

AKTIVITAS ANTIDIABETES EKSTRAK ETANOL DAUN PAKOKA MERAH *Syzygium sp* PADA TIKUS PUTIH *Rattus norvegicus* YANG DIINDUKSI ALOKSAN

Sonia Irniati Rorong^{1*}, Joke L. Tombuku², Olvie S. Datu¹, Ferdy A. Karauwan²

¹Program Studi Farmasi, Fakultas MIPA, Universitas Kristen Indonesia Tomohon

²Program Studi Biologi, Fakultas MIPA, Universitas Kristen Indonesia Tomohon

*Penulis Korespondensi; soniarorong@gmail.com

Diterima : 25 Juli 2020; Disetujui: 25 Oktober 2020

ABSTRAK

Penelitian ini bertujuan mengetahui aktivitas daun Pakoba Merah sebagai antidiabetes dan untuk mengetahui dosis efektif daun Pakoba Merah yang menunjukkan efek antidiabetes terhadap tikus putih (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi aloksan.

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental (percobaan) di laboratorium. Sebanyak 12 ekor tikus dibagi dalam 4 kelompok dimana setiap kelompok sebanyak 3 ekor tikus. Kelompok I yaitu sebagai kontrol negatif pemberian aloksan 90 mg/kg BB, kelompok II sebagai kontrol positif pemberian aloksan 90 mg/kg BB dan diikuti dengan glibenklamid 0,45 mg/kg BB, kelompok III pemberian aloksan 90 mg/kg BB dan diikuti dengan ekstrak etanol daun Pakoba Merah 150 mg/kg BB, kelompok IV pemberian aloksan 90 mg/kg BB dan diikuti dengan ekstrak etanol daun Pakoba Merah 300 mg/kg BB.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa pemberian ekstrak etanol daun Pakoba Merah dapat menurunkan kadar glukosa darah. Dosis 150 mg/kg BB memiliki persentase penurunan kadar glukosa darah pada hari ke 7 dan hari ke 14 masing-masing sebesar 68,10% dan 69,6%. Dosis 300 mg/kg BB memiliki persentase penurunan kadar glukosa darah pada hari ke 7 dan hari ke 14 masing-masing sebesar 30% dan 46,5%. Dosis 150 mg/kg BB lebih efektif sebagai antidiabetes dibandingkan dengan dosis 300 mg/kg BB. Pemberian ekstrak etanol daun Pakoba Merah juga dapat memperbaiki kerusakan sel-sel β -pankreas pada tikus putih yang diinduksi aloksan.

Kata Kunci : antidiabetes, *Syzygium sp*, *Rattus norvegicus*

ABSTRACT

The purpose of this study was to determine the activity of Pakoba Merah leaves as an antidiabetic and to determine the effective dose of Pakoba Merah leaves which showed an antidiabetic effect on alloxan-induced white mice (*Rattus norvegicus*).

This research is an experimental research (experiment) in the laboratory. A total of 12 rats were divided into 4 groups where each group consisted of 3 rats. Group I was a negative control giving alloxan 90 mg / kg BW, group II as a positive control giving alloxan 90 mg / kg BW and followed by glibenclamide 0.45 mg / kg BW, group III giving alloxan 90 mg / kg BW and followed by The ethanol extract of Pakoba Merah leaves 150 mg / kg BW, group IV was given alloxan 90 mg / kg BW and followed by the ethanol extract of Pakoba Merah leaves 300 mg / kg BW.

The results showed that administration of the ethanol extract of Pakoba Merah leaves could reduce blood glucose levels. The dose of 150 mg / kg BW had a percentage reduction in blood glucose levels on day 7 and day 14 of 68.10% and 69.6%, respectively. Doses of 300 mg / kg BW had a percentage reduction in blood glucose levels on day 7 and day 14 of 30% and 46.5%, respectively. A dose of 150 mg / kg BW is more effective as an antidiabetic than a dose of 300 mg / kg BW. The administration of the ethanol extract of Pakoba Merah leaves can also repair the damage to β -pancreatic cells in alloxan-induced white rats.

Keywords : antidiabetes, *Syzygium sp*, *Rattus norvegicus*

PENDAHULUAN

Diabetes mellitus merupakan penyakit gangguan metabolik akibat ketiadaan insulin atau kekurangan insulin secara relatif maupun absolut. Bila hal ini tidak diobati dengan segera maka akan mengakibatkan dampak yang serius bagi si penderita; antara lain terjadi komplikasi metabolik akut maupun komplikasi vaskuler jangka panjang, baik mikroangiopati maupun makroangiopati. Komplikasi ini berhubungan dengan jantung, pembuluh darah, mata, ginjal dan sistem saraf [1]. Data *World Health Organization* (WHO) tahun 2011 menunjukkan bahwa di seluruh dunia terdapat sekitar 180 juta orang penderita diabetes dan jumlah ini diperkirakan akan meningkat lebih dari dua kali lipat pada tahun 2030 [2]. Penanggulangan diabetes dengan penggunaan obat hanya merupakan pelengkap dari diet, obat hanya perlu diberikan bila pengaturan diet secara maksimal tidak berkhasiat mengendalikan kadar gula darah (obat antidiabetes secara oral mungkin berguna untuk penderita alergi terhadap insulin atau yang tidak menggunakan suntikan insulin). Sementara penggunaannya harus dipahami betul agar ada kesesuaian dosis dengan indikasinya, tanpa menimbulkan hipoglikemia. Pemanfaatan obat antidiabetes secara oral umumnya memberikan efek samping yang tidak diinginkan, oleh karena itu sekarang ini orang semakin banyak mengembangkan pengobatan alternatif dengan menggunakan tumbuhan obat. Pengobatan dengan menggunakan herbal relatif aman, efek sampingnya kecil, juga mudah didapat [3]. Secara tradisional banyak tumbuhan yang berkhasiat menurunkan kadar gula darah, tetapi penggunaan tumbuhan obat tersebut kadang-kadang hanya berdasarkan pengalaman atau secara empiris saja dan belum didukung oleh adanya penelitian untuk uji klinis dan farmakologinya.

Salah satu tanaman yang banyak digunakan dalam pengobatan adalah tanaman dari Genus *Syzygium*. Spesies-spesies dalam genus ini banyak digunakan sebagai anti inflamasi, penahan rasa sakit serta anti jamur [4]. Beberapa laporan juga menyetujui bahwa kelompok *Syzygium* dapat digunakan untuk menyembuhkan kencing

manis (diabetes mellitus), diare, sakit maag dan mabuk akibat alkohol [3]. Tanaman Pakoba Merah merupakan salah satu spesies dari Genus *Syzygium*. Tanaman ini merupakan tanaman endemik di Sulawesi Utara, sementara kulit batangnya terbukti dapat mengobati penyakit batu ginjal [5].

Hewan percobaan yang digunakan dalam penelitian ini adalah tikus putih (*Rattus norvegicus*). Tikus putih telah digunakan secara luas untuk tujuan penelitian, karena hewan ini telah diketahui sifat-sifatnya dengan sempurna, mudah dipelihara, merupakan hewan yang relatif sehat dan cocok untuk berbagai macam penelitian [6].

METODE PENELITIAN

Tempat dan Waktu Penelitian

Penelitian ini dilakukan di Laboratorium Kimia Jurusan Kimia dan Laboratorium Histologi Jurusan Biologi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Negeri Manado dari bulan Januari 2016 sampai April 2016.

Alat, Bahan dan Hewan Uji

Alat yang digunakan meliputi : gelas kimia, gelas ukur, tabung reaksi, batang pengaduk, pipet, mikropipet, blender, kertas saring, *rotary evaporator* (Buchi), timbangan analitik, alat injeksi, sonde oral, siring 1 mL dan 2 mL, mortar, alu, glukometer (Roche), seperangkat alat bedah, shaker inkubator (Biosan), bak pewarna, mikrotom, kaca objek, oven dan mikroskop elektron.

Daun Pakoba Merah, aloksan monohidrat (Merck), glibenklamid (PT. Indofarma), etanol, aquades, NaCl fisiologis, eter, larutan bouin, xylol, paraffin, larutan Hematoksin dan Eosin.

Hewan Uji yang digunakan adalah tikus putih (*Rattus norvegicus*) dengan kisaran bobot 150-300 g sebanyak 12 ekor. Tikus-tikus dipelihara dalam kandang plastik berukuran 25×40×15 cm dengan penutup kawat secara individual. Pemberian pakan dan air minum dilakukan secara *ad libitum*. Sebelum perlakuan, tikus-tikus diaklimatisasi selama 1-2 minggu.

Jenis Penelitian dan Metode Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental (percobaan) di laboratorium. Sebanyak 12 ekor tikus dibagi dalam 4 perlakuan di mana setiap perlakuan sebanyak 3 ekor sebagai berikut :

Kelompok I : pemberian aloksan 90 mg/kg BB (Kontrol Negatif)

Kelompok II : pemberian aloksan 90 mg/kg BB kemudian diikuti dengan Glibenklamid 0,45 mg/kg BB (Kontrol Positif)

Kelompok III : pemberian aloksan 90 mg/kg BB kemudian diikuti dengan ekstrak etanol daun Pakoba Merah 150 mg/kg BB

Kelompok IV: pemberian aloksan 90 mg/kg BB kemudian diikuti dengan ekstrak etanol daun Pakoba Merah 300 mg/kg BB

Parameter yang diamati : Kadar Glukosa darah dan histopatologi pankreas.

Prosedur / Pelaksanaan Penelitian**Pembuatan Ekstrak**

Daun Pakoba Merah diperoleh dari Desa Laikit Kecamatan Dimembe Kabupaten Minahasa Utara Propinsi Sulawesi Utara. Sebanyak 1 Kg daun Pakoba Merah segar dibersihkan dari kotoran, di potong-potong dan dicuci dengan air mengalir sampai bersih kemudian dikeringkan pada suhu kamar dengan menggunakan kipas angin tanpa sinar matahari untuk mendapatkan bobot kering. Sebanyak 207,2 gram simplisia yang diperoleh dihaluskan menggunakan blender kemudian diukur kadar air. Perhitungan kadar air simplisia menggunakan rumus berikut:

$$\% \text{ Kadar Air} = \frac{\text{Berat kering}}{\text{Berat segar}} \times 100\%$$

Presentase kadar air yang diperoleh adalah 20,7 %. Simplisia diekstraksi menggunakan metode maserasi dengan pelarut etanol 70% selama 24 jam, kemudian disaring. Maserasi dilakukan sebanyak 7 kali, pelarut etanol 70 % yang digunakan adalah 1 liter untuk 1 kali maserasi. Sehingga filtrat yang diperoleh dari

hasil maserasi adalah sebanyak 6 liter. Filtrat kemudian dievaporasi dengan menggunakan *rotary evaporator* pada suhu 40°C hingga diperoleh ekstrak kental sebanyak 27,3 gram. Maserasi adalah proses pengekstrakan simplisia yang sederhana dilakukan dengan cara merendam serbuk simplisia dalam pelarut selama beberapa hari pada temperatur ruangan (kamar). Tujuan menggunakan metode maserasi pada tahap ekstraksi ini agar mencegah rusaknya senyawa aktif yang tidak tahan panas. Pelarut etanol merupakan salah satu pelarut yang memenuhi syarat kefarmasian atau kelompok spesifikasi *pharmaceutical grade* [7].

Perlakuan Hewan Uji

Tikus-tikus yang telah diaklimatisasi kemudian ditimbang bobot badannya dan diberi penyuntikan aloksan monohidrat. Pemberian aloksan dilakukan dengan sedikit modifikasi yaitu dengan dosis 90 mg/kg BB yang dilarutkan dalam 0.2 ml NaCl fisiologis dan diinduksikan secara intraperitoneal.[8] Pemeriksaan gula darah dilakukan dengan menggunakan glukometer Accu-Chek (Roche) 3 hari setelah penyuntikan aloksan. Tikus-tikus yang memiliki kadar glukosa darah lebih dari 147 mg/dL dimasukkan dalam percobaan selanjutnya selama 14 hari. Kelompok II diberi perlakuan dengan glibenklamid sebanyak 0,45 mg/kg BB, kelompok III dan IV diberi perlakuan masing-masing ekstrak etanol dosis 150 mg/kg BB dan 300 mg/kg BB secara oral.

Pengamatan Glukosa Darah

Tiga hari setelah penyuntikan dilakukan pemeriksaan kadar glukosa darah, terhitung hari ke-0 atau sebelum pemberian ekstrak. Pengamatan kemudian dilakukan pada hari ke-7 dan hari ke-14. Pengambilan darah dilakukan melalui ekor dengan cara membersihkan ujung ekor dengan menggunakan alkohol 70%. Selanjutnya darah diambil secara intravena melalui ujung ekor tikus. Kadar glukosa darah diukur dengan alat glukometer menggunakan stik gula darah. Layar monitor akan hidup ketika dimasukkan stik gula darah dan akan muncul tanda siap untuk diteteskan darah, caranya dengan menyentuh ujung strip ke tetesan darah maka

darah akan masuk ke dalam area uji. Ketika darah sudah terisi, pengukuran diperoleh selama 5 detik [9].

Perhitungan Persentase Penurunan Kadar Glukosa Darah

Persentase Penurunan dihitung dengan rumus sebagai berikut:

$$\text{Persentase penurunan kadar glukosa darah} = \frac{G_o - G_t}{G_o} \times 100 \%$$

Keterangan :

G_o : gula darah puasa sebelum diberikan sediaan uji

G_t : gula darah setelah diberikan sediaan uji

Histopatologi Pankreas

Abdomen dibuka pada akhir percobaan, pankreas dari tikus putih diangkat, dibersihkan dari jaringan sekitarnya kemudian difiksasi dengan larutan Bouin. Selanjutnya dilakukan tahapan pembuatan preparat histologi, diantaranya : sampling, fiksasi, dehidrasi, clearing, prafinasi, pemotongan, deparafinasi, rehidrasi, pewarnaan, dan mounting [10].

Analisis Data

Analisis data secara deskriptif dengan melihat persentase penurunan kadar glukosa darah dan histopatologi pankreas.

Uji Antidiabetes Daun Pakoba Merah (*Syzygium sp*)

Pengukuran kadar glukosa dilakukan 3 hari setelah penyuntikan aloksan dimana tikus-tikus yang menunjukkan kadar glukosa lebih dari 147 mg/dL yang digunakan dalam percobaan [8]. Aloksan merupakan salah satu zat diabetogenik yang bersifat toksik, terutama terhadap sel beta pankreas, dan apabila diberikan kepada hewan uji seperti tikus maka akan menyebabkan hewan uji menjadi diabetes [9].

Pengukuran glukosa darah dilakukan pada hari ke-3 setelah induksi aloksan. Segera setelah pengukuran glukosa darah, tikus-tikus yang menunjukkan gejala hiperglikemia diberi perlakuan dengan glibenklamid (kontrol positif) dan ekstrak etanol daun Pakoba Merah masing-masing dengan dosis 150 mg/kg BB dan 300 mg/kg BB. Glibenklamid merupakan obat hipoglikemik oral golongan sulfonilurea yang memiliki efek terapeutik menurunkan kadar glukosa darah sehingga dipilih sebagai senyawa pembanding dalam penelitian [10]. Dosis efektif glibenklamid pada manusia adalah 5 mg/kg BB, dosis ini kemudian dikonversi ke dosis untuk hewan uji yaitu tikus putih. Perhitungan nilai konversi dapat dilihat pada Lampiran 4. Pengukuran glukosa darah tikus dilanjutkan pada hari ke-7 dan hari ke-14. Rata-rata hasil pengukuran kadar glukosa darah disajikan pada Tabel 1.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Tabel 1. Rata-rata kadar glukosa darah aktivitas antidiabetes ekstrak etanol daun pakoba merah (*Syzygium sp*) pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi aloksan

RATA-RATA KADAR GLUKOSA DARAH	HARI KE-0 (mg/dL)	HARI KE-7 (mg/dL)	HARI KE-14 (mg/dL)
Kontrol Negatif	406,3	426,3	473,3
Kontrol Positif (Glibenklamid)	439	189,3	124
Ekstrak daun Pakoba Merah 150 mg/kg BB	293	94	89
Ekstrak daun Pakoba Merah 300 mg/kg BB	282	198	151

Rata-rata hasil pengukuran kadar glukosa darah menunjukkan bahwa terdapat penurunan kadar glukosa darah pada tikus-tikus yang diberi perlakuan glibenklamid dan ekstrak etanol daun Pakoba Merah pada hari ke-7 sampai hari ke-14. Rata-rata kadar glukosa darah dari ekstrak etanol daun Pakoba Merah hari ke-0 lebih rendah dibandingkan dengan kontrol negatif dan kontrol positif. Selain itu, kelompok dosis 150 mg/kg BB dan diikuti dengan kelompok dosis 300 mg/kg BB menunjukkan efek yang hampir sama dengan kontrol positif. Namun kelompok dosis 150 mg/kg BB menunjukkan penurunan yang lebih baik dibandingkan dengan kelompok dosis 300 mg/kg BB.

Hasil percobaan awal (hari ke 0 atau 3 hari setelah penyuntikan aloksan) menunjukkan adanya perbedaan kadar glukosa darah tikus sangat bervariasi. Penelitian sebelumnya tentang profil glukosa darah tikus yang diinduksi aloksan melaporkan bahwa salah satu faktor adanya variasi yang sangat besar adalah karena daya tahan

individu tikus yang berbeda terhadap aloksan sehingga menyebabkan kondisi awal keadaan diabetes tidak seragam [11]. Pada kontrol negatif (aloksan) terlihat terjadi kenaikan kadar glukosa darah mulai hari ke-7 sampai hari ke-14. Hal ini diakibatkan induksi aloksan yang merupakan zat yang diabetogenik. Pemberian glibenklamid menunjukkan efek hipoglikemia yang baik mulai hari ke-7 sampai hari ke-14, dapat dilihat terjadi penurunan yang signifikan. Data hasil selisih perbedaan penurunan kadar glukosa darah sebelum pemberian sediaan uji dibandingkan dengan hari ke-7 dan hari ke-14 tiap kelompok perlakuan digunakan dalam perhitungan presentase penurunan kadar glukosa darah tikus. Hasil perhitungan presentase penurunan kadar glukosa darah tikus disajikan pada Tabel 2.

Tabel 2. Persentase Penurunan Kadar Glukosa Darah

PERLAKUAN	PENURUNAN KADAR GLUKOSA DARAH	
	Hari ke-7	Hari ke-14
Kontrol Positif (Glibenklamid)	56,9 %	71,8 %
Ekstrak daun Pakoba Merah 150 mg/kg BB	68,10 %	69,6 %
Ekstrak daun Pakoba Merah 300 mg/kg BB	30%	46,5 %

Persentase penurunan kadar glukosa darah dihitung untuk melihat seberapa baik efek hipoglikemia dari kelompok perlakuan pada hari ke-7 dan hari ke-14 jika dibandingkan dengan hari ke-0. Hasil perhitungan persentase menunjukkan efek hipoglikemia yang baik pada kontrol positif dan ekstrak etanol daun Pakoba Merah. Pada hari ke-7 persentase penurunan kadar glukosa darah dari ekstrak etanol daun Pakoba Merah dosis 150 mg/kg BB sebesar 68,10 % sedangkan dosis 300 mg/kg BB hanya 30 % dan kontrol positif 56,9 %. Pada hari ke-14 persentase penurunan yang paling

baik terlihat pada kontrol positif yaitu sebesar 71,8 %. Hasil perhitungan persentase diatas terlihat bahwa kontrol positif glibenklamid paling efektif menurunkan kadar glukosa darah pada tikus karena pada hari ke-7 telah menunjukkan penurunan lebih dari 50 % dan hari ke-14 mencapai 71,8 %. Namun pada dosis 150 mg/kg BB juga telah menunjukkan persentase penurunan lebih dari 50 % pada hari ke-7 walaupun tidak sebesar kontrol positif pada hari ke-14.

Data-data analisis hasil penelitian diatas menunjukkan bahwa ekstrak etanol daun Pakoba

Merah dosis 150 mg/kg BB memiliki aktivitas antidiabetes yang lebih maksimal dibandingkan dengan dosis 300 mg/kg BB. Penurunan kadar glukosa darah pada dosis tersebut pun yang lebih mendekati kontrol positif glibenklamid sebagai pembanding. Penelitian terdahulu tentang efektivitas antidiabetes tumbuhan *Syzygium cumini* memperlihatkan bahwa pada dosis 50 mg/kg BB lebih efektif dibandingkan dengan dosis 100 mg/kg BB dan 200 mg/kg BB, artinya pada dosis yang lebih rendah efek antidiabetes tumbuhan *Syzygium cumini* lebih baik [12]. Penelitian efektivitas antidiabetes ekstrak etanol daun binahong melaporkan bahwa zat uji dalam bentuk ekstrak, kemungkinan mengandung senyawa aktif yang memiliki efek antagonis yang dalam dosis lebih tinggi terjadi penurunan efek antidiabetes karena efek antagonisnya naik [13]. Hal seperti ini dapat saja terjadi, mengingat belum pernah dilakukan penelitian tentang uji toksisitas ekstrak etanol daun Pakoba Merah. Kondisi fisiologis setiap individu yang berbeda menjadi salah satu faktor mengapa dosis obat sangat menentukan efek terapi dari obat tersebut. Kondisi ini pun dipengaruhi oleh kadar glukosa darah sebelum pemberian sediaan uji, yang dapat dilihat pada Lampiran 1. Maka dari itu perlu dilakukan uji toksisitas pada daun Pakoba Merah agar dapat diketahui pada dosis berapa ekstrak etanol daun Pakoba Merah bersifat toksik.

Adanya kemampuan menurunkan kadar glukosa darah yang terdapat dalam daun Pakoba Merah kemungkinan disebabkan karena adanya zat aktif flavonoid. Genus *Syzygium* mengandung flavonoid, alkaloid, tanin dan terpenoid [3]. Genus *Syzygium* mengandung senyawa flavonoid yang dilaporkan memiliki aktivitas antioksidan [14]. Flavonoid diyakini mampu melindungi tubuh

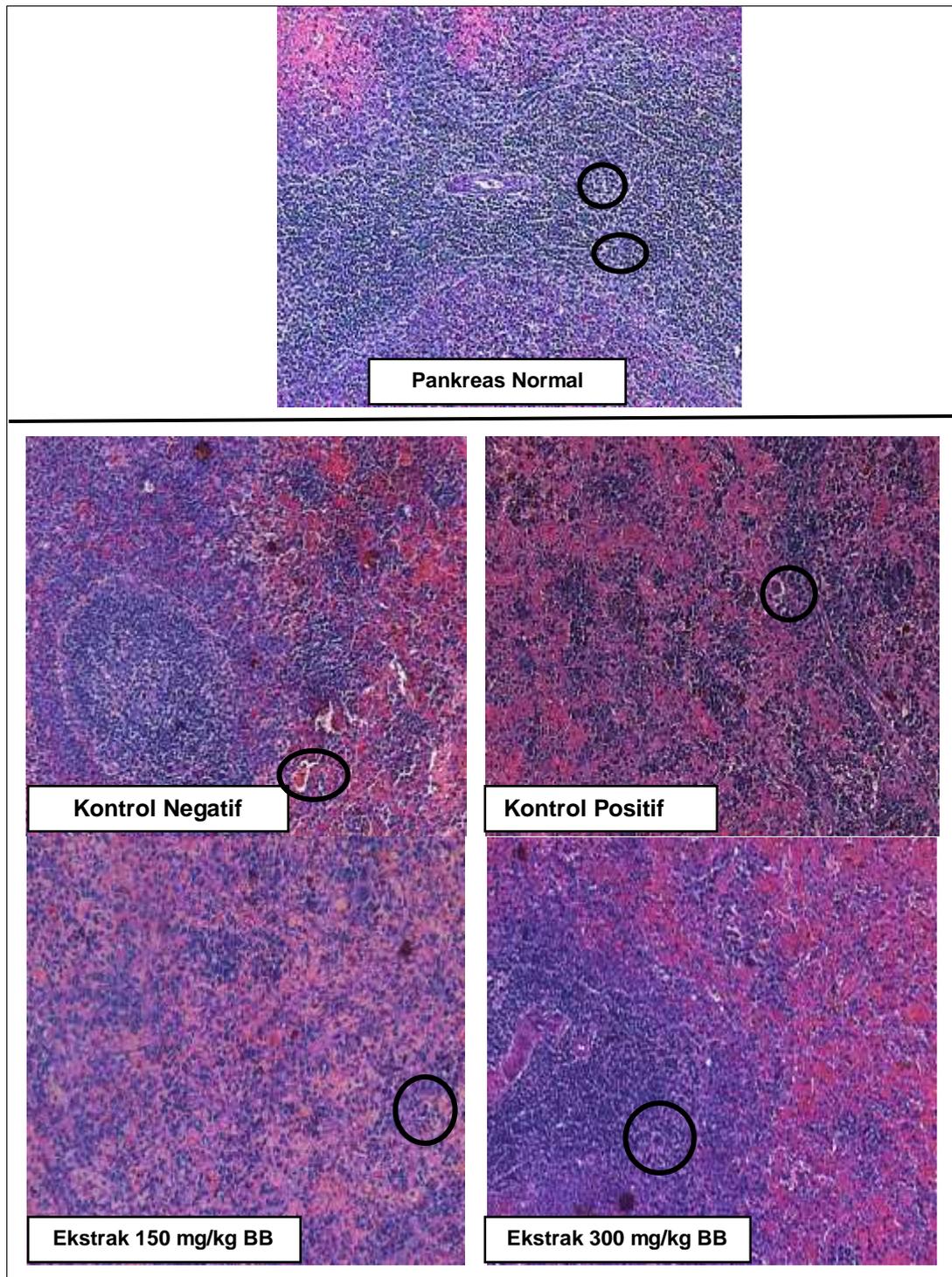
terhadap kerusakan yang disebabkan spesies oksigen reaktif, sehingga mampu menghambat terjadinya penyakit degeneratif seperti diabetes mellitus. Dalam penyembuhannya flavonoid diduga berperan secara signifikan meningkatkan aktivitas enzim antioksidan dan mampu meregenerasi sel-sel β -pankreas yang rusak sehingga defisiensi insulin dapat diatasi. Flavonoid yang terkandung di dalam tumbuhan juga dapat memperbaiki sensitifitas reseptor insulin. Sehingga adanya flavonoid memberikan efek yang menguntungkan pada keadaan diabetes mellitus [15].

Histopatologi Pankreas

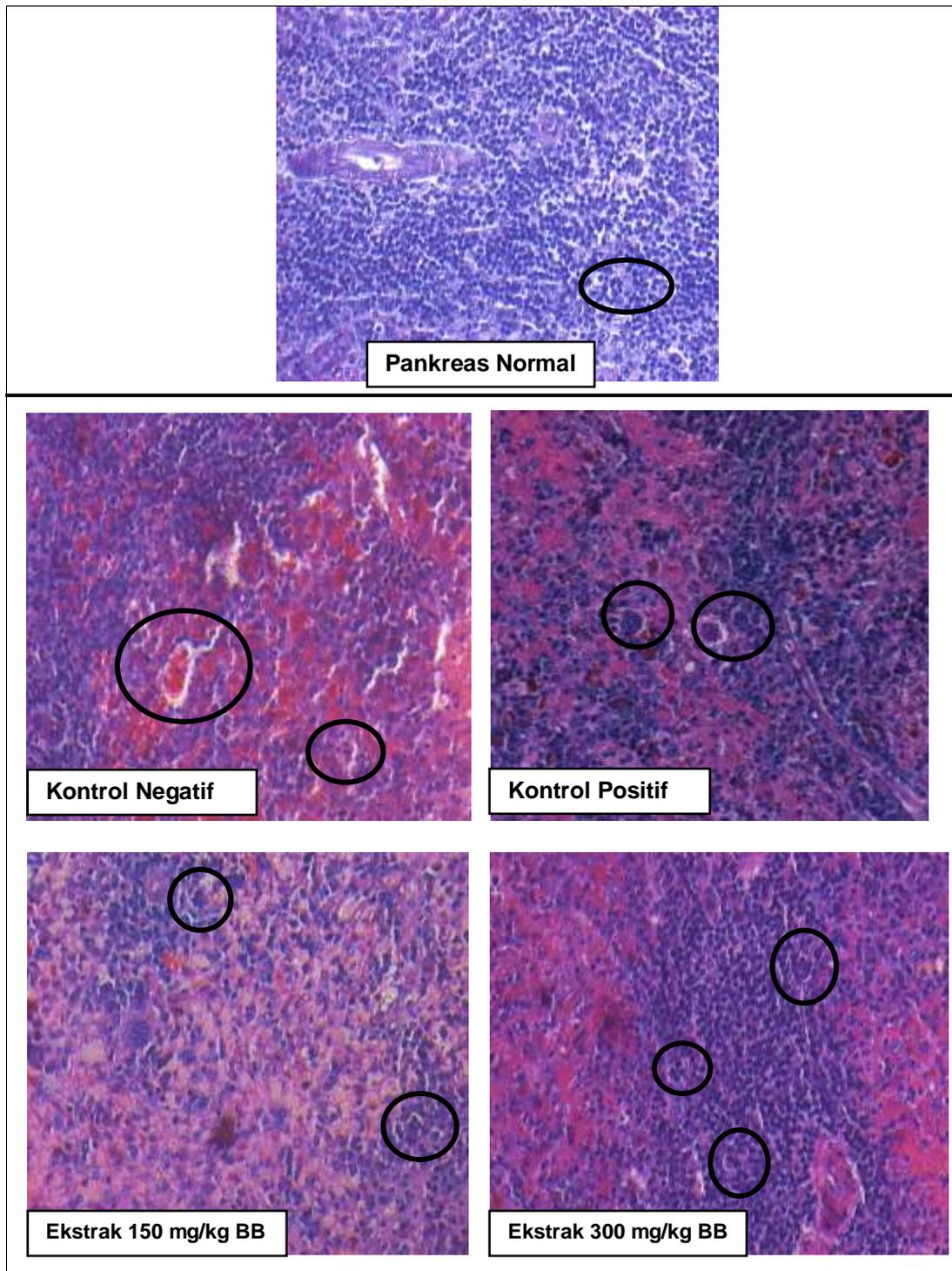
Hasil penelitian histopatologi aktivitas antidiabetes ekstrak etanol daun Pakoba Merah (*Syzygium sp*) pada tikus putih dengan pewarnaan Hematoksilin - Eosin (HE) disajikan pada Gambar 1 dan 2.

Gambaran histopatologi pankreas tikus yang diinduksi aloksan 90 mg/kg BB menunjukkan adanya kerusakan pada pulau langerhans yang ditandai dengan sel-sel yang menyusut dan selaput yang melebar. Gambaran histopatologi pankreas tikus yang diberikan perlakuan glibenklamid menunjukkan mulai adanya perbaikan sel-sel pada pulau Langerhans.

Gambaran histopatologi pankreas tikus yang diberikan perlakuan ekstrak etanol daun Pakoba Merah dengan dosis 150 mg/kg BB dan 300 mg/kg BB tampak adanya perbaikan terlihat pada struktur dan morfologi dari pulau Langerhans. Gambaran pulau Langerhans kedua kelompok pemberian mengalami perbaikan dari kerusakan ditandai dengan sel-sel yang kembali merapat.



Gambar 1. Gambaran histopatologi tikus perbesaran mikroskop 200x



Gambar 2. Gambaran histopatologi tikus perbesaran mikroskop 400x

KESIMPULAN

Dari hasil penelitian menunjukkan bahwa ekstrak etanol daun Pakoba Merah dengan dosis 150 mg/kg BB dan 300 mg/kg BB memiliki aktivitas antidiabetes dengan persen penurunan 69,6 % dan 46,5 %. Ekstrak etanol daun Pakoba Merah dosis 150 mg/kg BB

memiliki aktivitas antidiabetes lebih baik dibandingkan dengan dosis 300 mg/kg BB. Pemberian ekstrak etanol daun Pakoba merah dapat memperbaiki kerusakan pankreas pada tikus putih.

DAFTAR PUSTAKA

- [1] Katsilambros, N, Diakoumpoulou, I. Loannidis, S. Liatis, K. Makrilakis, N. Tentouloris, P. Tsapages. 2006. *Diabetes In Clinical Practice*. John Wiley and Sons, Ltd. Hal -14
- [2] World Health Organization (WHO). 2011. *Diabetes*. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/en>. Diakses: 19 Mei 2016.
- [3] Studiawan, H., Santosa, M.H., 2005. *Uji Aktivitas Penurunan Kadar Glukosa Darah Ekstrak Daun (Eugenia polyantha) pada Mencit yang Diinduksi Aloksan*. Fakultas Farmasi Universitas Airlangga, Surabaya.
- [4] Meray, J., 2013. *Senyawa Berpotensi Antioksidan dari Buah Pakoba Putih (Syzygium sp)*. Skripsi. Universitas Negeri Manado. Tondano
- [5] Walean, M., 2015. *DNA Barcode dan Uji Efektivitas Antilithiasis Ekstrak Etanol Kulit Batang Pakoba (Syzygium sp) pada Tikus Putih (Rattus norvegicus)*. Tesis. Program Pascasarjana Universitas Negeri Manado. Universitas Negeri Manado.
- [6] Malole, M.B.M., Pramono, C.S.U., 1989. *Pengantar Hewan-Hewan Percobaan di Laboratorium*. Pusat Antara Universitas Bioteknologi IPB. Bogor
- [7] Direktorat Jendral POM, 2000. *Parameter Standar Umum Ekstrak Tumbuhan Obat*. Departemen Kesehatan RI.
- [8] Syed, M.A., Vrushabendra, B.M., Gopkumar, R.D., Chandrashekar, V.M., 2005. *Anti-Diabetic Activity of Terminalia catappa L. Leaf Extracts in Alloxan-induced Diabetic Rats*. Iranian Journal Of Pharmacology & Therapeutics 4:36-39.
- [9] Otari, A., 2013. *Uji Efek Antihiperqlikemia Ekstrak n-heksan dari Lumut Hati (Mastighora dicladus) dengan Metode Induksi Aloksan*. Skripsi. Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Islam Negeri Syarif Hidayatullah. Jakarta.
- [10] Humason, G.L., 1967. *Animal Tissue Technique*. W.H. Freeman and Company., San Fransisco.
- [9] Prameswari, O.M., Widjanarko, S.B., 2014. *Uji Efek Air Daun Pandan Wangi terhadap Penurunan Kadar Glukosa Darah dan Histopatologi Tikus Diabetes Mellitus*. FTP Universitas Brawijaya. Jurnal Pangan dan Agroindustri Vol.2 No.2 p.16-27, April 2014. Malang.
- [10] Tanu, I., 2007. *Farmakologi dan Terapi*. Falkultas Kedokteran UI. Hal 481-494. Jakarta.
- [11] Suarsana, I.N., Priosoeyanto, B.P., Bintang, M., Wresoiyanti, T., 2010. *Profil Glukosa Darah dan Ultrastruktur Sel Beta Pankreas Tikus Yang Diinduksi Senyawa Aloksan*. Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Udayana., Bali.
- [12] Ambarsari, A., 2013. *Uji Efek Ekstrak Etanol 70 % Kulit Batang Jamblang (Syzygium cumini) Terhadap Penurunan Kadar Glukosa Darah Tikus Putih (Rattus norvegicus) Yang Diinduksi Aloksan*. Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Surakarta.
- [13] Sukandar, E.Y., Qowiyyah, A., Larasari, L., 2011. *Effect Of Methanol Extract Hearhleaf Madeiravine (Anredera cordifolia (Ten) Steenis) Leaves On Blood Sugar In Diabetes Mellitus Model Mice*. ITB. Bandung.
- [14] Aloanis, A. 2010. *Senyawa Berpotensi Antioksidan Dari Daun Pakoba Merah (Syzygium sp)*. Skripsi Fakultas Matematika dan Ilmu

Pengetahuan Alam. Universitas
Negeri Manado.

- [15] Marianne., Yuandani., Rosnani.,
2011. *Antidiabetic Activity From
Ethanol Extract Of Kluwih's Leaf
(Artocarpus camansi)*. Jurnal Natural.