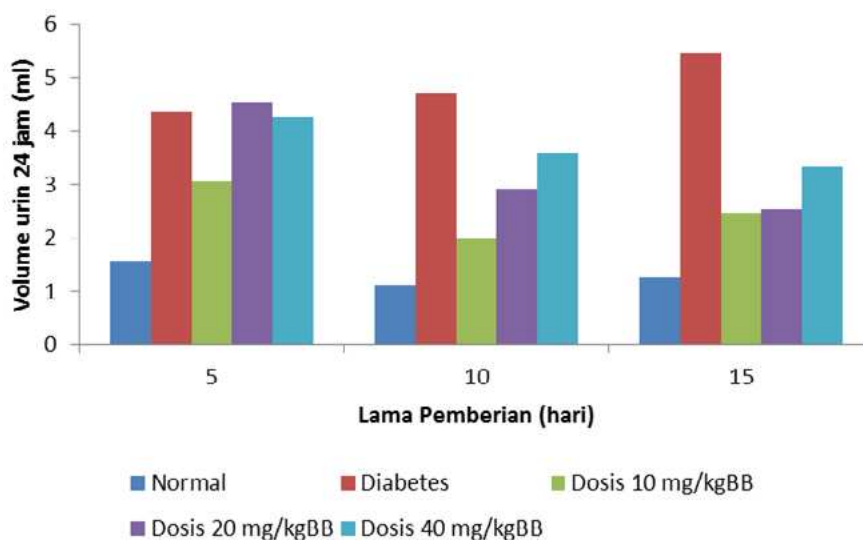
Volume urin 24 jam rata-rata mencit dipengaruhi oleh perlakuan secara bermakna ( $P < 0,05$ ). Volume rata-rata urin pada mencit normal, mencit diabetes dan mencit diabetes yang diberi fraksi air daun karamunting dosis 10, 20, 40 mg/

kgBB pada hari ke-5 berturut-turut adalah 1,567; 4,367; 3,067; 4,533 dan 4,267 ml. Pada hari ke-10 adalah 1,133; 4,700; 2,000; 2,933 dan 3,600 ml. Sedangkan pada hari ke-15 adalah 1,267; 5,467; 2,467; 2,533 dan 3,333 ml (Gambar 3).

Pada penelitian ini digunakan fraksi air dari ekstrak etanol daun karamunting untuk pengujian efek antidiabetes. Fraksi yang digunakan dalam pengujian efek antidiabetes ini adalah fraksi air dari daun karamunting dengan dosis 10 mg/kgBB, 20 mg/kgBB dan 40 mg/kgBB. Penentuan kadar glukosa darah ditentukan dengan menggunakan alat GlucoDr™ Super Sensor. Dari tabel persentase penurunan kadar glukosa darah dapat diketahui rata-rata kadar glukosa darah setelah



*Gambar 2.* Pengaruh fraksi air daun karamunting terhadap volume air minum 24 jam mencit putih jantan diabetes



*Gambar 3.* Pengaruh fraksi air daun karamunting terhadap volume urin 24 jam mencit putih jantan diabetes

pemberian fraksi air daun karamunting pada hari ke-5, 10, dan 15. Pada dosis 10 mg/kgBB adalah ↓ 19,817%, ↓ 43,594 % dan ↓ 43,843 %; pada dosis 20 mg/kgBB adalah ↓ 19,972%, ↓ 51,559 %, dan 53,898 %; pada dosis 40 mg/kgBB adalah ↓ 38,655 %, ↓ 32,924 % dan ↓ 65,745 %. Efek hipoglikemik dari ketiga dosis yang digunakan terlihat setelah 15 hari perlakuan, dimana efek hipoglikemik yang paling besar dicapai pada pemberian fraksi air daun karamunting dengan dosis 40 mg/kgBB terhadap kadar glukosa darah awal.

Kelompok mencit diabetes tanpa pemberian fraksi mengalami penurunan persentase kadar glukosa darah pada hari ke-15 dibandingkan dengan hari ke-10. Hal ini bisa disebabkan karena adanya kemampuan sel stem dalam tubuh untuk melakukan regenerasi untuk mengatasi berbagai kerusakan yang terjadi [11]. Namun, kadar glukosa darah mencit kelompok mencit diabetes masih lebih tinggi dibandingkan mencit diabetes yang diberi fraksi air. Sedangkan untuk kelompok mencit diabetes yang diberi dosis, terlihat pada

dosis 40 mg/kgBB pada hari ke-10, persentase penurunannya lebih kecil dibandingkan dengan dosis 10 mg/kgBB dan dosis 20 mg/kgBB. Persentase penurunan dosis 40 mg/kgBB yang rendah dibandingkan dengan dosis 10 dan 20 mg/kgBB pada hari ke-10 bisa saja dipengaruhi oleh faktor aktivitas dari komponen-komponen dari bahan alam yang terdapat pada fraksi tersebut dimana efek dari komponen-komponen tersebut dapat saling sinergis, aditif maupun antagonis.

Pada hari ke-15 terjadi peningkatan persentase penurunan kadar glukosa darah pada dosis 40 mg/kgBB dan persentase penurunannya terbesar dibandingkan dosis lainnya. Hal ini bisa dipengaruhi oleh kemampuan dalam tubuh untuk melakukan regenerasi untuk mengatasi berbagai kerusakan yang terjadi lebih besar pada pemberian dosis yang besar. Pada pemberian fraksi air dosis 40 mg/kgBB mungkin dapat menyebabkan peningkatan regenerasi sel beta yang lebih besar dibandingkan dengan dosis 10 dan 20 mg/kgBB sehingga dapat menyebabkan persentase penurunan kadar glukosa yang besar pula. Beberapa penelitian menunjukkan adanya proses regenerasi sel beta setelah pemberian komponen senyawa alam pada mencit diabetes yang diamati dari histopatologis pankreasnya [12]. Regenerasi sel beta bisa dilakukan oleh sel stem dewasa pankreas yang tidak rusak oleh aloksan. Sel stem dewasa terdapat di semua organ tubuh dan berfungsi untuk melakukan regenerasi untuk memperbaiki jaringan yang mengalami kerusakan [11]. Mekanisme penurunan kadar glukosa darah mencit diabetes jika dilihat berdasarkan kandungan senyawa metabolit sekunder yang terdapat pada daun karamunting ini, maka diduga senyawa metabolit yang mempunyai efek hipoglikemik adalah flavonoid. Flavonoid termasuk senyawa fenolik alam yang potensial sebagai antioksidan dan mempunyai kemampuan bioaktivitas sebagai obat. Beberapa flavonoid telah diisolasi dari obat

tradisional cina untuk antidiabetes. Sebagian besar dari flavonoid ini sebagai antidiabetes menunjukkan mekanisme kerja dengan meningkatkan fungsi dari sel-sel dari pankreas [9].

Selama 15 hari perlakuan terjadi perubahan berat badan mencit. Mencit diabetes mengalami penurunan berat badan. Hal ini karena pada kondisi diabetes glukosa yang ada tidak bisa dimanfaatkan sebagai sumber energi. Untuk memenuhi energi tubuh maka lemak dan protein pada jaringan otot dan adiposa di katabolisme secara berlebihan. Berat badan mencit diabetes yang diberi fraksi air ekstrak daun karamunting dengan dosis 20 dan 40 mg/kgBB mengalami penurunan berat badan pada hari ke-5, 10, dan 15. Hal ini mungkin disebabkan karena kandungan dari fraksi air ekstrak etanol daun karamunting yang menyebabkan perubahan nafsu makan mencit sehingga terjadi perubahan berat badan.

Pada kondisi diabetes, jumlah glukosa yang memasuki tubulus ginjal dalam filtrat glomerulus meningkat sampai kadar yang tinggi, menyebabkan muatan glukosa yang difiltrasi melebihi transport maksimumnya dan sebagai akibatnya terjadi ekskresi glukosa dalam urin [13]. Hal ini menimbulkan peningkatan volume urin yang dibentuk serta peningkatan ekskresi elektrolit lainnya [14]. Peningkatan pengeluaran urin disebabkan oleh kerja ginjal yang lebih aktif, apabila kadar glukosa didalam darah tinggi maka ginjal akan mengeluarkan kelebihan glukosa tersebut melalui urin sehingga mencit yang menderita diabetes akan mengeluarkan urin yang banyak. Berdasarkan pengamatan yang dilakukan terhadap volume urin 24 rata-rata pada hari ke-5, 10 dan 15 dapat diketahui bahwa terjadi penurunan volume urin pada dosis 10, 20, dan 40 mg/kgBB dibandingkan dengan mencit diabetes.

Efek lain dari peningkatan kadar glukosa yaitu terjadinya dehidrasi sel-sel jaringan. Hal ini terjadi sebgaiian karena glukosa tidak dapat

dengan mudah berdifusi melewati pori-pori membran sel, dan naiknya tekanan osmotik dalam cairan ekstraseluler menyebabkan timbulnya perpindahan osmotik air keluar dari sel [13]. Untuk mengganti volume cairan tubuh yang dikeluarkan sebagai akibat dehidrasi tersebut maka secara otomatis tubuh akan menjadi haus dan akan sering minum dengan volume yang banyak. Hal ini terlihat dengan meningkatnya konsumsi air minum pada mencit diabetes. Sedangkan pada kelompok mencit yang diberi fraksi air daun karamunting dengan dosis 10 mg/kgBB pada hari ke-5 terlihat bahwa konsumsi air minum kelompok mencit ini sama dengan mencit diabetes. Hal ini mungkin disebabkan karena dosis fraksi yang kecil sehingga belum memberikan proteksi pada hari ke-5, namun pada hari ke-10 dan hari terakhir terlihat adanya proteksi dengan menurunnya konsumsi air minum mencit. Sedangkan pada dosis 20 mg/kgBB dan 40 mg/kgBB terjadi penurunan konsumsi air minum pada hari ke-5, 10, dan 15. Masing-masing kelompok dosis menunjukkan perbedaan volume air minum dibanding kelompok mencit diabetes.

## KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian yang telah dilakukan dapat disimpulkan bahwa fraksi air daun karamunting dengan dosis 10, 20 dan 40 mg/kgBB dapat menurunkan kadar glukosa darah mencit diabetes yang diinduksi dengan aloksan. Penurunan kadar glukosa darah yang tertinggi yaitu pada dosis 40 mg/KgBB. Dosis 10, 20 dan 40 mg/kgBB fraksi air daun karamunting juga mempengaruhi berat badan mencit jantan, menurunkan volume urin dan volume air minum mencit diabetes.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Sunarsih, E.S., Djatmika, & Utomo, R.S. (2007). Pengaruh pemberian infusa umbi gadung (*Dioscorea hispida* Dennst) terhadap penurunan kadar glukosa darah tikus putih jantan diabetes yang diinduksi aloksan. *Majalah Farmasi Indonesia*, 18(1), 29-33.
2. Dipiro, J. T., Wells, B. G., Schwinghammer, T. L., & Hamilton, C. W. (2009). *Pharmacotherapy Handbook* (7 th ed). USA : McGraw-Hill Education.
3. Depkes RI. (2005). *Pharmaceuticalcare Untuk Penyakit Diabetes Mellitus*. Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia.
4. Arifin, H., Delvita, V., & Almahdy. (2007). Pengaruh Pemberian Vitamin C terhadap Fetus pada Mencit diabetes Melitus. *Jurnal Sains dan Teknologi Farmasi*, 1 (12), 32-40.
5. Sari, L.O.R.K. (2006). Pemanfaatan obat tradisional dengan Pertimbangan Manfaat dan Keamanannya. *Majalah Ilmu Kefarmasian*, 3(1), 1-7.
6. Dwicahmi, Prisa. (2015). Uji Aktivitas Antibakteri Ekstrak Etanol 70% Daun Karamunting (*Rhodomlyrtus tomentosa* (Ait.) Hassk) Terhadap Pertumbuhan Bakteri *Vibrio Cholerae* Secara In Vitro. *Jurnal Mahasiswa PSPD FK Universitas Tanjungpura*, 3 (1).
7. Hou, A. J. L., Y. J. Wu & Y. Liu. (1999). Flavone Glycoside an Ellagitannin from Downy Rosmyrtle (*Rhodomlyrtus tomentosa* (Ait.) Hassk). *Zhongcaoyao*, 30, 645.
8. Tapas, A.R., Sakarkar, D.M., & Kakde, R.B. (2008). Flavonoids as Nutraceuticals. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, 7(3), 1089-1099.
9. Lukacinova A., Mojzic, J., Benacka, R., Keller, J., Maguth, T., Kurila, P., Vasko, L., Racz, O., & Nistiar, F. (2008). Preventive Effects of Flavonoids on Alloxan-Induced Diabetes Mellitus in Rats. *Acta Vet. Brno*, 77, 175-182.
10. Song, Y., Manson, J., Buring, J.E., Sesso, H.D., & Liu, L. (2005). Association of Dietary Flavonoids with Risk of Type 2 Diabetes Markers of Insulin Resistance and Systemic Inflammation in Women: A Prospective Study and Cross-Sectional Analysis. *Journal of the American College of Nutrition*, 24(5), 376-384.
11. Setiawan, B. (2006). Aplikasi Terapeutik Sel Stem Embriolik Pada Berbagai Penyakit Degeneratif. *Cermin Dunia Kedokteran*, No.153.
12. Verma, L, Khatri, A, Kaushik, B, Patil K.U., & Pawar, R.S. (2010). Antidiabetic activity of *Cassia occidentalis* (Linn) in normal and alloxan-induced diabetic rats. *Indian Journal Of Pharmacology*, 42 (4), 224-228.
13. Ganong, W. F. (1999). *Buku Ajar Fisiologi Kedokteran*. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC.
14. Guyton, A., & Hall, J. (1997). *Anatomi Fisiologi Kedokteran Edisi IX*. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC.