

UJI EFEKTIVITAS ANTIHIPERGLIKEMIA KOMBINASI JUS MENTIMUN (*Cucumis sativus* Linn.) DAN JUS KACANG PANJANG (*Vigna sinensis* (L.) Savi Ex Has.) PADA TIKUS WISTAR JANTAN YANG DIINDUKSI SUKROSA

Yoga Pratama Lumban Tobing, Robiyanto, Rafika Sari

Program Studi Farmasi Fakultas Kedokteran Universitas Tanjungpura Pontianak

Email Korespondensi: yo.pratama18.y@gmail.com

ABSTRACT. Diabetes mellitus is metabolic disorder caused by high glucose level due to abnormalities in insulin secretions, work or both that can be caused by alpha-glucosidase and alpha-amylase in intestine. Cucumbers (*Cucumis sativus*) and cowpeas (*Vigna sinensis*) are reported as anti-diabetic. The objective of the present study was to determine the effectiveness of cucumber-cowpea juice combination with single juice and metformin on lowering blood glucose level. Rats were made hyperglycemic by induced sucrose 6,825 g/Kg BW orally. Sample was taken on the lateral vein rat tail. Blood glucose levels were observed before and after juice induction in 30, 60, 90, and 120 minutes by using glucometer. The results were analyzed by *Mann-Whitney* methods. Single cucumber juice 14,11 g/Kg BW and combination cowpea-cucumber juice 26,4 g/Kg BW – 42 g/Kg BW were given the optimum effect. Both the optimum dose have significant level with metformin as positive control ($p > 0,05$). Results showed that the combination have significant level on lowering blood glucose level compared with metformin.

Keyword : Antihyperglycemic, cowpea, cucumber, juice

ABSTRAK. Diabetes melitus merupakan penyakit metabolik ditandai dengan kadar gula darah yang tinggi akibat kelainan sekresi insulin, kerja insulin, maupun keduanya yang dapat disebabkan oleh alpha-glukosidase dan alpha-amilase di daerah usus sehingga dapat mempercepat pelepasan glukosa. Tanaman mentimun (*Cucumis sativus*) dan kacang panjang (*Vigna sinensis*) dilaporkan memiliki aktivitas sebagai antidiabetes. Kombinasi keduanya diharapkan dapat meningkatkan efektivitas dalam menurunkan kadar gula darah. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efektivitas kombinasi jus kacang panjang dan mentimun dibanding dengan jus tunggal dan metformin terhadap penurunan kadar gula darah. Tikus dibuat hiperglikemi dengan induksi sukrosa 6,825 g/KgBB secara oral. Pengambilan sampel dilakukan pada bagian darah vena lateral ekor tikus. Pengamatan kadar gula darah tikus dilakukan sebelum dan pasca pemberian sediaan menit ke- 30, 60, 90 dan 120 dengan menggunakan glukometer. Hasil penurunan kadar gula darah yang diperoleh kemudian dianalisa menggunakan uji *Mann-Whitney*. Pemberian jus tunggal mentimun dengan dosis 14,11 g/KgBB serta jus kombinasi kacang panjang 26,4 g/KgBB dan mentimun 42,33 g/KgBB memberikan efek yang optimum terhadap penurunan kadar gula darah. Kedua dosis optimum tersebut memiliki nilai yang signifikan dengan metformin sebagai kontrol positif ($p > 0,05$). Hasil menunjukkan bahwa jus kombinasi mentimun dan kacang panjang memiliki efek yang signifikan terhadap penurunan kadar gula darah dengan membandingkan metformin.

Kata Kunci : Antihyperglukemi, jus, kacang panjang, timun

PENDAHULUAN

Diabetes Melitus (DM) merupakan penyakit metabolik yang ditandai dengan kadar gula darah yang tinggi akibat kelainan sekresi insulin, kerja insulin ataupun keduanya (Smeltzer, 2002). Penyakit DM diklasifikasikan menjadi empat yaitu DM tipe 1, DM tipe 2, gestasional dan tipe lain.

Penelitian epidemiologi mengestimasi prevalensi penderita DM di dunia pada kelompok usia 20-79 tahun mencapai 8,3% pada tahun 2013. Di Indonesia sendiri memiliki prevalensi DM mencapai 4-5 % pada tahun 2013 (IDF, 2013) dan diperkirakan akan meningkat mencapai 9,68% pada tahun 2030 (Wild,

dkk., 2004; PERKENI, 2011) yang menempatkan Indonesia menjadi negara dengan penyandang DM terbesar setelah Tiongkok, India, Amerika, Brazil dan Meksiko (IDF, 2013; Wild, dkk., 2004).

Penelitian menunjukkan bahwa ekstrak metanol *V. unguiculata* secara signifikan menurunkan kadar gula darah pada tikus putih pada dosis 50, 100, 200, 400 mg/KgBB secara oral dengan penurunan kadar gula mencapai 24,8%, 32,2%, 42% dan 51,7% (Tazin, dkk., 2014). Penelitian lebih lanjut menunjukkan bahwa dosis 200 mg/KgBB ekstrak n-heksana *V. unguiculata* secara signifikan dapat menurunkan kadar LDL mendekati tikus non-diabetes (Ashraduzzaman, 2011). Penelitian lebih lanjut menunjukkan jus *V. unguiculata* dengan dosis sebesar 12g/KgBB memiliki efek penurunan kadar gula

darah mencapai 280,33mg/dL selama 7 hari (Cahyani, dkk., 2015). Hal tersebut disebabkan karena *V. unguiculata* kaya akan polifenol seperti flavonoid, flavonon, flavonol dan derivatnya (Wong, dkk., 2004; Lattanzio, dkk., 2000).

Penelitian telah membuktikan bahwa tanaman mentimun dapat digunakan sebagai terapi penyakit kardiovaskuler seperti kolesterol dan DM (Sharmin, dkk., 2013). Penelitian Sharmin, dkk (2013) melaporkan bahwa pemberian ekstrak etanol mentimun dapat menurunkan kadar total kolesterol dan LDL sebesar 29% dan 13%. Selain itu, ekstrak etanol mentimun dapat menurunkan kadar gula darah tikus sebesar 67 % setelah pemberian secara intraperitoneal pada tikus.

Berdasarkan uraian diatas maka peneliti hendak melakukan mengkombinasikan jus kacang panjang (*V. unguiculata*) dan jus mentimun (*C. sativus*) untuk melihat apakah efek kombinasinya memiliki efek yang lebih baik dan signifikan terhadap metformin maupun jus tunggal pada tikus putih jantan Wistar hiperglikemi pasca induksi sukrosa.

METODE

Alat dan Bahan

Alat yang digunakan dalam penelitian ini antara lain *blender* (*National*[®]), timbangan analitik (*Ohaus*[®]), alat gelas, jarum suntik, spuit 1 ml, glukometer (*EasyTouch*[®]).

Aquades, etanol 70%, HCl pekat p.a., serbuk Mg, FeCl 3% p.a., asam asetat glasial p.a, H₂SO₄ pekat p.a. (*Merck*[®]), reagen Mayer, reagen Molisch, kloroform, kacang panjang (*Vigna unguiculata*), mentimun (*Cucumis sativus*), pakan tikus standar, air minum, sukrosa, strip glukometer (*EasyTouch*[®]), NaCl 0,9%, dan metformin.

Pembuatan Sampel Tunggal

Sampel dibuat dengan perbandingan sampel baik kacang panjang (*Vigna unguiculata*) dan mentimun (*Cucumis sativus*) terhadap air (b/v) yaitu 4:1. Jus kacang panjang maupun jus mentimun dibuat dengan memblender 20 g sampel dengan 5 mL air menggunakan blender berkecepatan 80 rpm (*rotation per minute*) selama 2 menit untuk meminimalisir adanya reaksi kimiawi maupun enzimatik yang dapat mempengaruhi mutu dan kualitas dari jus yang diperoleh. Jus yang diperoleh kemudian disimpan dalam wadah kaca gelap.

Skrining Fitokimia

Sampel yang digunakan dalam skrining fitokimia berupa jus diambil yang berwarna bening dan terang. Pengujian yang dilakukan adalah sebagai berikut:

- Triterpenoid**
Ditambahkan CH₃COOH glasial dan H₂SO₄ pekat (Saidu, dkk., 2014).
- Alkaloid**
Ditambahkan 5 tetes pereaksi Meyer (Saidu, dkk., 2014).
- Flavonoid**
Ditambahkan dengan serbuk Mg dan HCl pekat (Saidu, dkk., 2014).
- Tanin**
Ferri klorida 1% ditambahkan (Saidu, dkk., 2014).
- Saponin**
Ditambahkan 10 mL air, setelah itu didinginkan dan dikocok kuat-kuat selama 10 menit sehingga terbentuk buih (Saidu, dkk., 2014).
- Fenol**
Sebanyak 2 mL FeCl₃ ditambahkan ke dalam 2 mL sampel (Depkes RI, 1979).

Pemberian Jus Kombinasi

Tikus putih jantan galur Wistar yang digunakan dalam penelitian dikelompokkan ke dalam 6 kelompok yaitu kontrol negatif yang diberikan aquadest, kontrol positif yang diberikan metformin serta 5 kelompok perlakuan meliputi tunggal I diberikan jus tunggal kacang panjang dengan volume pemberian 1,8 mL/200gBB, tunggal I diberikan jus tunggal mentimun dengan volume pemberian 3 mL/ 200 gBB, sedangkan jus kombinasi kacang panjang dan mentimun diberikan dengan perbandingan volume 1,8 mL/200gBB : 3 mL/200gBB ; 1,5 mL/200gBB: 3,3 mL/200gBB dan 1,64 mL/200gBB: 2,7 mL/200gBB yang diberikan secara oral pada waktu 0.

Pengamatan Penurunan Kadar Gula Darah

Parameter pengamatan gula darah yaitu gula darah puasa (GDP) yang diamati secara kuantitatif. GDP diukur dengan memuasakan tikus selama 16 – 18 jam dan hanya diberikan aquadest secara *ad libitum*. Pengamatan kadar gula darah dilakukan 4 kali yaitu sebelum diberikan glukosa, menit ke 30, 60, 90, dan 120 pasca pemberian sediaan. Pengukuran kadar gula darah dilakukan dengan mengambil cuplikan darah vena ekor menggunakan alat *Glukometer EasyTouch*[®] (Szkudelski, 2001).

HASIL DAN PEMBAHASAN

Determinasi Tanaman

Sampel dideterminasi menggunakan buku *Flora of Java* dengan tujuan untuk memastikan objektivitas dan spesifitas dari sampel yang digunakan. Hasil menunjukkan bahwa sampel mentimun memiliki nama latin *Cucumis sativus* Linn. dan sesuai dengan literatur. Sedangkan untuk sampel kacang panjang memiliki nama latin *Vigna sinensis* (L.) Savi ex Has (Lampiran 2), namun pada literatur nama latinnya berupa *Vigna unguiculata* (L.) Walp. Berdasarkan penelitian Prathapan (2016) bahwa *Vigna sinensis* (L.) Savi ex Has merupakan sinonim dari *Vigna unguiculata* (L.) Walp.

Pembuatan Jus Kacang Panjang dan Jus Mentimun

Jus mentimun dibuat sebanyak 40 g dengan menggunakan 10 mL, hal tersebut dikarenakan timun memiliki tekstur yang lembut dan kaya akan air, sehingga tidak diperlukan banyak air untuk memblendernya. Hasil yang diperoleh berupa jus mentimun dengan BJ 0,916.

Skrining Fitokimia Jus Kacang Panjang dan Jus Mentimun

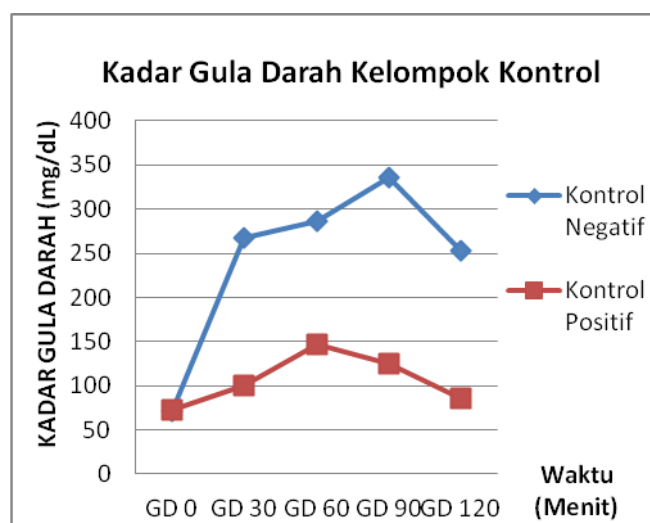
Skrining fitokimia dilakukan pada kedua sampel yaitu jus kacang panjang (*Vigna unguiculata*) dan jus mentimun (*Cucumis sativus*) yang bertujuan untuk mendeteksi adanya senyawa alkaloid, flavonoid, saponin, tanin, triterpenoid, glikosida jantung dan fenol (Lattanzio, dkk., 2000; Saidu, dkk., 2014; Depkes RI, 1979). Adapun uji yang dilakukan pada penelitian ini terdiri dari uji senyawa alkaloid, flavonoid, fenol, tanin, triterpenoid dan saponin. Reagen yang digunakan adalah beberapa reagen uji yang sesuai terhadap beberapa senyawa diatas yang memiliki dampak perubahan setelah ditambahkan reagen tersebut. Hasil dilihat pada tabel 1

Tabel 1. Skrining Fitokimia Jus Kacang Panjang dan Jus Mentimun

No	Uji Fitokimia	Jus Kacang Panjang	Jus Mentimun
1	Alkaloid		
	a. Mayer	+	+
	b. Dragendorf	+	+
2	Flavonoid	+	+
3	Fenol	+	+
4	Tanin	+	+
5	Saponin	+	+
6	Steroid		
	a. Triterpenoid	-	+
	b. Sterol	+	-

Efek Metformin Terhadap Penurunan Kadar Gula Darah

Metformin diberikan pada model hewan uji sebagai kontrol positif dengan dosis 9 mg / 200 gBB tikus. Nilai tersebut merupakan hasil konversi dari dosis metformin yang umumnya digunakan manusia yaitu 500 mg / 70 KgBB. Metformin merupakan salah satu terapi yang umumnya digunakan dalam menangani keadaan hiperglikemia. Penurunan gula darah oleh metformin dapat diamati pada gambar 1.



Gambar 1. Grafik Kadar Gula Darah Antara Kontrol Positif dan Kontrol Negatif pada Menit 0, 30, 60, 90, dan 120

Grafik di atas menunjukkan bahwa terjadi penurunan kadar gula darah yang signifikan pada penggunaan metformin. Penggunaan metformin selama 120 menit terbukti menurunkan kadar gula darah tikus hingga mencapai keadaan mendekati normal, sedangkan pada kontrol negatif kadar gula darah tikus selama 120 menit masih berkisar pada 200 mg/dL

Tabel 2. Uji Perbandingan Kontrol Negatif dengan Kontrol Positif Menggunakan Metode Mann-Whitney

Perbandingan	GDP 0	GD 30	GD 60	GD 90	GD 120
KN : KP	1,000	0,02 0	0,043 0	0,02 0	0,02 1

Keterangan: KN = Kontrol Negatif dan KP = Kontrol Positif

Metode Mann-Whitney (Tabel 2) mendeskripsikan bahwa pada pengukuran GDP 0 tidak terdapat perbedaan yang signifikan pada kedua kelompok perlakuan. Sedangkan pada pengukuran gula darah 30, 60, 90, dan 120 terdapat perbedaan yang signifikan pada keduanya. Hal tersebut didasari atas pembacaan nilai signifikansi metode Mann-Whitney yang menunjukkan hasil dikatakan signifikan ($p < 0.05$). Hal tersebut membuktikan bahwa penggunaan metformin berhasil menurunkan kadar gula darah secara signifikan terhadap kontrol negatif pada tikus hiperglikemia-postprandial.

Penurunan kadar gula darah pada model hewan uji menggunakan kontrol berupa metformin dikarenakan usus merupakan reservoir utama untuk eksposur metformin dan berpotensi bertanggung jawab atas penurunan kadar glukosa darah yang disebabkan oleh meningkatnya sekresi GLP-1 (*Glucose Like Peptida-1*) (Migoya, dkk., 2010; Habib, dkk., 2013). Hal tersebut senada dengan penelitian Bailey (2017)¹ yang menyatakan bahwa metformin terakumulasi di daerah intestinal 300 kali lebih banyak daripada di plasma. Sehingga metformin cocok digunakan sebagai kontrol positif pada model hewan uji hiperglikemi postprandial.

Efek Jus Tunggal dan Kombinasi Terhadap Penurunan Kadar Gula Darah

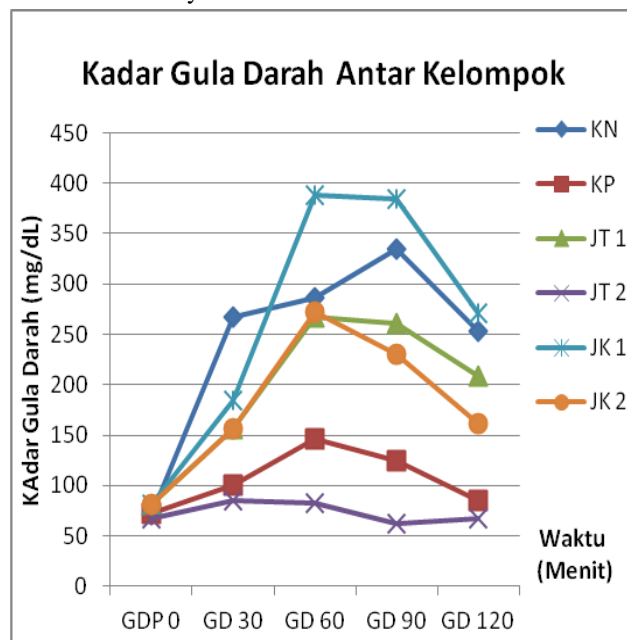
Jus berupa jus tunggal kacang panjang, jus tunggal mentimun, maupun jus kombinasi diberikan kepada tikus secara oral kepada model hewan uji yang setengah jam kemudian diberikan oral sukrosa dan diukur kadar gula darahnya menit ke-0, 30, 60, 90, dan 120. Data kadar gula darah tikus pada seluruh perlakuan disajikan pada tabel 3.

Tabel 3 Menunjukkan Kadar Gula Darah Rata-Rata (mg/dL) Seluruh Kelompok Perlakuan dalam Menit 0, 30, 60, 90, dan 120 Menit

Waktu	Kadar Gula Darah Rata-Rata (mg/dL)					
	KN	KP	JT 1	JT 2	JK 1	JK 2
GDP 0	70,75	72,5	81	67,6	81	81,6
GD 30	267	100,25	156	85,4	184,3 3	155,8
GD 60	286,25	146,25	267,5	82	387,7 3	272,8
GD 90	335,25	125	260,25	62,6	384	230,6
GD 120	253,25	85,25	208	67,6	270,6	161,6

Keterangan: KN = Kontrol negatif, KP = Kontrol positif, JT 1 = Jus tunggal kacang panjang, JT 2 = Jus tunggal mentimun, JK 1 = Jus kombinasi 1, JK 2 = Jus kombinasi 2, GDP 0 = Gula darah puasa model uji sebelum perlakuan setelah dipuasakan 12-16 jam, GD 30 = Gula darah 30 menit setelah perlakuan, GD 60 = Gula darah 60 menit setelah perlakuan, GD 90 = Gula darah 90 menit setelah perlakuan, GD 120 = Gula darah 120 menit setelah perlakuan

Tabel diatas menunjukan nilai rata-rata kadar gula darah model uji dengan berbagai variasi perlakuan dan variasi waktu pengukuran. Data yang diperoleh kemudian diuji normalitas menggunakan SPSS for Windows untuk melihat apakah data terdistribusi normal atau tidak. Hasil yang diperoleh menunjukkan bahwa data terdistribusi normal sehingga bisa dilanjutkan analisa statistiknya.



Gambar 2 Kurva Kadar Gula Darah Tikus (mg/dL) dalam Seluruh Kelompok Perlakuan dalam Waktu 0, 30, 60, 90, dan 120 Menit

Gambar 2 menunjukkan bahwa terjadi penurunan kadar gula darah model uji pada semua perlakuan baik kontrol positif, jus tunggal maupun jus kombinasi mulai

dari pengukuran 90 menit pasca perlakuan. Hal tersebut membuktikan bahwa pemberian sediaan dapat mempercepat penurunan kadar gula darah. Hasil selanjutnya diuji *Homogeneity of Variances* menggunakan SPSS for windows untuk mengetahui homogenitas dari varian tiap kelompok dan data dikatakan homogen ($p > 0.05$). Setelah dilakukan uji homogenitas, diperoleh bahwa data tidak homogen yang selanjutnya dilakukan uji non-parametrik.

Jus tunggal mentimun diberikan secara oral kepada model uji dengan dosis sebesar 2.822 g/200 gBB. Dosis tersebut diperoleh dari konversi konsumsi mentimun harian masyarakat Indonesia yaitu 112 g/50 kgBB. Hasil menunjukkan bahwa pemberian jus tunggal mentimun memiliki efek penurunan kadar gula darah dibanding kelompok kontrol negatif yang ditandai dengan perbedaan yang signifikan kedua kelompok pada menit ke 30, 60, 90, dan 120 ($p < 0,05$). Sedangkan dengan menggunakan pembanding berupa kontrol positif, jus tunggal mentimun memiliki efek menyerupai kontrol positif pada menit ke 30 dan 120 ($p > 0,05$). Selain itu, dengan membandingkan jus tunggal kacang panjang maupun jus tunggal mentimun, menunjukkan bahwa jus tunggal mentimun memiliki perbedaan yang signifikan ($p < 0,05$) antar keduanya.

Jus kombinasi dosis 2 terdiri dari jus kacang panjang 19,1 g /-Kg BB tikus dan 28,22 g / Kg BB yang diberikan secara oral kepada model uji. Induksi sukrosa dilakukan setengah jam setelah pemberian oral jus kombinasi dengan tujuan untuk membentuk model tikus yang sama dengan kontrol positif maupun kelompok jus tunggal. Setelah diinduksi dengan sukrosa, maka diukur kadar gula darah 30, 60, 90, dan 120 dari percobaan.

Hasil menunjukkan bahwa jus kombinasi dosis 2 memiliki nilai signifikansi yang sama dengan kelompok kontrol negatif, jus tunggal kacang panjang, dan jus kombinasi 1. Ketiga kelompok tersebut berdasarkan data sebelumnya tidak memiliki efek yang signifikan dalam penurunan kadar gula darah. Hal tersebut diperkuat dengan nilai $p < 0,05$ pada kontrol positif pada jus tunggal mentimun pada setiap waktu pengukuran.

Berdasarkan hal tersebut menunjukkan bahwa jus kombinasi dosis 2 merupakan dosis optimum dibanding dengan jus kombinasi 1. Namun, jus kombinasi 2 belum memiliki efek yang signifikan dibanding dengan jus tunggal mentimun dan kontrol positif. Hal tersebut dikarenakan masih diperlukan waktu yang cukup lama bagi jus kombinasi 2 untuk menurunkan kadar gula darah mendekati kelompok pembanding. Dapat diperkirakan terjadinya interaksi antar metabolit sekunder di dalam

kandungan kedua senyawa tersebut sehingga mengakibatkan dosis optimum kombinasi belum mencapai dengan kelompok pembanding. Berdasarkan hasil uji skrining fitokimia menunjukkan bahwa sampel kacang panjang dan mentimun mengandung metabolit sekunder seperti alkaloid, flavonoid, fenol, tanin, saponin serta triterpenoid pada mentimun dan sterol pada kacang panjang. Sehingga kedua sampel yang digunakan memiliki aktivitas antihiperlipidemia yang sangat baik.

Alkaloid memiliki aktivitas utama dengan menurunkan transport glukosa pada daerah epitel usus dengan menghambat alpha-glukosidase (Tasleem, 2014) seperti pada tumbuhan *Papaver somniferum* (Bhushan, dkk., 2010), selain itu alkaloid juga dilaporkan memiliki daya hambat alpha-amilase yang cukup baik jika dibandingkan dengan akarbose. Alkaloid diduga juga dapat meningkatkan sekresi GLP-1 dan sekret daerah intestinal lainnya sehingga dapat merangsang insulin dan menekan sintesis glukagon (Tasleem, dkk., 2014).

Fenol yang terkandung di dalam sampel dapat menekan aktivitas alpha-amilase pada plasma dan mengontrol tingginya kadar gula darah postprandial (Tasleem, dkk., 2014) seperti pada *Callistemon rigidus* (Kobayashi, 2006). Adapun triterpenoid dapat melindungi degradasi insulin serta dapat menurunkan kadar gula darah akibat penghambatan alpha-glukosidase ketika dibandingkan dengan akarbose (Tasleem, dkk., 2014).

Berdasarkan uraian di atas, mekanisme dari senyawa alkaloid, fenol, dan triterpenoid bertanggung jawab dan diharapkan bekerja sinergis terhadap penurunan kadar gula darah model hewan uji hiperglikemia postprandial yaitu dengan menghambat alpha-glukosidase dan alpha-amilase serta meningkatkan sekresi GLP-1.

KESIMPULAN

Kesimpulan dalam penelitian ini adalah sebagai berikut:

- Jus tunggal mentimun dengan dosis 14,11 g/-Kg BB memiliki efek yang sama baik dengan kontrol positif terhadap penurunan kadar gula darah tikus putih jantan Wistar hiperglikemia yang diinduksi glukosa.
- Dosis optimum kombinasi jus kacang panjang: jus mentimun terhadap efek antihiperlipidemia pada tikus putih jantan Wistar yang diinduksi glukosa adalah 5,04 g/-200 gBB : 8,466 g /-200 gBB.

- c. Jus kombinasi kacang panjang-mentimun memiliki efek yang sama baik dengan jus tunggal mentimun dan kontrol positif terhadap penurunan kadar gula darah tikus putih jantan Wistar hiperglikemia.

SARAN

Saran dalam penelitian ini, adalah sebagai berikut:

- Dilakukan uji antihiperglikemia dengan menggunakan kontrol positif akarbose.
- Dilakukan uji antihiperglikemia jangka panjang dengan menggunakan induksi streptozotocin

DAFTAR PUSTAKA

- Smeltzer, Suzanne C. dan Bare, Brenda G. Buku Ajar Keperawatan Medikal Bedah Brunner dan Suddarth (Ed.8, Vol. 1,2); 2002.
- International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas 6th Edition. International Diabetes Federation; 2013.
- Wild, Sarah., Gojka Roglic., Anders Green, dan Richard Sicree. Global Prevalence of Diabetes: Estimates for the Year 2000 and Projection for 2030. *Diabetes Care*; 27(5): 1047-1053.
- Perkumpulan Endokrinologi Indonesia (PERKENI). Konsensus Pengelolaan dan Pencegahan Diabetes Melitus tipe 2 di Indonesia 2011. Jakarta: PB Perkeni; 2011.
- Tazin, T.Q., J.F. Rumi., S.Rahman., A. Al-Nahain., R. Jahan, dan M. Rahmatullah. Oral Glucose Tolerance and Antinociceptive Activity Evaluation of Methanolic Extract of *Vigna unguiculata* ssp. *Unguiculata* beans. *World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Science*; 3(8): 28-37.
- Ashraduzzaman, M.D., M.D.A. Alam., S. Khatun., S. Banu dan N. Absar. *Vigna Unguiculata* Linn. Walp. Seed Oil Exhibiting Antidiabetic Effects in Alloxan Induced Diabetic Rats. *Malaysian Journal of Pharmaceutical Sciences*; 9(1); 13-23.
- Cahyani, D.N., Lestari, F. dan Ratu C. Uji Aktivitas Antihiperglikemia Kombinasi Jus Kacang Panjang (*Vigna unguiculata* L. Walp) dan Jus Tomat (*Solanum Lycopersium* L.) pada Mencit Swiss Webster Jantan dengan Metode Induksi Aloksan. *Prosiding Penelitian SPeSia Unisba*; 2015.
- Wong, Y.S dan Chang Q. Identification of Flavonoids in Hakmeitau Beans (*Vigna sinensis*) by High-Performance Liquid Chromatography-Electrospray Mass Spectrometry (LC-ESI/MS). *J Agric Food Chem*, 52(22); 6694-9.
- Lattanzio, V., Arpaia S., Cardinali A., Di Venere D. dan Linsalata. Role of Endogenous Flavonoids in resistance Mechanism of *Vigna* to Aphids. *J Agric Food Chem*, 48(11); 5316-20.
- Sharmin, R., M.R.I. Khan., M.A. Akhter., A.Alim., M.A. Islam., A.S.M. Anisuzzaman, dan M. Ahmed. Hypoglycemic and Hypolipidemic Effects of Cucumber, White Pumpkin and Ridge Gourd in Alloxan Induced Diabetic Rats. *J. Sci. Res*; 5(1): 161-170.
- Saidu, AN, FI Oibiokpa, dan IO Olukton. Phytochemical Screening and Hypoglycemic Effect of Methanolic Fruit Pulp Extract of *Cucumis sativus* in Alloxan Induced Diabetic Rat. *J. Med. Plant Research*, 8(39); 2014.
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia, 1979, Farmakope Indonesia, Ed Ke-3, Jakarta, Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Hal. 807.
- Szkudelski T. The mechanism of alloxan and streptozotocin action in B cells of the rat pancreas. *Physiol. Res.*, 50(2001); 536-546.
- Prathapan, K.D. Revision of the Legume-Feeding Leaf Beetle Genus *Madurasia* Jacoby, Including a New Species Descriptopn (Coleoptera, Chrysomelidae, Galerucinae, Galerucini). *ZooKeys*, 597(2016); 57-9.
- Migoya E.M., Bergeron R., Miller J.L., dkk. Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors Administered in Combination with Metformin Result in an Additive Increase in the Plasma Concentration of Active GLP-1. *Clin Pharmacol Ther*, 88 (2010); 801–808.
- Habib A.M., Richards P., Rogers G.J., Reimann F., dan Gribble F.M. Co-localisation and Secretion of Glucagon-Like Peptide 1 and Peptide YY from Primary Cultured Human L cells. *Diabetologia*, 56(2013); 1413–141.
- Bailey C.J., Wilcock C., dan Scarpello J.H. Metformin and the intestine. *Diabetologia*, 51(2008); 1552–5.
- Tasleem A., Sharma B., Gahlaut A., Kumar V., dan Dabur R. Anti-diabetic Agents from Medical Plants: a Reviw. *Chem. Biol. Lett*, 1(1); 1;13.
- Bhushan M.S., C. H. V. Rao., S. K. Ojha., M. Vijayakumar., dan A.Verma. An Analytical Review of Plants for Antidiabetic Activity with Their Phytoconstituent & Mechanism of Action. *IJPSR*, 1(1); 29-46.
- K. Kobayashi., T. Ishihara., E. Khono., T. Miyase., dan F. Yoshizaki. Constituents of Stem Bark of *Callistemon rigidus* Showing Inhibitory Effects on Mouse Alpha-amylase Activity. *Biol. Pharm. Bull.* 29(2006); 1275-7.