

## Hiperemi dan Hemoragi Pada Hati Mencit Diabetes Yang Diberi Ekstrak Etanol Kulit Buah Rambai

Ria Ceriana

DIII Farmasi Akademi Farmasi YPPM Mandiri

Nova Zarmi Putri

Program Studi Farmasi Fakultas Ilmu Kesehatan Universitas Ubudiyah Indonesia

Cut Yuliana

Farmasi, Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan Asy-Syifa

Korespondensi penulis: cherry4n4@yahoo.com

**Abstract.** *The peel of the rambai fruit (*Baccaurea motleyana*) is one part of the plant that can be used to reduce blood glucose levels in alloxan-induced mice. The purpose of this study was to determine the safety in the use of plants as herbal medicines so as not to cause unwanted harmful effects, it is necessary to do a toxicity test on the liver of mice. The liver is the target organ for toxic substances because it plays an important role in the body's metabolic processes. The research design in this study was a completely randomized design (CRD) with 6 treatments and 4 replications. The treatments consisted of negative control (aquadest), positive control (Glibenclamide), and ethanol extract of rambai fruit peel with graded doses of 200 mg/kgBW, 400 mg/kgBW, 800 mg/kgBW, 1600 mg/kgBW given orally. Data were analyzed using analysis of variance (ANOVA) and if the treatment had an effect, it was further tested using Duncan's multiple distance test with a 5% confidence level. The results showed that the administration of ethanol extract of rambai fruit peel had a significant effect on the damage to the liver cells of diabetic mice in the form of hyperemia and hemorrhage. There is a need for further research on sub-chronic and chronic toxicity tests for the administration of ethanol extract of rambai fruit peel. Further research that can be carried out is testing for toxicity in other organs such as the kidneys, brain, heart, spleen and others.*

**Keywords:** *Diabetes mellitus, ethanol extract, *Baccaurea motleyana*, liver, microscopic.*

**Abstrak.** Kulit buah rambai (*Baccaurea motleyana*) merupakan salah satu bagian tumbuhan yang dapat digunakan untuk menurunkan kadar glukosa darah pada mencit yang telah diinduksi aloksan. Tujuan penelitian ini untuk mengetahui keamanan dalam penggunaan tumbuhan sebagai obat herbal agar tidak menimbulkan efek berbahaya yang tidak diinginkan, maka perlu dilakukan uji toksisitas pada hati mencit. Hati merupakan organ tubuh sasaran zat toksik karena memegang peranan penting dalam proses metabolisme tubuh. Rancangan penelitian dalam penelitian ini ialah Rancangan Acak Lengkap (RAL) dengan 6 perlakuan dan 4 ulangan. Perlakuan terdiri kontrol negatif (akuades), kontrol positif (Glibenklamid), dan ekstrak etanol kulit buah rambai dengan dosis bertingkat 200 mg/kgBB, 400 mg/kgBB, 800 mg/kgBB, 1600 mg/kgBB yang diberikan secara oral. Data dianalisis menggunakan analisis varians (ANAVA) dan apabila perlakuan berpengaruh maka diuji lanjut menggunakan uji jarak berganda Duncan dengan taraf kepercayaan 5%. Hasil pengamatan menunjukkan pemberian ekstrak etanol kulit

buah rambai berpengaruh nyata terhadap kerusakan pada sel-sel hati mencit diabetes berupa hiperemi dan hemoragi. Perlu adanya penelitian lebih lanjut mengenai uji toksisitas sub kronis dan kronis terhadap pemberian ekstrak etanol kulit buah rambai. Penelitian lanjut yang dapat dilakukan yaitu pengujian toksisitas pada organ lainnya seperti ginjal, otak, jantung, limpa dan lain-lain.

**Kata kunci:** Diabetes melitus, ekstrak etanol, *Baccaurea motleyana*, hati, mikroskopis.

## **LATAR BELAKANG**

*Baccaurea motleyana* telah lama digunakan sebagai obat tradisional, batang bagian dalam digunakan untuk mengobati peradangan pada mata, bagian kulit batang juga dipakai sebagai bahan obat pelindung (Lim, 2012). Kulit buah rambai mengandung terpenoid, flavonoid, saponin dan fenolik (Elfirati, 2018). Senyawa yang diduga dapat menurunkan kadar glukosa darah ialah flavonoid, saponin, terpenoid dan fenolik (Ismawati, 2018).

Usaha untuk meningkatkan pemanfaatan kulit buah rambai sebagai obat baik penggunaan secara tradisional maupun fitofarmaka diperlukan informasi mengenai keamanan pemakaiannya. Penilaian keamanan tersebut dilakukan melalui uji toksisitas. Menurut Amalia *et al.*, (2019) kulit buah rambai tidak menimbulkan efek toksik pada gejala klinis dan struktur makroskopis organ jantung, limpa dan ginjal, tetapi mempengaruhi berat organ hati seperti degenerasi dan nekrosis (Ceriana dan Putri, 2019). Berdasarkan laporan tersebut, penelitian ini penting dilakukan uji toksisitas secara mikroskopis pada organ hati mencit diabetes untuk mengamati kerusakan tingkat sel.

Hati merupakan organ tubuh sasaran zat toksik karena memegang peranan penting dalam proses metabolisme tubuh. Hati berperan dalam biotransformasi zat-zat yang berbahaya termasuk obat dan zat toksik yang dibawa oleh darah dari vena porta sehingga menjadi zat-zat yang tidak berbahaya (Lu, 2012). Kerusakan hati terjadi karena kontroversi obat pada hepatosit hingga menyebabkan terjadinya cedera pada sel.

## **KAJIAN TEORITIS**

## 1. Diabetes Melitus

Diabetes melitus (DM) adalah sindroma klinik yang ditandai oleh poliuri, polidipsi dan polifagi, disertai peningkatan kadar glukosa darah atau hiperglikemia (Glukosa darah puasa  $\pm$  126 mg/dl atau postprandial  $\pm$  200 mg/dl (Tanu, 2012).

## 2. Klasifikasi Diabetes Melitus

### 1) Diabetes Melitus tipe 1

Biasa disebut juga Insulin Dependent Diabetes Melitus (IDDM) adalah penyakit kelainan autoimun yang menyebabkan kerusakan pada sel  $\beta$ -pankreas, selain itu kerusakan sel  $\beta$ -pankreas disebabkan karena proses idiopatik, namun hal ini jarang terjadi. Proses autoimun diperantarai oleh makrofag dan sel limfosit T dengan autoantibodi yang bersirkulasi terhadap antigen sel  $\beta$  (Katzung, 2010). Pengukuran autoantibodi yang lain ialah insulin autoantibodi, autoantibodi terhadap glutamic acid decarboxylase, insulin antibodi terhadap islet tyrosin phosphate dan lain sebagainya. Lebih dari 90% pasien yang terdiagnosis, mempunyai satu dari beberapa antibodi tersebut (Triplitt *et al.*, 2008).

### 2) Diabetes Melitus tipe 2

Diabetes tipe 2 terjadi akibat resistensi insulin atau gangguan sekresi insulin. Tipe 2 tidak selalu membutuhkan insulin, kadang-kadang cukup dengan diet dan antidiabetik oral (Tanu, 2012). Meskipun orang dengan diabetes tipe 2 biasanya tidak mengalami ketosis, ketoasidosis dapat terjadi akibat penggunaan obat yang memperberat resistensi, seperti kortikosteroid. Dehidrasi pada individu dengan diabetes tipe 2 yang tidak terkontrol dan tidak diobati dapat menimbulkan keadaan yang mengancam jiwa, yaitu koma hiperosmolar non ketosis (Katzung, 2010). Non Insulin Dependent Diabetes Melitus (NIDDM) ditandai oleh resistensi insulin dan berkurangnya sekresi insulin, yang akan semakin berkurang sekresinya dari waktu ke waktu. Sebagian besar pasien DM tipe 2 memperlihatkan obesitas abdomen, yang mana obesitas abdomen itu sendiri mengakibatkan resistensi insulin. Sebagai tambahan hipertensi, dislipemia (high triglyceride levels and low HDL-cholesterol levels) dan peningkatan plasminogen activator inhibitor type 1 (PAI-1) sering ditemukan. Sekumpulan abnormalitas ini menunjukkan sindrom resistensi insulin

atau sindrom metabolisme. Pasien dengan DM tipe 2 berada dalam risiko tinggi terkena komplikasi makrovaskular (Triplitt *et al.*, 2008).

### 3) Diabetes Melitus Gestasional (GDM)

GDM digambarkan sebagai intoleransi glukosa yang dikenali selama masa kehamilan (Katzung, 2010). Diabetes gestasional berada pada  $\pm 7\%$  dari keseluruhan kehamilan. Deteksi klinik secara dini sangat penting, sebagai terapi akan mengurangi tingkat morbiditas dan mortalitas perinatal (Triplitt *et al.*, 2008).

### 4) Diabetes tipe spesifik lain

DM tipe lain yang terjadi yaitu DM yang disebabkan penyakit lain, seperti kelainan endokrin atau pankreas akibat penggunaan obat lain (Suherman dan Nafrialdi, 2011).

## **METODE PENELITIAN**

### 1. Lokasi dan Waktu Penelitian

Ekstraksi kulit buah rambai dilakukan di Laboratorium Mikrobiologi Jurusan Biologi FMIPA Universitas Syiah Kuala. Penyediaan dan perlakuan hewan uji dilakukan di Laboratorium Farmakologi Fakultas Kedokteran Hewan (FKH) Universitas Syiah Kuala. Pembedahan dan pembuatan sediaan histologi hati dilakukan di Laboratorium Mikroteknik Jurusan Biologi FMIPA Unsyiah. Penelitian ini dilaksanakan pada bulan Maret sampai Agustus 2022.

### 2. Alat dan Bahan

Alat-alat yang digunakan pada penelitian ini ialah wadah maserasi, labu ukur, pipet tetes, corong, saringan, *rotary vacuum evaporator* (Heidolph V.V 2000), cawan petri, timbangan analitik (Sartorius), timbangan digital (Camry), mortal dan alu, gelas ukur, labu kjeldahl, sonde lambung, spuid 5 mL, spuid 3 mL, satu set alat bedah, scalpel, mikrotom, waterbath, hot plate, alat tulis, kamera dan kandang pemeliharaan mencit berukuran 40 cm x 50 cm x 30 cm dengan bagian atas ditutupi kawat jaring, mikroskop cahaya, Dino eye Microscope Eye-Piece Camera (ANMO Electronics Corporation), Counter.

Bahan-bahan yang digunakan dalam penelitian ini ialah ekstrak etanol kulit buah rambai (*Baccaurea motleyana*), 24 ekor mencit jantan (*Mus musculus*) galur Balb C berumur 2 bulan, akuades, air, kertas saring, aloksan, Glibenklamid (PT. Indofarma (Persero) Tbk), tissue, kapas, pakan All Feed-4 (PT. Cental Proteina Prima Tbk), sekam kayu, etanol 96%, NaCl Fisiologis, larutan Bouin, alkohol absolut, xilol, paraffin, hematoksilin, eosin, entelan, kertas label, masker, dan sarung tangan.

### 3. Rancangan Penelitian

Penelitian ini menggunakan jenis penelitian Rancangan Acak Lengkap (RAL) yang terdiri atas 6 kelompok perlakuan. Perlakuannya yaitu kontrol negatif, kontrol positif, dan perlakuan ekstrak dosis bertingkat. Kelompok kontrol terdiri dari kelompok negatif yang mendapatkan pemberian akuades dan kelompok kontrol positif mencit diabetes diberikan glibenklamid. Pemberian ekstrak etanol kulit buah rambai 200 mg/kgBB (P1), pemberian ekstrak etanol kulit buah rambai 400 mg/kgBB (P2), pemberian ekstrak etanol kulit buah rambai 800 mg/kgBB (P3) dan mendapat pemberian ekstrak etanol kulit buah rambai 1600 mg/kgBB (P4). Jumlah hewan uji ditentukan dengan rumus Federer, 2010. Berdasarkan hasil perhitungan di atas jumlah ulangan ialah 24 ekor. Jadi, total mencit yang digunakan dalam penelitian ini untuk 6 perlakuan ialah sebanyak 24 ekor.

### 4. Cara Kerja

#### a. Preparasi Bahan Kulit Buah Rambai

Buah rambai diperoleh secara segar dan matang dari Kecamatan Darussalam Kabupaten Aceh Besar, Aceh. Kulit dipisahkan dari daging buah rambai. Kulit basah diperoleh 2000 g.

#### b. Pembuatan Ekstrak Etanol Kulit Buah Rambai

Metode ekstraksi yang digunakan dalam penelitian ini ialah maserasi. Kulit buah rambai dicuci bersih dengan menggunakan air mengalir, ditiriskan, kemudian dipotong kecil-kecil dan dikering anginkan di atas koran sehingga diperoleh simplisia kering. Simplisia kering ditimbang 1000 g kemudian direndam dalam pelarut etanol 85% dengan perbandingan 1:2 dan sesekali diaduk. Perendaman dilakukan selama 2 x 24 jam dalam wadah maserasi. Pemisahan larutan hasil maserasi dengan kulit buah rambai menggunakan saringan sehingga diperoleh maserat. Kemudian maserat disaring menggunakan kertas saring untuk mendapat filtrat. Filtrat yang diperoleh dipekatkan

menggunakan *rotary vacuum evaporator* dengan suhu 55 °C sehingga didapatkan ekstrak kental. Ekstrak dibebaskan dari etanol dengan menggunakan waterbath. Kemudian ekstrak disimpan dalam suhu dingin (5-10 °C).

c. Induksi Aloksan

Mencit menjadi diabetes setelah diinduksi aloksan dengan dosis 6,51 mg/30 g secara intraperitoneal (Esteria, 2014). Hewan uji diamati selama 4 hari observasi. Setelah 4 hari observasi, hewan uji diperiksa kadar glukosanya menggunakan strip test glucometer. Hewan uji yang menunjukkan kadar glukosa > 200 mg/dl dipisah dan digunakan sebagai penelitian. Berdasarkan Sun *et al.* (2016) kadar glukosa darah mencit normal setelah dipuaskan ialah 88-112 mg/dl. Hari selanjutnya (hari ke 5) perlakuan ekstrak etanol kulit buah rambai mulai dilakukan pada hewan uji dan dihitung sehari pertama perlakuan (H1).

d. Perlakuan hewan uji

Kadar glukosa darah mencit diukur sebelum perlakuan ekstrak etanol kulit buah rambai. Mencit yang dipakai dalam penelitian ini ialah mencit dengan kadar glukosa >200 mg/dl. Hewan uji yang digunakan sebanyak 24 mencit dan dibagi ke dalam 6 kelompok perlakuan, yaitu: kontrol negatif (mencit diabetes yang diberikan akuades), kontrol positif (mencit diabetes + glibenklamid dengan dosis 0,0195 mg/ 30 kgBB), perlakuan I (mencit diabetes yang diberikan ekstrak etanol kulit buah rambai 200 mg/kgBB), perlakuan II (mencit diabetes yang diberikan ekstrak etanol kulit buah rambai 400 mg/kgBB), perlakuan III (mencit diabetes yang diberikan ekstrak etanol kulit buah rambai 800 mg/kgBB), dan perlakuan IV (mencit hiperglikemia yang diberikan ekstrak etanol kulit buah rambai 1600 mg/kgBB).

Mencit dipuaskan terlebih dahulu selama 12 jam sebelum diberi perlakuan. Mencit diberikan perlakuan secara oral menggunakan sonde lambung sebanyak 1 ml. Pada hari ke-15 semua hewan coba dibedah dengan cara dibius lalu diambil organ hati.

e. Pengambilan organ dan pembuatan sediaan histologi

Organ hati mencit yang telah diambil kemudian dicuci dengan larutan NaCl fisiologis lalu difiksasi dalam larutan Bouin. Proses pembuatan sediaan histologi menggunakan metode paraffin yang diawali dengan dehidrasi bertingkat menggunakan

alkohol berseri 70% sampai dengan alkohol absolut. Selanjutnya proses penjernihan (*clearing*) dalam xilol, infiltrasi dan embedding dalam paraffin 56-58 °C. Masing-masing organ yang telah diembedding disayat dengan ketebalan 5 mikron menggunakan mikrotom putar. Setiap ulangan dibuat 4 sayatan dengan interval 10 sayatan, selanjutnya diletakkan pada kaca benda. Sediaan hati diwarnai dengan pewarnaan Hematoksilin dan Eosin. Perubahan histologi hati mencit diabetes diamati dengan bantuan mikroskop cahaya pada pembesaran 10 x 40. Pengamatan sel-sel hati yang mengalami degenerasi dan nekrosis dilakukan sebanyak 3 kali lapangan pandang mikroskop pada setiap sayatan sehingga setiap ulangan diamati sebanyak 12 kali.

#### 5. Pengolahan dan Analisa Data

Data hiperemi dan hemoragi dianalisis secara deskriptif dan disajikan dalam bentuk tabel dan gambar.

### HASIL DAN PEMBAHASAN

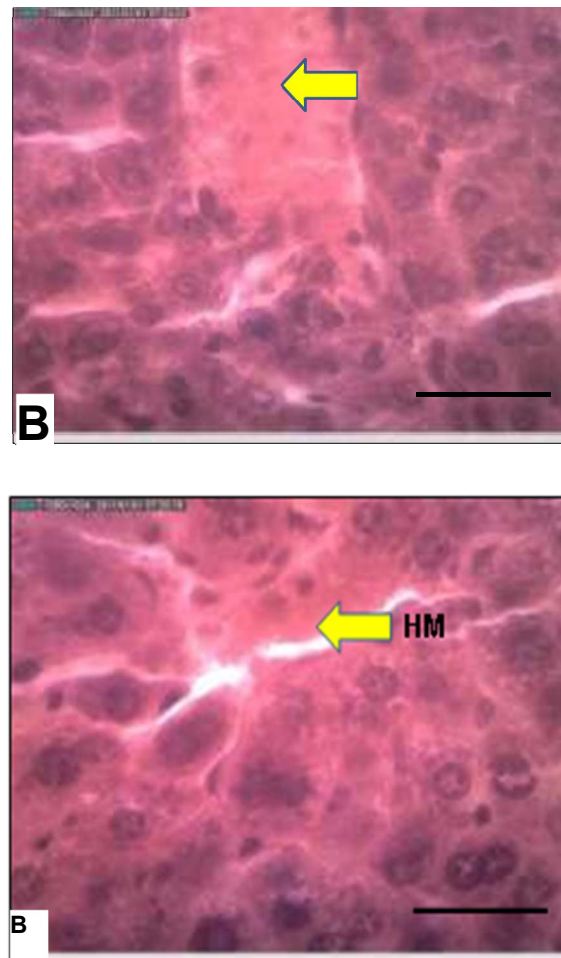
Degenerasi sel dan nekrosis menyebabkan terjadinya perubahan susunan sel, karena sel yang tidak mampu kembali ke keadaan semula menyebabkan terbentuknya ruang kosong sehingga sinusoid melebar. Pelebaran pembuluh darah dalam hal ini vena sentralis merupakan gangguan sirkulasi yang disebut hiperemia. Selanjutnya jaringan mengalami hemoragi dan akhirnya terjadi peradangan. Hasil pengamatan melalui mikroskop cahaya dapat dilihat pada Tabel 1.

Tabel 1 Pengaruh Perlakuan Pemberian Ekstrak Etanol Kulit Buah Rambai Terhadap Mencit Diabetes

Perlakuan	Hemoragi	Hiperemi
K- (Akuades)	+	++
K+ (Glibenklamid)	++	++
BM 200 mg/kgBB	+	+
BM 400 mg/kgBB	+	+
BM 800 mg/kgBB	+	+
BM 1600 mg/kgBB	+	+

Tabel 1 menunjukkan bahwa pemberian berbagai dosis ekstrak etanol kulit buah rambai menyebabkan terjadinya hiperemi, hemoragi dan peradangan. Hasil pemeriksaan secara histologi hati mencit yang diberikan ekstrak etanol kulit buah rambai menunjukkan

beberapa bagian mengalami hiperemi dan hemoragi pada masing-masing perlakuan. Peradangan dan hemoragi terbanyak terdapat pada kontrol positif, sedangkan hiperemi terbanyak terdapat pada kontrol positif dan kontrol negatif. Berdasarkan Tabel 1, perlakuan kontrol positif atau Glibenklamid yang mengalami hemoragi dan hiperemi yang berat pada jaringan hati. Gambaran mikroskopis jaringan hati yang mengalami hiperemi dan hemoragi dapat dilihat pada Gambar 1.



Gambar 1 Gambaran mikroskopis hati akibat perlakuan (A: Hiperemi, B: Hemoragi) HP: Hiperemi, HM: Hemoragi. Pewarnaan HE; Bar: 200  $\mu$ m.

Hiperemi diduga terjadi karena adanya penyumbatan dalam suatu pembuluh sehingga aliran darah terhambat akibatnya vena sentralis melebar. Hiperemi dapat berlanjut menjadi hemoragi yaitu pecahnya pembuluh darah sehingga darah keluar dari pembuluh dan menyebar ke jaringan di sekitarnya. Hemoragi merupakan kondisi dimana



keluarnya darah dari pembuluh darah akibat rusaknya dinding pembuluh darah yang disebabkan oleh karena trauma (kerusakan fisik jaringan yang diakibatkan oleh benturan), infeksi virus dan zat toksik yang menyebabkan dinding vaskula rentan bocor (Mugera, 2000).

Pembengkakan jaringan pada degenerasi juga disebabkan oleh kerusakan organel mitokondria homeostasis kalsium di dalam sel juga terganggu. Hal tersebut menyebabkan masuknya kalsium ekstrasel melintasi membran plasma. Peningkatan kalsium sitosol mengaktifkan bermacam-macam fosfolipase yang merupakan enzim stimulasi kerusakan membran. Gangguan homeostatis sel juga mengakibatkan sel tidak mampu memompa ion natrium yang cukup keluar dari sel. Akibat peningkatan kadar ion natrium dalam sel, menyebabkan air masuk ke dalam sel (Robbins *et al.*, 2004).

Semua kerusakan yang terjadi pada sel dan jaringan hati diduga akibat senyawa metabolit sekunder yang terkandung dalam ekstrak etanol kulit buah rambai. Senyawa saponin dapat mengganggu permeabilitas membran plasma dan membran organel intraseluler pada sel hepatosit. Konsentrasi saponin yang lebih tinggi juga dapat mengeluarkan protein di dalam organel sel, misalnya retikulum endoplasma dan kompleks golgi. Selain itu, pengamatan dengan mikroskop electron menunjukkan terganggunya membran luar mitokondria pada sel hepatosit yang diberi saponin (Wassler *et al.*, 1987). Berdasarkan laporan Sung *et al.*, (2017) saponin yang terkandung di dalam *Asparagus cochinchinensis* juga terbukti bersifat toksik pada sel hati.

Senyawa lain yang diduga berperan dalam perubahan struktur mikroskopis hati ialah fenolik. Senyawa fenolik yang masuk melalui permeabilitas membran, fenol akan mengalami transformasi aktif pada oksigen oleh oksigenase di Cytochrome p450 yang merupakan komponen utama dalam rantai transportasi elektron (Michalwicz dan Duda, 2007). Senyawa beracun yang mungkin terbentuk ialah radikal fenoksi yang mampu mengikat dan merusak DNA atau protein di dalam sel (Basha *et al.*, 2010).

Flavonoid juga ikut andil dalam mengakibatkan kerusakan pada membran sel. Flavonoid menghasilkan radikal fenoksil prooksidan yang menyebabkan toksik pada mitokondria, dimana terjadi koleps pada mitokondria (Tang dan Porter, 1996). Hal tersebut menyebabkan terbukanya pori-pori transisi permeabilitas mitokondria dan sinyal permeabilitas mitokondria yang menyebabkan pengeluaran faktor apoptosis seperti

Cytocrom C pada mitokondria (Goldstein *et al.*, 2000). Flavonoid juga menghambat kerja organel retikulum endoplasma khususnya membran retikulum endoplasma (Bugel *et al.*, 2016). Jadi, pemberian ekstrak etanol kulit buah rambai pada mencit diabetes menyebabkan kerusakan pada organ hati tetapi masih di bawah batas kontrol positif.

## **KESIMPULAN DAN SARAN**

Perubahan struktur mikroskopis berupa hiperemi dan hemoragi. Perlakuan kontrol positif atau perlakuan mencit diabetes yang diberi Glibenklamid ialah perlakuan yang paling berat dalam merusak jaringan hati. Dosis aman yang dapat digunakan sebagai obat antidiabetes ialah dosis 1600 mg/kgBB karena belum melebihi kerusakan akibat kontrol positif.

## **UCAPAN TERIMA KASIH**

Ucapan terima kasih kepada Kemendikbudristek yang telah mendanai penelitian ini berdasarkan Surat Keputusan Nomor 0746/D4/AK.04/202.

## **DAFTAR REFERENSI**

- Amalia, F., Ceriana, R., Lisa, M., Fitri, A., Khamisah, N., Yuliana, Y., ... & Rahmah, S. (2019). PENGARUH GEJALA KLINIS PADA MENCIT HIPERGLIKEMIA YANG DIBERI EKSTRAK ETANOL KULIT BUAH RAMBAI (*Baccaurea motleyana* Mull. Arg.). In *Prosiding Seminar Nasional Biotik* (Vol. 6, No. 1).
- Basha, K.M; Rajendran, A; dan Thangavelu V. (2010). Recent advances in the biodegradation of phenol: *A review Asian Journal exp boil. Sci* 1(2).
- Bugel, gS.M; Josephine A. Bonventre; dan Robert L. (2016). Comparative Developmental Toxicity of Flavonoids. *Toxicological sciences*. 154(1): 55-68.
- Ceriana, R., & Putri, N. Z. (2019). Degenerasi Dan Nekrosis Pada Hati Mencit Diabetes yang Diberi Ekstrak Kulit Buah Rambai (*Baccaurea motleyana* Muell. Arg). *JOURNAL OF HEALTHCARE TECHNOLOGY AND MEDICINE*, 4(1), 103-110.
- Elfirati, F. (2018). Perbandingan Skrining Fitokimia Ekstrak Etanol Kulit, Biji dan Buah Rambai (*Baccaurea motleyana*). *Skripsi*. Banda Aceh: Universitas Ubudiyah Indonesia.
- Goldstein, J.C; Waterhouse, P; Juin, P; Evan, G.I; dan Green, D.R. (2000). The coordinate release of cytochrome c is rapid, complete, and kinetically invariant. *Nat Cell Biol*. 2: 156-162.
- Ismawati. (2018). Aktivitas Antidiabetes Ekstrak Etanol Kulit Buah Rambai (*Baccaurea motleyana*) Pada Mencit. *Skripsi*. Banda Aceh: Universitas Ubudiyah Indonesia.
- Katzung, G Bertram. (2010). *Farmakologi Dasar & Klinik Edisi 10*. Jakarta: EGC.

- Lim, T.K. (2012). *Edible Medicine and Non- Medicine Plants: Volume 4*. London New York: Springer.
- Lu, F.C. (2012). *Toksikologi Dasar; Asas, Organ Sasaran, Dan Penilaian Resiko Edisi 2*. Jakarta: Penerbit UI Press.
- Michalowicz, J; dan Duda, W. (2007). Phenols source and toxicity: Review *pol J Environ stud*. 16(3).
- Mugera, G.H. (2000). *Veterinary Pathology In The Tropics: For Students and Practitioners*. Kenya: Nairabi University Press. New Age International Publisher.
- Robbins, L.S; Contran, S.R; dan Kumar, V. (2004). *Buku Ajar Patologi*. Jakarta: EGC.
- Suherman, K.H; dan Nafrialdi. (2011). *Insulin dan Antidiabetik Oral. Farmakologi dan Terapan edisi 5*. Jakarta : Balai penerbit FKUI.
- Sun, C; Li, x; Liu, L; Canet, M.J; Guan, Y; Fan, Y; dan Zhou, Y. (2016). Effect of fasting time on measuring mouse blood glucose level. *Int. J. Clin. Exp. Med*.9(2): 4186-4189.
- Sung, J.E; Choi, J.Y; Kim, J.E; Lee, H.A; Yun, W.B; Park, J.J; Kim, H.R; Song, B.R; Kim, D.S; Lee, C.Y; Lee, H.S; Lim, Y; dan Hwang, D.Y. 2017. Hepatotoxicity and nephrotoxicity of saponin-enriched extract of *Asparagus cochinchinensis* in ICR Mice. *Lab Animal. Res*: 33(2); 57-67.
- Tang, D.G; dan Porter, A.T. (1996). Apoptosis: a current molecular analysis. *PatholOncol Res*. 2: 117-131.
- Tanu, I. (2012). *Farmakologi dan Terapi Edisi 5*. Jakarta: FKUI.
- Triplitt, C.L; Reasner, C. A; dan Isley, W.C. (2008). Chapter 77: *Diabetes Mellitus*. In: (Dipiro JT, Talbert RL, Yee GC, Wells BG and Posey LM Eds). *Pharmacotherapy A Pathophysiologic Approach*. 7<sup>th</sup> ed. New York: Mc Graw-Hill Companies, Inc., p. 1205-1223.
- Wassler, M; Jonasson, I; Persson, R; dan Fries E. (1987). Differential Permeabilization of Membranes by Saponin Treatment of Isolated Rat Hepatocyte. *Biochem J*. 247: 407-15.