

**ANTIDIABETES MELLITUS EKSTRAK ETANOL KULIT BATANG  
TUMBUHAN SALA (*Cynometra ramiflora* L.) TERHADAPTIKUS  
JANTANGALUR WISTAR YANG DIINDUKSI ALOKSAN**

**Haryoto, Noviana Nurhardianti, Tanti Azizah Sujono, Andi Suhendi, Muhtadi**

*Fakultas Farmasi, Universitas Muhammadiyah Surakarta*  
Jl.Ahmad Yani Tromo Pos I, Pabelan Kartasura Surakarta 57102  
Email : [har254@ums.ac.id](mailto:har254@ums.ac.id) : [noviana.nur23@yahoo.co.id](mailto:noviana.nur23@yahoo.co.id), [tanti\\_azizah@ums.ac.id](mailto:tanti_azizah@ums.ac.id),  
[Andi.Suhendi@ums.ac.id](mailto:Andi.Suhendi@ums.ac.id), [muhtadi@ums.ac.id](mailto:muhtadi@ums.ac.id)

**ABSTRACT**

*Sala (Cynometra ramiflora L.) is a mangrove plant that can be used as a traditional medicine. The stem bark of sala plant is part of the plant which useful for lowering blood of glucose levels. This research aims to determine the effects of antidiabetic ethanol extract of the bark Sala (Cynometra ramiflora L.) on blood of glucose levels wistar strain male rats induced alloxan 150 mg/kgBW. Twenty five male Wistar rats were divided into 5 groups, such as the negative control group were given a suspension of 0.5% CMC-Na, the positive control group were given suspensions glibenclamide 0.9 mg/kgBW, and three groups were treated of the Sala stem bark dose 125 mg/kgBW, 250 mg/kgBW, and 500/kgBW. The administration was done every day for 11 days with oral administration of 2.5 ml/200gBW after increase the volume in blood glucose  $\geq 200$  mg/dL in rats induced alloxan 150 mg/kgBW. The data obtained from the examination of blood glucose on day 0, the 3rd and 11th day after treatment. Statistical test results P value  $<0.05$  showed that the ethanol extract of the Sala stem bark in dose 125 m /kgBW, 250 mg kgBW and 500 mg/kgBW can decrease blood glucose in rats and has significant difference than negative control.*

**Keywords:** *Ethanol extract, bark, Sala plant, blood of glucose levels, alloxan*

**PENDAHULUAN**

Diabetes mellitus adalah suatu penyakit hiperglikemia yang bercirikan kekurangan insulin secara mutlak atau penurunan kepekaan sel terhadap insulin (Corwin, 2000). Adapun gejala-gejala yang sering timbul seperti berat badan menurun, kelelahan, penglihatan kabur, sering buang air kecil, terus menerus lapar dan haus, dan meningkatnya kadar gula dalam darah dan air seni (Susilowati, 2006). Penyakit ini muncul karena adanya defisiensi insulin absolut yang disebabkan oleh lesi atau nekrosis

sel beta langerhan, hilangnya fungsi sel beta mungkin disebabkan oleh invasi virus, kerja toksin kimia, atau umumnya melalui kerja antibodi autoimun yang ditujukan untuk melawan sel beta. Akibat dari destruksi sel beta, pankreas gagal berespon terhadap masukan glukosa (Mycek *et al.*, 2001).

Hasil skrining fitokimia Khan (2006) dan Afjalus *et al.*, (2013) tumbuhan Sala (*Cynometra ramiflora* L.) mengandung beberapa metabolit sekunder seperti flavonoid, tanin, dan saponin. Baru-baru ini Sari (2013) juga

melakukan uji fitokimia terhadap ekstrak etanol kulit batang Sala menggunakan Kromatografi Lapis Tipis (KLT). Pereaksi semprot anisaldehyda asam sulfat dan FeCl<sub>3</sub> yang digunakan dapat mendeteksi adanya senyawa terpenoid dan tanin yang terkandung dalam tanaman Sala. Selain itu Sala juga memiliki beberapa aktivitas farmakologis diantaranya antioksidan (Bunyaphatsara *et al.*, 2003), sitotoksik (Tajudin *et al.*, 2012), antibakteri dan analgetik (Afjalus *et al.*, 2013).

Ekstrak metanol dari *Cynometra ramiflora* L. dosis 250 mg/kgBB telah menunjukkan adanya perbaikan glukosa darah sekitar 21,6% pada tikus jantan wistar yang dibebani sukrosa (Tiwari *et al.*, 2008). Aloksan mengakibatkan kerusakan spesifik secara cepat pada sel  $\beta$  Langerhans pada jaringan pankreas sehingga menyebabkan penurunan yang drastis pada sekresi insulin. Kondisi ini dapat menyebabkan diabetes mellitus tipe I, karena sel  $\beta$  pankreas tidak mampu mensekresi insulin (Nugroho, 2006). Mekanisme lain juga mengatakan bahwa aloksan berperan dalam penghambatan glukokinase dalam proses metabolisme energi (Szkudelski, 2001 ; Walde *et al.*, 2002). Oleh karena itu penelitian ini bertujuan untuk mengetahui potensi tumbuhan Sala sebagai antidiabetes mellitus dan mengetahui besar persentase penurunannya terhadap glukosa darah pada tikus jantan galur wistar yang diinduksi aloksan.

## 2. METODE PENELITIAN

### Identifikasi Kulit Batang Tumbuhan Sala

Identifikasi tumbuhan Sala dilakukan di "Herbarium Bogoriense", Bidang Botani Pusat Penelitian Biologi-LIPI

Bogor yang bertujuan untuk menetapkan dan mencocokkan ciri-ciri morfologi kulit batang tumbuhan Sala dengan pustaka.

### Ekstraksi

Pembuatan ekstrak dibuat dengan cara maserasi menggunakan etanol 96%. Satu bagian simplisia dimasukkan ke dalam maserator, ditambah 7,5 bagian pelarut, direndam selama 6 jam dan diaduk sesekali untuk meratakan konsentrasi larutan di luar butir serbuk simplisia sehingga tetap terjaga adanya derajat konsentrasi yang sekecil-kecilnya antara larutan di dalam sel dengan larutan di luar sel, kemudian didiamkan selama 5 hari. Maserat dipisahkan dan proses diulangi 2 kali dengan jenis dan jumlah pelarut yang sama. Semua maserat dikumpulkan dan diuapkan dengan evaporator hingga diperoleh ekstrak kental.

### Pembuatan Diabetes pada

#### Tikus

Pembuatan diabetes tikus dilakukan dengan menginjeksikan aloksan monohidrat pada tikus dengan dosis 150 mg/kg BB secara intraperitoneal (Sujono dan Munawaroh, 2009). Larutan aloksan dibuat dengan melarutkan aloksan monohidrat dengan *water for injection*. Hari pertama kadar glukosa darah tikus diukur glukosa *baseline* (hari ke-0), kemudian tikus diinjeksi aloksan secara intraperitoneal, lalu tiga hari setelah diinjeksi aloksan, kadar glukosa darah tikus diukur lagi untuk dibandingkan dengan kadar glukosa darah pada hari pertama, yaitu sebelum diinjeksi aloksan. Apabila terjadi kenaikan kadar glukosa darah tikus yaitu menjadi  $\geq 200$  mg/dL, maka tikus dianggap sudah diabetes (Monica, 2006).

### Penentuan Dosis Glibenklamid dan Ekstrak Etanol Kulit Batang Sala

Penentuan dosis glibenklamid untuk tikus didasarkan pada dosis terapi untuk manusia. Dosis sekali minum glibenklamid untuk manusia berat badan 70 kg adalah 5 mg sehari. Konversi manusia dengan berat 70 kg ke tikus dengan berat 200 g = 0,018 sehingga dosis yang diberikan untuk tikus 200 g sekali minum 5 mg x 0,018 = 0,09 mg/ 0,2kgBB = 0,45 mg/kgBB. Dosis Glibenklamid yang digunakan dalam penelitian ini adalah 2 kali dosis pada tikus 200g, maka 0,09 mg/0,2 kgBB x 2 = 0,18 mg/0,2 kgBB.

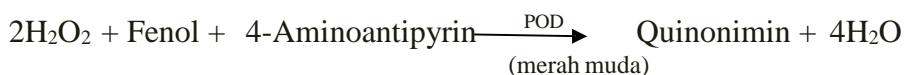
Pada penelitian ini digunakan tiga seri dosis ekstrak kulit batang Sala, yaitu dosis 125 mg/kgBB, 250 mg/kgBB dan 500mg/kgBB tikus. Masing-masing diberikan secara oral dengan disuspensikan terlebih dahulu dengan CMC Na 0,5%. Pada percobaan ini setiap hari dibuat suspensi ekstrak yang baru termasuk juga untuk kontrol positif.

### Uji Aktivitas Antidiabetes

Dua puluh lima ekor dibagi menjadi 5 kelompok perlakuan, kemudian diukur kadar glukosa darah tikus pada semua kelompok pada hari ke-0 (glukosa darah *baseline*) yang sebelumnya tikus dipuasakan dulu selama  $\pm 18$  jam. Pengambilan darah dilakukan melalui vena lateralis yang terdapat di ekor tikus sebanyak 0,5 mL lalu ditampung di tabung ependorf dan kemudian disentrifuge menggunakan minispin selama 20 menit dengan kecepatan 13.400 rpm untuk mendapatkan serumnya. Selanjutnya supernatannya diambil

sebanyak 10  $\mu$ L dan dimasukkan ke dalam kuvet lalu ditambah 1000,0  $\mu$ L campuran pereaksi DiaSys dan diinkubasi selama 10 menit pada suhu 37°C. Kemudian blanko, standar, dan sampel dibaca serapannya menggunakan spektrofotometer visibel  $\lambda = 546$  nm.

Dasar percobaan penetapan kadar glukosa metode GOD-PAP adalah sebagai berikut



(Diasys Diagnostic System Gmbh, 2009)

Selanjutnya 25 ekor tikus ini diinjeksikan aloksan monohidrat dengan dosis 150 mg/kg BB secara intraperitoneal. Setelah 3 hari, diukur lagi kadar glukosa darahnya (glukosa darah post aloksan). Apabila terjadi kenaikan kadar glukosa darah tikus yaitu menjadi  $\geq 200$  mg/dL setelah diberi aloksan, maka tikus dianggap sudah diabetes. Selanjutnya 25 ekor tikus ini dibagi dalam 5 kelompok perlakuan sebagai berikut:

- a. Kelompok 1 : sebagai kontrol negatif, diberi CMC-Na 0,5%.

- b. Kelompok II : sebagai kontrol positif, diberi glibenklamid dosis 0,9 mg/kg BB.
- c. Kelompok III : diberi ekstrak etanol kulit batang Sala dosis 125 mg/kgBB.
- d. Kelompok IV : diberi ekstrak etanol kulit batang Sala dosis 250 mg/kgBB.
- e. Kelompok V : diberi ekstrak etanol kulit batang Sala dosis 500 mg/kgBB.

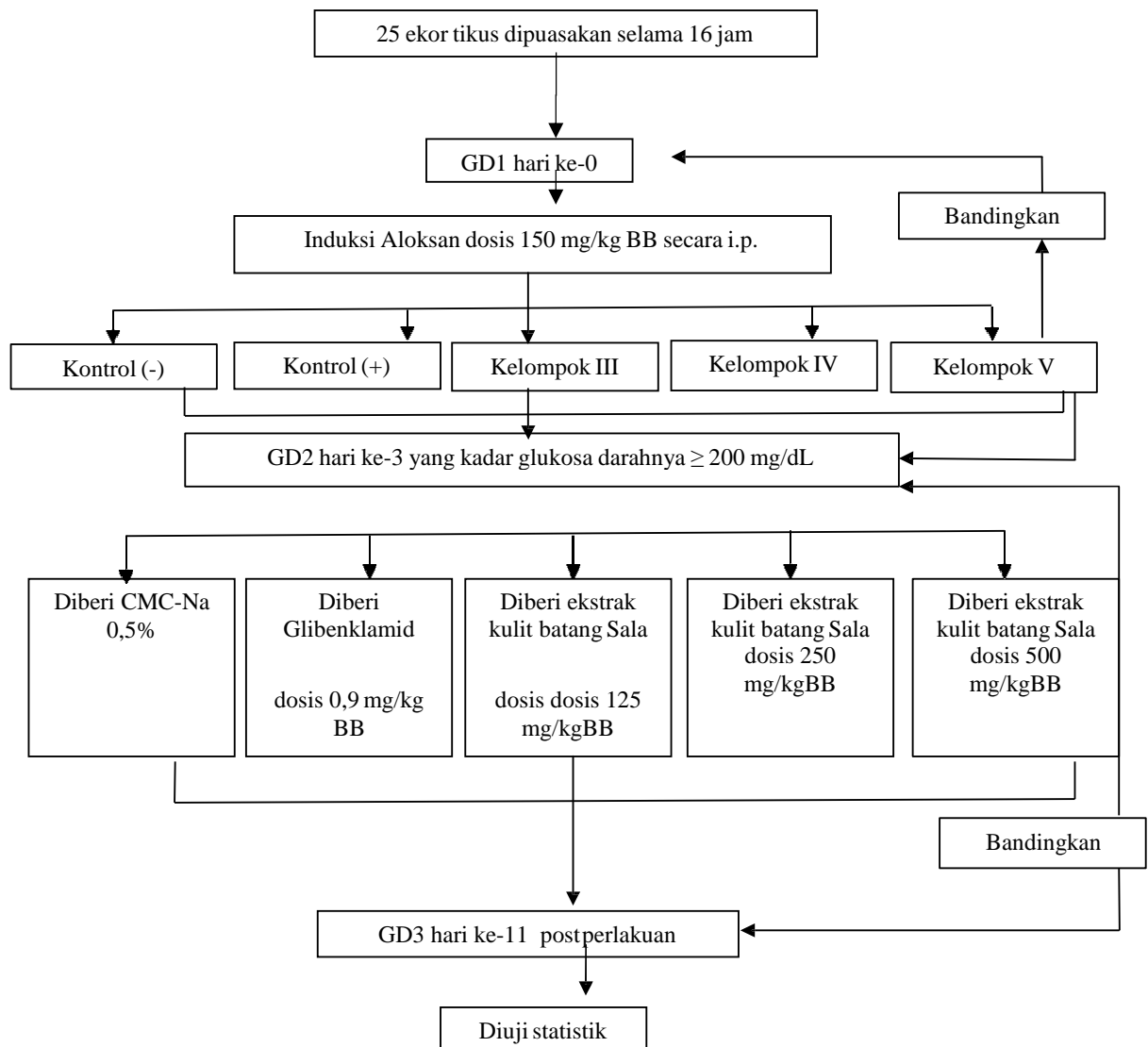
Perlakuan diberikan selama 11 hari paska kenaikan kadar

glukosa darah tikus  $\geq 200$  mg/dL. Diukur kembali kadar glukosa darah tikus pada hari ke-11 post pemberian ekstrak.

### **Metode Analisa Data**

Analisis data didapat dengan membandingkan 3 titik kadar glukosa darah pada tikus yaitu kadar glukos *baseline* (hari ke-0), glukosa darah post aloksan pada hari ke-3 dan glukosa akhir post perlakuan selama 11 hari. Data yang diperoleh dianalisa menggunakan uji statistik program SPSS versi 17. Uji statistik yang digunakan yaitu:

- a. Uji statistik *Shapiro-Wilk* untuk menguji distribusi data yang didapat
- b. Uji statistik *Test-of Homogeneity of Variance* untuk menguji homogenitas dari varian data tiap kelompok.
- c. Uji statistik Kruskal-Wallis untuk melihat apakah terdapat perbedaan penurunan kadar glukosa darah tikus antar kelompok yang bermakna.
- d. Uji statistik Wald-Wolfowitz, untuk menguji signifikansi dari perbedaan rata-rata antar kelompok perlakuan.



**Gambar 1. Skema Pengujian Aktivitas Antidiabetes Kulit Batang Sala**

\*Keterangan :

- a. GD1 adalah kadar gula darah tikus *baseline* (gula darah pre aloksan)
- b. GD2 adalah kadar gula setelah diinduksi dengan aloksan ( $\geq 200$  mg/dL)
- c. GD3 adalah kadar gula darah post perlakuan

## HASIL DAN PEMBAHASAN

### *Hasil ekstraksi*

Ekstraksi dilakukan dengan metode maserasi menggunakan etanol 96%. Hasil rendeman dari kulit batang Sala yang didapat adalah 5,88%, dimana berat simplisia kering adalah 1200 gram dan berat ekstrak kental 70,63 gram, artinya 1 gram simplisia kering setara dengan 0,0588 gram ekstrak kental kulit batang Sala.

### *Uji Aktivitas Antidiabetes*

Hewan uji yang digunakan sebanyak 25 ekor tikus jantan galur wistar yang terbagi dalam lima kelompok perlakuan. Keadaan diabetes diperoleh dengan cara menginduksi hewan uji dengan aloksan 150 mg/kgBB untuk meningkatkan kadar glukosa darah pada tikus dengan cara merusak sel  $\beta$  pankreas dengan cepat dan menyebabkan terjadinya diabetes mellitus tipe I. Setelah dilakukan penginduksian aloksan pada masing-masing kelompok dapat dilihat kenaikan kadar glukosa darah pada hari ke-3 (tabel 1). Meningkatnya kadar glukosa darah pada pemberian aloksan disebabkan oleh terbentuknya radikal bebas melalui reaksi reduksi oksidasi. Aloksan dan produk reduksinya asam dialurik membentuk siklus reaksi oksidasi dengan formasi radikal superoksida. Radikal ini mengalami dismutasi menjadi hidrogen peroksida. Radikal hidroksil dengan kereaktifan yang tinggi dibentuk oleh reaksi Fenton. Aksi radikal bebas dengan rangsangan tinggi meningkatkan konsentrasi kalsium sitosol yang menyebabkan destruksi cepat sel beta (Watkins *et al*, 1963). Mekanisme lain juga menyebutkan aloksan bekerja melalui kerusakan pada permeabilitas membran sel. Aloksan menginduksi pengeluaran ion kalsium dari mitokondria yang mengakibatkan proses oksidasi sel terganggu. Keluarnya ion kalsium dari mitokondria mengakibatkan homeostasis yang merupakan awal dari matinya sel. Hal ini yang menyebabkan produksi insulin pada sel  $\beta$  pancreas terganggu (Lenzen, 2007). Kemampuan aloksan untuk dapat menimbulkan diabetes juga tergantung pada jalur penginduksian, dosis senyawa, hewan percobaan dan status gizinya (Szkudelski, 2001).

Tabel 1 menunjukkan hasil pengukuran kadar glukosa darah pada lima kelompok perlakuan. Dari hasil penelitian yang didapat, tiap kelompok perlakuan sudah mengalami diabetes pada hari ke-3 ditunjukkan dengan

kenaikan kadar glukosa darah yaitu  $>200$  mg/dL, namun terdapat perbedaan tingkat hiperglikemia dari masing-masing kelompok

perlakuan. Hal ini dapat disebabkan karena respon metabolisme yang berbeda pada masing-masing hewan uji. Kadar gula darah normal pada tikus antara 50-135 mg/dL (Johnson-Delaney, 1996). Hasil pengukuran *baseline* dan post aloksan pada kelompok hewan uji secara lengkap dapat dilihat pada tabel 1.

Setelah tikus mengalami diabetes pada hari ke-3 selanjutnya diberi perlakuan ekstrak etanol kulit batang Sala dengan tiga dosis berbeda secara peroral. Pada penelitian ini kontrol negatif yang digunakan adalah CMC-Na 0,5%. Sedangkan yang digunakan sebagai kontrol positif adalah glibenklamid. Pemberian glibenklamid yang merupakan antidiabetik oral golongan sulfonilurea pada kelompok kontrol positif (II) bertujuan untuk melihat pengaruh glibenklamid dalam menurunkan kadar gula darah tikus putih dibandingkan dengan ekstrak etanol kulit batang Sala. Selama pengobatan jangka pendek, glibenklamid dapat meningkatkan sekresi insulin dari sel  $\beta$  pankreas, sedangkan pada pengobatan jangka panjang efek utamanya adalah meningkatkan efek insulin terhadap jaringan perifer dan penurunan pengeluaran glukosa dari hati (Guyton dan Hall, 1997).

**Tabel 1. Data kadar glukosa Darah (mg/dL) setelah pemberian aloksan dosis 150 mg/kgBB dan ekstrak etanol kulit batang Sala dosis 125 mg/kgBB, 250 mg/kgBB, dan 500 mg/kgBB**

Kelompok	Kadar Glukosa Darah Hari ke:		
	(Hari ke-0) Baseline (mg/dL)	(Hari ke-3) Post aloksan (mg/dL)	(Hari ke-11) Post perlakuan (mg/dL)
I (x±SD)	(102,20±14,11)	(233,20±27,67)	(225,40±11,74)
II (x±SD)	(107,20±26,38)	(218,00±18,69)	(82,80±14,46)
III (x±SD)	(95,80±18,34)	(242,20±18,53)	(121,80±33,24)
IV (x±SD)	(111,60±16,20)	(225,20±16,28)	(107,00±14,87)
V (x±SD)	(98,40±23,30)	(230,80±10,47)	(94,60±17,08)

Keterangan :

Kelompok I : Kontrol negatif CMC Na 0,5%; Kelompok II : Kontrol positif glibenklamid dosis 0,9 mg/kgBB

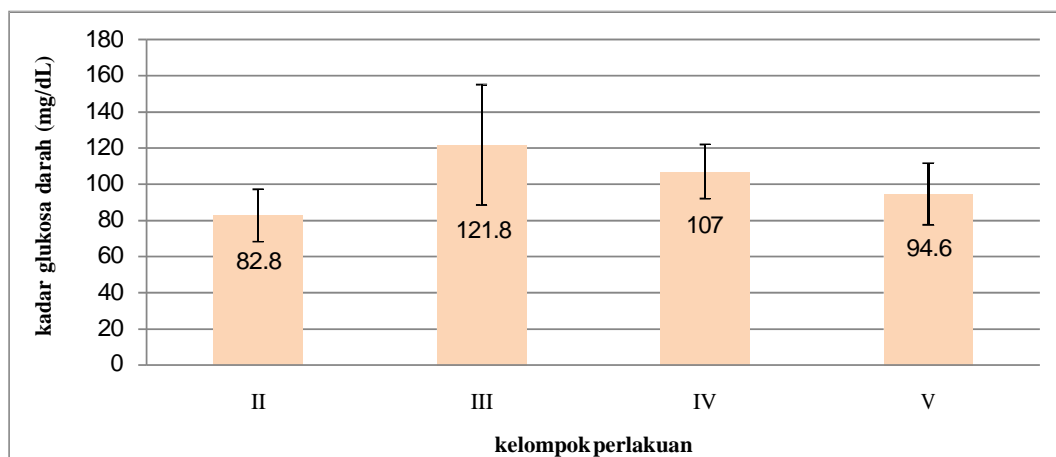
Kelompok III : Ekstrak etanol kulit batang sala dosis 125 mg/kgBB Kelompok IV : Ekstrak etanol kulit batang sala

dosis 250 mg/kgBB Kelompok V : Ekstrak etanol kulit batang sala dosis 500 mg/kgBB

Berdasarkan hasil pengukuran kadar glukosa darah setiap kelompok pada hari ke- 11 seperti yang disajikan pada tabel 1 diketahui bahwa kelompok kontrol negatif (I) yang diberi CMC-Na kadar glukosanya tidak mengalami penurunan yaitu 225,40±11,74 mg/dL. Sedangkan pada kelompok kontrol positif (II) terjadi penurunan yang bermakna dibandingkan dengan kadar glukosa pada hari ke-3 yaitu sebesar 82,80±14,46 mg/dL. Hal ini membuktikan pemberian glibenklamid dapat merangsang sekresi insulin pada sel beta pankreas yang telah rusak oleh aloksan. Kelompok (III) yang diberi perlakuan ekstrak etanol kulit batang Sala dosis 125 mg/kgBB juga menunjukkan adanya penurunan kadar glukosa darah sebesar 121,80±33,24 mg/dL dimana kadar sebelum pemberian ekstrak sebesar

242,20±18,53 mg/dL. Hal yang sama juga terjadi pada kelompok perlakuan (IV) dan (V) yang diberi dosis 250 mg/kgbb dan 500 mg/kgBB selama 11 hari. Pada perlakuan (IV) rerata penurunan glukosa darahnya sebesar 107,00±14,87 mg/dL. Sedangkan pada perlakuan (V) kadar glukosa darah turun menjadi 94,60±17,08 mg/dL.

Gambar 2 menunjukkan profil rerata penurunan kadar glukosa darah pada empat kelompok perlakuan. Berdasarkan hasil pengukuran kadar glukosa darah tikus jantan pada tiga seri dosis ekstrak etanol kulit batang Sala yang diinduksi aloksan dapat disimpulkan bahwa semakin besar dosis ekstrak yang diberikan maka efek penurunannya akan semakin besar.



**Gambar 2. Grafik rerata penurunan kadar glukosa darah (mg/dL) hari ke-11 post perlakuan pada kelompok kontrol positif (II), kelompok ekstrak etanol kulit batang Sala dosis 125 mg/kgBB (III), kelompok dosis 250 mg/kgBB (IV), dan kelompok dosis 500 mg/kgBB (V).**

Berdasarkan hasil uji statistik antara dosis ekstrak 125 mg/kgBB (III), 250 mg/kgBB (IV), dan 500 mg/kgBB (V) dengan kontrol negatif (I) diperoleh hasil berbeda bermakna ( $P < 0,05$ ), artinya penurunan kadar glukosa darah pada tiga seri dosis ekstrak etanol kulit batang Sala memberikan efek yang lebih besar dibandingkan dengan pemberian CMC-Na pada tikus. Sedangkan jika dibandingkan dengan kontrol positif (II) diperoleh hasil berbeda tidak bermakna ( $P > 0,05$ ), artinya efek penurunan glukosa darah pada tiga seri dosis ekstrak tersebut tidak berbeda secara nyata dengan glibenklamid. Hal ini juga dapat diartikan bahwa dosis 125 mg/kgBB, 250 mg/kgBB dan 500 mg/kgBB ekstrak etanol kulit batang Sala memiliki efek yang sebanding dengan glibenklamid dosis 0,9 mg/kgBB terhadap penurunan kadar glukosa darah pada tikus jantan galur wistar yang telah diinduksi Kulit batang Sala (*Cynometra ramiflora* L.) mengandung beberapa metabolit sekunder di dalamnya, diantaranya flavonoid, tanin, terpenoid dan saponin (Khan, 2006; Afjalus *et al.*, 2013; Sari, 2013). Efek penurunan kadar glukosa darah diduga melalui perbaikan sel-sel  $\beta$  pankreas oleh komponen ekstrak etanol kulit batang sala. Senyawa utama yang diduga sebagai agen antidiabetes adalah saponin dan tanin. Aktivitas saponin sebagai penurunan glukosa darah dengan menstimulasi pelepasan insulin pada sel  $\beta$  pankreas (Bhushan, 2010). Mekanisme ini diduga sebagai penurun glukosa darah pada tikus yang telah diinduksi aloksan dosis 150 mg/kgBB (Sujono dan Munawaroh, 2009). Sedangkan tanin ikut berperan dalam menurunkan glukosa darah diduga melalui penangkapan radikal bebas.

Kandungan tanin terkondensasi berpengaruh terhadap aktivitas antioksidan karena tanin merupakan salah satu antioksidan alami dalam tumbuhan (Malangngi *et al.*, 2012). Adanya antioksidan dapat menangkap radikal bebas dan mengurangi stres oksidatif pada penderita diabetes mellitus dengan memperbaiki fungsi mitokondria dalam sel pankreas sehingga memperbaiki produksi insulin (Widowati, 2008).

#### 4. KESIMPULAN

Dari hasil penelitian yang telah dilakukan dapat disimpulkan bahwa ekstrak etanol kulit batang Sala dosis 125 mg/kgBB, 250 mg/kgBB dan 500 mg/kgBB dapat menurunkan kadar glukosa darah pada tikus jantan galur wistar yang diinduksi aloksan 150 mg/kgBB dan memiliki efek yang sebanding dengan glibenklamid dosis 0,9 mg/kgBB.

#### Saran

1. Perlu dilakukan penelitian tentang kandungan senyawa aktif yang berperan sebagai agen antihiperqlikemik pada kulit batang Sala (*Cynometra ramiflora* L.).
2. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut bagaimana profil farmakokinetik kulit batang Sala (*Cynometra ramiflora* L.) terhadap penurunan glukosa darah.

#### 4. REFERENSI

- Afjalus, S.M., Malik, S., Emrul, H., Sanjana, S., & Farjana, Y., 2013, Evaluation of Neuropharmacological, Antibacterial, and Antinociceptive Activity of Methanolic Extract of the Bark of *Cinometra ramiflora* Linn (Leguminosae), *Int. J. res. Ayurveda Pharm.*, Vol. 4 (2): 311-319.
- Bunyapraphatsara, N., Jutiviboonsuk, A., Sornlek, P., Therathanathorn, W.,



- Aksornkaew, S., Fong, Hari. H.S., *et al.*, 2003, Pharmacological studies of plants in the mangrove, *Thai Journal of Phytopharmacy*, Vol. 10 (2): 1-12.
- Bhushan, M.S., Rao, C.V., Ojha, S.K., Vijayakumar, M., & Verma, A., 2010, An Analytical Review of Plants for Antidiabetic Activity with Their Phytoconstituen & Mechanism of Action, *International Journal of Pharmaceutical Sciences of Research*, Vol. 1 (1): 29-46.
- Corwin, E.J., 2000, *Handbook of Pathophysiology*, 2 nd ed., New York, Lippincott.
- Diasys Diagnostic System Gmbh, 2009, *Glucose GOD FS*, Germany, Diasys Diagnostic System Gmbh.
- Johnson-Delaney, C., 1996, *Exotic Animal Companion Medicine Handbook for Veterinarians*, Zoological Education Network.
- Khan, M.A., 2006. Phytochemical and pharmacological screening of Shingra (*Cynometra ramiflora* Linn., Family: Leguminosae) bark based on its traditional uses. Department of Pharmacy Southern University, 1-4.
- Lenzen, S., 2007, The mechanisms of alloxan-and streptozotocin-induced diabetes, In: *Diabetologia*, Vol. 51(2): 120-138.
- Malangngi, L.P., Sangi, M.S., & Paendong, J. E., 2012, Penentuan Kandungan Tanin dan Uji Aktivitas Antioksidan Ekstrak Biji Buah Alpukat (*Persea americana* Mill.), *Jurnal Mipa Unsrat Online*, Vol. 1 (1): 5-10.
- Monica, F., 2006, Pengaruh pemberian air seduhan Serbuk biji alpukat (*persea Americana* mill.) Terhadap Kadar glukosa darah tikus wistar Yang diberi beban glukosa, *Karya Tulis Ilmiah*, Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro.
- Mycek, M.J., Harvey, R.A. & Champe, C.C., 2001, *Insulin dan Obat-obat Hipoglikemik Oral*, Edisi 2, diterjemahkan oleh Azwar Agoes, Jakarta, Widya Medika.
- Nugroho, A.E., 2006, Hewan Percobaan Diabetes Mellitus : Patologi dan Mekanisme Aksi Diabetogenik, *Biodiversitas*, Vol.7 (4): 1-9.
- Sari, D.P., 2013, Aktivitas Antibakteri Ekstrak Etanol Kulit Batang Tumbuhan Sala terhadap *S. aureus*, *E.coli* dan *Klebsiella p.*, *Skripsi*, Fakultas farmasi, Universitas Muhammadiyah Surakarta.
- Sujono, T.A., & Munawaroh, R., 2009, Antaraksi Quercetin dengan Tolbutamid: Kajian Terhadap Perubahan Kadar Glukosa Darah pada Tikus Jantan yang Diinduksi Aloksan, *Jurnal Penelitian Sains & Teknologi*, Vol.10 (2): 121-129.
- Szkudelski, T., 2001, The Mechanism of Alloxan and Streptozotocin Action in  $\beta$  Cells of the Rats Pancreas, *Phystol. Res.* 50.
- Tajudin, T.S.A., Mat, N., Siti-Aishah, A.B., Yusran, A.M., Alwi, A., & Ali, A.M., 2012, Cytotoxicity, Antiproliferative Effects, and Apoptosis Inductions of Methanolic Extract of *Cynometra cauliflora* L. Whole Fruit on Human Promyelocytic Leukemia HL-60 Cells, Evidence. *Based Complementary and Alternative Medicine*, Vol. 2012: 1-6.
- Tiwari, P., Rahuja, N., Kumar, R., Lakshmi, V., Srivastava, M.N., Agarwal, S.C., *et al.*, 2008, Search for Antihyperglycemic activity in few marine flora and fauna, *Indian Journal of Science and Technology*, Vol. 1 (5): 187-212. (Oct. 2008), <http://www.indjst.org>.
- Walde, S.S., Dohle, C., Schott-Ohly, P., & Gleichmann, H., 2002, Molecular target structures in alloxan-induced diabetes in mice, *Life Sciences*, Vol. 71 (14): 1681- 1694.
- Watkins, D., Cooperstein, S.J., & Lazarow, A., 1963, Effect of Alloxan on

- Permeability of Pancreatic Islet Tissue In Vitro, *American Journal of Physiology*, Vol. 207 (2): 436-440.
- Widowati, W., 2008, Potensi Antioksidan sebagai Antidiabetes, *Jkm*, Vol. 7 (2): 1-11.
- Diasys Diagnostic System Gmbh, 2009, *Glucose GOD FS*, Germany, Diasys Diagnostic System Gmbh.
- Johnson-Delaney, C., 1996, *Exotic Animal Companion Medicine Handbook for Veterinarians*, Zoological Education Network.
- Khan, M.A., 2006. Phytochemical and pharmacological screening of Shingra (*Cynometra ramiflora* Linn., Family: Leguminosae) bark based on its traditional uses. Department of Pharmacy Southern University, 1-4.
- Lenzen, S., 2007, The mechanisms of alloxan-and streptozotocin-induced diabetes, In: *Diabetologia*, Vol. 51(2): 120-138.
- Malangngi, L.P., Sangi, M.S., & Paendong, J. E., 2012, Penentuan Kandungan Tanin dan Uji Aktivitas Antioksidan Ekstrak Biji Buah Alpukat (*Persea americana* Mill.), *Jurnal Mipa Unsrat Online*, Vol. 1 (1): 5-10.
- Monica, F., 2006, Pengaruh pemberian air seduhan Serbuk biji alpukat (*persea Americana* mill.) Terhadap Kadar glukosa darah tikus wistar Yang diberi beban glukosa, *Karya Tulis Ilmiah*, Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro.
- Mycek, M.J., Harvey, R.A. & Champe, C.C., 2001, *Insulin dan Obat-obat Hipoglikemik Oral, Edisi 2*, diterjemahkan oleh Azwar Agoes, Jakarta, Widya Medika.
- Nugroho, A.E., 2006, Hewan Percobaan Diabetes Mellitus : Patologi dan Mekanisme Aksi Diabetogenik, *Biodiversitas*, Vol.7(4): 1-9.
- Sari, D.P., 2013, Aktivitas Antibakteri Ekstrak Etanol Kulit Batang Tumbuhan Sala terhadap *S. aureus*, *E.coli* dan *Klebsiella p.*, Skripsi, Fakultas farmasi, Universitas Muhammadiyah Surakarta.
- Sujono, T.A., & Munawaroh, R., 2009, Antaraksi Quercetin dengan Tolbutamid: Kajian Terhadap Perubahan Kadar Glukosa Darah pada Tikus Jantan yang Diinduksi Aloksan, *Jurnal Penelitian Sains & Teknologi*, Vol.10(2): 121-129.
- Szkudelski, T., 2001, The Mechanism of Alloxan and Streptozotocin Action in  $\beta$  Cells of the Rats Pancreas, *Phystol. Res.* 50.
- Tajudin, T.S.A., Mat, N., Siti-Aishah, A.B., Yusran, A.M., Alwi, A., & Ali, A.M., 2012, Cytotoxicity, Antiproliferative Effects, and Apoptosis Inductions of Methanolic Extract of *Cynometra cauliflora* L. Whole Fruit on Human Promyelocytic Leukemia HL-60 Cells, Evidence. *Based Complementary and Alternative Medicine*, Vol. 2012: 1-6.
- Tiwari, P., Rahuja, N., Kumar, R., Lakshmi, V., Srivastava, M.N., Agarwal, S.C., et al., 2008, Search for Antihyperglycemic activity in few marine flora and fauna, *Indian Journal of Science and Technology*, Vol. 1 (5): 187-212. (Oct. 2008), <http://www.indjst.org>.
- Walde, S.S., Dohle, C., Schott-Ohly, P., & Gleichmann, H., 2002, Molecular target structures in alloxan-induced diabetes in mice, *Life Sciences*, Vol. 71 (14): 1681-1694
- Watkins, D., Cooperstein, S.J., & Lazarow, A., 1963, Effect of Alloxan on Permeability of Pancreatic Islet Tissue In Vitro, *American Journal of Physiology*, Vol. 207 (2): 436-440.
- Widowati, W., 2008, Potensi Antioksidan sebagai Antidiabetes, *Jkm*, Vol. 7 (2): 1-11