

Pemberian Ekstrak Methanol Daun Paliasa Menurunkan Kadar Glukosa Darah Tikus Hiperglikemik

(METHANOL EXTRACT OF PALIASA LEAVES DECREASES BLOOD GLUCOSE LEVEL HYPERGLYCEMIC RATS)

Yuliana¹, Tangking Widarsa², Gede Wiranatha³

¹Bagian Anatomi, ²Program Studi Ilmu Kesehatan Masyarakat, ³Bagian Farmakologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Udayana, Jalan Sudirman, Denpasar
Telepon 0361-222510 Email : lee.yuliana@gmail.com

ABSTRAK

Diabetes melitus merupakan masalah yang sering dijumpai di masyarakat Indonesia. Penyakit ini bisa menyebabkan komplikasi mikrovaskuler dan makrovaskuler. Pemberian obat tradisional seperti ekstrak daun paliasa (*Kleinhovia hospita L.*) diharapkan dapat menurunkan kadar glukosa darah. Tujuan penelitian adalah mengetahui efektivitas pemberian ekstrak daun paliasa terhadap penurunan kadar glukosa darah puasa pada tikus Wistar hiperglikemia yang diinduksi aloksan. Penelitian menggunakan rancangan *Control Group Design*, menggunakan 28 ekor tikus berusia tiga bulan. Tikus-tikus percobaan dibagi secara acak menjadi empat kelompok, yaitu kelompok kontrol, paliasa dosis 250mg/kg berat badan (BB), 500 mg/kg BB, dan 750 mg/kg BB. Setelah adaptasi selama seminggu dan berhasil diinduksi dengan aloksan, dilakukan pemeriksaan *pretest* kadar glukosa darah puasa. Perlakuan diberikan selama dua minggu dan dilakukan pemeriksaan kadar glukosa darah *posttest*. Perbedaan penurunan kadar glukosa darah puasa antar kelompok dianalisis dengan sidik ragam. Hasil analisis menunjukkan penurunan kadar glukosa darah yang lebih tinggi ($p < 0,05$) pada tikus yang diberikan paliasa dengan dosis 750mg/kgBB. Rataan penurunan kadar glukosa darah pada kelompok kontrol sebesar $2,9 \pm 0,17$, kelompok paliasa 250mg/kgBB $29,28 \pm 1,15$, kelompok paliasa 500 mg/kgBB $46,7 \pm 2,1$, dan kelompok paliasa 750 mg/kgBB $74,8 \pm 1,88$. Simpulan penelitian ini adalah pemberian ekstrak paliasa dapat menurunkan kadar glukosa darah tikus hiperglikemik.

Kata-kata kunci: diabetes melitus, glukosa darah puasa, ekstrak paliasa, aloksan, tikus

ABSTRACT

Diabetes melitus is a disease that often encountered by Indonesian people. It can cause microvascular and macrovascular complication. Traditional herbal medicine such as paliasa (*Kleinhovia hospita L.*) leaves extract can decrease blood glucose. This study was aimed to identify the effectiveness of extract paliasa leaves on blood glucose decreasing for aloxan induced Wistar mice. This Control Group Design used twenty eight mice (three months old). The mice were divided randomly into four groups, i.e. control, paliasa 250mg/kg body weight (BW), 500 mg/kg BW, and 750 mg/kg BW. After one week adaptation and induced by aloxan, pretest fasting blood glucose test was done. Treatment was given for two weeks and posttest blood glucose test was done afterwards. The decrease of fasting blood glucose level was analyzed by using analysis of varians. Result showed there was significantly higher level of blood glucose decrease in mice with paliasa extract dose of 750mg/kgBB. Mean level of blood glucose decrease on control group was 2.9 ± 0.17 , paliasa group with dose 250mg/kgBB was 29.28 ± 1.15 , paliasa 500 mg/kgBB was 46.7 ± 2.1 , dan paliasa 750mg/kgBB was 74.8 ± 1.88 . In conclusion, extract paliasa treatment can decrease fasting blood glucose level on hyperglycemic rats.

Keywords: diabetes melitus, blood glucose, paliasa extract, aloxan, mice

PENDAHULUAN

Diabetes melitus merupakan penyakit metabolik yang berjalan kronis yang ditandai dengan peningkatan kadar glukosa darah (hiperglikemia). Hiperglikemia disebabkan oleh karena adanya resistensi insulin, disfungsi sel beta, atau akibat keduanya. Diabetes mellitus diderita lebih dari 20 juta orang Amerika. Bahkan lebih dari 40 juta orang Amerika mengalami prediabetes (Eisenbarth *et al.*, 2008).

Diabetes melitus dapat diobati dengan obat antidiabetes baik dalam bentuk sediaan oral maupun injeksi. Obat-obatan yang tersedia memiliki efek samping, tapi tidak bisa menuntaskan diabetes secara sempurna dengan tempat kerja yang sesuai dengan mekanisme diabetes tipe 2, karena mekanismenya sendiri sangat rumit. Oleh karena itu perlu penelitian untuk mendapatkan obat yang lebih efektif dan aman. Ada beberapa jenis tanaman yang dikembangkan dan diketahui dapat menurunkan kadar glukosa darah. Lebih dari 400 tanaman untuk diabetes yang telah dilaporkan, namun hanya sedikit yang telah dievaluasi secara ilmiah (Naquvi *et al.*, 2011). Metformin yang sekarang menjadi obat pilihan utama diabetes, ternyata juga berasal dari tanaman (Wadkar *et al.*, 2008). Salah satu tanaman tradisional yang ada di Indonesia adalah daun paliasa (Dini, 2009).

Daun paliasa (*Kleinhovia hospita L.*) biasa digunakan sebagai obat tradisional untuk pengobatan penyakit hati dan diabetes (Hasni, 2002). Tanaman ini umumnya ditemukan di Sulawesi Selatan. Namun, informasi ilmiah mengenai khasiat daun paliasa untuk mengobati diabetes mellitus belum banyak didapatkan (Rafizlar *et al.*, 2000).

Tanaman paliasa dapat ditemukan di seluruh kabupaten dan kota di Sulawesi Selatan (Astuti *et al.*, 2009). Tumbuhan tropis seperti paliasa diyakini dapat memetabolisme senyawa kimia sebagai metabolit sekunder yang berkhasiat sebagai obat. Metabolisme ini terjadi sebagai faktor pertahanan diri dari ancaman lingkungan, termasuk perubahan iklim dan gangguan hama. Hal ini terjadi dengan bantuan enzim dan metabolisme sekunder yang rumit serta dapat berubah-ubah setiap saat tergantung situasi dan kondisi lingkungan (Achmad dan Syamsul, 2004).

Kandungan kimia dalam daun paliasa adalah saponin, cardenolin, bufadienol, dan antraknon (Rafizlar *et al.*, 2000). Sejumlah

asam lemak disertai cincin cyclopropenylic (scopoletin, kaempferol, dan quercetin) berhasil diisolasi dari tanaman paliasa (*K. hospita L.*) (Latiff, 1997). Empat cycloartane triterpenoids, serta *gardenolic acid B*, juga diisolasi dari ekstrak daun ini (Gan *et al.*, 2009). Triterpenoids terdiri dari 21,23-diacetal *side-chain* dan α,α -unsaturated ketone (Yang *et al.*, 2011).

Triterpenoid mengurangi ekspresi sitokin pro inflamasi pada tikus diabetes. Triterpenoid juga memperbaiki toleransi glukosa dan hasil tes toleransi insulin. Kemampuan menurunkan kadar glukosa ini terjadi karena peningkatan kerja insulin. Pada penelitian yang dilakukan pada tikus menunjukkan peningkatan *muscle-specific insulin-stimulated glucose uptake* (71% soleus, 58% gastrocnemius) dan *peripheral glucose clearance*. Triterpenoid juga menstimulasi aktivitas AMPK mensupresi gluconeogenesis, dan meningkatkan *uptake* glukosa (Saha *et al.*, 2010). Jika diberikan pada tikus Wistar yang diinduksi dengan streptozotocin, maka senyawa triterpenoid dapat mempertahankan massa sel beta pada pancreas dan mengurangi hiperglikemia. Pengecatan imunohistokimia menunjukkan bahwa sel-sel beta yang memproduksi insulin dapat dipertahankan jumlahnya pada tikus Wistar tersebut (Liu *et al.*, 2010).

Ekstrak methanol daun paliasa menunjukkan efek antioksidan yang kuat (96%) dibandingkan dengan vitamin C (98%) melalui metode 1,1-diphenyl-2-picrylhydrazyl (Arung *et al.*, 2009). Patofisiologi penyakit diabetes mellitus terkait dengan meningkatnya radikal bebas. Terapi suportif yang ditujukan untuk mengatasi stres oksidatif akibat peningkatan radikal bebas dapat mencegah komplikasi pada pasien diabetes mellitus (Hsu dan Chen, 2006).

Stres oksidatif terjadi karena hiperglikemia (Farghaly dan Hassan, 2012). Peningkatan stress oksidatif yang disertai dengan meningkatnya ekspresi *adhesion molecules* dan penurunan nitrit oksida (NO) merupakan patofisiologi terjadinya lesi vaskuler ateromatosa pada diabetes. Konsentrasi *malondialdehyde* (MDA) secara signifikan lebih tinggi pada pasien diabetes dibandingkan dengan kelompok kontrol. Jadi patogenesis terjadinya komplikasi makrovaskuler pada penyakit diabetes terkait dengan peningkatan stres oksidatif yang ditandai dengan penurunan ekspresi NO dan *vascular cell adhesion molecules* (VCAM-1) (Singhania, 2008). Pemaparan materi genetik terhadap

reactive oxygen species (ROS) dapat menyebabkan pemecahan rantai DNA dan mikronuklei. Hal ini akan menyebabkan gangguan mekanisme DNA *repair*, instabilitas genetik, bahkan bisa menimbulkan kanker (Farghaly dan Hassan, 2012).

Pada penelitian ini dipilih daun paliasa karena penelitian ilmiahnya yang masih sangat kurang. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui bagaimana efek pemberian ekstrak daun paliasa (*K.hospita L.*) terhadap penurunan kadar glukosa darah pada tikus Wistar yang diinduksi aloksan.

METODE PENELITIAN

Bahan Penelitian

Penelitian ini menggunakan rancangan *Control Group Design*. Penelitian dilakukan di Laboratorium Farmakologi, FK Unud, dari bulan September-Oktober 2012. Sampel penelitian adalah tikus wistar jantan usia tiga bulan sebanyak 28 ekor dengan bobot badan 180-200 g, tidak ada cacat fisik, dan mengalami diabetes mellitus setelah diinduksi dengan aloksan 120 mg/kg intraperitoneal. Diabetes yang terjadi adalah diabetes tipe 1 (Ragavan dan Krishakumari, 2006).

Perlakuan Hewan Percobaan

Sebanyak 28 ekor tikus jantan yang telah diadaptasikan selama seminggu, lalu diacak menjadi empat kelompok sebagai kelompok kontrol dan kelompok perlakuan. Masing-masing kelompok terdiri dari tujuh ekor tikus. Tikus diinduksi dengan aloksan 120 mg/kg BB intraperitoneal dalam saline. Induksi dianggap berhasil jika dalam 48 jam terjadi kecenderungan kenaikan kadar glukosa darah yang diukur setelah tikus dipuasakan selama 10 jam (terjadi hiperglikemia).

Pada awal penelitian semua tikus diambil darahnya untuk pemeriksaan kadar glukosa darah puasa *pretest*. Setelah pemeriksaan darah, tikus diberikan makan dan minum *ad libitum*. Keempat kelompok perlakuan tersebut adalah sebagai berikut kelompok I (kontrol) adalah kelompok tikus hiperglikemia. Kelompok II adalah kelompok tikus hiperglikemia yang mendapat ekstrak methanol daun paliasa 250 mg/kg bobot badan (BB) secara oral dengan memakai sonde selama 14 hari. Kelompok III adalah kelompok tikus

hiperglikemia yang mendapat ekstrak methanol daun paliasa 500 mg/kg bobot badan (BB) secara oral dengan memakai sonde selama 14 hari. Kelompok IV adalah kelompok tikus hiperglikemia yang mendapat ekstrak methanol daun paliasa 750 mg/kg bobot badan (BB) secara oral dengan memakai sonde selama 14 hari. Pada akhir perlakuan, tikus dipuasakan selama 10 jam dan diambil darahnya untuk pemeriksaan kadar glukosa darah *posttest*.

Metode Pemeriksaan Glukosa

Tikus dipuasakan (tidak makan, namun bisa minum) selama 10 jam (semalam), kemudian diambil darahnya pada sinus orbitalis dan dilakukan pemeriksaan kadar glukosa darah dengan Gluco M. Setelah itu, tikus diberikan makan dan minum sepuasnya.

Pembuatan Larutan Ekstrak Daun Paliasa

Pembuatan ekstrak daun paliasa menggunakan metode Arung *et al.* (2009). Prosesnya adalah sebagai berikut: satu kilogram daun paliasa yang telah dikeringkan diberi 15 liter methanol pada suhu ruangan selama 14 jam, difilter dengan kertas Whatman, kemudian filtrat dikeringkan dengan *vacuum* melalui *rotary evaporation* menghasilkan 178,38 gram.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Pada penelitian ini, didapatkan hasil penurunan kadar glukosa darah yang tertinggi pada kelompok perlakuan yang diberikan ekstrak daun paliasa sebanyak 750 mg/kgBB (Tabel 1).

Berdasarkan uji *Shapiro-Wilk* diketahui bahwa sebaran data untuk penurunan kadar glukosa darah normal ($p=0,539$ untuk kelompok ekstrak paliasa dosis 750 mg/kgBB, $p=0,309$ untuk kelompok dosis 500 mg/kgBB, dan $p=0,777$ untuk dosis 250mg/kgBB). Uji homogenitas menunjukkan hasil yang homogen ($p=0,149$). Rataan penurunan kadar glukosa darah pada kelompok kontrol sebesar $2,9\pm 0,17$, kelompok paliasa 250mg/kgBB $29,28\pm 1,15$, kelompok paliasa 500 mg/kgBB $46,7\pm 2,1$, dan kelompok paliasa 750 mg/kgBB $74,8\pm 1,88$. Berdasarkan analisis sidik ragam, penurunan kadar glukosa darah menunjukkan hasil yang signifikan ($p=0,001$). Untuk nilai p antar perlakuan diuraikan pada Tabel 2 dengan menggunakan uji Post Hoc (LSD).

Tabel 1. Perubahan rata-rata kadar glukosa darah tikus pada variasi dosis ekstrak paliasa

Perlakuan dosis ekstrak paliasa	Rataan kadar glukosa darah (mg/dl)		
	Sebelum perlakuan	Setelah perlakuan	Penurunan (%)
0 mg/kgBB	168,2	165,3	1,7
250 mg/kgBB	155,3	97,0	20,9
500 mg/kgBB	148,4	105,1	30,2
750 mg/kgBB	154,7	106,6	40,9

Tabel 2. Uji Post Hoc (LSD) Rerata Penurunan Kadar glukosa darah Tikus

Kelompok	Kelompok	Beda rerata (mg/dl)	P	CI(95%)	
				Batas bawah	Batas atas
Kontrol	Ekstrak 250 mg/kgBB	-26,35	0,004	-43,52	-9,19
	Ekstrak 500 mg/kg BB	-43,78	001	-60,95	-26,62
	Ekstrak 750 mg/kg BB	-71,93	0,001	-89,03	-54,76
Ekstrak 250 mg/kgBB	Ekstrak 500 mg/kg BB	-17,42	0,047	-34,59	-0,26
	Ekstrak 750 mg/kg BB	-45,57	0,001	-62,74	-28,41
	Ekstrak 750 mg/kg BB	-28,14	0,002	-45,31	-10,98

Aloksan yang diberikan pada tikus menyebabkan peningkatan kadar glukosa darah puasa dari sekitar 101,5 menjadi 218,4 mg/dL. Aloksan dapat menyebabkan kerusakan sel beta akibat terjadinya stress oksidatif. Glutathion direduksi menjadi *dialuric acid*, sehingga *redox recycling process* menghasilkan *reactive oxygen species* yang akan merusak sel beta (Arulanandraj *et al.*, 2011).

Ekstrak etanol daun paliasa memiliki aktivitas antiradikal bebas sebanyak 86,97% (Astuti *et al.*, 2009). Analisis kimia bahwa senyawa antioksidan yang terkandung dalam tanaman paliasa adalah flavonoid, alkaloid, saponin, dan steroid. Saponin dan alkaloid diketahui memiliki efek hipoglikemik. Efek hipoglikemik ditunjukkan dengan meningkatkan *uptake* glukosa oleh sel, meningkatkan pelepasan insulin, serta meningkatkan efek insulin (*insulin sensitizer*) (Astuti *et al.*, 2009; Singh, 2011). Saponin menstimulasi sinyal insulin pada tikus yang mengalami diabetes (Kwon *et al.*, 2009). Saponin meningkatkan akumulasi glikogen sehingga terjadi peningkatan sinyal insulin serta memperbaiki homeostasis glukosa (Kwon *et al.*, 2012)

Pada diabetes mellitus terjadi peningkatan radikal bebas, sehingga tanaman yang memiliki

aktivitas antioksidan diharapkan dapat melawan radikal bebas dan peroksidase lipid (Li *et al.*, 2004; Modak *et al.*, 2007). Flavonoid, alkaloid, diterpenoid, dan steroid glikosida memiliki efek hipoglikemik. Kemungkinan mekanismenya adalah dengan meningkatkan metabolisme perifer glukosa dan melepaskan insulin (Evans dan Trease, 2002). Antioksidan yang mampu menetralkan radikal bebas dapat mencegah diabetes mellitus, bahkan mengurangi tingkat keparahan komplikasi yang ditimbulkan (Modak *et al.*, 2007).

Glikosida di antaranya meliputi antrakuinon, saponin, flavonoid, dan steroid (Evans dan Trease, 2002). Glikosida penting dalam patogenesis diabetes mellitus (Riganti *et al.*, 2011). Obat herbal tradisional untuk diabetes mellitus umumnya bekerja dengan cara menghambat oksidasi asam lemak di hepar dan menurunkan kadar glikogen pada hepar sehingga terjadi penurunan kadar glukosa darah (Evans dan Trease, 2002).

Glikosida dibentuk di alam melalui interaksi nukleotida glikosida dengan fenol ataupun alkohol sebagai senyawa kedua (Evans dan Trease, 2002). Glikosida dapat meningkatkan sekresi insulin, meningkatkan sensitivitas insulin, dan menurunkan kadar glikogen. Flavonoid dapat memperbaiki fungsi sel beta

pankreas. *Flavone C-glycoside* dapat menghambat aldose reductase (Li *et al.*, 2004).

Flavonoid merupakan *scavenger* dari *active oxygen species*, menghambat pembentukan nitrat, dan pengikat logam. Senyawa ini dapat mengalami autooksidasi untuk menghasilkan hidrogen peroksida jika ada logam. Kemampuan lainnya adalah meningkatkan aktivitas enzim sel (Farghaly dan Hassan, 2012).

Alkaloid memiliki sifat hipoglikemik. Zat ini dapat mengurangi hiperglikemia *post prandial*. Jika diberikan dalam bentuk infus dapat meningkatkan sekresi insulin basal dan setelah makan (Farghaly and Hassan, 2012).

Triterpenoid memiliki aktivitas antidiabetes mellitus yang terkait dengan aktivasi jalur *enzyme AMP-activated protein kinase*. Enzim ini dapat mengatur translokasi glukosa. Proses ini penting sekali untuk memfasilitasi masuknya glukosa ke dalam sel. Penelitian pada tikus yang diberikan *bitter melon* menunjukkan peningkatan metabolisme glukosa dan oksidasi asam lemak (Tan *et al.*, 2008).

Pada penelitian ini diperoleh hasil bahwa pemberian ekstrak daun paliasa dapat menurunkan kadar glukosa darah tikus Wistar yang mengalami hiperglikemia setelah diinduksi dengan aloksan. Efek hipoglikemia yang dihasilkan tergantung pada dosis. Makin tinggi dosis ekstrak paliasa yang diberikan, maka makin kuat efeknya terhadap penurunan kadar glukosa darah. Penggunaan obat herbal untuk terapi tambahan bagi diabetes masih perlu dipertimbangkan secara mendalam. Kurangnya bukti eksperimental dan ilmiah tentang toksisitas, farmakokinetik, efikasi, dan tingkat efektivitas menyebabkan rendahnya kepercayaan mengenai kualitas dan keamanan obat tradisional. Diperlukan standarisasi pembuatan ekstrak supaya dapat diisolasi senyawa aktifnya.

SIMPULAN

Dari penelitian ini ditemukan bahwa pemberian ekstrak daun paliasa dapat menurunkan kadar glukosa darah. Efek ekstrak paliasa terhadap penurunan kadar glukosa darah puasa makin kuat sesuai dengan peningkatan dosis ekstrak paliasa.

SARAN

Perlu dilakukan penelitian lebih mendalam mengenai efek ekstrak daun paliasa terhadap histopatologi pankreas, pemeriksaan imunohistokimia, maupun marker yang lainnya seperti efek terhadap perbaikan sel beta, HOMA B, dan HOMA IR sebagai petanda disfungsi sel beta dan resistensi insulin.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis menyampaikan terima kasih yang setinggi-tingginya kepada Unit Litbang FK Unud/RSUP Sanglah Denpasar yang telah membiayai penelitian ini dengan No Surat Perjanjian Kerja: 320r/UN14/KU/2012 tanggal 12 Juli 2012.

DAFTAR PUSTAKA

- Achmad, Syamsul A. 2004. Hutan Tropikal Indonesia dan Penelitian Kimia Bahan Alam Dalam Penemuan Obat. Kelompok Kimia Organik Bahan Alam Hayati Jurusan Kimia FMIPA Universitas Andalas. Padang: Universitas Negeri Andalas.
- Arulanandraj CN, Punithavani T, Indumathy S. 2011. Effect of Murva (*Maerua Oblongifolia*) on Alloxan Induced Diabetes in Rats. *IJPSR* 2(10): 2754-2756.
- Arung ET, Kusuma IW, Purwatiningsih S, Roh SS, Yang CH, Yang CH, Kim YU, Sukaton E, Susilo J, Astuti Y, Wicaksono BD, Sandra F, Shimizu K, Kondo R. 2009. Antioxidant Activity and Cytotoxicity of the Traditional Indonesian Medicine Tangohai (*Kleinhovia hospita L.*) Extract. *J Acupunct Meridian Stud* (4): 306-8.
- Astuti J, ET Arung, W Suwinarti. 2009. Antioxidant activities from extract leaves of tahongai (*Kleinhovia hospita* Linn.). 12th Indonesian Wood Research Society National Seminar, Bandung, 23-25 July 2009. P. E22
- Dini I. 2009. Toksisitas Senyawa Metabolit Sekunder dari Ekstrak Kloroform Kulit Batang Tumbuhan Paliasa terhadap Artemi Salina Leach. *Bionature* 10(1):16-9.

- Eisenbarth GS, Polosny KS, Buse JB. 2008. Type 1 Diabetes Mellitus. In: Kronenberg HM, Melmed S, Polosky KS, Larsen PR. Kronenberg: *Williams Textbook of Endocrinology* 11th ed. Philadelphia, PA: Saunders Elsevier. Chap. 31.
- Evans WC, Trease GE. 2002. *Trease and Evans. Pharmacognosy*. New York: WB Saunder. Pp 156, 157, 417-418.
- Farghaly AA, Hassan ZM. 2012. Methanolic extract of *Lupinus Termis* ameliorates DNA damage in alloxan-induced diabetic mice. *Eur Rev Med Pharmacol. Sci.* 16(3): 126-132.
- Gan LS, Ren G, Mo JX, Zhang XY, Yao W, Zhou CX. 2009. Cycloartane Triterpenoids from *Kleinhovia hospita*. *J Nat Prod* 72 (6): 1102-5.
- Hasni. 2002. Pengaruh Infus Daun Paliasa (*Kleinhovia hospita Linn*) terhadap transpor aktif glukosa pada usus halus marmut. Skripsi. Makasar. Jurusan Farmasi FMIPA UNHAS.
- Hsu WT, Chen BH. 2006. Effects of Diabetes Duration and Glycemic Control on Free Radicals in Children with Type 1 Diabetes Mellitus. *Ann Clin Lab Sci Spring* 36 (2): 174-8.
- Kwon DY, Kim YS, Hong SM, Park S. 2009. Long-term consumption of saponins derived from *Platycodi radix* (22 years old) enhances hepatic insulin sensitivity and glucose-stimulated insulin secretion in 90 % pancreatectomized diabetic rats fed a high-fat diet. *Br J Nutr* 101(3): 358-66.
- Kwon DY, Kim YS, Ryu SY, Choi YH, Cha MR, Yang HJ, Park S. 2012. Platyconic acid, a saponin from *Platycodi radix*, improves glucose homeostasis by enhancing insulin sensitivity in vitro and in vivo. *Eur J Nutr* 51(5): 529-40.
- Latiff A. 1997. *Kleinhovia hospita L.* in hanum F.I., van der Maesen, L.J.G. (Eds): *Plant Resources of South-East No 11*. Auxialiary Plants. Prosea Foundation, Bogor, Indonesia. P. 166-7.
- Li WL, Zheng HC, Bukuru J, Kimpe ND. 2004. Natural medicines used in the traditional Chinese medical system for therapy of diabetes mellitus. *Journal of Ethnopharmacology* 9: 1-21.
- Liu J, He T, Lu Q, Shang J, Sun H, Zhang L. 2010. Asiatic acid preserves beta cell mass and mitigates hyperglycemia in streptozocin-induced diabetic rats. *Diabetes Metab Res Rev.* 26(6):448-54.
- Modak M, Dixit Penelitian, Londhe J, Ghaskadbi S, Devasagayam TPA. 2007. indian Herbs and Herbal Drugs Used for the Treatment of Diabetes. *J Clin Biochem Nutr.* 40: 163-73.
- Naquvi KJ, Ahamad J, Mir Sr, Ali M, Shuaib M. 2011. Review on Role of Natural Alpha-Glucosidase Inhibitors for Management of *Diabetes mellitus*. *IJBR* 2(6): 374-80.
- Raflizar, Adimunca C, Tuminah S. 2006. Dekok daun Paliasa (*Kleinhovia hospita Linn*) sebagai Obat Radang Hati Akut. *Cermin Dunia Kedokteran* 150: 10-14.
- Ragavan B, Krishnakumari S. 2006. Effect of *T. Arjuna* Stem Bark extract on Histopathology of Liver, Kidney, and Pancreas of Alloxan-Induced Diabetic Rats. *AJBR* 9: 189-197.
- Riganti C, Campia I, Kopecka J, Gazzano E, Doublie S, Aldieri E, Bosia A, Ghigo D. 2011. Pleiotropic Effects of Cardioactive Glycosides. *Current Medicinal Chemistry* 18(6): 872-885.
- Saha, Reddy PK, Konopleva VT, Andreeff M, Chan M. 2010. Diabetic Mice and Leprdb/db Mice. *J Biol Chem* 285: 40581-92.
- Singh LW. 2011. Traditional medicinal plants of Manipur as anti-diabetics. *J Med Plant Res.* 5(5): 677-687.
- Singhanian N, Pur D, Madhu SV, Sharma SB. 2008. Assessment of oxidative stress and endothelial dysfunction in Asian Indians with type 2 diabetes mellitus with and without macroangiopathy. *QJM* 101(6): 449-55.
- Tan MJ, Ye JM, Turner N. 2008. Antidiabetic activities of triterpenoids isolated from bitter melon associated with activation of the AMPK pathway. *Chem Biol* 15(3): 263-73.
- Wadkar KA, Magdum CS, Patil SS, Naikwade NS. 2008. Anti-diabetic Potential and Indian Medicinal Plants. *Journal of Herbal Medicine and Toxicology* 2 (1): 45-50.
- Yang YE, Qiang LX, Tang CP. 2011. Natural Products Chemistry Research 2009's Progress in China. *Chinese Journal of Natural Medicines* 9(1): 7-16.