

PENGARUH PEMBERIAN CAMPURAN BEE POLLEN, SERBUK RIMPANG KENCUR, SERBUK RIMPANG KUNYIT, BIJI PINANG DAN DAUN SIRIH TERHADAP VOLUME URIN PADA TIKUS WISTAR PASCA PAPARAN STREPTOZOTOCIN (STZ)

Muchson Arroseyid; Choiril H.M.

Abstrak

Diabetes Mellitus merupakan penyakit dengan pengobatan dapat berlangsung seumur hidup, sehingga perlu disediakan obat/bahan/ramuan yang mudah didapatkan untuk pemakaian jangka panjang. Di sekitar kita terdapat bahan yang banyak dan mudah didapat, sebagai contoh adalah campuran bee pollen rimpang kencur, kunyit biji pinang dan daun sirih yang berfungsi sebagai antioksidan dan dapat menurunkan volume urin pada penderita DM.

Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui pengaruh pemberian campuran bee pollen rimpang kencur, kunyit biji pinang dan daun sirih terhadap volume urin tikus wistar yang diinduksi dengan *Streptozotocin* (STZ).

Metode penelitian ini menggunakan uji *Shapiro-Wilk* untuk mengetahui normalitas data, kemudian dilanjutkan dengan uji *Leuvene's* untuk mengetahui homogenitas data. Selanjutnya jika data homogen dan terdistribusi normal, maka data diuji hipotesa dengan *Anova One Way*.

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa pemberian campuran bee pollen rimpang kencur, kunyit biji pinang dan daun sirih dengan campuran 300 mg/200 g BB dapat menurunkan volume urin meskipun tidak seefektif metformin dengan dosis 9 mg/200 gram BB.

Kata kunci : Diabetes mellitus, *streptozotocin* (STZ), volume urin , Campuran

LATAR BELAKANG

Kekayaan sumber daya alam Indonesia adalah aset bangsa yang melimpah dan perlu digali serta dimanfaatkan kembali, seiring dengan kemajuan ilmu pengobatan yang diupayakan untuk usaha penyembuhan beberapa penyakit yang dialami masyarakat.

Dalam mencapai penyembuhan suatu penyakit terutama penyakit kronis seperti diabetes mellitus perlu pilihan obat yang sangat cocok, efektif, efisien dan aman. Untuk mendapatkan hal seperti itu perlu kita kembangkan berbagai ramuan yang mudah didapat, murah dan berkhasiat terhadap sumber penyebab penyakit. Salah satu pilihan ramuan tersebut adalah suatu campuran yang terdiri dari *bee pollen*, serbuk rimpang kencur, serbuk rimpang kunyit, biji pinang dan daun sirih.

Diabetes mellitus (DM) yang disebabkan kekurangan hormon insulin, maka yang perlu kita perhatikan bagaimana produksi hormon tersebut bisa dipenuhi sesuai kebutuhan badan seseorang. Produksi insulin bisa terpenuhi bila organ tempat produksi insulin yaitu pada sel β -pankreas berfungsi dengan baik. Salah satu penyebab tidak berfungsinya sel- β pankreas adalah kerusakan pada selnya.

Di dunia saat ini penyakit diabetes mellitus (DM) merupakan salah satu penyebab utama kematian di dunia. Diabetes mellitus ditandai dengan kadar glukosa dalam darah lebih tinggi dari kadar normal (Tjay & Kirana, 2007). Menurut *World Health Organization* (WHO), jumlah penderita DM di Indonesia pada tahun 2000 diperkirakan sekitar 4 juta orang dan jumlah ini diperkirakan akan terus meningkat menjadi 5 juta penderita pada tahun 2010 dan 21,3 juta penderita pada tahun 2030 (Wild *et al.*, 2004).

Hiperglikemia yang kronis pada penderita DM mengakibatkan timbulnya berbagai komplikasi antara lain akan meningkatkan produksi radikal bebas, seperti *reactive oxygen species* (ROS). Peningkatan ROS dihasilkan dari auto-oksidasi glukosa dan glikosilasi protein. Stres oksidatif mempunyai peran penting pada proses terjadinya komplikasi penderita DM (Suryawanshi *et al.*, 2006). Stres oksidatif yang tidak terkontrol akan meningkatkan radikal bebas dalam sel dan jaringan sehingga menyebabkan terjadinya kerusakan sel β pankreas. Selanjutnya kerusakan sel β pankreas menyebabkan kadar gula darah (KGD) meningkat, berat badan (BB) menurun, malondialdehid(MDA) meningkat (Suryawanshi *et al.*, 2006; Evans *et al.*, 2002).

Penelitian yang dilakukan oleh Sreemantula *et al.*, (2005) menyatakan bahwa suplementasi antioksidan berguna untuk mengontrol kadar glukosa darah dan mencegah terjadinya komplikasi DM. Konsumsi vitamin E secara oral memberikan efek baik pada gangguan metabolisme lipid pada DM (Tabatabaei *et al.*, 2008).

Pemberian vitamin C dan E secara tunggal atau kombinasi keduanya pada hewan coba dapat menormalkan KGD (Kuroki *et al.*, 2003).

Pengobatan DM dapat berlangsung seumur hidup, sehingga perlu disediakan obat/bahan/ramuan yang mudah didapatkan untuk pemakaian jangka panjang. Sebagai salah satu pilihan yang memenuhi kriteria tersebut adalah campuran yang berasal dari bahan alam. Diantara bahan yang banyak dan mudah didapat yakni adalah campuran serbuk rimpang kencur, serbuk rimpang kunyit, daun sirih, biji pinang dan bee pollen.

Menurut LeBlanc, *et al*, 2009 bee pollen yang mengandung polifenolik, flavanoid, vitamin B, A, C dan E berfungsi sebagai antioksidan yang berpotensi tinggi. Bee pollen memiliki kemampuan untuk mengeliminasi radikal bebas melalui reaksi reduksi dan konjugasi sehingga dapat digunakan sebagai protektor organ pankreas akibat dari paparan radikal bebas (Carpes, *et al.*, 2007). Untuk melindungi kerusakan sel β pankreas pada tikus DM akibat stres oksidatif dapat diberi bee pollen (Suryani. *et al*, 2010). Bee pollen juga dapat menurunkan kadar gula darah (Oztasan, *et al*, 2005).

Menurut Fadilah, 2004 Kandungan kunyit yang utama adalah antioksidan curcumin yang dapat menurunkan KGD. Komponen yang terkandung di dalam rimpang kencur antara lain saponin, flavonoid, polifenol dan minyak atsiri. Kandungan rimpang kencur ini dapat menurunkan radikal bebas sehingga dapat mencegah dan memperbaiki sel penghasil insulin yang rusak (Winarto, 2007).

Rimpang kunyit menurut Drewe Benyamin terdapat zat antioksidan yang berfungsi melindungi organ tubuh termasuk sel β pancreas. Kalau sel β pancreas menjadi pulih kembali maka fungsi penghasil insulin juga akan meningkat. Dengan tersedianya insulin yang cukup akan dapat menurunkan KGD. Kadar zat antioksidan dalam rimpang kunyit juga diketahui cukup tinggi sangat berguna untuk menetralsisir radikal bebas. Dengan demikian rimpang kunyit dapat memperbaiki produksi hormon insulin (Nagabhushan dan Bhide 1992; Chan dan Fong *dalam* Craig 1999).

Biji pinang dapat berkhasiat untuk menyembuhkan DM, dari analisis pinang di Filipina menyatakan bahwa biji pinang mengandung senyawa bioaktif yaitu flavonoid sebagai antioksidan., . Diduga bahwa tanaman pinang mengandung sejumlah komponen utama senyawa berbasis Se sebagai antioksidan (Bartholomew dan Bartholomew, 2001). *Areca catechu* memiliki efek antioksidan (Meiyanto *et al*, 2008) yang dapat meregenerasi sel-sel yang rusak.

Menurut Hidayat (1968) *dalam* Dwiyantri (1996), di dalam daun sirih segar mengandung karoten (dalam bentuk vitamin A) 9600 IU, dan vitamin C 5 mg yang berfungsi sebagai antioksidan yang dapat menetralsisir ROS yang merusak sel β pankreas. Daun sirih berguna untuk perlindungan sel β pankreas melawan stres oksidatif.

Penelitian efek antioksidan bee pollen, serbuk rimpang kencur .serbuk rimpang kunyit, biji pinang dan daun sirih belum pernah dilaporkan. Efek bee pollen, serbuk rimpang kencur .serbuk rimpang kunyit, biji pinang dan daun sirih terhadap KGD telah diketahui, namun efek campuran rimpang kencur .serbuk rimpang kunyit, biji pinang dan daun sirih KGD belum pernah diteliti.

Rumusan Masalah

Apakah pemberian campuran bee pollen, serbuk rimpang kencur, serbuk rimpang kunyit, biji pinang dan daun sirih dapat menurunkan volume urin sebagai indikasi penurunan KGD tikus Wistar pasca paparan STZ?

Tujuan Penelitian

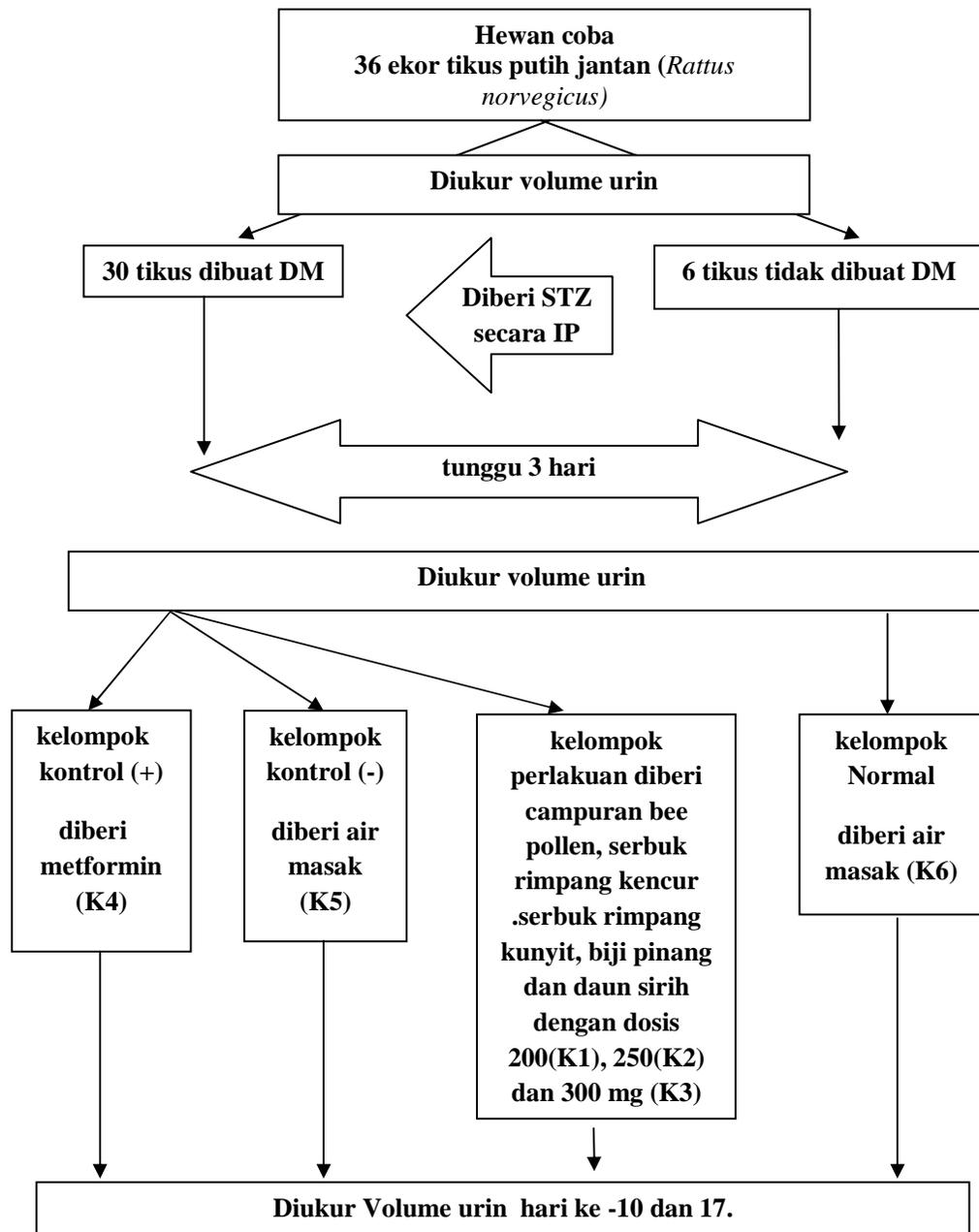
Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui : Penurunan volume urin tikus *Wistar* pasca paparan STZ setelah diberi campuran bee pollen, serbuk rimpang kencur .serbuk rimpang kunyit, biji pinang dan daun sirih selama tujuh belas hari.

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi ilmiah mengenai efek pemberian campuran bee pollen, serbuk rimpang kencur .serbuk rimpang kunyit, biji pinang dan daun sirih selama dua minggu pada tikus Wistar pasca paparan STZ. Dengan demikian campuran tersebut dapat digunakan sebagai salah satu alternatif terapi pada penderita DM.

METODE PENELITIAN

Jenis penelitian yang dilakukan adalah eksperimental murni, dengan rancangan percobaan *pre test and post test control group design*.

Hewan coba adalah tikus putih jantan galur Wistar (*Rattus norvegicus* L.) sehat umur 11 minggu dengan berat badan rata rata 105 - 180 g, sebanyak 36 ekor tikus. Subyek penelitian ini diperoleh dari Laboratorium Farmakologi dan Toksikologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Gadjah Mada.



Bagan jalannya penelitian

Bahan dan Alat Penelitian

1. Bahan
 - a. Tikus putih 36 ekor
 - b. Minuman standar (aquades)
 - c. Alkohol

- d. Sediaan campuran bee bollen, kencur, kuncit, pinang dan sirih.
 - e. Pakan ayam
 - f. Streptozotocin dari SIGMA 50130-100 mg .
2. Alat
- a. Kandang tikus
 - b. Botol minum tikus
 - c. Spuit injeksi
 - d. Sonde oral
 - e. Pipa hematokrit
 - f. Jarum suntik
 - g. Tabung reaksi
 - h. Sentrifuge, Vorteks
 - i. Pipet volume
 - j. Tabung EDTA untuk menampung darah
 - k. Tabung eppendorf
 - l. Rak untuk tabung
 - m. Timbangan manual Sartorius (kapasitas maksimal 1000 gram) untuk
 - b. menimbang berat badan tikus
 - a. Timbangan analitik untuk menimbang metformin dan streptozotocin
 - b. Satu set alat untuk pemeriksaan glukosa.

Jalannya Penelitian

1. Penyediaan hewan coba

Hewan percobaan adalah tikus putih (*Rattus norvegicus* L.) galur Wistar jantan sehat. Umur hewan coba 11 minggu sebanyak 36 ekor berat badan antara 105 - 180 gram yang diperoleh secara acak dari Laboratorium Farmakologi dan Toksikologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Gadjah Mada.

Penimbangan berat badan tikus dilakukan untuk mengetahui berat badan tikus sesuai kriteria, penentuan dosis injeksi streptozotocin dan penentuan dosis pemberian sediaan kombinasi bee pollen, kencur, kuncit, pinang dan sirih. Selanjutnya penimbangan dilakukan setiap seminggu sekali selama perlakuan. Hewan coba dilakukan adaptasi selama 3 hari (Jayakar *et al.*, 2003). Pemberian minum secara *ad libitum*. Hewan coba ditempatkan pada kandang tersendiri.

2. Bahan uji

Bahan uji yang digunakan dalam penelitian ini adalah sediaan kombinasi bee pollen, kencur, kuncit, pinang dan sirih. Sediaan diberikan dalam volume 2 ml yang merupakan campuran antara serbuk dengan air masak. Cara menyiapkan bahan uji pada tiap kelompok antara lain ;

- Kelompok I (P1) : tikus dengan rerata berat badan 200 g memerlukan 200 mg sediaan kombinasi bee pollen, kencur, kuncit, pinang dan sirih. Sediaan akan diberikan 100 mg, sehingga untuk 6 ekor tikus diperlukan $100 \times 6 = 600$ mg, ditambah air masak sampai 12 ml
- Kelompok II (P2) : tikus dengan rerata berat badan 200 g memerlukan 250 mg sediaan kombinasi bee pollen, kencur, kuncit, pinang dan sirih Sediaan akan diberikan 126 mg, sehingga untuk 6 ekor tikus diperlukan $126 \times 6 = 756$ mg, ditambah air masak sampai 12 ml.
- Kelompok III (P3) : tikus dengan rerata berat badan 200 g memerlukan 300 mg kombinasi bee pollen, kencur, kuncit, pinang dan sirih Sediaan akan diberikan 151 mg, sehingga untuk 6 ekor tikus diperlukan $151 \times 6 = 906$ mg, ditambah air masak sampai 12 ml.
- Kelompok IV (P4) : tikus dengan rerata berat badan 200 g memerlukan 9 mg metformin diberikan dalam volume 2 ml, sehingga untuk 6 ekor tikus diperlukan $9 \times 6 = 54$ mg, ditambah air masak sampai 12 ml.
- Kelompok V (P5) : tikus dengan rerata berat badan 200 g akan diberikan air masak sebanyak volume 2 ml, sehingga untuk 6 ekor tikus diperlukan $6 \times 2 = 12$ ml
- Kelompok IV (P6) : tikus dengan rerata berat badan 200 g akan diberikan air masak sebanyak volume 2 ml, sehingga untuk 6 ekor tikus diperlukan $6 \times 2 = 12$ ml.

3. Pemeriksaan volume urin

Pemeriksaan volume urin dilakukan pada semua kelompok. Tikus dipuasakan selama semalam (10-12 jam) kemudian pengambilan volume urin pada pukul 07.00 WIB . Pengambilan urin dilakukan pada hari ke-0 (urin awal), pada hari ke-3 (urin setelah DM), hari ke-10 (urin setelah perlakuan 7 hari), dan pada hari ke-17 (urin setelah perlakuan 14 hari).

HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil Penelitian

Hasil pemeriksaan volume urin tikus Wistar untuk menentukan keadaan DM pada subyek. Pengukuran dilakukan pada keadaan awal dan setelah induksi streptozotosin (STZ). Mekanisme streptozotosin diperantarai terutama oleh pembentukan NO dan pembangkitan radikal bebas. (Nugroho, 2006) Pemeriksaan volume urin pada keadaan awal digunakan untuk mengetahui kondisi sebelum perlakuan dan sebelum induksi STZ dalam keadaan belum DM, sedangkan

pemeriksaan volume urin setelah induksi STZ digunakan untuk mengetahui keadaan DM pada subyek.

Data volume urin pada setiap perlakuan dapat dilihat pada tabel berikut.

Tabel.Rata-rata Volume urin sebelum dan sesudah induksi STZ

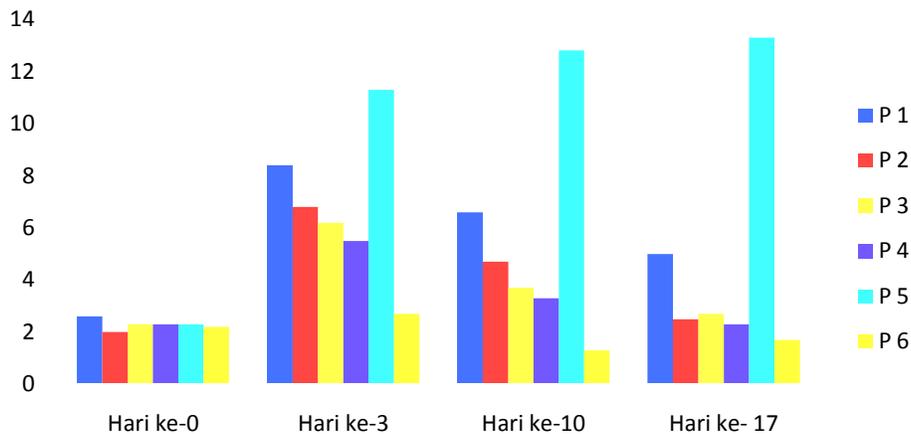
Perlakuan	Volume urin dalam ml (x ± SD)			
	Hari ke-0	Hari ke-3	Hari ke-10	Hari ke-17
P1	2,6 ±0,6	8,4 ±1,1	6,6 ± 0,5	5,0 ±0,7
P2	2,0 ± 0,9	6,8 ± 0,7	4,7 ±0,5	2,5 ±0,5
P3	2,3 ± 1,0	6,2 ± 0,4	3,7 ±0,5	2,7 ±0,8
P4	2,3 ± 0,8	5,5 ±0,5	3,3 ±0,5	2,3 ± 0,5
P5	2,3 ± 0,5	11,3 ±1,2	12,8 ±0,7	13,3 ± 1,4
P6	2,2 ± 0,7	2,7 ±0,8	1,3 ±0,5	1,7± 0,5

Keterangan : P = Perlakuan

- P1 = tikus DM yang diberi campuran 200mg/200g BB
- P2 = tikus DM yang diberi campuran 250 mg/200g BB
- P3 = tikus DM yang diberi campuran 300 mg/200g BB
- P4 = tikus DM yang diberi metformin 9 mg/200g BB
- P5 = tikus DM yang diberi air masak 2ml/200g BB
- P6 = tikus tidak DM (normal) yang diberi air masak 2ml/200g BB

Dari data tabel tersebut di atas menunjukkan bahwa rata-rata hasil volume urin tikus pada awal perlakuan sebelum diinduksi STZ adalah normal dan relatif sama.

Pada perlakuan yang diinduksi streptozotocin (perlakuan 1 sampai dengan 5) pada hari ke-3 menunjukkan kadargula darah tinggihal ini ditunjukkan dengan volume urin yang terjadi kenaikan lebih dari 5,5 ml. Hal ini disebabkan karena Streptozotocin bekerja dengan cara merusak sel-β pankreas (Rossini *et al.*, 1977). Mekanisme kerusakan sel β pancreas karena alkilasi DNA *methylation* menghambat sekresi insulin sehingga menyebabkan kadar gula darah tinggi dan menyebabkan DM tipe I. Kemudian pada hari ke-17 pada kelompok perlakuan (P1, P2, P3 dan P4) menunjukkan volume urin mengalami penurunan karena diberikan metformin dan campuran Bee pollen, rimpang kencur, kunyit, biji pinang dan sirih. Sedangkan pada perlakuan P5 volume urin menunjukkan angka yang tetap tinggi (13.3 ml), karena setelah diinduksi STZ tidak diberikan metformin maupun campuran sehingga kadar gula darah tetap tinggi terlihat indikasi volume urin yang masih tinggi. Pada perlakuan P6 tidak dilakukan induksi STZ sehingga pengukuran volume urin menunjukkan angka yang normal.



Gambar .Grafik Rata-rata Volume urin tiap kelompok perlakuan.

Gambar grafik diatas menunjukkan bahwa kelompok normal (P6) pada hari ke-0 volume urin tidak mengalami penurunan ataupun kenaikan karena tidak diinduksi dengan *streptozotocin* serta tidak diberikan metformin atau campuran sehingga tidak mempengaruhi volume urin tikus.

Pada rata-rata hasil pengukuran volume urin untuk kelompok aquades (P5) mengalami kenaikan dari hari ke-0 sampai hari ke-17 karena setelah diinduksi dengan *streptozotocin* tidak diberikan metformin atau campuran. Hasil analisis variansi satu jalan (*Anova*) menunjukkan signifikansi $0,00 < 0,05$. Hal ini menunjukkan perbedaan yang bermakna.

Pengukuran volume urin untuk kelompok metformin (P4) pada hari ke-3 volume urin 5,5ml dan setelah diberikan metformin dengan dosis 9 mg/200 g BB, volume urin mengalami penurunan 3,3 ml pada Hari ke-10 dan semakin rendah lagi pada hari ke-17 sebanyak 2,3 ml. Hasil analisis variansi satu jalan (*Anova*) menunjukkan signifikansi $0,00 < 0,05$ menunjukkan perbedaan yang bermakna.

Penurunan volume urin pada kelompok campuran (P1, P2 dan P3) terjadi pada hari ke-17 yaitu 8,6 ml menjadi 5,0 ml(pada P1), 6,8 ml menjadi2,2 ml (pada P2), dan 6,2 ml menjadi 2,7 ml (pada P3) Hal ini disebabkan setelah hari ke-3 sudah dilakukan pemberian campuran Bee pollen, rimpang kencur, kunyit, biji pinang dan sirih masing-masing 200mg/200 g BB pada P1, 250 mg/200g BB pada P2 dan sebanyak 300mg/200g BB pada P3.Hasil analisis variansi satu jalan (*Anova*) dari kelompok P1, P2 dan P3 menunjukkan signifikansi $0,00 < 0,05$. Hal ini menunjukkan perbedaan yang bermakna.

Pembahasan

Diabetes Mellitus merupakan penyakit saat tubuh tidak dapat memproduksi insulin atau jumlah insulin cukup tetapi kerjanya kurang baik ditandai dengan tingginya kadar gula dalam darah. Gejala karakteristik diabetes adalah rasa haus dan urinasi yang berlebihan (*polysuria*), perubahan ini disebabkan oleh ekskresi glukosa dalam jumlah besar ke dalam air seni, kondisi ini diketahui sebagai glukosuria dan pada penderita ini volume urin akan meningkat.

Streptozotocin digunakan sebagai agen diabetogenik bekerja dengan cara membentuk radikal bebas sangat reaktif yang dapat menimbulkan kerusakan pada membran sel, protein, dan deoxyribonucleic acid (DNA), sehingga menyebabkan gangguan produksi insulin oleh sel beta langerhans pankreas (Wilson, 1988). Szkudelski (2001) menyatakan bahwa streptozotocin memasuki sel beta langerhans pankreas melalui glucose transporter 2 (GLUT 2) dan menyebabkan alkilasi. Hal ini didahului oleh pembatasan pembentukan adenosin trifosfat pada mitokondria akibat pembentukan radikal bebas, peningkatan enzim xanthine oxidase dan penghambatan siklus Krebs.

Metformin, merupakan salah satu obat antidiabetes yang telah banyak digunakan namun tidak sedikit yang mengalami efek sampingnya. Adapun alternatif pengobatan secara alami dengan memanfaatkan tanaman herbal salah satunya campuran Bee pollen, rimpang kencur, kunyit, biji pinang dan sirih.

Penurunan volume urin pada kelompok campuran (P1, P2 dan P3) terjadi pada hari ke-17 setelah dianalisis statistik variansi satu jalan (*Anova*) dari kelompok P1, P2 dan P3 menunjukkan signifikansi $0,00 < 0,05$ (perbedaan yang bermakna) berarti ada pengaruh pemberian campuran Bee pollen, rimpang kencur, kunyit, biji pinang dan sirih terhadap penurunan volume urine hewan uji.

Kesimpulan dan Saran

Campuran Bee pollen, rimpang kencur, kunyit, biji pinang dan sirih menurunkan volume urine tikus DM.

Saran

Perlu dilakukan uji histologi kondisi pankreas untuk mengetahui efek perbaikan sel pancreas oleh campuran Bee pollen, rimpang kencur, kunyit, biji pinang dan sirih.

DAFTAR PUSTAKA

- Carpes, S.T., Beghini, R. and DeAlencar, S. M. 2007. Study of preparations of bee pollen extracts, antioxidant and antibacterial activity. *Ciênc. Agrotec. Lavras*, 31(6): 1818- 1825.
- Evans, J.L., Goldfine, I.D., Maddux, B.A. and Grodsky, G.M., 2002. Oxidative stress and stress-activated signaling pathways: a unifying hypothesis of type 2 diabetes. *Endocrine Rev*, 23(5):599-622.
- Kuroki, T., Isshiki, K., King, G.L, 2003, Oxidative Stress: The Lead or Supporting Actor in the Pathogenesis of Diabetic Complications, *Journal of the American Society of Nephrology* 14(8 Suppl 3):S216-20
- Nugroho, A.E., 2006. Animal Models of Diabetes Mellitus : Pathology and Mechanism of Some Diabetogenics. *Biodiversitas, Journal of Biological Diversity*, 7: 378–382.
- Nagabhushan, M., and Bhide, S.V., 1992 Curcumin as an inhibitor of cancer. *J Am Coll Nutr*. 11(2):192-8.
- Oztasan, N., Konca, A., Fatih, A., Fatma, G., Senol, D., 2005. Effect of madhoney on blood glucose and lipid levels in rats with streptozotocin-induced diabetes. *Turki J. Veter Animal Sci*, 29: 1093- 1096
- Rossini, A.A. Liket, A.A. Chick, W.L. Appelt, M. C., 1977. Studies of streptozotocin-induced insulinitis and diabetes (pancreatic beta cells/islets of Langerhans/alloxan diabetes/type C virus induction/cell-mediated reaction). *Proc. Nat. Acad. Sci*, 74(6): 2485-2489
- Sreemantula, S., Kilari, E, Vardhan V.A. and Jaladi, R., 2005, Influence of antioxidant (L- ascorbic acid) on tolbutamide induced hypoglycaemia/antihyperglycaemia in normal and diabetic rats, *BMC Endocrine Disorders*, 5:2.
- Suryawanshi, N.P., Bhutey, A.K., Nagdeote, A.N., Jadhav, A.A. and Manoorkar, G.S. 2006. Study of lipid peroxide and lipid profile in diabetes mellitus. *Indian J Clin Biochem*, 21(1):126-130.
- Szkudelski T. 2001. The Mechanism of alloxan and streptozotocin action in B cells of therat pancreas. *Physio.Res.*50(6): 537-546
- Tabatabaei, S.R. F., Papahn, A.A., Jalali, M. R. and Rahimi, L., 2008, The Effects of Oral Vitamin E on Induction and Consequence of Experimental Diabetes Mellitus in Rats, *Pakistan Journal of Biological Sciences* 11 (4) 633-637. Asian Network for Scientific Information.
- Tjay, T. H., Kirana, R. 2007. *Obat-Obat Penting Khasiat, Penggunaan, dan Efek Sampingnya*. PT Gramedia Pustaka Utama, Jakarta.

-
- Nugroho, A.E., 2006. Animal Models of Diabetes Mellitus : Pathology and Mechanism of Some Diabetogenics. *Biodiversitas, Journal of Biological Diversity*, **7**: 378–382.
- Wilson GL. 1988. Mechanism of nitroroure induced beta cell damage. activation of poly (adp-ribose) syntase and cellular distribution. *Diabetes*. 37:213-216.
- Winarto, W. P., 2007, *Tanaman Obat Indonesia Untuk Pengobatan Herbal*, 152-153, Jakarta, Karyasari Herba Media.