

EFEK ANTIHIPERGLIKEMIA INFUSA KANGKUNG DARAT (*Ipomoea reptans* Poir) TERHADAP KADAR GLUKOSA DARAH MENCIT JANTAN YANG DIINDUKSI STREPTOZOTOCIN

Farida Hayati^{1*}, Sitarina Widyarini², Helminawati¹

¹ Jurusan Farmasi Fakultas MIPA, Universitas Islam Indonesia, Yogyakarta

² Fakultas Kedokteran Hewan, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta

*e-mail: farida_hayati@yahoo.com

ABSTRAK

Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui efek antihiperglikemia infusa kangkung darat (*Ipomoea reptans* P.) pada mencit Swiss jantan yang diinduksi streptozotocin (STZ) dengan parameter pengukuran kadar glukosa darah puasa (KGDP) dan berat badan. Sebanyak 30 ekor mencit Swiss jantan berat 20 - 30 g dibagi menjadi 6 kelompok (N=5), Kelompok I (kontrol normal) yang tidak diberi perlakuan. Kelompok II (kontrol negatif) diberi STZ dosis 40mg/kgbb secara intra peritoneal selama 5 hari berturut-turut. Kelompok III (kontrol positif) diberi metformin 3,9 mg/20gBB. Kelompok IV;V;VI diberi infusa kangkung darat dosis 44,64mg/20gBB; 89,28mg/20gBB; 178,56mg/20gBB. Kangkung darat diberikan secara p.o selama 7 hari berturut-turut yaitu pada hari ke-13 sampai hari ke-19 setelah pemberian STZ. Pengukuran KGDP pada hari ke-0 (sebelum pemberian STZ), hari ke-13, hari ke-20 dengan cara diambil darah secukupnya melalui ekor mencit Swiss jantan yang sudah dipuasakan sebelumnya dan diukur menggunakan glukotest. Data dianalisis dengan *analysis of covariance* (ANCOVA) dan *analysis of varian* (ANOVA) ($p=0,05$). Hasil penelitian menunjukkan bahwa berat badan mencit diabetes rata-rata mengalami kenaikan dibandingkan kelompok kontrol normal sebesar 0,2g/hari dan mencit Swiss jantan mengalami penurunan KGDP setelah diberikan infusa kangkung darat (*Ipomoea reptans* P.) dosis 44,64mg/20gBB; 89,28mg/20gBB; 178,56mg/20gBB sebesar 21,27%; 34,44%; 31,18%.

Kata kunci: kadar glukosa darah puasa (KGDP), kangkung darat (*Ipomoea reptans* Poir), metformin, streptozotocin (STZ)

ABSTRACT

This research was conducted to determine the anti hyperglycemic effects of *Ipomoea reptans* P infusion in male Swiss mice induced streptozotocin (STZ) with the parameter measurement of fasting blood glucose levels (KGDP) and body weight. Thirty Swiss male mice (20 - 30 g) divided into 6 groups (N=5) which is called as normal control group, positive control group will be given metformin 3,9mg/20gBW, negative control group will be given STZ during five days at dose 40mg/kgBW i.p and 3 treatment group will be given *Ipomoea reptans* infusion at dose 44,64mg/20gBW, 89,28mg/20gBW, 178,56mg/20gBW orally during 7 consecutive days from the 13th day to 19th day. Blood glucose levels and body weight Measurement will be done on day-0, day-13th, day-20th. The data taken has been analyzed by ANOVA and ANCOVA tests and the result has been compared between groups I, II, III and control group. There were no significant differences ($p=0,05$) between group I, II, III and control group. The result of this study showed that the average weight diabetic Swiss male mice compared with normal control weight increased 0.2grams/day and the reduction in fasting blood glucose after being given *Ipomoea reptans* at dose 44,64mg/20gBB; 89.28 mg/20 GBB; mg/20gBB 178.56 consecutively 10.29%; 29.66%, -4.42%, 21.27%, 34.44%, 31.18%.

Keywords: fasting blood glucose levels, *Ipomoea reptans* Poir, metformin, streptozotocin

PENDAHULUAN

Penelitian epidemiologi telah menunjukkan adanya kecenderungan peningkatan angka insiden dan prevalensi Diabetes Mellitus (DM) di berbagai penjuru dunia. Organisasi kesehatan dunia membuat perkiraan bahwa pada tahun 2000 jumlah pengidap diabetes di atas umur 20 tahun berjumlah 150 juta orang dan dalam kurun waktu 25 tahun kemudian yaitu pada tahun 2025, jumlah itu akan membengkak menjadi 300 juta orang. Sedangkan Indonesia akan menempati peringkat 5 sedunia dengan jumlah pasien sebanyak 12,4 juta orang pada tahun 2025 (Suyono *et al.*, 2007).

Upaya pengatasan DM dapat ditangani dengan cara pengaturan pola makan dan olah raga teratur, penggunaan obat antidiabetes misalnya golongan sulfonil urea, biguanida, dan insulin. Alternatif pengobatan yang lain adalah pengobatan dengan bahan alam. Indonesia merupakan sumber mega biodiversity pertama di dunia dengan 30.000 spesies tanaman dan baru 940 spesies tanaman yang telah diketahui berkhasiat secara tradisional (Akib, 2006). Sasaran hasil riset nasional tahun 2025 di bidang obat bahan alam adalah terproduksinya hasil eksplorasi sumber daya alam Indonesia oleh industri lokal (Agenda Riset Nasional 2010 - 2014). Hal itu memerlukan banyak studi eksplorasi obat bahan alam Indonesia.

Kangkung darat (*Ipomoea reptans* Poir) merupakan tanaman asli Indonesia yang secara tradisional biasa digunakan sebagai makanan sehari-hari dan dalam pengobatan diyakini secara empiris dapat menurunkan kadar glukosa darah. Hasil penelitian terdahulu menunjukkan bahwa kangkung air (*Ipomoea aquatica*) memiliki aktivitas antihiperqlikemia pada tikus wistar yang di Induksi streptozotocin (STZ) (Malalavidhane *et al.*, 2000; Malalavidhane *et al.*, 2001; Malalavidhane *et al.*, 2003). Kandungan dari kangkung air adalah β -karoten, riboflavin, Vitamin C, besi, dan kangkung air diyakini memiliki aktivitas antioksidan (Prasad *et al.*, 2008; Dasgupta, 2006). Kangkung darat mengandung flavonoid, polyphenol, dan vitamin C dalam jumlah yang cukup tinggi, sehingga menghasilkan aktivitas antioksidan yang sangat tinggi dibandingkan dengan *Centella asiatica*, *Nyctanthes arbortristis* (Kalita *et al.*, 2006).

Publikasi ilmiah di dalam dan luar negeri yang mendukung data ilmiah kangkung darat (*Ipomoea reptans* Poir) masih sangat minim. Oleh karenanya perlu dilakukan penelitian untuk mendukung data ilmiah kangkung darat (*Ipomoea reptans* Poir) sebagai salah satu obat alternative mengatasi DM. Melalui penelitian ini dikaji efek antihiperqlikemia kangkung darat (*Ipomoea reptans* Poir) terhadap kadar glukosa mencit jantan yang diinduksi STZ.

METODE PENELITIAN

Alat-alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah neraca analitik (Mettler Toledo), alat-alat gelas, timbangan tikus (Ohaus), Gluko-Dr, strip glikotest, spatula. Bahan penelitian ini adalah subjek uji mencit putih jantan galur Swiss dengan berat badan 20 – 30 gram berjumlah 36 ekor mencit yang diberi pakan tikus 1 kali sehari dan minum ad libitum. Hewan uji diperoleh dari Laboratorium Penelitian dan Pengujian Terpadu UGM, Yogyakarta. Bahan-bahan lain yang dipergunakan dalam penelitian ini adalah infusa kangkung darat (*Ipomoea reptans* Poir) yang

diperoleh dari Pasar Pakem km 21, aquades dan buffer Na-Sitrat pH 4,5, metformin, dan STZ serbuk yang diperoleh dari CV. Kristalindo Biolab Surabaya.

Penelitian ini telah mendapatkan pengakuan kelayakan etika penelitian (*ethical clearance*) dari Komisi Etika Penelitian Bidang Kedokteran dan Kesehatan, Fakultas kedokteran UGM. Hewan coba terlebih dahulu diadaptasikan selama seminggu di laboratorium sebelum diberi perlakuan.

Pembuatan infusa kangkung darat

Kangkung darat (*Ipomea reptans* P) disortasi dan dicuci dengan air mengalir untuk menghilangkan kotoran yang menempel pada daun kangkung darat. Bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah batang dan daunnya saja, dengan dikeringkan di lemari pengering dan kemudian dipotong kecil-kecil. Sediaan infusa kangkung darat dibuat berdasarkan Farmakope Indonesia edisi ke-4 (Anonim, 1995). Pada penelitian ini dibuat infusa kangkung darat pada dosis yang sudah ditentukan oleh peneliti.

Pengamatan efek hiperglikemia

Penelitian dibagi menjadi dua tahapan, yaitu tahap seleksi dan tahap pemberian perlakuan.

1. Seleksi mencit berdasar kriteria inklusi dan eksklusi untuk dijadikan subyek uji penelitian
Mencit dikatakan hiperglikemia ketika kadar gula darah mencit lebih dari 200mg/dl. Saat tahapan seleksi, mencit hanya dibagi dua kelompok, yaitu kelompok kontrol normal (n=5 ekor) dan kelompok induksi STZ (n=30 ekor). Kelompok kontrol normal tidak mendapatkan perlakuan apapun, dan kelompok induksi STZ, diberikan STZ untuk menginduksi hiperglikemia. Pada hari ke-0 mencit diukur terlebih dahulu kadar glukosa darah puasa sebagai *baseline*. Untuk menjadikan mencit hiperglikemia, sebanyak 30 mencit pada hari ke-1 sampai hari ke-5 diinduksi STZ dosis tunggal 40mg/KgBB secara intraperitoneal yang telah dilarutkan di buffer Na-Sitrat pH 4,5, kemudian ditunggu efek hiperglikemia pada mencit sampai hari ke-13. Pada hari ke-13, dipisahkan antara mencit yang memenuhi kriteria hiperglikemia dan yang tidak memenuhi (Hidgon, 2004). Dipilih 25 mencit yang memenuhi syarat hiperglikemia dibagi secara acak dalam lima kelompok dan dipuasakan 8 jam sebelum diberikan perlakuan. Kemampuan STZ dalam menginduksi dinyatakan dalam parameter persentase kenaikan KGDP.
2. Uji efek antihiperglikemia ekstrak kangkung darat pada mencit yang diinduksi streptozotocin dengan parameter kadar glukosa darah puasa (KGDP)
Rancangan penelitian yang digunakan adalah *pretest posttest control group design*, dengan pengelompokan hewan coba secara acak lengkap. Penelitian menggunakan 30 mencit yang dibagi menjadi 6 kelompok, yaitu kelompok I sebagai kelompok kontrol normal, yang mana mencit hanya diberikan makan dan minum seperti biasa, kelompok II sebagai kelompok kontrol negatif, yang mana mencit hanya diinduksi streptozotocin 5 hari berturut-turut dosis 40mg/KgBB secara intraperitoneal, kelompok III sebagai kelompok kontrol positif, yang mana mencit diinduksi streptozotocin 5 hari berturut-turut dosis 40mg/KgBB secara intraperitoneal, setelah hari ke-13 diberikan metformin 3,9 mg/20g BB secara per oral (berdasarkan konversi dosis pada manusia), kelompok IV sebagai kelompok perlakuan I yang mana mencit diinduksi

streptozotocin 5 hari berturut-turut dosis 40mg/KgBB secara intraperitoneal, setelah hari ke-13 diberikan infusa kangkung dosis 44,64 mg/20 gBB, kelompok V sebagai kelompok perlakuan II yang mana mencit diinduksi streptozotocin 5 hari berturut-turut dosis 40mg/KgBB secara intraperitoneal, setelah hari ke-13 diberikan infusa kangkung dosis 89,28 mg/20 gBB, kelompok VI sebagai kelompok perlakuan III yang mana mencit diinduksi streptozotocin 5 hari berturut-turut dosis 40mg/KgBB secara intraperitoneal, setelah hari ke-13 diberikan infusa kangkung dosis 178,56 mg/20gBB. Mencit dimonitoring setiap hari dan di timbang berat badan setiap hari. Penetapan KGDP dengan Glukotest dilakukan pada hari ke-0, hari ke-13, dan hari ke-20. Kemampuan menurunkan KGDP dinyatakan dalam parameter persentase penurunan KGDP.

$$\text{Persentase Kenaikan KGDP} = \frac{\text{KGDP DM(hari ke-13)} - \text{KGDP awal (hari ke-0)}}{\text{KGDP DM (hari ke-0)}}$$

$$\text{Persentase Penurunan KGDP} = \frac{\text{KGDP DM(hari ke-13)} - \text{KGDP awal (hari ke-20)}}{\text{KGDP DM (hari ke-13)}}$$

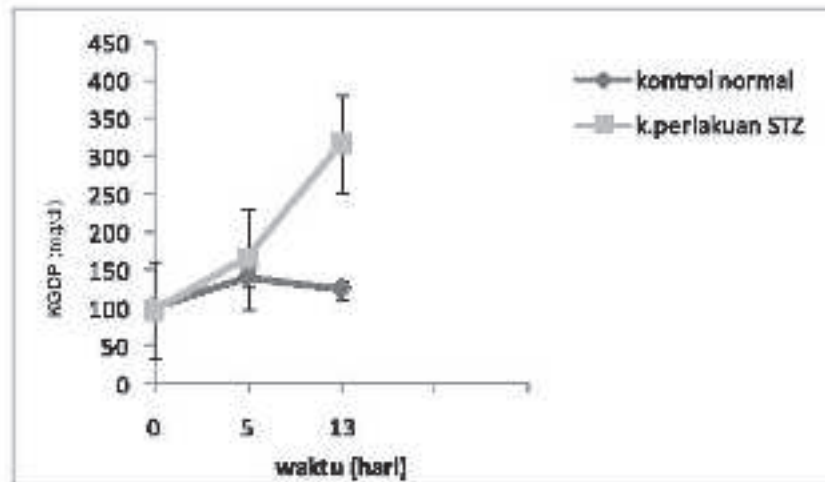
Hasil pengukuran KGDP yang diperoleh dianalisis secara statistik ($p=0,05$) dengan menggunakan *Analysis of Covariance* atau Analisis kovarian untuk mengetahui perbedaan KGDP hari-20, hari ke-13, dan hari ke-0 pada variasi dosis.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Pada penelitian ini mencit diinduksi hiperglikemia dengan menggunakan STZ (Lenzen, 2008). Mencit yang telah diinduksi dengan STZ dosis 40mg/kgBB 5 hari berturut-turut (Wu and Huan, 2008) diukur kadar glukosa puasanya dan kemudian diseleksi terlebih dahulu. Mencit yang memenuhi kriteria inklusi dengan kadar glukosa darah $> 200\text{mg/dl}$ (Tian *et al.*, 2010) kemudian dikelompokkan sebagai kelompok perlakuan.

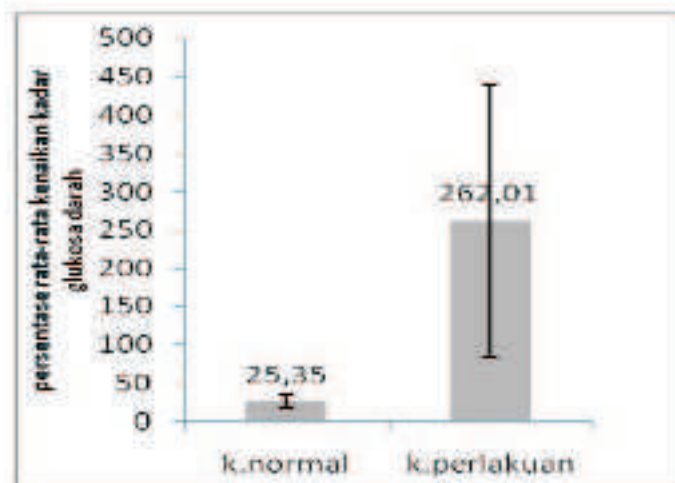
Tabel 1. Pengaruh kadar glukosa darah rata-rata sebelum induksi STZ dan sesudah induksi STZ dosis 40mg/kgBB pada mencit swiss jantan pada hari-13

Kelompok	Kadar Glukosa Darah(mg/dl)	
	Sebelum Induksi STZ ($\bar{X} \pm \text{SD}$)	Sesudah Induksi STZ ($\bar{X} \pm \text{SD}$)
Normal (N=5)	100,2 $\pm$ 11,4	125,2 $\pm$ 11,8
Induksi STZ (N=25)	96,8 $\pm$ 22,6	320 $\pm$ 78,6



Gambar 1. Grafik kadar glukosa darah rata-rata sebelum dan sesudah induksi STZ Dosis 40mg/kgBB secara I.P selama 5 hari berturut-turut

Hasil analisis statistik ANCOVA menunjukkan adanya perbedaan signifikan ($p < 0,05$) pada pengukuran hari ke-13 (dengan memperhitungkan pengukuran pada hari ke-0), sehingga memperkuat kesimpulan bahwa mencit kelompok perlakuan telah mengalami hiperglikemia. Kenaikan kadar glukosa darah pada kelompok perlakuan rata-rata sebesar 262,01% jauh diatas kenaikan kadar glukosa darah kelompok normal sebesar 25,35%.

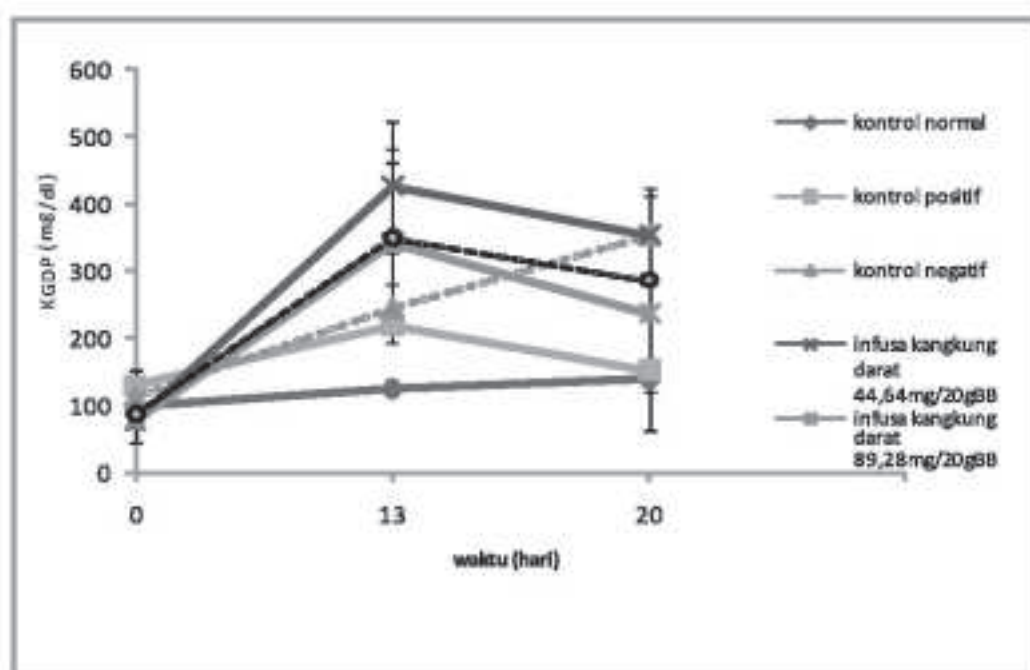


Gambar 2 . Bagan persentase rata-rata kenaikan kadar glukosa darah puasa pada hari ke-13 setelah diinduksi STZ dosis 40mg/kgbb

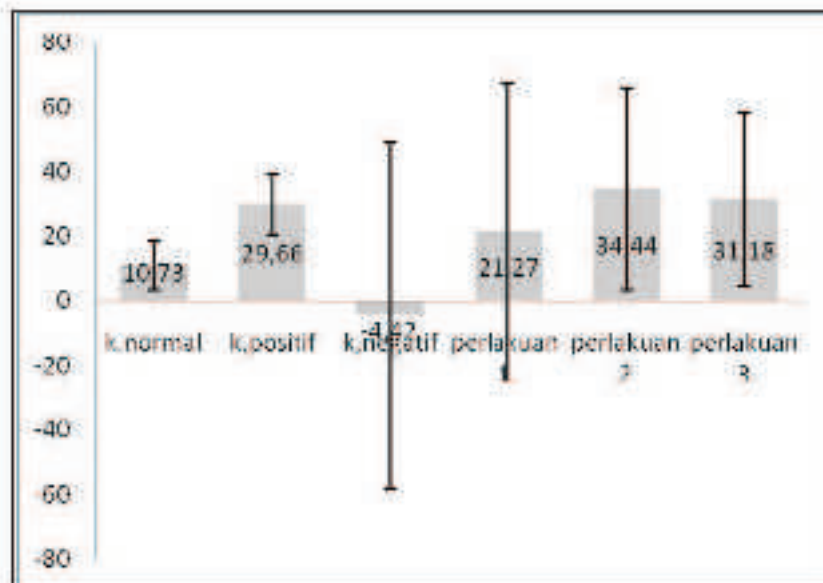
Mencit yang telah mengalami hiperglikemia dibagi dalam 5 kelompok secara acak, menjadi kelompok kontrol negatif, kontrol positif, dan 3 kelompok dosis perlakuan infusa kangkung darat. Mencit mendapatkan perlakuan infusa kangkung darat hari ke 13-19, pada hari ke-20 dilakukan pengukuran kadar glukosa darah.

Tabel 2. Kadar glukosa darah puasa rata-rata mencit setelah diberi perlakuan pada hari ke 13-19

Kelompok Perlakuan (N=5)	Kadar Glukosa Darah Puasa (rata-rata $\pm$ SD)		
	Hari-0	Hari-13	Hari-20
kontrol normal	100,2 $\pm$ 11,4	125,2 $\pm$ 11,8	138,8 $\pm$ 17,9
kontrol positif	130,4 $\pm$ 22,6	219 $\pm$ 25,7	152,4 $\pm$ 12,3
kontrol negatif	113,4 $\pm$ 11,9	245,8 $\pm$ 35,9	354 $\pm$ 69,8
infusa kangkung darat 44,64mg/20gBB	77,8 $\pm$ 9,2	426,8 $\pm$ 97, 4	354,6 $\pm$ 230,2
infusa kangkung darat 89,28mg/20gBB	78,8 $\pm$ 3,8	342 $\pm$ 119,4	237,2 $\pm$ 175,3
infusa kangkung darat 178,56mg/20gBB	86,2 $\pm$ 40,4	349,2 $\pm$ 134,2	285,8 $\pm$ 137,5

**Gambar 3.** Grafik kadar glukosa darah puasa rata-rata mencit Swiss jantan setelah diberi perlakuan

Hasil analisis statistik ANCOVA menunjukkan adanya perbedaan signifikan ($p < 0,05$) nilai kadar glukosa darah mencit antar kelompok kontrol negatif dengan kelompok kontrol positif, kelompok infusa kangkung darat dosis 44,64mg/20gBB, 89,28 mg/20g BB, dan 178,56 mg/20g BB pada pengukuran hari ke-20 dengan memperhatikan nilai kadar glukosa darah pada hari ke-13. Hal itu menunjukkan adanya efek penurunan kadar glukosa darah mencit pada kelompok kontrol positif dan kelompok yang diberi infus kangkung darat. Persentase rata-rata penurunan kadar glukosa darah mencit berturut-turut dari yang tertinggi ditunjukkan oleh kelompok perlakuan infusa kangkung darat dosis 89,29 mg/20gBB (34,44%), kelompok perlakuan infusa kangkung darat dosis 178,56 mg/20gBB (31,18%), kelompok kontrol positif (29,66%), kelompok perlakuan infusa kangkung darat dosis 44,64 mg/20gBB (21,27%).



Gambar 4. Persentase penurunan KGDP hari ke-20 setelah diberi perlakuan infusa kangkung darat dosis 44,64mg/20gBB; 89,28mg/20gBB; 178,56mg/20gBB

Hasil analisis statistik ANCOVA terhadap persentase penurunan KGDP mencit setelah pemberian infusa kangkung darat menunjukkan perbedaan yang signifikan ($p < 0,05$). Terdapat perbedaan nyata antara kontrol negatif dengan kontrol positif dan seluruh kelompok dosis pemberian infusa kangkung darat. Disisi lain tidak terdapat adanya perbedaan antara kelompok kontrol positif dengan seluruh kelompok dosis infusa kangkung darat. Hal ini menunjukkan bahwa seluruh kelompok dosis infusa kangkung darat memberikan efek antihiperglikemia tidak berbeda nilainya dengan efek yang dimiliki oleh metformin.

Hasil penelitian di Sri Lanka menyatakan bahwa kangkung air (*Pomoea aquatica*) memiliki aktivitas antihiperglikemia (Malalevidhana *et al.*, 2001). Sebagaimana kangkung air, kangkung darat (*Ipomoea reptans* P) di Indonesia juga memiliki kandungan vitamin C yang tinggi. Vitamin C merupakan suatu antioksidan yang dapat melindungi molekul-molekul yang diperlukan oleh tubuh, seperti protein, lipid, karbohidrat, dan asam nukleat dari kerusakan radikal bebas dan reaktif oksigen spesies (Wu and Huan, 2006). Vitamin C dibutuhkan untuk mengurangi resiko terjadinya DM (Sardi, 2004).

Induksi DM pada mencit Swiss jantan dilakukan dengan cara menginduksi STZ yang sudah dilarutkan kedalam buffer na-sitrat pH 4,5. Mekanisme STZ dalam menginduksi DM dengan cara menembus sel β Langerhans melalui transporter glukosa GLUT 2. Aksi STZ intraseluler menghasilkan perubahan DNA sel β pankreas. Alkalisasi DNA oleh STZ melalui gugus nitrosoursa mengakibatkan kerusakan pada sel β pankreas STZ merupakan donor NO yang mempunyai kontribusi terhadap kerusakan sel tersebut melalui peningkatan aktivitas guanil siklase dan pembentukan cGMP. NO dihasilkan sewaktu STZ mengalami metabolisme dalam sel. Selain itu, STZ juga mampu membangkitkan oksigen reaktif yang mempunyai peran kunci dalam kerusakan sel β pankreas. Pembentukan anion superoksida karena aksi STZ dalam mitokondria dan

peningkatan aktivitas xantin oksidase. Dalam hal ini, STZ menghambat siklus krebs dan menurunkan konsumsi oksigen mitokondria. Produksi ATP mitokondria yang terbatas selanjutnya mengakibatkan pengurangan secara drastis nukleotida sel β pankreas (Lenzen, 2008).

Antioksidan merupakan senyawa yang dapat melindungi sel terhadap ROS. Tingginya radikal bebas dan menurunnya kekebalan antioksidan akan menyebabkan kerusakan organella sel dan enzim, peningkatan lipid peroksida, dan resistensi insulin (Maritim *et al.*, 2002). Pemberian antioksidan berupa vitamin dapat mengurangi stres oksidatif bagi penderita DM baik kronis maupun akut. Hasil penelitian di Turki menunjukkan pada tiga puluh penderita DM tipe 2 ditemukan adanya ketidakseimbangan oksidan dan antioksidan dalam plasma penderita DM dibanding kontrol. Pemberian vitamin C dosis tinggi 2g/hari dapat memperbaiki kesehatan penderita DM untuk meminimalkan terjadinya komplikasi makrovaskular dan komplikasi mikrovaskular (Widowati, 2008).

Sumber stres oksidasi pada DM diantaranya perpindahan keseimbangan reaksi redoks karena perubahan metabolisme karbohidrat dan lipid yang akan meningkatkan pembentukan ROS dari reaksi glikasi dan oksidasi lipid sehingga menurunkan sistem pertahanan antioksidan diantaranya Glutation. Penurunan glutathione ini menyebabkan resistensi insulin dan terjadilah DM (Halliwell and Gutteridge, 1999). Stres oksidatif pada penderita DM akan meningkatkan pembentukan ROS di dalam mitokondria yang akan mengakibatkan berbagai kerusakan oksidatif berupa komplikasi DM dan akan memperparah kondisi penderita diabetes, untuk itu perlu menormalkan kadar ROS di mitokondria untuk mencegah kerusakan oksidatif (Widowati, 2008).

Kangkung darat (*Ipomoea reptans* Poir.) merupakan sayuran yang banyak ditemukan di Indonesia. Kandungan dari kangkung darat adalah flavonoid, polyphenol. Kangkung darat (*Ipomoea reptans* Poir.) memiliki aktivitas antioksidan yang sangat tinggi didalamnya dibandingkan dengan *Centella asiatica*, *Nyctanthes arbortristis* (Dasgupta, 2006). Penelitian yang berbeda menyatakan bahwa kangkung darat (*Ipomoea reptans* P) memiliki jumlah vitamin C paling tinggi dibandingkan dengan *Salvinia cuculata*, *Trapa natans*, *Lemna minor* (Kalita *et al.*, 2006). Penelitian antihiperglikemia pada bahan alam yang lain, menyebutkan bahwa antioksidan pada *Pyllanthus rheedii* memiliki efek antihiperglikemia pada tikus yang diinduksi STZ (Sivajothi *et al.*, 2008). Hal ini semakin mendukung kemungkinan bahwa antioksidan pada kangkung darat (*Ipomoea reptans* P) juga memiliki efek antihiperglikemia.

Mekanisme kangkung darat sebagai antihiperglikemia dengan cara mencegah komplikasi DM tipe 2 dengan penghambatan produksi sorbitol. Sorbitol adalah hasil samping dari metabolisme glukosa yang akan diakumulasi di dalam sel dan berperan terhadap perkembangan neuropati dan katarak, meminimalkan pembentukan AGEs (*Advanced Glycogen end Product*) sehingga proses glikasi non enzimatis dapat dicegah. Selain itu, juga menghambat masuknya glukosa melalui GLUT transporter ke dalam sel sehingga mengurangi gangguan vasodilatasi tergantung sel endotel (Widowati, 2008; Setiawan dan Suhartono, 2005).

Pada penelitian yang dilakukan oleh Malalavidhane, kangkung air memiliki efek antihiperglikemia pada tikus galur Wistar yang diinduksi STZ pada dosis 130mg/200gBB perhari (Malalavidhane *et al.*, 2003). Sedangkan pada penelitian ini kangkung darat (*Ipomoea reptans* P) menunjukkan efek antihiperglikemia pada mencit Swiss jantan dosis 44,64mg/20gBB;

- Lenzen, 2008, The mechanism of alloxan and STZ induced diabetes, *Diabetologia*, 51, 216-226
- Malalavidhane, T.S., Wickramasinghe S.M., and Jansz, E.R., 2000, Oral hypoglycemic activity of *Ipomoea aquatica*, *J. Ethnopharmacol.* 72, 293-298
- Malalavidhane, T.S., Wickramasinghe, S.M., and Jansz, E.R., 2001, An aqueous extract of the green leafy vegetable *Ipomoea aquatica* is as effective as the oral hypoglycemic drug tolbutamide in reducing the blood sugar levels of Wistar rats, *Phytother*, 15, 635-637
- Malalavidhane, T.S., Wickramasinghe, S.M.D.N., Perera, M. S.A., Jansz, E.R., 2003, Oral hypoglycaemic activity of *Ipomoea aquatica* in STZ induced, diabetic Wistar rats and type II diabetics, *Phytother*, Vol.17, 1098-1100
- Maritim, A.C., Sanders, A.R., Watkins B.J., 2002, Diabetes, oxidative stress, and antioxidants: a review, *J Biochem Molecular Toxicology*, 17, 24
- Prasad, K .N., Shivamurthy, G.R., Aradhya, M.S., 2008, *Ipomoea aquatica*, an underutilized green leafy vegetable: a review, *International Journal of Botany*, 4 (1), 123-129
- Sardi, B., 2004, *Premature Birt, Life Long Development Problems Linked to Low Vitamin C Levels During Pregnancy*, Knowledge of Health, Inc
- Setiawan, B., Suhartono, E., 2005, Stress oksidatif & peran antioksidan pada diabetes mellitus, *Majalah Kedokteran Indonesia*, Vol.55, 2
- Sivajothi, V., Dey, A., Jayakar, B., and Raj Kapoor, B., 2008, Antihyperlycemic, antihyperlipidemic and antioxidant effect of *Phyllanthus reheedii* on STZ induced diabetic rats, *Iranian Journal Of Pharmaceutical Research*, Vol.7, 53-59
- Suyono S, Sudoyo AW, Setiyohadi B, Alwi I, Simadibrata M, Setiati S, 2007, *Diabetes Mellitus di Indonesia*. dalam buku ajar ilmu penyakit dalam, Jilid III, Edisi IV, Pusat Penerbitan Departemen Ilmu Penyakit FKUI, Jakarta, 1852 – 6
- Tian, H.L., Wei, L.S., Gao, J.S., Xu, Z.X., Zhao, R.T, Jing, D.L., 2010, Correlations between blood Glucose level and diabetic signs in STZ induced diabetic mice, *Global J.Pharmacology*, 4, 111-116
- Widowati, W., 2008, *Potensi Antioxidant sebagai antidiabetes*, Laporan Penelitian dan Pengembangan Ilmu Kedokteran Dasar (LP2IKD), Fakultas Kedokteran, Universitas Kristen Maranatha, Bandung
- Wu, K.K., Huan, Y., 2008, STZ Induced diabetic models in mice and rats, *Current Protocol in Pharmacology*, 40, 5.47.1 - 5.47.14