UJI EFEK ANTIDIABETES EKSTRAK KULIT BUAH KETIMUN PADA TIKUS PUTIH JANTAN YANG DIINDUKSI STREPTOZOTOCIN

Elvina Adriani Landu, Niluh Puspita Dewi,**Dermiati T**
Program Studi S1 Farmasi, STIFA Pelita Mas Palu

Email: elvinaadriani1996@gmail.com

ABSTRACT

Diabetes mellitus is one of the main threats to human health with a sufficient prevalence. Cucumber (Cucumis sativus L.) is one of the plants that is believed to reduce blood glucose levels. This study aims to determine the effect of antidiabetic ethanol extract of cucumber rind and effective dose as antidiabetic. This study used a laboratory experimental method using 30 rats divided into six treatment groups, each group consisting of 5 mice. Group 1 (normal control) and group 2 (negative control) were given Na-CMC suspension, group 3 (positive control) were given glibenclamide at a dose of 0.45 mg /kg BW, groups of 4.5 and 6 were each given a dose of 100, 200 and 400 mg / kg body weight. The results showed that the ethanol extract of cucumber peel had an antidiabetic effect in male white rats induced by streptozotocin with an effective dose of 100 mg / kg BW.

Keywords : Cucumber rind extract, blood glucose levels, streptozotocin

ABSTRAK

Diabetes mellitus adalah salah satu ancaman utama terhadap kesehatan manusia dengan prevalensi yang cukup. Ketimun (Cucumis sativus L.) adalah salah satu tanaman yang dipercaya dapat menurunkan kadar glukosa darah. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh ekstrak etanol antidiabetes kulit buah ketimun dan dosis efektif sebagai antidiabetes Penelitian ini menggunakan metode percobaan laboratorium menggunakan 30 tikus yang dibagi menjadi enam kelompok perlakuan, masing-masing kelompok terdiri dari 5 tikus. Kelompok 1 (kontrol normal) dan kelompok 2 (kontrol negatif) diberi suspensi Na-CMC, kelompok 3 (kontrol positif) diberikan glibenklamid dengan dosis 0,45 mg / kg BB, kelompok 4,5 dan 6 masing-masing diberi dosis 100, 200 , dan 400 mg / kg BB. Hasil penelitian menunjukkan bahwa ekstrak etanol kulit buah ketimun memiliki efek antidiabetes pada tikus putih jantan diinduksi streptozotocin dengan dosis efektif 100 mg / kg BB.

Kata Kunci : Ekstrak kulit buah ketimun, kadar glukosa darah, streptozotocin

PENDAHULUAN

Diabetes melitus merupakan kumpulan suatu gejala yang timbul pada seseorang yang diakibatkan oleh meningkatnya jumlah gula dalam darah darah yang mengakibatkan turunnya jumlah sekresi insulin progresif (*American Diabetes Association*. 2015). Kelainan ini karenakan adanya kerusakan dan keturunan dalam sistem metabolisme glukosa, keadaan ini memicu gula dalam darah menumpuk. Menumpuknya gula dalam darah dalam waktu yang lama mengakibatkan komplikasi terhadap organ lain dalam tubuh sehingga kematian dapat terjadi, oleh karena itu kasus diabetes perlu ditindaklanjuti secara lebih serius (Longo *et al*. 2012).

Indonesia adalah salah satu negara yang kaya akan tanaman yang memiliki khasiat sebagai obat tradisional. Salah satu diantara tanaman tersebut adalah buah ketimun (*Cucumis sativus* L*.)* karena tanaman ini mudah didapatkan dan banyak sekali manfaat didapat dari mengkonsumsi tanaman tersebut, namun bagian yang biasa dimanfaatkan masyarakat yaitu bagian buah ketimun edangkan bagian kulit ketimun masih jarang digunakan (Heinerman. 2005). Berdassarkan uraian yakni adanya kandungan fitokimia kulit buah ketimun (*Cucumis sativus* L*.)* menunjukan adanya senyawa aktif flavonoid, saponin, fenolik, steroid, protein, kalsium, vitamin A, B, C, E, lemak, fosfor, besi dan belerang yang diduga dapat digunakan sebagai terapi diabetes (Widyani *et al*. 2015).

Penelitian sebelumnya tentang buah ketimun (*Cucumis sativus* L.) menyatakan bahwa buah ketimun berpotensi sebagai terapi penyakit diabetes yaitu pada dosis 200 mg/kg BB dengan hasil 108,4 mg/dL (Widyani *et al*. 2015). Penelitian lain yang dilakukan tentang buah ketimun bahwa kandungan ekstrak buah ketimun 20% mampu menghambat bakteri *Staphylococcus epidermidis* dengan zona hambat terbesar yaitu 26 mm (Laila S. 2017). Penelitian lain menyatakan bahwa pada dosis 5 g/kg BB ekstrak ketimun berpotensi sebagai antioksidan dengan hasil 0,6 mg/mL (Kuncoro P, *et al*. 2015).

Berdasarkan penelitian di atas maka peneliti tertarik untuk melakukan penelitian lebih lanjut mengenai uji efek antidiabetes ekstrak etanol kulit buah ketimun (*Cucumis sativus* L.) pada tikus putih jantan *(Rattus norvegicus)* yang diinduksi streptozotocin dengan dosis bertingkat ekstrak etanol kulit buah ketimun yaitu 100 mg/kg BB, 200 mg/kg BB dan 400 mg/kg BB.

METODE PENELITIAN

Alat dan Bahan

Alat

Alat-alat gelas, ayakan nomor 40 mesh, bejana maserasi, blender, botol minun tikus, glukometer, glukotest strip test, kandang hewan uji, *rotary vaccum evaporator,* spuit injeksi,tabung reaksi, spuit oral, tempat makan tikus, timbangan analitik, timbangan gram dan *Waterbath*.

Bahan

Air suling, asam klorida, besi (III) klorida, *Citrate-buffer salin* (asam sitrat dan natrium sitrat), kulit buah ketimun, dragendrof LP, etanol absolut 96%, glibenklamid, *handskun (sensi),* kapas, kertas label, kertas saring, lakban, Liebermann-Burchard, masker, serbuk magnesium, Na CMC, natrium hidroksida, kloroform, natrium klorida, streptozotocin dan pakan standar.

Pembuatan Ekstrak Etanol Kulit Buah Ketimun

Pembuatan ekstrak kulit buah ketimun dilakukan dengan metode maserasi menggunakan pelarut etanol 96%. Serbuk simplisia ditimbang sebanyak 1000 gram lalu dimasukkan kedalam bejana maserasi dengan menggunakan pelarut etanol sebanyak 6 L, ditutup lalu dibiarkan selama 3 x 24 jam terlindung dari cahaya sambil sesekali diaduk. Bejana yang digunakan adalah 3 bejana maserasi. Maserat yang diperoleh selanjutnya dievaporasi atau memisahkan larutan menggunakan *Rotary Vaccum Evaporator* pada suhu 60^{o}C dan dilanjutkan dengan pengentalan yang dilakukan dengan menggunakan *waterbath* dengan suhu 60^{o}C hingga diperoleh ekstrak kental.

Pembuatan Suspensi Glibenklamid

Dosis Glibenklamid pada manusia dewasa adalah 5 mg per hari, jika dikonversi pada tikus dengan berat 200 gram adalah 0,018 maka dosis glibenklamid untuk tikus adalah 0,45 mg/kg BB. Ditimbang serbuk tablet glibenklamid yang setara dengan 3,6 mg kemudian disuspensi dalam Na CMC 0,5% hingga 100 ml kemudian dikocok hingga homogen.

Pembuatan Larutan Streptozotocin (STZ)

Streptozotocin ditimbang sebanyak 0,32 gram lalu dilarutkan menggunakan *citrate-buffer saline* dengan pH 4,5 sampai 100 ml, lalu diinduksikan pada tikus melalui intraperitoneal (ip). Dosis streptozotocin yaitu 40 mg/kg BB.

Analisis Data

Data yang diperoleh berupa kadar glukosa darah dianalisis secara statistik menggunakan analisis Anova satu arah (*One Way Anova*) pada taraf kepercayaan 95%, selanjutnya dilakukan uji *Post hoc Least Significant Difference* (LSD) untuk mengetahui

perbedaan yang bermakna antara perlakuan. Pengolahan Data dilakukan dengan menggunakan program *software* SPSS 25

HASIL DAN PEMBAHASAN

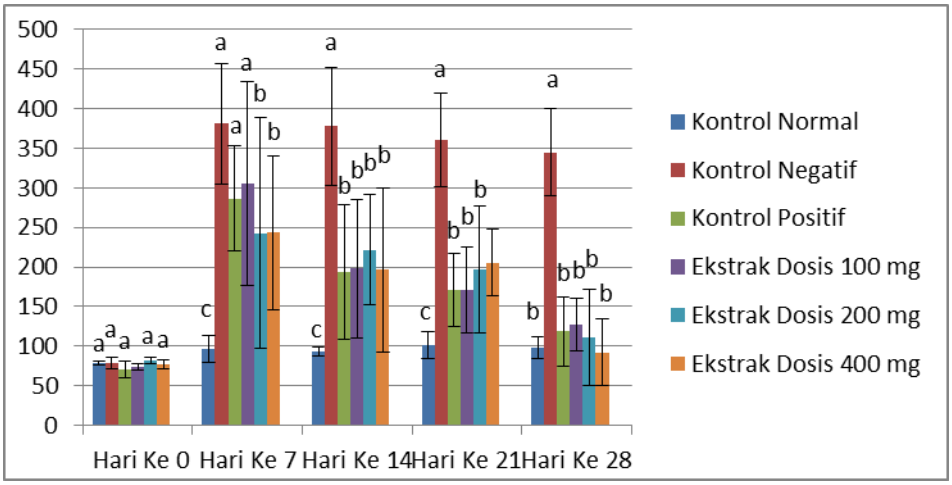
Tabel 1. Hasil Uji Penapisan Fitokimia Ekstrak Etanol Kulit Buah Ketimun

Pengujian	Pereaksi	Pengamatan	Hasil
Uji Flavonoid	HCl Pekat dan Logam Mg	Terdapat endapan warna kuning jingga	(+)
Uji Saponin	Dikocok + HCl 2 N	Terbentuk buih	(+)
Uji Fenolik	Kloroform dan Besi (III) klorida	Terbentuk warna Hijau	(+)
Uji Steroid	Lieberman Buchard	Terbentuk warna hijau	(+)

Keterangan : (+) mengandung golongan senyawa yang diuji

Tabel 2. Rerata Kadar Glukosa Darah

Rerata ± SD Kadar GlukosaDarah (mg/dL)							
Hari ke	Kontrol Normal	Kontrol Negatif	Kontrol Positif (Glibenklamid)	Dosis 100 mg/kg BB	Dosis 200 mg/kg BB	Dosis 400 mg/kg BB	P
0	78,2 ± 2,13	78,4 ± 6,65	70,4 ± 9,54	73 ± 3,633	82 ± 4,09	76,4 ± 5,2	0,100
7	96,2 ± 15,56	381 ± 68,33	286,4 ± 59,70	305,2 ± 115,2	243 ± 130,6	243,4 ± 96,91	0,004
14	92,8 ± 5,306	378 ± 66,82	193,8 ± 84,67	197,8 ± 78,11	221,8 ± 62,86	196,4 ± 93,15	0,000
21	100,8 ± 15,56	360,6 ± 53,24	154,4 ± 41,60	157,2 ± 48,53	196,8 ± 71,43	206,8 ± 37,74	0,000
28	98 ± 12,58	344,8 ± 49,64	120 ± 39,53	123,4 ± 29,49	142,4 ± 54,59	163 ± 37,28	0,000



Gambar 1. Grafik Hasil Pengukuran Kadar Glukosa Darah

Pembahasan

Uji penapisan fitokimia bertujuan untuk mengetahui kandungan zat aktif yang terkandung dalam ekstrak etanol kulit buah ketimun. Uji penapisan fitokimia dilakukan sebagai uji pendahuluan untuk mengetahui kandungan golongan senyawa ekstrak etanol kulit buah ketimun. Hasil uji penapisan fitokimia menunjukan bahwa

ekstrak etanol kulit buah ketimun (*Cucumis sativus* L.) mengandung golongan senyawa flavonoid, saponin, fenolik, streroid dimana senyaw-senyawa ini dapat menurunkan jumlah gula darah. Hal ini sesuai dengan penelitian Widyani pada tahun 2015 yang menyatakan bahwa kulit buah ketimun mengandung senyawa kimia flavonoid, saponin, fenolik, terpenoid, protein, kalsium, vitamin A, B, C, E, lemak, fosfor, besi dan belerang.

Berdasarkan uji dari statistik diperoleh pengukuran jumlah gula darah pada kelompok hewan uji pada hari ke-0,7,14,21 dan 28 diolah dengan menggunakan analisis Anova satu arah (*One Way Anova*). hasil uji statistik *one way Anova* pada hari ke-0 menjelaskan bahwa tidak ada nilai yang berbeda signifikan tiap semua kelompok perlakuan. Hal ini ditinjau dari nilai P = 0,052 (P >0,05). Menunjukan bahwa semua hewan uji sebelum perlakuan mempunyai jumlah gula darah yang normal.

Data hasil pengukuran pada hari ke-7 pada kontrol normal, kontrol negatif, kontrol positif, kelompok dosis 100 mg/kg BB, kelompok dosis 200 mg/kg BB, kelompok dosis 400 mg/kg BB berturut-turut adalah 96,2 mgdL, 381 mg/dL, 286,4 mg/dL, 305,2 mg/dL, 243 mg/dL, 243,4 mg/dL. Hasil uji statistik *one way Anova* pada hari ke-7 diperoleh hasil yang berbeda signifikan dengan nilai p=0,000 (p<0,05) yang artinya terdapat nilai yang berbeda signifikan pada semua kelompok perlakuan. Sehingga dilanjutkan dengan uji Lanjut LSD untuk mengetahui adanya perbedaan yang bermakna tiap kelompok perlakuan. Hasil uji lanjut Lanjut LSD menjelaskan bahwa kelompok kontrol normal memiliki nilai yang berbeda signifikan dengan semua kelompok perlakuan. Hal ini menjelaskan adanya akibat dari pemberian streptozotocin. Kelompok negative terdapat nilai yang berbeda signifikan dengan kelompok normal, kelompok dosis 200, dan kelompok dosis 400 mg/kg BB, tetapi berbeda tidak signifikan dengan kelompok kontrol positif dan kelompok dosis 100 mg/kg BB. Kelompok kontrol positif memiliki nilai yang berbeda signifikan dengan kelompok kontrol normal, teta[I berbeda tidak signifikan dengan kontrol negatif, kelompok ekstrak dosis 100, 200, dan dosis 400 mg/kg BB. Ekstrak dosis 100 mg/kg BB memiliki nilai yang berbeda signifikan dengan kontrol normal, tetapi berbeda tidak signifikan dengan kontrol negatif, kontrol positif, kelompok dosis 200, dan dosis 400 mg/kg BB. Ekstrak dosis 200 mg/kg BB memiliki nilai yang berbeda signifikan dengan kontrol negatif, tetapi berbeda tidak signifikan dengan kontrol positif,

ekstrak dosis 100, dan dosis 400 mg/kg BB. Ekstrak dosis 400 mg/kg BB memiliki perbedaan yang signifikan dengan kontrol normal, dan kontrol negatif, tapi berbeda tidak signifikan dengan kontrol positif, dosis 100, dan dosis 200 mg/kg BB. Perbedaan tersebut diakibatkan oleh streptozotocin mampu menumbuhkan oksigen reaktif yang memiliki peran tinggi dalam merusak sel β pankreas.

Hasil pengukuran jumlah gula darah diperoleh pada hari ke-14 untuk kontrol normal, kontrol negatif, kontrol positif, kelompok dosis 100 mg/kg BB, kelompok dosis 200 mg/kg BB, kelompok dosis 400 mg/kg BB berturut-turut adalah 92,8 mg/dL, 378 mg/dL, 193,8 mg/dL, 197 mg/dL, 221,8 mg/dL, 196,4 mg/dL. Hasil uji statistik *one way Anova* pada hari ke-14 menunjukan nilai yang memiliki perbedaan yang signifikan dengan nilai p=0,000 (p<0,05) yang artinya terdapat nilai yang berbeda signifikan pada semua kelompok perlakuan. Sehingga uji Lanjut LSD dilakukan guna meninjau perbedaan yang bermakna tiap kelompok perlakuan. Hasil uji menjelaskan bahwa semua kelompok perlakuan masih terda[pat perbedaan yang signifikan dengan kontrol normal kecuali kontrol positif. Hal ini karena nilai penurunan jumlah gula darah belum mendekati nilai normal, karena nilai penurunan jumlah gula darah belum mendekati nilai yang normal. Untuk kontrol negatif memiliki perbedaan yang signifikan dengan semua kelompok perlakuan hal ini dikarenakan untuk kelompok uji sudah mulai terjadi turunnya jumlah gula darah. Kontrol positif memiliki perbedaan yang signifikan dengan kontrol negatif, tapi berbeda tidak signifikan dengan kontrol normal, kelompok uji dosis 100, 200, dan dosis 400 mg/kg BB. Kelompok uji dosis 100 mg/kg BB memiliki nilai yang berbeda signifikan dengan kontrol normal, kontrol negatif, tetapi berbeda tidak signifikan dengan kontrol positif, dosis ekstrak 200, dan dosis 400 mg/kg BB. Hal ini menjelaskan adanya ketiga kelompok ekstrak sudah memberikan efek dalam menurunkan jumlah gula darah tetapi belum mendekati normal

Hasil pengukuran jumlah gula darah diperoleh pada hari ke-21 untuk kontrol normal, kontrol negatif, kontrol positif, kelompok dosis 100 mg/kg BB, kelompok dosis 200 mg/kg BB, kelompok dosis 400 mg/kg BB berturut-turut adalah 100,8 mg/dL, 360,6 mg/dL, 154,4 mg/dL, 157 mg/dL, 196 mg/dL, 206,8 mg/dL. Uji statistik *one way Anova* yang dilakukan pada hari ke-21 memperoleh hasil yang memiliki perbedaan yang signifikan dengan nilai p=0,000 (p<0,05) yang artinya terdapat

nilai yang berbeda signifikan pada semua kelompok perlakuan, maka uji Lanjut LSD dilakukan guna meninjau adanya perbedaan yang bermakna tiap kelompok perlakuan. Hasil uji menjelaskan bahwa kontrol normal berbeda signifikan dengan kontrol negatif, kelompok ekstrak dosis 200 mg/kg BB, dan kelompok dosis ekstrak 400 mg/kg BB tapi berbeda tidak signifikan dengan kontrol positif, dan kelompok ekstrak dosis 200 mg/kg BB. Kontrol positif memiliki nilai yang berbeda signifikan dengan kontrol negatif, tetapi berbeda tidak signifikan dengan kontrol normal, kelompok ekstrak dosis 100, dan dosis 400 mg/kg BB. Kelompok ekstrak dosis 100 memiliki perbedaan yang signifikan dengan kontrol negatif, tetapi berbeda tidak signifikan dengan kontrol positif, ekstrak dosis 200, dan dosis 400 mg/kg BB. Kelompok ekstrak dosis 200 mg/kg BB memiliki perbedaan yang signifikan dengan kontrol normal, kontrol negatif, tapi berbeda tidak signifikan dengan kontrol positif, ekstrak dosis 100, dan dosis 400 mg/kg BB. Kelompok ekstrak dosis 400 mg/kg BB memiliki perbedaan yang signifikan dengan kontrol normal, dan kontrol negatif, tapi berbeda tdak signifikan dengan kontrol positif, ekstrak dosis 100, dan dosis 400 mg/kg BB. Hal ini menjelaskan pada hari ke-21 jumlah gula darah kelompok dosis 200 mg/kg BB, dan dosis 400 mg/kg BB belum mengalami penurunan jumlah gula darah normal, sedangkan kelompok dosis 100 mg/kg BB menunjukkan terjadinya penurunan jumlah gula darah namun belum mencapai keadaan yang normal yang ditandai dengan jumlah gula darah yang masih cukup tinggi.

Hasil pengukuran jumlah kadar darah pada hari ke-28 untuk kontrol normal, kontrol negatif, kontrol positif, kelompok dosis 100 mg/kg BB, kelompok dosis 200 mg/kg BB, kelompok dosis 400 mg/kg BB masing masing adalah 98 mg/dL, 344,8 mg/dL, 120 mg/dL, 123 mg/dL, 142 mg/dL, dan 163 mg/dL. Hasil uji statistik *one way Anova* pada hari ke-28 memperlihatkan hasil yang memiliki nilai yang berbeda signifikan pada semua kelompok perlakuan. Hal ini menjelaskan adanya efek dari pemberian dari ekstrak etanol kulit buah ketimun dengan dosis bertingkat sehingga dilanjutkan dengan uji Lanjut LSD, guna meninjau adanya perbedaan yang bermakna tiap kelompok perlakuan. Hasil uji lanjut menjelaskan bahwa kontrol normal memiliki nilai yang berbeda signifikan dengan kontrol negatif, dan kelompok ekstrak dosis 400 mg/kg BB tetapi berbeda tidak signifikan dengan kontrol positif, kelompok ekstrak dosis 100 mg/kg BB, dan kelompok ekstrak dosis

200 mg/kg BB. Kontrol negatif berbeda signifikan dengan semua kelompok perlakuan. Kontrol positif menghasilak nlai yang berbeda signifikan dengan kontrol negatif, tetapi berbeda tidak signifikan dengan kontrol normal, kelompok ekstrak dosis 100, kelompok ekstrak dosis 200, dan kelompok ekstrak dosis 400 mg/kg BB, tetapi turunnya jumlah gula darah pada kelompok ekstrak dosis 200, dan dosis 400 belum mendekati jumlah gula darah yang normal dan sebanding dengan kontrol positif. Hal ini menjelaskan bahwa pada hari ke-28 jumlah gula darah tikus kelompok dosis 100 mg/kg BB mengalami penurunan yang mendekati normal dan sebanding dengan kontrol positif.

Ekstrak etanol kulit buah ketimun yang digunakan pada dosis 100 mg/kg BB, kelompok dosis 200 mg/kg BB, kelompok dosis 400 mg/kg BB dapat memberikan efek dalam menurunkan jumlah gula darah, tetapi pada dosis yang lebih kecil yaitu dosis 100 mg/kg BB merupakan dosis yang efektif dalam menurunkan jumlah gula darah yang sebanding dengan kontrol positif (glibenklamid).

Flavonoid yang berperan sebagai antioksidan sehingga terbentuknya radikal bebas menjadi terhambat dengan menetralisir meningkatnya *Reactive Oxygen Species* (ROS) karena diabetes serta mampu memperbaiki sel-sel β pankreas yang rusak oleh karena itu defesiensi dapat diatasi (Suhardinata, 2015). Mekanisme kerja saponin dalam jumlah gula daah yaitu dengan upaya mencegah transport gula yang terdapat disaluran cerna serta menstimulasi sekresi insulin pada sel beta pankreas (Andrie M., dkk. 2014). Senyawa fenolik mempunyaoi aktivitas antioksidan yang mampu meminimalisir terjadinya stress oksidatif dengan upaya menghambat terjadinya reaksi berantai dan merubah superoksida menjadi hydrogen superoksida dengan upaya mendonorkan atom hydrogen dari kelompok aromatik hidroksil (-OH) untuk mengikat radikal bebas dan membuangnya dari dalam tubuh melalui sistem ekskresi. (Ayunda,Rizqa.2014).

KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian dan pembahasan maka dapat disimpulkan bahwa :

1. Ekstrak etanol kulit buah ketimun mengandung senyawa metabolit sekunder yaitu flavonoid, saponin, fenolik dan steroid.
2. Ekstrak etanol kulit buah ketimun (*Cucumis sativus* L.) memiliki efek antidiabetes pada dosis bertingkat 100 mg/kg BB, 200 mg/kg BB dan

400 mg/kg BB terhadap tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi streptozotocin.

3. Ekstrak etanol kulit buah ketimun dosis 100 mg/kg BB merupakan dosis yang efektif untuk menurunkan kadar glukosa darah yang sebanding dengan kontrol positif.

SARAN

1. Ekstrak etanol kulit buah ketimun dapat dijadikan sebagai modalitas terapi penderita diabetes, masih memerlukan penelitian dengan rancangan penelitian yang lebih baik.
2. Perlu penelitian lebih lanjut untuk melihat ada tidaknya potensi toksisitas pada ekstrak etanol kulit buah ketimun.
3. Perlu dilakukan uji klinik langsung terhadap penderita diabetes pada manusia.

DAFTAR PUSTAKA

American Diabetes Accosiation. 2015. "Standar Of Medical Care In Diabetes". *The Journal Of Clinical And Applied Research And Education* 28 (1), 1-94.

Andrie, Mohammad, Taurina Wintari and Ayunda Rizqa. 2014. Activities Test Of "Jamu Gendong Kunyit Asam *(Curcuma domestica L.) As An Antidiabetic in Streptozotocin-Induced Rats*. Traditional Medicine Journal. Vol.19 No.2. Hal 101.

Ayunda, Rizqa. 2014. Uji Aktivitas Jamu Gendong Kunyit Asam (*Curcuma domestica* Val.; *Tamarindus indica* L.) Sebagai Antidiabetes Pada Tikus Yang Diinduksi Streptozotocin. Naskah Publikasi. Fakultas Kedokteran. Universitas Tanjung Pura. Pontianak. Hal 13-14.

Heinerman J. Ensiklopedia juice buah dan sayur untuk penyembuhan. Jakarta : Pustaka Delaptrasa 2005.

Kuncoro Puguh Santoso, Choesnan, E. Lilik H. Ratna D. 2015. Pengaruh ketimun (*Cucumis sativus* L.) sebagai antioksidan terhadap perlindungan kerusahan membran sel akibat pemberian asap rokok. Jurnal Penelitian Medika Eksakta. Vol 6 (1).

Laila Susanti, Subur. B, Qurrota Aini, Dyah. R. 2017. *Antibacterial activity from Cucumber (Cucumis sativus L.) ethanol extract in deodorantroll on dosage from.* Pharmacy Department, University Of Tulang Bawang Lampung. Vol 1 (1).

Longo DL, Kasper DL, Jameson JL. 2012. Diabetes mellitus. *Harrison's princliples of internal medicine.* 18th ed. New York : Mc Graw Hill Company.

Widyani Chita S, Sugiyanta, Kristianningrum, D.S. 2015. Pengaruh terapi kombinasi ekstrak mentimun (*Cucumis sativus* L.) dan Vildagliptin terhadap penurunan kadar glukosa darah tikus wistar yang diinduksi aloksan. Jurnal Pustaka Kesehatan. Vol. 3 (1) Hal 13-16.