
Effect of Boiled Water *Tithonia diversifolia* A. Gray Leaf Against the Pancreas Histology in *Mus musculus* L. Induced by Alloxan

Yenni Fitri, Elsa Yuniarti*

Department of Biology, Faculty of Mathematics and Natural Sciences, Universitas Negeri Padang
Street Prof. Dr. Hamka, Air Tawar Barat, Padang, 25131

*Corresponding author: elsayuniarti@gmail.com

Abstract. Traditional medicine is one of the drugs used by the community to be one of the efforts to treat diseases. One of them is Diabetes Mellitus (DM). DM is a metabolic disease characterized by hyperglycemia which results in an increase in free radicals in the cell. DM treatment is quite expensive so an alternative drug is needed. One of them is *Tithonia diversifolia* A. Gray. This study used a completely randomized design, consisting of 1 control, 4 treatments (P1: Only alloxan induced), P2: Alloxan 65 mg / kg BB, P3: Metformin 65 mg / kg BB, P4: Boiled leaves of moon leaves 24.6 mg / 10 ml and P4: Moon flower leaves boiled water 49.1 mg / 10 ml. The parameters observed were blood sugar in male mice and the number of cells in the islands of Langerhans before and after being given boiled leaves of moon flowers and metformin. Data were analyzed using ANOVA then continued with DMRT test with a significant difference of 5%. The results showed that administration of boiled kembang bulan leaves and metformin for 7 days could reduce blood sugar levels in mice and accelerate the regeneration of pancreatic β cells. The most significant impact is the treatment with the highest dose, namely P4 (Moon leaf leaves boiled water 49.1 mg / 10 ml).

Keyword: Diabetes Mellitus, Langerhans Island, Alloxan, Metformin, *Tithonia diversifolia* A. Gray.



This is an open access article distributed under the Creative Commons 4.0 Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited. ©2017 by author and Universitas Negeri Padang.

1. PENDAHULUAN

Diabetes mellitus adalah kondisi kronis yang terjadi ketika ada peningkatan kadar glukosa dalam darah karena tubuh tidak dapat menghasilkan apapun atau cukup dari hormon insulin atau menggunakan insulin secara efektif (IDF, 2017). Kurangnya insulin atau ketidakmampuan sel untuk merespon insulin menyebabkan tingginya kadar glukosa darah atau sering disebut dengan hiperglikemia. Hiperglikemia mengakibatkan peningkatan radikal bebas di dalam sel dan dalam jumlah yang berlebihan dapat bersifat

toksik yang mendorong terjadinya stress oksidatif yang mengakibatkan terjadinya komplikasi kronis (Chaiyasut, 2011).

Menurut WHO tahun 2014, memproyeksikan bahwa DM akan menjadi 7 penyebab kematian utama pada tahun 2030. Di Indonesia prevalensi diabetes berdasarkan wawancara yang terdiagnosis dokter sebesar 1.5%. DM terdiagnosis dokter atau gejala sebesar 2.1% (Kemenkes RI, 2013). Hal ini menunjukkan besarnya jumlah penderita DM yang apabila tidak dapat ditanggulangi dengan baik akan berdampak pada pengurangan kualitas sumber daya manusia di Indonesia.

Pengobatan diabetes harus dikelola melalui beberapa tahapan yang saling berkaitan. Salah satu cara untuk pengobatan DM adalah dengan menggunakan terapi insulin dan penggunaan obat dokter seperti Metformin. Tetapi, pengobatan ini cukup mahal, sehingga dibutuhkan alternatif obat yang murah dan mudah didapatkan sehingga mulai dikembangkan pengobatan alternatif menggunakan tanaman herbal sebagai obat (Yatman, 2012). Salah satunya yaitu tanaman kembang bulan (*Tithonia diversifolia* A. Gray). Tanaman ini secara tradisional digunakan sebagai obat sakit perut, kembung, diare dan anti radang atau antiinflamasi (Dalimartha, 2005). Kemampuan daun kembang bulan dalam menurunkan kadar gula darah berasal dari kandungan flavonoid, alkaloid dan tanin (Amanatie, 2015).

Pengujian tanaman kembang bulan (*Tithonia diversifolia* A. Gray) dilakukan dengan menggunakan mencit yang diinduksikan dengan menggunakan aloksan. Aloksan merupakan suatu substrat yang secara struktural adalah derivat pirimidin sederhana dan bersifat toksik selektif terhadap sel beta pankreas yang memproduksi insulin (Watkins, 2008). Menurut Dean tahun 1972 mendemonstrasikan bahwa adanya depolarisasi membran sel beta pankreas dengan pemberian aloksan. Kerusakan membran akan mempermudah terjadinya kerusakan sel beta pankreas sehingga produksi insulin menurun.

Berdasarkan uraian di atas maka perlu dilakukan penelitian untuk mengetahui pengaruh air rebusan daun kembang bulan (*Tithonia diversifolia* A. Gray) terhadap histologi mencit jantan (*Mus musculus* L.) yang diinduksikan aloksan. Tujuan penelitian ini adalah (1) mengetahui efektifitas air rebusan daun kembang bulan (*Tithonia diversifolia* A. Gray) dan metformin terhadap kadar gula darah mencit jantan (*Mus musculus* L.) yang diinduksikan aloksan (2) mengetahui perbandingan jumlah sel β pankreas mencit jantan (*Mus musculus* L.) diabetes yang telah diinduksikan dengan air rebusan daun kembang bulan (*Tithonia diversifolia* A. Gray) dan metformin.

2 Bahan dan Metode

2.1 Alat dan Bahan

Alat yang digunakan dalam penelitian adalah gunting tanaman, panci, gelas beker, kompor, timbangan digital, botol plastik, alat tulis, kertas label, botol minum menciit, batang pengaduk, baskom plastik, bunsen, kawat, jarum *Gavage*, *Gluko Dr*, kuas, *Disetting set*, kaca objek, gelas penutup, mikroskop, tissue, inkubator, *blok holder*, mikrotom, dan kotak preparat.

Bahan yang digunakan dalam penelitian adalah menciit (*Mus musculus L.*) Swiss Webster jantan berumur 8 – 10 minggu dengan berat badan 25 – 30 gr, daun kembang bulan (*Tithonia diversifolia A. Gray*), strip gula darah, *eosin*, ketaman kayu, aluminium foil, korek api, kapas, tissue, makanan menciit, larutan Bouins, alkohol (70%, 80%, 90%, 95%, absolute I, absolute II dan absolute III), xylol (xylol I, xylol II dan xylol III), pewarna HE (Heatoksilin – Eosin), air ledeng dan aquades.

2.2 Metode

2.2.1 Jenis Penelitian

Jenis penelitian ini adalah eksperimental menggunakan Rancangan Acak Lengkap (RAL) dengan 1 kontrol, 4 perlakuan dan 5 ulangan.

2.2.2 Tempat dan Waktu Penelitian

Penelitian dilaksanakan dari Desember 2018 sampai Januari 2019 di Divisi Hewan Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Negeri Padang dan Laboratorium Patologi Anatomi Rumah Sakit Islam Ibnu Sina Padang.

2.2.3 Populasi dan Sampel

Populasi penelitian ini adalah menciit jantan (*Mus musculus L.*) berumur 8-10 minggu dengan berat 25-30 gr sebanyak 25 ekor. Penelitian ini menggunakan Rancangan Acak Lengkap dengan 1 kontrol, 4 perlakuan dan 5 ulangan sebagai berikut: (1) Kontrol: Tanpa perlakuan (2) Perlakuan 1: aloksan 107 mg/ kg BB (3) Perlakuan 2: aloksan + metformin 65 mg/ kg BB (4) Perlakuan 3: aloksan + metformin + air rebusan daun kembang bulan 24.6 mg/ 10 ml (5) Perlakuan 4: aloksan + metformin + air rebusan daun kembang bulan 49.1 mg/ 10 ml.

2.2.4 Perlakuan Pathologis (Diabetes) pada Menciit (*Mus musculus L.*)

Perlakuan diabetes dilakukan dengan pemberian aloksan pada menciit. Berdasarkan penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Juliarman (2018) pemberian aloksan secara intraperitoneal pada menciit adalah 107 mg/ kg BB. Pada penelitian ini, berat badan menciit memiliki rata-rata 20 gr, sehingga kadar aloksan untuk setiap menciit adalah 0.2 ml.

2.2.5 Pembuatan Air Rebusan Daun Kembang Bulan (*Tithonia diversifolia A. Gray*)

Daun kembang bulan yang digunakan dalam penelitian ini berasal dari daerah Batipuah, Batu Sangka. Sebelum direbus daun kembang bulan dicuci dengan menggunakan air mengalir sampai bersih. Selanjutnya daun yang sudah bersih tadi ditimbang dengan menggunakan timbangan analitik. Setelah itu proses perebusan daun yang selesai ditimbang dimasukkan ke dalam 20 ml aquades. Proses perebusan menggunakan gelas beaker ukuran 50 ml. Setelah daun kembang bulan dimasukkan ke dalam gelas beaker yang berisi 20 ml air ditunggu perebusan sampai air di dalam gelas beaker menjadi 10 ml. jika sudah selesai proses perebusan tutup gelas beaker dengan *aluminium foil* agar zat yang ada di dalam gelas beaker tidak rusak ataupun masuk kotoran lain ke dalamnya.

2.2.6 Pembuatan Histologi Pankreas Mencit (*Mus musculus L.*)

Pembuatan jaringan melalui beberapa tahapan yang saling berkaitan satu dengan yang lainnya dimulai dari proses pengambilan jaringan, fiksasi, dehidrasi, *clearing*, *embedding*, *sectioning* sampai pewarnaan. Pada saat pengambilan jaringan hewan uji dibunuh dengan melakukan metode dislokasi. Jika hewan uji sudah benar-benar mati bedah hewan uji sesuai prosedur yang sebenarnya. Selanjutnya mengambil jaringan pankreas dan dibersihkan dengan menggunakan larutan fisiologis. Setelah itu tahapan selanjutnya adalah fiksasi. Proses fiksasi menggunakan larutan *Bouins* yang didiamkan selama 24 jam.

Proses selanjutnya adalah dehidrasi proses ini menggunakan alkohol seri naik yang dimulai dari alkohol 70% sampai larutan absolute III. Setelah sampel jaringan didehidrasi maka dilanjutkan tahapan *Clearing* menggunakan larutan xilol I sampai III. Tahapan selanjutnya adalah penanaman. Proses ini menggunakan *soft* parafin dan *hard* parafin. Tahapan selanjutnya adalah penyayatan dengan menggunakan rotari mikrotom. Pemotongan dilakukan dengan ketebalan 4 μ . Kemudian potongan terbaik dimasukkan ke dalam waterbath 40°C. setelah itu ambil sayatan yang dimasukkan ke dalam waterbath tadi dengan menggunakan kaca objek keringkan dengan hotplate selama 24 jam. Tahapan terakhir adalah pewarnaan dengan menggunakan pewarnaan Hematoksilin-Eosin (HE).

2.2.7 Pengukuran Kadar Glukosa Mencit (*Mus musculus L.*)

Pengukuran kadar glukosa darah mencit menggunakan alat *Gluko DrTM*. Alat ini digunakan dengan cara memasukkan klip cek glukosa darah ke alat. Kemudian darah mencit diambil pada bagian ekor dengan cara memutuskan sepanjang 0.5 cm ujung ekor mencit. Darah yang keluar pada bagian ekor mencit yang sudah dipotong masukkan ke

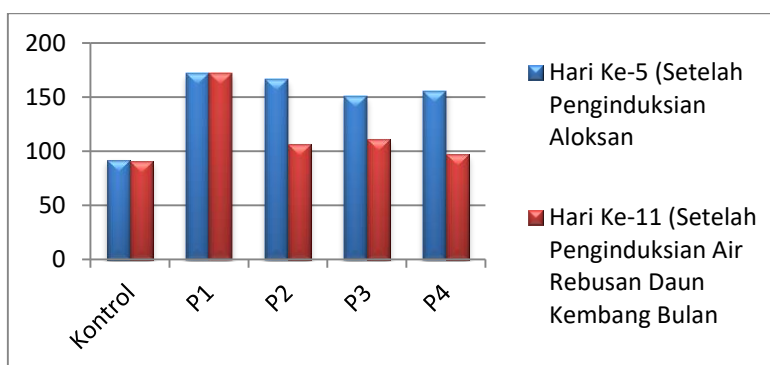
klip gula darah tadi. Kemudian tunggu 10 detik hasil dari kadar glukosa darah mencit akan muncul.

2.2.8 Analisis Data

Analisis data yang digunakan dalam penelitian ini berupa data kuantitatif untuk mengetahui kadar glukosa darah dan jumlah sel pulau Langerhans dianalisis menggunakan uji *Analysis of Varians* (ANOVA) jika $F_{hitung} > F_{tabel}$ maka dilanjutkan dengan uji lanjut DMRT (*Duncan Multiple Range Test*) dengan perbedaan signifikan 0.05.

3. Hasil dan Pembahasan

Hasil pengamatan kadar glukosa darah mencit jantan sesudah diinduksikan aloksan dan sesudah diinduksikan oral air rebusan daun kembang bulan (*Tithonia diversifolia* A. Gray) dan metformin dapat dilihat pada diagram berikut:



Gambar 1. Perbandingan rata-rata kadar gula darah mencit (*Mus musculus* L.) jantan sebelum dan sesudah diberikan perlakuan

Pada penelitian ini, sebelum mencit diberi perlakuan dengan air rebusan daun kembang bulan (*Tithonia diversifolia* A. Gray) dan metformin, terlebih dahulu mencit dibuat menjadi diabetes dengan pemberian aloksan secara intraperitoneal selama 5 hari kecuali pada kelompok kontrol. Aloksan merupakan suatu substrat yang secara struktural adalah derivat pirimidin sederhana dan bersifat toksik selektif terhadap sel β pankreas yang memproduksi insulin (Watkins, 2008). Menurut Dean dan Matthew (1972) menyatakan bahwa pemberian aloksan akan mengakibatkan depolarisasi membran sel beta pankreas. Dengan adanya kerusakan yang terjadi pada sel beta proses pembentukan insulin tidak terlaksana sehingga kadar glukosa didalam tubuh meningkat.

Berdasarkan grafik pada gambar 1, rerata kadar glukosa darah mencit jantan sebelum dan sesudah penginduksian oral air rebusan daun kembang bulan (*Tithonia diversifolia* A. Gray) dan metformin menunjukkan bahwa adanya perubahan dimana adanya penurunan kadar glukosa darah mencit jantan setelah penginduksian obat melalui oral. Pada data basal setelah diinduksikan didapatkan hasil dengan rerata paling tinggi

terdapat pada perlakuan 1 (P1) yaitu 171.4 mg/ dl. Hal ini menunjukkan bahwa mencit P1 telah mengalami peningkatan gula darah yang akhirnya menimbulkan diabetes melitus, sedangkan kadar gula darah terendah terdapat pada kontrol yaitu 91.8 mg/ dl. Pada data kedua yang diambil setelah 7 hari penginduksian metformin dan air rebusan daun kembang bulan (*Tithonia diversifolia* A. Gray). Perlakuan yang dilakukan penginduksian oral adalah P2, P3 dan P4. Pada data kedua, kadar gula darah mencit tertinggi terdapat pada P1 yaitu 172 mg/ dl, sedangkan kadar gula darah mencit terendah terdapat pada kontrol yaitu 90.4 mg/ dl.

analisis data menggunakan ANOVA diperoleh bahwa pada data basal sebelum diberikan air rebusan daun kembang bulan (*Tithonia diversifolia* A. Gray) $F_{hitung} > F_{tabel}$ pada taraf 5 %. F_{hitung} sebesar 12.315, sedangkan F_{tabel} sebesar 2.87 pada taraf 5%, sehingga dilakukan uji lanjut DMRT. Pada data sesudah diberikan air rebusan daun kembang bulan (*Tithonia diversifolia* A. Gray) $F_{hitung} > F_{tabel}$. F_{hitung} sebesar 22.89 , sedangkan F_{tabel} sebesar 2.87 pada taraf 5%, sehingga dilakukan uji lanjut DMRT.

Selanjutnya untuk mencari tahu apakah terdapat perbedaan pada tiap perlakuan, maka dilakukan uji lanjut dengan menggunakan uji DMRT pada taraf signifikan 5%.

Tabel 1. Rata-rata kadar glukosa darah mencit (*Mus musculus* L.) jantan pada berbagai perlakuan

Perlakuan (Dosis)	Rata-rata kadar glukosa darah	
	Sebelum (mg/ dl)	Sesudah (mg/ dl)
Kontrol	91.8 ^a	90.4 ^a
P1	171.6 ^b	172 ^b
P2	166.4 ^b	106.2 ^b
P3	150.6 ^b	110.8 ^{ab}
P4	155 ^b	97 ^{ab}

Keterangan: Pada kolom yang nilainya diikuti huruf superscript berbeda. Angka yang diikuti oleh huruf yang sama menunjukkan tidak berbeda nyata pada uji DMRT taraf 5%.

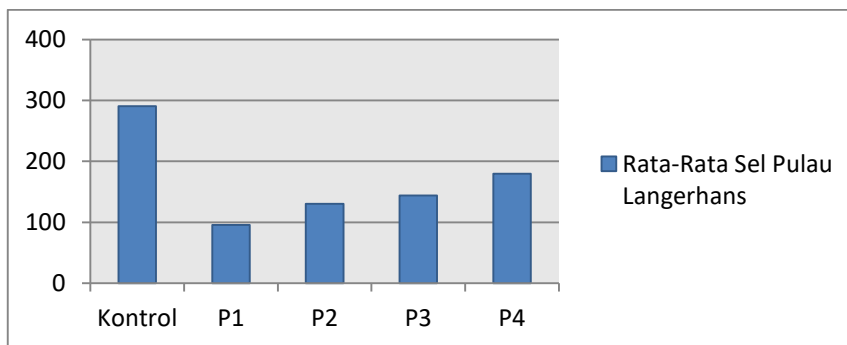
Pada penelitian ini, rata-rata kadar glukosa darah mencit jantan setelah diinduksikan air rebusan daun kembang bulan dan metformin selama 7 hari menunjukkan hasil dimana pada P2 yang hanya diberi metformin mampu menurunkan kadar gula darah mencit dari 166.4 mg/ dl menjadi 106.2 mg/ dl. Kemudian pada P3 yang diinduksikan metformin dan air rebusan daun kembang bulan 24.6 mg/ 10 ml mampu menurunkan kadar glukosa darah mencit dari 150.6 mg/dl menjadi 110.8 mg/ dl. Lalu pada P4 yang diinduksikan metformin dan air rebusan daun kembang bulan 49.1 mg/ dl mampu menurunkan kadar gula darah mencit dari 155 mg/ dl menjadi 97 mg/ dl.

Turunnya kadar gula darah mencit diakibatkan setelah diberikan metformin dan air rebusan daun kembang bulan. Metformin bekerja dengan cara menurunkan kadar gula

darah melalui sel target insulin yang ada di hati, otot dan lemak dengan meningkatkan sensitivitas sel tersebut terhadap insulin. Metformin dapat ditoleransi dengan baik pada sebagian besar subjek dan tidak terdapat efek samping bermakna (Diani, 2010). Pada daun kembang bulan (*Tithonia diversifolia* A. Gray) memiliki senyawa flavonoid, tanin dan saponin yang berpotensi dalam menurunkan kadar gula darah (Purba, 2003).

Flavonoid memiliki efek antioksidan melalui kerjanya yang menangkap radikal bebas akibat stress oksidatif, menghambat pembentukan *Reactive Oxygen Species* (ROS) dan memicu regenerasi sel β -pankreas (Thongsom, 2013). Senyawa saponin berfungsi meningkatkan sensitivitas insulin di jaringan adiposa (Pradiningsih, 2017). Dan terakhir senyawa tanin dapat menghindari penumpukan sumber kalori yaitu glukosa dengan regenerasi sel β pankreas dan lemak dengan meningkatnya trigliserida di sel adiposa.

Hasil pengamatan pola perubahan rata-rata sel β pulau Langerhans pada mencit jantan setelah diberi berbagai perlakuan dapat dilihat pada diagram berikut



Gambar 2 Pola Perubahan Rata-Rata sel pulau Langerhans pada Pankreas Mencit Jantan Setelah Diberikan Perlakuan.

Berdasarkan data yang diperoleh, pola perubahan rata-rata sel pulau Langerhans pada mencit jantan yang telah diberi perlakuan selama 7 hari didapatkan hasil dimana adanya perubahan bentuk morfologi dan jumlah sel pankreas. Hal ini menunjukkan bahwa adanya perubahan yang lebih baik.

Kadar rata-rata dari kenaikan sel pankreas mencit jantan setelah diinduksikan air rebusan daun kembang bulan dan metformin selama 7 hari menunjukkan hasil perbaikan yang meningkat pada P4 yakni sebesar 179.8 sel. Sedangkan rata-rata terendah ada pada P1 yang hanya diinduksikan aloksan yaitu sebesar 95.6 sel. Sedangkan pada kontrol persebaran sel pankreas teratur dan tersusun didalam pulau Langerhans dengan rapi dan bentuk morfologi dari pulau Langerhans sangat baik tidak ada terjadi kerusakan membran.

Selanjutnya untuk mengetahui apakah pemberian daun kembang bulan dan metformin terhadap sel pulau Langerhans pankreas mencit jantan diabetes, maka dilakukan analisis sidik ragam ANOVA satu arah. Hasil analisis data menggunakan uji

ANOVA diperoleh $F_{hitung} > F_{tabel}$ pada taraf 5%. F_{hitung} sebesar 7.381 sedangkan F_{tabel} 2.87 pada taraf 5% sehingga perlu dilakukan uji lanjut Duncan. Hal ini berarti $F_{hitung} > F_{tabel}$ yakni menunjukkan bahwa terdapat perbedaan nyata, sehingga perlakuan pemberian air rebusan daun kembang bulan dan metformin berpengaruh terhadap sel pankreas mencit jantan. Kenaikan jumlah sel pulau Langerhans ini dipengaruhi oleh adanya senyawa flavonoid, tanin dan saponin yang terdapat pada air rebusan daun kembang bulan.

Pada senyawa flavonoid selain mampu menurunkan kadar gula darah senyawa ini juga mampu untuk meregenerasi sel β pankreas (Suryani, 2013). Dengan adanya perbaikan pada sel-sel β pankreas akan mengakibatkan meningkatnya kadar insulin didalam tubuh sehingga tubuh mampu menetralsir kadar gula darah yang berlebih di dalam tubuh. Sedangkan pada senyawa tanin menginduksi regenerasi sel β pankreas sehingga meningkatkan sekresi insulin yang berefek pada meningkatnya trigliserida di sel asipose dan glikogen dalam hati dan otot (Kumari, 2012).

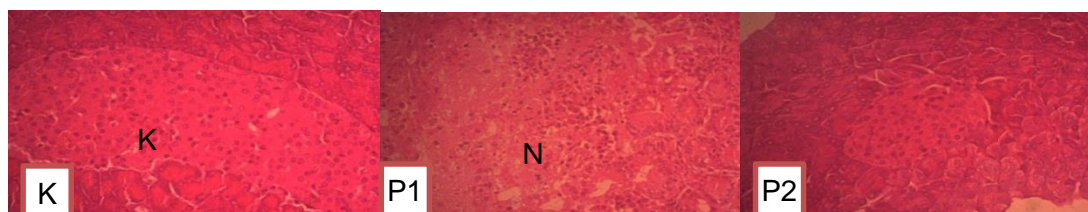
Selanjutnya untuk mencari tahu apakah terdapat perbedaan pada tiap perlakuan, maka dilakukan uji lanjut dengan menggunakan uji DMRT pada taraf signifikan 5%.

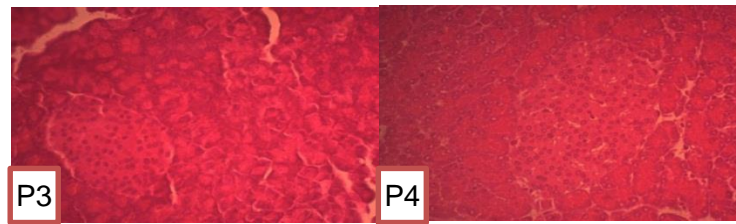
Tabel 2. Rata-Rata Sel Pulau Langerhans pada Pankreas Setelah Perlakuan.

Perlakuan	Rata-Rata Sel Pulau Langerhans Pankreas
Kontrol	290.4 ^b
P1	95.6 ^a
P2	130.2 ^a
P3	144.2 ^a
P4	179.8 ^a

Keterangan: Pada kolom yang nilainya diikuti huruf superscript berbeda. Angka yang diikuti oleh huruf yang sama menunjukkan tidak berbeda nyata pada uji DMRT taraf 5%.

Berdasarkan hasil uji DNMR, dapat diambil kesimpulan bahwa perlakuan paling efektif untuk meningkatkan jumlah sel pankreas adalah P4 karena mampu meningkatkan jumlah sel β pankreas. Adapun kadar sel pada kontrol (tanpa perlakuan apapun) berada pada range yang tinggi ini menyatakan bahwa rerata yang tinggi karena tidak diberi perlakuan. Bentuk morfologi dari sel pulau Langerhans dapat dilihat pada gambar 3 sebagai berikut:





Gambar 3 Sel-Sel Pulau Langerhans Pankreas Mencit Jantan Hasil Pewarnaan HE (400x). K adalah Pulau langerhans normal. P1 gambaran histologi pankreas yang mengalami nekrosis (N). P2, P3 dan P4 gambaran histologi pankreas yang telah mengalami perbaikan dengan obat oral metformin dan daun kembang bulan (*Tithonia diversifolia* A. Gray).

Pada penampang morfologi pulau Langerhans mencit terlihat berbeda pada berbagai perlakuan pada kontrol terlihat masih dalam bentuk yang normal dan teratur dan sel nya banyak sedangkan pada P1 yang hanya diinduksikan aloksan didapatkan hasil dimana pecahnya membran sel dari pulau Langerhans. Hal ini terjadi karena aloksan yang diinduksikan mendepolarisasi membran sel beta pankreas. Sehingga bentuk dari pulau Langerhans tidak beraturan dan sel tersebar acak. Lalu pada P2, P3 dan P4 sel sudah mengalami regenerasi dan perbaikan akibat dari metformin dan kandungan senyawa flavonoid dan tanin dari air rebusan daun kembang bulan (*Tithonia diversifolia* A. Gray).

4. Kesimpulan dan Saran

4.1 Kesimpulan

1. Pemberian air rebusan daun kembang bulan (*Tithonia diversifolia* A. Gray) dan metformin memiliki efektifitas yang baik dalam menurunkan kadar gula darah mencit jantan (*Mus musculus* L.) yang diinduksikan aloksan.
2. Perbandingan histologi pankreas mencit jantan (*Mus musculus* L.) yang telah diinduksikan air rebusan daun kembang bulan (*Tithonia diversifolia* A. Gray) dan metformin yaitu adanya perbaikan yang terjadi pada masing-masing perlakuan yang telah diinduksikan oral.

4.2 Saran

Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut untuk mengetahui pengaruh air rebusan daun kembang bulan terhadap bentuk histologi sel α dan β dengan menggunakan imunohistokimia

5. Pustaka

- Amanatie dan Sulistyowati E. (2015). Structure Elucidation of the Leaf of *Tithonia diversifolia* (Hemsl) Gray. *Jurnal Sains dan Matematika*. 23(4): 101-106.
- Chaiyasut C, W. Kusirisin, N. Lailerd, P. Lertrakarnoon, M. Suttajit, and S. Srichairatanakool. (2011). Effect of Phenolic Compounds of Fermented Thai

Indigenous Plants on Oxidative Stress in Streptozotocin-Induced Diabetic Rats. *Research Article* 15(2):118-123.

- Dalimartha S. (2005). *Ramuan Tradisional Untuk Pengobatan Diabetes Mellitus*. Bogor: Penebar Swadaya.
- Dean P M dan Matthew E K. (1972). The Bioelectrical Properties of Pancreatic Islet Cells: Effect of Diabetogenic Agents. *Diabetologia*. 8: 173-178.
- Diani Aryana dan Aman Pulungan. (2010). Tata Laksana Metformin Diabetes Mellitus Tipe 2 pada Anak Dibandingkan dengan Obat Anti Diabetes Oral yang Lain. *Sari Pediatri*. 11(6): 395-400.
- IDF. (2017). *IDF Diabetes Atlas Eight Edition*. Dunia: IDF.
- Juliarman Habib. (2018). Pengaruh Pemberian Katekin Gambir (*Uncaria gambir* Roxb.) Terhadap Kadar Gula Darah Mencit (*Mus musculus* L.) Jantan yang Diinduksikan Aloksan. *Skripsi*. Padang: Universitas Negeri Padang.
- Kemendes RI. (2013). *Riset Kesehatan Dasar*. Jakarta: Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan.
- Kumari M. (2012). Tannins: An Antinutrient with Positive Effect to Manage Diabetes. *Research Journal of Recent Science*. 1(12): 70-71.
- Pradiningsih, Anna., Siti Pandanwangi, Aribowo. (2017). Pengaruh Ekstrak Daun Kembang Bulan (*Tithonia diversifolia* A. Gray) Terhadap Kadar Glukosa Darah Tikus Wistar yang Diinduksi Oleh Aloksan. 1(2): 133-144.
- Purba ED. (2003). Analisis Senyawa Kimia dan Uji Hipoglikemik Ekstrak Etanol Daun Kembang Bulan (*Tithonia diversifolia* A. Gray) Terhadap Kelinci. *Skripsi*. Medan: Universitas Sumatera Utara.
- Thongsom M *et al.* (2013). Antioxidant and Hypoglycemic Effects of *Tithonia diversifolia* Aqueous Leaves Extract in Alloxan-Induced Diabetic Mice. *Advanced in Environmental Biology*. 7(9): 211-215.
- Watkins D CS, Lazarow A. (1964). *Effect of alloxan on permeability of pancreatic islet tissue in vitro*. *American Physiological Society*. 207: 436-440.
- Yatman E. (2012). Kulit Buah Mangga Mengandung Xanton yang Berkasiat Tinggi. *Wawasan* 29(324): 2-9.