

**ANTARAKSI QUERCETIN DENGAN TOLBUTAMID:
KAJIAN TERHADAP PERUBAHAN KADAR GLUKOSA DARAH
PADA TIKUS JANTAN YANG DIINDUKSI ALOKSAN**

**ANTARACTION OF QUERCETIN WITH TOLBUTAMIDE:
STUDY AGAINST THE CHANGES ON BLOOD GLUCOSE LEVELS
IN ALLOXAN-INDUCED DIABETIC MALE RATS**

Tanti Azizah Sujono, Rima Munawaroh

Fakultas Farmasi
Universitas Muhammadiyah Surakarta
Jl. A.Yani Tromol Pos 1 Pabelan, Surakarta 57102
Telp. (0271) 717417, Fax. (0271) 715448

ABSTRAK

Quercetin merupakan salah satu flavonoid yang banyak terdapat di alam dan diketahui mampu menghambat enzim sitokrom P450 yang berperan dalam metabolisme tolbutamid. Pada penderita diabetes stress oksidatifnya meningkat sehingga perlu tambahan antioksidan dari luar. Quercetin banyak digunakan sebagai dietary supplement yang berkhasiat untuk antioksidan. Tujuan penelitian ini untuk mengetahui pengaruh praperlakuan quercetin terhadap efek hipoglikemik tolbutamid pada hewan uji diabetes yang diinduksi dengan aloksan. Lima belas ekor tikus jantan galur Sprague Dawley, dengan umur sekitar 2-3 bulan dan berat badan 150-250 g yang sudah diinduksi aloksan dosis 150 mg/kgBB secara intraperitoneal (tikus diabetes), dibagi menjadi 5 kelompok perlakuan, masing-masing 3 tikus. Subyek. Kelompok I (kontrol diabetes) tidak diberi perlakuan, kelompok II diberi CMC Na 1%, Kelompok III (kontrol positif) diberi suspensi tolbutamid 360 mg/kgBB, kelompok IV dan V masing-masing diberi praperlakuan quercetin dosis 45 dan 180 mg/kgBB secara oral 1 jam sebelum pemberian tolbutamid 360 mg/kgBB. Cuplikan darah diambil dari vena lateralis ekor pada menit ke : 0; 30; 60; 120; dan 180. AUC₃₀₋₁₈₀ (Area Under the Curve₃₀₋₁₈₀) dari persentase kenaikan kadar glukosa darah kemudian di uji Anava satu jalan dilanjutkan uji LSD menggunakan taraf kepercayaan 95%. Hasil penelitian menunjukkan bahwa praperlakuan quercetin dosis 45 dan 180 mg/kgBB tidak mempengaruhi efek hipoglikemik dari tolbutamid dosis 360 mg/kgBB ($p > 0,05$).

Kata Kunci: Quercetin, tolbutamid, efek hipoglikemik, dan aloksan.

ABSTRACT

Quercetin, a flavonoid is known as cytochrome P450 inhibitor that play role in tolbutamid metabolism. In diabetic patients, oxidative stress is increased, so they need antioxidant from outside of the body. Quercetin use as dietary supplement which has activities as anti-

oxidant. The aim of this study is to know the influence of quercetin against hypoglycaemic effect of tolbutamid in alloxan-induced diabetic rats. Fifteen male Sprague Dawley rats, aged about 2-3 months and weight 150-250 g which were induced by alloxan 150 mg/kgBW intraperitoneal (diabetic rats), divided into five groups, each group contains 3 rats. Group I (control diabetics) without treatment, group II was given CMC Na 1%, group III (positive control) was given suspension of tolbutamid 360 mg/kgBW, groups IV and V were given pretreatment of quercetin 45 and 180 mg/kgBW orally respectively an hour before treatment of tolbutamid 360 mg/kgBW. Blood is taken from tail lateral vein at 60 minute before treatment, 30; 60; 120 and 180 minutes after treatment of tolbutamid. The increased of data AUC_{30-180} from percentage blood glucosa level was analysed by one way Anava and continued by LSD test with level of confident 95%. The results showed that pretreatment of quercetin dose 45 and 180 mg/kgBW were not influenced the hypoglycaemic effect of tolbutamid 360 mg/kgBW ($p > 0,05$)

Keywords: Quercetin, tolbutamid, hypoglycaemic effect, and alloxan.

PENDAHULUAN

Diabetes mellitus merupakan sekumpulan gejala yang timbul pada seseorang, ditandai dengan kadar glukosa yang melebihi nilai normal (hiperglikemia) akibat tubuh kekurangan insulin baik absolut maupun relatif. Menurut survei yang dilakukan WHO, Indonesia menempati urutan ke-4 dengan jumlah penderita diabetes terbesar di dunia setelah India, Cina, dan Amerika Serikat. Dengan prevalensi 8,6 % dari total penduduk, pada tahun 2025 diperkirakan meningkat menjadi 12,4 juta penderita (Anonim, 2005).

Banyak studi tentang stres oksidatif, perlakuan dengan antioksidan dan komplikasi diabetes menunjukkan bahwa pada penderita diabetes, stres oksidatifnya meningkat dan hal ini dapat mempercepat perkembangan komplikasinya lewat metabolisme glukosa yang berlebihan dan asam lemak bebas (Scott and King, 2004). Ketidakseimbangan antara nilai stres oksidatif dan level antioksidan pada penderita diabetes karena timbulnya *Reactive Oxygen*

Species (ROS) selama glikasi serta oksidasi lipid dan glukosa (Nourooz, *et.al.*, 1997). Untuk mengurangi stres oksidatif pada penderita diabetes, salah satunya dengan penggunaan antioksidan sehingga diharapkan dapat mencegah komplikasi lebih lanjut (Rosen, *et.al.*, 2002).

Flavonoid mempunyai aktivitas sebagai antioksidan yang mampu menekan radikal bebas (ROS). Quercetin merupakan salah satu flavonoid yang berkhasiat sebagai antioksidan. Quercetin banyak dijumpai dalam berbagai buah dan sayuran misalnya : apel, anggur merah, teh, bawang merah. Quercetin menunjukkan aktivitas sebagai antioksidan dengan menurunkan peroksidasi lipid (MDA) dan meningkatkan aktivitas enzim antioksidan pada tikus diabetes yang diinduksi streptozotocin (Coskun, *et al.*, 2005)

Terdapat kemungkinan antaraksi pada pemakaian bersama antara quercetin sebagai *dietary supplement* yang beredar di pasaran (berkhasiat antioksidan) dengan tolbutamid (obat antidiabetik oral), karena quercetin mempunyai gugus hidroksi bebas yang dapat berperan dalam proses interaksi

dengan sitokrom P450 (Buening *et.al.*, 1981). Dalam penelitian ini tolbutamid digunakan sebagai obat model. Jalur biotransformasi tolbutamid terutama melibatkan enzim sitokrom P450 sub familia 2C8, 2C9 dan 2C19 (Guengerich, 1995; Wester *et.al.*, 1999). Disamping itu tolbutamid dieliminasi oleh organ eliminasi secara lambat/sulit (rasio ekstraksi hepatic rendah EH : 0,02) sehingga cenderung mudah mengalami antaraksi dengan senyawa penginduksi enzim (Shargel and Yu, 2005). Dari penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa quercetin merupakan inhibitor enzim sitokrom P450 sub familia 2C8, 2C9 (Hu, *et.al.*, 2006). Sehingga diperkirakan metabolisme tolbutamid akan dihambat oleh quercetin. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh quercetin terhadap penghambatan metabolisme tolbutamid yang tercermin pada perubahan kinerja farmakologi (efek hipoglikemik) tolbutamid. Penghambatan metabolisme tolbutamid oleh quercetin kemungkinan dapat memperlama keberadaan tolbutamid dalam bentuk aktifnya, sehingga efek hipoglikemik dari tolbutamid akan meningkat.

METODE PENELITIAN

Bahan penelitian yang digunakan tolbutamid (sigma), CMC Na (kualitas farmasetis), quercetin (sigma), alloxan monohidrat (sigma), WFI (*water for injection*). Sedangkan tikus jantan galur Sprague Dawley (SD) umur 2-3 bulan dengan berat badan 150-250 gram.

Adapun alat yang digunakan berupa neraca analitik elektrik, jarum peroral, spuit injeksi 1 ml dan 5 ml (Terumo), peralatan gelas (Pirex), timbangan tikus, Glucose Strip (Nesco^R Multi Check).

Jalannya Penelitian diawali dari pembuatan tikus diabetes. Tikus jantan

galur Sprague Dawley jantan, umur 2-3 bulan dengan berat 150-250 g, diinjeksi aloksan secara intraperitoneal dengan dosis 150 mg/kgBB, 48 jam setelah induksi dilihat kadar gula darah tikus. Tikus yang kadar gula darahnya diatas 250 mg/dl digunakan untuk penelitian.

Langkah kedua adalah penetapan efek hipoglikemik tolbutamid. Lima belas ekor tikus yang sudah diinduksi aloksan (tikus diabetes), dibagi menjadi 5 kelompok perlakuan, masing-masing terdiri 3 ekor. Subyek uji dipuasakan 12-18 jam terlebih dulu sebelum perlakuan. Adapun pembagian kelompoknya :

- I : tikus diabetes tanpa perlakuan
- II : tikus diabetes diberi suspensi CMC Na 1 %
- III : diberi suspensi tolbutamid dosis 360 mg/kgBB dalam CMC Na 1 % secara oral dosis tunggal.
- IV : diberi praperlakuan quercetin dosis 45 mg/kgBB secara oral 1 jam sebelum pemberian tolbutamid 360 mg/kg BB dosis tunggal.
- V : diberi praperlakuan quercetin dosis 180 mg/kgBB secara oral 1 jam sebelum pemberian tolbutamid 360 mg/kg BB dosis tunggal.

Cuplikan darah diambil dari vena lateralis ekor pada menit ke 60 menit sebelum pemberian tolbutamid (kadar glukosa awal); menit ke : 30; 60; 120; dan 180 setelah pemberian tolbutamid. Penetapan kadar glukosa darah dengan strip glucosa (Nesco^R Multi Check).

Data kadar glukosa darah (mg/dl) dibuat kurva persentase kenaikan konsentrasi glukosa darah vs waktu. Data persentase kenaikan konsentrasi glukosa darah diperoleh dari selisih konsentrasi glukosa darah pada waktu tertentu (Ct) dengan konsentrasi glukosa awal (Co) dibagi dengan Co, dikalikan 100%

Dari data Persentase kenaikan kadar glukosa darah tikus diabetes yang diinduksi aloksan, kemudian dihitung AUC_{30-180} (*Area Under the Curve*). Kemudian diuji Anava satu jalan dilanjutkan uji LSD dengan taraf kepercayaan 95%.

Persentase daya hipoglikemik (DH) tolbutamid pada setiap perlakuan dapat dihitung dengan menggunakan nilai AUC_{30-180} perlakuan dan kontrol negatif, dengan rumus :

$$\% DH = \frac{(AUC_{30-180} KN - AUC_{30-180} P)}{AUC_{30-180} KN} \times 100\%$$

Dimana :

$AUC_{30-180} KN$: nilai AUC_{30-180} dari kelompok kontrol negatif
 $AUC_{30-180} P$: nilai AUC_{30-180} dari kelompok perlakuan

HASIL DAN PEMBAHASAN

Dalam penelitian ini aloksan digunakan sebagai diabetogen untuk

menginduksi terjadinya diabetes pada tikus, karena aloksan akan merusak sel-sel penghasil insulin yaitu sel β -pulau Langerhans. Bila terjadi kerusakan seluruh sel β maka akan terjadi diabetes permanen. Tetapi untuk penelitian ini digunakan dosis yang lebih rendah, sehingga hanya merusak sebagian sel β -pulau langerhans. Berdasarkan hasil orientasi yang dilakukan, induksi aloksan dosis 100 dan 120 mg/kgBB belum mampu menginduksi terjadinya diabetes pada tikus, sedangkan pada dosis 150 mg/kgBB sudah mampu menyebabkan tikus menjadi diabetes (tabel 1), sehingga dosis aloksan yang digunakan untuk menginduksi diabetes adalah 150 mg/kgBB yang diberikan secara intraperitoneal pada tikus jantan galur Sprague Dawley. Tikus yang kadar glukosa darahnya pada hari ke-2 di atas 250 mg/dl digunakan untuk penelitian

Dari hasil penelitian menunjukkan bahwa kadar glukosa darah pada tikus diabetes yang diberi praperlakuan quercetin dosis 45 dan 180 mg/kgBB 60 menit sebelum pemberian tolbutamid relatif tidak berubah (tabel 2 dan 3)

Tabel 1. Data Kadar Glukosa Darah (*Mean ± SD*) mg/dl Akibat Induksi Aloksan pada Beberapa Dosis yang Diberikan Secara Intraperitoneal untuk Menginduksi Diabetes pada Tikus (n=3)

Dosis (mg/kgBB)	Kadar Glukosa Darah Hari ke :				
	0	1	2	3	4
100	92,33±12,70	103,67±20,65	103,33±10,69	96,33±8,62	78,00±14,11
120	92,33±19,50	94,67±9,02	101,33±22,81	111,33±36,35	95,33±11,15
150	114,00±8,08	107,00±226,04	395,00±198,84	367,00±168,45	311,00±187,47

Tabel 2. Kadar Glukosa Darah Tikus Diabetes yang Diinduksi Aloksan (*Mean ± SD*) mg/dl Setelah Pemberian CMC Na, Tolbutamid dan Quercetin.

PERLAKUAN	Kadar Glukosa Darah Menit ke :				
	Awal	30	60	120	180
Tikus diabetes	460,00±54,99	498,00±37,24	526,33±35,64	537,33±44,52	547,00±37,32
CMC-Na 1%	500,00±20,88	546,33±29,74	555,67±34,53	554,00±21,66	540,33±10,02
Tolbutamid 360 mg/kgBB	474,00±32,62	532,00±14,17	477,33±30,18	441,33±33,71	405,33±30,17
Quercetin 45 mg/kgBB dan Tolbutamid 360 mg/kgBB	529,67±4,04	553,33±40,38	476,00±52,16	462,00±71,13	471,33±73,42
Quercetin 180 mg/kgBB dan Tolbutamid 360 mg/kgBB	452,33±48,06	548,33±45,39	460,67±56,76	447,00±58,39	435,67±61,65

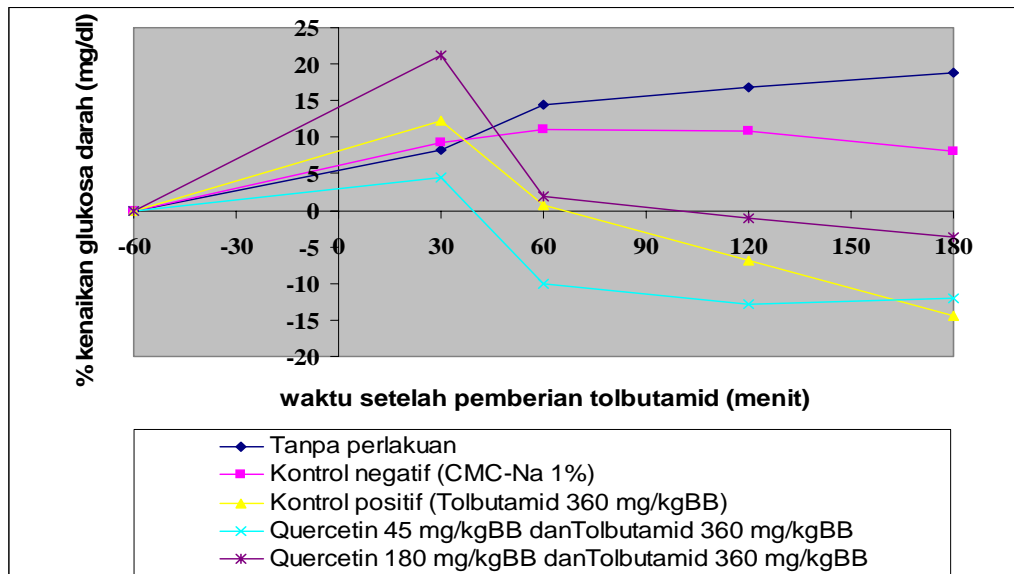
Keterangan: awal : 60 menit sebelum tolbutamid

Tabel 3. Data Persentase Kenaikan Kadar Glukosa Darah Tikus Diabetes yang Diinduksi Aloksan (*Mean ± SD*) % Setelah Pemberian CMC Na, Tolbutamid dan Quercetin

Perlakuan	awal	30	60	120	180
I	100,00±0,00	108,68±6,06	115,01±8,92	117,30±8,58	119,45±7,72
II	100,00±0,00	109,33±6,01	111,10±4,01	110,95±7,00	108,23±6,16
III	100,00±0,00	112,55±5,73	100,74±1,10	93,06±0,99	85,48±0,81
IV	100,00±0,00	104,50±8,24	89,90±10,31	87,27±13,78	89,04±14,34
V	100,00±0,00	121,46±4,27	101,75±2,86	98,70±4,06	96,17±5,70

Keterangan :

- I. tikus diabetes
- II. CMC Na 1%
- III. Tolbutamid 360 mg/kgBB (kontrol positif)
- IV. Quercetin 45 mg/kgBB dan Tolbutamid 360 mg/kgBB
- V. Quercetin 180 mg/kgBB dan Tolbutamid 360 mg/kgBB



Keterangan : tanda minus (-60) menunjukkan 60 menit sebelum perlakuan

Gambar 1. Kurva Persentase Kenaikan Kadar Glukosa Darah Tikus Diabetes yang Diinduksi Aloksan Setelah Diberi Perlakuan CMC Na, Tolbutamid dan Quercetin

Tabel 4. Data AUC_{30-180} Dan % Daya Hipoglikemik Pada Tikus Diabetes yang Diinduksi Aloksan Setelah Pemberian Tolbutamid dan Quercetin

Perlakuan	AUC_{30-180}	% Daya hipoglikemik
Tikus diabetes	17427,05 ± 1230,218	-
CMC-Na 1 %	16543,55 ± 693,95	5,07 ± 3,98
Tolbutamid 360 mg/kgBB	14369,75 ± 93,36	17,54 ± 0,54
Quercetin 45 mg/kgBB dan Tolbutamid 360 mg/kgBB	13520,15 ± 1836,81	22,42 ± 10,54
Quercetin 180 mg/kgBB dan Tolbutamid 360 mg/kgBB	15207,85 ± 561,96	12,73 ± 3,22

Hasil uji Anava satu jalan data AUC_{30-180} menunjukkan bahwa ada perbedaan pada berbagai macam kelompok perlakuan. Kemudian dilanjutkan dengan uji LSD untuk mengetahui pasangan AUC kelompok perlakuan yang mana saja yang berbeda (Tabel 5).

Tabel 5. Hasil Uji LSD Data AUC_{30-180} Antar Kelompok Perlakuan dengan Taraf Kepercayaan 95%.

Kelompok	p	Keterangan
I-II	0,334	Berbeda tidak bermakna
I-III	0,006	Berbeda bermakna
I-IV	0,001	Berbeda bermakna
I-V	0,029	Berbeda bermakna
II-III	0,032	Berbeda bermakna
II-IV	0,006	Berbeda bermakna
II-V	0,156	Berbeda tidak bermakna
III-IV	0,352	Berbeda tidak bermakna
III-V	0,359	Berbeda tidak bermakna
IV-V	0,081	Berbeda tidak bermakna

Keterangan :

$p < 0,05$ (berbeda bermakna)

$p > 0,05$ (berbeda tidak bermakna)

I. tikus diabetes

II. CMC Na 1%

III. Tolbutamid 360 mg/kgBB

IV. Quercetin 45 mg/kgBB dan Tolbutamid 360 mg/kgBB

V. Quercetin 180 mg/kgBB dan Tolbutamid 360 mg/kgBB

Enzim sitokrom P450 sub familia 2C9 merupakan enzim yang sangat penting untuk metabolisme berbagai obat, misalnya : fluoksetin, losartan, fenitoin, tolbutamid, torsemide, S-warfarin dan sejumlah obat-obat antiinflamasi non steroid (NSAID) (Miners and Birkett, 1998). Quercetin merupakan suatu inhibitor sitokrom P450 sub familia 2C8, 2C9 (Hu, *et.al*, 2006).

Dalam penelitian ini, tolbutamid digunakan sebagai obat model yang metabolismenya lewat sitokrom P450 sub familia 2C8, 2C9 (Guengerich, 1995; Wester *et.al.*, 1999). Metabolisme tolbutamid dapat dipengaruhi oleh senyawa penghambat enzim seperti quercetin. Penelitian ini diharapkan akan menambah

keahlian ilmu pengetahuan yaitu apakah pemberian quercetin yang mempunyai berbagai aktivitas farmakologi misalnya sebagai antioksidan (Coskun, *et al.*, 2005), antiinflamasi dan analgetik (Sudjarwo, 2005), mencegah kanker (Knekt, *et al.*, 1997), bisa meningkatkan efek dari obat-obat yang metabolismenya lewat sitokrom P450, sehingga apabila diberikan secara bersama-sama apakah diperlukan penyesuaian dosis.

Quercetin merupakan salah satu flavonoid yang berkhasiat sebagai antioksidan. Quercetin banyak dijumpai dalam berbagai buah dan sayuran misalnya : apel, anggur merah, teh, bawang merah. Terdapat kemungkinan antaraksi pada pema-

kaian bersama antara quercetin sebagai *dietary supplement* (berkhasiat antioksidan) dengan obat yang metabolismenya lewat sitokrom P450, misalnya tolbutamid (obat antidiabetik oral). Hal ini dikarenakan pada penderita diabetes umumnya stres oksidatifnya tinggi sehingga untuk mencegah terjadinya komplikasi perlu diberikan antioksidan. Quercetin dikenal sebagai inhibitor sitokrom P450 sehingga apabila diberikan bersama-sama dengan tolbutamid dapat mempengaruhi metabolisme tolbutamid, karena metabolisme tolbutamid melibatkan enzim sitokrom P450. Penelitian ini untuk meneliti apakah ada peningkatan efek hipoglikemik tolbutamid akibat praperlakuan quercetin yang merupakan suatu inhibitor enzim sitokrom P450.

Dari hasil uji LSD menunjukkan bahwa praperlakuan quercetin (dosis 45 dan 180 mg/kgBB) yang diberikan 1 jam sebelum pemberian tolbutamid, tidak mempengaruhi efek hipoglikemik tolbutamid ($p > 0,05$). Peningkatan efek hipoglikemik dari tolbutamid akibat praperlakuan quercetin tidak terlihat dalam penelitian ini, hal mungkin dikarenakan dosis aloksan sebesar 150 mg/kgBB yang digunakan untuk menginduksi diabetes sudah menyebabkan kerusakan pankreas yang permanen (yang ditandai dengan kematian beberapa tikus sekitar 5 hari setelah diinjeksi aloksan), sehingga diabetes yang terjadi tidak bisa dikurangi dengan pemberian obat hipoglikemik oral (tolbutamid), ini terlihat dari persentase daya hipoglikemik tolbutamid dosis 360 mg/kgBB hanya kecil ($17,54 \pm 0,54\%$), dengan demikian pengaruh senyawa penghambat enzim kurang bisa terlihat efeknya..

Dari hasil penelitian Sergio, *et. al*, (2000), tikus diabetes yang diinduksi

aloksan 120 mg/kgBB secara intraperitoneal (ip), pada hari kedua setelah induksi aloksan kadar glukosa darahnya sudah meningkat (diabetes) dan puncaknya pada hari ke-5, dan kadar glukosa darahnya akan kembali normal pada hari ke-20. Aloksan dosis rendah digunakan untuk menginduksi terjadinya diabetes karena menyebabkan kerusakan parsial massa sel β , karena kekurangan insulin yang ringan tanpa ketosis dan juga resistansi insulin (Alder, 1998; Park, 1995). Dosis aloksan di bawah 150 mg/kgBB yang diberikan secara intraperitoneal sudah cukup untuk menginduksi diabetes pada tikus (Katsumata, *et.al*, 1992).

Pada penelitian ini, dosis aloksan yang digunakan untuk menginduksi diabetes perlu diturunkan (agar terjadi diabetes parsial), selain itu pemberian quercetin dosis tunggal yang diberikan secara oral mungkin belum mampu menghambat enzim sitokrom P450 karena kalau diberikan secara oral (absorpsi relatif lama) sehingga praperlakuan quercetin belum mampu menduduki tempat aksi dari enzim sitokrom P450 yang akan memetabolisme tolbutamid, sehingga efek inhibisi belum bisa terlihat. Untuk penelitian selanjutnya disarankan praperlakuan quercetin diberikan dengan cara intraperitoneal atau bila secara oral sebaiknya diberikan dengan dosis berulang.

SIMPULAN

Praperlakuan quercetin dosis 45 dan 180 mg/kgBB dosis tunggal tidak meningkatkan efek hipoglikemik dari tolbutamid dosis 360 mg/kgBB.

DAFTAR PUSTAKA

- Alder, M., 1998, Evidence for Direct Action of Alloxan to Induce Insulin Resistance at the Cellular level. *Diabetologia*, 41, 1327-1336.
- Anonim, 2005, <http://www.depkes.go.id>, Jumlah Penderita Diabetes Indonesia Ranking ke-4 di Dunia, DepKes RI, Jakarta, diakses tanggal 17 April 2008
- Buening, G.K., Chanh, R.L., Huang, M.T., Fortner, J.G., Wood, A.W., and Conney, A.H., 1981, Activation and Inhibition of Benzo (a) piren and Aflatoxin B, Metabolisme in Human Liver Microsomes, *Drug Metab. Drug Dispos*, 22, 4.
- Coskun, O., Kanter, M., Korkmaz, A., and Oter, S., 2005, Quercetin, a Flavonoid Antioxidant, Prevent and Protects Streptozotocin Induced Oxidative Stress and Beta Cell Damage in Rat Pancreas, *Pharmacol Res*, 51 (2) : 117-123
- Guengerich, F.P., 1995, Cytochrome P450 of Human Liver, Classification and Activity Profiles of the Major Enzym, in Pacific GM and Fracchia GN (Eds), *Advances in Drug Metabolism in Man*, 179-232, European Commission Direktorat Market and International for Research, Luxemburg.
- Hu, Oliver, Y., Wang, H., Hsiong, Cheng-huei, Pao, Li-heng, 2006, Cytochrome P450 2C9 inhibitors, United States Patent 200600069042, www.freepatentsonline.com diakses tanggal 28 Agustus 2008.
- Katsumata, K., Katsumata, K., Jr., and Katsumata, Y., 1992, Protective Effect of Diltiazem Hydrochloride on the Occurrence of Alloxan or Streptozotocin Induced Diabetes in Rats, *Horm. Metab. Res*, 24 : 508-510.
- Knecht, P., et al., 1997, Dietary Flavonoids and the Risk of Lung Cancer and Other Malignant Neoplasma, *Am. J. Epidemiol*, 146 : 223
- Miners, J.O., and Birkett, D.J., 1998, Cytochrome P450 2C9 : an Enzyme of Major Importance in Human Drug Metabolism, *Br J Clin Pharmacol*, 45 (6) : 525-538.
- Park, B.H., 1995, Protective Mechanism of Glucose against Alloxan Induced Pancreatic β -cell Damage, *Biochem. Biophys. Res. Commun*, 210, 1-6.
- Rosen, P., Tritschler, H.J., and Packer, L., 2002, Vascular Complications in Diabetes : Mechanisms and the Influence of Antioxidants, 511-524, in *Handbook of Antioxidants*, second edition Revised and Expanded, edited by Enrique Cadenas and Lester Packer, New York.
- Sergio, I.A., Cristin, R.M., Jorge E, Ana, C.P., Miguel, A.P., and Alfredo, F.V., 2000, Streptozotocin and Alloxan in Experimental Diabetes : Comparison of the Two Models in Rats, *Acta Histochem. Cytochem*, 33 (3), 201-208.