

## UJI ANTIHIPERGLIKEMIK DARI EKSTRAK ETANOL KULIT LAI [*Durio kutejensis* (Hassk.) Becc.] TERHADAP MENCIT JANTAN (*Mus musculus*)

Ritson Purba, Riansyah Dimas Pratama

Laboratorium Biokimia Fmipa Universitas Mulawarman  
Jl. Barong Tongkok No. 4 Kampus Gn. Kelua Samarinda. Telp.0541-74915

Diterbitkan: 01 Maret 2023

### ABSTRAK

Diabetes melitus (DM) merupakan gangguan metabolisme yang ditandai dengan keadaan hiperglikemia. Hiperglikemia adalah suatu keadaan dimana kadar glukosa dalam darah meningkat drastis. Salah satu terapi farmakologis adalah dengan penggunaan obat-obatan yang dapat menurunkan kadar glukosa dalam darah. Telah dilakukan uji fitokimia dan aktivitas antihiperglikemik dari kulit kayu lai. Kulit batang lai dimaserasi dengan etanol 96 % kemudian dipekatkan dengan rotary evaporator sehingga diperoleh rendemen 1,61%. Berdasarkan hasil uji fitokimia senyawa metabolit sekunder dari kulit lai menunjukkan bahwa ekstrak etanol mengandung flavonoid, alkaloid, fenolik, triterpenoid dan saponin. Uji aktivitas antihiperglikemik menggunakan hewan uji mencit jantan yang disuntik aloksan. Pengukuran kadar gula darah menggunakan glukometer dan strip tes glukosa. Dari uji antihiperglikemik menunjukkan bahwa efektivitas kadar gula darah dosis 18 mg/KgBB menunjukkan kadar gula darah 80 mg/dL.

**Keywords:** *Lai* [*Durio kutejensis* (Hassk.) Becc.], *kulit batang*, *uji antihiperglikemik*, *uji fitokimia*, *glukometer* dan *strip uji glukosa*

### PENDAHULUAN

Diabetes mellitus (DM) didefinisikan sebagai penyakit atau gangguan metabolisme kronis dengan berbagai etiologi yang ditandai dengan peningkatan kadar glukosa darah dengan gangguan metabolisme karbohidrat, lipid, dan protein sebagai akibat dari defisiensi insulin. Fungsi insulin yang tidak adekuat dapat disebabkan oleh kegagalan atau defisiensi produksi insulin oleh sel beta langerhans pankreas atau oleh ketidakmampuan sel tubuh untuk merespon insulin (WHO, 1999). Penyakit diabetes mellitus disertai oleh hiperglikemik.

Hiperglikemik suatu keadaan kadar glukosa dalam darah meningkat. Keadaan ini dapat disebabkan antara lain oleh stress, infeksi, dan konsumsi obat-obatan tertentu. Hiperglikemia ditandai dengan poliuria, polidipsia, polifagia, kelelahan ekstrem (kelelahan), dan penglihatan kabur. Kontrol gula darah yang ketat dapat mencegah hiperglikemia (Depkes, 2005). Ada dua macam pengobatan antihiperglikemik, yaitu berupa suntikan insulin dan obat antidiabetik oral. Obat oral akan menstimulasi pelepasan

insulin dari sel beta pankreas atau pengambilan glukosa oleh jaringan perifer (Moore, 2003).

Terapi dengan menggunakan obat sintetis sering kali ditemui efek samping akibat penggunaan jangka panjang dan biaya yang tinggi. Hal ini yang mendorong peneliti mencari pengobatan alternatif yang digunakan sebagai obat penurun kadar glukosa darah pada penderita DM. Berdasarkan observasi yang dilakukan, didapatkan bahwa masyarakat di daerah Muara Badak Kalimantan Timur menggunakan kulit buah durian (*Durio zibethinus* Murr.) sebagai obat tradisional penurun kadar glukosa darah. Pada penelitian ini digunakan sampel kulit lai [*Durio kutejensis* (Hassk.) Becc.]

Pampaken atau dikenal juga dengan sebutan lai, merupakan kerabat dekat durian yaitu masuk dalam genus *Durio*. Tinggi pohnnya hampir sama dengan durian, tingginya bisa mencapai 50 m. Perbedaan durian dan papak bisa dilihat dari daun, bunga, dan buahnya. Daun pepaya lebar, kehijauan, kekuningan-keemasan di bagian bawah, cerah

dan mengkilat (Wahdah, *et al.*, 2002).

Berdasarkan uraian tersebut maka akan dilakukan penelitian uji fitokimia untuk mengetahui kandungan metabolit sekunder ekstrak etanol kulit lai dan uji antihiperglikemik untuk mengetahui kemampuan ekstrak etanol kulit lai menurunkan kadar glukosa dalam darah dengan menggunakan hewan coba berupa mencit jantan.

## BAHAN DAN METODE

### Alat

Alat-alat yang digunakan dalam penelitian ini antara lain neraca digital, neraca analitik, rotari evaporator, *glucometer* dan *glucotest strip*, alat gelas, mikropipet 200-1000  $\mu\text{L}$ , gunting bedah, sptula, kandang mencit, bejana maserasi, mortir, desikator, rak tabung, botol semprot, *syringe* 3 cc, *Hot Plate*, kertas saring, suntikan berkanol dan botol semprot.

### Bahan

Bahan-bahan yang digunakan dalam penelitian ini antara lain: kulit lai, aloksan, glibenklamid, CMC-Na, larutan etanol 96%, aquadest, larutan  $\text{FeCl}_3$  1%, campuran  $\text{Bi}(\text{NO}_3)_2 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$  dalam larutan asam nitrat dan larutan KI,  $\text{H}_2\text{SO}_4$  pekat,  $\text{HgCl}_2$ , asam asetat glasial, HCl pekat, *alumunium foil*, kertas saring, kertas label, hewan uji yang digunakan mencit jantan sehat, berat badan mencit  $\pm$  20-30 gram.

### Waktu dan Tempat Penelitian

Penelitian dilaksanakan pada bulan Maret 2021 hingga April 2021, diLaboratorium Biokimia dan Organik Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Mulawarman Samarinda.

### Uji Fitokimia

#### 1. Uji Alkaloid

Ekstrak etanol kulit lai diteteskan di kertas saring atau pelat KLT. Selanjutnya ekstrak tersebut disemprotkan dengan pereaksi Dragendorff (campuran  $\text{Bi}(\text{NO}_3)_2 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$  dalam asam nitrat dan larutan KI) Adanya alkaloid ditunjukkan dengan terbentuknya bercak cokelat jingga berlatar warna kuning.

#### 2. Uji Flavonoid

Ekstrak etanol kulit lai ditambahkan 2

mg serbuk Mg dan 3 tetes HCl pekat. Uji positif ditunjukkan dengan terbentuknya warna merah kuning atau jingga.

#### 3. Uji Triterpenoid/Steroid

Ekstrak etanol kulit lai ditambahkan 3 tetes pereaksi Lieberman-Burchard (asam asetat glasial +  $\text{H}_2\text{SO}_4$  pekat). Uji positif terpenoid memberikan warna merah atau ungu dan uji positif steroid memberikan warna hijau atau biru.

#### 4. Uji Fenolik

Ekstrak etanol kulit lai ditambahkan larutan besi (III) klorida ( $\text{FeCl}_3$ ) 10% beberapa tetes, ekstrak positif mengandung fenolik apabila menghasilkan warna hijau, merah, ungu, biru atau hitam.

#### 5. Uji Saponin

Ekstrak etanol kulit lai ditambah air panas, dikocok kuat, jika timbul busa ditambahkan 1 tetes HCl pekat. Ekstrak positif mengandung saponin jika timbul busa dengan ketinggian 1-3 cm yang bertahan selama 15 menit.

### Uji Antihiperglikemik

Dosis yang dipakai pada penelitian dihitung berdasarkan penggunaan dimasyarakat (berat badan 50 kg) yaitu sebanyak 10 gr kulit kering. Pada tabel konversi dosis, berat badan manusia 70 kg dan tabel konversi dari manusia kemencit adalah 0.0026. Maka berdasarkan perhitungan didapatkan dosis yang digunakan adalah 18 mg/kgBB.

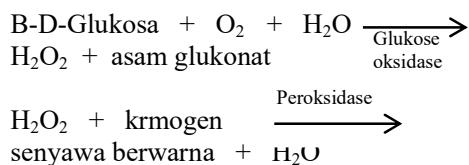
Pada uji antihiperglikemik digunakan kelompok uji yaitu :

1. Kelompok 1 (Negatif) : Diberi pakan standar dan air, CMC Na 1%
2. Kelompok 2 (Positif) : Disuntikkan Aloksan 100mg/KgBB, glibenklamid dosis 0.009 mg/20gBB, pakan standar dan air
3. Kelompok 3 (Dosis rendah) : Disuntikkan aloksan 100mg/KgBB, ekstrak etanol kulit lai dosis 9 mg/KgBB, pakan standar dan air
4. Kelompok 4 (Dosis sedang) : Disuntikkan aloksan 100mg/KgBB, ekstrak etanol kulit lai dosis 18 mg/KgBB, pakan standar dan air
5. Kelompok 5 (Dosis tinggi) : Disuntikkan aloksan 100mg/KgBB, ekstrak etanol kulit lai dosis 36 mg/KgBB, pakan standar dan

air

**Analisis Sampel**

Sebelum pengukuran, mencit dipuaskan selama 18 jam. Pengambilan darah mencit diambil melalui ekor mencit. Kadar glukosa dalam darah mencit dianalisis menggunakan alat *glucometer* dan *glucotest strip* dengan prinsip pengukuran kadar glukosa berdasarkan reaksi di bawah ini:

**HASIL DAN PEMBAHASAN****Ekstraksi**

Dalam penelitian ini sampel yang digunakan adalah kulit lai. Pelarut yang digunakan adalah etanol 96 %. Proses ekstraksi dilakukan dengan cara maserasi. Proses maserasi menyebabkan pelarut akan menembus dinding sel dan masuk ke rongga sel yang mengandung senyawa-senyawa metabolit sekunder. Senyawa tersebut akan larut dengan pelarut karena adanya perbedaan konsentrasi antara larutan senyawa metabolit sekunder didalam sel dengan yang diluar sel, maka larutan yang terperangkap akan didesak keluar. Peristiwa ini akan terus berulang-ulang hingga terjadi keseimbangan konsentrasi antara larutan di luar dan didalam sel.

Hasil filtrat yang dihasilkan kemudian dipekatkan dengan *rotari evaporator*. Prinsip alat *rotari evaporator* yaitu berdasarkan rumus  $PV = nRT$

**Tabel 1.** Persen rendemen hasil ekstraksi kulit buah durian.

Sampel	Bobot awal (g)	Bobot ekstrak (g)	Rendemen (%)
Kulit lai	140	2.250	1.61

**Uji Fitokimia**

Hasil dari uji fitokimia yang telah dilakukan terhadap ekstrak etanol kulit lai dapat dilihat pada tabel 2. Dari hasil uji fitokimia menunjukkan bahwa didalam ekstrak etanol kulit durian mengandung alkaloid,

flavonoid, Triterpenoid, fenolik dan saponin. Dari hasil uji fitokimia dapat diketahui bahwa ekstrak mengandung alkaloid, pengujian metabolit alkaloid dilakukan dengan cara sampel diteteskan pada kertas saring kemudian disemprot dengan pereaksi dragendroff (campuran  $\text{Bi}(\text{NO}_3)_2 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$  dalam asam nitrat dan larutan KI) hasil positif dengan didapatkannya warna berlatar kuning pada kertas saring. Untuk uji flavonoid dengan menggunakan pita Mg (magnesium) dan HCl pekat diperoleh hasil positif ditandai dengan pembentukan warna jingga kemerahan dari warna ekstrak jingga muda. Untuk uji steroid dan triterpenoid menggunakan pereaksi Libierman Burnhard (asam asetat glasial +  $\text{H}_2\text{SO}_4$  pekat) diperoleh hasil negatif untuk uji steroid karena hasil uji tidak menunjukkan warna hijau atau biru untuk positif steroid sedangkan untuk uji triterpenoid positif karena didapatkan warna ungu pada bagian bawah tabung reaksi. Untuk uji fenolik ekstrak ditambahkan dengan pereaksi  $\text{FeCl}_3$  diperoleh hasil coklat kehitaman menunjukkan pada ekstrak positif mengandung fenolik. Uji yang terakhir uji saponin ekstrak digoyangkan hingga terbentuk busa setinggi 1-3 cm dan bertahan dalam waktu lama serta tidak hilang setelah ditambahkan HCl pekat hasil ini menunjukkan pada ekstrak positif mengandung saponin.

**Tabel 2.** Hasil uji fitokimia.

Jenis senyawa	Kandungan
Alkaloid	+
Flavonoid	+
Steroid	-
Triterpenoid	+
Fenolik	+
Saponin	+

Keterangan :

(+): Terdapat senyawa metabolit sekunder  
(-): Tidak terdapat senyawa metabolit sekunder

**Uji Antihiperglikemik**

Diabetes mellitus merupakan penyakit gangguan hormon insulin dimana jumlah insulin yang dihasilkan oleh pankreas jumlahnya sedikit atau kurangnya kemampuan insulin menjadi reseptor sehingga menyebabkan glukosa dalam darah menumpuk dan dieksresikan oleh tubuh

melalui urin sehingga masyarakat terkadang menyebutnya penyakit kencing manis. Penyakit diabetes mellitus disertai oleh hiperglikemik. Hyperglikemik suatu keadaan kadar glukosa dalam darah meningkat.

**Tabel 3.** Hasil Pengukuran Kadar Glukosa dalam Darah (mg/dL)

Kelompok Perlakuan	Kadar Glukosa dalam Darah (mg/dL)		
	Hari ke-0	Hari ke-8	Hari ke-18
Kelompok 1	77	69	73
Kelompok 2	77	202	53
Kelompok 3	82	199	125
Kelompok 4	64	209	80
Kelompok 5	57	242	67

Berdasarkan tabel hasil pengukuran diatas dapat diamati bahwa untuk kadar glukosa puasa semua kelompok masih dalam rentang

normal. Pada pengukuran didapatkan rentang kadar glukosa darah pada hari ke-0 adalah 57 mg/dL-82 mg/dL. Setelah dilakukan pengukuran kadar glukosa pada hari ke-0 selanjutnya disuntikan aloksan dengan dosis 100 mg/KgBB. Penyuntikan aloksan dilakukan untuk membuat hewan uji menjadi hiperglikemik. Presentase kenaikan kadar glukosa dalam darah tiap ekor mencit setelah diinduksi aloksan dapat dilihat pada tabel 4. Pada tabel 4 dapat diamati setelah penyuntikan aloksan yaitu tepatnya pada pengukuran kadar glukosa pada hari ke-8 yaitu rata-rata kenaikan 66.63%.

Prinsip uji aloksan diabetes adalah induksi diabetes dilakukan pada hewan uji yang diberikan suntikan aloksan secara intravena pada ekor dengan dosis 100 mg/kgBB. Dan hewan uji yang berbeda lainnya dengan kondisi yang berbeda akan menghasilkan dosis yang berbeda pula. Pemberian obat antidiabetik secara oral dapat menurunkan kadar glukosa dalam darah dibandingkan hewan uji normal (Depkes RI, 2000).

**Tabel 4.** Presentase kenaikan kadar glukosa setelah pemberian aloksan

Kelompok perlakuan	Kadar glukosa puasa mg/dL (Hari ke-0)	Kenaikan kadar glukosa mg/dL (Hari ke-8)	Persen kenaikan kadar glukosa (%)
Kelompok 1	77	69	-
Kelompok 2	77	202	61.88
Kelompok 3	82	199	58.79
Kelompok 4	64	209	69.38
Kelompok 5	57	242	76.45

Mekanisme kerja aloksan adalah sebagai berikut:

Aloksan memiliki bentuk molekul yang mirip dengan glukosa (glukomimetik). Sehingga ketika aloksan diinduksikan pada tubuh tikus, maka glukosa transpoter GLUT 2 yang terdapat pada sel beta pankreas akan mengenali aloksan sebagai glukosa dan aloksan akan dibawa menuju sitosol. Di dalam sitosol, aloksan akan mengalami reaksi redoks yang menghasilkan *Reactive Oxygen Species* (ROS). Terbentuknya ROS akan menyebabkan depolarisasi membran sel beta dan peningkatan  $Ca^{2+}$ , sehingga sitosol akan mengaktifkan berbagai enzim yang menyebabkan peroksidasi lipid, fragmentasi

DNA, dan fragmentasi protein. Akibatnya sel beta pankreas menjadi nekrosis, sehingga fungsinya untuk sintesis dan sekresi insulin menurun (Lenzen, 2007).

Pada kelompok 1 merupakan kelompok negatif tanpa penyuntikan aloksan dan pemberian ekstrak. Kelompok 1 diberikan pakan standar, air minum dan CMC-Na 1% secara oral. Pemberian perlakuan ini diharapkan agar mencit pada kelompok 1 tetap dalam keadaan glukosa yang normal.

Pada kelompok 2 merupakan kelompok positif, kelompok ini diberikan suspensi obat glibenklamid. Glibenklamid merupakan obat generik yang umum digunakan masyarakat sebagai obat oral untuk penderita diabetes.

Glibenklamid dimasyarakat umumnya dalam sehari dosis yang bisa dikonsumsi yaitu 2.5-20 mg. Pada penelitian ini digunakan dosis 0.009

mg/20gBB, dosis tersebut diperoleh dari pengkonversian dosis yang digunakan manusia ke mencit.

**Tabel 5.** Presentase penurunan kadar glukosa setelah pemberian perlakuan (Glibenklamid dan Ekstrak kulit lai)

Kelompok perlakuan	Kenaikan kadar glukosa mg/dL (Hari ke-8)	Penurunan kadar glukosa mg/dL (Hari ke-18)	Persen penurunan kadar glukosa (%)
Kelompok 1	69	73	-
Kelompok 2	202	53	73.76
Kelompok 3	199	125	37.18
Kelompok 4	209	80	61.72
Kelompok 5	242	67	72.31

Glibenklamid digunakan sebagai kontrol positif karena merupakan obat diabetes oral kelas sulfonilurea dengan efek farmakologis jangka pendek dan jangka panjang yang mirip dengan sulfonilurea umum. Selama pengobatan jangka pendek, glibenklamid meningkatkan sekresi insulin dari sel beta pulau Langerhans, sedangkan selama pengobatan jangka panjang, efek utamanya adalah meningkatkan kerja insulin pada jaringan perifer dan menurunkan ekskresi glukosa hepatis (Guyton, 1982).

Pada tabel kelompok 2 yaitu pemberian glibenklamid terjadi penurunan kadar glukosa yaitu sebesar 73.76 %. Pemberian suspensi glibenklamid diberikan dengan rentan waktu selama 10 hari. Suspensi glibenklamid diberikan secara oral kemencit karena pada manusia obat ini diminum secara oral. Pemberian suspensi glibenklamid diberikan sekali dalam sehari. Selain pemberian suspensi glibenklamid pada kelompok ini diberikan pula pakan standar dan minum.

Pada kelompok 3 merupakan kelompok dosis rendah yaitu diberikan ekstrak etanol kulit lai dengan dosis 9 mg/KgBB. Pada tabel diatas didapatkan bahwa terjadi penurunan kadar glukosa dalam darah sebesar 37.18 %. Kelompok 4 merupakan kelompok dosis sedang yaitu diberikan ekstrak etanol kulit lai dengan dosis 18 mg/KgBB. Dari tabel dapat dilihat bahwa pada pengukuran hari ke-18 kadar glukosa didapatkan sebesar 80 mg/dL, kadar glukosa yang didapatkan tersebut sudah normal. Besar penurunan kadar glukosa dalam darah sebesar 61.72 %. Kelompok 5 merupakan kelompok dosis tinggi yaitu diberikan ekstrak etanol kulit lai dengan dosis

36 mg/KgBB. Pada tabel diatas didapatkan bahwa terjadi penurunan kadar glukosa dalam darah sebesar 72.31 %. Pemberian ekstrak diberikan kemencit secara oral selama 10 hari. Data tersebut menunjukkan bahwa terjadi penurunan kadar glukosa dalam darah seiring dengan meningkatnya dosis ekstrak etanol kulit lai yang diberikan pada mencit secara oral. Dimana pada penelitian ini dosis yang efektif dapat menurunkan kadar glukosa dalam darah yaitu pada dosis sedang yaitu 18 mg/KgBB.

Pada penelitian pemberian ekstrak etanol kulit lai terjadi penurunan kadar glukosa dalam darah mencit. Penurunan kadar glukosa dalam darah akibat pemberian ekstrak etanol kulit lai dapat dijelaskan melalui dua mekanisme utama, yaitu secara intra pankreatik dan ekstra pankreatik. Mekanisme intra pankreatik bekerja dengan cara memperbaiki (regenerasi) sel  $\beta$  pankreas yang rusak dan melindungi sel  $\beta$  dari kerusakan serta merangsang pelepasan insulin dengan senyawa aktif alkaloid, flavonoid dan fenolik. Alkaloid terbukti mempunyai kemampuan regenerasi dimana ekstrak alkaloid terbukti secara nyata mempunyai kemampuan regenerasi sel  $\beta$  pankreas yang rusak. Peningkatan sekresi insulin disebabkan oleh efek simpatomimetik alkaloid yang mempengaruhi peningkatan sekresi insulin. Karena sifat antioksidannya, flavonoid dapat melindungi sel pankreas dari kerusakan akibat radikal bebas (Arjadi, 2010) dengan cara menangkap atau menetralkan radikal bebas terkait dengan gugus OH 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 pengubahan superokksida menjadi hydrogen superokksida dengan cara mendonorkan atom hydrogen dari kelompok aromatik hidroksil (-OH) untuk mengikat radikal bebas dan membuangnya dari dalam tubuh melalui sistem eksresi (Barbosa, 2007; Evans *et al.*, 2003; Sabu *et al.*, 2002).

Mekanisme ekstrak pankreas dapat terjadi melalui berbagai mekanisme. Alkaloid menurunkan kadar gula darah dengan menghambat pengambilan glukosa di usus, meningkatkan transpor glukosa dalam darah, merangsang sintesis glikogen, dan mengatur enzim glukosa-6-fosfatase, fruktosa-1,6-bis Menghambat sintesis glukosa dengan menghambat fosfatase dan oksidasi glukosa oleh glukosa. 6- meningkat fosfat dehidrogenase. Glukosa-6-fosfatase dan fruktosa-1,6-bisfosfatase adalah enzim yang terlibat dalam glukoneogenesis. Penghambatan pada kedua enzim ini akan menurunkan pembentukan glukosa dari substrat lain selain karbohidrat (Arjadi, 2010).

### KESIMPULAN PENELITIAN

Dari hasil penelitian yang telah dilakukan, dapat diambil beberapa kesimpulan sebagai berikut:

1. Berdasarkan hasil uji fitokimia diperoleh kandungan senyawa metabolit sekunder yang terdapat didalam ekstrak etanol kulit lai adalah alkaloid, flavonoid, saponin, triterpenoid dan fenolik.
2. Berdasarkan hasil uji antihiperglikemik ekstrak etanol kulit lai dapat berpotensi sebagai antihiperglikemik yang dapat menurunkan kadar glukosa dalam darah pada mencit jantan yang hiperglikemik, dimana dosis yang efektif digunakan adalah dosis 18 mg/KgBB menunjukkan kadar glukosa dalam darah 80 mg/dL.

### SARAN

Sebaiknya pada penelitian selanjutnya dapat dilakukan uji antihiperglikemik dengan perlakuan kurang dari 10 hari sehingga dapat diketahui pada hari keberapa kadar glukosa dalam darah mulai mengalami penurunan.

### DAFTAR PUSTAKA

- Arjadi, F dan Susatyo, P. 2010. *Regenerasi Sel Pulau Langerhans Pada Tikus Putih (Rattus norvegicus) Diabetes yang Diberi Rebusan Daging Mahkota Dewa (Phaleria macrocarp (scheff.)Boerl.)*. Vol. 2, No.2.
- Barbosa, D. S., 2007. *Green Tea Polyphenolic Compounds and Human Health*. Journal of Consumer Protection and Food Safety. 2: 407-413.
- 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.
- 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  $\beta$  Cells Dysfunction*. Diabetes Journal. 52 (1): 1-18.
- 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.
- DepKes RI. 2005. *Pharmaceutical care untuk penyakit diabetes mellitus*. Kementerian Kesehatan RI.
- Guyton, A.C. 1982. *Fisiologi Manusia dan Mekanisme Penyakit Edisi III*. Jakarta : Penerbit Buku Kedokteran.
- Lenzen, S. 2007. *The Mechanism of Alloxan and Streptozotocin Induced Diabetes*. Vol. 51:216-26.
- Moore, M.C. 1997. *Terapi Diet dan Nutrisi*. Jakarta : Hipokratos.
- Wahdah, R., C. Nisa dan B.F. Langai. 2003. *Karakterisasi Sifat Fisik Buah dan Kandungan Gizi Buah-buahan di Lahan Kering Kalimantan Selatan*. Fakultas Pertanian Unlam bekerja sama dengan BPTP Kalimantan Selatan, Banjarbaru. 122h.