

PENGARUH EKSTRAK BUAH MAHKOTA DEWA (*Phaleria macrocarpa*) TERHADAP KADAR GULA DARAH TIKUS PUTIH (*Rattus norvegicus*) YANG DIINDUKSIKAN ALOKSAN

Maria Yoseva Mandala Dede, Kartini Lidia, Herman Pieter Louis Wungouw

ABSTRAK

Gula darah adalah gula yang terbentuk dari karbohidrat dalam makanan dan disimpan sebagai glikogen di hati dan otot rangka. Mahkota dewa banyak digunakan sebagai obat tradisional dan mengandung beberapa zat aktif seperti saponin, alkaloid dan juga flavonoid yang berpengaruh terhadap penurunan kadar glukosa dalam darah. Tujuan penelitian ini untuk mengetahui pengaruh ekstrak buah mahkota dewa (*Phaleria macrocarpa*) terhadap kadar gula darah pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur Sprague Dawley. Metode penelitian eksperimental laboratorium dengan pendekatan *pre-test and post-test with control group design*. Penelitian ini menggunakan 24 ekor tikus yang dipilih secara acak dan dibagi ke dalam enam kelompok yang terdiri dari kelompok normal yang diberi diet aquades, kelompok negatif yang diberi induksi aloksan (125 mg/kgBB), kelompok positif diberi glibenklamid (0,9 mg/200gramBB), kelompok perlakuan 1 (dosis: 125mg/200 gramBB), kelompok perlakuan 2 (dosis: 250mg/200 gramBB), dan kelompok perlakuan 3 (dosis: 500mg/200 gramBB). Sebelum dan setelah diberikan perlakuan hewan uji dilakukan pengukuran kadar gula darah untuk melihat pengaruh pemberian perlakuan tersebut. Hasil Analisis data menggunakan uji *Kruskal Wallis* karena tidak memenuhi uji parametrik yang menunjukkan nilai yang signifikan terhadap pengaruh pemberian ekstrak dengan nilai $p=0,000$. Kesimpulan dari penelitian ini adalah ekstrak buah mahkota dewa berpengaruh terhadap kadar darah tikus putih yang diinduksi aloksan.

Kata Kunci: Kadar Gula Darah, Buah Mahkota Dewa, Aloksan

Manusia membutuhkan glukosa darah sebagai bahan bakar bagi proses metabolisme dan juga sumber energi utama bagi otak⁽¹⁾. Glukosa merupakan produk metabolisme karbohidrat dan merupakan sumber utama energi untuk makhluk hidup yang dikontrol oleh insulin⁽²⁾. Glukosa darah adalah gula yang terdapat dalam darah yang terbentuk dari karbohidrat dalam makanan dan disimpan sebagai glikogen di hati dan otot rangka⁽¹⁾. Kadar glukosa darah yang menurun disebut sebagai hipoglikemia dan kadar gula darah yang meningkat disebut sebagai hiperglikemia.

Hiperglikemia terjadi karena berkurangnya penyerapan glukosa oleh sel disertai peningkatan pengeluaran glukosa oleh hati⁽³⁾. Hiperglikemia merupakan suatu kondisi medik berupa peningkatan kadar

glukosa dalam darah melebihi batas normal⁽⁴⁾. Hiperglikemia adalah salah satu tanda khas penyakit diabetes melitus, meskipun dapat juga ditemukan pada keadaan-keadaan lain selain diabetes melitus⁽⁴⁾.

Jumlah kasus dan prevalensi diabetes terus meningkat selama beberapa tahun terakhir. Secara global, sekitar 422 juta orang dewasa mengidap diabetes pada tahun 2014, dibandingkan dengan 108 juta pada tahun 1980. Prevalensi global untuk usia standar diabetes telah meningkat dua kali lipat sejak tahun 1980, meningkat dari 4,7% menjadi 8,5% pada populasi orang dewasa. Pada tahun 2014, terdapat 96 juta orang dewasa dengan diabetes di 11 negara anggota di wilayah regional Asia Tenggara. Prevalensi diabetes diantar orang dewasa di wilayah regional Asia Tenggara meningkat

4,1% di tahun 1980an menjadi 8,6% di tahun 2014⁽⁵⁾.

International diabetes federation tahun 2015 menyatakan Indonesia termasuk dalam 10 negara dengan penderita diabetes terbanyak, Indonesia menempati urutan ke tujuh dengan jumlah penderita diabetes sebanyak 10 juta jiwa (8,7% sampai 10,9%) dan diprediksi pada tahun 2040 Indonesia akan naik ke urutan ke enam dengan jumlah penderita diabetes sebanyak 16,2 juta jiwa (16,3% sampai 17,7%)⁽⁶⁾.

Prevalensi diabetes yang terdiagnosis dokter tertinggi terdapat di Daerah Istimewa Yogyakarta (2,6%), Daerah Khusus Ibukota Jakarta (2,5%), Sulawesi Utara (2,4%) dan Kalimantan Timur (2,3%)⁽⁷⁾. Prevalensi diabetes yang terdiagnosis dokter atau gejala, tertinggi terdapat di Sulawesi Tengah (3,7%), Sulawesi Utara (3,6%), Sulawesi Selatan (3,4%) dan Nusa Tenggara Timur (3,3%)⁽⁷⁾.

Penatalaksanaan diabetes dimulai dengan pendekatan nonfarmakologi, yaitu berupa pemberian edukasi, perencanaan makan/terapi nutrisi medik, kegiatan jasmani dan penurunan berat badan bila didapat berat badan lebih atau obesitas. Terapi nutrisi medis merupakan bagian penatalaksanaan diabetes yang dapat menjadi kunci utama untuk menurunkan kadar gula darah pada penderita diabetes melitus tipe 2⁽⁸⁾.

Kegagalan pengendalian hiperglikemia pada diabetes melitus setelah melakukan perubahan gaya hidup merupakan intervensi farmakoterapi agar dapat mencegah terjadinya komplikasi diabetes atau paling sedikit dapat menghambatnya⁽⁸⁾. Efek samping yang ditimbulkan akibat penggunaan obat diabetes melitus sintetis seperti penurunan berat badan, resistensi obat, dan hipoglikemia merupakan beberapa faktor yang mendorong masyarakat penggunaan obat alternatif yang berasal dari alam.

Banyak tanaman tradisional yang telah dilaporkan mempunyai khasiat dalam mengobati diabetes mellitus, salah satunya adalah buah Mahkota Dewa (*Phaleria Macrocarpa*). Mahkota dewa banyak digunakan sebagai obat tradisional, baik secara tunggal maupun dicampur dengan obat-obat tradisional lainnya. Mahkota dewa merupakan tanaman obat yang berasal dari Papua dan telah banyak digunakan oleh masyarakat Indonesia dan Malaysia. Mahkota dewa dapat tumbuh di daerah yang beriklim tropis⁽⁹⁾.

Mahkota dewa mengandung beberapa zat aktif seperti, alkaloid yang bersifat sebagai detoksifikasi yang dapat menetralkan racun dalam tubuh, saponin yang bermanfaat sebagai anti bakteri dan anti virus, mengurangi kadar gula darah dan mengurangi penggumpalan darah, flavonoid yang berfungsi sebagai antioksidan⁽¹¹⁾.

Menurut penelitian Rabyah B. Ali, dkk pada tahun 2012 tentang Hypoglycemic and anti-hyperglycemic study of *Phaleria macrocarpa* fruits pericarp mendapatkan hasil bahwa ekstrak petroleum eter memberikan efek nol pada kadar glukosa, ekstrak methanol dan air menunjukkan aktivitas penurunan kadar glukosa darah ringan antara 30 dan 120 menit dibandingkan dengan kelompok control normal yang diberi saline. Pada skrining fitokimia ekstrak methanol buah mahkota dewa menunjukkan adanya flavonoid, tanin dan terpenoid sedangkan ekstrak di uji negatif untuk alkaloid. Pada penelitian Rabyah B. Ali, dkk membuat ekstrak menggunakan petroleum eter dan methanol dan juga mengukur kadar glukosa darah berdasarkan menit, sedangkan peneliti sendiri membuat ekstrak menggunakan larutan ethanol dan juga mengukur kadar glukosa darah berdasarkan hari⁽¹²⁾.

Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Nuzulut Fiana dan Dwita Oktaria pada tahun 2016 tentang Pengaruh

Kandungan Saponin dalam Daging Buah Mahkota Dewa (*Phaleria macrocarpa*) terhadap Penurunan Kadar Glukosa Darah mendapatkan hasil bahwa penelitian pada tikus putih memperlihatkan efek penurunan kadar glukosa darah setelah pemberian mahkota dewa, hal ini diperkirakan karena mekanisme penghambatan kerja enzim α -glukosidase yaitu enzim yang mengubah disakarida menjadi glukosa. Pada penelitian ini peneliti menggunakan daging buah mahkota dewa dan lebih difokuskan pada saponin dan juga tanin, sedangkan peneliti ingin melihat daging buah mahkota dewa seluruhnya(13).

Hasil penelitian dari Fitranto Arjadi dan Mustofa pada tahun 2017 tentang ekstrak daging buah mahkota dewa meregenerasi sel pulau langerhans pada tikus putih diabetes bahwa ekstrak buah mahkota dewa dapat menurunkan kadar gula darah pada tikus diabetes dan hasil pemeriksaan histopatologi menunjukkan terjadinya perubahan ringan yang *irreversible* dan bukan merupakan akibat dari ekstrak yang diberikan. Gambaran histopatologi pada pemakaian berulang selama 28 hari (uji toksisitas subakut) menunjukkan ada mekanisme pertahanan tubuh yang ditimbulkan dari senyawa yang dicobakan. Pada penelitian ini peneliti tidak meneliti regenerasi dari sel pulau langerhans(14).

Peneliti tertarik untuk melakukan penelitian tentang pengaruh ekstrak buah mahkota dewa (*Phaleria Macrocarpa*) terhadap kadar gula darah pada tikus putih (*Rattus Norvegicus*) jalur Sprague Dawley jantan karena tingginya angka diabetes di Indonesia khususnya di Nusa Tenggara Timur, sehingga dapat memberikan informasi kepada masyarakat tentang efek anti hiperglikemik dari ekstrak buah mahkota dewa (*Phaleria macrocarpa*).

METODE PENELITIAN

Jenis penelitian ini adalah penelitian eksperimental laboratorium dengan

pendekatan *pre-test and post-test with control grup design*. Penelitian ini dilakukan pada 24 ekor tikus putih menggunakan enam kelompok yang sudah dilakukan randomisasi, yaitu satu kelompok kontrol normal, satu kelompok kontrol negatif, satu kelompok kontrol positif dan tiga kelompok eksperimental. Dilakukan pre test dan post test untuk mengetahui kadar glukosa darah kelompok kontrol dan kelompok eksperimental. Perlakuan pada hewan uji dilakukan selama 14 hari.

Penelitian ini dilaksanakan pada bulan September sampai Oktober 2018. Penelitian dilaksanakan selama 30 hari. Penelitian, pemeliharaan dan pengukuran kadar glukosa darah dilakukan di Laboratorium Fakultas Kedokteran Universitas Nusa Cendana. Proses ekstraksi dilakukan di Laboratorium Biosains Universitas Nusa Cendana. Proses uji fitokimia dilakukan di Laboratorium Kimia Fakultas Sains dan Teknik Universitas Nusa Cendana.

Cara kerja

Alat dan Bahan

Alat yang dibutuhkan untuk membuat ekstrak buah mahkota dewa dalam penelitian ini antara lain: timbangan analitik (*Wiggen Hauser*), blender, gelas arloji, labu ukur, gelas beker, batang pengaduk, corong, mortir, stamper, gelas erlenmeyer, *vacuum rotary evaporator*, kertas saring, kapas dan *waterbath*.

Bahan uji yang digunakan dalam penelitian ini adalah buah mahkota dewa (*Phaleria macrocarpa*) yang diperoleh dari Soa, Kabupaten Ngada, Provinsi Nusa Tenggara Timur. Bahan kimia yang digunakan sebagai pelarut dalam pembuatan ekstrak buah mahkota dewa dalam penelitian ini adalah etanol 70%.

Proses Pembuatan Ekstrak

Buah mahkota dewa di peroleh dari Soa, Kabupaten Ngada, Provinsi Nusa Tenggara Timur. Buah mahkota dewa yang diambil dalam penelitian ini adalah buah mahkota dewa yang segar dan buahnya sudah berwarna merah serta tidak memiliki kerusakan pada kulit buah ataupun daging buahnya. Buah mahkota dewa awalnya akan dibelah lalu dipisahkan dari cangkang dan bijinya yang kemudian akan diiris tipis dan dikeringkan selama 5-10 hari. Buah mahkota dewa yang sudah kering dihaluskan menjadi bubuk simplisia dengan cara diblender.

Buah mahkota dewa yang telah dihaluskan dan disaring di masukkan ke dalam sebuah wadah yang mempunyai penutup, kemudian tambahkan etanol 70% 4,8 liter atau sampai bubuk buah mahkota dewa terendam (maserasi). Setelah itu, tutup rapat wadah tersebut, letakkan pada suhu kamar dan hindarkan dari cahaya matahari selama 5 hari sambil sesekali diaduk. Maserat yang telah jadi akan disaring menggunakan kertas saring. Filtrat yang didapat akan dikeringkan menggunakan *vacum rotary evaporator* sehingga diperoleh ekstrak yang kental.

Proses Uji Fitokimia

Uji fitokimia dilakukan dengan tujuan untuk mengidentifikasi zat-zat yang terkandung didalam ekstrak buah mahkota dewa :

Flavonoid

Sebanyak 0,10 gram ekstrak dicampur dengan 5 ml etanol kemudian dikocok, dipanaskan, dan dikocok kembali. Campuran kemudian disaring dan diambil filtratnya filtrat kemudian ditambahkan 0,20 gram serbuk Mg dan 3 tetes HCl. Terbentuknya warna merah pada lapisan etanol menunjukkan adanya senyawa flavonoid.

Saponin

Ada 2 uji pada zat saponin yaitu uji busa dan uji warna. Untuk uji busa sendiri diambil ekstrak 0,5 gram dimasukkan ke dalam tabung reaksi yang telah berisikan akuades sebanyak 10 ml, dikocok dan ditambahkan satu tetes larutan asam klorida 2 N. tabung reaksi tersebut didiamkan dan diperhatikan ada atau tidak adanya busa stabil. Sampel mengandung saponin jika terbentuk busa stabil dengan ketinggian 1-3 cm selama 30 detik.

Untuk uji warna sendiri diambil 0,5 gram ekstrak kemudian dimasukkan ke dalam tabung reaksi yang telah diisi 10 ml kloroform, dipanaskan 5 menit dengan pengas air sambil dikocok. Selanjutnya, ditambahkan beberapa tetes pereaksi Liebermann Burchard. Jika terbentuk cincin coklat atau violet maka menunjukkan adanya saponin triterpen, sedangkan warna hijau atau biru menunjukkan adanya saponin steroid.

Alkaloid

Sebanyak 0,50 gram ekstrak ditambahkan dengan 5 ml kloroform dan 3 tetes ammonia. Fraksi kloroform kemudian akan dipisah ke dalam 3 bagian dan disebut bagian 1,2 dan 3. Lapisan 1 akan ditambahkan pereaksi Meyer, lapisan 2 akan ditambahkan pereaksi Dragendorf dan lapisan 3 ditambahkan pereaksi Wagner. Diamati timbulnya endapan oleh masing-masing pereaksi. Terdapatnya alkaloid ditandai dengan terbentuknya endapan berwarna putih oleh pereaksi Meyer, endapan berwarna merah oleh pereaksi Dragendorf dan endapan berwarna coklat oleh pereaksi Wagner.

Pembuatan Diabetes pada Hewan Uji

Penginduksian diabetes mellitus pada hewan coba menggunakan aloksan melalui intraperitoneal dengan *single dose*. Dosis yang digunakan adalah 125 mg/kgBB secara intraperitoneal mampu meningkatkan kadar glukosa darah. Lalu

dilarutkan dengan aquades. Pembuatan diabetes pada tikus akan dilakukan setelah masa adaptasi yaitu satu kali suntikkan. Jika hewan uji tidak mengalami hiperglikemia maka hewan uji tersebut akan dimasukkan kedalam kelompok dengan kriteria *drop out* dan akan diganti dengan tikus yang baru.

Penentuan Dosis pada Hewan Uji

Penentuan Dosis Ekstrak

Dosis ekstrak yang akan peneliti gunakan dalam penelitian ini adalah dosis yang diambil berdasarkan penelitian sebelumnya. Penelitian sebelumnya disimpulkan bahwa dosis yang dapat dengan signifikan menurunkan kadar glukosa darah pada hewan uji yang telah diinduksi aloksan ialah sebesar 241,35mg/kgBB. Berdasarkan rujukan dari penelitian sebelumnya, maka peneliti menjadikan dosis 250 mg/kgBB sebagai dosis sedang, kemudian menurunkan untuk mendapatkan dosis rendah dan juga menaikkan dosis untuk mendapatkan dosis tinggi, sehingga dosis yang didapatkan adalah sebagai berikut:

- Dosis 1 = 125mg/kgBB
- Dosis 2 = 250 mg/kgBB
- Dosis 3 = 500 mg/kgBB

Penentuan Dosis Pembanding

Pada penelitian ini menggunakan glibenklamid sebagai pembanding. Dosis glibenklamid pada manusia yaitu 5-20 mg, dengan masa kerja 1 jam. Faktor konversi dosis manusia ke tikus untuk tikus adalah 0,018. Jadi dosis glibenklamid yang dibutuhkan oleh tikus adalah sebesar $0,018 \times 5 \text{ mg} = 0,09 \text{ mg}/200 \text{ gram}$. Glibenklamid diberikan kepada hewan uji kontrol positif setiap hari untuk melihat perbandingan penurunan kadar gula darah menggunakan terapi farmakologi dan juga menggunakan terapi ekstrak buah mahkota dewa.

Pembuatan Bahan Suspensi

Bahan suspensi digunakan Na-CMC 0,5% yang ditambahkan dalam air hangat. Sehingga terbentuk suspensi yang dapat diberikan secara oral pada hewan uji yang akan dibuat untuk suspensi ekstrak buah mahkota dewa (*Phaleria macrocarpa*) dan suspensi glibenklamid.

Perlakuan pada Hewan Uji

Kandang dibersihkan terlebih dahulu sebelum digunakan dengan cara menyemprot formalin 10% sebagai desinfektan. Kandang ditempatkan dalam suhu kamar dan mendapatkan cahaya secara tidak langsung. Kandang hewan berupa kandang kawat. Makanan dan minuman di beri secukupnya dalam wadah yang dibersihkan setiap hari.

Sebelum penelitian dilakukan, tikus diaklimatisasi atau diadaptasi dalam kondisi laboratorium selama 1 minggu dan diberi makanan yang cukup yaitu menggunakan pakan ternak pellet BR-2. Pada hari ke-7 diukur kadar glukosa darah puasa tikus putih dengan menggunakan *glukosa meter*. Tikus yang memiliki kadar glukosa darah puasa normal diambil secara acak dan dibagi ke dalam 3 kelompok di mana masing – masing kelompok terdiri dari 4 ekor tikus. Hewan uji dibagi dalam enam kelompok yang dikandangkan secara terpisah:

- Kelompok 1 : Kelompok kontrol normal diberi diet aquades
- Kelompok 2: Kelompok kontrol negatif diberi induksi aloksan dan diet aquades dengan suspensi Na-CMC
- Kelompok 3: kelompok kontrol positif diberi induksi aloksan dan diet glibenklamid dengan pelarut suspensi: aquades dan Na-CMC
- Kelompok 4: kelompok perlakuan 1 diberi induksi aloksan dengan diet ekstrak buah mahkota dewa dosis 125 mg/kgBB menggunakan pelarut suspensi: Na-CMC dan aquades.
- Kelompok 5: kelompok perlakuan 2 diberi induksi aloksan dengan diet

ekstrak buah mahkota dewa dosis 250 mg/kgBB menggunakan pelarut suspensi: Na-CMC dan aquades.

- Kelompok 6: kelompok perlakuan 3 diberi induksi aloksan dengan diet ekstrak buah mahkota dewa dosis 500 mg/kgBB menggunakan pelarut suspensi: Na-CMC + aquades.

Perlakuan pada hewan uji untuk pembersihan kandang, pemberian makan dan juga untuk pemberian bahan uji setiap kelompok akan dilakukan setiap hari. Untuk pemberian bahan uji akan dilakukan pada hari ke-11 setelah pemeriksaan kadar gula darah dan juga setelah hewan uji mengalami hiperglikemia.

Cara Pemeriksaan Kadar Gula Darah Pada Hewan Uji

Pemeriksaan kadar glukosa darah menggunakan strip glukosa darah (*Auto Check*). Darah untuk mengukur kadar glukosa darah diambil dari vena lateralis ekor tikus putih didahului dengan membersihkan ekor menggunakan alkohol 70% dan pemberian salep xylocain untuk mengurangi rasa nyeri, selanjutnya ujung ekor tikus sedikit dipijat lalu ditusuk dengan jarum steril \pm sedalam $\leq 0,5$ cm. Tetesan darah dibiarkan menetes membasahi strip glukosa darah sambil ekor tikus sedikit dipijat, angka yang terbaca pada strip glukosa darah ditetapkan sebagai angka glukosa darah. Cara pemeriksaan glukosa yang dipakai adalah tes glukosa darah puasa, dimana tikus dipuasakan selama 8 jam tetapi tetap diberikan minum air (aquades).

Pemeriksaan kadar glukosa darah pada hewan uji dilakukan pada saat setelah adaptasi hewan uji, pada hari ke-11 setelah diinduksi aloksan untuk melihat hiperglikemianya, kemudian pada hari ke-18 dan hari ke-25 setelah diberikan bahan uji, untuk melihat hasil dari ekstrak buah mahkota dewa dan juga untuk kontrol negatif dan juga kontrol positif untuk melihat perubahan kadar gula darah pada hewan uji yang telah diberikan bahan uji.

HASIL

Hasil Ekstraksi

Setelah buah mahkota dewa (*phaleria macrocarpa*) dikeringkan dan dihaluskan didapatkan hasil sebanyak 4800 mg. Buah mahkota dewa (*Phaleria Macrocarpa*) yang dihaluskan kemudian dimaserasi menggunakan etanol 70% sebanyak 4,8 liter selama 5 hari. Setelah dilakukan maserasi dilanjutkan dengan penyaringan menggunakan kertas saring. Dari penyaringan yang dilakukan tersebut didapatkan hasil 3,8 liter yang kemudian diuapkan dengan menggunakan *vacum rotary evaporator* selama 18 jam sehingga diperoleh ekstrak kental buah mahkota dewa (*Phaleria Macrocarpa*) sebanyak 147,512 gram.

Hasil Pengukuran Kadar Gula Darah

Pada penelitian peneliti melakukan pengukuran kadar gula darah pada Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) galur *Sprague dawley* yang berjenis kelamin jantan selama masa percobaan sebanyak lima kali pengukuran yaitu pada hari ke-0, hari ke-7, hari ke-11, hari ke-18 dan hari ke-25. Berikut adalah hasil rata-rata dari pengukuran kadar gula darah pada tikus putih yang telah diukur.

Tabel 1. Hasil Rata-Rata Pengukuran Kadar Gula Darah

Kelompok Hewan Uji	Kadar Gula Darah (mg/dL)				
	Hari ke-0	Hari ke-7	Hari ke-11	Hari ke-18	Hari ke-25
Kelompok Normal	91	109,5	122,5	94,25	120,5
Kelompok Negatif	96,5	99,75	328,25	456,75	556,5
Kelompok Positif	100,5	107,75	436	309	183
Kelompok Perlakuan 1	101	100,75	333	218	162
Kelompok Perlakuan 2	91	101,5	382,75	211,25	123,5
Kelompok Perlakuan 3	105,75	111,25	473,5	255,75	120,5

Berdasarkan data dari tabel 1 dapat dilihat terdapat perbedaan rata-rata dari setiap hari yang diperiksa, dimana pada hari ke-0 nilai rata-rata tertinggi adalah 115,75 mg/dL, pada hari ke-7 nilai rata-rata tertingginya adalah 115,25 mg/dL, pada hari ke-11 nilai rata-rata tertingginya adalah 438,5 mg/dL, pada hari ke-18 nilai rata-rata tertingginya adalah 456,75 mg/dL dan pada hari ke-25 nilai rata-rata tertingginya adalah 491,75 mg/dL.

Hasil Uji Fitokimia

Tabel 2. Hasil Uji Fitokimia

Golongan Metabolit Sekunder	Hasil
Alkaloid	+++
Flavonoid	++
Saponin	+

Berdasarkan hasil tersebut dapat dikatakan bahwa dalam buah mahkota dewa ((*Phaleria Macrocarpa*) terkandung senyawa alkaloid, flavonoid dan juga saponin yang kuat.

Hasil Pengukuran Berat Badan

Berat badan hewan uji diukur dalam timbangan pada hari ke-0, hari ke-7, pada hari ke-11, hari ke-18 dan ke-25. Hasil rata-rata berat badan masing-masing kelompok adalah seperti terlihat pada tabel berikut:

Tabel 3. Hasil Rata-Rata Pengukuran Berat Badan

Kelompok Hewan Uji	Rata-Rata Berat Badan Hewan Uji				
	Hari ke-0	Hari ke-7	Hari ke-11	Hari ke-18	Hari ke-25
Kelompok Normal	165	187,5	210	235	257,5
Kelompok Negatif	180	207,5	190	177,5	162,5

Kelompok Positif	172,5	195	185	187,5	185
Kelompok Perlakuan 1	172,5	195	180	210	212,5
Kelompok Perlakuan 2	187,5	215	202,5	212,5	230
Kelompok Perlakuan 3	185	192,5	180	187,5	215

Berdasarkan tabel 3 tersebut dapat dikatakan bahwa berat badan hewan uji mengalami kenaikan pada hari ke-7 setelah masa adaptasi, kemudian mengalami penurunan berat badan pada hari ke-11 setelah diinduksi aloksan dan mengalami kenaikan berat badan secara perlahan setelah diberikan perlakuan yang diukur pada hari ke-18 dan hari ke-25.

Hasil Analisis Univariat Kadar Gula Darah

Untuk menentukan homogenitas data pada penelitian ini digunakan uji *Levene's Test*.

Tabel 4. Hasil Uji Analisis Homogenitas Kadar Gula Darah

	<i>Levene statistic</i>	Nilai Signifikan	Keterangan Varians Data
Hari ke-0	0,203	0,957	Homogen
Hari ke-7	1,212	0,344	Homogen
Hari ke-11	2,449	0,073	Homogen
Hari ke-18	2,915	0,042	Tidak homogen
Hari ke-25	2,615	0,060	Homogen

Keterangan: Nilai *p*: 0,05

Pada tabel 4 tersebut menunjukkan hasil pengukuran kadar gula darah pada kelompok hari ke-0, hari ke-7, hari ke-11 dan hari ke-25 memiliki nilai $p > 0.05$ yang

menunjukkan bahwa data tersebut homogen, sedangkan hasil pengukuran kadar gula darah pada hari ke-18 mendapatkan nilai $p < 0.05$ yang menunjukkan bahwa data tersebut tidak homogen. Selanjutnya dari data homogenitas yang didapat dilanjutkan dengan uji normalitas untuk melihat distribusi data penelitian kadar gula darah. Uji yang digunakan untuk penelitian ini yaitu uji *Shapiro-wilk*.

Tabel 5. Hasil Uji Analisis Normalitas Kadar Gula Darah

	<i>Shapiro-Wilk statistic</i>	Nilai Signifikan	Keterangan varians data
Hari ke-0	0,967	0,584	Terdistribusi normal
Hari ke-7	0,954	0,323	Terdistribusi normal
Hari ke-11	0,950	0,268	Terdistribusi normal
Hari ke-18	0,906	0,028	Tidak terdistribusi normal
Hari ke-25	0,648	0,000	Tidak terdistribusi normal

Keterangan: Nilai $p > 0,05$

Pada tabel 5 tersebut menunjukkan hasil pengukuran kadar gula darah pada kelompok hari ke-0, hari ke-7, dan hari ke-11 memiliki nilai $p > 0.05$ yang menunjukkan bahwa data tersebut homogen, sedangkan hasil pengukuran kadar gula darah pada hari ke-18 dan hari ke-25 mendapatkan nilai $p < 0.05$ yang menunjukkan bahwa data tersebut tidak terdistribusi normal.

Hasil Analisis Bivariat Kadar Gula Darah

Jenis uji pada penelitian ini digunakan uji hipotesis non-parametrik karena data yang ada tidak terdistribusi normal, sehingga pada penelitian ini menggunakan uji analisis bivariat yaitu uji *Kruskal-Wallis*.

Tabel 6. Hasil Uji *Kruskal-Wallis*.

	Nilai Signifikan
Glukosa Darah	0,000

Keterangan: Nilai $p > 0,05$

Berdasarkan data dari tabel 6 tersebut menunjukkan nilai signifikansinya sebesar 0,000 yang merupakan lebih kecil dari nilai signifikannya yaitu ($p = 0,05$). Uji ini menunjukkan bahwa pemberian ekstrak buah mahkota dewa (*Phaleria macrocarpa*) dapat menurunkan kadar gula darah pada hewan uji yang telah mengalami keadaan hiperglikemia akibat dari injeksi aloksan.

Setelah menganalisis data menggunakan uji *Kruskal-wallis*, dilakukan uji lanjutan yaitu uji *post hoc* untuk membandingkan data antar kelompok. Uji *post hoc* yang digunakan pada analisis data penelitian ini adalah uji *Mann-Whitney U Test*.

Tabel 7. Hasil Uji *Mann-Whitney U Test* Kadar Gula Darah Hari ke-7 dengan Hari ke-11

Kelompok Hewan Uji	Nilai Signifikan	Keterangan
Kelompok Normal	0,885	Tidak terdapat perbedaan
Kelompok Negatif	0,021	Terdapat perbedaan
Kelompok Positif	0,021	Terdapat perbedaan
Kelompok Perlakuan 1	0,021	Terdapat perbedaan
Kelompok Perlakuan 2	0,021	Terdapat perbedaan
Kelompok Perlakuan 3	0,021	Terdapat perbedaan

Keterangan: Nilai $p > 0,05$

Berdasarkan tabel 7 menunjukkan perbedaan kadar gula darah pada semua kelompok (kecuali kelompok normal) sebelum injeksi aloksan pada hari ke-7 dan setelah diinduksi aloksan pada hari ke-11.

Pada uji ini digunakan untuk melihat perbandingan antar kelompok, dimana kelompok negatif, kelompok positif, kelompok perlakuan 1, kelompok perlakuan 2 dan kelompok perlakuan 3 memiliki nilai $p < 0,05$ yang berarti terdapat perbedaan yang signifikan terhadap kadar gula darah setelah diinjeksi aloksan, sehingga hewan uji dapat dilanjutkan dengan diberikan perlakuan pada masing-masing kelompok. Sedangkan pada kelompok normal yang tidak diinduksi aloksan didapatkan nilai $p > 0,05$ yang berarti tidak terdapat perbedaan pada kadar gula darah yang signifikan pada hari ke-7 dan hari ke-11.

Berikut ini adalah hasil analisis data dari pengukuran kadar gula darah setelah pemberian bahan uji (glibenklamid dan ekstrak buah mahkota dewa) selama 14 hari terhadap semua kelompok kecuali pada kelompok normal. Pengukuran kadar gula darah setelah diberikan ekstrak dilakukan sebanyak dua kali yaitu pemeriksaan pertama pada hari ke-18 yang merupakan 7 hari setelah pemberian bahan uji dan pemeriksaan kedua pada hari ke-25 yang merupakan 14 hari setelah pemberian bahan uji.

Tabel 8. Hasil Uji Mann-Whitney U Test Setiap Kelompok Pada Hari ke-18 dan Hari ke-25

Kelompok Hewan Uji	Signifikansi Hari ke-11 dan 18	Signifikansi Hari ke-11 dan 25
Kelompok Negatif	.110	.020
Kelompok Positif	.149	.021
Kelompok Perlakuan 1	.083	.021
Kelompok Perlakuan 2	.021	.021
Kelompok Perlakuan 3	.043	.021

Keterangan: Nilai p : 0,05

Berdasarkan tabel 8 untuk hari ke 18 setelah 7 hari diberi ekstrak menunjukkan

perubahan kadar gula darah yang signifikan pada kelompok perlakuan 2 dan kelompok perlakuan 3 karena memiliki nilai statistika $p < 0,05$ yang berarti terdapat perubahan yang signifikan pada kadar gula darah. Sedangkan, pada hari ke-25 setelah 14 hari di berikan ekstrak menunjukkan perubahan gula darah yang signifikan pada kelompok positif, kelompok perlakuan 1, kelompok perlakuan 2 dan kelompok perlakuan 3 karena memiliki nilai statistika $p < 0,05$ yang berarti terdapat perubahan yang signifikan pada kadar gula darah.

Tabel 9. Perbandingan Antara 2 Kelompok pada Hari ke-18 dan Hari ke-25

Kelompok		Nilai p	
		Hari ke-18	Hari ke-25
Kontrol Positif	Perlakuan 1	0,248	0,773
	Perlakuan 2	0,248	0,021
	Perlakuan 3	1,000	0,021
Perlakuan 1	Perlakuan 2	0,773	0,248
	Perlakuan 3	0,386	0,248
Perlakuan 2	Perlakuan 3	0,564	0,885

Keterangan: Nilai p : 0,05

Berdasarkan tabel 9 dapat dilihat perbandingan kadar gula darah pada kelompok positif terhadap kelompok perlakuan 1, kelompok perlakuan 2 dan kelompok perlakuan 3 pada hari ke-18 tidak terjadi perbedaan yang signifikan. Untuk perbandingan kadar gula darah pada kelompok perlakuan 1 terhadap kelompok perlakuan 2 dan kelompok perlakuan 3 pada hari ke-18 dan hari ke-25 dapat dilihat tidak terdapat perbedaan yang signifikan. Selain itu perbandingan pada kelompok perlakuan 2 terhadap kelompok perlakuan 3 pada hari ke-18 dan hari ke-25 juga tidak terdapat perbedaan yang signifikan. Sedangkan pada hari ke-25 dapat dilihat perbandingan kadar gula darah pada kelompok positif terhadap kelompok perlakuan 1 tidak terlihat perbedaan yang signifikan, namun terlihat perbedaan yang signifikan pada perbedaan kelompok positif terhadap kelompok perlakuan 2 dan kelompok perlakuan 3.

PEMBAHASAN

Penurunan Berat Badan Hewan Uji

Penurunan berat badan hewan uji yang terjadi pada kelompok negatif, kelompok positif dan juga kelompok yang diberi perlakuan kemungkinan disebabkan oleh pemberian aloksan yang meningkatkan pelepasan sekresi insulin dan protein dari sel β pankreas tetapi tidak berpengaruh terhadap jaringan lain(29). Aloksan memberikan efek diabetogenik oleh kerusakan membran sel β dengan meningkatkan permeabilitas sehingga tubuh tidak bisa mengambil glukosa sebagai sumber energi(29). Karena insulin dalam darah menurun akan terjadi peningkatan produksi glukosa oleh hati dengan pemecahan lemak akibat dari kelaparan sel karena sel-sel dalam tubuh kekurangan insulin yang menyebabkan sel-sel tersebut mengambil cadangan makanannya melalui lemak, otot dan hati sehingga tubuh dapat kehilangan lemak(20). Jika tubuh kehilangan lemak maka akan terjadi berat badan menurun.

Kadar Gula Darah Hewan Uji

Berikut peneliti akan menjelaskan tentang perubahan kadar gula darah pada hewan uji dari kelompok perlakuan yang diberikan ekstrak buah mahkota dewa (*Phaleria macrocarpa*) selama 14 yang kadar gula darahnya diukur sebanyak dua kali yaitu pada hari ke-18 setelah 7 hari pemberian ekstrak dan juga hari ke-25 yaitu setelah 14 hari pemberian ekstrak.

Kadar gula pada hari ke-18 yaitu 7 hari setelah pemberian ekstrak, berdasarkan hasil analisis data menurut data statistik telah terjadi penurunan kadar gula darah yang signifikan kelompok perlakuan 2 dan kelompok perlakuan 3 pada saat tes kadar gula darah pertama setelah pemberian ekstrak. Hal ini dilihat berdasarkan nilai $p < 0,05$ yang berarti terdapat perbedaan yang signifikan antara penurunan kadar gula darah setelah diinduksikan aloksan pada hari ke-11 dan tes kadar gula darah

pertama kali setelah diberikan ekstrak yaitu pada hari ke-18. Berdasarkan hasil analisis data pada hari ke-18 dapat dilihat perbedaan kadar gula darah yang signifikan pada kelompok perlakuan 2 dan kelompok perlakuan 3 dilihat berdasarkan nilai $p < 0,05$. Hal ini karena terdapat zat-zat aktif yang terkandung di dalam buah mahkota dewa yang bisa menurunkan kadar gula darah.

Zat aktif yang dapat menurunkan kadar gula darah yang terkandung dalam ekstrak buah mahkota dewa diantaranya adalah zat alkaloid, zat saponin dan juga zat flavonoid. Selain zat aktif tersebut terdapat juga kandungan mineral yang juga dapat membantu menurunkan kadar gula darah diantaranya adalah K, Zn, Ca dan juga Cr(14).

Flavonoid mempunyai sifat sebagai antioksidan sehingga dapat melindungi kerusakan sel-sel pankreas dari radikal bebas(14). Flavonoid berperan sebagai antioksidan dengan cara mendonasikan atom hidrogennya atau melalui kemampuannya mengkelat logam, berada dalam bentuk glukosida (mengandung rantai samping glukosa) atau dalam bentuk bebas yang sering disebut aglikon(14). Flavonoid dapat menghambat peroksidasi lipid, menekan kerusakan jaringan oleh radikal bebas dan menghambat beberapa enzim(14). Flavonoid bersifat protektif terhadap kerusakan sel β sebagai penghasil insulin serta dapat mengembalikan sensitivitas reseptor insulin pada sel dan bahkan meningkatkan sensitivitas insulin(30). Alkaloid menurunkan glukosa darah dengan cara menghambat absorpsi glukosa di usus, meningkatkan transportasi glukosa di dalam darah merangsang sintesis glikogen dan menghambat sintesis glukosa dengan menghambat enzim glukosa 6-fosfatase, fruktosa 1,6 bifosfatase serta meningkatkan oksidasi glukosa melalui glukosa 6-fosfat dehidrogenase⁽¹⁴⁾. Glukosa 6-fosfatase dan fruktosa 1,6-biosfatase merupakan enzim yang berperan dalam glukoneogenesis⁽¹⁴⁾. Penghambatan

pada enzim glukosa 6-fosfatase dan ruktosa 1,6-bifosfatase dapat menurunkan pembentukan glukosa dari substrat lain selain karbohidrat(14). Peningkatan sekresi insulin diakibatkan oleh adanya efek pernangan saraf simpatis dari alkaloid yang berefek pada peningkatan sekresi insulin(31). Saponin termasuk senyawa fitokimia yang dapat menghambat peningkatan kadar glukosa darah dengan cara menghambat penyerapan glukosa di usus halus dan menghambat pengosongan lambung⁽¹⁸⁾. Dengan melambatnya pengosongan lambung, maka absorpsi makanan akan semakin lama dan kadar glukosa darah akan mengalami perbaikan⁽¹⁸⁾. Saponin menurunkan absorpsi glukosa di usus, menghambat transporter glukosa GLUT-1, meningkatkan pemanfaatan glukosa di jaringan perifer, dan penyimpanan glikogen serta peningkatan sensitifitas reseptor insulin di jaringan. Pengaruh saponin terhadap susunan membran sel dapat menghambat absorpsi molekul zat gizi yang lebih kecil yang seharusnya cepat diserap, misalnya glukosa(14). Efek hipoglikemik buah mahkota dewa juga berhubungan dengan kandungan K, Zn, Ca dan juga Cr yang merupakan bahan hipoglikemik(14). Kandungan mineral tersebut tergantung dari jenis tanah tempat penanaman buah mahkota dewa yang tumbuh sehingga efek hipoglikemik dari kandungan mineral tersebut tergantung dari tempat asal penanaman mahkota dewa(14). Walaupun terdapat perbedaan efek antidiabetik pada beberapa kelompok ini, namun masing-masing kelompok selain kelompok perlakuan 2 dan kelompok perlakuan 3, kelompok positif dan kelompok perlakuan 1 juga mempunyai efek antidiabetik yang dapat menurunkan kadar gula darah meskipun pada hari ke-18 ini penurunan kadar gula darah signifikan.

Kadar gula darah pada hari ke-25 yaitu hari ke-14 setelah pemberian ekstrak dan merupakan pemeriksaan kadar gula darah kali kedua, didapatkan hasil penurunan kadar gula darah yang signifikan

pada kelompok positif, kelompok perlakuan 1, kelompok perlakuan 2, dan kelompok perlakuan 3. Hal ini ditandai dengan nilai p value dari hasil analisis datanya yaitu $p < 0,05$ yang berarti terdapat penurunan kadar gula darah pada hari ke-25 kali kedua pemeriksaan kadar gula darah setelah 14 hari pemberian ekstrak dapat dilihat perbedaan kadar gula darah yang signifikan pada kelompok positif, kelompok perlakuan 1, kelompok perlakuan 2 dan kelompok perlakuan 3 dilihat berdasarkan nilai $p < 0,05$. Hal ini karena glibenklamid pada kelompok positif dan zat-zat aktif yang terkandung di dalam buah mahkota dewa yang bisa menurunkan kadar gula darah pada kelompok perlakuan.

Glibenklamid dapat meningkatkan pelepasan insulin dari pankreas, dimetabolisme di hati menjadi produk-produk dengan aktifitas hipoglikemik yang sangat rendah dan diekskresikan di ginjal(22,32). Efek hipoglikemiknya bertahan selama 12-24 jam dan sering diberikan satu kali sehari(22). Obat glibenklamid di absorpsi paling efektif di saluran gastrointestinal, walaupun makanan dan hiperglikemia dapat mengurangi absorpsi. Zat aktif yang dapat menurunkan kadar gula darah yang terkandung dalam ekstrak buah mahkota dewa diantaranya adalah zat alkaloid, zat saponin dan juga zat flavonoid. Selain zat aktif tersebut terdapat juga kandungan mineral yang juga dapat membantu menurunkan kadar gula darah diantaranya adalah K, Zn, Ca dan juga Cr. Walaupun terdapat perbedaan efek antidiabetik dari ekstrak kadar gula darah pada keempat kelompok ini, namun setiap masing-masing kelompok mempunyai efek antidiabetik yang dapat menurunkan kadar gula darah.

Berdasarkan pembahasan tersebut diketahui bahwa ekstrak buah mahkota dewa yang digunakan sebagai bahan penelitian untuk penurunan kadar gula darah pada kelompok perlakuan 1, kelompok perlakuan 2 dan kelompok perlakuan 3 menunjukkan bahwa ketiga

kelompok ini memiliki antidiabetik yang dapat muncul pada hari ke-18 setelah 7 hari pemberian ekstrak buah mahkota dewa dan hari ke-25 setelah 14 hari pemberian ekstrak. Efek antidiabetik kelompok perlakuan 1 tidaklah lebih baik dibandingkan efek antidiabetik kelompok positif, namun efek antidiabetik pada kelompok perlakuan 3 dan kelompok perlakuan 2 memiliki efek antidiabetik yang tidak berbeda jauh dari kelompok positif atau tidak terdapat perbedaan yang signifikan dari efek antidiabetik pada kelompok ini.

KESIMPULAN

Ekstrak buah mahkota dewa (*Phaleria macrocarpa*) dapat menurunkan kadar gula darah secara signifikan pada dosis 250 mg/kgBB dan 500 mg/kgBB setelah 7 hari pemberian ekstrak. Pada dosis 125 mg/kgBB dapat menurunkan kadar gula darah dengan angka yang bermakna namun pada hasil statistiknya tidak signifikan. Setelah 7 hari pemberian ekstrak kadar gula darah pada hewan uji sudah mengalami penurunan dan setelah 14 hari pemberian ekstrak didapatkan hasil statistik yang signifikan untuk masing-masing kelompok. Berdasarkan penelitian ini dosis minimal yang dapat menurunkan kadar gula darah adalah dosis 125 mg/KgBB.

DAFTAR PUSTAKA

- Martsiningsih MA, Gabrela D. Gambaran Kadar Glukosa Darah Metode GOD-PAP (Glucose Oksidase – Peroxidase Aminoantypirin) Sampel Serum dan Plasma EDTA (Ethylene Diamine Tetra Acetat). 2016;5(1):5–8.
- Kennedy JF. Dorland's Illustrated Medical Dictionary. In: 32nd ed. Elsevier Saunders; 2012. 790.
- Silbernagl S, Lang F. Teks & Atlas Berwarna Patofisiologi. Jakarta: Buku Kedokteran EGC; 2012. 63-67.
- NN. Hiperglikemia dan Hipoglikemia [Internet]. 2011. Available from: <https://updoc.tips/downloadFile/free-pdf-ebook-hiperglikemia-dan-hipoglikemia>
- World Health Organization. Global Report on Diabetes. Isbn. 2016;978:88.
- Edition S. International Diabetes Federation Atlas. International Diabetes Federation. 2015. 144.
- Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan. Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS) 2013. Lap Nas 2013. 2013;1–384.
- Purnamasari D. Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam. In: Edisi VI. Jakarta: Interna Publishing; 2014. 2315–27.
- Harmanto N. Sehat dengan Ramuan Tradisional Mahkota Dewa Obat Pusaka Para Dewa. Jakarta Selatan: Agromedia Pustaka; 2005. 9-18.
- Harmanto N. Sehat dengan Ramuan Tradisional Menumpas Diabetes Melitus Bersama Mahkota Dewa. Jakarta Selatan: Agromedia Pustaka; 2004. 29-31.
- Meiyanti, Dewoto HR, Suyatna FD. Efek hipoglikemik daging buah Mahkota dewa (*Phaleria Macrocarpa* (Scheff.) Boerl.) terhadap kadar gula darah pada manusia sehat setelah pembebanan glukosa. *Universa Med.* 2006;25(3).
- Ali RB, Atangwho IJ, Kuar N, Mohamed E a H, Mohamed AJ, Asmawi MZ, et al. Hypoglycemic and anti-hyperglycemic study of *Phaleria macrocarpa* fruits pericarp. *J Med Plants Res.* 2012;6(10):1982–90.

13. Fiana N, Oktaria D, Kedokteran F, Lampung U. Pengaruh Kandungan Saponin dalam Daging Buah Mahkota Dewa (*Phaleria macrocarpa*) terhadap Penurunan Kadar Glukosa Darah The Effect of Saponin in Mahkota Dewa Mesocarp Fruit (*Phaleria macrocarpa*) to Decrease Blood Glucose Levels. Majority. 2016;5(4):128–32.
14. Arjadi F, Mustofa. Ekstrak Daging Buah Mahkota Dewa Meregenerasi Sel Pulau Langerhans Pada Tikus Putih Diabetes. *J Ilm Biol Biog*. 2017;5(1):27–33.
15. Dyah N, Wahyudi F. Mahkota Dewa dan Manfaatnya. Bekasi: Ganeca Exact; 2007. 2-7 p.
16. Ningrum R, Purwanti E, Sukarsono. Identifikasi Senyawa Alkaloid dari Batang Karamunting (*Rhodomyrtus tomentosa*) Sebagai Bahan Ajar Biologi Untuk SMA Kelas X. *J Pendidik Biol Indonesia*. 2016;2(3):231–6.
17. Redha A. Flavonoid: Struktur, Sifat Antioksidatif dan Peranannya Dalam Sistem Biologis. *J Berlin*. 2010;9(2):196–202.
18. Minarno EB. Analisis kandungan saponin pada daun dan tangkai daun carica pubescens lenne dan k. koch. el-Hayah. 2016;5(4):143–52.
19. Sherwood L. Fisiologi Manusia Dari Sel ke Sistem Edisi 8. In: 8. Jakarta: EGC; 2013. p. 748–9, 754.
20. Ara A. Hiperglikemia [Internet]. Academia Edu; 2013. p. 1–2. Available from: www.academia.edu/8755076/hiperglikemia
21. PERKENI. Konsensus Pengendalian dan Pencegahan Diabetes Melitus Tipe 2 di Indonesia 2015. Perkeni. 2015. 78 p.
22. Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ. Farmakologi Dasar dan Klinik. In: 12. 12th ed. Jakarta: EGC; 2014. p. 838–58.
23. Prameswari OM, Widjanarko SB. Uji Efek Ekstrak Air Daun Pandan Wangi Terhadap Penurunan Kadar Glukosa Darah dan Histopatologi Tikus Diabetes Melitus. *J Pangan dan Agroindustri*. 2014;2(2):16–27.
24. Anindhita Yuriska. Efek aloksan terhadap kadar glukosa darah tikus wistar. 2009. 1-45 p.
25. Irdalisa, Safrida, Khairil, Abdullah, Sabri M. Profil Kadar Glukosa Darah pada Tikus Setelah Penyuntikkan Aloksan Sebagai Hewan Model Hiperglikemik. *EduBio Trop*. 2015;3(April):25–8.
26. Farmasi F, Ahmad U. Efek Hipoglikemik Esktrak Etanol Umbi Ketela Rambat (*Ipomoea batatas P*) (EEUKR) Pada Mencit Swiss yang Diinduksi Aloksan Hypoglicemia Effect of Sweet Potatos (*Ipomoea batatas P*) Root Ethanolic Extract in Alloxan. *Pharmaciana*. 2014;4(2):65–76.
27. Akbar B. Tumbuhan dengan Kandungan Senyawa Aktif yang Berpotensi Sebagai Bahan Antifertilitas. Jakarta: Adabia Press; 2010. 4-5 p.
28. Herlina et al. B. Pengaruh Jenis dan Waktu Pemberian Ransum terhadap Performans Pertumbuhan dan Produksi Ayam Broiler. *J Sains Peternekan Indones*. 2015;10(2):107–13.
29. Husyanti RL. Efektivitas Taurin Terhadap Penurunan Kadar Glukosa Darah Mencit Jantan (*Mus Musculus*) yang Diinduksi Aloksan. 2016. p. 23–5.
30. Sasmita FW, Susetyarini E,

- Pantiwati Y. Efek Ekstrak Daun Kembang Bulan (*Tithonia diversifolia*) terhadap Kadar Glukosa Darah Tikus Wistar (*Rattus norvegicus*) yang Diinduksi Alloxan. 2017;34(1):22–31.
31. Hati K, Setiawan M, Yuliarta D. Pengaruh Rebusan Daun Sirih Merah (*Piper Crocatum*) Terhadap Penurunan Kadar Gula Darah Pada Tikus Putih (*Rattus Norvegicus*) yang Diinduksi Aloksan. *Farmaka*. 2013;9(5):59–64.
32. Handoko T, Suharto B. *Farmakologi dan Terapi* edisi 4. In: 4. Jakarta: Gaya Baru; 2001. p. 467–81.