EFEK EKSTRAK ETANOL KOMBINASI DAUN SAMBILOTO DAN DAUN MIMBA TERHADAP KADAR GLUKOSA DARAH TIKUS

Syafika Alaydrus[2], Alifia[1], Syariful Anam[3]
[1]STIFA Pelita Mas Palu, Sulawesi Tengah
[2]Prodi D3 Farmasi, AKFAR Medika Nusantara Palu
[3]UNTAD Palu, Sulawesi Tengah
Email : jonitandi757@yahoo.com

ABSTRACT

Andrographis paniculata (Burm.f.) Ness) and Azadirachta indica A. Juss leaf are plants that levels contain chemicals such as alkaloid, flavonoid, saponin, polifenol and tanin which are thought to have an effect antidiabetic. Therefore, it has been done a research on the effect of combination andrographis paniculata Burm.f. Ness and azadirachta indica a. Juss leaf in white rats induced streptozotocin. The study design used was Group Random Design. This study using test animals were 35 white rats which were divided into 7 groups. Group 1 was given suspension of Na CMC 0,5%, group 2 was given suspension of Na CMC 0,5%, group 3 was given suspension Glibenklamid, group 4 was extract leaf sambiloto 150 mg/kg BW, group 5 was given extract leaf mimba 150 mg/kg BW, group 6 was given combination 1 (extract leaf sambiloto 150 mg/kg BW and leaf mimba 150 mg/kg BW), group 7 was given combination 2 (extract leaf sambiloto 75 mg/kg BW and leaf mimba 75 mg/kg BW). Data were analyzed using a statistical test ANOVA at the level of 95%. The result of the study shows that combination 2 is effective dose (extract leaf sambiloto 75 mg/kg BW and leaf mimba 75 mg/kg BW)

Keywords *: Blood glucose levels, Andrographis paniculata (Burm.f.) Ness), Azadirachta indica A. Juss), Streptozotocin*

ABSTRAK

Daun sambiloto dan daun mimba adalah tanaman yang memiliki kandungan antara lain alkaloid, flavonoid, saponin, polifenol, dan tanin yang diduga mempunyai efek antidiabetes. Oleh karena itu telah dilakukan penelitian tentang efek ekstrak etanol dari kombinasi daun sambiloto dan daun mimba terhadap penurunan kadar gula darah pada tikus putih yang diinduksi dengan streptozotocin. Rancangan penelitian yang digunakan adalah Rancangan Acak Kelompok. Penelitian ini menggunakan tikus putih sebanyak 35 ekor yang dibagi menjadi 7 kelompok. Kelompok 1 diberikan suspensi Na CMC 0,5%, kelompok 2 diberikan suspensi Na CMC 0,5%, kelompok 3 diberikan suspensi glibenklamid, kelompok 4 diberikan ekstrak daun sambiloto 150 mg/kgBB, kelompok 5 diberikan ekstrak daun mimba 150 mg/kgBB, kelompok 6 diberikan kombinasi 1 (ekstrak daun sambiloto 150 mg/kgBB dan daun mimba 150 mg/kgBB), kelompok 7 diberikan kombinasi 2 (ekstrak daun sambiloto 75 mg/kgBB dan daun mimba 75 mg/kgBB). Data hasil pengamatan dianalisis secara statistik menggunakan analisis sidik ragam (ANSIRA) dengan taraf kepercayaan 95% kemudian dilakukan dengan uji lanjut sesuai nilai koefisien keragaman (KK) data yang diperoleh. Berdasarkan hasil penelitian menunjukkan bahwa kombinasi 2 (ekstrak daun sambiloto 75 mg/kgBB dan daun mimba 75 mg/kgBB merupakan dosis yang efektif.

Kata kunci : Kadar Gula Darah, *Andrographis paniculata* (Burm.f.) Ness), *Azadirachta indica* A. Juss, Streptozotocin.

PENDAHULUAN

Diabetes melitus adalah suatu kumpulan gejala yang timbul pada seseorang yang disebabkan oleh karena adanya peningkatan kadar glukosa darah akibat penurunan sekresi insulin yang progresif. Diabetes melitus berhubungan dengan risiko aterosklerosis dan merupakan predisposisi untuk terjadinya kelainan mikrovaskular seperti retinopati, nefropati dan neuropati. Insufisiensi insulin dapat disebabkan oleh gangguan atau defisiensi produksi insulin oleh sel-sel beta Langerhans kelenjar pankreas. (Tandi J. 2018) Penderita Diabetes Melitus di Indonesia semakin meningkat. Dapat diketahui bahwa pada tahun 1995 terdapat lebih kurang 5 juta penderita DM dengan peningkatan sekitar 230 juta penderita setiap tahun, sehingga pada tahun 2025 penderita diabetes di Indonesia diperkirakan akan mencapai 12 juta orang. Peningkatan terjadi akibat bertambahnya populasi penduduk usia lanjut dan perubahan gaya hidup, mulai dari pola makan atau jenis makanan yang dikonsumsi sampai berkurangnya kegiatan jasmani.(Tandi J, Rakanita Y. 2016)

Penggunaan obat antidiabetes biasanya berlangsung lama dengan efek samping yang ditimbulkan cukup besar, sehingga diperlukan suatu alternatif pengobatan yang khasiatnya tidak berbeda jauh dengan obat sintetik. Salah satu alternatif pengobatan tersebut adalah penggunaan obat tradisional dari tanaman (Powers AC.2005). Tanaman obat yang berkhasiat sebagai antidiabetes adalah daun sambiloto dan daun mimba (Sulistyoningrum, E. 2010).

Sambiloto merupakan salah satu bahan obat tradisional yang paling banyak dipakai di Indonesia dan dapat menyembuhkan berbagai macam penyakit.[5] Penelitian sebelumnya yang menyatakan bahwa dosis 2,0 g / kg BB ekstrak etanol herba sambiloto merupakan kadar optimal yang dapat menurunkan kadar glukosa pada mencit diabetes aloksan(Yulinah Elin dkk, 2011) Penelitian lain juga menyatakan bahwa kapsul ekstrak sambiloto pada dosis 150 mg/kg BB yang setara dengan 1540 g/70 kg BB manusia efektif menurunkan kadar glukosa darah (Yaman Nismawardini. 2012)

Daun mimba diketahui mengandung senyawa golongan terpenoid, flavonoid, alkaloid, saponin, tanin, asam lemak,steroid dan triterpenoid (Aslam, F. *et all.* 2009) Penelitian sebelumnya yang menyatakan bahwa ekstrak daun mimba dosis 150 mg/kg BB, 300 mg/kg BB, dan 600 mg/kg BB memberikan efek antidiabetes pada mencit induksi aloksan yang sebanding dengan glibenklamid, dosis yang efektif yaitu 150 mg/kg BB (Iskandar Andi, 2009). Penelitian sebelumnya membuktikan daun mimba memberikan efek antidiabetes pada dosis 500 mg/kg BB, yang diinduksi streptozotocin (Ezekiel, 2010)

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efek kombinasi dan menentukan perbandingan kombinasi yang efektif menurunkan kadar glukosa darah pada tikus yang diinduksi streptozotocin.

METODE PENELITIAN

Alat

Alat-alat gelas laboratorium, ayakan, batang pengaduk, bejana maserasi, blender, cawan porselin, corong kaca, gegep kayu, glukometer, kandang hewan uji, mortir dan stamper, neraca ohaus, *water bath*, pipet

tetes, rak tabung, rotavapor, sendok tanduk, spuit injeksi, spuit oral, tabung reaksi dan timbangan hewan uji.

Bahan

Air suling, buffer sitrat (Natrium Sitrat dan Asam Sitrat), Sambiloto, Mimba, etanol 96%, $FeCl_3$, HCl, kertas saring, Glibenklamid 5 mg, NaCl, larutan Na CMC 0,5%, pakan pellet, pereaksi dragendroff, serbuk magnesium, stik glukometer dan streptozotocin.

Pembuatan Sampel

Bahan uji yang digunakan adalah Sambiloto yang diperoleh dari Desa Pakuli Kab. Sigi Biromaru Kota Palu dan Mimba yang diperoleh dari UPT. Materia Medica, Batu Malang Jawa-Timur. Pembuatan simplisia meliputi diambil dan dikumpulkan secukupnya kemudian disortasi basah, pencucian, perajangan, dikeringkan dengan cara diangin-anginkan tanpa terkena sinar matahari langsung dan disortasi kering.

Pembuatan Ekstrak Sambiloto dan Ekstrak Mimba

Serbuk simplisia diekstraksi secara maserasi dengan pelarut etanol 96%, lalu disaring, dipekatkan dengan rotavapor dan diupakan di atas penangas air.

Uji Penapisan Fitokimia

Uji penapisan fitokimia ekstrak Sambiloto dan Mimba meliputi uji alkaloid, flavonoid, tanin, saponin, dan polifenol.

Pembuatan Suspensi Glibenklamid

Serbuk tablet glibenklamid sebanyak 108 mg, disuspensikan Na CMC sampai 100 mL. (Tandi J. 2017)

Pemilihan Hewan Uji

Hewan uji yang digunakan adalah tikus putih jantan berumur 2-3 bulan, dan berat badan 150-200 gram.

Pengolahan Data

Data analisis hasil penurunan kadar glukosa darah tikus dianalisis secara statistik menggunakan analisis sidik ragam ANSIRA dengan taraf kepercayaan 95%. Kemudian dilakukan uji lanjut sesuai nilai koefisien keragaman (KK) data yang diperoleh.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil uji fitokimia

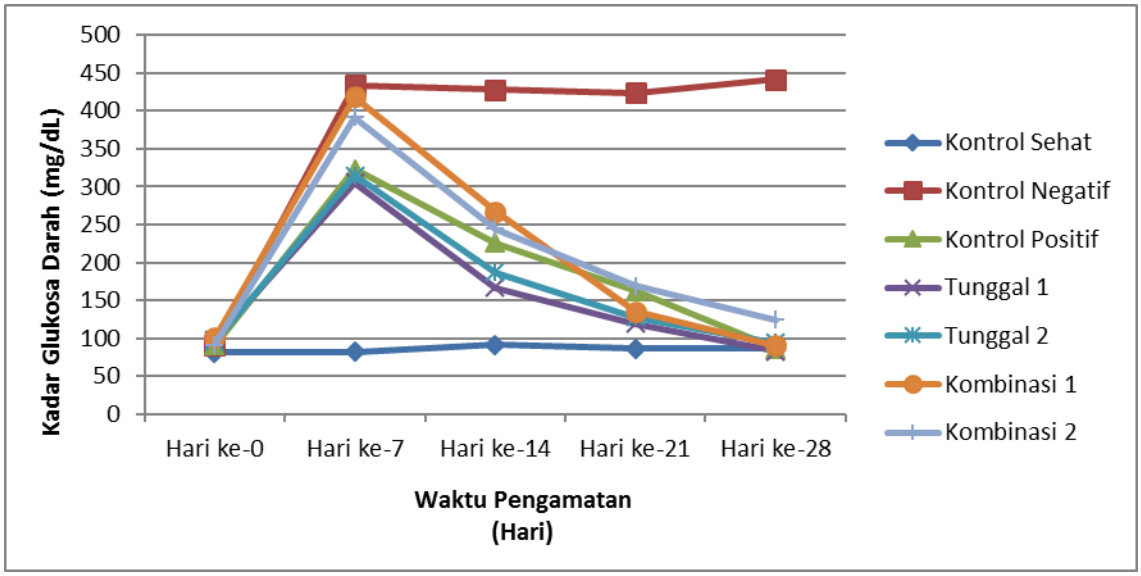
Tabel 1 Hasil Uji Fitokimia Ekstrak Sambiloto dan Mimba

NO	Senyawa Bioaktif	Pereaksi	Hasil	
			Sambiloto	Mimba
1	Alkaloid	Dragendrof	+	+
2	Flavonoid	Magnesium dan HCl	+	+
3	Saponin	Tes pembentukan busa	+	+
4	Tanin	$FeCl_3$	+	+
5	Polifenol	$FeCl_3$	+	+

Ket : Positif (+) = terdeteksi adanya golongan senyawa yang diuji

Tabel 2 Rerata Kadar Glukosa Darah Tikus Sebelum Perlakuan (H-0), Setelah Induksi (H-7) dan Setelah Perlakuan (H-14,H-21,H-28)

No	Kelompok	Rata-rata Kadar Glukosa darah (mg/dL)				
		H-0	H-7	H-14	H-21	H-28
1	Kontrol Normal	81,2	82,4	91,2	86,2	87
2	Kontrol (-)	90,2	433,6	427,6	423,8	441,8
3	Kontrol (+)	90,2	323	225,6	162,8	86
4	Tunggal 1	98,4	305	166,8	119,2	83,4
5	Tunggal 2	95,4	315	186,8	127,8	93,8
6	Kombinasi 1	100,4	418,4	267,4	135,2	90,6
7	Kombinasi 2	91,8	392	244,2	169	124,6



Grafik 1 Grafik Pengukuran Kadar Glukosa Darah

Tabel 3 Hasil Penurunan Kadar Glukosa Darah Tikus Hari ke-14, hari ke-21, dan hari ke-28

No	Kelompok	Rata-rata Penurunan Kadar Glukosa Darah (mg/dL)		
		Hari ke-14	Hari ke-21	Hari ke-28
1	Kontrol (-)	6±91,06 [a]	9,8±91,58 [a]	-8,2±91,05 [a]
2	Kontrol (+)	97,4±20,23 [a]	160,2±38,44 [b]	237±14,62 [b]
3	Tunggal 1	138,2±24,88 [a]	185,8±18,66 [b]	221,6±11,71 [b]
4	Tunggal 2	128,2±23,33 [a]	187,2±34,73 [b]	221,2±5,26 [b]
5	Kombinasi 1	151±25,33 [a]	283,2±12,37 [c]	327,8±8,84 [c]
6	Kombinasi 2	147,8±49,65 [a]	223±38,91 [b]	267,4±12,54 [b]

Ket : Hari ke-14: selisih kadar glukosa darah setelah induksi dan setelah hari ke-14 (7 hari setelah perlakuan)
Hari ke-21: selisih kadar glukosa darah setelah induksi dengan setelah hari ke-21 (14 hari setelah perlakuan)

Hari ke-28: selisih kadar glukosa darah setelah induksi dengan setelah hari ke-28 (21 hari setelah perlakuan)
Abjad yang sama menunjukkan perbedaan yang tidak signifikan.
Abjad yang berbeda menunjukkan perbedaan yang signifikan.

PEMBAHASAN

Kelompok uji terdiri dari 4 kelompok yaitu Daun Sambiloto dosis 150 mg/kg BB (kelompok 4), Daun Mimba dosis 150 mg/kg BB (kelompok 5), kombinasi I (Daun Sambiloto dosis 150 mg/kg BB dan Daun Mimba dosis 150 mg/kg BB (kelompok 6), kombinasi II (Daun Sambiloto dosis 75 mg/kg BB dan Daun Mimba dosis 75 mg/kg BB (kelompok 7). Selain kelompok uji, juga menggunakan kelompok kontrol normal (sehat) yang diberi suspensi Na CMC 0,5% (kelompok 1), kontrol negatif (sakit) yang diberi suspensi Na CMC 0,5% (kelompok 2), dan kontrol positif yang diberi suspensi glibenklamid (kelompok 3). Sebelum tikus digunakan terlebih dahulu tikus diadaptasikan selama 2 minggu. Setelah diadaptasi tikus dipuasakan ± 16 jam. Setelah itu diinduksi dengan streptozotocin dosis 40 mg/kg BB secara intraperitoneal. Kemudian diukur kadar glukosa darah setelah induksi untuk melihat kenaikannya. Setelah itu, tikus diberi perlakuan sesuai kelompok yang telah ditentukan.

Hasil pengukuran kadar glukosa darah awal terlihat bahwa kadar glukosa semua perlakuan rata-rata berkisar antara 81,2 - 98,4 mg/dL yang menunjukkan seluruh tikus memiliki kadar glukosa darah normal, kadar glukosa darah setelah induksi streptozotocin yaitu 82,4 - 433,6 mg/dL yang menunjukkan seluruh tikus mengalami kondisi diabetes (tikus dinyatakan diabetes apabila kadar glukosa darah > 200 mg/dL). Streptozotocin (STZ) sering digunakan sebagai induksi *insulin-dependent* dan *non-insulin-dependent* diabetes melitus pada hewan uji karena selektif merusak sel beta pankreas. STZ bekerja langsung pada sel beta pankreas dengan aksi sitotoksiknya sehingga dapat digunakan sebagai induksi diabetes melitus. STZ sebagai agen diabetogenik dapat memicu peningkatan produksi radikal bebas berlebih dan menyebabkan stress oksidatif (Tandi J. 2017)

Analisis statistik dilakukan mengetahui adanya pengaruh perlakuan yang signifikan terhadap penurunan kadar glukosa darah tikus putih jantan. Analisis statistik yang digunakan yaitu analisis sidik ragam (ANSIRA). Berdasarkan hasil perhitungan, pada hari ke 14 diperoleh nilai F_{hitung} (0,47) < dari F_{tabel} (2,71) dengan taraf kepercayaan 95%, pada hari ke 21 diperoleh nilai F_{hitung} (3,19) > dari F_{tabel} (2,71) dengan taraf kepercayaan 95 %, sedangkan pada hari ke 28 diperoleh nilai F_{hitung} (8,28) > dari F_{tabel} (2,71) dengan taraf kepercayaan 95 %. Dilihat dari hasil yang diperoleh dapat diketahui bahwa ada perbedaan yang signifikan antara dosis kombinasi ekstrak daun sambiloto dan daun mimba terhadap penurunan kadar glukosa darah tikus putih pada hari ke 21 dan hari ke 28, kecuali pada hari ke 14. Uji lanjut dilakukan untuk mengetahui dosis efektif diantara kedua dosis kombinasi ekstrak daun sambiloto dan daun mimba

pada hari ke 21 dan hari ke 28. Berdasarkan hasil analisis data, maka didapatkan koefisien keragaman (KK) pada hari ke 21 adalah 3,47% dan pada hari ke 28 adalah 2,75%, sehingga digunakan uji lanjut dengan menggunakan uji beda nyata jujur (BNJ). Uji BNJ dilakukan karena nilai KK kurang dari (<) 10 % sesuai dengan kondisi heterogen.

Berdasarkan hasil uji ANSIRA, pada minggu pertama pemberian kombinasi ekstrak daun sambiloto *(Andrographis paniculata* (Burm.f.) Ness) dosis 150 mg/kg BB dan daun mimba *(Azadirachta indica* A. Juss) dosis 150 mg/kg BB menunjukkan hasil tidak ada perbedaan yang signifikan terhadap kontrol negatif maupun kontrol positif sehingga tidak dilakukan uji lanjut, dan hasil penelitian menunjukkan hasil kadar glukosa darah yang belum normal, hal ini disebabkan karena dosis yang belum mampu membantu reabsorbsi zak aktif lainnya karena kerusakan sel β pankreas yang cukup parah sehingga menyebabkan kadar glukosa naik terlalu tinggi dan kadar kandungan zat aktif belum cukup mampu menembus reseptor sel β pankreas sehingga tidak mengalami penyerapan kedalam sirkulasi darah.

Berdasarkan hasil uji BNJ, Kelompok negatif pada hari ke-21 dan hari ke-28 menunjukan bahwa tidak terdapat penurunan kadar glukosa darah yang signifikan karena hanya diberikan pembawa suspensi Na CMC 0,5% yang tidak memiliki kandungan zat aktif dalam menurunkan kadar glukosa darah. Kelompok positif pada hari ke-21 dan hari ke-28 memiliki perbedaan yang signifikan, hal ini dikarenakan senyawa yang terkandung dalam glibenklamid mampu meningkatkan sekresi insulin sehingga kadar glukosa dalam darah menurun dan secara tidak langsung mengurangi pembentukan senyawa oksigen reaktif yang ikut berperan dalam merusak DNA sel beta pankreas.

Tunggal 1 diberikan ekstrak etanol daun sambiloto *(Andrographis paniculata* (Burm.f.) Ness) dosis 150 mg/kg BB pada hari ke-21 sudah memberikan efek terhadap penurunan kadar glukosa darah tikus putih jantan dengan hasil berbeda signifikan terhadap kontrol negatif dan pada kontrol positif menunjukkan hasil berbeda tidak signifikan.

Tunggal 2 diberikan ekstrak etanol daun mimba *(Azadirachta indica* A. Juss) dosis 150 mg/kg BB pada hari ke-21 sudah memberikan efek terhadap penurunan kadar glukosa darah tikus putih jantan dengan hasil berbeda signifikan terhadap kontrol negatif dan pada kontrol positif menunjukkan hasil berbeda tidak signifikan.

Kombinasi 1 diberikan ekstrak etanol kombinasi daun sambiloto *(Andrographis paniculata* (Burm.f.) Ness) dosis 150 mg/kg BB dan ekstrak daun mimba *(Azadirachta indica* A. Juss) dosis 150 mg/kg BB pada hari ke-21 sudah memberikan efek yang lebih baik dibandingkan dengan kontrol positif dalam menurunkan kadar glukosa darah pada tikus putih jantan dengan hasil berbeda signifikan terhadap kontrol negatif maupun positif.

Kombinasi 2 diberikan ekstrak etanol kombinasi daun sambiloto *(Andrographis paniculata* (Burm.f.) Ness) dosis 75 mg/kg BB dan ekstrak daun mimba *(Azadirachta*

indica A. Juss) dosis 75 mg/kg BB pada hari ke-21 sudah memberikan efek terhadap penurunan kadar glukosa darah tikus putih jantan dengan hasil berbeda signifikan terhadap kontrol negatif dan pada kontrol positif menunjukkan hasil berbeda tidak signifikan.

Tunggal 1 diberikan ekstrak etanol daun sambiloto *(Andrographis paniculata* (Burm.f.) Ness dosis 150 mg/kg BB pada hari ke-28 memberikan efek terhadap penurunan kadar glukosa darah tikus putih jantan dengan hasil berbeda signifikan terhadap kontrol negatif dan pada kontrol positif menunjukkan hasil berbeda tidak signifikan.

Tunggal 2 diberikan ekstrak etanol daun mimba *(Azadirachta indica* A. Juss) dosis 150 mg/kg BB pada hari ke-28 memberikan efek terhadap penurunan kadar glukosa darah tikus putih jantan dengan hasil berbeda signifikan terhadap kontrol negatif dan pada kontrol positif menunjukkan hasil berbeda tidak signifikan.

Kombinasi 1 diberikan kombinasi ekstrak daun sambiloto *(Andrographis paniculata* (Burm.f.) dosis 150 mg/kg BB dan ekstrak daun mimba *(Azadirachta indica* A. Juss) dosis 150 mg/kg BB pada hari ke-28 memberikan efek yang lebih baik dibandingkan dengan kontrol positif dalam menurunkan kadar glukosa darah pada tikus putih jantan dengan hasil berbeda signifikan terhadap kontrol negatif maupun positif. Hal ini disebabkan karena dosis kombinasi tersebut bekerja secara sinergis dimana kedua ekstrak saling memperkuat khasiatnya dan kandungan senyawa kedua tanaman tersebut seperti alkaloid, flavonoid, saponin, tanin dan polifenol mampu bekerja secara efektif untuk meregenerasi kerusakan sel β pankreas akibat induksi streptozotocin sehingga menimbulkan efek yang lebih baik dibandingkan dengan kontrol positif.

Kombinasi 2 diberikan kombinasi ekstrak daun sambiloto *(Andrographis paniculata* (Burm.f.) dosis 75 mg/kg BB dan ekstrak daun mimba *(Azadirachta indica* A. Juss) dosis 75 mg/kg BB pada hari ke-28 memberikan efek terhadap penurunan kadar glukosa darah tikus putih jantan dengan hasil berbeda signifikan terhadap kontrol negatif dan pada kontrol positif menunjukkan hasil berbeda tidak signifikan atau nyata. Hal ini disebabkan karena senyawa yang terkandung dalam ekstrak daun sambiloto dan daun mimba memberikan efek yang baik karena kandungan senyawa seperti alkaloid, flavonoid, saponin, tanin dan polifenol mampu bekerja secara efektif untuk meregenerasi kerusakan sel β pankreas akibat induksi streptozotocin sehingga menimbulkan efek yang sebanding dengan kontrol positif. Apabila semakin besar dosis kombinasi yang diberikan pada tikus maka semakin besar pula penurunan kadar gula darah, sehingga kombinasi dosis kedua tanaman ini memiliki efek yang sinergis dalam menurunkan kadar glukosa darah.

KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian maka dapat disimpulkan bahawa :

1. Kombinasi ekstrak daun sambiloto (*Andrographis paniculata* (Burm.f.) Ness) dan daun mimba (*Azadirachta indica* A. Juss) terbukti dapat

menurunkan kadar glukosa darah pada tikus putih jantan *(Rattus norvegicus)* secara signifikan.

2. Ekstrak kombinasi 2 daun sambiloto (*Andrographis paniculata* (Burm.f.) Ness) dengan dosis 75 mg/kg BB dan daun mimba (*Azadirachta indica* A. Juss) dengan dosis 75 mg/kg BB yang efektif dalam menurunkan kadar glukosa darah pada tikus putih jantan *(Rattus norvegicus)* yang diinduksi streptozotocin pada hari ke 21 dan hari ke 28.

SARAN

Berdasarkan hasil penelitian maka disarankan untuk penelitian selanjutnya sebagai berikut :

1. Perlu dilakukan penelitian dengan menggunakan ekstrak terpurifikasi kombinasi daun sambiloto (*Andrographis paniculata* (Burm.f.) Ness) dan daun mimba (*Azadirachta indica* A. Juss) dalam menurunkan kadar glukosa darah.
2. Perlu diadakan penelitian lebih lanjut untuk melihat gambaran histopatologi sel beta pankreas pulau Langerhans pankreas tikus untuk mengetahui efek antioksidan senyawa bioaktif yang terkandung pada ekstrak daun sambiloto (*Andrographis paniculata* (Burm.f.) Ness) dan ekstrak daun mimba (*Azadirachta indica* A. Juss).
3. Lakukan kombinasi dosis dengan persentase yang berbeda yaitu 75% : 25% atau 90% : 10% antara sambiloto dengan mimba.

DAFTAR PUSTAKA

Tandi J. 2018. Obat Tradisional.STIFA Pelita Mas Palu, ISBN. Hal. 6, 289

Tandi J, R. Yasinta. 2016 Obat Tradisional STIFA Pelita Mas Palu. ISBN. 978-602-7460-3-1-3. Hal 215

Hawkins M, Rossetti L. Insulin Resistance and Its Role in the Pathogenesis of Type 2 Diabetes. In : Kahn CR, King GL, Moses AC, Weir GC, Jacobson AM, Smith RJ (Eds) Joslin's Diabetes Mellitus. Lippincott Williams & Wilkin. Philadelphia, 2005. Hal : 425-448.

Powers AC. Diabetes mellitus at endocrinology and metabolism. Dalam: Gibson RJ, penyunting. Harisson's principles of internal medicine. Edisi ke-16. New York. McGraw-Hill; 2005. Hal: 2152-71.

Sulistyoningrum, E. 2010. Tinjauan Molekuler dan Aspek Klinis Resistensi Insulin. *Mandala of Health*. Volume 4. No. 2. Hal 132-133.

Tandi J. 2017. Pengaruh Ekstrak Etanol Daun Jambu Air (Syzigium aqueum (Burm F) Alston) Terhadap Glukosa Darah, Ureum, Kreatinin Tikus Putih (Rattus norvegicus). Journal of Tropical Pharmacy and Chemistry 4 (2). Hal : 43 – 51

Tandi J, Rizky M, Mariani R, Alan F. 2017. Uji Efek Ekstrak Etanol Daun Sukun (*Artocarpus altilis* (Parkinson Ex FA Zom) Terhadap Penurunan Kadar Glukosa Darah, Ureum dan Kreatinin Tikus Putih (*Rattus norvegicus*). Jurnal Sains dan Kesehatan 1 (8) Hal. 384 - 396

Yulinah Elin, Sukrasn, dan Fitri Muna. (2011). Aktivitas Antidiabetika Ekstrak Etanol Herba Sambiloto (Andrographis paniculata Nees (Acanthaceae). *Jurnal Farmasi ITB Bandung.* Hal 103-106.

Yaman Nismawardini. (2012). Efek hipoglikemik kapsul sambiloto sebagai terapi tambahan pada penyandang diabetes melitus tipe 2.

Program magister herbal. Kementrian Pendidikan dan Kebudayaan Universitas Tadulako. 2015. Hal. 33.

Biu, A.A., Yusufu, S.D., and Rabo, J.S., 2009, Phytochemical screening of *Azadirachta indica* (Neem) (Meliaceae) in Maiduguri, Nigeria, *Bioscience Research Communications,* vol. 21. Hal : 6-10.

Khan, I., Srikakolupu, S.R., Darsipudi, S., Gotteti, S.D., and Amaranadh, C., 2010, Phytpchemical Studies and Screening of Leaves Extracts of *Azadirachta indica* for its anti-microbial Activity Againts Dental Phatogens, *Science Research,* vol. 2. Hal : 246-250.

Aslam, F., Khalil-ur-Rehman, Asghar, M., and Sarwar. M., 2009, Antibacterial Activity of Various Phytoconstituents of Neem, *Pakistan Journal Agricultural Science,* vol. 46. Hal : 3-6.

Iskandar Andi, 2009, Pengaruh Ekstrak Etanol Daun Mimba (*Azadirachta indica* A. Juss) Terhadap Penurunan Kadar Glukosa Darah Mencit Jantan Galur (*Swiss webster*) Yang Diinduksi Aloksan. Hal. 4.

Ezekiel, 2010 Chronic Treatment with Ethanolic Extract of the Leaves of *Azadirachta indica* Ameliorates Lesionsof Pancreatic Islets in Streptozotocin Diabetes. Hal 291.

Agung, Nugroho. 2006. *Hewan Percobaan Diabetes Melitus : Patologi dan Mekanisme Aksi Diabetagonik. Jurnal Fakultas Farmasi Universitas Gajah Mada*. Yogyakarta. Hal: 137-138.