

## **Penurunan Kadar Glukosa Darah dan Gambaran Histopatologi Pankreas dengan Pemberian Gula Aren (*Arenga pinnata*) pada Tikus Jantan Galur Wistar yang Diinduksi Aloksan**

*(DECREASED BLOOD GLUCOSE LEVELS AND HISTOPATHOLOGY PANCREATIC FEATURES BY GIVING PALM SUGAR (*Arenga pinnata*) TO ALLOXAN INDUCED)*

**Dewa Ayu Swastini<sup>1</sup>, Gusti Ayu Prianka Adi Shaswati<sup>2</sup>, I Putu Sudiatmika Widnyana<sup>2</sup>, Amirul Amin<sup>2</sup>, Lalu Angga Sadi Kusuma<sup>2</sup>, Anak Agung Rai Yadnya Putra<sup>3</sup>, Putu Oka Samirana<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>Kelompok Kepekaran Biomedik dan Farmakologi,

<sup>2</sup>Mahasiswa Farmasi,

<sup>3</sup>Kelompok Kepekaran Biologi Farmasi,  
Jurusan Farmasi,

Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Udayana

Jalan Kampus Bukit Jimbaran, Bali, Indonesia

e-mail: devayuswastini@gmail.com

### **ABSTRAK**

Gula aren (*Arenga pinnata*) merupakan hasil pengolahan dari nira aren. Gula aren berpotensi sebagai agen antidiabetes. Pengujian ilmiah terhadap potensi antidiabetes yang dikandung oleh gula aren belum tersedia, sehingga dilakukan penelitian mengenai pengujian aktivitas antidiabetes gula aren. Pemodelan diabetes mellitus dibuat dengan menggunakan tikus jantan galur wistar yang diinduksi aloksan dengan dosis 120 mg/kgBB secara intraperitoneal. Pengujian dilakukan dengan membagi tikus menjadi 6 kelompok perlakuan, antara lain: kontrol normal, kontrol negatif (*Aquades*), kontrol positif (Glibenklamid 0,45 mg/kg BB), dan tiga kelompok perlakuan (variasi dosis pemberian gula aren (*Arenga pinnata*) 2,57 mg/kg BB, 5,14 mg/kg BB, 10,28 mg/kg BB) diberikan selama 28 hari. Selanjutnya diukur kadar glukosa darah tikus menggunakan uji glukosa pada hari ke-7, 14, 21 dan 28 serta pengamatan diameter pulau Langerhans secara histopatologi. Berdasarkan hasil pengujian, selisih rata-rata kadar gula darah sesaat setelah induksi aloksan dan setelah 28 hari, gula aren mampu menurunkan kadar gula darah secara signifikan ( $p < 0,05$ ) dibandingkan dengan kontrol negatif dan memiliki rata-rata selisih lebih besar dibanding kontrol positif. Hasil pengamatan secara histopatologi menunjukkan bahwa pemberian gula aren pada tikus jantan galur Wistar yang diinduksi aloksan belum mampu memperbaiki kondisi pulau Langerhans

Kata kunci: aloksan; antidiabetes; glibenklamid; gula aren (*Arenga pinnata*)

### **ABSTRACT**

Palm sugar (*Arenga pinnata*) is the result of processing palm exudats. Palm sugar as an antidiabetic agent. The scientific test of antidiabetic potency of palm sugar is not yet available, so the research was made about the activity of palm sugar as antidiabetic. Modeling of diabetes mellitus was made by alloxan-induced wistar strain rats at doses of 120 mg / kg BW intraperitoneally. Treatment groups: normal control, negative control (*Aquades*), positive control (Glibenclamide 0.45 mg/ kg BW), and three treatment groups (variation of dosage of palm sugar (*Arenga pinnata*) 2,57 mg / kg BW, 5.14 mg / kg BW, 10.28 mg / kg BW) were administered for 28 days. Further measured blood glucose levels of glucose test on 7<sup>th</sup>, 14<sup>th</sup>, 21<sup>st</sup> and 28<sup>th</sup> day and observation the histopathologically of Langerhans islet diameter. Based on the test results, the difference in the average blood sugar level

after induction of alloxan and after 28 days, the sugar palm can significantly lower blood sugar ( $p < 0,05$ ) with negative control and has average bigger difference from positive control. Results of histopathologic observation showed that the provision of palm sugar in alloxan-induced rats has not been able to repair the islet of Langerhans condition

Keywords: alloxan; antidiabetic; glibenclamide; sugar palm (*Arenga pinnata*)

## PENDAHULUAN

Diabetes mellitus (DM) merupakan penyakit menahun dan progresif, ditandai dengan kenaikan kadar gula darah (hiperglikemia) yang diakibatkan karena kekurangan hormon insulin, baik secara relatif maupun absolut di dalam tubuh. Berdasarkan data WHO diperkirakan pada tahun 2000 terdapat 171 juta orang di dunia menderita diabetes dan menyebabkan kematian sebanyak 3,2 juta jiwa. *World Health Organization* (WHO) memprediksi akan terjadi peningkatan menjadi 366 juta penderita pada tahun 2030. Indonesia diperkirakan memiliki penderita DM sebanyak 21,3 juta jiwa dan menduduki peringkat keempat setelah Amerika Serikat, Cina dan India (Kemenkes RI, 2012). Tipe diabetes yang banyak diderita adalah diabetes tipe 2 sekitar 90% disebabkan karena kegagalan sekresi insulin oleh sel beta pankreas dan resistensi insulin (Bhat *et al.*, 2011).

Penanganan diabetes mellitus dapat dilakukan secara non-farmakologis yaitu dengan diet dan olahraga, serta farmakologis dengan penggunaan obat-obatan diabetes oral dan insulin. Penggunaan obat antidiabetes oral dalam jangka panjang dapat menimbulkan efek samping seperti mual, muntah, diare, sakit kepala, ataksia, vertigo, leukopenia dan hipoglikemia. Oleh karena itu penggunaan obat herbal sering menjadi pilihan alternatif (Farnsworth, 1966).

Salah satu obat herbal yang berpotensi sebagai obat antidiabetes adalah gula aren. Gula aren mengandung kalsium (Rumokoi, 1990) yang berperan dalam proses metabolisme glukosa yang diinduksi oleh glukokinase (Merentek, 2006). Sampai saat ini, pengujian ilmiah terhadap potensi antidiabetes yang dimiliki oleh gula aren belum pernah dilaporkan. Akan tetapi, pada penelitian Preetha *et al.* (2013) melaporkan bahwa air kelapa (*Cocos nucifera*) dari suku *Arecaceae* memiliki aktivitas sebagai antidiabetes. Berdasarkan pendekatan kemotaksonomi tersebut, maka dapat diperkirakan bahwa gula aren juga memiliki potensi sebagai antidiabetes.

Terdapat beberapa diabetagon yang sering digunakan sebagai model tikus diabetes antara lain streptozotosin, aloksan, vacor, dithizone, 8-hidroksikuinolon (Rees dan Alcolado, 2005). Diabetagon yang lazim digunakan adalah aloksan karena aktivitasnya cepat menimbulkan hiperglikemia yang permanen dalam waktu dua sampai tiga hari, aloksan secara efektif merusak sel beta pulau Langerhans ditandai dengan pengecilan diameter sel pulau Langerhans dan gangguan fungsi sel beta sehingga tidak mampu lagi meningkatkan sekresi insulin yang menyebabkan kenaikan kadar glukosa dalam darah.

Berdasarkan latar belakang di atas maka dilakukan penelitian pemberian gula aren pada tikus putih jantan galur wistar yang diinduksi aloksan, sehingga dapat diketahui pengaruh gula aren terhadap kadar glukosa dalam darah dan gambaran histopatologi yang meliputi diameter pulau Langerhans.

## **METODE PENELITIAN**

### **Pengumpulan dan Preparasi Sampel**

Gula aren yang berasal dari sadapan nira pohon aren yang diambil dari kawasan Desa Taro Ubud Bali disaring agar bersih, kemudian dipanaskan hingga nira mendidih dan berubah warna menjadi coklat pekat lalu dimasukkan ke dalam cetakan. Kemudian gula aren digerus hingga menjadi serbuk. Serbuk gula yang didapat ditimbang lalu dilarutkan dalam aquadest sebagai sampel uji.

### **Perlakuan Hewan Uji**

Tikus jantan galur wistar (150 – 200 g) diadaptasi pada kondisi standar dan diberi makan dengan diet standar dan air secara *ad libitum* selama 1 minggu. Kemudian diukur kadar glukosa darah awal tikus jantan galur wistar setelah dipuasakan selama 12 jam. Selanjutnya model DM dibuat dengan menginduksi tikus dengan aloksan 120 mg/kg BB. Glukosa darah diukur setelah 72 jam atau 3 hari setelah induksi aloksan. Model yang digunakan adalah tikus dengan kadar glukosa > 200 mg/dl (Hery *et al.*, 2013).

### **Pengukuran Kadar Gula**

Kadar glukosa darah hewan uji pada hari ke-0 (setelah induksi aloksan), 7, 14, 21 dan 28. Sebelum diukur tikus dipuasakan terlebih dahulu selama 12 jam. Metode pengukuran secara enzimatik dengan menggunakan *Glucotest EZ Smart* dengan cara sampel darah yang

telah diambil pada vena lateralis ekor, diteteskan pada strip yang telah dipasangkan pada alat, ditunggu 5 detik, kemudian kadar glukosa darah akan muncul pada layar monitor alat.

### **Pemeriksaan Histopatologi**

Sampel berupa pankreas yang diambil pada hari ke-28 hewan uji dikorbankan. Pankreas yang diperoleh kemudian dibersihkan dan difiksasi dengan larutan (*Buffer Formaline Bio Analitika Pro Analysis*) 10% minimal 24 jam, kemudian pada sampel pankreas tersebut dilakukan proses dehidrasi dengan konsentrasi alkohol bertingkat, dilanjutkan dengan proses *clearing* menggunakan xylol, impregnasi dan pembuatan blok (*embedding*) menggunakan parafin. Blok dipotong setebal 5 $\mu$ m dengan mikrotom, kemudian dilakukan pewarnaan umum *Hematoxylin-Eosin* (HE) (Nadya dan Nurlita, 2013).

### **Uji Kandungan Kalsium**

#### **a. Pembuatan Dekstruksi Gula Aren**

Ditimbang gula aren sebanyak 100 mg kemudian ditambahkan 10 ml aquades gula aren dimasukan ke dalam *Erlenmeyer* dan ditambahkan 10 ml HNO<sub>3</sub> pekat. Campuran dipanaskan secara perlahan-lahan sampai mendidih, dekstruksi dihentikan setelah diperoleh larutan yang jernih kemudian didinginkan dan disaring dengan kertas *Whatmann* no. 40. Kemudian dimasukan ke dalam labu takar dan dimasukan aquades hingga tanda batas

#### **b. Analisa Kuantitatif Kalsium**

Pembuatan larutan standar Ca dibuat dari SRM (*Standart Reference Material*) dengan konsentrasi 1000 ppm kemudian diencerkan menjadi larutan deret standar dengan konsentrasi 0 ppm, 100 ppm, 150 ppm, 200 ppm, dan 250 ppm.

Penentuan konsentrasi ion logam Ca dalam sampel dilakukan dengan cara sampel dilakukan analisis dengan menggunakan *International Commision on Physics Education* (ICPE) pada panjang gelombang 422 nm. Perhitungan konsentrasi ion logam Ca sampel dapat ditentukan berdasarkan nilai intensitas dari kurva standar (Vogel, 1979).

### **Analisis Data**

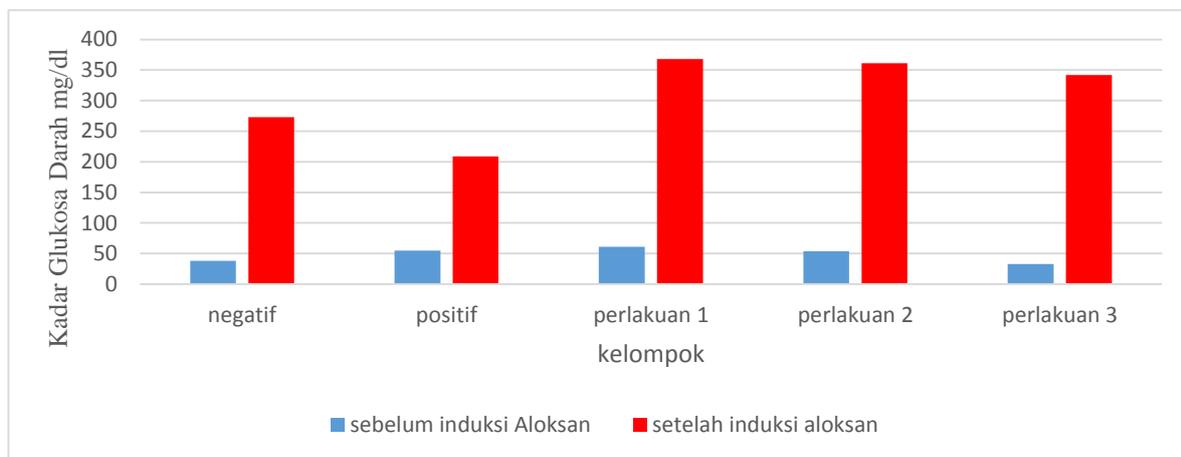
Analisi data dilakukan secara statistik menggunakan aplikasi SPSS 16 for Windows. Data ditampilkan sebagai Means $\pm$ SD. Hasil pemeriksaan kadar glukosa darah sebelum dan sesudah induksi aloksan dianalisis dengan uji *Paired samples T-test* P<0,05. Kadar glukosa darah dan diameter pulau Langerhans dianalisis *one-way analysis of variance* dan jika

berbeda signifikan dilanjutkan dengan *Bonferroni's post hoc test for multiple comparisons* setelah dilakukan uji normalitas dan homogenitas.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

### Pembuatan Model Diabetes

Pembuatan hewan dengan diberikan aloksan dengan dosis 120 mg/kg BB secara intraperitoneal setelah 3 hari penginduksian kemudian dilakukan pengukuran kadar gula darah.



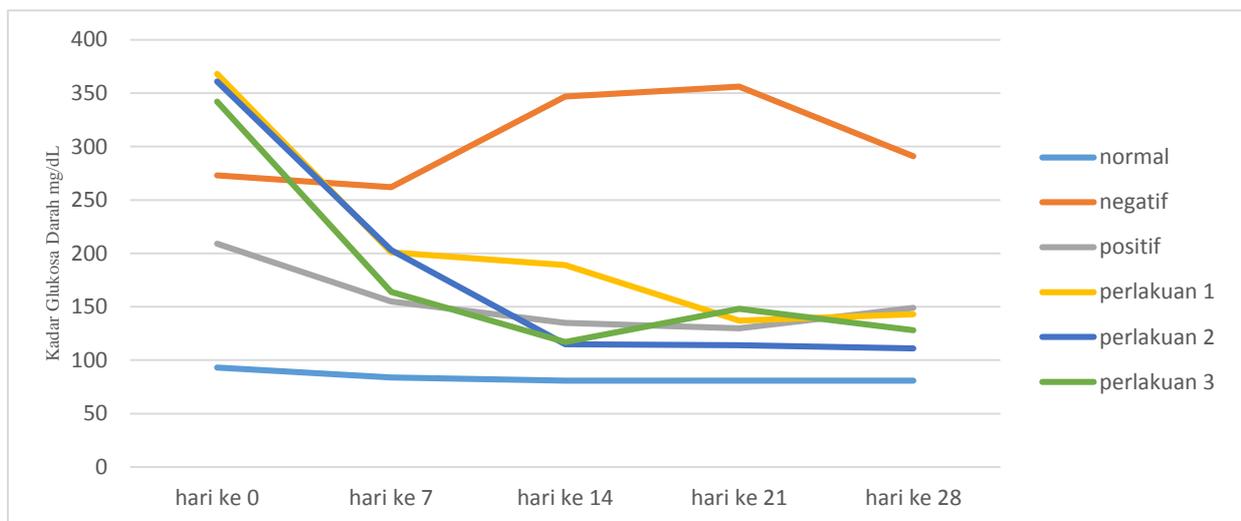
**Gambar 1.** Rata-rata glukosa darah sebelum dan sesudah induksi aloksan

Hasil dari rata-rata setelah induksi aloksan kemudian dianalisis untuk melihat tidak terjadinya perbedaan yang signifikan antarkelompok ( $p > 0,05$ ).

**Tabel 1.** Rata-rata kadar glukosa darah masing-masing hewan uji pada hari ke-0, 7, 14, 21 dan 28

Kelompok	Kadar gula darah mg/dL ( rata – rata ± SD)				
	Hari ke- 0	Hari ke- 7	Hari ke- 14	Hari ke- 21	Hari ke- 28
Normal	93 ± 16,72	84 ± 8,03	81 ± 3,90	81 ± 7,19	81 ± 6,66
Negatif	237 ± 37,75	262 ± 56,23	347 ± 190,91	356 ± 140,68	388 ± 210,19
Positif	209 ± 12,45	155 ± 27,99	135 ± 19,49	130 ± 18,79	129 ± 18,84
Perlakuan I	368 ± 93,49	201 ± 80,42	189 ± 92,95	137 ± 50,38	143 ± 38,64
Perlakuan II	361 ± 112,30	203 ± 70,55	115 ± 11,06	114 ± 9,29	111 ± 10,02
Perlakuan III	342 ± 100,54	164 ± 70,51	117 ± 26,04	148 ± 49,18	128 ± 24,56

Hewan uji diberikan perlakuan selama 28 hari, dan pada hari ke 0, 7, 14, 21 dan 28 dilakukan pengukuran kadar glukosa darah hewan uji. Hasil pengukuran glukosa darah hewan uji pada hari ke-0 (3 hari setelah induksi aloksan), 7, 14, 21 dan 28.

**Gambar 2.** Grafik rerata kadar glukosa darah hewan uji pada hari ke-0, 7, 14, 21, dan 28.

#### a. Data Kelompok Uji Hari ke-7

Hasil pengamatan kadar glukosa darah pada hari ke-7, terjadi penurunan kadar glukosa darah pada kelompok positif dan semua kelompok perlakuan. Kadar terendah glukosa darah terjadi pada kontrol positif, diikuti perlakuan III, perlakuan I dan perlakuan II. Seluruh kelompok perlakuan memiliki rata-rata kadar glukosa darah lebih rendah dibanding kontrol negatif ataupun dibandingkan pada hari ke-0. Dari hasil statistik rata-rata kadar glukosa darah hari ke-7 didapatkan bahwa perlakuan I dan perlakuan II tidak berbeda secara

signifikan ( $p > 0,05$ ) terhadap kontrol negatif. Namun perlakuan III dan berbeda secara signifikan ( $p < 0,05$ ) dibandingkan kontrol negatif. Ini menunjukkan bahwa pemberian dosis lebih tinggi lebih mampu menurunkan kadar glukosa darah dibandingkan dengan dosis yang lebih rendah.

b. Data Kelompok Uji Hari ke-14

Hasil pengamatan kadar glukosa darah pada hari ke-14, seluruh kelompok uji terjadi penurunan rata-rata kadar glukosa darah. Kadar terendah glukosa darah terjadi pada perlakuan II, diikuti perlakuan III, kontrol positif dan perlakuan I. Seluruh kelompok perlakuan memiliki rata-rata kadar glukosa darah lebih rendah dibandingkan kontrol negatif. Jika dibandingkan pada hari ke-7 untuk kelompok uji yang sama. Dari hasil statistik rata-rata kadar glukosa darah hari ke-14 didapatkan bahwa perlakuan I tidak berbeda signifikan ( $p > 0,05$ ) terhadap kontrol negatif namun perlakuan II dan perlakuan III menunjukkan hasil berbeda signifikan ( $p < 0,05$ ) dengan kontrol negatif. Ini menunjukkan bahwa pada pemberian gula aren dengan dosis 5,14 mg/kg BB pada tiap hewan uji sudah mampu menurunkan kadar glukosa darah pada hari ke-14.

c. Data Kelompok Uji Hari ke-21

Hasil pengamatan kadar glukosa darah pada hari ke-21, seluruh kelompok uji terjadi penurunan rata-rata kadar glukosa darah. Kadar terendah glukosa darah terjadi pada perlakuan II, diikuti kontrol positif, perlakuan I dan perlakuan III. Seluruh kelompok perlakuan memiliki rata-rata kadar gula darah lebih rendah dibanding kontrol negatif. Ataupun dibandingkan pada hari ke-21 untuk kelompok uji yang sama. Berdasarkan analisis hasil statistik rata-rata kadar gula darah hari ke-14 didapatkan bahwa perlakuan I, perlakuan II dan perlakuan III berbeda secara signifikan ( $p > 0,05$ ) terhadap kontrol negatif. Ini menunjukkan bahwa pada pemberian gula aren dengan dosis 2,57 mg/kg BB, 5,14 mg/kg BB, dan 10,28 mg/kg BB sudah mampu menurunkan kadar glukosa darah pada hari ke-21.

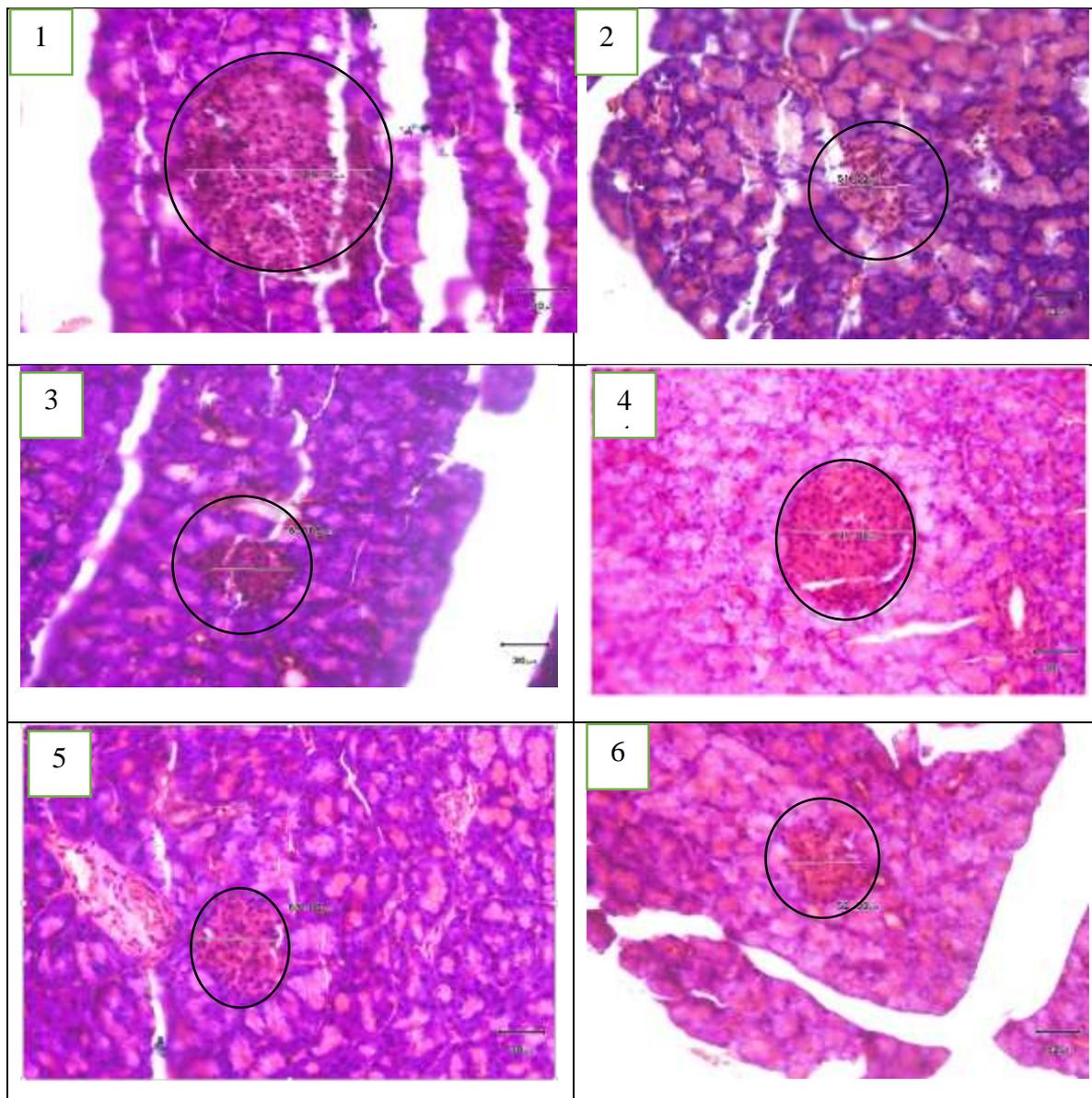
d. Data Kelompok Uji Hari ke-28

Hasil pengamatan kadar glukosa darah pada hari ke-28, seluruh kelompok uji terjadi penurunan rata-rata kadar glukosa darah. Kadar terendah glukosa darah terjadi pada perlakuan II, diikutiperlakuan III, kontrol positif dan perlakuan I. Seluruh kelompok perlakuan memiliki rata-rata kadar glukosa darah lebih rendah dibanding kontrol negatif ataupun dibandingkan pada hari ke-21 untuk kelompok perlakuan yang sama. Dari hasil

analisis statistik rata-rata kadar glukosa darah hari ke-28 bahwa perlakuan I perlakuan II dan perlakuan III tidak berbeda secara signifikan ( $p>0,05$ ) terhadap kontrol negatif. Ini menunjukkan bahwa pada pemberian gula aren dengan dosis 2,57 mg/kg BB, 5,14 mg/kg BB, dan 10,28 mg/kg BB masih dapat menurunkan kadar glukosa darah pada hari ke-28. Karena terjadinya fluktuasi penurunan kadar glukosa darah dari pengukuran hari ke-0 hingga hari ke-28 maka dilakukan pengukuran selisih penurunan kadar glukosa darah hari ke-0 dan hari ke-28.

### **Hasil Pengamatan Diameter Pulau Langerhans**

Dilakukan pengamatan histopatologi diameter pulau Langerhans hasil uji setelah 28 hari perlakuan. Hasil pengukuran diameter pulau Langerhans dapat dilihat pada Gambar 3.



**Gambar 3.** Gambaran histologi pulau Langerhans, terlihat diameter pulau Langerhans pada masing-masing perlakuan (HE, 1000x). (1) Pada Perlakuan Kontrol Normal; (2) Kontrol Negatif; (3) Kontrol Positif; (4) Perlakuan I; (5) Perlakuan II; (6) Perlakuan III.

Hasil pengamatan diameter pulau Langerhans pada hari ke-28, terlihat diameter pulau Langerhans terendah terjadi pada kontrol positif diikuti Perlakuan III, Perlakuan II, Negatif dan Perlakuan I. Seluruh kelompok perlakuan memiliki rata-rata diameter pulau Langerhans yang lebih rendah dibanding kontrol normal. Rata-rata diameter pulau Langerhans selanjutnya diuji secara statistik.

Hasil uji statistik terdapat perbedaan yang signifikan penurunan ukuran diameter seluruh hewan uji dibandingkan dengan kontrol normal namun pada kontrol negatif menunjukkan hasil tidak berbeda signifikan ( $p > 0,05$ ). Ini menunjukkan bahwa pada

pemberian gula aren 2,57 mg/kg BB, 5,14 mg/kg BB, dan 10,28 mg/kg BB dan glibenklamid 0,9 ml belum mampu memperbaiki kondisi pulau Langerhans tikus yang diinduksi aloksan. Hal ini disebabkan karena mekanisme kerja glibenklamid yang hanya merangsang sekresi insulin tanpa melalui stimulasi sel-sel beta pankreas sehingga tidak terjadi perubahan morfologi yang secara berarti.

### **Mekanisme Antidiabetes Gula Aren**

Dalam penelitian ini diperoleh hasil bahwa gula aren memiliki potensi sebagai obat antidiabetes. Gula aren mengandung kalsium (Mody dan Albert, 2012) yang berperan dalam proses metabolisme glukosa yang diinduksi oleh glukokinase (Merentek, 2006). Aktivitas antidiabetes yang dimiliki oleh kalsium diketahui efektif dalam meningkatkan ekskresi insulin. Mekanisme kalsium dalam menurunkan kadar glukosa darah menyebabkan terjadinya perubahan rasio ATP/ADP yang mengakibatkan menutupnya kanal ion kalium dan terjadi depolarisasi membran sel sehingga membuka kanal kalsium, dan kalsium akan masuk ke dalam sel. Meningkatnya kalsium intrasel, akan menyebabkan translokasi granul insulin ke membran dan insulin akan dilepaskan dalam darah (Merentek, 2006).

Dalam penelitian diperoleh data bahwa terjadi fluktuasi kadar glukosa darah pada masing-masing perlakuan tiap periode uji 7, 14, 21, 28 hari. Hasil akhir pada pengukuran hari ke-28 dan hasil uji selisih penurunan kadar glukosa darah pada hari ke-0 dan hari ke-28 menunjukkan terjadi penurunan kadar glukosa darah yang signifikan dibanding kontrol negatif. Butcher (2005) melaporkan bahwa reaksi fisiologi terhadap rasa cemas dapat mempengaruhi fungsi endokrin yaitu hipotalamus, hipofisis yang menyebabkan kenaikan kadar kortisol sehingga dapat memberikan dampak antagonis terhadap fungsi insulin yang berakibat terhadap buruknya kontrol glukosa darah, sehingga terjadi fluktuasi kadar glukosa darah selama terapi.

Penggunaan gula aren selama 28 hari dirasa sudah cukup optimal untuk menurunkan kadar glukosa darah. Yeni dan Claudia (2016), menyatakan bahwa penggunaan beberapa jenis obat antidiabetik oral selama 1 bulan (4 minggu) sudah mampu menunjukkan penurunan kadar glukosa darah yang signifikan sehingga durasi penggunaan gula aren selama 28 hari ini sebanding dengan penggunaan antidiabetik oral.

### **SIMPULAN**

Gula aren memiliki aktivitas menurunkan kadar glukosa darah pada tikus selama 28 hari dengan dosis 2,57 mg/kg BB, 5,14 mg/kg BB, dan 10,28 mg/kg BB serta memiliki aktivitas menurunkan glukosa darah lebih besar daripada kontrol positif. Pemberian gula aren dengan dosis 2,57 mg/kg BB, 5,14 mg/kg BB, dan 10,28 mg/kg BB belum mampu memperbaiki pulau Langerhans secara histopatologi.

### **SARAN**

Perlu dilakukan uji aktivitas gula aren sebagai antidiabetes dengan melihat HbA1c serta dilakukan identifikasi kandungan gula aren yang memiliki aktivitas sebagai antidiabetes.

### **UCAPAN TERIMA KASIH**

Penulis mengucapkan terima kasih kepada semua pihak yang telah membantu dan mendukung segala kegiatan yang diperlukan untuk menyelesaikan penelitian ini.

### **DAFTAR PUSTAKA**

- Bhat M, Zinjarde SS, Bhargava SY, Kumar, AR, Joshi BN. 2011. Antidiabetic Indian Plants: A Good Source of Potent Amylase Inhibitors. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine* 3: 95-105.
- Butcher J, 2005. *A Beginner's Guide To The MMPI-2*. 2<sup>nd</sup> Edition. Washington DC: American Psychological Association.
- Farnsworth NR, 1966. Biological and Phytochemical Screening of Plant. *Journal of Pharmaceutical Science* 55(3): 257-259.
- Hery W, Nurtjahjo DS, Agus P, Indah N. 2013. Ekstran Daun kapulaga Menurunkan Indeks Atherogenik Dan Kadar Gula Darah Tikus Diabetes Induksi Alloxan. *Agritech* 33(3): 273-280
- Merentek E. 2006. Resistensi Insulin Pada Diabetes Melitus Tipe 2. *Cermin Dunia Kedokteran* 150.
- Mody, Albert D. 2012. Nira aren. *Jurnal Penelitian Kehutanan Wallacea* 1(1): 45-47.
- Nadya A, Nurlita A. 2013. Pengaruh Pemberian Ekstrak Ikan Gabus (*Channa striata*) pada Struktur Histologi Pankreas dan Kadar Glukosa Darah Mencit (*Mus musculus*) Hiperglikemik. *Jurnal Sains dan Seni Pomits* 2(1): 2337-3520.
- Preetha P, Devi VG, Rajamohan T. 2013. Comparative Effects Of Mature Coconut Water (*Cocos Nucifera*) And Glibenclamide On Some Biochemical Parameters In alloxan Induced Diabetic Rats. *Brazillian journal Of Pharmacognosy* 1: 135-140
- Rees DA, Alcolado JC. 2005. Animal models of diabetes mellitus. *Diabetic Medicine* 22: 359-370.

Rumokoi MMM. 1990. Manfaat tanaman aren (*Arenga pinnata Merr*). *Buletin Balitka* 10: 21-28.

Vogel. 1979. *Buku Teks Analisis Anorganik Kualitatif Makro dan Semimikro*. Jakarta: Kalman Media Pustaka.

Yeni F, Claudia P. 2016. Efek Penggunaan Simvastatin Terhadap Kenaikan Gula Darah Puasa pasien Diabetes Melitus tipe 2. *Journal Of Pharmaceutical Science and Clinical Research*.