

Pengaruh Seduhan Kayu Manis (*Cinnamomum burmanii*) Terhadap Struktur Pankreas Mencit (*Mus musculus*) Strain Balb-C Diabetik

The Effect of Cinnamon (Cinnamomum burmanii) Aqueous Extract on Pancreas Structure of Diabetic Mice (Mus musculus) Strain Balb-C

Ika Dewi Kusumaningtyas, Susantin Fajariyah^{*)}, & Eva Tyas Utami

Jurusan Biologi FMIPA Universitas Jember

^{*)}Email:susantin.fmipa@gmail.com

ABSTRACT

The objectives of this study were to observe effect and the effective dose of cinnamon (*Cinnamomum burmanii*) aqueous extract on pancreas structure of strain Balb-C mice (*Mus musculus*) diabetic after alloxan exposure. A total of 30 strains Balb-C mice (*Mus musculus* L.) were divided into 5 groups. Negative control group was not induced by alloxan and a positive control group was induced alloxan 0,15 mg/g bw intraperitoneally for 9 days. The treatment group was divided into 3 groups was induced alloxan 0,15 mg/g bw and given an aqueous extract of cinnamon at a dose of 0,73 mg/g bw; 1,09 mg/g bw and 1,45 mg/g bw orally for 7 days. Mice were dissected pancreas histological taken using paraffin method and Haematoxylin-eosin (HE) stain. The result showed giving aqueous extract of cinnamon gave a strong effect in the repairing of pancreas structure after giving the alloxan and the most effective aqueous extract of cinnamon with dose of 0,73 mg/g bw was able to repair the structure of mice's pancreas after giving the alloxan.

Keywords: Cinnamon, pancreas structure, diabetic mice

PENDAHULUAN

Diabetes mellitus (DM) merupakan penyakit atau gangguan metabolisme kronis yang ditandai dengan kadar gula darah diatas normal (hiperglikemia) disertai dengan gangguan metabolisme karbohidrat, lipid dan protein (Depkes, 2012). Peningkatan tertinggi jumlah penderita diabetes mellitus terjadi di Asia Tenggara. Pada tahun 2025 Indonesia diperkirakan akan menempati peringkat lima di dunia dengan jumlah pasien sebanyak 12,4 juta orang, naik dua tingkat dibandingkan tahun 1995 dengan jumlah pasien sebanyak 4,5 juta orang (WHO, 2012)

Kondisi hiperglikemia pada penderita diabetes terjadi karena kelainan sekresi insulin, kerja insulin atau kedua-duanya. Hiperglikemia ini dapat menyebabkan produksi *reactive oxygen species* (ROS) atau radikal bebas yang berlebihan dan akan memicu terjadinya stress oksidatif (Moussa, 2008). Stress oksidatif menyebabkan kerusakan sel beta pankreas yang dapat menyebabkan terjadinya diabetes. Kondisi diabetes pada hewan percobaan dapat diinduksi dengan senyawa kimia tertentu, salah satunya adalah aloksan (Yuriska, 2009).

Pengobatan diabetes mellitus selama ini umumnya dilakukan secara medis menggunakan obat-obatan sintesis dan suntikan insulin yang dapat menyebabkan komplikasi jangka panjang dan kelainan beberapa organ. Diabetes mellitus juga dapat diatasi dengan pengobatan alami dengan memanfaatkan tanaman berkhasiat obat (Wijayakusuma, 2004). Salah satu tanaman obat tradisional yang dapat digunakan untuk

menurunkan kadar glukosa darah adalah *Cinnamomum burmanni* (*C. burmannii*) atau kayu manis.

Kayu manis mempunyai komponen bioaktif *cinnamaldehyde* yang merupakan antioksidan yang mampu melawan radikal bebas (Lee, 2002). Pemberian kayu manis dengan dosis 1-6 g/hari pada penderita DM tipe 2 selama 40 hari mampu menurunkan glukosa darah (Khan *et al.*, 2003). Pemberian seduhan kayu manis (*Cinnamomum burmanii*) dengan dosis 4 g/hari selama 7 hari mampu menurunkan kadar gula darah pada mencit yang diinduksi aloksan (Hardiyani, 2013).

Penelitian tentang pengaruh kayu manis terhadap kadar gula darah sudah pernah dilakukan tetapi terhadap struktur pankreas masih jarang dilaporkan. Berdasarkan latar belakang tersebut perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai pengaruh seduhan kayu manis terhadap struktur pankreas mencit setelah pemaparan aloksan.

METODE

Tempat dan Waktu Penelitian

Penelitian dilakukan di Laboratorium Zoologi Jurusan Biologi MIPA Universitas Jember. Penelitian ini dilaksanakan pada bulan Juni 2012 sampai bulan Februari 2013.

Alat dan Bahan

Alat yang digunakan pada penelitian ini adalah kandang hewan uji berupa bak plastik dan kawat

penutup, tempat minum, timbangan analitik, pengaduk, *syringe* ukuran 1 ml, jarum sonde, glukometer (Easy Touch® GCU meter), kaos tangan, *beaker glass*, jarum suntik ukuran 22-24 G, seperangkat alat bedah dan papan seksi, lampu bunsen, kertas saring, sarung tangan, kaos tangan, petridish, gelas arloji, botol flakon, oven, kotak kecil dari kertas manila, lampu bunsen, *holder*, *rotary microtom*, gelas benda, *hot plate*, *staining jar*, gelas penutup, kertas label, mikroskop dengan mikrometer okuler dan objektif dan kamera.

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah mencit (*Mus musculus* L.) jantan strain Balb-C, pakan mencit berupa pellet CP 521 (PT. Charoen Phokphand, Surabaya), aloksan monohidrat (SIGMA ADRICH, Steindhelm), *blood glucose test strips* Easy Touch®, bubuk kayu manis *Cassiavera Powder* (PT. Pawon Gemilang Rasa, Tangerang), sekam, kapas, tisu, *aquadest*, NaCl 0,9%, larutan buffer normal formalin (BNF) 10%, parafin, pewarna HE, xylol, albumin gliserin dan entellan.

Persiapan hewan Uji

Hewan uji yang digunakan sebanyak 30 ekor mencit (*Mus musculus* L.) jantan strain Balb-C dewasa dengan berat badan, sekitar 20-30 gram. Sebelum dilakukan perlakuan hewan uji diaklimatisasi selama dua minggu dibawah kondisi standar labolatorium, diberi makan pellet dan minum secara *ad libitum*. Selanjutnya hewan uji dibagi menjadi 2 kelompok secara acak yaitu kelompok kontrol dan kelompok perlakuan. Kelompok kontrol dibagi menjadi 2 kelompok yaitu kelompok kontrol negatif dan kontrol positif (diabetes). Kelompok perlakuan meliputi P1, P2 dan P3.

Pemaparan aloksan pada mencit

Pemaparan aloksan dilakukan pada hewan uji selama 9 hari dengan interval 3 hari sekali secara intraperitoneal. Dosis aloksan yang diberikan adalah 0,15 mg/g bb dengan pelarut 0,9 % NaCl. Kelompok kontrol negatif diberi 0,9 % NaCl secara intraperitoneal dengan volume pemberian 0,1 ml. Setelah 9 hari pemaparan, hari ke-10 dilakukan pengukuran kadar glukosa darah hewan uji. Hewan uji dengan kadar glukosa darah puasa lebih besar dari 180 mg/dl digunakan untuk perlakuan selanjutnya.

Pemberian seduhan

Kelompok perlakuan diberi seduhan bubuk kayu manis secara gavage selama 7 hari dengan volume pemberian 1 ml, sedangkan kelompok kontrol tidak diberi seduhan bubuk kayu manis. Pembuatan seduhan dilakukan dengan mendidihkan 200 ml air, kemudian diamkan sampai suhu air mencapai 70° C. Tuangkan air ke dalam gelas ukur sebanyak 50 ml untuk setiap dosis. Tuangkan ke dalam *beaker glass* yang telah berisi bubuk kayu manis sebanyak 967,25 mg; 1444,25 mg; 1929,2 mg. Selanjutnya diaduk

hingga merata. Dosis seduhan bubuk kayu manis yang diberikan adalah sebagai berikut:

Kontrol (-) = tanpa aloksan + tanpa seduhan bubuk kayu manis

Kontrol (+) = aloksan + tanpa seduhan bubuk kayu manis

P1 = aloksan + 0,73 mg/g bb seduhan bubuk kayu manis

P2 = aloksan + 1,09 mg/g bb seduhan bubuk kayu manis

P3 = aloksan + 1,45 mg/g bb seduhan bubuk kayu manis

Pengambilan sampel darah

Pengukuran kadar glukosa darah puasa dilakukan pada hari ke-10 (sebelum perlakuan) dan hari ke-18. Sebelum dilakukan pengukuran, hewan uji dipuasakan selama 16 jam (setelah perlakuan). Pengambilan darah dilakukan dengan pemotongan pada pembuluh darah ekor sebesar 0,5 cm. Tetesan darah pertama dibuang kemudian tetesan kedua diteteskan pada strip glukotes yang telah terpasang pada glukometer.

Pembuatan preparat histologi

Pankreas dimasukkan kedalam larutan BNF 10%. Preparat histologi pankreas dibuat menggunakan metode parafin. Pengirisan dilakukan menggunakan *rotary microtom* dengan ketebalan sayatan 8 mikron dan pewarnaan menggunakan Hematoxylin-Eosin.

Pengamatan

Pengamatan histologi pankreas dilakukan pada irisan melintang pankreas untuk setiap perlakuan. Pengamatan preparat menggunakan mikroskop dengan perbesaran 400x. Pengamatan kerusakan pada struktur pankreas dilakukan dengan cara pemberian skor yang dibagi menjadi 4 kategori sebagai berikut:

Skor 0 : tidak terdapat kerusakan

Skor 1: kerusakan terdapat pada bagian perifer.

Skor 2: kerusakan Pulau Langerhans \leq 50%

Skor 3: kerusakan Pulau Langerhans $>$ 50%

Analisis data

Hasil pengamatan pengaruh pemberian seduhan bubuk kayu manis setelah pemaparan aloksan dianalisis dengan uji Kruskal-Wallis ($p < 0.01$). Apabila hasil uji Kruskal-Wallis menunjukkan adanya perbedaan bermakna, maka dilanjutkan dengan uji Mann-Whitney.

HASIL DAN PEMBAHASAN

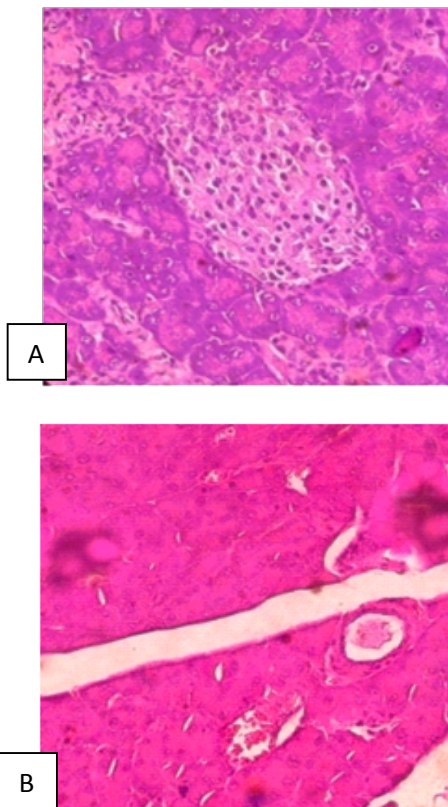
Pengaruh pemaparan aloksan terhadap rerata skor kerusakan pankreas dapat dilihat pada Tabel 1 yang menunjukkan bahwa pada struktur pankreas untuk kelompok kontrol negatif (K-) tidak dijumpai kerusakan (0.00) dan kelompok kontrol positif (K+)

dijumpai adanya kerusakan dengan rata-rata skor 1,50. Berdasarkan Uji Mann-Whitney dengan taraf signifikansi 1% diperoleh nilai probabilitas sebesar 0,002 ($p < 0,01$). Hal ini menunjukkan bahwa pemaparan aloksan dengan dosis 0,15 mg/g bb berpengaruh sangat nyata terhadap kerusakan struktur pankreas. Struktur pankreas pada kelompok kontrol negatif (tanpa aloksan) dan kontrol positif (dengan aloksan) dapat dilihat pada Gambar 1.

Tabel 1. Rerata skor kerusakan struktur pankreas mencit (*Mus musculus*) Strain Balb-C setelah pemaparan aloksan

Perlakuan	Ulangan	Rata-rata (X) ± Sd
K (-)	6	0,00 + 0,00 ^a
K (+)	6	1,50 + 0,55 ^b

Ket: Huruf yang berbeda pada kolom yang sama menunjukkan ada perbedaan yang signifikan pada taraf 1%



Gambar 1. Struktur pankreas mencit perbesaran 400x
A. Kontrol negatif (K-)
B. Kontrol positif (K+)

Hasil pengamatan struktur histologi pankreas menunjukkan bahwa pada mencit normal (kontrol negatif) sel-sel pada Pulau Langerhans terlihat kompak dan memadat. Pada mencit diabetes (kontrol positif) menunjukkan adanya ruang-ruang kosong (vakuolisasi) pada pulau Langerhans. Hal ini

menunjukkan bahwa pulau Langerhans mengalami kerusakan struktur akibat pemaparan aloksan.

Aloksan (2,4,5,6-tetraoxypyrimidine; 2,4,5,6-pyrimidinetetron) adalah senyawa diabetogenik yang merupakan derivat pirimidin teroksidasi dan derivat asam barbiturat (5-ketobarbituric acid) (Lenzen, 2007). Aloksan merupakan senyawa kimia yang hidrofilik dan sangat tidak stabil serta memiliki struktur yang sangat mirip dengan glukosa. Struktur molekul aloksan yang mirip dengan glukosa akan membuat *glucose transporter 2* (GLUT2) di dalam sel beta pankreas mengenali aloksan sebagai glukosa (Lenzen, 2007).

Di dalam sel beta, aloksan menimbulkan depolarisasi sebagai akibat ion Ca^{2+} yang masuk diikuti dengan penggunaan energi berlebih sehingga terjadi kekurangan energi dalam sel. Mekanisme ini mengakibatkan terjadi penurunan pelepasan insulin yang menyebabkan terjadinya diabetes mellitus (Sulistiyowaty, 2009).

Selain itu, aloksan juga dapat membangkitkan *reactive oxygen species* (ROS) melalui siklus reaksi yang hasil reduksinya berupa asam dialurik. Asam dialurik ini akan mengalami siklus redoks dan hasil akhir dari reaksi ini berupa radikal hidroksil. Radikal hidroksil inilah yang menyebabkan kerusakan pada sel beta pankreas yang disebut sebagai “*alloxan diabetes*” pada hewan uji (Szkudelski, 2001). Efek hiperglikemia pada mencit yang diinduksi aloksan dengan dosis 70 mg/kg kadar glukosa darahnya tetap tinggi selama 35 hari serta terdapat penurunan jumlah dan massa sel beta pankreas (Murder *et al.*, 2000).

Tabel 2. Rerata skor kerusakan struktur pankreas setelah pemberian seduhan kayu manis (*Cinnamomum burmanii*) pada mencit jantan (*Mus musculus*) Strain Balb-C setelah pemaparan aloksan

Perlakuan mg/g bb	Ulangan	Rata-rata x ± Sd
K(+)/ aloksan	6	1,50+0,55 ^a
P1(aloksan)+0,73)	6	0,04+0,10 ^b
P2(aloksan+1,09)	6	0,66+0,44 ^c
P3(aloksan+1,45)	6	1,84+0,48 ^{ad}

Ket: Huruf yang berbeda pada kolom yang sama menunjukkan ada perbedaan yang signifikan pada taraf 1%

Pengaruh pemberian seduhan kayu manis (*Cinnamomum burmanii*) setelah pemaparan aloksan terhadap rerata skor kerusakan pankreas dapat dilihat pada Tabel 2. Tabel 2 menunjukkan rerata skor kerusakan pankreas untuk kelompok kontrol positif (K+), seduhan bubuk kayu manis dosis 0,73 mg/g bb (P1), dosis 1,09 mg/g bb (P2) dan dosis 1,45 mg/g bb (P3) berturut-turut adalah 1,50 ; 0,04 ; 0,66 ; dan

1,84. Hasil uji Kruskal-Wallis dengan taraf signifikansi 1% diperoleh nilai probabilitas sebesar 0,000 ($p < 0,01$). Hal ini menunjukkan bahwa pemberian seduhan kayu manis (*Cinnamomum burmannii*) berpengaruh terhadap perbaikan struktur pankreas setelah pemaparan aloksan.

Hasil uji Mann-Whitney menunjukkan bahwa pemberian seduhan bubuk kayu manis dosis 0,73 mg/g bb dan dosis 1,09 mg/g bb memiliki perbedaan sangat nyata terhadap struktur pankreas kelompok kontrol positif dan berbeda dengan pemberian seduhan bubuk kayu manis dosis 1,45 mg/g bb. Sedangkan, pemberian seduhan bubuk kayu manis dosis 1,45 mg/g bb tidak terdapat perbedaan yang signifikan dengan struktur pankreas kelompok kontrol positif.

Pemberian seduhan bubuk kayu manis dosis 0,73 mg/g bb dan 1,09 mg/g bb menunjukkan bahwa struktur pankreas

mencit mengalami perbaikan dibandingkan dengan struktur pankreas kelompok kontrol positif. Pemberian seduhan kayu manis dosis 1,45 mg/g bb mengalami peningkatan kerusakan struktur pankreas dibandingkan dengan dosis 0,73 mg/g bb dan 1,09 mg/g bb. Diantara ketiga dosis tersebut, dosis 0,73 mg/g bb merupakan dosis yang paling optimum untuk memperbaiki kerusakan pada struktur pankreas.

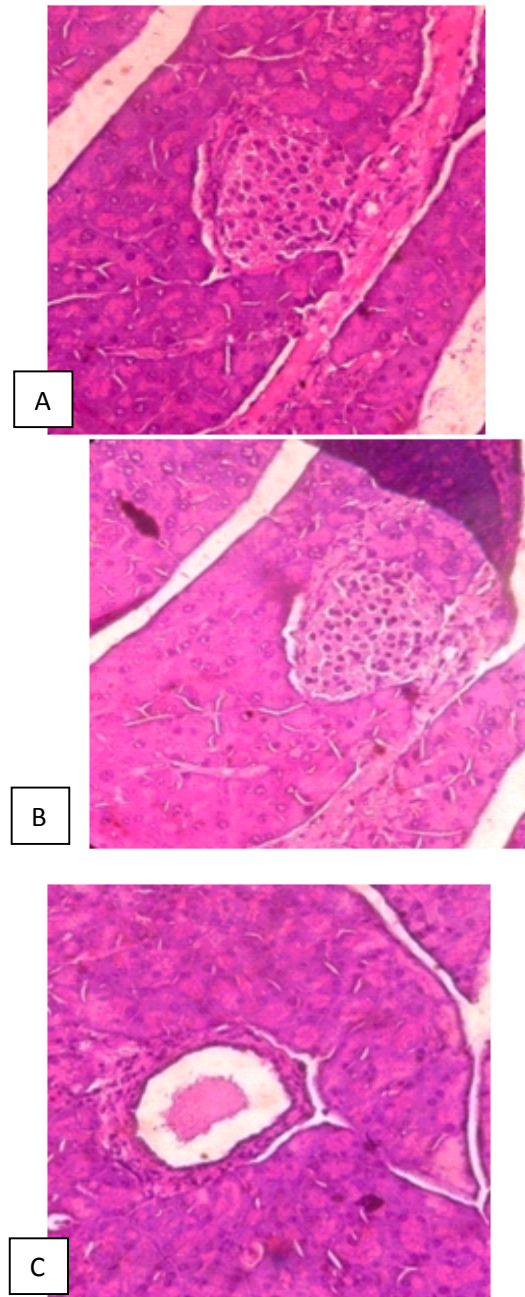
Pemberian seduhan bubuk kayu manis (*Cinnamomum burmannii*) dosis 0,73 mg/g bb dan dosis 1,09 mg/g bb mampu memperbaiki kerusakan struktur pankreas. Perbaikan struktur pancreas tersebut diduga karena adanya antioksidan *cinnamaldehyde* dalam seduhan bubuk kayu manis yang mampu menangkal radikal bebas akibat pemaparan aloksan. *Cinnamaldehyde* merupakan salah satu kelompok senyawa polifenol yang bertindak sebagai antioksidan (Kwon *et al.*, 2013).

Cinnamaldehyde mampu menangkal radikal bebas dengan cara memberikan atom hidrogen ke radikal bebas dan mengubahnya ke bentuk yang lebih stabil (Lee, 2002).

Diduga bahwa *cinnamaldehyde* dalam seduhan bubuk kayu manis pada dosis 0,73 mg/g bb sudah cukup untuk menangkal radikal bebas dan memperlambat laju autooksidasi. Senyawa flavonoid yang merupakan kelompok dari polifenol mempunyai kemampuan untuk memperlambat laju autooksidasi.

Pemberian seduhan bubuk kayu manis mampu memperbaiki struktur pankreas mencit setelah pemaparan aloksan dengan dosis optimum 0,73 mg/g bb. Pulau Langerhans yang mengalami perbaikan struktur ditandai dengan struktur sel yang kompak dan memadat. Hal ini diduga karena sel beta pankreas mampu melakukan regenerasi.

Pengaruh pemberian seduhan bubuk kayu manis (*Cinnamomum burmannii*) setelah pemaparan aloksan terhadap struktur histologi pankreas dapat dilihat pada Gambar 2.



Gambar 2. Penampang melintang struktur pankreas setelah pemberian seduhan kayu manis pada mencit setelah pemaparan aloksan perbesaran 400x
A. Dosis 0,73 mg/g bb
B. Dosis 1,09 mg/g bb
C. Dosis 1,45 mg/g bb

Perbaikan struktur pankreas setelah pemberian seduhan kayu manis diduga adanya regenerasi dari sel-sel pankreas. Pankreatektomi 90% pada tikus dewasa dapat mengalami regenerasi. Pada pankreas yang tersisa terjadi peningkatan proliferasi sel beta dan pembentukan lobus pankreas yang baru dalam waktu 8 minggu (Bonner *et al.*, 2010). Pulau Langerhans yang mengalami regenerasi terdapat dua

tipe sel prekursor, yang pertama mengekspresikan *glucose transporter 2* (Glut 2) dan yang kedua mengekspresikan insulin dan somatostatin. Kedua sel prekursor tersebut berasal dari epitel duktus pankreatikus (Guz *et al.*, 2001). Kedua sel prekursor tersebut berasal dari epitel duktus pankreatikus. Namun sel yang baru mengalami regenerasi tidak selalu diikuti dengan perbaikan fungsi (Ktorza *et al.*, 1998).

Kemampuan regenerasi sel beta pankreas pada mencit hiperglikemia tergantung pada pengaturan kadar glukosa darah normal (Guz *et al.*, 2001). Didalam seduhan bubuk kayu manis terdapat senyawa *double-linked procyanidin type-A polymerase* yang memiliki aktivitas mirip insulin yang mampu berperan dalam pengaturan kadar gula darah normal (Anderson *et al.*, 2004).

KESIMPULAN

Dari hasil penelitian ini maka dapat diambil kesimpulan bahwa pemberian seduhan bubuk kayu manis dengan dosis 0,73 mg/g bb mampu memperbaiki struktur pankreas mencit jantan strain Balb-C setelah pemaparan aloksan.

DAFTAR PUSTAKA

- Anderson, R.A., Broadhurst, C.L., Polansky, M.M., Schmidt, W.F., Khan, A., Schoene, N.W., & Graves, D.J. 2004. Isolation and Characterization of Polyphenol type-A Polymers from Cinnamon with Insulin-like Biological Activities, *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. Vol. 52(1) : 65-70.
- Bonner-Weir, S., Li, W.C., Yahalom, L.O., Guo, L., Weir, G.C. & Sharma, A. 2010. β -Cell Growth and Regeneration: Replication is Only Part of the Story, *Diabetes*. Vol 59: 2340-2348.
- Depkes.RI. 2012., *Pharmaceutical Care* untuk Penyakit Diabetes Mellitus. Jakarta: Direktorat Bina Farmasi Komunitas dan Klinik, Direktorat Jenderal Bina Kefarmasian dan Alat Kesehatan, Depkes.RI. [On line]. Available: <http://www.depkes.go.id/index.php/component/content/article/1386.html>.
- Guz, Y., Nasir, I., & Teitelman, G., 2001. Regeneration of Pancreatic β Cells from Intra-islet Precursor Cells in An Experimental Model of Diabetes. *Endocrinology*. Vol. 142(11): 4956-4968.
- Hardiyani, S. 2013. Pengaruh Seduhan Kayu Manis (*Cinnamomum burmannii*) Terhadap Kadar Glukosa Darah Mencit (*Mus musculus L.*) Strain Balb-C Diabetik Setekah Pemaparan Aloksan. Tidak Diterbitkan. *Skripsi*. Jember: Universitas Jember.
- Jati, SH. 2008. Efek antioksidan ekstrak etanol 70% daun Salam (*Syzygium polyanthum* [Wight.] Walp.) Pada hati Tikus Putih Jantan Galur Wistar yang Diinduksi Karbontetraklorida (CCl₄). Tidak Diterbitkan. *Skripsi*. Surakarta: Fakultas Farmasi Universitas Muhammadiyah.
- Khan, A., Safdar, M., Khan, M.M.A., Khattak, K.N., & Anderson, R.A. 2003. Cinnamon Improve Glucose and Lipids of People with Type 2 Diabetes, *Diabetes Care*, Vol. 26 (2) : 3215-3218.
- Ktorza, A., Bernard, C., Thibault, C., Berthault, M.F., Magnan, C., Saulnier, B., Pralong, W.F., & Penicaud, L. 1998. Pancreatic β -Cell Regeneration After 48-h Glucose Infusion in Mildly Diabetic Rats is Not Correlated with Functional Improvement, *Diabetes*. Vol 47:1058-1065.
- Kwon, H., Hwang, J., So, J., Lee, C., Sahoo, A., Ryu, J., Jeon, W., Ko, B., Im, C., Lee, S., Park, Z. & Im, S. 2013. Cinnamon Extract Induces Tumor Cell Death Through Inhibition of NF κ B and AP1, [On line]. Available:<http://www.biomedcentral.com/1471-2407/10/392>.
- Lee, H-S. 2002. Inhibitory Activity of *Cinnamomum cassia* Bark Derived Component Against Rat Lens Aldosa Reductase, *J Pharm Sci*. Vol.5(3): 226-230.
- Lenzen, S. 2007. The Mechanisms of Alloxan and Streptozotocin-Induced Diabetes, *Diabetologia*. Vol 51: 216-226.
- Moussa, S.A. 2008. Oxidative Stress in Diabetes Mellitus. *Romanian J. Biophys*. Vol 18 (3) : 225-236.
- Murder, H., Medhin, S.G., Betsholtz, C., Sundler, F., & A. Bo. 2000. Islet Amyloid Polypeptide (amylin)-Deficient Mice Develop a More Severe form of Alloxan-Induced Diabetes, *Am J Physiol Endocrinol Metab*. Vol 278: E684-E691.
- Sulistyowaty D. 2009. Efek Diet Rumput Laut *Eucheuma* sp. Terhadap Kadar Glukosa Darah Tikus Wistar Yang Disuntik Aloksan. Tidak Diterbitkan. *Skripsi*. Semarang: Universitas Diponegoro.
- Szkudelski, T. 2001. The Mechanism of Alloxan and Streptozotocin Action in Beta Cells of the Rat Pancreas, *Physiol Res*. Vol. 50: 537-546.
- Wijayakusuma H. 2004. *Bebas Diabetes Mellitus Ala Hembing*. Jakarta: Puspa Swara..
- WHO (World Health Organization). 2012. Definition and Diagnosis of Diabetes Mellitus and Intermediate Hyperglycemia: Report of a WHO/IDF Consultation, World Health Org. Geneva. [On line]. Available: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18087687>.
- Yuriska, A. 2009. Efek Aloksan Tadap Kadar Glukosa Darah Tikus Wistar. Tidak Diterbitkan. *Skripsi*. Semarang: Universitas Diponegoro.