

Efek Asupan Ekstrak Herba Pletekan (*Ruellia Tuberosa L.*) Terhadap Jumlah Sel Fibroblas Gingiva Tikus Diabetes Mellitus

(*The Effect of Pletekan (Ruellia Tuberosa L.) Extract to Amount of Fibroblast Cell Diabetic Mellitus Mouse*)

Dhita Kartika Dewi Anggari¹, Herniyati², Yuliana Mahdiyah Da'at Arina³

¹Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Jember

²Bagian Histologi, Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Jember

Jln. Kalimantan 37, Jember 68121

e-mail : anggari.dhita@gmail.com

Abstract

Diabetes mellitus (DM) is a syndrome disrupt the metabolism of carbohydrates, fats and proteins caused by reduced insulin secretion or decreased tissue sensitivity to insulin. Diabetes is associated with periodontal disease. Alternative treatments with natural ingredients as a cure for diabetes also have a lot to do. Pletekan is cognate with Sambiloto plants that have been known to have the effect antidibetic. The purpose of this study was to determine the effect of pletekan herbal extract on blood glucose levels and the amount of gingival fibroblasts diabetic mouse. The conclusion is, pletekan herb extract can lower blood glucose levels but not significantly. Pletekan herbal extracts also can not increase the number of fibroblast cells in rats with diabetes mellitus.

Keywords: *Pletekan Extract, fibroblast, diabetic mellitus.*

Abstrak

Diabetes mellitus (DM) merupakan suatu sindrom terganggunya sistem metabolisme karbohidrat, lemak dan protein yang disebabkan oleh berkurangnya sekresi insulin atau penurunan sensitivitas jaringan terhadap insulin. Diabetes berhubungan kuat dengan penyakit periodontal. Pengobatan alternatif dengan bahan alam sebagai obat untuk penyakit DM juga telah banyak dilakukan. Pletekan merupakan tanaman serumpun dengan Sambiloto yang telah diketahui mempunyai efek antidibetik. Tujuan penelitian ini untuk mengetahui pengaruh pemberian ekstrak herba pletekan terhadap kadar glukosa darah dan jumlah sel fibroblas gingiva tikus diabetes melitus. Kesimpulan yang diperoleh yaitu, ekstrak herba pletekan dapat menurunkan kadar glukosa darah tetapi tidak secara signifikan. Ekstrak herba pletekan juga tidak dapat meningkatkan jumlah sel fibroblas pada tikus diabetes mellitus.

Kata kunci: Ekstrak herba pletekan, fibroblas, diabetes mellitus.

Pendahuluan

Diabetes mellitus (DM) merupakan suatu sindrom terganggunya sistem metabolisme karbohidrat, lemak dan protein yang disebabkan oleh berkurangnya sekresi insulin atau penurunan sensitivitas jaringan terhadap insulin [1]. Seseorang yang terkena DM selalu ditandai oleh naiknya kadar glukosa darah (hiperglikemi) dan tingginya kadar glukosa dalam urin (glukosuria) [2]. Populasi diabetes mellitus (DM) jumlahnya mengalami peningkatan dan diperkirakan menjadi 37 juta pada tahun 2025 sebagaimana prediksi WHO. Diabetes mellitus ini memiliki signifikansi yang lebih besar

bagi para professional di bidang kedokteran gigi seperti dibuktikan dari penelitian klinik yang menunjukkan hubungan kuat antara diabetes mellitus dengan penyakit periodontal.

Pengaruh DM pada rongga mulut telah dipelajari dengan baik dan penelitian melaporkan bahwa DM merupakan faktor resiko terjadinya beberapa penyakit periodontal. Penyakit periodontal yang biasanya terjadi adalah periodontitis. Beberapa penelitian epidemiologis menunjukkan bahwa DM meningkatkan resiko kehilangan tulang alveolar dan kehilangan perlekatan gingiva jika dibandingkan dengan individu yang tidak mengidap DM, serta

menunjukkan korelasi positif antara derajat kontrol glikemik dan prevalensi penyakit dan juga progresifitasnya [3]. Jumlah bakteri yang meningkat pada rongga mulut penderita DM, dapat menyebabkan kerusakan pada jaringan periodontal. Diabetes mellitus memperparah periodontitis melalui respon inflamasi yang berlebihan dan mikroflora yang terdapat pada jaringan periodonsium. Selain itu, pada penderita DM terjadi juga pengurangan produksi kolagen pada gingiva dan fibroblas periodontal yang dapat meningkatkan risiko inflamasi periodontal [4].

Pada saat terjadinya inflamasi, kolagen yang dihasilkan oleh fibroblas sangat berperan penting. Peran fibroblas ini yaitu bertanggung jawab pada persiapan menghasilkan produk struktur protein yang akan digunakan selama proses rekonstruksi jaringan. Sesudah terjadi luka, fibroblas akan aktif bergerak dari jaringan sekitar luka ke dalam daerah luka, kemudian akan berkembang (proliferasi) serta mengeluarkan beberapa substansi (kolagen, elastin, hyaluronic acid, fibronectin dan profeoglycans) yang berperan dalam membangun (rekonstruksi) jaringan baru [5].

Menurut [6], beberapa obat anti diabetik oral (obat sintesis) memiliki efek samping yang merugikan, antara lain hipoglikemia, gangguan pada saluran cerna, dan reaksi alergi pada kulit. Oleh karena itu, masyarakat selalu berupaya untuk mencari alternatif pengobatan lain misalnya pengobatan dengan bahan alam. Di negara berkembang konsumsi masyarakat terhadap obat tradisional mencapai 80% dari jumlah populasinya [7].

Banyak tanaman yang diduga memiliki khasiat sebagai antidiabetik dan telah digunakan oleh masyarakat secara turun temurun, tetapi kebanyakan belum ada data ilmiahnya ([6]. Menurut [8], salah satu tanaman obat yang dapat dijadikan sebagai obat tradisional untuk penyakit DM adalah sambiloto (*Andrographis paniculata*). Sambiloto termasuk dalam famili Acanthaceae [9]. Kandungan kimia sambiloto yang diduga berkhasiat sebagai antidiabetik adalah glikosida flavonoid. Tanaman lain dari famili Achantaceae yang diduga juga berkhasiat sebagai antidiabetik adalah herba pletekan (*Ruellia tuberosa L.*) [10]. Secara kemotaksonomi, golongan tanaman dalam satu famili kemungkinan memiliki kandungan kimia dan khasiat yang hampir sama [7]. Sehingga, diduga herba pletekan juga memiliki khasiat sebagai antidiabetik. Untuk itu, perlu dilakukan penelitian untuk mengetahui apakah ekstrak herba pletekan berfungsi sebagai antidiabetik dan juga bagaimana efek pemberiannya terhadap jaringan periodontal, yang dalam penelitian ini yang diteliti adalah jumlah sel fibroblas gingiva.

Metode Penelitian

Jenis penelitian ini adalah penelitian eksperimental laboratoris, dengan rancangan penelitian *pre* dan *post-test only control group design*. Penelitian dilakukan di Laboratorium Biologi Fakultas Farmasi Universitas Jember; Laboratorium Fisiologi Biomedik Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Jember dan Laboratorium Histologi Fakultas Kedokteran Universitas Jember Pelaksanaan penelitian dilakukan pada bulan Januari sampai Juli 2011.

Hewan coba tikus wistar jantan dibagi menjadi 2 kelompok, yaitu kelompok A (8 ekor) yang tidak diberi perlakuan dan kelompok B (16 ekor) yang diberi perlakuan. Kelompok B, dibagi menjadi 2 kelompok lagi yaitu kelompok B1 (8 ekor), kelompok tanpa perlakuan, yang diberi suspensi CMC Na 1% dan kelompok B2 (8 ekor) merupakan kelompok perlakuan yang diberi ekstrak herba pletekan.

Tahap awal penelitian adalah pembuatan ekstrak herba pletekan. Herba pletekan sebanyak 2 kg dicuci kemudian dirajang, dikeringkan di udara terbuka dan terlindung dari sinar matahari langsung sampai diperoleh simplisia kering. Simplisia kering kemudian dihaluskan sampai diperoleh serbuk sebanyak 250 gram. Serbuk herba pletekan direndam dalam etanol 96% sebanyak 7,5 kali dari berat serbuk simplisia dalam maserator. Maserator ditutup rapat, diaduk lalu dibiarkan selama 24 jam. Ekstrak cair disaring dengan menggunakan kertas saring. Ekstrak yang dihasilkan ditampung dalam suatu wadah. Ekstrak cair diuapkan dengan rotary evaporator pada suhu 50⁰C, 210 rpm hingga diperoleh ekstrak kental. Pengenceran ekstrak herba pletekan, dibuat dengan menimbang 5 gram ekstrak kental yang kemudian disuspensikan dalam pensuspensi CMC Na 1% sampai volume 100 ml. Pensuspensi CMC Na 1% dibuat dengan menaburkan 1 gram CMC Na di atas 20 ml air panas (20 kali berat CMC Na) sampai mengembang, diaduk kuat sampai terbentuk massa yang kental dan ditambah air sampai volume 100 ml. Ekstrak herba pletekan ini diberikan pada tikus dengan dosis 0,5 mg/kg BB.

Prosedur berikutnya yaitu pembuatan larutan aloksan monohidrat. Aloksan monohidrat dibuat dengan menimbang sebanyak 0,1 gram aloksan monohidrat dilarutkan dalam larutan fisiologis NaCl 0,9% sampai volume 2 ml. Larutan aloksan diinjeksikan pada tikus secara intravena pada bagian ekor dengan dosis 65mg/kg BB tikus [11].

Selanjutnya, semua tikus dipuasakan selama ±16-18 jam dan tetap diberi minum kemudian ditimbang dan diukur kadar glukosa darah awal.

Kadar glukosa darah awal diukur menggunakan metode enzimatik dengan alat glukometer dengan mengambil sampel darah pada ekor tikus. Darah diperoleh dengan melukai sedikit ujung ekor menggunakan scalpel kemudian test strip ditempelkan pada darah tikus [8, 12]. Tikus Kelompok A diberi makan dan minum seperti biasa. Tikus Kelompok B diinduksi dengan aloksan monohidrat dengan dosis 65 mg/kg BB secara intravena sebanyak satu kali. Post injeksi aloksan tikus diberi makan dan minum seperti biasa. Pada hari ke 3 dilakukan pengukuran kadar glukosa darah tikus. Hewan coba yang memiliki kadar glukosa darah lebih dari 135 mg/dL adalah hewan coba yang mengalami diabetes [12].

Hewan coba yang telah dinyatakan memiliki glukosa darah lebih dari 135 mg/dL dibagi menjadi 2 kelompok, yaitu Kelompok B1 (tanpa perlakuan ekstrak) dan Kelompok B2 (kelompok yang diberi ekstrak herba pletekan). Kelompok B1 hanya diberi pensuspensi CMC Na 1% dengan dosis 5 ml/kgBB, sekali sehari dengan cara sondasi ke lambung. Sedangkan, Kelompok B2 diberi ekstrak herba pletekan dengan dosis 0,5 mg/kg BB, sekali sehari dengan cara sondasi ke lambung. Kedua perlakuan di atas dilakukan selama 15 hari. Setelah pemberian ekstrak selama 15 hari, dilakukan pengukuran kadar glukosa darah tikus pasca pemberian suspensi CMC Na 1% dan ekstrak pletekan dan selanjutnya hewan coba dikorbankan. Kemudian, dilakukan pembuatan preparat jaringan gingiva molar rahang bawah bagian bukal dan tulang alveolar serta dilakukan penghitungan sel fibroblas menggunakan mikroskop cahaya binokuler Leica dengan pembesaran 1000x. Dari satu sampel diambil 3 jaringan. Kemudian tiap-tiap jaringan dibagi menjadi 3 lapang pandang. Jumlah sel fibroblas jaringan, dihitung dari rata-rata lapang pandang, sedangkan jumlah sel fibroblas sampel diambil dari rata-rata jaringan.

Hasil

Setelah dilakukan induksi aloksan dan pemberian ekstrak herba pletekan, hasil pengukuran kadar glukosa darah tikus pada setiap kelompok dapat dilihat pada tabel 1.

Tabel 1. Rata-rata kadar glukosa darah tikus setelah induksi aloksan

Kelompok	Kadar glukosa darah ± SD (mg/dL)	
	Awal (normal)	Hari ke -3
Kontrol	96,13 ± 8,34	-
Tanpa perlakuan ekstrak	92 ± 10,61	349,75 ± 146,03
Perlakuan ekstrak	82,38 ± 9,58	337,5 ± 91,98

Kontrol	96,13 ± 8,34	-
Tanpa perlakuan ekstrak	92 ± 10,61	349,75 ± 146,03
Perlakuan ekstrak	82,38 ± 9,58	337,5 ± 91,98

Dari tabel 1 tampak bahwa kadar glukosa darah seluruh kelompok sebelum diinduksi aloksan memenuhi kadar glukosa darah normal tikus yaitu 65-135 mg/dL (Sunarsih *et al.*, 2007). Setelah pemberian aloksan, rata-rata kadar glukosa darah meningkat menjadi 349,75 mg/dL pada kelompok tanpa perlakuan ekstrak dan 337,5 mg/dL pada kelompok perlakuan ekstrak, tikus dikatakan diabetes, jika kenaikan kadar glukosa darahnya >135 mg/dL. Hal ini menunjukkan bahwa tikus sudah dalam kondisi diabetes.

Tabel 2. Rata-rata kadar glukosa darah tikus setelah pemberian ekstrak

Kelompok	Kadar glukosa darah ± SD (mg/dL)	
	Hari ke-3	Setelah Pemberian Ekstrak
Tanpa Perlakuan Ekstrak	349,75 ± 146,03	210,25 ± 164,23
Perlakuan ekstrak	337,5 ± 91,98	276,63 ± 157,12

Dari tabel 2 menunjukkan bahwa pada kelompok tanpa perlakuan ekstrak, terjadi penurunan kadar glukosa darah tikus setelah pemberian ekstrak herba pletekan, demikian juga pada kelompok perlakuan ekstrak.

Setelah dilakukan pengamatan dengan mikroskop cahaya didapatkan data rata-rata jumlah sel fibroblas pada setiap kelompok pada table 3.

Tabel 3. Rata-rata jumlah sel fibroblas tiap kelompok

Kelompok	Jumlah sampel	Rata-rata	Standart Deviasi
Kontrol	8	10, 77	1, 48692
Tanpa perlakuan ekstrak	8	11, 33	1, 65528
Perlakuan ekstrak	8	10, 92	0,96909

Dari tabel 3 tampak bahwa terdapat peningkatan jumlah fibroblas pada kelompok tanpa perlakuan ekstrak dan terjadi penurunan pada kelompok perlakuan ekstrak. Pada kelompok tanpa perlakuan mempunyai rata-rata jumlah fibroblas terbesar dibandingkan dengan kelompok perlakuan ekstrak.

Sebelum dilakukan uji statistik, data hasil pengamatan ini terlebih dahulu diuji dengan menggunakan uji normalitas dan homogenitas. Hasil uji *Kolmogorov-Smirnov* menunjukkan bahwa data berdistribusi normal, dan hasil uji *Levene's* menunjukkan bahwa data homogen, maka seluruh data hasil penelitian ini memenuhi syarat untuk dilakukan analisis data menggunakan uji parametrik, yaitu Uji T data berpasangan (*Paired Sample T-Test*), untuk kadar glukosa darah sebelum dan setelah pemberian ekstrak dan Uji T dua sampel bebas (*Independent Sample T Test*), untuk uji statistik kadar glukosa darah dan rata-rata jumlah sel fibroblas antar kelompok tanpa perlakuan ekstrak dan perlakuan ekstrak dengan tingkat kepercayaan 95% ($\alpha = 0,05$). Hasil uji *Independent Sample T Test*.

Pembahasan

Penelitian ini ditunjukkan untuk mengeksplorasi potensi herba pletekan sebagai obat antidiabetik dan terapi periodontal tikus diabetes. Untuk penelitian ini, hewan coba tikus dibuat kadar glukosa darahnya meningkat, dengan cara pemberian aloksan pada hari ke-3. Peningkatan kadar glukosa darah secara kontinyu terus terjadi dan tetap stabil hingga ke-15 (Tabel 1). Hal ini membuktikan bahwa aloksan dapat menyebabkan diabetes mellitus.

Aloksan adalah suatu senyawa yang sering digunakan untuk penelitian dengan menggunakan hewan coba. Senyawa aloksan berperan dalam

penghambatan glukokinase. Enzim glukokinase berperan penting dalam proses glikolisis yaitu pemecahan glukosa menjadi asam piruvat atau asam laktat. Jika kerja enzim ini dihambat, maka pemecahan glukosa menjadi asam piruvat atau asam laktat terhambat akibatnya kadar glukosa dalam darah meningkat [13]. Hal inilah yang menyebabkan setelah induksi aloksan kadar glukosa darahnya meningkat. Peningkatan berlanjut sampai hari ke-15 (efek aloksan jangka panjang). Pada kelompok kontrol negatif juga, pada hari ke-15, kadar glukosa darah masih tinggi (>135 mg/dL) sehingga tikus masih diabetes mellitus.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa ekstrak herba pletekan dapat menurunkan kadar glukosa darah tikus diabetes. Kadar glukosa darah tikus diabetes setelah pemberian selama 15 hari lebih rendah. Akan tetapi, pada hasil uji *Independent Sample T test*, tidak ada perbedaan secara signifikan dengan kelompok kontrol negatif. Hal ini mungkin disebabkan karena dosis ekstrak herba pletekan yang kurang efektif dikarenakan konsentrasi senyawa aktif dalam setiap tanaman berbeda. Dosis yang digunakan dalam penelitian ini adalah dosis tunggal berdasarkan [11] sebesar 65 mg/kg BB. Penelitian dengan beberapa dosis yang lebih tinggi dibutuhkan untuk mendapatkan hasil yang lebih efektif. Selain itu, lama pemberian ekstrak herba pletekan mungkin juga berpengaruh, dikarenakan cara kerja ekstrak herba pletekan adalah meredam kerusakan oksidatif akibat radikal bebas, sehingga mencegah kerusakan sel β *Langerhans* pankreas. Disamping itu, sel-sel tersebut akan terus mengalami regenerasi [14]. Proses tersebut membutuhkan waktu yang lama, sehingga untuk dapat memproduksi insulin kembali, dan mengakibatkan penurunan kadar glukosa darah dibutuhkan waktu yang lama.

Senyawa aktif yang diduga berperan dalam aktivitas penurunan kadar glukosa darah adalah glikosida flavonoid. Glikosida flavonoid dapat menekan secara langsung pengeluaran glukagon, menghambat glukoneogenesis dan meningkatkan sensitifitas reseptor terhadap insulin [15,16]. Selain itu glikosida flavonoid merupakan senyawa yang berfungsi sebagai antioksidan [17]. Peningkatan suplai antioksidan yang cukup dapat meredam kerusakan oksidatif akibat radikal bebas, sehingga mencegah kerusakan sel β *Langerhans* pankreas. Sel-sel tersebut akan mengalami regenerasi, sehingga dapat memproduksi insulin, dan mengakibatkan penurunan kadar glukosa darah [14].

Hasil rata-rata jumlah sel fibroblas setelah perlakuan ekstrak pletekan menunjukkan bahwa jumlah sel fibroblas mengalami penurunan, tetapi pada hasil uji *Independent Sample T test* tidak ada perbedaan secara signifikan antara kelompok yang

diberi perlakuan ekstrak dengan yang kelompok yang tidak diberi perlakuan ekstrak, sehingga dapat disimpulkan ekstrak herba pletekan tidak dapat meningkatkan jumlah sel fibroblas. Tidak adanya peningkatan jumlah sel fibroblas pada penelitian ini adalah sesuai dengan kadar glukosa darah tikus yang juga tidak mengalami penurunan yang signifikan.

Menurut [18], pada penderita diabetes cenderung memiliki respon terhadap faktor-faktor inflamasi menjadi lebih sensitif yang menyebabkan respon fibroblas menyimpang dari biasanya. Proses inflamasi dan proses perbaikan (repair) berjalan bersamaan, hanya arahnya yang berlawanan. Periodontitis sangat berhubungan dengan gangguan toleransi glukosa, yang bisa terjadi karena resistensi insulin. Infeksi-infeksi bakteri dan virus bisa meningkatkan resistensi insulin, bahkan pada orang-orang yang tidak menderita diabetes, glukosa sulit untuk memasuki sel-sel target sehingga mengubah kondisi glikemik [19]. Fibroblas erat kaitannya dengan proses penyembuhan luka. Proses penyembuhan luka meliputi, proses inflamasi, fibrosis, *remodelling* jaringan, dan pembentukan jaringan parut. Pada keseluruhan proses tersebut, fibroblas memiliki peranan penting pada proses fibrosis yaitu; migrasi dan proliferasi fibroblas, serta deposisi matriks ekstraseluler. Pada deposisi matriks ekstraseluler, terjadi penurunan proliferasi sel endotel dan sel fibroblas, namun fibroblas menjadi lebih progresif dalam mensintesis kolagen dan fibronectin, sehingga meningkatkan jumlah matriks ekstraseluler yang berkurang selama inflamasi. Selain TGF- β , beberapa faktor pertumbuhan lain yang ikut mengatur proliferasi fibroblas juga membantu menstimulasi matriks ekstraseluler [20]. matriks ekstraseluler tersebut diikuti pula peningkatan pada fibroblas. Pada proses proliferasi, terdapat proses angiogenesis. Angiogenesis ditandai oleh migrasi sel endotel dan pembentukan pembuluh darah kapiler yang merupakan respon natural dari penyembuhan luka dan meningkatkan perubahan sel endotel dalam 3 faktor pertumbuhan yaitu: PDGF (*Platelet Derived Growth Factor*), TGF- β (*Transforming Growth Factor*), faktor pertumbuhan insulin selama fase inflamasi; *fibroblast growth factor* (FGF) dilepaskan dari tempat yang normal dari molekul jaringan ikat dan VEGF (*vascular endothelial growth factor*) yang dikirim oleh makrofag. Angiogenesis ini meningkatkan aliran darah dan menekan sebagian arteri [21]. Pada fase proliferasi, perkembangan proses perbaikan tergantung dari interaksi antara tipe sel dan matriks ekstrasuler, yang mana pembentukan dan penambahan kembali selama proses ini. Matriks ekstraseluler sangat dominan disintesis oleh fibroblas [22]. Kemungkinan yang sama terjadinya penurunan kadar glukosa dan tidak adanya peningkatan jumlah

sel fibroblas yaitu waktu pemberian ekstrak herba pletekan yang kurang lama dan juga dosis ekstrak herba pletekan yang kurang efektif dikarenakan konsentrasi senyawa aktif dalam setiap tanaman berbeda.

Simpulan dan Saran

Dari hasil penelitian yang telah dilakukan dapat ditarik kesimpulan bahwa ekstrak herba pletekan tidak dapat menurunkan kadar glukosa darah pada tikus diabetes mellitus ($p>0,05$) serta ekstrak herba pletekan tidak dapat meningkatkan jumlah sel fibroblas pada tikus diabetes mellitus ($p>0,05$).

Saran pada penelitian ini adalah Pemberian ekstrak herba pletekan dilakukan secara berkelanjutan dan dilakukan perpanjangan waktu perlakuan dan juga Upaya eksplorasi dengan peningkatan dosis atau konsentrasi yang lebih tinggi dibutuhkan agar mendapatkan hasil yang lebih efektif.

Daftar Pustaka

1. Guyton, A. C. dan Hall, J. E. Fisiologi Kedokteran. Jakarta: EGC. 2007
2. Ganiswara, Setiabudy, Suyatna, Purwastyastuti, dan Nafrialdi. Farmokologi dan Terapi. Jakarta: Bagian Farmokologi Fakultas kedokteran Universitas Indonesia. 2007.
3. Putri, Editya. Pengaruh pemberian Ekstrak Herba Pletekan (*Ruellia tuberosa L.*) Terhadap Jumlah Sel Osteoklas Tulang Alveolar Tikus Diabetes Akibat Induksi Aloksan. Skripsi. Jember: FKG Universitas Jember. 2012.
4. USU. Faktor Resiko Periodontitis. [Internet]. 2014. [8 Januari 2014]. Available from: <http://repository.usu.ac.id/bitstream/123456789/27297/4/Chapter%20I.pdf>
5. Perdanakusuma, David S. Anatomi Fisiologi Kulit Dan Penyembuhan Luka. Surabaya: Plastic Surgery Departement Airlangga University. 2007.
6. Widowati. L., Dzulkarnain, B., dan Sa'roni. Tanaman Obat untuk Diabetes Melitus. Cermin Dunia Kedokteran. 1997. 116: 53-60.
7. Fransworth, N. R. Biological and Phytochemical Screening of Plant, *Journal of*

- Pharmaceutical Sciences*. 1996. Vol. 55 (3): 225-276.
8. Yulinah, E., Sukrasno dan Fitri, M.A. Aktivitas Antidiabetika Ekstra Etanol Herba Sambiloto (*Andropogonis paniculata* N. (Acanthaceae)). *JMS*. 2001. Vol. 6 (1): 13-20.
 9. Backer, C.A., dan Brink, Van Den. *Flora of Java*. Published under The Auspices of The Rijksherbarium, Leyden. 1963.
 10. Poerwandari, Rachmawati, Mabaroch, Ernawati, Rahayu, Ridwan, dan Atmanto. [Internet]. 2002. [11 Juli 2012]. Inventory Obat Tradisional. Available from: perpustakaan.litbang.depkes.go.id/otomasi/index.php?p...id.
 11. Nugroho, A.E. Hewan Percobaan Diabetes Melitus : Patologi dan Mekanisme Aksi Diabetogenik. *Biodeversitas*. 2006. Vol. 7 (4): 378-382.
 12. Sunarsih, E. S., Djatmika, dan Utomo, R. S. Pengaruh Pemberian Infusa Umbi Gadung (*Dioscorea hispida* Dennst) terhadap Penurunan Kadar Glukosa Darah Tikus Putih Jantan yang Diinduksi Aloksan. *Majalah Farmasi Indonesia*. 2007. Vol. 18 (1): 29-33
 13. Murray, Granner, Mayes, dan Rodwel. *Biokimia Harper*. Alih bahasa oleh Hartono A. Jakarta: EGC. 2003.
 14. Setiawan, B. dan Suhartono, E. Stress Oksidatif dan Peran Antioksidan pada Diabetes Mellitus. *Majalah Kedokteran Indonesia*. 2005. Vol. 55 (2): 86-91.
 15. Katzung, B. G. *Farmakologi dasar dan Klinik*. Alih bahasa oleh Staf Dosen Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya. Buku Kedokteran: EGC. 1998.
 16. Mycek, M. J., Harvey, R. A., dan Champe, P. C. *Farmakologi Ulasan Bergambar*. Edisi 2. Alih bahasa oleh Agoes Azwar. Jakarta: Widya Medika. 2001.
 17. Chwan, Yu Lee, Shuenn, dan Chen. Bioactive Flavonoids from *Ruellia*. *J Chin Med*. 2006. 17 (3): 1003-109.
 18. Solini, Chiozzi, Morelli, Adinolfi, Rizzo, Baricordi, dan Virgilio. Enchanced P2X7 in Human Fibroblasts From Diabetic Patients: A Possible Pathogenetic Mechanism for Vascular Damage in Diabetic. *Journal Of The American Heart Association*. [Internet]. 2004. [15 Januari 2014]. Available from: <http://atvb.ahajournals.org/content/24/7/1240.full.pdf+html>
 19. Balasundaram, Aruna., Ponnaiyan, Deepa., dan Parthasarathy, Harinath. Diabetic Mellitus – A Perspective of Periodontitic. *ADA*. [Internet]. 2010. [18 Februari 2014]. Available from: <http://diabetes.diabetesjournals.org/content/30/11/940.full.pdf+html>
 20. Wahyuni, T. Pengaruh Perasan Buah Jambu Biji (*Psidium guajava* Linn) terhadap Jumlah Sel Fibroblas Gingiva Tikus Wistar Jantan. Skripsi. [Tidak dipublikasikan]. Jember: FKG Universitas Jember. 2009.
 21. Prasetyono, Theddeus O.H. General Concept Of Wound Healing. *Med J Indonesia*. [Internet]. 2009. [18 Februari 2014]. Available from: <http://www.eje-online.org/content/161/3/391.full.pdf+html>
 22. Middelkoop, E., Lootss, Lamme, Mekless JR. Culturedd Fibroblasts From Chronic Diabetic Wounds On The Lower Extremity (Non-insulin-dependantt Diabetes Mellitus). *ArchivesArchives of Dennatological Research Research*. 2002. 291: 93-99