

## **Aktivitas Antidiabetik Kombinasi Ekstrak Etanol Daun Ciplukan (*Physalis angulata*) dan Daun Gaharu (*Aquilaria malaccensis*) pada Tikus Diabetes**

Nyayu Fitriani<sup>1</sup>, Putri Erlyn<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Departemen Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Palembang

Submitted: November 2018 | Accepted: December 2018 | Published: March 2019

### **Abstrak**

*Daun Aquilaria malaccensis dan Physalis angulata merupakan jenis tanaman yang sering digunakan sebagai antidiabetes karena memiliki berbagai senyawa aktif, seperti terpenoid pada daun Physalis angulata dan flavonoid pada daun Aquilaria malaccensis. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui aktivitas antidiabetik kombinasi ekstrak etanol daun Aquilaria malaccensis dan daun Physalis angulata pada tikus diabetes. Penelitian ini menggunakan desain eksperimental dengan pre and post test control group design. Hewan uji yang digunakan dibagi dalam 4 kelompok, yaitu kelompok yang diberikan glibenklamid 130 mg/kgBB (kontrol positif), aquadest (kontrol negatif), kombinasi ekstrak daun Aquilaria malaccensis 5 mg/kgBB dan daun Physalis angulata 50 mg/kgBB, kombinasi ekstrak daun Aquilaria malaccensis 10 mg/kgBB dan daun Physalis angulata 100 mg/kgBB. Analisis data menggunakan uji T-berpasangan dan Post Hoc. Hasil uji T-berpasangan menunjukkan pada kelompok aquadest, glibenklamid dan kombinasi ekstrak terjadi penurunan bermakna kadar glukosa darah puasa sebelum dan sesudah perlakuan ( $p < 0.05$ ) dan hasil uji Post Hoc didapatkan bahwa tidak terdapat perbedaan yang bermakna antara kedua kelompok kombinasi ekstrak daun Aquilaria malaccensis dan daun Physalis angulata dengan glibenklamid dalam menurunkan kadar gula darah puasa ( $p > 0.05$ ). Sehingga kombinasi kedua ekstrak daun ini efektif dalam menurunkan kadar glukosa darah puasa pada tikus diabetes.*

**Kata Kunci :** Daun *Aquilaria malaccensis*, Daun *Physalis angulata*, Glukosa darah puasa

### **Abstract**

*Aquilaria malaccensis and Physalis angulata leaves are plants which often used as antidiabetic due to its many active compounds such as terpenoids in Physalis angulata leaf and flavonoid in Aquilaria malaccensis leaf. The purpose of this research was to know the antidiabetic activity of ethanol extracts combination of Aquilaria malaccensis and Physalis angulata leaves in diabetic rats. tidak terdapat perbedaan yang bermakna antara kedua kelompok kombinasi ekstrak daun Aquilaria malaccensis dan daun Physalis angulata dengan glibenklamid dalam menurunkan kadar gula darah puasa research was an experimental research type using pre test and post test control group design. The rats were divided into 4 groups, which were given 130 mg/kgBB glibenklamid (positive control), aquadest (negative control), combination of Aquilaria malaccensis leaves 5 mg/kgBB and Physalis angulata leaves 50 mg/kgBB, combination of Aquilaria malaccensis leaves 10 mg/kgBB and Physalis angulata leaves 100 mg/kgBB. The data were analyzed by using paired T-test and Post Hoc. From Paired T-test results showed there were significant decrease of fasting blood glucose level in aquadest, glibenklamid, and combination extract groups before and after treatment ( $p < 0.05$ ) and Post Hoc test results showed that there was no significant difference between the two groups combination extract of Aquilaria malaccensis and Physalis angulata leaves with glibenklamid in decreasing fasting blood glucose ( $p > 0.05$ ). The conclusion, combination extract of Aquilaria malaccensis and Physalis angulata leaves effective to decrease fasting blood glucose in diabetic rats.*

**Key words :** *Aquilaria malaccensis* leaves, *Physalis angulata* leaves, Fasting blood glucose

## Pendahuluan

Diabetes melitus merupakan penyakit kronik dimana penderita mengalami kelebihan kadar glukosa dalam darah atau hiperglikemia, ditandai dengan pemeriksaan glukosa puasa >126 mg/dl atau hasil glukosa sewaktu >200 mg/dl.<sup>1</sup> Gejala hiperglikemia ditandai dengan poliuria, polidipsia, penurunan berat badan, kadang-kadang dengan polifagia dan penglihatan kabur.<sup>2</sup>

Saat ini telah banyak dikembangkan terapi farmakologis bagi penderita diabetes antara lain dapat berupa insulin yang dapat membantu dalam kasus gangguan sekresi insulin, dan obat antidiabetik oral berupa obat-obatan yang berasal dari golongan *secretagogue insuline* (Sulfonilurea, Meglitinid, D-Fenilalanin), tiazolidinedion dan  $\alpha$ -glukosidase.<sup>3</sup> Namun, penggunaan obat-obat berbahan baku sintesis tersebut tidaklah bebas dari efek samping.

Pengobatan diabetes melitus yang juga banyak diminati oleh masyarakat yaitu penggunaan obat berbahan dasar tanaman karena aman, biaya yang harus dikeluarkan pun relatif murah dibandingkan dengan pengobatan berbahan baku sintesis.<sup>4</sup> Salah satu jenis tanaman yang sering digunakan oleh masyarakat sebagai terapi pengobatan diabetes yaitu gaharu (*Aquilaria malaccensis*) dan ciplukan (*Physalis angulata*).

Tanaman gaharu berpotensi untuk antidiabetes dengan meningkatkan pengambilan glukosa pada adiposit tikus dengan meningkatkan kadar adiposa

GLUT4.<sup>5</sup> Hasil skrining fitokimia menunjukkan bahwa daun gaharu mengandung flavonoid, steroid, tanin dan glikosida. Senyawa flavonoid terbukti memiliki sifat sebagai antidiabetes. Mekanisme flavonoid sebagai antidiabetes yaitu mencegah apoptosis sel- $\beta$ , meningkatkan proliferasi sel  $\beta$  dan sekresi insulin sehingga aktivitas insulin meningkat. Flavonoid juga efektif dalam mengaktivasi reseptor PPAR- $\gamma$  (*Peroxisome Proliferator-Activated Receptor*) dan meningkatkan sensitivitas insulin di otot dan meningkatkan aktivitas reseptor insulin GLUT4.<sup>6,7</sup> Kadar optimal fraksi etil asetat dan fraksi etanol daun gaharu yang dapat menurunkan kadar glukosa darah tikus dimulai pada dosis 0.01 g/kgBB/hari.<sup>8</sup>

*Physalis angulata* (ciplukan) adalah tanaman semusim dari famili Solanaceae. Efek farmakologis yang terdapat diciplukan antara lain obat antidiabetes, hipertensi, asam urat, pembengkakan testis, influenza dan radang tenggorokan, meningkatkan jumlah sel langerhans dan merangsang sel beta untuk melepaskan insulin.<sup>9</sup> Hasil penapisan fitokimia simplisia dan ekstrak ciplukan menunjukkan adanya flavonoid, alkaloid, steroid/triterpenoid, tanin/polifenol saponin, antrakuinon, antracena dan terpenoid.<sup>10</sup> Kandungan kimia yang diduga berpengaruh dalam menurunkan glukosa darah adalah terpenoid yang mempunyai aktivitas antidiabetes, dapat merangsang regenerasi sel langerhans sehingga kerusakan sel langerhans khususnya sel  $\beta$  dapat dikurangi secara bertahap dan

jumlahnya kembali normal.<sup>11</sup> Penelitian sebelumnya menyatakan ekstrak etanol 70% ciplukan (*Physalis angulata*) dengan dosis 100 mg/kgBB memiliki efek penurunan glukosa darah tikus jantan galur wistar sebesar 40,13%.<sup>12</sup> Dosis ekstrak metanol dan fraksi kolom *Physalis angulata* sebesar 500 mg/kgBB dapat menurunkan 56% glukosa darah pada tikus yang didinduksi aloksan.<sup>9</sup>

Penelitian mengenai daun gaharu dan daun ciplukan sudah banyak dilakukan, namun penelitian mengenai kombinasi keduanya belum ada sehingga peneliti ingin mengetahui pengaruh pemberian kombinasi ekstrak etanol daun gaharu (*Aquilaria malaccensis*) dan daun ciplukan (*Physalis angulata*) terhadap kadar glukosa darah tikus putih yang mengalami diabetes.

## **Metode**

### **Bahan Uji**

Daun gaharu (*Aquilaria malaccensis* Lam.) dikumpulkan dari Gandus, Sumatera Selatan dan daun ciplukan (*Physalis angulata*) dikumpulkan dari kabupaten Musi Banyuasin, Sumatera Selatan. Obat Glibenklamid didapatkan dari PT. Indofarma, Cikarang Barat, Bekasi.

### **Hewan Uji**

Hewan percobaan yang digunakan adalah Tikus Wistar Jantan berusia 2-3 bulan dan memiliki berat badan 180-200 gram yang diperoleh dari *Palembang Tikus Center*. *Ethical approval* diperoleh dari Komite Etik Fakultas Kedokteran

Universitas Muhammadiyah Palembang.

### **Proses Induksi**

Sebanyak 24 tikus dipuasakan selama 8 jam, setelah itu dilakukan penyuntikkan aloksan sebanyak 130 mg/kgBB secara subkutan. Setelah dilakukan penyuntikkan, tikus diberi pakan tikus *ad libitum* dan larutan glukosa. Pemeriksaan glukosa darah tikus dilakukan pada hari ke-3 setelah proses induksi. Tikus yang dijadikan subjek penelitian yaitu tikus dengan kadar glukosa darah >132 mg/dL. Tikus dibagi kedalam 4 kelompok, setiap kelompok terdiri dari 6 tikus.

### **Pembuatan Kombinasi Ekstrak**

Daun gaharu dan daun ciplukan dikumpulkan, kemudian di cuci dengan air mengalir hingga bersih. Kemudian Daun gaharu dan daun ciplukan dikeringkan dengan cara dijemur tidak langsung dibawah sinar matahari. Setelah kering, keduanya dihaluskan menjadi serbuk. Serbuk gaharu dan daun ciplukan dimaserasi menggunakan etanol 96% selama 3 hari. Kemudian didapatkan filtrat dari hasil maserasi yang selanjutnya dipekatkan dengan rotary evaporator sehingga didapatkan ekstrak kental.

Sediaan uji berupa ekstrak kental daun gaharu dan daun ciplukan ditimbang menggunakan timbangan digital sesuai dosis yang dibutuhkan kemudian dilarutkan dalam air dengan menambahkan tween 80 sebanyak 2% dari volume sediaan untuk mendapatkan sediaan oral yang homogen.

### **Proses Pengambilan Sampel Darah**

Pengambilan darah pada tikus melalui vena lateralis ekor dengan cara tikus dipegang, dijulurkan dan dipotong 0,2 cm dari pangkal ekor dengan gunting yang steril. Kemudian dilakukan pengecekan kadar gula darah menggunakan glukometer.

### **Studi Penelitian**

Sebanyak 24 ekor tikus diambil secara random dan dibagi menjadi 4 kelompok. Semua pemberian sediaan uji dilakukan selama 7 hari, selanjutnya masing-masing kelompok diberi perlakuan dosis tunggal sebagai berikut :

Kelompok 1 : DM + Aquadest (kontrol negatif)

Kelompok 2 : DM + Kombinasi ekstrak etanol daun gaharu 5 mg/kgBB dan daun ciplukan 50 mg/kgBB

Kelompok 3 : DM + Kombinasi ekstrak etanol daun gaharu 10 mg/kgBB dan daun ciplukan 100 mg/kgBB

Kelompok 4 : DM + Glibenklamid (kontrol positif)

Setiap kelompok mendapatkan perlakuan dengan frekuensi yang sama yaitu satu kali dalam sehari selama 7 hari berturut-turut yang diberikan melalui sonde. Pada hari ke-8, tikus dipuasakan 8 jam kemudian dilakukan pemeriksaan kadar glukosa darah puasa (*posttest*) pada tikus (*Rattus norvegicus*) wistar jantan.

### **Analisis Data**

Untuk melihat perubahan kadar glukosa

darah sebelum dan sesudah diberikan perlakuan selama 7 hari maka dilakukan uji *Pair T-test*. Untuk menguji efektivitas dari keenam kelompok secara bersamaan maka dilakukan uji *One way Anova*. Uji kesesuaian antara fraksi dan obat dilakukan dengan *LSD post Hoc Test*.

### **Hasil dan Pembahasan**

Pada penelitian ini tikus dibuat hiperglikemi dengan cara menginduksi tikus dengan aloksan sebanyak 130 mg/ kgBB secara subkutan. Setelah dilakukan induksi aloksan terjadi peningkatan kadar glukosa darah normal menjadi hiperglikemi. Tikus mulai mengalami hiperglikemia pada hari ke-3 dan ke-6. Pada penelitian sebelumnya menjelaskan bahwa setelah penyuntikan aloksan seharusnya tikus akan mengalami hiperglikemia dalam waktu 48-72 jam setelah pemberian aloksan.<sup>13</sup> Pada penelitian ini terdapat perbedaan waktu tikus mengalami hiperglikemia kemungkinan disebabkan karena perbedaan respon tubuh masing-masing hewan uji yang mengalami kerusakan sel  $\beta$  pankreas sebagai efek dari induksi aloksan, meskipun dosis yang diberikan sama. Selain itu kemampuan aloksan untuk dapat menimbulkan diabetes tergantung pada jalur penginduksinya, dosis, senyawa, hewan percobaan dan status gizinya.<sup>14</sup>

Peningkatan kadar glukosa darah terjadi karena aloksan merusak sel-sel  $\beta$  pankreas melalui pembentukan spesies oksigen reaktif yang diawali dengan reduksi aloksan. Aloksan akan bereaksi dengan agen

pereduksi seperti sistein dan enzim yang bergugus SH-. Glukokinase yang merupakan enzim yang berperan penting atas sekresi insulin dan memiliki gugus SH-. Aloksan memiliki afinitas yang tinggi terhadap enzim glukokinase. Aloksan itu akan bereaksi dengan 2 (dua) gugus SH- dari enzim glukokinase untuk membentuk ikatan dimer lalu akan menyebabkan inaktivasi enzim glukokinase sehingga sekresi insulin terganggu, terjadi kerusakan sel  $\beta$ , kemudian timbul diabetes.<sup>14</sup>

Efektivitas dari kombinasi ekstrak daun gaharu dan daun ciplukan terhadap penurunan kadar gula darah puasa dapat dilihat pada Tabel 1. Hasil penelitian didapatkan bahwa semua kelompok yang diberikan kombinasi ekstrak daun gaharu dan daun ciplukan serta kelompok yang diberikan glibenklamid dan aquadest terjadi penurunan kadar gula darah puasa yang bermakna pada tikus yang diinduksi aloksan setelah diberikan perlakuan selama 7 hari ( $p < 0.05$ ). Data disajikan pada Tabel 1.

Berdasarkan tabel 1 dapat dilihat perbedaan glukosa darah sebelum dan sesudah dilakukan perlakuan selama 7 hari. Semua kelompok menunjukkan perbedaan yang bermakna antara sebelum dan sesudah diberikan perlakuan aquadest, glibenklamid serta kombinasi ekstrak daun *Aquilaria malaccensis* dan daun *Physalis angulata* dengan 2 tingkatan dosis yang berbeda ( $p < 0.05$ ). Penurunan ini terjadi karena glibenklamid dan kombinasi ekstrak sama-sama memiliki efek menurunkan kadar glukosa darah puasa. Penurunan pada kelompok yang diberikan glibenklamid terjadi karena glibenklamid merupakan salah satu obat antidiabetes yang mampu menstimulasi sel-sel beta Pulau Langerhans untuk meningkatkan sekresi insulin.<sup>15</sup> sehingga terjadi penurunan kadar gula darah yang lebih efektif pada pemberian glibenklamid. Penyebab lainnya juga karena sifat farmakodinamik glibenklamid yang merangsang sel beta pankreas mensekresi insulin meskipun sel beta pankreas telah rusak dengan pemberian aloksan tetapi sifat dari perusakan pankreas

**Tabel 1.** Analisis Efektivitas Kombinasi Ekstrak Daun gaharu dan Daun ciplukan dengan glibenklamid terhadap Kadar Glukosa Darah Tikus Wistar yang Diinduksi Aloksan Pada Masing-masing Kelompok (mg/dL)

Kelompok	Pre-Test	Post-Test
DM + Aquadest	148.20±10.98	129.00±21.54 <sup>a</sup>
DM + KGC 5/50	151.80±17.85	122.80±25.00 <sup>a</sup>
DM + KGC 10/100	167.60±9.55	99.80±6.94 <sup>a</sup>
DM + Glibenklamid	154.20± 20.04	81.00±6.04 <sup>a</sup>

<sup>a</sup>  $p < 0.05$  menggunakan paired T-test dibandingkan dengan Pre-Test; KGC: Kombinasi ekstrak daun gaharu dan daun ciplukan

adalah parsial sehingga masih terdapat sel beta pankreas yang masih dapat mensekresi insulin.<sup>16</sup> Penurunan pada kelompok kombinasi ekstrak daun gaharu (*Aquilaria malaccensis*) karena daun gaharu mengandung flavoloid yang dapat meningkatkan proliferasi sel  $\beta$  pankreas dan sekresi insulin serta meningkatkan sensitivitas reseptor insulin<sup>6,7</sup>, sedangkan daun ciplukan (*Physalis angulata*) mengandung terpenoid yang dapat merangsang regenerasi sel  $\beta$  pankreas dan diduga memiliki mekanisme kerja yang hampir sama dengan kerja glibenklamid yaitu merangsang sekresi insulin.<sup>9,17</sup>

Pada kelompok kontrol negatif (aquadest) terjadi penurunan kadar gula darah puasa bermakna kemungkinan perbedaan respon tubuh masing-masing hewan uji yang mengalami kerusakan sel  $\beta$  pankreas sebagai efek dari induksi aloksan, meskipun dosis yang diberikan sama. Pada penelitian ini terjadi variasi waktu tikus memenuhi kriteria DM. Tikus pada kelompok aquadest saja baru terjadi peningkatan glukosa darah pada hari ke 6 pasca induksi sehingga telah terjadi penurunan kadar glukosa puasa pada tikus. Jadi penurunan bermakna pada aquadest bukan karena efek dari aquadestnya, namun disebabkan karena respon dari setiap tikus berbeda dan telah terjadi penurunan glukosa pada saat pengecekan glukosa darah. Aquadest tidak memberikan pengaruh terhadap kadar gula darah hewan uji karena aquadest tidak memiliki zat yang dapat menurunkan kadar gula darah.

Pada tabel 1 didapatkan perbedaan rata-rata penurunan kadar gula darah tikus pada 2 tingkatan dosis kombinasi daun gaharu (*Aquilaria malaccensis*) dan daun ciplukan (*Physalis angulata*). Pada kombinasi ekstrak etanol daun gaharu 10 mg/kgBB dan daun ciplukan 100 mg/kgBB didapatkan rata-rata perbedaan penurunan kadar gula darah puasa yang paling besar yaitu sebesar 67.8 mg/dL. Pada penelitian sebelumnya tentang daun gaharu bahwa dosis 10 mg/kgBB dapat menurunkan glukosa darah sebesar 37.77% sedangkan penelitian mengenai daun ciplukan yang menunjukkan bahwa daun ciplukan dengan dosis 100 mg/kgBB dapat menurunkan glukosa darah sebesar 40.13%.<sup>8,12</sup> Hasil yang didapat dalam penelitian ini menunjukkan bahwa kombinasi antara ekstrak daun gaharu dan daun ciplukan efektif dalam menurunkan kadar glukosa darah. Penurunan kadar glukosa darah ini terjadi karena pada ciplukan terdapat kandungan kimia berupa terpenoid yang diduga dapat merangsang regenerasi sel  $\beta$  pankreas dan kandungan flavonoid yang terdapat pada gaharu dapat meningkatkan proliferasi sel  $\beta$  pankreas dan sekresi insulin serta meningkatkan sensitivitas reseptor insulin. Pada kombinasi ekstrak daun gaharu 5 mg/kgBB dan daun ciplukan 50 mg/kgBB didapatkan rata-rata perbedaan penurunan kadar gula darah yang lebih kecil dibandingkan kombinasi ekstrak daun gaharu 10 mg/kgBB dan daun ciplukan 100 mg/kgB.

Tabel 2 menunjukkan kadar gula darah puasa pada tikus diabetes yang diberikan kombinasi daun gaharu dan daun ciplukan dengan tiga tingkatan dosis yang berbeda didapatkan bahwa tidak terdapat perbedaan bermakna kombinasi ekstrak daun gaharu 10 mg/kgBB dan daun ciplukan 100 mg/kgBB dengan glibenklamid ( $p>0.05$ ). Sedangkan pada kelompok yang diberikan aquadest didapatkan perbedaan bermakna efektivitasnya dengan glibenklamid dalam menurunkan kadar gula darah puasa tikus wistar yang diinduksi aloksan ( $p<0.05$ ).

**Tabel 2.** Efektivitas dari kombinasi ekstrak daun gaharu dan daun ciplukan terhadap kadar gula darah puasa tikus diabetes setelah pengobatan selama 1 minggu.

Kelompok	Kadar Gula Darah Puasa (mg/dL)
<b>Kontrol negatif</b>	129.00±21.54
<b>DM + KGC 5/50</b>	122.80±25.00 <sup>c,d</sup>
<b>DM + KGC 10/100</b>	99.80±6.94 <sup>a,b</sup>
<b>DM + Glibenklamid</b>	81.00±6.04

Uji one way ANOVA dilanjutkan dengan LSD post-hoc test, <sup>a</sup>  $p>0.05$  VS glibenklamid, <sup>b</sup>  $p<0.05$  VS kontrol negatif, <sup>c</sup>  $p<0.05$  VS glibenklamid, <sup>d</sup>  $p>0.05$  VS kontrol negatif, KGC: Kombinasi ekstrak daun gaharu dan ciplukan.

Berdasarkan tabel 2 kelompok kombinasi ekstrak daun gaharu (*Aquilaria malaccensis*) dan daun ciplukan (*Physalis angulata*) dengan dosis 10 mg/kgBB dan

100 mg/kgBB dibandingkan dengan glibenklamid tidak terdapat perbedaan yang bermakna dalam menurunkan kadar glukosa darah puasa ( $p>0.05$ ). Hal ini mungkin terjadi karena pada ekstrak daun gaharu dan daun ciplukan memiliki mekanisme kerja yang mirip dengan kerja obat glibenklamid dalam menurunkan kadar gula darah yaitu dengan meningkatkan sekresi insulin. Hal ini sesuai dengan penelitian sebelumnya yang menyatakan bahwa kandungan flavonoid dalam daun gaharu dapat mencegah apoptosis sel- $\beta$ , meningkatkan proliferasi sel  $\beta$  dan sekresi insulin, efektif dalam mengaktivasi reseptor PPAR- $\gamma$  (*Peroxisome Proliferator-Activated Receptor*), meningkatkan sensitivitas insulin di otot dan meningkatkan sensitivitas reseptor insulin GLUT4.<sup>6,7</sup> Sedangkan daun ciplukan dapat menurunkan glukosa darah mungkin karena terdapat senyawa terpenoid yang mempunyai aktivitas antidiabetes dengan merangsang regenerasi sel langerhans sehingga kerusakan sel langerhans khususnya sel beta dapat dikurangi secara bertahap dan jumlahnya kembali normal.<sup>11</sup>

Pada kombinasi ekstrak dengan dosis 5 mg/kgBB dan 50 mg/kgBB terdapat perbedaan yang bermakna jika dibandingkan dengan kelompok glibenklamid. Hal ini terjadi karena dosis yang rendah mengandung senyawa kimia dari daun gaharu dan ciplukan dalam jumlah yang sedikit sehingga efektif dalam menurunkan glukosa darah tidak sama dengan glibenklamid.

Penelitian ini menunjukkan bahwa senyawa aktif yang terkandung pada daun gaharu dan daun ciplukan dapat bersinergis menurunkan kadar gula darah tikus diabetes. Namun senyawa bioaktif yang ditunjukkan melalui aksi antidiabetes ini masih harus dilakukan penelitian lebih lanjut.

## Simpulan

Kombinasi ekstrak etanol daun gaharu (*Aquilaria malaccensis Lam.*) dosis 10 mg/kgBB dan daun ciplukan (*Physalis angulata*) dosis 100 mg/kgBB merupakan dosis efektif yang memiliki efek menurunkan kadar gula darah puasa pada tikus (*Rattus norvegicus*) wistar jantan yang diinduksi aloksan.

## Daftar Pustaka

1. Sudoyo, A.W. (2014); *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam*, Jilid II. Edisi VI. Jakarta : Interna Publishing; 2014. hlm. 2323-2326.
2. American Diabetes Association. (2010); *Diagnosis and Classification of Diabetic Mellitus*. USA, America.
3. Katzung, B.G. (2014); *Farmakologi Dasar dan Klinik*. EGC, Jakarta, Indonesia; hlm.849-857
4. Mahendra, B. (2005); *13 Jenis Tanaman Obat Ampuh*, Penebar Swadaya, Jakarta; hlm 8-11.
5. Pranakhon, R., Aromdee, C., & Pannangpetch, P. (2011); *Antihyperglycemic activity of agarwood leaf extracts in STZ-induced diabetic rats and glucose uptake enhancement activity in rat adipocytes*. Songklanakarin J.Sci.Technol; 33(4):405-410.
6. Coman, C.O.D., Rugina., & Socaciu, C. (2012); *Plants and Natural Compounds with Antidiabetic Action*. Not Bot Horti Agrobo; 40(1):314-325. <http://citeseerx.ist.psu.edu>
7. Silaban, S.F. (2014); *Skrining Fitokimia dan Uji Aktivitas Antioksidan Ekstrak Etanol Daun Gaharu (Aquilaria malaccensis Lamk)*.
8. Said, F., Kamaluddin, M.T., & Theodorus. (2016); *Efficacy of the Aquillaria Malaccensis Leaves Active Fraction in Glucose Uptake in skeletal Muscle on diabetic wistar rats*. Journal of Advanced Scientific Research (6). <http://www.sciensage.info/jasr>.
9. Abo, K.A., & Lawal, I.O. (2013); *Antidiabetic Activity of Physalis angulata Extracts and Fractions in Alloxan-Induced Diabetic Rats*. Journal of Advanced Scientific Research; 4(3); 32-36. (Diunduh 16 July, 2017). <http://www.sciensage.info/jasr>
10. Rohyani I.S, Aryanti, E, Suropto. (2015); *Kandungan fitokimia beberapa jenis tumbuhan lokal yang sering dimanfaatkan sebagai bahan baku obat di Pulau Lombok*; 1(2), hlm:338-391.
11. Sunaryo H, Kusmardi, Trianingsih W. (2012); *Uji Aktivitas Antidiabetes Senyawa Aktif dari Fraksi Kloroform Herba Ciplukan (Physalis angulata L.) Terhadap Penurunan Kadar Glukosa Darah Dan Perbaikan Sel Langerhans Pankreas Pada Mencit Yang diinduksi Aloksan*. Farmasains; 1(5):248-251.
12. Rahmani, A.N.S. (2016); *Uji efektivitas ekstrak etanol 70% daun ciplukan (Physalis angulata L.) terhadap penurunan kadar glukosa darah pada tikus jantan galur wistar yang diinduksi aloksan*. Jurusan Kedokteran UMS
13. Rohilla, A., & Ali, S. (2016); *Alloxan Induced Diabetes : Mecanism and Effects*. International Journal of Research in Pharmaceutical and Biomedical Science; 3(2): 819-820.



14. Szkudelski, T. (2001); *The mechanism Of Alloxan and Streptozotocin Action in  $\beta$  Cells Of The Rat Pancreas*. Physiology Research; 50:536-54.
15. Tjay, T. H., & K. Rahardja. (2017); *Obat-Obat Penting Khasiat, Penggunaan dan Efek-Efek Sampingnya*, Edisi Keenam. PT. Elex Media Komputindo. Jakarta.
16. Suherman S.K. (2007); *Insulin dan Antidiabetik Oral*. Dalam: Gunawan, S.G. Farmakologi dan Terapi. Edisi 5. Jakarta: Balai Penerbit FKUI. 2007.hlm 489-93.
17. Raju, P. & Mamidala, E. (2015); *Anti-diabetic activity of Compound isolated from P. angulata fruits extracts in Alloxan induce diabetic rats*. The Ame J Sci and Med Res; (1):40-43