

***Effectivity Of Cherry Leaves Steeping (Muntingia calabura L.) To Endogenous Enzyme Superoxide Dismutase (SOD) Levels In Rats (Rattus Novergicus) Diabetes Mellitus That Induced By Streptozotocin-Nicotinamide (STZ-NA).***

**Efektivitas Seduhan Daun Kersen (Muntingia calabura L.) Terhadap Kadar Enzim Endogen Superoksida Dismutase (SOD) Pada Tikus Diabetes Melitus Yang Diinduksi Streptozotocin-Nicotinamide (STZ-NA)**

**Arifin Nugroho**

Mahasiswa Fakultas Kedokteran UMY

**ABSTRACT**

*Oxidative stress occurs when the levels of free radicals and antioxidants in the body is not balanced. Free radicals can be formed as a result of an increase in blood glucose levels in Diabetes Mellitus that can cause damage to cells, tissues, and organs such as the liver, kidneys, heart. Antioxidants are necessary to dampen the negative effects of oxidants. Flavonoids on the cherry crop is antioxidative. This research is experimental research design with post test with only control group design. The subjects were white rats Sprague dawley many as 36 tails were divided into 6 groups: group 1 (normal), group 2 (negative control), group 3 (positive control), group 4 (steeping leaves of cherry 250 mg/200 grBW), a group of 5 (cherry leaves steeping 500 mg/200 grBW), and group 6 (cherry leaves steeping 750 mg/200 grBW). 2-6 group induced with streptozotocin dose of 65 mg/KgBW and nicotinamide 230 mg/KgBW for 5 days until the rats became Diabetes Mellitus (fasting blood sugar >135mg / dl) were then given treatment for 14 days. Intake levels of GDP using enzymatic method GOD-PAP, while SOD using Kit BioVision. Data were analyzed using paired t test and One Way Anova. The results of statistical tests with paired t test showed significant differences in the levels of GDP before and after treatment (p = 0.0001). In One Way Anova mean SOD are different in each group (p = 0.0001). The most effective steeping increase SOD is the dose of 750 mg/200 grBW.*

**Keywords:** *oxidative stress, cherry, Diabetes Mellitus, Superoxide Dismutase.*

## ABSTRAK

Stress oksidatif terjadi jika kadar radikal bebas dan antioksidan dalam tubuh tidak seimbang. Radikal bebas dapat terbentuk akibat peningkatan kadar glukosa darah pada Diabetes Melitus yang dapat menyebabkan berbagai kerusakan sel, jaringan, dan organ seperti hati, ginjal, jantung. Antioksidan diperlukan untuk meredam dampak negative oksidan. Flavanoid pada tanaman kersen bersifat antioksidatif. Penelitian ini adalah penelitian eksperimental dengan rancangan penelitian *post test only with control group design*. Subjek penelitian ini adalah tikus putih galur *Sprague dawley* sebanyak 36 ekor yang dibagi menjadi 6 kelompok, yaitu kelompok 1 (normal), kelompok 2 (kontrol negatif), kelompok 3 (kontrol positif), kelompok 4 (seduhan daun kersen 250 mg/200 grBB), kelompok 5 (seduhan daun kersen 500 mg/200 grBB), dan kelompok 6 (seduhan daun kersen 750 mg/200 gram). Kelompok 2-6 diinduksi dengan *streptozotocin* dosis 65 mg/KgBB dan *nicotinamide* 230 mg/KgBB selama 5 hari hingga tikus menjadi Diabetes Melitus (Gula Darah Puasa >135 mg/dl) kemudian diberikan perlakuan selama 14 hari. Pengambilan kadar GDP menggunakan metode enzimatis *GOD-PAP*, sedangkan SOD menggunakan Kit BioVision. Data dianalisis menggunakan uji *paired t test* dan uji *One Way Anova*. Hasil uji statistic dengan *paired t test* menunjukkan perbedaan bermakna kadar GDP sebelum dan sesudah perlakuan ( $p=0,0001$ ). Pada uji *One Way Anova* terdapat rerata kadar SOD yang berbeda pada setiap kelompok ( $p=0,0001$ ). Seduhan yang paling efektif meningkatkan kadar SOD yaitu dosis 750 mg/200 grBB.

**Kata kunci:** stress oksidatif, kersen, Diabetes Melitus, Superoksida Dismutase

## Pendahuluan

Diabetes Melitus terjadi karena adanya kelainan sekresi insulin, kerja insulin atau kedua-duanya<sup>1</sup>. Insulin sendiri dihasilkan oleh sel beta yang berada didalam pulau langerhans pankreas<sup>2</sup>. Kerusakan sel-sel beta pankreas dapat menyebabkan keadaan hiperglikemia<sup>3</sup>. Hiperglikemia pada DM terlibat dalam pembentukan radikal bebas. ketidakseimbangan antara antioksidan protektif (pertahanan antioksidan) dan peningkatan produksi radikal bebas merupakan awal kerusakan oksidatif yang dikenal sebagai stres oksidatif<sup>4</sup>.

Antioksidan diperlukan untuk meredam kerusakan oksidatif. Antioksidan adalah senyawa-senyawa yang dapat meredam dampak negatif oksidan. Antioksidan terbagi menjadi 2 berdasarkan sumbernya, yaitu antioksidan endogen dan antioksidan eksogen. Antioksidan endogen berasal dari dalam tubuh sendiri, terdiri dari superoksida dismutase (SOD), glutathion peroksidase (GPx) dan katalase.

Antioksidan eksogen diperoleh dari luar. Peningkatan suplai antioksidan yang cukup akan membantu pencegahan komplikasi klinis DM<sup>5</sup>.

Obat DM diperlukan untuk menghindari komplikasi yang cukup serius . Bahan-bahan kimia yang terkandung dalam obat termasuk obat diabetes memberikan berbagai efek samping yang tidak sedikit dan harga yang diberikan pun tidak murah. Alternatif yang sangat diperlukan masyarakat adalah penanganan DM alami tanpa banyak efek samping, efektif dan terjangkau.

Kersen merupakan tanaman buah tropis yang mudah dijumpai dan termasuk dalam famili *Elaeocarpaceae*. Daun kersen mengandung kelompok senyawa atau lignan antara lain flavonoid, tannin, triterpene, saponin, dan polifenol yang menunjukkan aktivitas antioksidatif<sup>6</sup>. Sehingga perlu dilakukan penelitian terkait efektifitas seduhan daun kersen.

## Bahan dan Cara

Penelitian ini adalah penelitian eksperimental laboratorium untuk menguji efektifitas seduhan daun kersen (*Muntingia calabura L.*) terhadap kadar enzim endogen Superoksida Dismutase (SOD) pada tikus Diabetes Melitus yang diinduksi *Streptozotocin-nicotinamide* (STZ-Na) dengan rancangan *post test only with control group design*. Penelitian ini dilakukan selama 30 hari dengan menggunakan hewan uji tikus putih (*Rattus novergicus*) galur *Sprague dawley*.

Hewan uji berjumlah tiga puluh enam ekor dengan jumlah enam ekor pada masing-masing kelompok. Terdapat lima kelompok yaitu kelompok normal, kelompok kontrol negatif, kelompok kontrol positif, kelompok seduhan kersen dosis 250 mg/200 grBB, kelompok seduhan daun kersen dosis 500 mg/200 grBB, dan kelompok seduhan daun kersen dosis 750 mg/200 grBB. Pengambilan sampel darah dilakukan sebanyak 3 kali,

yaitu sebelum diinduksi *Streptozotocin-nicotinamide*,

setelah induksi *Streptozotocin-nicotinamide*, dan setelah perlakuan untuk menguji kadar glukosa darah puasa (GDP) tikus, sedangkan untuk mengukur enzim SOD dilakukan pengambilan organ hepar tikus melalui proses pembedahan.

Kriteria inklusi hewan uji yang digunakan yaitu galur *Sprague dawley* berjenis kelamin jantan, berusia  $\pm 8$  minggu, dan mempunyai berat badan  $\pm 150-200$  gram. Adapun tikus putih yang aktivitas nya kurang/tidak aktif, mati selama masa pemberian perlakuan, sakit (penampakan rambut kusam, rontok, atau botak), serta mengalami penurunan berat badan  $>10\%$  selama masa adaptasi di laboratorium dieksklusikan dari penelitian.

Sebagai variabel bebas adalah seduhan daun kersen (*Muntingia calabura L.*) dengan dosis 250 mg/200 grBB, 500 mg/ 200grBB, 750 mg/200 grBB, sedangkan variabel tergantung adalah kadar enzim SOD. Sebagai variabel

terkendali adalah faktor genetik, usia, berat badan, kondisi kandang dan pakan sama.

Bahan yang digunakan pada penelitian ini adalah daun kersen (*Muntingia calabura L.*) yang didapatkan dari halaman laboratorium Pusat Studi Pangan dan Gizi Pusat Antar Universitas (PAU) Universitas Gadjah Mada, streptozotocin, metformin yang didapatkan di apotik, plasma darah puasa tikus, nicotinamide, NaCl 0,9%, buffer sitrat 0,1 M, aquades, dan jaringan hepar tikus.

Alat yang digunakan pada penelitian ini antara lain timbangan digital untuk menimbang berat badan tikus, sonde untuk memberikan seduhan kepada tikus, gelas kaca, spuit untuk pengambilan glukosa darah, sarung tangan, masker, panci untuk mendidihkan air, saringan, kompor, kandang hewan percobaan, sentrifuge, tabung mikropipiler, spektrofotometer, dan KIT BioVision.

Penelitian telah dilakukan di laboratorium Pusat Studi Pangan dan Gizi Pusat Antar Universitas (PAU) Universitas

Gajah Mada (UGM) pada bulan februari hingga maret 2016. Sampel didapatkan dari laboratorium hewan uji Universitas Muhammadiyah Yogyakarta.

Pelaksanaannya diawali dengan menyiapkan kandang, menimbang berat badan tikus, dan dibagi menjadi 6 kelompok secara acak. Kemudian tikus diadaptasi selama 7 hari. Pada hari ke-7 dilakukan penimbangan berat badan untuk penentuan dosis *Streptozotocin-nicotinamide*, dan dilakukan pengambilan sampel darah pertama untuk pengukuran kadar Gula Darah Puasa (GDP). Pada hari ke-8 tikus diinduksi *nicotinamide* 230 mg/KgBB, 15 menit kemudian dilanjutkan induksi *streptozotocin* 65 mg/KgBB.

Pengambilan sampel kedua dilakukan 5 hari setelah induksi *Streptozotocin-nicotinamide* dengan parameter kadar GDP. Tikus dinyatakan diabetes melitus jika kadar GDP >135mg/Dl<sup>7</sup>. Setelah Tikus Dinyatakan Diabetes Melitus, tikus kembali ditimbang berat badannya untuk penentuan dosis

perlakuan. Selanjutnya dilakukan persiapan untuk seduhan daun kersen, daun kersen yang digunakan adalah daun yang berwarna hijau tua, tidak menggulung, serta tidak ada bekas gigitan serangga. Daun diambil dari halaman Pusat Studi Pangan dan Gizi Pusat Antar Universitas (PAU) Universitas Gajah Mada (UGM), dijemur dibawah sinar matahari hingga kering (berwarna kecoklatan), kemudian diseduh dengan air mendidih hingga warnanya menyerupai teh, sebelum diberikan kepada tikus, seduhan disaring sehingga terpisah dari daun.

Pemberian perlakuan diberikan sesuai dengan kelompok masing-masing selama 14 hari, kelompok normal tidak diberikan perlakuan apapun, kelompok kontrol negatif hanya diberikan aquades/tikus/hari, kelompok kontrol positif diberikan metformin 0,09 mg/200 grBB/tikus/hari, kelompok perlakuan 1 (P1) diberikan seduhan daun kersen dosis 250 mg/200 grBB/tikus/hari, kelompok

perlakuan 2 (P2) diberikan seduhan daun kersen dosis 500 mg/200 grBB/tikus/hari, dan kelompok perlakuan 3 (P3) diberikan seduhan daun kersen dosis 750 mg/200 grBB/tikus/hari. Setelah 14 hari perlakuan, kadar GDP kembali diukur.

Data yang telah didapatkan dianalisis menggunakan uji *paired t test* untuk perbedaan sebelum dan sesudah induksi serta perlakuan, uji *One Way Anova* untuk mengetahui signifikansi perbedaan antar kelompok penelitian, dilanjutkan *post hoc-test* dan uji *rerata tuckey*.

### Hasil Penelitian

Hasil pengamatan GDP diperlihatkan pada tabel 1. Dari tabel 1 didapatkan bahwa terjadi peningkatan kadar glukosa darah puasa setelah induksi *Streptozotocin-nicotinamide*.

Tabel 1. Rerata Kadar GDP sebelum dan sesudah induksi *Streptozotocin-nicotinamide* dengan uji *paired t test*

Kelompok	Glukosa Darah Puasa (mg/dl) ±		Nilai p (paired -t-test)
	SD Sebelum STZ	Sesudah STZ	

Normal	58,52 ± 1,53	58,81 ± 1,71	0,65
Negatif	60,73 ± 2,26	213,32 ± 5,71	0,0001
Positif	59,47 ± 1,62	206,82 ± 1,91	0,0001
P1(250 mg kersen)	62,24 ± 1,72	211,00 ± 4,26	0,0001
P2(500 mg kersen)	59,97 ± 1,91	207,52 ± 2,22	0,0001
P3(750 mg kersen)	58,83 ± 2,08	211,84 ± 3,18	0,0001

Tabel 1 menunjukkan bahwa terdapat perbedaan signifikan kadar GDP (kecuali kelompok normal) sebelum dan sesudah induksi *Streptozotocin-nicotinamide*. Seluruh tikus dinyatakan Diabetes Melitus<sup>7</sup>.

Tabel 2. Rerata Kadar GDP sebelum dan sesudah perlakuan dengan uji *paired t test*

Kelompok	Rerata Glukosa Darah Puasa (mg/dl) ± SD		Nilai p (paired -t-test)
	Sesudah STZ	Sesudah Perlakuan	
Normal	58,81 ± 1,71	59,21 ± 1,84	0,01
Negatif	213,32 ± 5,71	214,22 ± 5,26	0,029
Positif	206,82 ± 1,91	99,25 ± 1,57	0,0001
P1(250 mg kersen)	211,00 ± 4,26	157,65 ± 1,88	0,0001
P2(500 mg kersen)	207,52 ± 2,22	136,99 ± 2,35	0,0001
P3(750 mg kersen)	211,84 ± 3,18	103,11 ± 2,42	0,0001

Dari tabel 2 menunjukkan terdapat perbedaan bermakna kadar GDP setelah perlakuan pada semua kelompok tetapi pada kelompok kontrol negatif tidak terjadi penurunan melainkan peningkatan. Untuk mengetahui signifikansi perbedaan efektifitas dosis seduhan daun kersen digunakan uji *One Way Anova*.

Tabel 3. Selisih penurunan rerata kadar GDP dengan uji *one way anova*

Kelompok	Rerata Penurunan GDP ± SD (mg/dl)	Nilai p
Normal	-0,39 ± 0,09	
Negatif	-0,90 ± 0,72	
Positif	107,56 ± 0,53	0,0001
P1 (250mg Kersen)	53,34 ± 3,36	
P2 (500mg Kersen)	70,53 ± 0,75	
P3 (750mg Kersen)	108,72 ± 1,82	

Dari tabel 3 menunjukkan rerata selisih penurunan kadar GDP pada penelitian ini memang berbeda yang ditunjukkan dengan nilai  $p=0,0001$  ( $p<0,05$ ).

Tabel 4. Rerata Kadar enzim SOD Tikus Putih (*Rattus novergicus*) Sesudah Perlakuan

Kelompok	Rerata SOD ± SD (%)	Nilai p (One Way Anova)
Normal	73,13 ± 5,38	
Negatif	15,30 ± 3,82	
Positif	66,32 ± 6,29	0,0001
P1 (250 mg Kersen)	23,12 ± 6,66	
P2 (500 mg Kersen)	45,92 ± 3,81	
P3 (750 mg Kersen)	61,22 ± 5,77	

Dari tabel 4 menunjukkan bahwa terdapat perbedaan yang bermakna pada rerata selisih enzim SOD semua kelompok percobaan pada penelitian yang ditunjukkan dengan nilai  $p=0,0001$  ( $p<0,05$ ).

Tabel 5. Selisih Kadar enzim SOD dibandingkan kelompok normal

Kelompok	Rerata selisih SOD (mg/dl)	Nilai <i>p</i> (One Way Anova)
Negatif	57,82	
Positif	6,80	
P1 (250 mg Kersen)	50,00	0,0001
P2 (500 mg Kersen)	27,21	
P3 (750 mg Kersen)	11,90	

Tabel 5 menunjukkan bahwa jumlah selisih kadar enzim SOD pada semua kelompok perlakuan dibandingkan kelompok normal dimana jumlah selisih yang paling kecil adalah kelompok kontrol positif diikuti kelompok perlakuan 3 (seduhan daun kersen 750 mg/200 grBB) yang berarti kedua kelompok ini yang paling mendekati angka normal. Sedangkan selisih yang paling besar yaitu pada kelompok kontrol negatif diikuti kelompok P1 (250 mg/200 grBB).

### Diskusi

Tabel 1 menunjukkan perbedaan bermakna pada kelima kelompok sesudah induksi *Streptozotocin-nicotinamide* dengan nilai  $p=0,0001$  ( $p<0,05$ ). Seluruh sampel tikus dinyatakan Diabetes Melitus tipe 2 dengan kadar GDP  $>135$  mg/dl<sup>7</sup>.

*Streptozotocin* merupakan derivat nitrosuria yang diisolasi dari *Streptomyces achromogenes* yang mempunyai aktivitas anti-neoplasma dan antibiotik spektrum luas. *Streptozotosin* dapat secara langsung merusak masa kritis sel  $\beta$  Langerhans atau menimbulkan proses autoimun terhadap sel  $\beta$  sehingga lebih banyak digunakan dalam pembuatan hewan uji DM<sup>8</sup>.

*Streptozotocin* menginduksi terjadinya DM melalui perusakan DNA sel beta pankreas. Didalam sel beta pankreas, *streptozotocin* merusak DNA melalui pembentukan NO, radikal hidroksil dan hydrogen peroksida. Perusakan DNA ini menstimulasi ribosilasi poli ADP yang selanjutnya menyebabkan deplesi NAD<sup>+</sup> dan ATP didalam sel. Akibatnya produksi insulin terganggu dan jumlah yang dihasilkan berkurang atau bahkan dapat menyebabkan apoptosis sel. Peningkatan defosforilasi ATP akan memacu peningkatan substrat untuk enzim xantin oksidase (sel  $\beta$  pankreas mempunyai aktivitas tinggi terhadap enzim ini), lebih



lanjut meningkatkan produksi asam urat xantin oksidase mengkatalisis reaksi pembentukan anion superoksida aktif. Pembangkitan anion superoksida akan membentuk hidrogen peroksida dan radikal superoksida. NO dan oksigen reaktif tersebut adalah penyebab utama kerusakan sel  $\beta$  pankreas<sup>8</sup>.

Sedangkan Penambahan induksi *nicotinamide* untuk mengendalikan kerusakan sel beta pankreas yang berlebihan dan memberikan proteksi sel beta pankreas hewan coba akibat induksi *streptozotocin*<sup>9</sup>.

Penelitian yang dilakukan oleh Suhardinata (2015) membuktikan tikus putih yang diinduksi *streptozotocin* dosis 65 mg/kgBB tikus dan *nicotinamide* 230 mg/kg BB tikus menjadi Diabetes Melitus dalam waktu 5 hari<sup>10</sup>.

Tabel 2 menunjukkan perbedaan bermakna pada semua kelompok uji ( $p < 0,05$ ) setelah diberikan perlakuan sesuai kelompok masing-masing. Dari hasil *paired t test* setelah perlakuan

didapatkan penurunan kadar GDP pada kelompok kontrol positif, kelompok seduhan 250 mg/200 grBB, kelompok seduhan 500 mg/200 grBB, dan kelompok seduhan 750 mg/200 grBB. Sedangkan kelompok kontrol negatif tidak terjadi penurunan melainkan peningkatan.

Penilaian dosis pada pemberian seduhan daun kersen terhadap kadar GDP dan enzim SOD pada penelitian ini dilakukan dengan uji *One Way Anova* yang ditunjukkan pada tabel 3. Dari uji *One Way Anova* GDP dan enzim SOD didapatkan nilai  $p = 0,0001$  ( $p < 0,05$ ) yang artinya rata-rata penurunan kadar GDP dan peningkatan kadar SOD dari kelima perlakuan tersebut berbeda. Untuk menentukan dosis seduhan mana yang paling efektif dalam menurunkan kadar GDP, dan meningkatkan maka dilakukan uji analisis *Post-Hoc*. Hasil uji *Post-Hoc* menunjukkan penurunan kadar GDP yang paling efektif hasil kelompok kersen 750 mg/200 grBB dengan selisih penurunan terbesar yaitu 108,72 mg/dl, sedangkan

peningkatan terbesar kadar SOD yang paling efektif yaitu hasil kelompok kersen 750 mg/200 grBB.

Penelitian yang dilakukan oleh Vembriarto Jati Pramono dan Rahmad Santoso (2014) dengan judul Pengaruh Ekstrak Buah Kersen (*Muntingia calabura L.*) Terhadap Kadar Gula Darah Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Yang Diinduksi *streptozotocin* (STZ) juga mendapatkan hasil penurunan kadar glukosa darah puasa bermakna pada kelompok perlakuan<sup>11</sup>.

Seduhan daun kersen juga terbukti menurunkan kadar GDP secara bermakna pada tikus Diabetes Melitus ( $p < 0,05$ ), hal ini dikarenakan kandungan daun kersen yaitu flavonoid. Flavonoid dapat berperan sebagai antioksidan yang mampu menurunkan stress oksidatif sehingga menimbulkan efek protektif terhadap sel beta pankreas dan meningkatkan sensitivitas insulin<sup>12</sup>.

Penelitian mengenai efek kersen terhadap kadar enzim SOD masih sangat jarang dilakukan sebelumnya. Penelitian

yang mirip yaitu penelitian yang dilakukan oleh Penelitian yang dilakukan oleh Retnaningsih *et al* (2013) dengan judul peningkatan aktivitas antioksidan superoksida dismutase pada tikus hiperglikemi dengan asupan tempe koro benguk (*Mucuna pruriens L.*) mendapatkan hasil Pada tikus yang mendapat asupan tempe koro benguk mengalami penurunan kadar glukosa darah dan peningkatan aktivitas antioksidan SOD serum<sup>13</sup>.

Hasil penelitian menunjukkan rerata kadar GDP post perlakuan kelompok kontrol negatif, seduhan 250 mg/200 grBB dan kelompok seduhan 500 mg/200 grBB >135 mg/dl sedangkan kelompok metformin dan kelompok seduhan 750 mg/200 grBB < 135 mg/dl. Kadar GDP normal tikus putih *Sprague dawley* menurut Puspitasari (2015) adalah 55-135 mg/dl. Hal ini menunjukkan pemberian metformin dan seduhan daun kersen 750 mg/200 grBB efektif menurunkan kadar

glukosa darah puasa tikus Diabetes Melitus.

Tabel 5 menunjukkan jika dibandingkan dengan kelompok normal terjadi peningkatan kadar SOD setelah diberikan perlakuan daun kersen. Dari hasil *Post Hoc* test dosis efektif untuk peningkatan kadar SOD dosis 750 mg/200 grBB sama seperti dosis paling efektif untuk menurunkan kadar GDP yaitu 750 mg/200 grBB. Jadi, jika kadar GDP menurun pada Diabetes Melitus, maka kadar SOD dalam darah akan meningkat.

### **Kesimpulan**

Hasil penelitian ini dapat disimpulkan sebagai berikut:

Seduhan daun kersen efektif dalam meningkatkan kadar SOD pada tikus Diabetes Melitus yang diinduksi *Streptozotocin-nicotinamide* (STZ-NA) dengan dosis optimal 750 mg/200 grBB yaitu sebesar 61,22 %.

### **Saran**

Dari penelitian diatas, disarankan penelitian lebih lanjut tentang dosis

seduhan daun kersen (*Muntingia calabura* L.) yang paling tepat untuk kadar enzim SOD khususnya pada Diabetes Melitus, dan disarankan dilakukan penelitian lebih lanjut tentang uji toksisitas dengan mengkaji efek samping seduhan daun kersen (*Muntingia calabura* L).

### **Daftar pustaka**

1. Purnamasari, D. (2009). Diagnosis dan Klasifikasi Diabetes Melitus. In A. B. Sudoyo, *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam Jilid III Edisi V*. Jakarta: Purnamasari, D., 2009. Diagnosis dan Klasifikasi Diabetes Melitus. In: Sudoyo, A.W.,Setiyohadi, B., Alwi, I., Simadibrata, M., SetiInterna Publishing Pusat Penerbitan Ilmu Penyakit Dalam, 1880-1883.
2. Squires, J. (2003). *Applied Animal Endocrinology*. UK: CABI publishing.
3. Robertson, R. R. (2004).  $\beta$ -Cell glucose toxicity, lipotoxicity, and chronic oxidative stress in type 2 diabetes. *Diabetes*53 , S119-S124. .
4. Suryohudoyo, P. (2000). *Kapita Selekta Ilmu Kedokteran Molekula*. Jakarta: Info Medika.
5. Suhartono., B. S. (2005). Stres Oksidatif dan Peran Antioksidan pada Diabetes Melitus. In *Majalah Kedokteran Indonesia* (Vol. 55, pp. 87-90).
6. Priharyanti, D. (2007). *Muntingia Calabura*. Retrieved Maret 13, 2016, from <http://florabase.calm.wa.gov.au/browse/flora?f=220&level=f&id=220>.
7. Puspitasari, S.A.P, 2015, *Pengaruh Pemberian Pisang Kepok (musa paradisiaca forma tupal ) Terhadap*

*Kadar malondialdehyde (MDA) Tikus Sprague Dawley Pra-Sindrom Metabolik.* Pp 6.

8. Nugroho, A. E. (2006). Review Hewan Percobaan Diabetes Mellitus : Patologi Dan Mekanisme Aksi Diabetogenik. *Biodiversitas issn*, 378-382.
9. Szkudelski, T, 2012, Streptozotocin-nicotinamide-induced diabetes in the rat. Characteristics of the experimental model, *Exp. Biol. Med. (Maywood)*: 237, 481–490.
10. Suhardinata, F, 2015, *Pengaruh Bubuk Daun Kenikir (Cosmos caudatus) Terhadap Kadar Malondialdehyde Plasma Tikus Wistar Diabetes Diinduksi Streptozotocin*, Semarang, Universitas Diponegoro.
11. Vembriarto, J.P., Rahmad , S, 2014, *Pengaruh Ekstrak Buah Kersen (Muntingia calabura) Terhadap Kadar Gula Darah Tikus Putih (Rattus Novergicus) yang Diinduksi streptozotocin (STZ)*. Yogyakarta: Fakultas Kedokteran Hewan, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta.
12. Kaneto, H., Kajimoto, Y., Migawa, J., Matsuoka, T., Fujitani, Y., Umayahara, Y., *et al*, 1999, Beneficial effects of antioxidants in diabetes: possible protection of pancreatic beta cells against glucose toxicity, *Diabetes*, 48:2398-2406.
13. Retnaningsih, C., Darmono., Widianarko B. and Muis, S.F. *Peningkatan Akativitas Antioksidan Superoksida Dismutase Pada Tikus Hiperglikemi Dengan Asupan Tempe Koro Benguk (Mucuna pririens L.)*. *Tesis*.Semarang: Universitas Diponegoro.

