

ACTIVITIES TEST OF "JAMU GENDONG KUNYIT ASAM" (*Curcuma domestica* Val.; *Tamarindus indica* L.) AS AN ANTIDIABETIC IN STREPTOZOTOCIN-INDUCED RATS

UJI AKTIVITAS JAMU GENDONG KUNYIT ASAM (*Curcuma domestica* Val.; *Tamarindus indica* L.) SEBAGAI ANTIDIABETES PADA TIKUS YANG DIINDUKSI STREPTOZOTOCIN

Mohamad Andrie*, Wintari Taurina and Rizqa Ayunda

Department of Pharmacy, Faculty of Medicine Universitas Tanjungpura, Pontianak, Indonesia

ABSTRACT

Diabetes mellitus is a metabolic disorder characterized by hyperglycemia. "Jamu gendong kunyit asam" (Curcuma domestica Val.; Tamarindus indica L.) is a traditional medicine that has antioxidant activity which can contribute to diabetic because of the phenolic content. This aim of this study is to determine the effect of "jamu gendong kunyit asam" on lowering blood glucose levels and repairing damage of the islet cells. 25 male wistar rats (Rattus norvegicus) were divided into five groups. Group I as a normal group without any treatment, group II, III, IV and V were induced with streptozotocin (7mg/ 200gBB) then treated with CMC 1%, glibenclamide (0.27mg / 200gBB), "jamu gendong kunyit asam" 1.90mL/ 200gBB and 3.80mL/ 200gBB. The treatment was done for 28 days. Glucometer was used to measure the glucose blood level on day 4, 8, 12, 16, 20, 24 and 28. The damages on the islet cells were examined under the microscope on the histology sample of pancreas prepared with Hematoxyllin eosin stain. Datas were analyzed statistically with One Way Anova test, T-Test, and the Kruskal-Wallis test using SPSS 17.0 for Windows. Results showed there is a significant difference ($p > 0.05$) in blood glucose levels and damage to the islets of Langerhans of the pancreas between the glibenclamide group and treatment of "jamu gendong kunyit asam". From the research it can be concluded that the "jamu gendong kunyit asam" have antidiabetic activity which is showed by a decrease in blood glucose levels and an improvement of pancreatic islets of Langerhans in streptozotocin-induced diabetic rats with an effective dose of 1.90mL/ 200gBB.

Keywords: Diabetes, streptozotocin, "jamu gendong kunyit asam", blood glucose, pancreatic histology

ABSTRAK

Diabetes mellitus merupakan suatu kondisi gangguan metabolisme yang ditandai dengan hiperglikemia. Jamu gendong kunyit asam merupakan obat tradisional yang memiliki aktivitas antioksidan yang berkontribusi pada diabetes karena mengandung senyawa fenolik. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh jamu gendong kunyit asam terhadap kadar glukosa darah dan perbaikan kerusakan pulau Langerhans pankreas. Sebanyak 25 tikus (Rattus norvegicus) wistar jantan dibagi kedalam lima kelompok. Kelompok I adalah kelompok normal tanpa diberi perlakuan, kelompok II, III, IV dan V adalah kelompok yang diinduksi dengan streptozotocin (7mg/ 200gBB) kemudian diberikan perlakuan masing-masing CMC 1%, glibenklamid (0,27 mg/ 200gBB), jamu gendong kunyit asam dengan dosis 1,90mL/ 200gBB dan 3,80mL/ 200gBB. Perlakuan dilakukan selama 28 hari. Pengukuran kadar glukosa darah dilakukan pada hari ke 4, 8, 12, 16, 20, 24 dan 28 dengan metode enzimatik menggunakan glukometer. Perhitungan persen kerusakan pulau Langerhans dilakukan dengan membuat preparat pankreas menggunakan pengecatan dengan Hematoksilin Eosin (HE). Pengamatan preparat dilakukan dengan mikroskop cahaya. Data yang diperoleh dianalisis secara statistik dengan uji One Way Anova, uji T-Test, dan uji Kruskal Wallis menggunakan SPSS 17.0 for Windows. Hasil uji statistik kadar glukosa darah dan kerusakan pulau Langerhans pankreas antara kelompok glibenklamid dan perlakuan jamu gendong kunyit asam menunjukkan perbedaan yang signifikan dengan nilai $p > 0,05$. Dari hasil penelitian dapat disimpulkan bahwa jamu gendong kunyit asam memiliki aktivitas antidiabetes yang ditandai dengan terjadinya penurunan kadar glukosa darah dan terjadi perbaikan pulau Langerhans pankreas pada tikus diabetes yang diinduksi streptozotocin dengan dosis efektif sebesar 1,90mL/ 200gBB.

Kata kunci: Diabetes, streptozotocin, jamu gendong kunyit asam, glukosa darah, histologi pankreas

Corresponding author : Mohamad Andrie
E-mail: mohamadandrie@yahoo.com

PENDAHULUAN

Diabetes mellitus merupakan suatu kondisi gangguan metabolisme yang ditandai dengan hiperglikemia dan abnormalitas metabolisme karbohidrat, lemak dan protein yang disebabkan oleh penurunan sekresi insulin, penurunan sensitivitas insulin atau keduanya (Dipiro, 2005).

Pengobatan diabetes melitus yang digunakan dalam dunia kedokteran meliputi pemberian insulin dan pemberian antidiabetik oral seperti golongan sulfonilurea dan biguanid (Tjokroprawiro, 1996). Namun penggunaan obat-obat tersebut dalam jangka waktu yang lama dapat menyebabkan kerusakan organ-organ penting seperti pankreas, ginjal dan hati. Pengobatan dengan menggunakan tanaman obat tradisional merupakan pilihan pengobatan alternatif yang dapat digunakan, salah satunya yaitu jamu. Jamu adalah sebutan orang Jawa terhadap obat hasil ramuan tumbuh-tumbuhan asli dari alam yang tidak menggunakan bahan kimia sebagai aditif (Sutarno, 2000).

Jamu gendong kunyit asam dapat dijadikan pilihan pengobatan alternatif yang dapat digunakan dalam pengobatan diabetes mellitus. Jamu yang berasal dari sari kunyit dan sari asam ini mempunyai aktivitas antioksidan karena mengandung senyawa fenolik (Yusup, 2001). Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan oleh El-Masry pada tahun 2012 menunjukkan bahwa ekstrak kurkumin dari kunyit memiliki efek antioksidan yang dapat meningkatkan efek pertahanan antioksidan seluler. Hal ini memberikan kontribusi untuk perlindungan terhadap kerusakan oksidatif pada diabetes. Sari asam mengandung asam askorbat yang juga memiliki aktivitas antioksidan yang bertindak sebagai pelindung terhadap peroksidasi lipid dan terbukti memberikan perlindungan yang memadai terhadap kerusakan oksidatif pada diabetes. Oleh sebab itu, maka jamu gendong kunyit asam dapat digunakan dalam terapi diabetes mellitus (Bhutkar *et al.*, 2011).

Berdasarkan hal tersebut diatas, maka perlu dilakukan penelitian pengujian aktivitas jamu gendong kunyit asam (*Curcuma domestica* Val.; *Tamarindus indica* L.) sebagai antidiabetes pada tikus yang diinduksi *Streptozotocin* (STZ) melalui pemantauan kadar glukosa darah dan persen kerusakan pulau Langerhans pankreas.

METODOLOGI

Pembuatan Jamu Gendong Kunyit Asam

Akuades dididihkan kemudian didinginkan pada suhu kamar. Buah asam jawa direndam dengan air yang telah matang sebanyak dan rimpang kunyit yang telah bersih ditumbuk hingga

halus, kemudian dicampurkan dengan rendaman asam jawa yang telah dibuat sebelumnya. Campuran tersebut selanjutnya ditambahkan air yang telah matang, diaduk hingga homogen, didiamkan selama 15 menit dan kemudian diperas menggunakan kain penyaring untuk diambil sarinya. Sari yang telah diperoleh siap digunakan untuk penelitian selanjutnya (Endang, 2000).

Skrining Fitokimia

Skrining fitokimia dilakukan terhadap sampel rimpang kunyit dan buah asam jawa tunggal serta jamu gendong kunyit asam yang merupakan kombinasi keduanya. Skrining fitokimia dilakukan terhadap senyawa alkaloid, saponin, flavonoid, fenolik, triterpenoid/ steroid dan asam askorbat.

Perlakuan Hewan Uji

Dua puluh lima tikus (*Rattus norvegicus*) wistar jantan dibagi ke dalam lima kelompok secara acak. Kelompok I adalah kelompok normal tanpa diberi perlakuan hanya diberikan CMC 1% satu kali sehari, kelompok II, III, IV dan V adalah kelompok kontrol *streptozotocin*, kelompok kontrol glibenklamid, kelompok dosis 1 (1,90 ml/ 200gBB) dan kelompok dosis II (3,80 ml/ 200gBB) yang diinduksi *streptozotocin* (7 mg/ 200gBB) dan diberikan perlakuan masing-masing CMC 1% satu kali sehari, glibenklamid (0,27 mg/ 200gBB) satukali sehari, jamu gendong kunyit asam dengan dosis 1,90 dan 3,80 ml/ 200gBB dua kali sehari pada pagi dan sore hari. Masing-masing kelompok diberi pakan dan minum yang sama setiap harinya selama 28 hari.

Streptozotocin diberikan sekali secara intraperitoneal pada masing-masing hewan coba. Kemudian 3 hari setelah diinduksi kadar glukosa darah hewan uji diukur.

Pengukuran Kadar Glukosa Darah

Kadar glukosa darah tikus percobaan ditentukan dengan metode enzimatik menggunakan alat *Blood glucose Test Meter GlucoDr™* model AGM-2100 (diproduksi oleh Allmedicus Co Ltd., Korea. Kadar glukosa darah diukur pada hari ke- 0, 4, 8, 12, 16, 20, 24, dan 28 (Suarsana *et al.*, 2010). Pasca penghentian perlakuan dilakukan pengukuran kadar glukosa darah pada hari ke-32 dan 36.

Perhitungan Persen Luas Area Kerusakan Pulau Langerhans Pankreas

Dua ekor hewan uji dari masing-masing kelompok dieuthanasia menggunakan kloroform pada hari ke-29, kemudian dibedah dan diambil organ pankreasnya dan dilakukan pemeriksaan

Tabel I. Hasil Skrining Fitokimia

Pemeriksaan	Hasil		
	Kunyit	Asam	Jamu Gendong Kunyit Asam
Alkaloid	+	+	+
Saponin	-	+	+
Flavonoid	+	-	+
Fenolik	+	+	+
Triterpenoid/ Steroid	+	-	+
Asam Askorbat	-	+	+

Keterangan: (+) positif : terdeteksi; (-) negatif : tidak terdeteksi

terhadap gambaran pulau Langerhans pankreas dengan pewarnaan *Hematoksilin* dan *Eosin*. Hasil akhir diamati dibawah mikroskop cahaya dengan perbesaran 400x. Untuk mengetahui persen luas area kerusakan dilakukan melalui pengamatan menggunakan aplikasi *imagej* dan penghitungan dengan rumus:

$$\% \text{ Kerusakan} = \frac{\text{Luas area kerusakasn (vakuolasi + kongesti)}}{\text{Luas area pulau Langer Hans}} \times 100\%$$

Analisis Data

Analisis statistik dilakukan dengan menggunakan program komputer *Statistical Program Service Solution* (SPSS) versi 17 *trial*. Uji statistik dilakukan pada derajat kepercayaan 95%.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Pembuatan Jamu Gendong Kunyit Asam

Metode ekstraksi yang digunakan dalam pembuatan jamu gendong kunyit asam adalah maserasi dengan menggunakan pelarut air. Jamu gendong kunyit asam yang diperoleh memiliki bentuk cair, warna kuning kecoklatan, bau khas dan rasa sepat asam.

Skrining Fitokimia

Berdasarkan hasil pemeriksaan skrining fitokimia yang dilakukan terhadap ketiga sampel, diperoleh hasil bahwa rimpang kunyit mengandung alkaloid, flavonoid, fenolik, dan triterpenoid. Hasil skrining asam jawa diperoleh bahwa buah asam jawa mengandung alkaloid, saponin, fenolik dan asam askorbat. Sedangkan skrining jamu gendong kunyit asam diperoleh hasil bahwa jamu gendong kunyit asam mengandung alkaloid, saponin, flavonoid, fenolik, triterpenoid dan asam askorbat.

Keberhasilan Pembuatan Model Diabetes

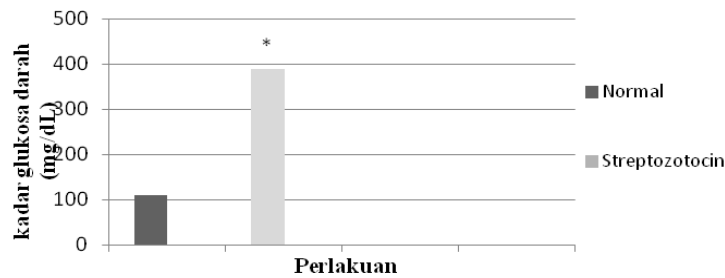
Hasil pemberian *streptozotocin* dengan dosis tunggal sebesar 7 mg/ 200gBB secara intraperitoneal pada tikus menunjukkan bahwa induksi *streptozotocin* mampu membuat hewan uji menjadi diabetes yang ditandai dengan peningkatan kadar glukosa darah >250 mg/dl dan berdasarkan analisis menggunakan *Independent Sample T-test* menunjukkan bahwa kadar glukosa darah kelompok II memiliki perbedaan yang bermakna dengan kelompok I yang ditandai dengan nilai sig. sebesar 0,000 ($p < 0,05$).

Kadar Glukosa Darah

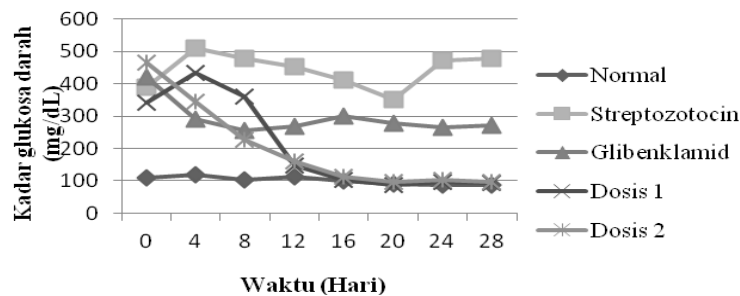
Berdasarkan uji yang dilakukan diperoleh nilai sig. pada hari ke-0 hingga hari ke-28 $< 0,05$ yang menunjukkan bahwa data rata-rata kadar glukosa darah adalah tidak identik atau rata-rata kadar glukosa darah pada kelima kelompok mempunyai perbedaan yang bermakna.

Pada kelompok II terlihat bahwa kadar glukosa darah pada hari ke-28 dibanding dengan hari ke-0 mengalami peningkatan. Pada kelompok III, IV dan V berdasarkan uji *paired sample t-test* menunjukkan terjadinya penurunan kadar glukosa darah yang bermakna pada hari ke-28 ($p < 0,05$). Hal tersebut menunjukkan bahwa ketiga perlakuan tersebut memiliki aktivitas antidiabetes yang ditandai dengan terjadinya penurunan kadar glukosa darah setelah diberikan perlakuan.

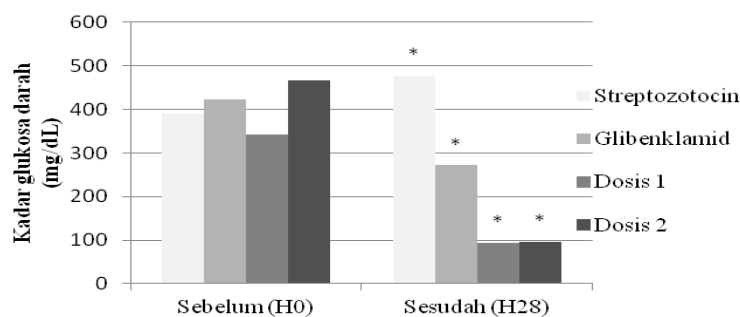
Data hasil kadar glukosa darah yang diperoleh selanjutnya dihitung persen daya penurunan kadar glukosanya atau persen daya hipoglikemik untuk kelompok III, IV dan V untuk mengetahui kemampuan glibenklamid dan jamu gendong kunyit asam dalam menurunkan kadar glukosa darah.



Gambar 1. Grafik Rata-rata Kadar Glukosa Darah Kelompok Normal dan Kelompok *Streptozotocin*. Keterangan:*(Terdapat perbedaan yang bermakna terhadap kelompok normal)



Gambar 2. Grafik Kadar Glukosa Darah Rata-rata Semua Perlakuan



Gambar 3. Histogram Kadar Glukosa Darah Rata-rata Sebelum dan Sesudah Perlakuan. Keterangan: *(terdapat perbedaan yang bermakna)

Hasil analisis menunjukkan bahwa persen daya penurunan kadar glukosa darah antara kelompok IV dan V tidak berbeda bermakna ($p>0,05$), namun antara kelompok IV dan V terhadap kelompok III menunjukkan terdapat perbedaan yang bermakna ($p<0,05$).

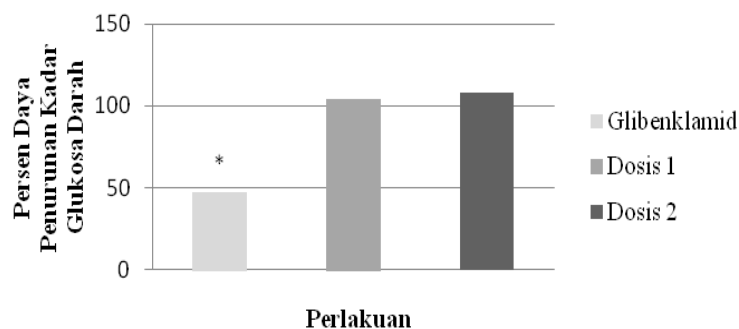
Pasca penghentian pemberian jamu gendong kunyit asam dan glibenklamid, 3 ekor hewan uji pada kelompok III dan IV yang tidak dibedah tetap dibiarkan hidup dan diberi pakan dan minum standar hingga hari ke-36 untuk melihat apakah terdapat perbedaan kadar glukosa darah pada saat diberikan perlakuan dan setelah tidak diberikan perlakuan.

Berdasarkan grafik yang terlihat diketahui bahwa kadar glukosa darah pada kelompok III pada hari ke- 32 dan 36 mengalami peningkatan

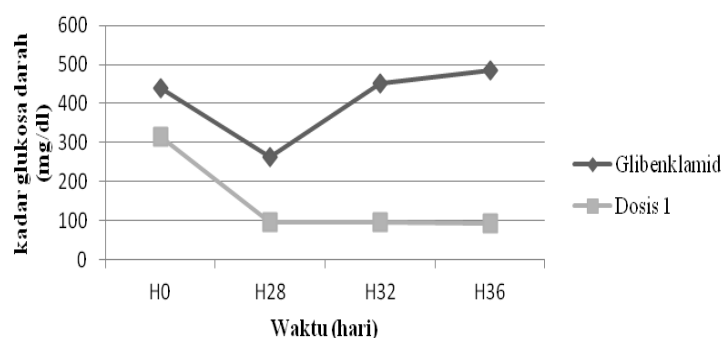
sedangkan pada kelompok IV kadar glukosa darah tetap konstan dan tetap berada dalam keadaan normal. Hal ini menunjukkan bahwa jamu gendong kunyit asam dapat mempertahankan kadar glukosa darah tikus walaupun sudah tidak diberikan perlakuan.

Hasil Pengujian Histopatologi Pankreas

Tujuan dari pengamatan histopatologi pankreas adalah untuk mengetahui secara lebih rinci mengenai pengaruh jamu gendong kunyit asam terhadap pemulihan fungsi pankreas akibat induksi *streptozotocin*. Pengamatan histopatologi pulau Langerhans dilakukan dengan mengamati bentuk keteraturan pulau langerhans dan perhitungan persen vakuolisasi dan kongesti yang terjadi.



Gambar 4. Histogram Persen Daya Penurunan Kadar Glukosa Darah. Keterangan: *(terdapat perbedaan yang bermakna)



Gambar 5. Grafik Kadar Glukosa Darah Pasca Penghentian Perlakuan Kelompok III dan IV

Data persen kerusakan pulau Langerhans diperoleh dari hasil kuantifikasi luas area yang mengalami kerusakan yang berupa kongesti dan vakuoliasi yang dibandingkan terhadap luas area pulau Langerhans secara keseluruhan.

Kelompok I (K1) memiliki persen kerusakan rata-rata sebesar 1,776%. Pada kelompok II (K2) diperoleh persen kerusakan rata-rata sebesar 15,896%. Hal ini membuktikan bahwa pemberian *streptozotocin* dapat merusak DNA sel-sel pulau pankreas terutama sel beta karena persen kerusakan lebih besar dari kelompok I (Szkudelski, 2001). Pada kelompok III (K3) persen kerusakan rata-rata sebesar 12,286%. Hal ini disebabkan karena mekanisme kerja glibenklamid yang hanya merangsang sekresi insulin tanpa melalui stimulasi sel-sel beta pankreas sehingga tidak terjadi perubahan morfologi yang secara berarti (Murray *et al.*, 1999). Kelompok IV (K4) dan kelompok V (K5) memiliki persen kerusakan masing-masing 4,898% dan 4,675% menunjukkan nilai yg lebih baik dibanding kelompok II dan III.

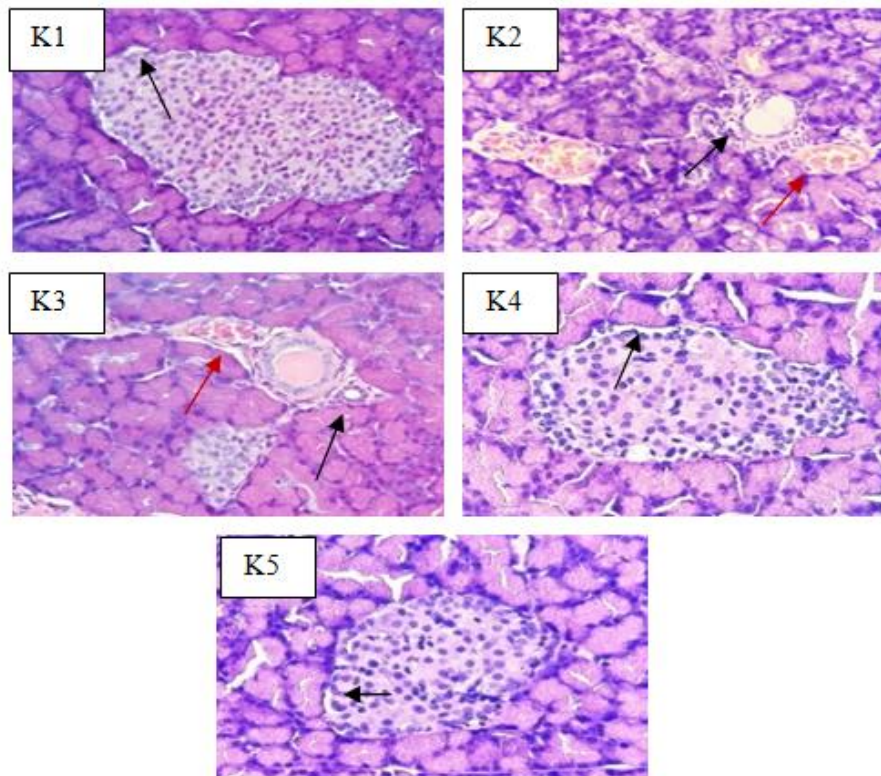
Hasil perhitungan persentase kerusakan pulau Langerhans pankreas ditunjukkan pada gambar 7.

Berdasarkan uji uji *Man-Whitney* diperoleh bahwa antara kelompok II dan III serta antara kelompok IV dan V tidak memiliki perbedaan yang bermakna yang ditandai dengan nilai sig > 0,05.

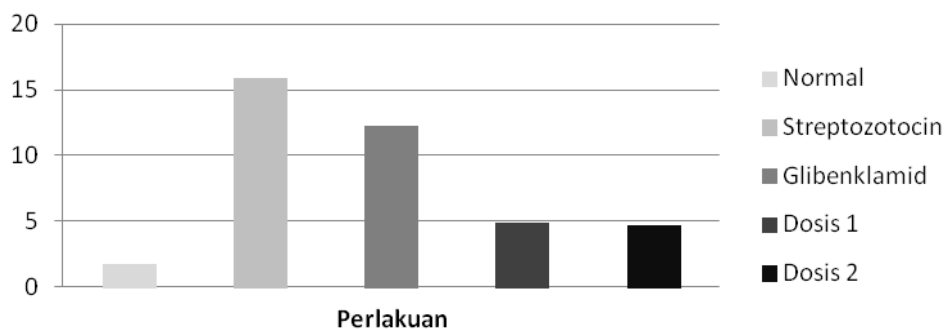
Aktivitas Antidiabetes Jamu Gendong Kunyit Asam

Pengujian aktivitas antidiabetes jamu gendong kunyit asam dilakukan dengan metode induksi agen diabetogenik yaitu *streptozotocin*. *Streptozotocin* dapat merusak DNA sel-sel pulau pankreas terutama sel beta. Menurut Szkudelski pada tahun 2001 *streptozotocin* merupakan nitrosourea yang bersifat spesifik pada sel beta pankreas. *Streptozotocin* sebagai sumber NO mampu meningkatkan spesies oksigen reaktif (ROS). Radikal NO dalam bentuk bebas bersifat sangat toksik terhadap sel beta pankreas sehingga *streptozotocin* dapat merusak dan mengoksidasi sel beta pankreas.

Pengukuran kadar glukosa darah pada penelitian ini dilakukan dengan metode enzimatik menggunakan glukometer. Prinsip kerja dari alat ini adalah menggunakan enzim glukosa oksidase dan didasarkan pada teknologi biosensor yang spesifik untuk pengukuran glukosa. Reaksi kimia



Gambar 6. Gambaran Histopatologi Pulau Langerhans Pankreas Tikus Perbesaran 400x. Keterangan: Kelompok 1 (K1), Kelompok 2 (K2), Kelompok 3 (K3), Kelompok 4 (K4), Kelompok 5 (K5) —>: Vakuolisasi, —>: kongesti



Gambar 7. Rata-rata Persen Kerusakan Pulau Langerhans Pankreas

yang terjadi yaitu glukosa dalam sampel darah bereaksi dengan glukosa oksidase untuk membentuk asam glukonat, yang kemudian bereaksi dengan *ferricyanide* untuk membentuk *ferrocyanide*. Elektroda mengoksidasi *ferrocyanide*, dan menghasilkan arus yang berbanding lurus dengan kadar glukosa dalam darah. Intensitas arus yang terukur oleh alat terbaca sebagai konsentrasi glukosa didalam sampel darah (Hones *et al.*, 2008).

Penurunan kadar glukosa darah dan perbaikan kerusakan pulau Langerhans pankreas

pada perlakuan jamu gendong kunyit asam dengan dosis 1 (1,9 ml/ 200gBB) dan dosis 2 (3,8 ml/ 200gBB) diduga karena adanya senyawa yang terdapat didalam jamu gendong kunyit asam yaitu alkaloid, saponin, flavonoid, fenolik, triterpenoid dan asam askorbat.

Alkaloid bekerja dengan menstimulasi hipotalamus untuk meningkatkan sekresi *Growth Hormone Releasing Hormone* (GHRH), sehingga sekresi *Growth Hormone* (GH) pada hipofise meningkat. Kadar GH yang tinggi akan menstimulasi hati untuk mensekresikan *Insulin-*

like Growth Factor-1 (IGF-1). IGF-1 mempunyai efek dalam menginduksi hipoglikemia dan menurunkan glukoneogenesis sehingga kadar glukosa darah dan kebutuhan insulin menurun (Bunting *et al.*, 2006). Mekanisme kerja saponin dalam menurunkan kadar glukosa darah adalah dengan cara menghambat transport glukosa didalam saluran cerna dan merangsang sekresi insulin pada sel beta pankreas (Atangwho *et al.*, 2010; Meliani *et al.*, 2011).

Mekanisme penurunan kadar glukosa darah oleh flavonoid diantaranya dengan meningkatkan sekresi insulin, meningkatkan ambilan glukosa jaringan perifer, dan menghambat glukoneogenesis (Tapas *et al.*, 2008). Selain itu, flavonoid diketahui dapat mencegah kerusakan sel beta pankreas karena memiliki aktivitas antioksidan dengan cara menangkap atau menetralkan radikal bebas terkait dengan gugus OH fenolik sehingga dapat memperbaiki keadaan jaringan yang rusak (Botutihe, 2010). Senyawa fenolik juga memiliki aktivitas antioksidan yang mampu mengurangi stress oksidatif dengan cara mencegah terjadinya reaksi berantai perubahan superoksida menjadi hydrogen superoksida dengan cara mendonorkan atom hydrogen dari kelompok aromatik hidroksil (-OH) untuk mengikat radikal bebas dan membuangnya dari dalam tubuh melalui sistem ekskresi (Barbosa, 2007; Evans *et al.*, 2003; Sabu *et al.*, 2002).

Triterpenoid berperan dalam meningkatkan pengosongan lambung yang akan mengakibatkan glukosa yang masuk ke usus terhambat dan menyebabkan glukosa di dalam darah tidak meningkat (Koneri *et al.*, 2014).

Asam askorbat juga memiliki aktivitas antioksidan yang berperan dalam memperbaiki kerusakan pulau Langerhans. Hal ini disebabkan karena asam askorbat dapat mereduksi inisiasi ROS sehingga kelanjutan peroksidasi lipid dapat dihambat. Selain itu, asam askorbat juga dapat mencegah pembentukan nitrosiamin sehingga proses pembentukan spesies nitrogen reaktif dapat dicegah (Padayatty *et al.*, 2003). Dengan adanya perbaikan pada pulau Langerhans pankreas, maka akan terjadi peningkatan jumlah insulin didalam tubuh sehingga glukosa darah akan masuk kedalam sel sehingga terjadi penurunan glukosa darah dalam tubuh (Sandhar *et al.*, 2011).

Berdasarkan hasil yang diperoleh dapat disimpulkan bahwa jamu gendong kunyit asam dapat digunakan sebagai terapi antidiabetes karena mampu menurunkan dan mempertahankan kadar glukosa darah hingga kembali normal dan dapat memperbaiki kerusakan pulau Langerhans pankreas mendekati

kelompok normal. Jamu gendong kunyit asam dosis 1 dan dosis 2 lebih efektif dibandingkan dengan glibenklamid. Namun, kenaikan dosis jamu gendong kunyit asam tidak menyebabkan peningkatan aktivitas antidiabetes yang bermakna. Dengan demikian, jamu gendong dosis 1 (1,9 ml/ 200 g BB) adalah dosis efektif sebagai antidiabetes karena dosis tersebut dapat menurunkan kadar glukosa darah dan memperbaiki kerusakan pulau Langerhans tikus yang diinduksi *streptozotocin*.

KESIMPULAN

Metode induksi *streptozotocin* dapat menyebabkan terjadinya diabetes pada hewan uji. Jamu gendong kunyit asam memiliki aktivitas antidiabetes pada tikus yang diinduksi *streptozotocin*. Dosis efektif jamu gendong yang dapat digunakan dalam pengobatan diabetes adalah 1,9 ml/ 200gBB.

DAFTAR PUSTAKA

- Atangwho, I. J., Ebong, P. E., Egbung, G. E., dan Obi, A. U., 2010, Extract of *Vernonia amygdalina* Del. (African Bitter Leaf) Can Reverse Pancreatic Cellular Lesion after Alloxan Damage in the Rat, *Australian Journal of Basic and Applied Sciences*, 4 (5): 711-716.
- Barbosa, D. S., 2007, Green Tea Polyphenolic Compounds and Human Health, *Journal of Consumer Protection and Food Safety*, 2: 407-413.
- Bhutkar, M. A. dan Bhise, S. B., 2011, Anti-Oxidative Effect of *Tamarindus indica* in Alloxan Induced Diabetic Rats, *International Journal of Research and Biomedical Science*, 2 (3): 1006-1009.
- Botutihe, 2010, Efek Ekstrak Rumput Laut Coklat (*Sargasum duplicatum* Bory) Terhadap Profil Radikal Bebas dan Protein Kinase C Paru Tikus (*Rattus norvegicus*) yang Dipapar Benzo[A]piren, *Tesis*, Malang: Universitas Brawijaya.
- Bunting, K., Wang, J. K, dan Shannan, M. F., 2006, Control of Interleukin-2-gene Transcription: A Paradigm for Inducible, Tissue Specific Gene Expression, *Elsevier Academic Press*, 74: 105-145.
- Dipiro, J. T., 2005, *Pharmacotherapy Handbook*, The Mc. Graw Hill Company: USA.
- El-Masry, A. A., 2012, Potential Therapeutic Effect of *Curcuma longa* on Streptozotocin Induced Diabetic Rats, *Glo. Adv. Res. J. Med. Med. Sci*, 1 (4): 091-098.
- Endang, S., 2000, *Membuat Jamu Beras Kencur*, Kanisius Media: Yogyakarta.

- Evans, J. L., Goldfine, I. D., Maddux, B. A., dan Grodsky, G.M., 2003, Are Oxidative Stress-Activated Signaling Pathways Mediators of Insulin Resistance and β Cells Dysfunction. *Diabetes Journal*, 52 (1): 1-18.
- Hones, J., Muller, P., dan Surrige, N., 2008, The Technology Behind Glucose Meters: Test Strips, *Diabetes Technol Ther*, 10: 10-26.
- Koneri, R.B., Samaddar, S., dan Ramaiah, C.T., 2014, Antidiabetic activity of a triterpenoid saponin isolated from *Momordica cymbalaria* Fenzl, *Indian Journal Exp Biol*, 52 (1): 46-52.
- Meliani, N., Dib, M. A., Allali, H., dan Tabti, B., 2011, Hypoglycaemic effect of *Berberis vulgaris* L. in normal and streptozotocin-induced diabetic rats, *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*, 1 (6): 467-471.
- Murray, R. K., Granner, D. K., Mayes, P. A., dan Rodwell, V. W., 1999, *Biokimia Herper*, Penerjemah: Hartono, A., EGC: Jakarta.
- Padayatty, S. J., Katz, A., Wang, Y., Eck, P., Kwon, O., dan Lee, J. H., 2003, Vitamin C as an Antioxidant: Evaluation of its Role in Disease Prevention, *Journal of American College of Nutrition*, 22: 18-35.
- Sabu, M. C., Smitha, K., dan Ramadasan, K., 2002, Anti-diabetic Activity of Green Tea Polyphenols and Their Role In Reducing Oxidative Stress In Experimental Diabetes, *Journal Ethnopharmacol*, 83: 109-116.
- Sandhar, H.K., Kumar, B., Prashes, P., Tiwari, P., Salhan, M., dan Sharma, P., 2011, A Review Of Phytochemistry and Pharmacology Of Flavonoids, *Internationale Pharmaceutica Scientia*, 1 (1): 25-41.
- Suarsana, I. N., Priosoeryanto, B. P., Bintang, M., dan Wresdiyati, T., 2010, Profil Glukosa Darah dan Ultrastruktur Sel Beta Pankreas Tikus yang Diinduksi Senyawa Aloksan, *JITV*, 2 (15): 118-123.
- Sutarno, H. S. A., 2000, *Potensi dan Cara Pemanfaatan Bahan Tanaman Obat*, Prosea Indonesia: Bogor.
- Szkuldelski, T., 2001, The Mechanism of Alloxan and Streptozotocin Action in Cells of The Rat Pancreas, *Physiol Res*, 50: 536-546.
- Tapas, A. R., Sakarkar, D. M., dan Kakde, R. B., 2008, Flavonoid as Natraceuticals: A Review, *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, 7 (3): 1089-1099.
- Tjokroprawiro, A., 1996, *Diabetes Mellitus, Klasifikasi, Diagnosis, dan Terapi Edisi ke 3*, Gramedia Pustaka: Jakarta.
- Yusup, N., 2001, *Kajian Aktivitas Antioksidan Minuman Tradisional Hasil Olahan Industri*, *Skripsi*, Bogor: Institut Pertanian Bogor.