

Aktivitas Antidiabetes dari Fraksi Tumbuhan Pirdot *Saurauia bracteosa* pada Tikus dengan Metode Induksi Aloksan

Murtihapsari^{1*}, Boima Situmeang², Achmad Rante Suparman¹, Apriani Sulu Parubak¹, Radite Yogaswara¹, Yasmiwar Susilawati³, Tati Herlina⁴

¹Program Studi Pendidikan Kimia, FKIP, Universitas Papua, Jl. Gunung Salju Amban, Manokwari, 98314

²Program Studi Kimia, Sekolah Tinggi Analisis Kimia Cilegon, Jl. KH. Wasyid No. 06, Wetan, Sukmajaya, Cilegon, Banten, 4241

³Departemen Biologi Farmasi Fakultas Farmasi, Universitas Padjadjaran, Jl. Raya Sumedang KM.21, Sumedang, 45363 Bandung

⁴Departemen Kimia, FMIPA, Universitas Padjadjaran, Jl. Raya Sumedang KM.21, Sumedang, 45363 Bandung

ABSTRAK

Penderita diabetes mellitus disebabkan oleh kurangnya sekresi insulin yang diperkirakan mengalami peningkatan dari 8,4 menjadi 21,3 juta jiwa pada 2000 hingga 2030 mendatang. Seiring dengan semakin meningkatnya penderita penyakit diabetes mellitus, maka perlu dilakukan pencarian berbagai alternatif obat herbal dari tumbuhan. Salah satu tumbuhan yang berpotensi untuk mengobati diabetes mellitus diantaranya tumbuhan pirdot (*Saurauia bracteosa*) yang banyak tumbuh liar di daerah tropis. Tujuan dari penelitian ini menguji aktivitas antidiabetes dari fraksi *S. bracteosa* diujikan lebih lanjut ke hewan percobaan (tikus). Metode pengujian aktivitas antidiabetes dilakukan dengan metode induksi aloksan terhadap fraksi tumbuhan *S. bracteosa* dengan dosis 250 mg/kg BB tikus. Induksi aloksan dosis 175 mg/kg BB tikus pada hari ke 0-6. Hasil pengujian aktivitas antidiabetes fraksi *n*-heksana memiliki aktivitas antidiabetes yang lebih tinggi 43,05% dibandingkan dengan fraksi etil asetat sebesar 33,22% dan fraksi air sebesar 8,88%. Persentase penurunan kadar glukosa kelompok fraksi *n*-heksana dan fraksi etil asetat pada dosis 100 mg/kgBB menunjukkan penurunan yang lebih tinggi daripada kelompok kontrol positif sebesar 20,93% yang diberikan glibenklamid dosis 0,5 mg/kg BB. Hal ini menunjukkan bahwa tumbuhan *S. bracteosa* berpotensi kuat sebagai penurun gula darah terutama fraksi *n*-heksana dan fraksi etil asetat.

Kata kunci: Antidiabetes; Aloksan; Fraksi; Tikus

ABSTRACT

Diabetes mellitus sufferers caused by a lack of insulin secretion are estimated to increase from 8.4 to 21.3 million people in 2000 to 2030. Along with the increase in patients with diabetes mellitus, it is necessary to search for various alternative herbal medicines from plants. One of the plants that have the potential to treat diabetes mellitus is the pirdot plant (*Saurauia bracteosa*) which grows wild in the tropics. Our present study aimed at testing the antidiabetic activity of the *S.bracteosa* fraction to be further tested in mice. The method of testing for antidiabetic activity was carried out by the alloxan induction method against the plant fraction *S. bracteosa* at a dose of 250 mg/kg body weight. Following alloxan induction dose 175 mg/kg BW for 0-6 days consecutively. Our result of testing antidiabetic activity of the *n*-hexane fraction had revealed a higher of 43.05% compared to the ethyl acetate fraction of 33.22% and fraction water of 8.88%. The percentage reduction in glucose levels at a dose of 100 mg/kg BW showed a higher reduction than the positive control group of 20.93% given glibenclamide 0.5 mg/kg BW. Finally our investigation on *S. bracteosa* has a strong potential to decrease blood sugar, especially the *n*-hexane fraction and ethyl acetate.

Keywords: Antidiabetic; Alloxan; Fraction; Mice

Received: 25-10-2021, Accepted: 15-02-2022, Online: 07-03-2022

*Corresponding author:

murtihapsari.kadariusman@gmail.com

PENDAHULUAN

Penyakit diabetes mellitus (kencing manis) terjadi karena adanya gejala air seni yang manis dan tidak terkontrol. Kondisi kelainan metabolik ini diakibatkan kekurangan hormon insulin atau pankreas kurang efektif yang menghasilkan insulin baik sifatnya absolut maupun relatif. Kadar gula darah yang tinggi dapat merusak sistem organ tubuh yang berakibat munculnya penyakit baru dalam tubuh (komplikasi) (Mulyanti dkk., 2010; Marianne dkk., 2011; Sutjiatmo dkk., 2011).

Insulin merupakan hormon yang diproduksi sel beta di pankreas pada sebuah kelenjar yang terletak dibelakang lambung dimana dapat berfungsi mengatur metabolisme glukosa menjadi energi dan mengubah kelebihan glukosa menjadi glikogen yang disimpan di dalam hati dan otot (Mulyanti dkk., 2010). Tipe diabetes mellitus (DM) terdapat dua yaitu yang timbul akibat kekurangan insulin yang disebut dengan DM tipe 1 atau *Insuline Dependent Diabetes Mellitus* (IDDM) dan DM karena insulin tidak berfungsi dengan baik (Sirisha dkk., 2010; Coman dkk., 2012). Selain itu, tipe DM yang lain yaitu diabetes gestasional, sebagai intoleransi glukosa yang terjadi selama kehamilan, terjadi sekitar 7% dari seluruh kehamilan. Tipe spesifik DM disebabkan oleh kerusakan genetik fungsi sel beta pankreas, kerusakan genetik aktivitas insulin, penyakit pada pankreas, endokrinopati, induksi obat atau bahan kimia, infeksi, diabetes akibat faktor imun yang tidak biasa, sindrom genetik (Mulyanti dkk., 2010).

Penyakit diabetes mellitus sangat erat kaitannya dengan hormon insulin merupakan penyakit yang dapat mengancam kesehatan manusia. Penyakit ini mencapai peringkat nomor 7 (tujuh) angka kematian di Dunia (Coman dkk., 2012)]. Penderita diabetes mellitus diperkirakan mengalami peningkatan dari 8,4 menjadi 21,3 juta jiwa pada 2000 hingga 2030 mendatang (Mulyanti dkk., 2010). Negara Indonesia pada 2000 berada di urutan ke-4 terbanyak kasus diabetes setelah India, Cina, dan Amerika Serikat, dengan prevalensi 8,6% dari total penduduk (Marianne dkk., 2011).

Seiring dengan semakin meningkatnya penderita penyakit diabetes mellitus, maka sangat penting untuk dilakukan pencarian berbagai alternatif obat herbal. Obat yang digunakan untuk pengobatan penyakit diabetes mellitus telah banyak dipasarkan baik itu obat sintesis maupun tradisional. Namun beberapa obat tradisional yang digunakan belum dikaji secara ilmiah baik uji praklinis maupun klinis. Penggunaan obat tradisional dari penyakit diabetes melitus secara luas masih merupakan pengalaman secara empiris oleh masyarakat suatu daerah (Soeksmanto dkk., 2010).

Beberapa penelitian yang berkaitan dengan aktivitas antidiabetes akan meningkatkan peluang alternatif penggunaan bahan alami sebagai obat herbal dimana memiliki kadar glukosa darah yang dapat dikontrol, meminimalkan efek samping dan biaya produksi yang relatif lebih murah (Li *et al.*, 2004). Peningkatan penggunaan obat herbal penyakit diabetes mellitus harus diiringi dengan temuan senyawa-senyawa aktif dari beberapa tumbuhan. Oleh karena itu, hal ini perlu didukung dengan data yang menyatakan bahwa Indonesia termasuk negara yang memiliki kekayaan keanekaragaman hayati tertinggi kedua setelah Brazil (Zuhud dkk., 2014). Salah satu potensi keanekaragaman hayati sebagai pengobatan herbal antidiabetes yaitu tumbuhan *S. bracteosa* yang banyak tumbuh liar di daerah tropis. Penelitian dari tumbuhan *S. bracteosa* sebagai alternatif bahan alami masih sangat minim khususnya untuk aktivitas antidiabetes. Tumbuhan *S. bracteosa* ini terbukti memiliki senyawa triterpenoid pentasiklik dari ekstrak etil asetat yang menghasilkan senyawa asam 3-hidroksi,12(13)-en,28-oleanolat atau asam oleanolat (Situmeang dkk., 2018). Selain itu, Suparman dkk., (2018), melaporkan bahwa hasil uji fitokimia dan karakterisasi senyawa metabolit sekunder dari *S. bracteosa* untuk fraksi

metanol diperoleh senyawa golongan triterpenoid. Penelitian lainnya, hasil pengujian aktivitas antioksidan ekstrak daun *S. bracteosa* dengan pendekatan radikal bebas DPPH, diperoleh nilai IC₅₀ fraksi *n*-heksana, etil asetat dan air berturut-turut adalah 8,13; 6,82; 14,50 ppm. Berdasarkan hasil penelitian diketahui bahwa ekstrak etil asetat memiliki nilai IC₅₀ lebih kuat dan berpotensi sebagai antioksidan.

Menurut Lisi dkk. (2017), menghasilkan senyawa antioksidan dari ekstrak metanol *S. bracteosa* yang mengandung senyawa fenolik, flavonoid, alkaloid, steroid dan saponin. Ekstrak metanol dari *S. bracteosa* memiliki kandungan total flavonoid sebesar 11,140 mg/kg dan aktivitas antioksidan dengan nilai IC₅₀ sebesar 128,573 µg/mL. Maukar dkk., (2013), menganalisis kandungan fitokimia dari uji toksisitas ekstrak *S. bracteosa* DC. dengan menggunakan metode maserasi dengan nilai LC₅₀ sebesar 37,30 ppm yang bersifat toksik.

Berdasarkan fakta diatas, kajian ilmiah tentang informasi baik uji praklinis maupun klinis dari aktivitas antidiabetes tumbuhan *S. bracteosa* yang berasal dari daerah Medan, Sumatera Utara masih sangat kurang, maka perlu dilakukan penelitian pengujian aktivitas antidiabetes untuk fraksi *n*-heksana, etil asetat dan air pada tikus dengan metode induksi aloksan. Penelitian ini diharapkan mendapatkan data yang sangat bermanfaat untuk dikembangkan dalam bidang farmakologi.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini digunakan daun *S. bracteosa* yang berasal dari Medan, Sumatera Utara dan hewan percobaan tikus (*Rattus norvegicus*) dengan metode pengujian aktivitas antidiabetes yang telah mendapatkan persetujuan etik (*ethical clearance*) dengan nomor surat 1064/UN6.C1.3.2/KEPK/PN/2016 oleh Komisi Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran, Bandung kemudian hasilnya dibuat Tabel dan Gambar.

Ekstraksi dan fraksionasi

Sampel daun *S. bracteosa* yang telah kering dan halus kemudian dimaserasi dengan menggunakan metanol selama 3x24 jam. Ekstrak cair metanol kemudian diuapkan dengan *rotary evaporator* diperoleh ekstrak metanol pekat. Kemudian ekstrak ini dipartisi dengan menggunakan pelarut *n*-heksana, etil asetat dan air. Selanjutnya hasil fraksi ketiga pelarut tersebut diuji aktivitas antidiabetes dengan metode induksi aloksan.

Uji antidiabetes (Das & Barman, 2012)

Persiapan hewan percobaan

Tikus dengan berat badan 20-30 gram, berumur 2-3 bulan, diaklimatisasi dalam kondisi laboratorium selama satu minggu atau 7 (tujuh) hari dan dihabituasi dengan diberi makanan dan minuman yang cukup. Selama aklimatisasi berat badan tikus ditimbang secara teratur. Tikus yang digunakan adalah tikus yang sehat dan tidak mengalami penurunan berat badan besar dari 10%. Sebelum pengukuran kadar glukosa darah awal (t₀), tikus dipuasakan makan selama 18 jam tetapi tetap diberikan air minum.

Penyiapan sediaan uji dengan berbagai konsentrasi

1. Perencanaan Dosis Ekstrak

Sampel ekstrak yang diuji efek antidiabetes dengan pemberian dosis yaitu (200, 100, 50) mg/kgBB. Pembuatan sediaan mencapai dosis tersebut dibuat suspensi fraksi *n*-heksana, etil

asetat dan air dari daun *S. bracteosa* dengan konsentrasi (2%, 1%, dan 0,5%) bobot/volume (b/v).

2. Pembuatan Sediaan Uji

Pembuatan sediaan uji dengan konsentrasi ekstrak 2% maka 20 gram fraksi *n*-heksana, etil asetat dan air dari daun *S. bracteosa* disuspensikan dengan larutan NaCMC 1% sampai volume 100 ml. Pembuatan konsentrasi fraksi 1% maka 50 ml larutan fraksi konsentrasi 2% ditambahkan 50 mL larutan NaCMC 1%. Sediaan dibuat dengan konsentrasi fraksi *n*-heksana, etil asetat dan air *S. bracteosa* 0,5% maka 25 ml larutan ekstrak konsentrasi 2% ditambahkan 75 ml larutan NaCMC 1%.

3. Penginduksian diabetes

Tikus yang akan diinduksi diabetes dipuaskan selama 18 jam (air minum tetap diberikan), diinjeksi dengan larutan dingin aloksan tetrahidrat dengan dosis 250 mg/kgBB (Aguilar dkk., 2000). Selanjutnya, hewan uji diberi makan pelet komersial dan air yang mengandung glukosa 10% selama 2 hari setelah pemberian aloksan (Chen, 2001). Hari ke-3 dan seterusnya glukosa 10% diganti dengan air minum biasa dan diukur kadar glukosa darah tikus, jika positif diabetes langsung diberi fraksi *n*-heksana, etil asetat dan air dari daun *S.bracteosa*. Kondisi tikus yang digunakan jika kadar gula darahnya ≥ 100 mg/dL.

4. Kelompok perlakuan dan pemberian ekstrak

Kelompok hewan yang digunakan terdiri dari ada 6 (enam) dan setiap kelompok, pengambilan 5 (lima) ekor tikus diambil secara acak, masing-masing kontrol negatif (kelompok I), kontrol positif (kelompok II), kelompok uji (kelompok III-V), dan kelompok pembanding (kelompok VI).

HASIL DAN PEMBAHASAN

Sampel *S. bracteosa* sebanyak 1 kg di maserasi menggunakan metanol dengan tujuan bahwa pelarut ini bersifat universal yang dapat larut sempurna (Markham, 1988)). Hasil maserasi diperoleh ekstrak metanol pekat sebanyak 13,68 gram. Setelah diperoleh ekstrak metanol pekat dan diketahui massanya, selanjutnya dilakukan fraksionasi dengan metode partisi untuk penggolongan kandungan senyawa kimia berdasarkan perbedaan tingkat kepolarannya. Hasil partisi diperoleh dari fraksi *n*-heksana, etil asetat dan air berturut-turut yaitu 15,60; 16,70; 156,30 mgram, selanjutnya setiap fraksi dilakukan pengujian aktivitas antidiabetes.

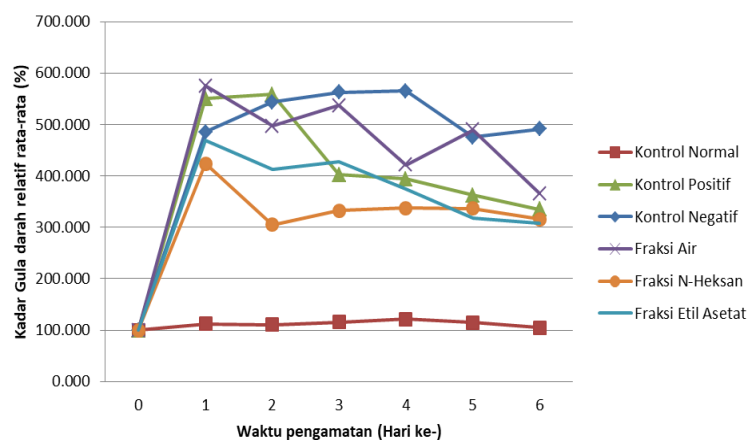
Pengujian antidiabetes dari daun *S. bracteosa* ini digunakan aloksan sebagai agen diabetogenik yang bekerja untuk merusak sel beta pankreas (Szkudelski, 2001). Peningkatan/penurunan kadar glukosa setiap kelompok tikus dibandingkan dengan kadar glukosa awal (t_0). Rata-rata kadar glukosa relatif setiap kelompok tikus pada setiap waktu pengamatan dapat dilihat pada tabel 1.

Tabel 1. Persen rata-rata kadar glukosa darah relatif tikus dari daun *S. bracteosa*

Hari ke-	Kelompok					
	K(N)	K(-)	K(+)	Uji 1	Uji 2	Uji 3
0	100,000	100,000	100,000	100,000	100,000	100,000

1	111,879	485,189	550,280	575,057	468,455	423,883
2	110,844	543,863	558,310	497,317	412,770	304,613
3	115,722	562,933	402,433	537,047	427,725	332,208
4	120,988	564,795	393,823	421,131	373,668	337,705
5	114,782	475,023	361,965	489,279	317,463	336,841
6	104,888	491,476	334,767	366,095	307,661	315,605

Berdasarkan data pada tabel 1, menunjukkan nilai persentase rata-rata peningkatan atau penurunan kadar glukosa darah setiap kelompok tikus dibandingkan dengan kadar glukosa darah sebelum dilakukan perlakuan. Data pada tabel 1 kemudian dianalisis untuk mengamati peningkatan atau penurunan kadar glukosa darah relatif setiap kelompok tikus pada setiap waktu pengamatan pada gambar 1.



Gambar 1. Kadar glukosa darah relatif persen rata-rata dari *S. bracteosa*

Gambar 1 menunjukkan bahwa setelah satu hari induksi aloksan (t_1), seluruh kelompok perlakuan mengalami peningkatan kadar glukosa darah, kecuali kelompok kontrol normal yang tidak diinduksi sehingga dapat dikatakan bahwa setelah diinduksi telah berhasil meningkatkan kadar glukosa darah mengakibatkan tikus mengalami keadaan diabetes.

Pengamatan pada hari kedua (t_2), kadar glukosa darah kelompok kontrol negatif terus meningkat, sementara pada kelompok uji terjadi penurunan kadar glukosa darah. Kelompok uji *n*-heksana menunjukkan penurunan yang lebih tinggi dibandingkan kelompok uji air dan etil asetat. Kelompok kontrol positif yang diberikan obat glibenklamid pada hari kedua ternyata belum dapat menurunkan kadar gula darah, sedangkan semua kelompok uji telah mampu menahan kenaikan kadar gula akibat induksi aloksan, sehingga terlihat bahwa kelompok uji lebih baik daripada kontrol positif.

Pengamatan hari ketiga (t_3), kadar glukosa darah kelompok kontrol negatif terus meningkat, demikian juga pada kelompok yang diberikan fraksi uji terjadi peningkatan kadar gula. Kelompok perlakuan kontrol negatif menunjukkan adanya peningkatan kadar glukosa darah dari hari ke hari dikarenakan akuades tidak memiliki efek menurunkan kadar glukosa darah. Namun pada kelompok kontrol positif menunjukkan adanya penurunan kadar glukosa yang tajam, hal ini adanya faktor farmakodinamik glibenklamid dosis 0,5 mg/kg BB untuk menghasilkan insulin (Kurniawaty dkk., 2014).

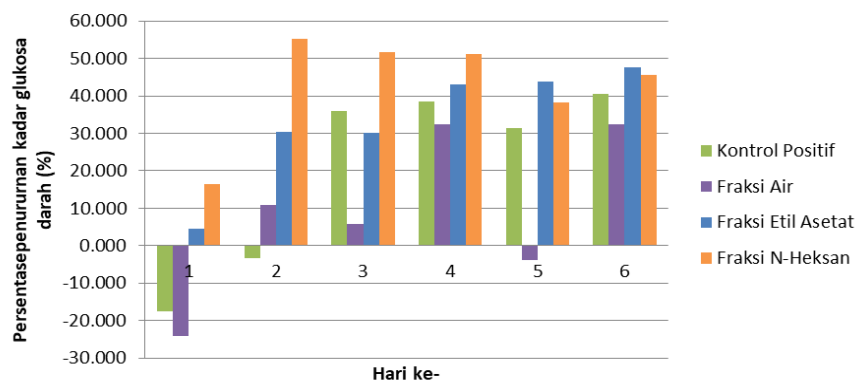
Hari keempat, kelima dan keenam, kelompok uji *n*-heksana dan etil asetat masih mampu menurunkan kadar gula darah walaupun tidak sebesar pada hari sebelumnya, namun pada kelompok uji fraksi air terjadi peningkatan kadar gula darah, hal ini menunjukkan bahwa kelompok uji fraksi air tidak stabil menurunkan kadar gula darah. Keadaan hari keempat kelompok kontrol negatif telah mengalami penurunan kadar glukosa darah, diduga hal ini akibat adanya *recovery* dari fungsi pankreas yang mampu menghasilkan insulin kembali. Hal ini dipengaruhi oleh adanya mekanisme spesifik metformin dalam menurunkan kadar glukosa darah. Mekanisme metformin dalam menurunkan kadar glukosa darah meliputi stimulasi glikolisis langsung pada jaringan perifer dengan peningkatan pengeluaran glukosa dari darah, mengurangi glukoneogenesis di hati, memperlambat absorpsi glukosa dari darah, pengurangan glukagon dalam plasma darah dan meningkatkan sensitivitas jaringan otot dan adiposa terhadap insulin, peningkatan insulin pada reseptor insulin (Kurniawaty dkk., 2014).

Selanjutnya, hari keenam diperoleh kadar glukosa darah semua kelompok uji dan kelompok kontrol positif berada pada *range* yang sama (sekitar 300-370 mg/dL), hal ini menunjukkan bahwa semua kelompok uji mampu menurunkan kadar glukosa darah. Hasil perhitungan penurunan kadar gula dapat dilihat pada tabel 2.

Tabel 2. Persentase penurunan kadar gula relatif persen rata-rata dari daun *S.bracteosa*

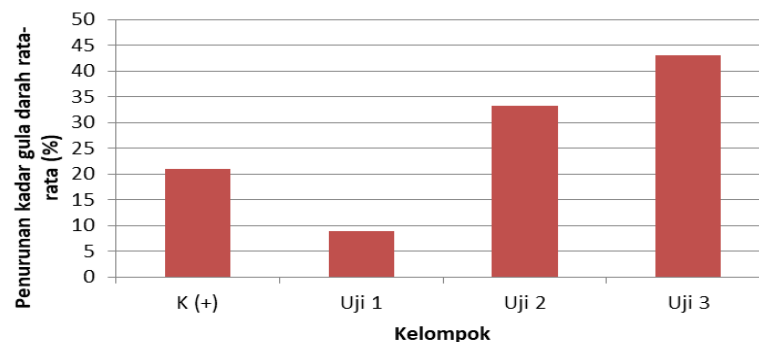
Hari ke-	Persentase Penurunan Kadar Glukosa Relatif (%)			
	K (+)	Uji 1	Uji 2	Uji 3
1	-17,436	-24,073	4,483	16,422
2	-3,336	10,749	30,274	55,252
3	35,889	5,788	30,234	51,592
4	38,524	32,371	43,065	51,169
5	31,384	-3,957	43,737	38,358
6	40,536	32,433	47,548	45,493
Rata-rata	20,927	8,885	33,224	43,048

Penurunan kadar glukosa darah dari seluruh kelompok setiap waktu pengamatan dapat lebih jelas dilihat pada gambar 2 dan 3.



Gambar 2. Persentase penurunan kadar glukosa darah rata-rata (%) fraksi air, etil asetat dan *n*-heksana *S. bracteosa* pada setiap waktu pengamatan

Berdasarkan gambar 3, persentase penurunan kadar glukosa darah kelompok uji dan kontrol positif menunjukkan bahwa fraksi *n*-heksana memiliki aktivitas antidiabetes yang lebih tinggi (43,05%) dibandingkan dengan fraksi etil asetat (33,22%) dan air (8,88%). Persentase penurunan kadar glukosa kelompok fraksi *n*-heksana dan fraksi etil asetat pada dosis 100 mg/kg BB menunjukkan penurunan yang lebih tinggi daripada kelompok kontrol positif (20,93%) yang diberikan glibenklamid dosis 0,5 mg/kg BB. Hal ini menunjukkan bahwa tumbuhan *S. bracteosa* berpotensi kuat sebagai penurun gula darah terutama fraksi *n*-heksana dan etil asetat. Hal ini menunjukkan pula bahwa senyawa aktif penurun gula darah tumbuhan *S. bracteosa* merupakan senyawa yang bersifat nonpolar dan semipolar.



Gambar 3. Persentase penurunan kadar glukosa darah rata-rata (%) setiap kelompok tikus

Berdasarkan hasil penelitian di atas, uji aktivitas antidiabetes memiliki hubungan yang erat kaitannya dengan penelitian sebelumnya dimana hasil karakteristik dari tumbuhan *S.bracteosa* ditemukan adanya senyawa triterpenoid pentasiklik pada ekstrak etil asetat (Situmeang dkk., 2018). Penelitian lainnya, hasil uji fitokimia dan karakterisasi senyawa metabolit sekunder untuk fraksi metanol diperoleh pula senyawa golongan triterpenoid (Suparman dkk., 2018). Hubungan kandungan senyawa terpenoid dengan insulin menyatakan bahwa senyawa terpenoid seperti triterpenoid dapat meningkatkan penyerapan glukosa dengan bertindak meniru kerja insulin dan sebagai insulin sensitizer (Lee &Thuong, 2010).

SIMPULAN

Hasil uji antidiabetes dari tumbuhan *S.bracteosa* terhadap tikus yang diinduksi aloksan diperoleh persentase penurunan kadar glukosa darah dari fraksi *n*-heksana lebih tinggi sebesar 43,05% dibandingkan dengan fraksi etil asetat sebesar 33,22% dan air sebesar 8,88%. Persentase penurunan kadar glukosa dapat dikelompokkan pada fraksi *n*-heksana (nonpolar) dan fraksi etil asetat (semi polar) pada dosis 100 mg/kg BB. Kelompok fraksi *n*-heksana dan fraksi etil asetat menunjukkan penurunan yang lebih tinggi daripada kelompok kontrol positif sebesar 20,93% yang diberikan glibenklamid dosis 0,5 mg/kgBB.

UCAPAN TERIMA KASIH

Tim Peneliti mengucapkan terima kasih kepada Santi Perawati, Labarotaorium Farmasi, Universitas Padjadjaran Bandung yang telah membantu selama pelaksanaan penelitian

DAFTAR RUJUKAN

- Aguilar, A., F. J., Estrada, M., J., Chilpa, R., R., & Ramos, R. R. (2000). Hypoglycemic Effect of Extracts and Fractions from *Psacalium Decompositum* in Healthy and Alloxan-diabetic Mice. *Journal of Ethnopharmacology*, 72(1–2), 21–27. [https://doi.org/10.1016/S0378-8741\(00\)00202-6](https://doi.org/10.1016/S0378-8741(00)00202-6)
- Chen, H., Feng, R., Guo, Y., Sun, L., & Jiang, J. (2001). Hypoglycemic effects of aqueous extract of *Rhizoma Polygonati Odorati* in mice and rats. *Journal of Ethnopharmacology*, 74(3), 225–229. [https://doi.org/10.1016/S0378-8741\(00\)00359-7](https://doi.org/10.1016/S0378-8741(00)00359-7)
- Coman, C., Rugină, O. D., & Socaciu, C. (2012). Plants and Natural Compounds With Antidiabetic Action. *Notulae Botanicae Horti Agrobotanici Cluj-Napoca*, 40(1), 314–325. <https://doi.org/10.15835/nbha4017205>
- Das, S., & Barman, S. (2012). Antidiabetic and antihyperlipidemic effects of ethanolic extract of leaves of *Punica granatum* in alloxan-induced non-insulin-dependent diabetes mellitus albino rats. *Indian Journal of Pharmacology*, 44(2), 219–224. <https://doi.org/10.4103/0253-7613.93853>
- Kurniawaty, E. (2014). Diabetes Mellitus. *JUKE*, 4(7), 114–119.
- Lee, M., S., & Thuong, P., T. (2010). Stimulation of Glucose Uptake by Triterpenoids from *Weigela Subsessilis*. *PHYTOTHERAPY RESEARCH Phytother. Res*, 22(4), 49–53. <https://doi.org/10.1002/ptr>
- Li, W. L., Zheng, H. C., Bukuru, J., & De Kimpe, N. (2004). Natural Medicines Used In The Traditional Chinese Medical System for Therapy of Diabetes Mellitus. *Journal of Ethnopharmacology*, 92(1), 1–21. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2003.12.031>
- Lisi, A. K. F., Runtuwene, M. R. J., & Wewengkang, D. S. (2017). Uji Fitokimia Dan Aktivitas Antioksidan Dari Ekstrak Metanol Bunga Soyogik (*Saurauia bracteosa* DC.). *Pharmacon - the Scientific Pharmacy Journal*, 6(1), 53–61.
- Markham, K.R. 1988, *Cara mengidentifikasi flavonoid*, diterjemahkan dari Bahasa Inggris oleh Kosasih Padmawinata, ITB Press, Bandung, Indonesia.
- Maukar, M. A., Runtuwene, M. R. J., & Pontoh, J. (2013). Analisis Kandungan Fitokimia Dari Uji Toksisitas Ekstrak Metanol Daun Soyogik (*Sauraula bracteosa* DC) Dengan Menggunakan Metode Maserasi. *Jurnal Ilmiah Sains*, 13(2), 98. <https://doi.org/10.35799/jis.13.2.2013.3052>
- Mulyanti, S., Musthapa, I., & Aisyah, S. (2010). Isolasi Dan Karakterisasi Senyawa Metabolit Sekunder Dari Fraksi Aktif Antidiabetes Daging Buah Paria (*Momordica charantia* Linn.). *Jurnal Sains Dan Teknologi Kimia*, 1(2), 1–9.
- Marianne, Yuandani, & Rosnani. (2011). Antidiabetic Activity From Ethanol Extract Of Kluwih's Leaf (*Artocarpus camansi*). *Jurnal Natural*, 11(2), 64–68. <https://doi.org/10.17969/jn.v11i2.577>
- Situmeang, B. R., Suparman, A. R., Kadarusman, M., Parumbak, A. S., & Herlina, T. (2018). Isolasi Senyawa Triterpenoid dari Ekstrak Etil Asetat Pirdot (*Saurauia vulcani*. Kurth). *Jurnal Kimia VALENSI*, 4(2), 93–97. <https://doi.org/10.15408/jkv.v4i2.7272>
- Soeksmanto, A. Subroto, M. A. Wijaya, H. Simanjutak, P. (2010). *Anticancer Activity Test for Extracts of Sarang Semut Plant (Myrmecodya pendens) to HeLa and MCM-B2 Cells* (Vol. 3, pp. 148–151).
- Susilawati, Y., Ahmad, M., Moektiwadoyo, M., & Churnia Arifin, P. (2016). Aktivitas Antidiabetes Ekstrak Etanol daun Iler (*Plectranthus scutellarioides* (L.) R.Br) pada Tikus Putih Galuh Wistar Dengan Metode Induksi Aloksan. *Farmaka*, 14(2), 82–95.
- Suparman, A. R., Kadarusman, M., & Situmeang, B. (2018). Senyawa Triterpenoid dari Tumbuhan Pirdot (*Sauralia* sp). *Jurnal Itekima*, 3(1), 12–19. <http://stakc.ac.id/wp-content/uploads/2020/01/ITEKIMA-Volume-3-Februari-2018.pdf#page=16>

- Sutjiatmo, A., B., Sukandar, E., Y., Ratnawati, Y., Kusmaningati, S., Wulandari, A., & Narvikasari, S. (2011). Efek Antidiabetes Herba Ciplukan Pada Mencit Diabetes Dengan Induksi Aloksan. *J. Farmasi Indonesia*, 5(4), 166–171. <https://doi.org/10.2307/j.ctt46nrzt.12>
- Sirisha, N., Sreenivasulu, M., Sangeeta, K., & Madhusudhana Chetty, C. (2010). Antioxidant Properties of Ficus Species - A Review. *International Journal of PharmTech Research*, 2(4), 2174–2182.
- Das, S., & Barman, S. (2012). Antidiabetic and antihyperlipidemic effects of ethanolic extract of leaves of Punica granatum in alloxan-induced non-insulin-dependent diabetes mellitus albino rats. *Indian Journal of Pharmacology*, 44(2), 219–224. <https://doi.org/10.4103/0253-7613.93853>
- Szkudelski, T. (2001). *The Mechanism of Alloxan and Streptozotocin Action in B Cells of the Rat Pancreas*.
- Wells, B. G., Dipiro, J. T., & Terry L. Schwinghammer, C. D. (2005). *Pharmacotherapy Handbook, Tenth Edition Barbara*.
- Zuhud, E. R. A. M. Z., Erdiyeni, Y. E. N. I. H., Ikmat, A. G. U. S. H., Ustari, A. B. H. A. M., Etananda, A. R. Y. A. A. M., Ravista, D. E. S. P., Ega, M. A. M., Etiawan, R. A. S., Komputer, D. I., Matematika, F., & Alam, P. (2014). IPB Biodiversity Informatics (Ipbiotics) Untuk Pembangunan Berkelanjutan. *Media Konservasi*, 19(1), 12–18. <https://doi.org/10.29244/medkon.19.1>.