

**PENGARUH EKSTRAK BIJI JUWET (*EUGENIA JAMBOLANA*)
TERHADAP PENURUNAN KADAR GLUKOSA DARAH PADA MENCIT
BALB/c JANTAN YANG DIINDUKSI STREPTOZOTOCIN**

Inawati

Departemen Patologi Anatomi

Dosen Fakultas Kedokteran Universitas Wijaya Kusuma Surabaya

ABSTRAK

Menurut data di jurnal Diabetes, Care 2004 penderita DM di Indonesia pada tahun 2000 mencapai 8,4 juta orang. Dan peringkat 4 setelah India, Cina dan Amerika Serikat. Populasi akan meningkat lebih dari dua kali pada tahun 2030, mencapai 21,3 juta orang.

Penelitian ini adalah untuk membuktikan efek ekstrak biji juwet di tingkat glukosa darah mencit setelah induksi Streptozotocin (STZ).

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental menggunakan putih jantan BALB / c strain mencit, 10 minggu dengan berat badan dari 25-35 gram. Kelompok 1 adalah tidak menerima STZ dan ekstrak biji juwet dikorbankan di hari ke 3. Kelompok 2 yang diterima STZ tapi tidak ekstrak biji juwet, dikorbankan pada hari ke 3. Kelompok 3 diterima STZ tapi tidak ekstrak biji juwet, dikorbankan dalam 18 hari ke. Grup 4 telah diterima STZ dan menerima ekstrak biji juwet. Grup 5 tidak diterima STZ dan ekstrak biji juwet, dikorbankan in18th hari. Glukosa darah puasa dan 2 jam setelah glukosa oral diberikan diperiksa di hari ke 3 dan dalam 18 hari.

Ada perbedaan yang signifikan antara kelompok yang diterima STZ dan tidak menerima ekstrak biji juwet dan yang menerima STZ tetapi tidak menerima ekstrak biji juwet di hasil Anova dianalisis untuk kadar glukosa darah puasa ($p < 0,05$) dan Anova dianalisis menunjukkan perbedaan yang signifikan ($p < 0,05$) antara kadar glukosa darah 2 jam setelah glukosa diberikan yang menerima STZ tetapi tidak menerima ekstrak biji juwet dan mereka yang menerima STZ dan menerima ekstrak biji juwet.

Kesimpulan dari percobaan ini adalah tingkat glukosa darah puasa dan kadar glukosa darah 2 jam setelah glukosa diberikan s mencit yang menerima STZ dan tidak menerima ekstrak biji juwet kurang dari pada tikus yang menerima STZ dan menerima ekstrak biji juwet.

Kata kunci: diabetes mellitus, ekstrak biji juwet, dan kadar glukosa darah

**EFFECT OF SEED EXTRACT JUWET (*Eugenia JAMBOLANA*)
DECREASE OF BLOOD GLUCOSE CONCENTRATION IN MICE BALB / c
MALE THAT INDUCIBLE STREPTOZOTOCIN**

Inawati

Patologi Anatomi Department

Lecturer Faculty of Medical, Universitas of Wijaya Kusuma Surabaya

ABSTRACT

According to the data in the journal of Diabetes Care 2004, DM patient in Indonesia in 2000 reach 8,4 million people. And ranked 4th after India, Cina and USA. Population will increase more than two times in 2030, reach 21,3 million people.

This study was to prove effect of extract juwet seed in blood glucose level in mice after induction of Streptozotocin (STZ).

This was experimental study using white male BALB/c strain mice, 10 weeks old with bodyweight of 25-35 grams. Group 1 was received no STZ and extract juwet seed sacrificed in 3th day. Group 2 was received STZ but no extract juwet seed, sacrificed in 3th day. Group 3 was received STZ but no extract juwet seed, sacrificed in 18th day. Group 4 was received STZ and received extract juwet seed. Group 5 was received no STZ and extract juwet seed, sacrificed in 18th day. Fasting blood glucose and 2 hours after given oral glucose was examined in 3th day and in 18th day.

There was significant difference between group those received STZ and received no extract juwet seed and those that received STZ but received no extract juwet seed in the result of Anova analyzed for fasting blood glucose level ($p < 0,05$) and Anova analyzed showed significant difference ($p < 0,05$) between blood glucose level 2 hours after given glucose who received STZ but received no extract juwet seed and those who received STZ and received extract juwet seed.

The conclusion of this experiment was the level of fasting blood glucose and level blood glucose 2 hours after given glucose of mice who received STZ and received no extract juwet seed less than in mice who received STZ and received extract juwet seed.

Keywords: diabetes mellitus, extract juwet seed, and blood glucose level

PENDAHULUAN

Diabetes mellitus (DM) adalah suatu gangguan metabolik yang ditandai dengan peningkatan kadar gula darah kronik dan pemakaian glukosa yang kurang efektif. Sekitar 5-10 % penderita adalah *diabetes mellitus* tergantung insulin (*Insulin Dependent Diabetes Mellitus*=IDDM) atau DM tipe 1 yang disebut juga *juvenile onset diabetes*. DM tipe 1 ini disebabkan karena kerusakan sel β pankreas, sehingga pankreas tidak dapat mensintesis insulin. Lebih dari 90 % penderita adalah *diabetes mellitus* tidak tergantung insulin (*Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus*=NIDDM) atau DM tipe 2. Pada diabetes mellitus tipe 2 disebabkan karena resistensi reseptor insulin (Guyton & Hall, 2000: Colman *et al.*, 1999).

Walaupun telah banyak strategi yang digunakan untuk pencegahan dan pengobatan DM, namun hingga saat ini masih belum mendapatkan hasil yang optimal. Disamping mahalnya beberapa jenis obat DM tertentu juga pendistribusian obat yang belum optimal sampai ke seluruh pelosok tanah air. Hal ini memerlukan pengelolaan yang lebih murah dan efektif. Indonesia merupakan negara yang sangat kaya akan sumber alam hayati karena topografi Indonesia dengan iklim tropisnya menunjang beraneka ragam tanaman tumbuh. Ini merupakan potensi yang harus dimanfaatkan dan dilestarikan keberadaannya dengan tujuan untuk kesejahteraan manusia. Pengobatan DM dengan bahan herbal banyak dicari terutama yang efektif, aman dan efek samping rendah. Salah satu tanaman yang telah banyak dipakai di negara India oleh para praktisi *ayurveda* untuk menurunkan kadar gula darah adalah juwet (*Eugenia jambolana*). Di Indonesia, khususnya di Jawa Barat, Jawa Tengah dan Jawa Timur, biji jambang atau juwet secara tradisional juga telah digunakan dalam pengobatan DM. Namun sampai sejauh ini penelitian pengaruh ekstrak biji

juwet dalam menurunkan kadar glukosa darah belum dilakukan. Dengan penelitian yang akan dilakukan ini, akan bisa memberi pilihan pengobatan DM.

Menurut data yang dipublikasikan dalam jurnal *Diabetes Care* 2004, penderita DM di Indonesia pada tahun 2000 mencapai 8,4 juta orang dan menduduki peringkat ke empat setelah India, Cina, dan Amerika Serikat. Jumlah tersebut diperkirakan akan meningkat lebih dari dua kalinya pada tahun 2030, yaitu menjadi 21,3 juta orang (Wild, *et al.*, 2004)

Penelitian kali ini adalah untuk membuktikan pengaruh ekstrak biji juwet dalam menurunkan kadar gula darah, baik kadar gula darah puasa maupun kadar gula darah 2 jam setelah pemberian glukosa..

BAHAN DAN METODE PENELITIAN

Bahan

Bahan untuk menginduksi diabetes mellitus yang digunakan adalah *streptozotocin*. Penelitian ini menggunakan hewan coba mencit BALB/c jantan berumur sekitar 10 minggu, berat badan 25-35 gram. Pengukuran kadar glukosa darah dengan menggunakan alat glucostick dengan pengambilan darah dari ekor mencit.

Metode

Dilakukan randomisasi 50 ekor tikus, yang dibagi menjadi 5 kelompok, yaitu kelompok 1 sampai kelompok 5 masing-masing sebanyak 10 ekor tikus. Mencit pada kelompok 2, 3 dan 4 diinjeksi dengan streptozotocin dosis 100 mg/kg BB secara intraperitoneal untuk merusak sel beta pankreas (Szkudelski, 2001, Mic, dkk, 2007, Xi, dkk, 2007). **Mencit kelompok 1 sampai kelompok 5** : Pada hari ke 3 diperiksa kadar glukosa darah puasa menggunakan alat Glukostick dan darah diambil dari ekor mencit. Setelah itu, mencit kelompok 1 sampai kelompok 5 diberikan glukosa peroral 1,5 mg/kg BB mencit yang dilarutkan dalam 1 ml aquabidest, 2 jam kemudian dilakukan pemeriksaan kadar glukosa 2 jam setelah

pemberian glukosa dengan alat Glukostick dan darah diambil dari ekor mencit. (Cameron Rink, dkk 2006).Berikutnya: **Mencit kelompok 1** : hari ke 3 dikorbankan untuk diperiksa kadar glukosa darah puasa dan 2 jam setelah pemberian glukosa. **Mencit kelompok 2** : hari ke 3 dikorbankan untuk diperiksa kadar glukosa darah puasa dan 2 jam setelah pemberian glukosa. **Mencit kelompok 3** : kelompok kontrol negatif , diberi perlakuan sonde peroral larutan CMC Na⁺ 0,5 % sebanyak 1 ml/mencit /hari selama 15 hari. Setelah 15 hari dikorbankan untuk diperiksa kadar glukosa darah puasa dan 2 jam setelah pemberian glukosa.. **Mencit kelompok 4** : kelompok perlakuan, diberikan sonde peroral ekstrak biji juwet 1400mg/kg BB yang disuspensikan dalam CMC Na⁺ 0,5 % sebanyak 1 ml/mencit /hari selama 15 hari. Setelah itu dikorbankan untuk diperiksa kadar glukosa darah puasa dan 2 jam setelah pemberian glukosa . **Mencit kelompok 5** : dibiarkan hidup 15 hari, setelah itu dikorbankan untuk diperiksa kadar glukosa darah puasa dan 2 jam setelah pemberian glukosa.

CARA ANALISIS DATA

Tehnik analisis data yang dipakai menggunakan Anova satu arah (dengan asumsi data homogen dan distribusi normal), dengan tingkat kesalahan sebesar 5 %. Jika terdapat perbedaan yang bermakna, maka untuk mengetahui beda antar perlakuan dipergunakan uji LSD (Least Significant Difference) atau Uji Beda Nyata Terkecil. Jikadata tidak homogen menggunakan Brown Forsythe dan dilanjutkan dengan Games-Howell (Steel dan Torrie, 1984).

HASIL DAN ANALISIS PENELITIAN

Hasil Pemeriksaan Glukosa

Pemeriksaan glukosa darah pada hari ke 3 setelah pemberian STZ dilakukan dengan memakai glukostick pada darah mencit yang diambil dari ekor. Hasil pemeriksaan glukosa darah baik puasa maupun 2 jam setelah pemberian glukosa (dosis 1,5 mg/g BB mencit) yang dilarutkan dalam aquabidest pada setiap kelompok seperti pada tabel di bawah ini: (Cameron Rink, dkk 2006)

Tabel 1 : Kadar glukosa darah puasa mencit hari ke 3

Klp perlakuan	n	GDP awal (mg/dl)				p
		RERATA (Mean)	SD	Min	Maks	
K1	5	99,2	2,775	95	102	0,000 (p<0,05)
K2	6	339,67	27,616	315	390	
K3	6	354,67	33,206	319	395	
K4	6	381,17	38,706	318	427	
K5	5	114	6,557	105	121	

p signifikan <0,05

Tabel 1 menunjukkan bahwa kelompok 1 dan 5 adalah kelompok mencit dengan GDP normal dan kelompok 2,3, dan 4 adalah kelompok mencit dengan GDP lebih dari normal (hiperglikemia=DM).

Pada uji distribusi normalitas data (Kolmogorov-Smirnov Test) hasilnya : **normal distribusi**. Pada uji homogenitas variansi didapatkan hasil **p= 0,003** (p<0,05)

yang artinya data **tidak homogen**.

Selanjutnya karena data tidak homogen maka uji statistik menggunakan Brown-Forsythe, didapatkan hasil **p= 0,000** (p<0,05) yang artinya didapatkan **perbedaan** yang signifikan. Selanjutnya untuk menguji perbedaan rerata kadar glukosa darah puasa awal antar kelompok dilakukan uji Games Howell dan hasilnya seperti tabel 2

Tabel 2 : Beda antar kelompok kadar glukosa puasa mencit hari ke 3

	K1	K2	K3	K4	K5
K1	x				
K2	0,000	x			
K3	0,000	0,908	x		
K4	0,000	0,283	0,712	x	
K5	0,024	0,000	0,000	0,000	x

p signifikan <0,05

Dari tabel .2 didapatkan bahwa :
 Yang **ada perbedaan** kadar gula darah puasa awal adalah: antara **K1 dan K2; K1 dan K3; K1 dan K4 ; K1 dan K5 ; K2 dan K5 ; K3 dan K5 ; K4 dan K5** . Yang **tidak ada perbedaan** kadar gula darah puasa awal

adalah: antara **K2 dan K3 ; K2 dan K4; K3 dan K4**.

Tabel 3: GDP awal antar 2 kelompok (kel.non DM dan kel.DM)

Independent Samples Test
 T –test

Kel DM-non DM	n	mean	Std.dev	P
GDP awal kel.non DM	10	106,60	9,131	0,000
GDP awal kel.DM	18	358,50	36,069	

Dengan uji Independent samples T-test didapatkan p 0,000 (p<0,05), artinya ada beda signifikan antar kedua kelompok tersebut. Sehingga kelompok mencit ini telah

memenuhi syarat untuk dilakukan percobaan selanjutnya guna memeriksa pengaruh ekstrak biji juwet.

Tabel 4 : Kadar glukosa darah 2 jam setelah pemberian glukosa mencit hari ke 3 (GD2JPP awal)

Klp perlakuan	n	GD 2JPP awal (mg/dl)				p
		Rerata(Mean)	SD	Min	Maks	
K1	5	106,4	5,983	99	113	0,000 (p<0,05)
K2	6	354	39,517	312	412	
K3	6	390,83	40,975	341	443	
K4	6	398,17	32,646	352	437	
K5	5	116,6	7,436	109	126	

p signifikan <0,05

Dari tabel 4 ini didapat kan bahwa kelompok 1 dan 5 kadar GD 2 jam setelah pemberian glukosa adalah normal dan pada kelompok 2,3 dan 4 kadar GD 2 jam setelah pemberian glukosa adalah hiperglikemia (DM).

Dilakukan uji normalitas distribusi (Kolmogorov-Smirnov Test) dan hasilnya data **berdistribusi normal**. Dilakukan uji

homogenitas variansi kadar GD 2 jam setelah pemberian glukosa awal dan nilai **p: 0,008(p<0,05)** , artinya **tidak homogen**. Uji statistik Brown-Forsythe menunjukkan nilai **p: 0,000 (p<0,05)**, artinya **ada perbedaan** rerata kadar glukosa 2 jam setelah pemberian glukosa .Selanjutnya uji Games Howell menunjukkan hasil sbb:

Tabel 5 : Tabel Beda Antar Kelompok GD 2 jam setelah pemberian glukosa awal

	K1	K2	K3	K4	K5
K1	x				
K2	0,000	x			
K3	0,000	0,537	x		
K4	0,000	0,289	0,996	x	
K5	0,215	0,000	0,000	0,000	x

* Keterangan p signifikan <0,05

Dari tabel 5 terlihat didapatkan **ada perbedaan** kadar gula darah 2 jam setelah pemberian glukosa awal : antara **K1 dan K2 ; K1 dan K3 ; K1 dan K4; K2 dan K5 ; K3 dan K5 K4 dan K5**. Didapatkan **tidak**

ada perbedaan kadar gula darah 2 jam setelah pemberian glukosa awal : antara **K1 dan K5; K2 dan K4; K2 dan K3 ; K2 dan K4** .

Tabel. 6 : Kadar glukosa darah puasa mencit hari ke 15 setelah STZ dan ekstrak biji juwet (GDP akhir)

Klp perlakuan	n	GDP akhir (mg/dl)				p
		Rerata(Mean)	SD	Min	Maks	
K3	6	344,67	24,606	317	374	0.000 (p<0,05)
K4	6	106,67	9,438	96	121	
K5	5	108,2	11,584	96	124	

p signifikan <0,05

Uji normalitas distribusi (Kolmogorov-Smirnov Test), hasil **data berdistribusi normal. Uji homogenitas** variansi nilai **p: 0,021 (p<0,05)** artinya **data tidak homogen.**

Uji statistik Brown-Forsythe nilai **p:0,000 (p<0,05)m** artinya **ada perbedaan** yang signifikan. Selanjutnya uji Games-Howell untuk beda antar kelompok.

Tabel 7 : Tabel Beda Antar Kelompok GDP akhir

	K3	K4	K5
K3	x		
K4	0,000	x	
K5	0,000	0,970	

*Keterangan p signifikan <0,05

Dari tabel 7 didapatkan bahwa:

Ada perbedaan kadar gula darah puasa akhir antara **K3 dan K4** dan **K3 dan K5** . **Tidak ada perbedaan** kadar gula puasa akhir antara

K4 dan K5 .

Tabel 8 : Kadar glukosa darah 2 jam setelah pemberian glukosa mencit hari ke 15

(GD2JPP Akhir) menggunakan uji Brown-Forsythe

Klp perlakuan	n	GD 2JPP akhir(mg/dl)				p
		Rerata(Mean)	SD	Min	Maks	
K3	6	373,5	29,724	327	404	0,000 (p<0,05)
K4	6	111,67	7,09	105	125	
K5	5	116,2	12,872	101	135	

Uji normalitas distribusi (Kolmogorov-Smirnov) didapatkan hasil **data berdistribusi normal.** Uji homogenitas variansi didapatkan nilai **p:0,005(p<0,05)** artinya **tidak homogen.** Uji Brown-Forsythe

didapatkan nilai **p: 0,000(p<0,05)** artinya **ada perbedaan** rerata GD2JPP akhir. Uji Games-Howell untuk beda antar kelompok didapatkan hasil sbb:

Tabel 9 : Tabel Beda Antar Kelompok GD 2 jam setelah pemberian glukosa akhir

	K3	K4	K5
K3	x		
K4	0,000	x	
K5	0,000	0,770	x

*Keterangan p signifikan <0,05

Dari tabel 9 didapatkan bahwa :

Ada perbedaan kadar gula 2 jam setelah pemberian glukosa akhir : antara **K3 dan K4** dan **K3 dan K5** . **Tidak ada perbedaan** kadar gula 2 jam setelah pemberian glukosa

akhir: antara **K4 dan K5** .

PEMBAHASAN

Diabetes mellitus adalah suatu gangguan metabolik yang ditandai dengan peningkatan

kadar gula darah kronik dan pemakaian glukosa yang kurang efektif. Sekitar 5-10 % penderita adalah *diabetes mellitus* tergantung insulin (*Insulin Dependent Diabetes Mellitus*=IDDM) atau DM tipe 1 yang disebut juga *juvenile onset diabetes*. DM tipe 1 ini disebabkan karena kerusakan sel β pankreas, sehingga pankreas tidak dapat mensintesis insulin. Lebih dari 90 % penderita adalah *diabetes mellitus* tidak tergantung insulin (*Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus*=NIDDM) atau DM tipe 2. Pada diabetes mellitus tipe 2 disebabkan karena resistensi reseptor insulin (Guyton & Hall, 2000: Colman *et al.*, 1999).

Menurut data yang dipublikasikan dalam jurnal Diabetes Care 2004, penderita DM di Indonesia pada tahun 2000 mencapai 8,4 juta orang dan menduduki peringkat ke empat setelah India, Cina, dan Amerika Serikat. Jumlah tersebut diperkirakan akan meningkat lebih dari dua kalinya pada tahun 2030, yaitu menjadi 21,3 juta orang (Wild, *et al.*, 2004)

Dalam masyarakat, pengobatan DM dengan juwet ada yang turun kadar gula darahnya. Efek ekstrak biji juwet untuk menurunkan kadar gula darah telah menunjukkan keberhasilan yang signifikan (Joeliantina, 2007). Untuk membuktikan pengaruh biji juwet sebagai antidiabetik, maka dilakukan penelitian dengan menggunakan hewan coba yaitu mencit BALB/c jantan yang mengalami DM. Adapun cara untuk membuat mencit mengalami DM adalah dengan pemberian streptozotocin 100 mg/kg BB melalui injeksi intraperitoneal (Ani, dkk, 2007; Xi, dkk, 2007). Selanjutnya pada mencit diberikan ekstrak biji juwet dengan dosis 1400 mg/kg BB (Joeliantina, 2007). Streptozotocin yang diinjeksikan ke dalam tubuh mencit secara intraperitoneal dengan dosis 100 mg/kg BB akan menyebabkan toksisitas pada tubuh mencit, khususnya terhadap sel beta pankreas. Kerusakan sel beta yang terjadi akan menimbulkan kondisi hiperglikemia di dalam tubuh mencit. Hiperglikemia yang terjadi ditunjukkan dengan peningkatan kadar gula darah puasa mencit mencapai sama dengan atau lebih 300 mg/dl.

Pada percobaan ini kadar gula darah puasa awal ditunjukkan pada tabel 1. Didapatkan bahwa kelompok 1 dan 2 yang tidak diberikan injeksi streptozotocin kadar gula darah puasa mencit normal. Dan pada

kelompok 2, 3, dan 4 yang diberikan injeksi streptozotocin kadar gula darah puasa mencit tinggi (>300 mg/dl). Tabel 1 menunjukkan bahwa kelompok 1 dan 5 adalah kelompok mencit dengan GDP normal dan kelompok 2,3, dan 4 adalah kelompok mencit dengan GDP lebih dari normal (hiperglikemia=DM). Pada uji distribusi normalitas data (Kolmogorov-Smirnov Test) hasilnya : **normal distribusi**. Pada uji homogenitas variansi didapatkan hasil **$p=0,003$ ($p<0,05$)** yang artinya **data tidak homogen**. Selanjutnya karena data tidak homogen maka uji statistik menggunakan Brown-Forsythe, didapatkan hasil **$p=0,000$ ($p<0,05$)** yang artinya **ada perbedaan** yang signifikan.

Dari tabel 2 didapatkan bahwa: Antara **K1 dan K2** didapat nilai **$p: 0,000$ ($p<0,05$)**, artinya **ada perbedaan** kadar glukosa darah pada kelompok K1 yang adalah kelompok normal dimana kadar glukosa darah puasa awal adalah normal, sedang K2 adalah kelompok DM yang dikorbankan awal dimana kadar glukosa darah puasa awal tinggi. Antara **K1 dan K3** didapatkan nilai **$p: 0,000$ ($p<0,05$)** artinya **ada perbedaan** kadar glukosa darah puasa awal K1 (kelompok normal) dan K3 (kelompok DM yang diberikan placebo/CMC). Pada K1 GDP normal dan pada K3 GDP tinggi. Antara **K1 dan K4** didapatkan nilai **$p: 0,000$ ($p<0,05$)** artinya **ada perbedaan** kadar glukosa darah puasa awal K1 (kelompok normal) dan K4 (kelompok DM yang diberikan ekstrak biji juwet). Pada K1 GDP normal dan pada K4 GDP tinggi. Antara **K1 dan K5** didapatkan nilai **$p: 0,024$ ($p<0,05$)** artinya **ada perbedaan** kadar GDP awal K1 (kelompok normal yang dikorbankan pada awal) dan K5 (kelompok normal yang dikorbankan pada akhir). Ini seharusnya tidak boleh berbeda, tetapi kalau kita melihat kadar glukosa darah pada kedua kelompok sebenarnya masih dalam batas normal (K1 min 95 maks 102, K5 min 95, maks 121). Terjadi perbedaan kadar glukosa puasa awal kemungkinan karena lama waktu puasa yang berbeda, di mana justru dengan lebih lama dalam hal ini K5 kemungkinan tubuh mencit akan berespon dengan terjadi proses glikogenolisis dari cadangan glikogen dalam tubuh mencit. Antara **K2 dan K3** didapatkan nilai **$p: 0,908$ ($p>0,05$)** artinya **tidak ada perbedaan** yang signifikan kadar glukosa darah puasa awal kelompok K2 dan K3. Keduanya sama-sama

kelompok DM yang diinjeksi STZ sehingga kadar GDP awal tinggi. Antara **K2 dan K4** didapatkan nilai **p 0,283, (p>0,05)** artinya tidak ada perbedaan yang signifikan kadar GDP awal kelompok K2 dan K4. Keduanya sama-sama kelompok DM. Yang diinjeksi STZ sehingga GDP awal tinggi. Antara **K2 dan K5** didapatkan nilai **p: 0,000 (p<0,05)** artinya **ada perbedaan** kadar GDP awal kelompok K2 (kelompok DM) dan K5 (kelompok Normal). Pada K2 yang diinjeksi STZ GDP awal tinggi dan pada K5 GDP awal normal. Antara **K3 dan K4** didapatkan nilai **p: 0,712 (p>0,05)** artinya **tidak ada perbedaan** yang signifikan kadar glukosa darah puasa awal K3 dan K4. Keduanya sama-sama kelompok DM yang mendapat injeksi STZ sehingga GDP awal keduanya tinggi.

Antara **K3 dan K5** didapatkan nilai **p: 0,000 (p<0,05)** artinya **ada perbedaan** kadar glukosa darah puasa awal antara K3(kelompok DM) dan K5(kelompok normal). Antara **K4 dan K5** didapatkan nilai **p: 0,000 (p<0,05)** artinya **ada perbedaan** kadar glukosa darah puasa awal K4 (kelompok DM) dan K5 (kelompok normal). Pada K4 GDP awal tinggi dan pada K5 GDP awal normal.

Untuk menunjukkan bahwa model hewan coba telah memenuhi syarat sebagai kelompok DM dan non DM dilakukan uji T independent dan hasilnya seperti tabel 3 . Dari tabel 3 didapat bahwa kelompok non DM dan DM nilai p 0,000 (p<0,05) yang artinya ada perbedaan yang bermakna antara kedua kelompok. Ini menunjukkan bahwa model hewan coba telah memenuhi persyaratan untuk dilanjutkan dengan percobaan melihat pengaruh ekstrak biji juwet. Selanjutnya hasil pengukuran kadar glukosa 2 jam setelah pemberian glukosa pada mencit didapatkan hasil yang ditampilkan pada tabel 4 . Dari tabel 4 kelompok 1 dan 5 kadar GD 2 jam setelah pemberian glukosa adalah normal dan pada kelompok 2,3 dan 4 kadar GD 2 jam setelah pemberian glukosa adalah hiperglikemia (DM). Berarti kelompok 2,3, dan 4 mengalami kerusakan pankreas sehingga hewan tersebut mengalami DM.

Dilakukan uji normalitas distribusi (Kolmogorov-mirnov Test) dan hasilnya **data berdistribusi normal**. Dilakukan uji homogenitas variansi kadar GD 2 jam setelah

pemberian glukosa awal dan nilai **p: 0,008 (p<0,05)** artinya **tidak homogen** . Uji statistik Brown Forsythe menunjukkan nilai **p: 0,000 (p<0,05)** artinya **ada perbedaan** rerata kadar glukosa 2 jam setelah pemberian glukosa. Selanjutnya uji Games Howell menunjukkan hasil seperti pada tabel 5. Dari tabel 5 didapatkan bahwa: Antara **K1 dan K2** nilai **p: 0,000 (p<0,05)** artinya **ada perbedaan** yang signifikan kadar GD2jam setelah pemberian glukosa awal antara K1 (kelompok normal) rendah dan K2 (kelompok DM) tinggi. Antara **K1 dan K3** nilai **p:0,000 (p<0,05)** artinya **ada perbedaan** yang signifikan kadar GD2JPP awal antara K1 (kelompok normal, kadar GD 2 jam setelah pemberian glukosa normal) dan K3(kelompok DM, kadar GD 2 jam setelah pemberian glukosa tinggi). Antara **K1 dan K4** nilai **p: 0,000(p<0,05)** artinya **ada perbedaan** yang signifikan kadar GD2jam setelah pemberian glukosa awal antara K1 (kelompok normal, kadar GD 2 jam setelah pemberian glukosa normal) dan K4 (kelompok DM, kadar GD 2 jam setelah pemberian glukosa tinggi). Antara **K1 dan K5** nilai **p : 0,215 (p>0,05)** artinya **tidak ada perbedaan** kadar GD 2 jam setelah pemberian glukosa awal K1 dan K5. Keduanya sama-sama kelompok normal. Antara **K2 dan K3** nilai **p: 0,537 (p>0,05)** artinya **tidak ada perbedaan** kadar GD2 jam setelah pemberian glukosa awal, keduanya sama-sama kelompok DM. Yang mendapat injeksi STZ . Antara **K2 dan K4** nilai **p:0,289 (p>0,05)**, artinya **tidak ada perbedaan** kadar GD2 jam setelah pemberian glukosa awal , keduanya sama-sama kelompok DM yang mendapat injeksi STZ. Antara **K2 dan K5** nilai **p 0,000 (p<0,05)** artinya **ada perbedaan** signifikan kadar GD 2 jam setelah pemberian glukosa awal antara K2 (kelompok DM) dan K5 (kelompok normal). Antara **K3 dan K4** nilai **p: 0,996, (p>0,05)** artinya **tidak ada perbedaan**, keduanya sama-sama kelompok DM . Antara **K3 dan K5** nilai **p: 0,000 (p<0,05)**, artinya **ada perbedaan** signifikan kadar GD 2 jam setelah pemberian glukosa awal K3 (kelompok DM) dan K5 (kelompok normal) Antara **K4 dan K5** nilai **p: 0,000, (p<0,05)** artinya **ada perbedaan** signifikan kadar GD2 jam setelah pemberian glukosa awal K4 (kelompok DM) dan K5 (kelompok normal).

Dari hasil data kadar glukosa baik puasa maupun 2 jam setelah pemberian glukosa awal didapatkan bahwa injeksi STZ dapat merusak sel beta pankreas yang akan menyebabkan produksi insulin menurun dan akhirnya menimbulkan hiperglikemia. Ini terbukti bahwa K2, K3 dan K4 yang mendapat injeksi STZ kadar GDP awal dan GD 2 jam setelah pemberian glukosa awal tinggi.

Pada hari ke 3 mencit kelompok 1 dan kelompok 2 dikorbankan untuk diambil organ pankreas dan otot. Sedang mencit kelompok 3 diberi larutan CMC oral perorale selama 15 hari (sebagai placebo), mencit kelompok 4 diberi larutan ekstrak biji juwet yang dilarutkan dalam CMC selama 15 hari, sedang kelompok 5 dibiarkan hidup selama 15 hari

Pemeriksaan kadar glukosa puasa hari ke 18 dilakukan pada ketiga kelompok (kelompok 3,4,5) dan pemeriksaan kadar glukosa 2 jam setelah pemberian glukosa. untuk melihat efek ekstrak biji juwet terhadap kadar glukosa darah puasa dan glukosa 2 jam setelah pemberian glukosa. Hasilnya dapat dilihat pada tabel 7 untuk kadar glukosa puasa akhir.

Dari tabel 7 didapatkan kadar rerata GDP akhir K3 setelah pemberian placebo (CMC) adalah $344,67 \pm 24,606$ mg/dl dan minimum 317 mg/dl, maksimum 374 mg/dl, tetap hiperglikemia (DM). Ini membuktikan bahwa pada mencit yang telah diinjeksi STZ sehingga mengalami hiperglikemia placebo tidak memiliki efek menurunkan kadar GDP. K4 setelah pemberian ekstrak biji juwet rerata GDP akhir adalah $106,67 \pm 9,438$ mg/dl, minimum 96 mg/dl dan maksimum 121 mg/dl, yang artinya GDP akhir mengalami penurunan. Ini membuktikan bahwa pada **mencit yang telah diinjeksi STZ sehingga mengalami hiperglikemia ekstrak biji juwet memiliki efek menurunkan kadar GDP mencit.** K5 kelompok normal yang dibiarkan hidup rerata GDP akhir adalah $108,2 \pm 11,584$ mg/dl, minimum 96 mg/dl dan maksimum 124 mg/dl, artinya GDP akhir tetap normal.

Uji normalitas distribusi, hasil **data berdistribusi normal.** Uji homogenitas variansi nilai **p 0,021 (p<0,05)** artinya **data tidak homogen.** Uji statistik Brown-Forsythe nilai **p:0,000 (p<0,05)** artinya **ada perbedaan** yang signifikan. Selanjutnya

uji Games-Howell untuk beda antar kelompok Didapatkan bahwa: Antara **K3 dan K4** nilai **p 0,000 (p<0,05)** artinya **ada perbedaan** yang signifikan antara GDP akhir kelompok K3 (DM yang diberi placebo) dan K4 (DM yang diberi ekstrak biji juwet). Pada K3 GDP akhir tetap tinggi, sedang GDP akhir K4 turun. Ini menunjukkan bahwa **pemberian ekstrak biji juwet dapat menurunkan kadar glukosa darah puasa pada mencit DM yang diinduksi streptozotocin.** Antara **K3 dan K5** nilai **p 0,000 (p<0,05)** artinya **ada perbedaan** antara GDP akhir K3 (DM yang diberi placebo) dimana kadarnya tetap tinggi dan K5 (normal) kadarnya tetap normal. Antara **K4 dan K5** nilai **p 0,970 (p>0,05)** artinya **tidak ada perbedaan** antara GDP akhir K4 dan K5, keduanya sama-sama normal. Pada K4 yang semula kadar GDP awal tinggi setelah pemberian ekstrak biji juwet kadar GDP akhir menjadi turun/normal. Pada K5 GDP awal normal dan GDP akhir tetap normal.

Untuk kadar glukosa darah 2 jam setelah pemberian glukosa hasilnya dapat dilihat pada tabel 8. Dari tabel 8 didapatkan kadar rerata GD 2 jam setelah pemberian glukosa akhir K3 adalah $373,5 \pm 29,724$ mg/dl, minimum 327 mg/dl dan maksimum 404 mg/dl, tetap hiperglikemia (DM). Ini membuktikan bahwa pada mencit yang telah diinjeksi STZ sehingga mengalami hiperglikemia placebo (CMC) tidak memiliki efek menurunkan kadar glukosa darah 2 jam setelah pemberian glukosa .

Kadar rerata glukosa darah 2 jam setelah pemberian glukosa akhir K4 adalah $111,67 \pm 7,09$ mg/dl, minimum 105 mg/dl dan maksimum 125 mg/dl, yang artinya GDP akhir mengalami penurunan. Ini membuktikan bahwa pada **mencit yang telah diinjeksi STZ sehingga mengalami hiperglikemia ekstrak biji juwet memiliki efek menurunkan kadar glukosa darah 2 jam setelah pemberian glukosa.**

Kadar rerata kadar glukosa darah 2 jam setelah pemberian glukosa akhir K5 adalah $116,2 \pm 12,872$ mg/dl, minimum 101 mg/dl dan maksimum 135 mg/dl, artinya glukosa darah 2 jam setelah pemberian glukosa awal normal dan glukosa darah 2 jam setelah pemberian glukosa akhir tetap normal.

Uji normalitas distribusi (Kolmogorov-Smirnov Test) didapatkan hasil **data berdistribusi normal.** Uji homogenitas

variansin didapatkan nilai **p:0,005 (p<0,05)** artinya **tidak homogen**. Uji Brown-Forsythe didapatkan nilai **p: 0,000 (p<0,05)** artinya **ada perbedaan** rerata GD2 jam setelah pemberian glukosa akhir.

Dari tabel 10 didapatkan bahwa: Antara **K3 dan K4** GD 2 jam setelah pemberian glukosa nilai **p 0,000 (p<0,05)** artinya **ada perbedaan** antara GD2JPP K3 (kelompok DM yang diberi placebo) dimana GD2 jam setelah pemberian glukosa tinggi, dan GD2 jam setelah pemberian glukosa K4 (kelompok DM yang diberi ekstrak biji juwet) dimana GD2 jam setelah pemberian glukosa turun. Ini membuktikan bahwa pada mencit hiperglikemia setelah diinjeksi STZ pemberian placebo(CMC) tidak menurunkan kadar GD 2 jam setelah pemberian glukosa sedangkan **pada mencit hiperglikemia setelah diinjeksi STZ pemberian ekstrak biji juwet terbukti menurunkan kadar GD 2 jam setelah pemberian glukosa mencit**. Antara **K3 dan K5** nilai **p 0,000 (p<0,05)** artinya **ada perbedaan** GD2 jam setelah pemberian glukosa K3 (kelompok DM+placebo) di mana GD2 jam setelah pemberian glukosa tetap tinggi dan K5 (kelompok normal) dimana GD2 jam setelah pemberian glukosa tetap normal/rendah. Antara **K4 dan K5** nilai **p : 0,770 (p>0,05)** artinya **tidak ada perbedaan** GD2 jam setelah pemberian glukosa pada 2 kelompok tersebut sama-sama rendah/normal. K4 (kelompok DM+juwet) awalnya gula darah tinggi tetapi setelah pemberian ekstrak biji juwet GD2 jam setelah pemberian glukosa akhir menjadi turun. K5 (kelompok normal) awalnya GD2 jam setelah pemberian glukosa normal dan akhirnya GD2 jam setelah pemberian glukosa tetap normal.

Dari data kadar glukosa puasa maupun 2 jam setelah pemberian glukosa akhir didapatkan bahwa : **pemberian ekstrak biji juwet dapat menurunkan kadar glukosa darah puasa maupun 2 jam setelah pemberian glukosa** . Ini dibuktikan dengan pada K4 yang kadar glukosa puasa dan 2 jam setelah pemberian glukosa awal tinggi setelah diberi ekstrak biji juwet kadar glukosa puasa dan 2 jam setelah pemberian glukosa akhir menjadi turun.

Hal ini disebabkan karena kandungan flavonoid dalam hal ini quersetin. Bhavna Sharma *et.al* (2007) melaporkan efek hipoglikemik dan hipolipidemic dari ekstrak

biji juwet yang mengandung flavonoid yang diamati pada tikus DM yang diinduksi dengan streptozotocin. Flavonoid juga menstimulasi 16 % peningkatan pengeluaran insulin dari sel beta pancreas. Aksi tersebut melalui pengaturan *peroxisome proliferators activated receptors (PPAR α dan PPAR γ)*

Aksi dari flavonoid yang bermanfaat pada DM adalah melalui kemampuannya untuk menghindari absorpsi glukosa atau memperbaiki toleransi glukosa. Lebih lanjut flavonoid menstimulasi pengambilan glukosa pada jaringan perifer, mengatur aktivitas dan ekspresi enzim yang terlibat dalam jalur metabolisme karbohidrat dan bertindak menyerupai insulin, dengan mempengaruhi mekanisme signaling insulin. (Cazarolli, Luisa H, 2008)

Profil farmakodinamik dari quersetin telah dipelajari oleh Okamoto (2005). Quersetin memiliki kemampuan untuk memberikan perlindungan terhadap kerusakan sel yang diakibatkan oleh stress oxidative (seperti peroksidasi lipid dari membrane dan degradasi membrane) yang berhubungan dengan radikal bebas . (Mira et al.2002) Quersetin pada dosis rendah didapatkan lebih efektif. Hasil ini menunjukkan bahwa quersetin memperbaiki DM yang diinduksi streptozotocin dalam stress oksidatif.(Mahesh, T *et al*, 2004) . Selain itu karena ekstrak biji juwet mengandung chromium, dan tannin. Kemungkinan mekanisme aksi dari Chromium:

Mekanisme aksi yang mungkin dari chromium dalam mengontrol glukosa darah berhubungan dengan perbaikan reseptor dan aksi post reseptor. (1) Suplementasi chromium menyebabkan peningkatan ikatan insulin dengan sel sehingga meningkatkan jumlah reseptor insulin (Braithwaite *et.al*. 1998).(2) Meningkatkan penggunaan glukosa dan sensitivitas sel beta telah dibuktikan. Chromium mengaktifkan IRTK (*Insulin Reseptor Tyrosine Kinase*) (Davis *et.al*. 1997).(3) Chromium menghambat protein tyrosine phosphatase-1 (PTP-1), suatu homolog dari Tyrosine Phosphatase (PTP-1B) yang menginaktivasi reseptor insulin.

Peningkatan afinitas pada reseptor insulin, peningkatan jumlah reseptor insulin , dan aktivasi IRTK, dan penghambatan dari IR

Tyrosine Phosphatase, semuanya akan menyebabkan peningkatan sensitivitas reseptor insulin.

Kandungan tanin yang terdapat dalam biji juwet berperan: (1). memiliki aksi meningkatkan fosforilasi tyrosine dari subunit β reseptor insulin dan menghambat tyrosine phosphatase.(2) . menstimulasi aktivitas transport glukosa. Sehingga pemberian biji juwet pada mencit DM akan dapat meningkatkan aktivitas reseptor insulin. Pada akhirnya dengan peningkatan jumlah sel beta pankreas dan jumlah reseptor insulin akan dapat menurunkan kadar glukosa dalam darah.

PENUTUP

Dari hasil penelitian ini dapat disimpulkan bahwa (1)pemberian ekstrak biji juwet dapat menurunkan kadar glukosa darah puasa dan (2) dapat menurunkan kadar glukosa 2 jam setelah pemberian glukosa.

DAFTAR PUSTAKA

Anderson RA, 1998. Chromium, glucose intolerance and diabetes. *J Am Coll Nutr* 17, 548.

Anonim, 1997. Streptozocin Mixed Anomer. Sigma-Aldrich Product Information.

Anonim, 2006. Diabetes Fact Sheet No312. World Health Organization.<http://www.who.int>.17 Jun 2008.

Bhavna Sharma, Chandrajeet Balomajumbderb and Partha Roy, 2007. Hypoglycemic and Hypolipidemic Effect of Flavonoid Rich Extract from Eugenia Jambolana seed on Streptozotocin induced Diabetic Rats. *Pharmacognosi Magazine*. Vol 2. 96-105.

Binggeli Pierre, 2006. *Syzygium cumini* (tree), *Invasive Species Specialist Group*.

Bowen, R, 2004. Insulin Mechanism of Action. <http://arble.evms.colostate.edu/books/pathophys/endocrine/pancreas/insulin.html>.6 Jun 2008.

Cartailler, Jean-Philippe., 2006. Insulin and Receptors. <http://www.βcell.org/content/articles/print.php/aid=1.11>Jun 2006

Cheng N, Xixing Z, Shi H et al, 1999. Follow up survey of people in China with type 2 diabetes mellitus consuming supplement chromium.*J Trace Elem Exptl Med*.12,55.

Colman, Thomas, Zimmet, Welborn, Garcis-Webb, Moore, 1999. New classification and criteria for diagnosis of diabetes mellitus. *The Medical Journal of Australia*.

Dalimartha, S, 2003, Atlas Tumbuhan Obat Indonesia jilid 3: Jamblang, 19-23.

Davis CM, Vincent JB, 1997. Chromium oligopeptide activates insulin receptor kinase activity. *Biochemistry* 36, 4382.

Federer, WT, 1955. *Experimental Design, theory and application*.2th edition, New York Macmillan.

Fox, J.G.,B.J.Cohen and F .M.Loew.1984. *Laboratory Animal Medicine*. cademic Press.San Diego.

Ganong W.F, MD., 2000, *Review of Medical Physiology*, 10th edition, Appleson and Lange, San Fransisco.p.318-332.

Goldfine A.B., 2001, *Hospital Practice:Type 2 Diabetes: New Drugs, New Perspective*, The Mc Graw-Hill Companies, Boston, 1-6.

Guyton AC., Hall JE., 2000, *Textbook of Medical Physiology*; 10th edition, W.B. Saunders Company, Philadelphia, p.884-886.

Hattori K, Sukenobu N., Sasaki T., Takasuga S., Hayashi T., Kasai R., Yamasaki K., and Hazeki O., 2003. Activation of Insulin Receptors by Lagerstoemin. *J. Pharmacol. Sci.* 93: 69-73.

Hendromartono, 2002, The Role of PPAR Activator on Insulin Resistance, Surabaya Diabetes Up date XI. Surabaya, 1-4.

Indrayan AK, Sudeep Sharma, Deepak Durgapal, Neeraj Kumar and Kumar Manoj, 2005. Determination of nutritive value and analysis of mineral elements for some medicinally valued from Uttaranchal. *Current Science*, Vol.89, No.7.

IPTEKnet, 2005.Teknologi budidaya tanaman pangan BPPT dan Ristek.

Joeliantina A., 2007. Pengaruh ekstrak biji jambang (Eugenia Jambolana) terhadap penurunan kadar glukosa plasma, kolesterol total, trigliserida, kolesterol LDL, kolesterol HDL pada tikus putih jantan yang diinduksi streptozotocin. Tesis. Universitas Airlangga Surabaya.

Klein G., Kim J, Himmeidirk K, Kim, Cao Y, and Chen X, 2007. Antidiabetes and Antobesity Activity of Lagerstroemia speciosa. *Evid Based Comlement Alternat Med*. Vol.4: 401-401.

Kusumawati, 2004. Bersahabat dengan Hewan Coba. Gajah Mada University Press, Yogyakarta.

- Loeb, W.F. And F.W. quimby. 1989. The Clinical Chemistry of Laboratory Animals. Pergamon Press Inc. London.
- Mahesh T, et al, 2004. Quercetine allievates oxidative stress in stretozocin-induced diabetic rats. *Jurnal Phytotherapy Research*, volume 18, Number 2, pp123-127.
- McEvoy, G.K.(Ed).,2002, AHFS Drug Information.USA: American society of Health System.
- Mic A, Mic F.A , Mic C. A. 2007. Indomethasin Inhibits Tymic Involution in Mice with STZ-induced Diabetes. *Proc.Natt.Acad.Sci USA* 74: 2485-2489.
- Morton J., and F.L. Miami, 1987.Jambolan., In:Fruits of warm climates, pp.375-378.
- Mitruka, B.M. and H.M.Rawnsley, 1981. Clinical Biochemical and hematological. Reference Values in Normal Experimental Animals and Normal Humans. Masson publishing USA, Inc. Newsholme,P, et al, 2007).
- Newsholme P, Haber EP, Hirabara SM, Rebelato ELO, Procopio J, Morgan D, Oliviera HC, Carpinelli AR, Curi R, Diabetes associated cell stress and dysfunction: role of mitochondrial and non mitochondrial ROS production and activity. *Journal of Physiology*,583:9-24.
- Noomrio MH, Dahot Umar M, 1996. Nutritive Eugenia jambosa fruit. *Journal of Islamic Academy of sciences* 9:1, 9-12, 1996.
- Olefsky JM., 1997, Insulin Resistance In Ellenberg and Rifkin's Diabetes Melitus: Theory and Practice, 5th edition, D Porte and RS Sherwin editors, Medical Examination Publishing Co., New York, USA, p.151-178.
- Pepato MT, Folgado VBB, Kettelhut IC, runetti, 2001. Lack of antidiabetic effect of Eugenia jambolana leaf decection on rat streptozocin . diabetes *Journal of Medical and Biological Research* 34:389-395.
- Ravi Kasi, Ramachandran Balasubramanian, Subramanian Sorimuthu, 2004. Protective effect of Eugenia jambolana seed kernel on tissue antioxidants in streptozocin-induced diabetic rats. *Biol.Pharm. Bull.* 27 (8) 1212-1217.
- Ravina A, Slezak L, rubal a, mirsky N, 1995. Clinical Use of Trace Element Chromium (III) in the Treatment of Diabetes Melitus. *J. Trace Elem Exptl Med* 8, 183.
- Robbins and Cotran, 2005. Pathologic Basis of Disease. Ed.7th. Elsevier Saunders. Philadelphia, Pennsylvania.p 1189-1205.
- Safdar Mahpara, Khan Alam, and Habibullah, 2006. Effect of jaman fruit extract on serum glucose and lipid profile in type 2 diabetic individuals, *Pakistan Journal of Nutrition* 5 (6): 573-576.
- Sagrawat H, Mann AS, and Kharya MD, 2006. PHCOG MAG: Review article pharmacological potential of Eugenia jambolana, *A Review Pharmacological Magazine*, Vol 2, Issue 6, April-Jun 2006.
- Setter, S.M., White, J.r., and Campbell, K.r., 2000.In: E.T. Herfindal, D.r. Gourlay (Eds.).*Textbook of Therapeutics Drug and Disease Management*, Ed. 7th, Philadelphia : Lippincot Williams and Wilkins, p.378.
- Steel, R.G.D., Torrie, J.H. ,1984. *Principles and Procedures of Statistics*. McGraw Hill Book Co., Inc., Singapore. pp. 172-177.
- Sridhar SB, Sheetal UD, Pai MRSM, Shastri MS, 2005. Preclinical evaluation of the antidiabetic effect of Eugenia jambolana seed powder in streptozocin-diabetic rats. *Brazillian Journal of Medical and Biological Research* 38: 463-468.
- Striffler IS, Anderson RA, 1999. Overproduction of Insulin in the Chromium-Deficient Rat. *Metabolism* 48, 1064.
- Szkudelski T, 2001. The Mechanism of Alloxan and Streptozocin Action in B cell of the Rat Pancreas. *Minireview, Physiological Research* 50:536-546.
- Subroto, 2006. *Ramuan Herbal Untuk Diabetes Melitus*. Penebar Swadaya.hal.20-50.
- Taylor SI, 1999, Deconstructing Type 2 Diabetes, *Cell* 97, 9-12.
- Unger Roger H, Foster Daniel W, 1998, *Endocrinology : Diabetes Mellitus*, 9th edition, W.B. Saunders Company, Philadelphia, p.991-1003.
- Warram JH, Martin BC, Krowsky AS, Soeldner JS and Kahn CR, 1990, Slow Glucose Removal Rate and Hyperinsulinemia Preceed The Development of Type 2 Diabetes in The Offspring of Diabetic Parents, *Ann Intern Med* 13, 909-915.
- Wild Sarah, Roglic Gojka, Green Anders, Sicree Richard, King Hilary, 2004. Global prevalence of diabetes. *Diabetes Care*, Volume 27, Number 5.
- Wikipedia, 2009. BALB/c : <http://en.wikipedia.org/wiki/BALBC>.
- Wikipedia, 2009. House Mouse ;

<http://en.wiki.org/wiki/House-Mouse>.

Xueqing Liu, Jae-Kyung Kim, Yunsheng Li, Jing Li, Fang Liu and Xiaozhuo Chen, 2005. Tannic Acid Stimulates Glucose Transport and Inhibits Adipocyte Differentiation in 3T3-L1 Cells. *J. Nutr.*135 165-171.

Youngren, JF, 2007. Regulator of insulin receptor function. *Cell.Mol.Life.Sci.*64: 873-891.

Xi Chun Yu, Yasvir A.Tesiram, Rheel A. Towner, Early myocardial dysfunction in streptozotocin induced diabetic mice : A study using in vitro magnetic resonance imaging (MRI). *Cardiovascular Diabetology* 2007, 6:6, doi 10, 1186/1475-2840.

