

Penurunan Kadar Glukosa Darah oleh Cuka Apel pada Mencit yang diinduksi Deksametason

Reduction of Blood Glucose Levels by Apple Vinegar in Mice Induced by Dexamethasone

Mochammad Syaruz Rachmansyah¹, Edy Junaidi², Erfan Efendi³
¹Progam Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Jember
²Laboratorium Farmakologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Jember
³Laboratorium Biokimia, Fakultas Kedokteran, Universitas Jember
Jalan Kalimantan No. 37 Kampus Tegalboto, Jember, Indonesia 68121
e-mail korespondensi: 152010101127@students.unej.ac.id

Abstrak

Jumlah pengidap diabetes melitus (DM) di dunia sebanyak 425 juta pada tahun 2017. Penggunaan obat antidiabetik biasanya berlangsung lama dengan efek samping yang besar. Oleh karena itu, diperlukan suatu alternatif pengobatan yang mempunyai efek samping rendah dan khasiatnya tidak berbeda jauh dengan obat sintetik. Salah satu alternatif pengobatan tersebut ialah buah apel yang diolah menjadi cuka apel. Beberapa penelitian telah menemukan efek penurunan kadar glukosa darah cuka apel dengan berbagai macam dosis. Penulis ingin mengetahui penurunan kadar glukosa darah dan dosis efektif cuka apel dalam menurunkan kadar glukosa darah mencit yang diinduksi deksametason. Penelitian ini merupakan jenis penelitian *true experimental laboratories* dengan rancangan penelitian *pre and post test with control group design*. Penelitian ini menggunakan mencit sebanyak 28 ekor. Mencit diberikan deksametason selama 10 hari untuk menginduksi hiperglikemia. Setelah mengalami hiperglikemia, mencit dibagi menjadi 7 kelompok yang terdiri dari kelompok kontrol negatif, kelompok kontrol positif, dan kelompok perlakuan volume cuka apel sebanyak 0,0625 mL; 0,125 mL; 0,25 mL; 0,5 mL; dan 1 mL. Data hasil penelitian didapatkan Δ GDP pada masing-masing kelompok. Selanjutnya persentase penurunan kadar glukosa dihitung menggunakan rumus. Penghitungan dosis efektif dengan cara analisis regresi menggunakan kurva persentase penurunan kadar glukosa darah. Hasil akhir menunjukkan dosis efektif maksimum cuka apel dalam menurunkan kadar glukosa darah sebesar 0,341 mL dengan persentase penurunan kadar glukosa darah sebesar 18,6%.

Kata kunci: deksametason, mencit, penurunan kadar glukosa darah, cuka apel, diabetes melitus, hiperglikemia

Abstract

The number of people with diabetes mellitus (DM) in the world is 425 million in 2017. The use of antidiabetic drugs usually lasts long enough with high side effects. Therefore, an alternative treatment with lower side effects and the efficacy same with synthetic drugs is needed. One of alternative treatment is apple fruit which can be processed into apple vinegar. Several studies have found the hypoglycemic effect of apple cider vinegar in various dosages. The author wants to know the reduction of blood glucose levels and the effective dose of apple vinegar in reducing blood glucose levels in mice induced by dexamethasone. The type of research is true experimental laboratories with pre and post-test with control group design. This study used 28 mice. Mice were given dexamethasone for 10 days to induce hyperglycemia. After experiencing hyperglycemia, mice were divided into 7 groups consisting of negative control group, positive control group, and treatment group of 0.0625 mL apple cider vinegar, 0.125 mL, 0.25 mL, 0.5 mL, and 1 mL. The research data obtained Δ GDP in each group. Furthermore, the reduction in glucose levels is calculated. Effective dose calculation by regression analysis using percentage reduction of blood glucose levels curve. The final results showed the maximum effective dose of apple vinegar in reducing blood glucose levels is 0.341 mL with percentage reduction of blood glucose levels is 18.6%.

Keywords: dexamethasone, mice, reduction of blood glucose level, apple vinegar, diabetes mellitus, hyperglycemia

Pendahuluan

Jumlah pengidap diabetes melitus (DM) di dunia sebanyak 425 juta pada tahun 2017 (IDF, 2017). Indonesia menempati urutan keenam setelah Cina, India dan Amerika Serikat, Brazil, dan Mexico dengan estimasi pengidap DM sebesar 10,3 juta jiwa. Laporan hasil Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS) tahun 2013 menunjukkan prevalensi DM di Indonesia berdasarkan diagnosis atau gejala sebesar 2,1%. Penggunaan obat antidiabetik biasanya berlangsung lama dengan efek samping yang besar (Dewi *et al.*, 2016). Beberapa efek samping obat antidiabetik diantaranya kenaikan berat badan, hipoglikemia, dispepsia, diare, asidosis laktat, edema, dan infeksi saluran kemih (Eliana dan Yarsi, 2015). Oleh karena itu, diperlukan suatu alternatif pengobatan yang mempunyai efek samping rendah dan khasiatnya tidak berbeda jauh dengan obat sintetik. Salah satu alternatif pengobatan tersebut ialah penggunaan obat tradisional dari tanaman alam (Dewi *et al.*, 2016). Tanaman alam yang sering digunakan masyarakat diantaranya adalah buah apel yang diolah menjadi cuka apel.

Cuka apel merupakan cuka hasil dari fermentasi buah apel. Cuka apel dihasilkan melalui dua proses fermentasi. Pertama, fermentasi glukosa menjadi alkohol. Kedua, alkohol tersebut diubah menjadi asam asetat oleh bakteri *Acetobacter* (Pranowo, 2006). Cuka apel memiliki beberapa manfaat seperti penambah rasa, pengawet makanan, dan untuk pengobatan sehari-hari (Caturryanti, 2008). Cuka apel dapat digunakan sebagai obat tradisional DM yang secara luas diiklankan di media massa (Shihshhebor *et al.*, 2008).

Hasil penelitian membuktikan cuka apel meningkatkan sensitivitas insulin dan menurunkan kadar glukosa darah setelah makan (Johnston *et al.*, 2004). Cuka apel mengandung asam asetat, flavonoid, tanin, dan fenol. Asam asetat berfungsi memperlambat laju pengosongan lambung sehingga penyerapan usus lebih lambat dan kenaikan glukosa darah dapat lebih terkontrol. Flavonoid bekerja dengan meningkatkan perbaikan sel β pankreas dan merangsang pengeluaran insulin. Tanin dapat meningkatkan aktivitas transpor glukosa ke dalam sel (Zubaidah dan Fadhila, 2015).

Penelitian terdahulu menyimpulkan pemberian cuka apel dosis 2 mL/kgBB secara bermakna menurunkan kadar glukosa darah tikus wistar (200 gram) yang diinduksi streptozotocin (Omar *et al.*, 2016). Pemberian cuka apel dosis 0,7 mL dapat menurunkan kadar glukosa darah tikus wistar (150 gram) yang diinduksi streptozotocin (Zubaidah dan Fadhila, 2015). Hal ini bertolak belakang dengan penelitian lain yang menyebutkan pemberian cuka apel dosis 0,54 mL/200 gBB tidak memberikan efek hipoglikemik pada tikus wistar (200 gram) yang diinduksi aloksan (Purnomo *et al.*, 2019). Penulis ingin mengetahui penurunan kadar glukosa darah dan dosis efektif cuka apel dalam menurunkan kadar glukosa darah mencit yang diinduksi deksametason. Oleh karena itu, penulis mengangkat judul mengenai "Penurunan Kadar Glukosa Darah oleh Cuka Apel pada Mencit yang diinduksi Deksametason".

Metode Penelitian

Penelitian ini merupakan jenis penelitian *true experimental laboratories* dengan rancangan penelitian *pre and post test with control group design*. Penelitian ini menggunakan mencit sebanyak 28 ekor.

Pada hari terakhir adaptasi, deksametason dilarutkan dalam 0,1 mL normal saline 0,9% terlebih dahulu sebelum tahap induksi. Mencit diinduksi dengan deksametason 10 mg/kgBB secara subkutan sekali sehari selama 10 hari. Hal ini membuat kondisi hiperglikemia yang mirip DM tipe 2 pada mencit (Shalam *et al.*, 2006).

Pada hari ke-11 pasca pemberian deksametason, mencit dipuasakan dan diukur kadar glukosa darah puasa (hari ke-0 perlakuan). Pengambilan darah sebanyak 1 tetes per ekor dilakukan dengan cara memotong vena pada ekor mencit menggunakan gunting bedah. Selanjutnya sampel darah diukur menggunakan alat glukometer (Naim *et al.*, 2012; Acharya., 2013). Mencit dengan kadar glukosa darah puasa ≥ 150 mg/dL dinyatakan hiperglikemia dan dapat digunakan untuk studi lebih lanjut (Tayade *et al.*, 2012).

Pemberian perlakuan dilakukan satu kali sehari selama 10 hari secara peroral menggunakan sonde lambung. Kemudian, mencit diukur kadar glukosa darah puasa pada hari ke-10 perlakuan

(Shalam *et al.*, 2006). Hasil pengukuran dicatat dan analisis untuk mengetahui penurunan kadar glukosa darah masing-masing kelompok.

Hasil Penelitian

Penelitian dilaksanakan pada bulan Maret 2019 s.d. April 2019 di Laboratorium Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Jember. Penelitian ini menggunakan sampel sebanyak 28 ekor mencit yang dibagi dalam 7 kelompok perlakuan. Namun, 4 sampel pada kelompok P5 mati sehingga peneliti hanya menggunakan 24 sampel yang dibagi dalam 6 kelompok perlakuan. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui penurunan kadar glukosa darah dan dosis efektif cuka apel dalam menurunkan kadar glukosa darah mencit yang diinduksi deksametason. Penelitian ini menggunakan 24 ekor mencit *Mus musculus* jantan yang sesuai dengan kriteria hiperglikemia. Hasil pengukuran pada saat penelitian dapat dilihat pada Tabel 1.

Kelompok	GDPx (mg/dL)	GDPO (mg/dL)	GDP10 (mg/dL)	Δ GDP (mg/dL)
K-	59,50 \pm 15,3	205,00 \pm 13,4	203,00 \pm 19,1	2,00 \pm 7,7
K+	66,00 \pm 12,8	168,50 \pm 14,6	102,25 \pm 12,2	66,25 \pm 3,5
P1	66,25 \pm 24,4	193,25 \pm 29,0	168,75 \pm 22,7	24,50 \pm 46,9
P2	63,00 \pm 17,2	194,00 \pm 19,7	172,75 \pm 10,2	21,25 \pm 11,8
P3	60,00 \pm 27,5	205,00 \pm 21,4	165,00 \pm 37,6	40,00 \pm 55,2
P4	65,00 \pm 21,2	178,25 \pm 19,9	149,75 \pm 20,2	28,50 \pm 29,0

Tabel 1. Rata-rata hasil pengukuran kadar gula

Keterangan:

GDPx : Kadar glukosa darah puasa awal (saat adaptasi)

GDPO : Kadar glukosa darah puasa setelah induksi deksametason (hari ke-0 perlakuan)

GDP10 : Kadar glukosa darah puasa akhir (hari ke-10 perlakuan)

Δ GDP : Penurunan kadar glukosa darah (selisih antara GDPO dan GDP10)

Persentase penurunan kadar glukosa darah kelompok K-, K+, P1, P2, P3, dan P4 dihitung berdasarkan data Δ GDP yang diperoleh. Persentase penurunan kadar glukosa darah masing-masing kelompok dapat dilihat pada Tabel 2.

Tabel 2. Rata-rata persentase penurunan kadar glukosa darah

Kelompok	Penurunan Kadar Glukosa Darah (%)
K-	1,0
K+	39,4
P1	10,1
P2	10,6
P3	17,6
P4	15,2

Pembahasan

Data yang diperoleh dapat diketahui GDP0 pada masing-masing kelompok. Hasil GDP0 kelompok K-, K+, P1, P2, P3, dan P4 berturut-turut adalah 205 mg/dL; 168,5 mg/dL; 193,25 mg/dL; 194 mg/dL; 205 mg/dL; dan 178,25 mg/dL. Hal ini menunjukkan pemberian deksametason dapat menyebabkan kondisi hiperglikemia pada mencit.

Menurut penelitian Shalam *et al.* (2006) pemberian deksametason 10 mg/kgBB secara subkutan selama 10 hari dapat menginduksi DM tipe 2 pada hewan coba. Hal ini sesuai dengan kriteria utama DM tipe 2, yaitu hiperglikemia disertai resistensi insulin. Mekanisme pertama, yaitu pemberian deksametason dapat meningkatkan kadar glukagon. Sehingga terjadi peningkatan glukoneogenesis di hepar dan otot (Ghaisas *et al.*, 2010). Mekanisme kedua, yaitu deksametason dapat menurunkan IRS-1 dan PKB. Hal ini menyebabkan penurunan translokasi GLUT4 ke membran plasma. Oleh karena itu, uptake glukosa oleh sel-sel tubuh menjadi berkurang (Hanim *et al.*, 2018).

Data yang diperoleh dapat diketahui Δ GDP pada masing-masing kelompok. Hasil Δ GDP kelompok P1, P2, P3, dan P4 berturut-turut adalah 24,5 mg/dL; 21,25 mg/dL; 40 mg/dL; dan 28,5 mg/dL. Hal ini menunjukkan pemberian cuka apel dapat menyebabkan penurunan kadar glukosa darah pada mencit.

Cuka apel mengandung senyawa seperti epikatekin, quercetin, dan asam asetat yang

mempengaruhi kadar glukosa darah. Epikatekin dan quercetin dapat meningkatkan translokasi GLUT4 pada permukaan sel sehingga meningkatkan uptake glukosa oleh otot dan jaringan adiposa (Alam, 2014; Hajiaghaalipour, 2015). Quercetin memiliki aktivitas agonis PPAR γ dan menunjukkan aktivitas penghambatan enzim α -glukosidase yang berfungsi dalam degradasi polisakarida menjadi monosakarida. Hal ini mengakibatkan jumlah monosakarida yang diserap usus berkurang (Hajiaghaalipour, 2015). Asam asetat dalam cuka dapat menurunkan absorpsi karbohidrat kompleks dengan menurunkan laju pengosongan lambung (Budak *et al.*, 2014). Penurunan laju pengosongan lambung menyebabkan sari-sari makanan lebih lambat diabsorpsi oleh usus sehingga kadar glukosa darah dapat terkontrol (Zubaidah dan Fadhila, 2015).

Penelitian ini menggunakan volume cuka apel 0,0625 mL; 0,125 mL; 0,25 mL; 0,5 mL; dan 1 mL. Namun, pada saat penelitian terdapat 4 mencit dari kelompok P5 (diinduksi deksametason subkutan dan cuka apel 1 mL peroral) yang mati. Sehingga penelitian ini hanya menggunakan 24 sampel yang dibagi dalam 6 kelompok.

Asam asetat merupakan zat dengan kandungan tertinggi dalam cuka apel (Morgan dan Mosawy, 2014; USDA, 2018; DuPont *et al.*, 2001). Menurut asumsi peneliti, asam asetat merupakan zat yang menyebabkan kematian seluruh sampel pada kelompok dengan volume cuka apel 1 mL peroral. Berdasarkan *nutrition fact* produk cuka apel yang digunakan dalam penelitian ini, produk cuka apel (300 mL) mengandung 18,746 gram asam asetat. Oleh karena itu, cuka apel mengandung 62,4 mg asam asetat dalam 1 mL.

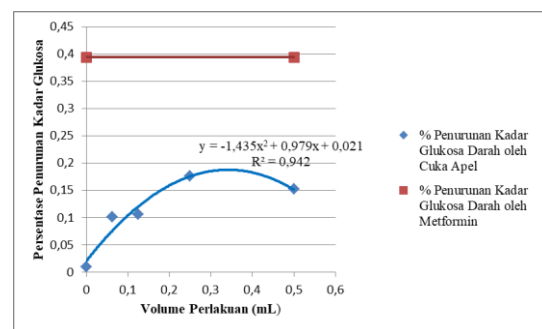
Menurut Deshpande (2002) LD₅₀ asam asetat peroral pada mencit sebesar 4960 mg/kgBB. Sehingga didapatkan LD₅₀ asam asetat pada mencit 20 gram sebesar 99,2 mg. Menurut Davidson *et al.* (2005) LD₅₀ asam asetat peroral pada tikus sebesar 3310 mg/kgBB. Sehingga didapatkan LD₅₀ asam asetat pada mencit 20 gram sebesar 92,68 mg. Berdasarkan sumber tersebut, pemberian cuka apel dosis 1 mL masih dibawah LD₅₀. Namun, sumber lain mengatakan pemberian asam asetat peroral dosis 1800 mg/kgBB pada tikus selama 2 minggu merupakan dosis maksimal yang masih dapat ditoleransi tikus (Oettingen, 1960). Oleh karena itu, dosis maksimal asam asetat yang masih dapat ditolerir mencit 20 gram sebesar 50,4 gram. Berdasarkan

sumber tersebut, pemberian cuka apel 1 mL peroral dapat menyebabkan kematian pada mencit.

Menurut Woodard *et al.* (1941) efek toksik asam asetat karena sifat iritan serta efek pada Sistem Saraf Pusat (SSP) dan ginjal. Pemberian dosis tinggi asam asetat peroral pada tikus dan mencit dapat menyebabkan depresi SSP dan kematian. Menurut Lundberg (1988) pemberian 0,5% asam asetat dalam air minum selama 15 minggu menyebabkan penurunan berat badan dan penurunan nafsu makan pada tikus.

Data rata-rata persentase penurunan kadar glukosa darah pada Tabel 4.2 menunjukkan kelompok K+ memiliki persentase paling tinggi, disusul oleh kelompok P3, P4, P1, P2, dan K-. Hasil ini menunjukkan pemberian cuka apel dosis 0,0625 mL; 0,125 mL; 0,25 mL; 0,5 mL belum memiliki efek penurunan kadar glukosa darah sebaik metformin.

Penghitungan dosis efektif dengan cara analisis regresi menggunakan kurva persentase penurunan kadar glukosa darah. Hasil plotting kurva estimasi didapatkan kurva yang memenuhi syarat, yaitu kurva kuadrat ($R^2=0,942$; $p=0,058$). Hasil analisis regresi dapat dilihat pada Gambar 4.1.



Gambar 1. Hasil analisis regresi persentase penurunan kadar glukosa darah

Hasil analisis regresi penurunan kadar glukosa darah kelompok P1, P2, P3, dan P4 didapatkan persamaan kuadrat, yaitu " $y=-1,435x^2+0,979x+0,021$ ". Selanjutnya ditentukan titik puncak persamaan kuadrat menggunakan rumus " $y'=0$ ". Hasil akhir menunjukkan dosis efektif maksimum cuka apel sebesar 0,341 mL dengan persentase penurunan kadar glukosa darah maksimum cuka apel sebesar 18,6%. Oleh karena itu, volume cuka apel yang dibutuhkan

untuk menimbulkan efek penurunan kadar glukosa darah sebanyak 18,6% adalah 0,341 mL.

Grafik tersebut menunjukkan adanya penurunan kadar glukosa darah oleh cuka apel sampai volume 0,341 mL. Namun, pemberian volume cuka apel lebih dari 0,341 mL menyebabkan kenaikan kadar glukosa darah. Asumsi peneliti, hal ini disebabkan oleh beberapa faktor. Pertama, dosis diatas 0,341 mL diduga merupakan dosis tinggi cuka apel. Menurut Matamoros dan Levine (1995) dosis tinggi obat dapat menyebabkan stres pada mencit. Paparan stres pada mencit dapat menyebabkan pelepasan kortikosteron (Joëls et al., 2018). Asumsi peneliti, pelepasan kortikosteron berlebih menyebabkan kenaikan kadar glukosa darah mencit sehingga mengurangi efek penurunan kadar glukosa darah oleh cuka apel. Kedua, penelitian ini menggunakan sediaan cuka apel yang mengandung glukosa sebanyak 5,597 gram dalam 300 mL. Kadar glukosa dalam sediaan tergolong rendah, tetapi ada kemungkinan dapat meningkatkan kadar glukosa darah.

Pada penelitian ini menunjukkan puncak tertinggi persentase penurunan kadar glukosa darah tidak mencapai ED50. Dosis efektif maksimum yang dihasilkan hanya mampu menurunkan kadar glukosa darah sebanyak 18,6%. Asumsi peneliti, hal ini disebabkan oleh senyawa aktif pada cuka apel bervariasi sehingga perlu dilakukan penelitian lebih lanjut tentang masing-masing senyawa aktif tersebut.

Kesimpulan

Cuka apel memiliki aktivitas penurunan kadar glukosa darah pada mencit yang diinduksi deksametason. Dosis efektif maksimum cuka apel dalam menurunkan kadar glukosa darah sebesar 0,341 mL dengan persentase penurunan kadar glukosa darah sebesar 18,6%.

Daftar Pustaka

- Acharya, K., and G. Biswas. 2013. Hypoglycemic activity of ethanolic extract of *Astraeus hygrometricus* (pers.) morg. in alloxan-induced diabetic mice. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences* 5(1): 391-394.
- Alam, M. M., D. Meerza, and I. Naseem. 2014. Protective effect of quercetin on hyperglycemia, oxidative stress and DNA damage in alloxan induced type 2 diabetic mice. *Life Sciences* 1-7.
- Budak, N. H., et al. 2014. Functional properties of vinegar. *Journal of Food Science* 79(5): 129-134.
- Caturryanti, D., L. Sri, and T. Siti. 2008. Pengaruh varietas apel dan campuran bakteri asam asetat terhadap proses fermentasi cider. *AGRITTECH* 28 (2): 70-75.
- Davidson, P. M., J. N. Sofos, and A. L. Branen. 2005. *Antimicrobials in food*. Florida: CRC press.
- Deshpande, S. S. 2002. *Handbook of food toxicology*. Florida: CRC Press.
- Dewi, Y. E., N. Meida, and I. Fauziah. 2016. Efek bawang bombay dalam menurunkan kadar gula darah pada tikus putih. *BioLink* 2(2): 125-131.
- DuPont, M. S., et al. 2001. Polyphenols from alcoholic apple cider are absorbed, metabolized and excreted by humans. *The Journal of nutrition* 132(2): 172-175.
- Eliana, F., and B. Yarsi. 2015. Penatalaksanaan DM sesuai konsensus Perkeni 2015. PB. Perkeni.
- Ghaisas, M., et al. 2010. Preventive effect of *Sphaeranthus indicus* during progression of glucocorticoid-induced insulin resistance in mice. *Pharmaceutical Biology* 48(12): 1371-1375.
- Hajiaghaalipour, F., M. Khalilpourfarshbafi, and A. Arya. 2015. Modulation of glucose transporter protein by dietary flavonoids in type 2 diabetes mellitus. *Int. J. Biol. Sci* 11: 508-524.
- Hanim, R., H. S. Darusman, and M. Rahminiwati. 2018. Studi karakteristik tipe diabetes pada tikus (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi deksametason. *Jurnal Veteriner* 19(1): 1-10.
- International of Diabetic Federation. 2017. *Global Fact Sheet IDF Diabetes Atlas 8th Edition 2017*. <http://diabetesatlas.org/component/attachments/?task=download&id=258>. [accessed on 19 September 2018].
- Joëls, M., H. Karst, and R. A. Sarabdjitsingh. 2018. The stressed brain of humans and rodents. *Acta physiologica* 223(2): 1-10.

- Johnston, C. S., C. M. Kim, and A. J. Buller. 2004. Vinegar improves insulin sensitivity to a high-carbohydrate meal in subjects with insulin resistance or type 2 diabetes. *Diabetes Care* 27(1): 281-282.
- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. 2013. Laporan nasional RISKESDAS 2013. Jakarta: Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan.
- Lundberg, P. 1988. Scientific basis for swedish occupational standards IX: concesus report for acetic acid. *Arbete och Haelsa*.
- Matamoros, R. A., and B. S. Levine. 1995. Stress response and drug metabolism in mice. *Fundamental and Applied Toxicology* 30(2): 255-263.
- Naim, M, et al. 2012. A comparative study of antidiabetic activity of hexane-extract of lemon peel (Limon citrus) and glimepiride in alloxan-induced diabetic rats. *Bangladesh Pharmaceutical Journal* 15(2): 131-134.
- Omar, N. A. A., A. N. E. A. Allithy, and S. M. E. Sayed. 2016. Hepatoprotective and antidiabetic effects of apple cider vinegar (a prophetic medicine remedy) on the liver of male rats. *The Egyptian Journal of Hospital Medicine* 62: 95-104.
- Pranowo, D. 2006. Kajian kinerja membran ultrafiltrasi untuk penjernihan cuka apel. Tesis. Bogor: Program Studi Teknologi Industri Pertanian.
- Purnomo, V. V., A. S. A. Tjandra, and Risma. 2019. Manalagi apple vinegar (*Malus sylvestris* Mill) as anti diabetic to alloxan induced wistar white male rat. *Oceana Biomedicina Journal* 2(1): 44-51.
- Shalam, M. D., M. S. Harish, and S. A. Farhana. 2005. Prevention of dexamethasone-and fructose- induce insulin resistance in rats by SH-01D, a herbal preparation. *Indian J Pharmacol* 38(6) : 419-422.
- Shihshebor, F, et al. 2008. Apple cider vinegar attenuates lipid profile in normal and diabetic rats. *Pakistan Journal of Biological Sciences* 11(23): 2634-2638.
- Tayade, P. M, et al. 2012. Effect of *Psoralea corylifolia* on dexamethasone-induced insulin resistance in mice. *Journal of King Saud University – Science* 24: 251–255.
- United States Department of Agriculture. 2018. National Nutrient Database for Standard Reference Legacy Release – Vinegar, cider. <https://ndb.nal.usda.gov/ndb/foods/show/02048?fgcd=&manu=&format=&count=&max=25&offset=&sort=default&order=asc&qlookup=APPLE+CIDER+VINEGAR%2C+UPC%3A+041130261022&ds=&qt=&qp=&qa=&qn=&q=&ing=t>. [accessed on 8 Februari 2019].
- Von Oettingen, W. F. 1960. The Aliphatic acids and their esters: toxicity and potential dangers. *Arch. Indmt. Health* 21(1): 28-65.
- Woodard, G, et al. 1941. The acute oral toxicity of acetic, chloracetic, diehloracetic and triehloracetic acids. *Journal of Industrial Hygiene and Toxicology* 23(2): 78-82.