

**UJI AKTIVITAS ANTIDIABETES EKSTRAK ETANOL AKAR
PEGAGAN
(*Centella asiatica* (L.) Urban) TERHADAP TIKUS PUTIH JANTAN**

**Yetrie B. C. Simarmata S.Farm., M.Si., Apt., dr. Dicky Yuswardi Wiratma,
M.Kes**

Fakultas Farmasi dan Ilmu Kesehatan, Universitas Sari Mutiara Indonesia

ABSTRAK

Diabetes melitus merupakan sindrom metabolik paling umum di seluruh dunia dengan angka kejadian 1-8%. Penyakit ini muncul ketika insulin tidak cukup di produksi atau insulin tidak dapat berfungsi dengan baik. Diabetes ditandai dengan hiperglikemik (Elevasi Kadar Glukosa Darah) yang menyebabkan berbagai gangguan metabolik jangka pendek dalam metabolisme lemak dan protein dan jangka panjang menyebabkan perubahan aliran kadar yang irreversibel.

Penelitian ini dilakukan di Laboratorium Farmasi Universitas Sari Mutiara Indonesia yang bertujuan untuk mengetahui potensi ekstrak etanol akar pegagan terhadap efek penurunan kadar glukosa darah tikus yang diinduksi aloksan. Penelitian ini menggunakan metode eksperimental meliputi penyiapan sampel, (pengumpulan sampel, identifikasi sampel, pengolahan sampel), pemeriksaan karakterisasi simplisia, skrinning fitokimia, pembuatan ekstrak, uji toleransi glukosa dan uji aktivitas antidiabetes.

Uji toleransi glukosa dalam ekstrak etanol akar pegagan terhadap tikus putih jantan. Uji aktivitas antidiabetes dibagi dalam 5 kelompok. Kelompok I (kontrol negatif) diberi Na- CMC 1%, kelompok II (kontrol positif) diberi Glibenklamid dosis 0,45% mg/kg bb. Kelompok III, IV dan V diberi ekstrak etanol bawang merah dengan dosis 50,100 dan 200 mg/kg bb. Kadar glukosa darah (KGD) diamati setelah diinduksi aloksan, jika terjadi KGD tikus 200 mg/dl maka tikus dianggap sudah diabetes.

Hasil analisis one way ANOVA uji Tukey HSD menunjukkan pemberian EEBM dosis 50 mg/kg bb memberikan hasil yang lebih baik terhadap penurunan kadar glukosa darah yaitu menurunkan sampai kadar rata-rata $83,6 \pm 6,87$ mg/dl.

Kata kunci : Akar Pegagan, Kadar Glukosa Darah, Aloksan, Diabetes Mellitus, Tikus Putih Jantan.

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Diabetes Mellitus (DM) atau kencing manis adalah suatu penyakit yang disebabkan karena peningkatan kadar gula dalam darah *hiperglikemik* akibat kekurangan hormon insulin (Tjokoprawiro, 1992).

Diabetes Mellitus (DM) merupakan salah satu masalah kesehatan yang berdampak pada produktivitas dan dapat menurunkan Sumber Daya Manusia (SDM). Penyakit ini tidak hanya berpengaruh secara individu, tetapi sistem kesehatan suatu negara walaupun belum ada survei nasional, sejalan dengan perubahan gaya hidup

termasuk pola makan masyarakat Indonesia diperkirakan penderita DM ini semakin meningkat, terutama pada kelompok umur dewasa keatas pada seluruh status sosial ekonomi (Tjokoprawiro, 1992). Diabetes melitus merupakan sindrom metabolik paling umum di seluruh dunia dengan angka kejadian 1-8%. Penyakit ini muncul ketika insulin tidak cukup di produksi atau insulin tidak dapat berfungsi dengan baik. Diabetes ditandai dengan *hiperglikemik (Elevasi Kadar Glukosa Darah)* yang menyebabkan berbagai gangguan metabolik jangka pendek dalam metabolisme lemak dan protein dan jangka panjang menyebabkan perubahan aliran kadar yang irreversibel.

Manifestasi jangka panjang dari diabetes adalah dapat menyebabkan beberapa komplikasi mikrovaskuler maupun makrovaskuler. Diabetes tipe 2, gestasional dan diabetes tipe spesifik lainnya. Gejala-gejala karakteristik diabetes melitus meliputi kehausan berlebihan, *polyphagia, polyurea*, kehilangan berat badan, sering terjadinya bisul, gatal di anggota badan dan impotensi (WHO, 2003).

Diabetes mellitus menurut Beenen (1996) adalah suatu sindrom yang mempunyai ciri kondisi hiperglikemik kronis, gangguan metabolisme karbohidrat, lemak dan protein, terkait dengan defisiensi sekresi dan aksi insulin secara absolut atau relatif sedangkan Kahn (1995) memberikan definisi diabetes mellitus sebagai sindrom kompleks yang terkait dengan metabolisme karbohidrat, lemak dan protein dengan ciri-ciri hiperglikemik dan gangguan metabolisme glukosa, serta terkait secara patologis dengan komplikasi mikrovaskuler yang

spesifik, penyakit mikrovaskuler sekunder pada perkembangan *aterosklerosis* dan beberapa komplikasi yang lain meliputi neuropati, komplikasi dengan kehamilan, dan memperparah kondisi infeksi. Diabetes Mellitus merupakan salah satu penyakit degeneratif, dimana terjadi gangguan metabolisme karbohidrat, lemak dan protein serta ditandai dengan tingginya kadar gula dalam darah *hiperglikemia* dan dalam urin *glukosuria* (Depkes RI, 2005).

Diabetes mellitus (DM) merupakan masalah kesehatan yang serius yang meningkatkan jumlah kasusnya. Diabetes melitus (DM) merupakan salah satu dari lima penyebab kematian didunia, kira-kira 150 juta penduduk diseluruh dunia menderita diabetes melitus. Jumlah penderita diabetes dalam lima tahun terakhir meningkat tajam dibandingkan sepuluh tahun lalu dan diperkirakan akan berlipat ganda pada tahun 2030. Negara India dikenal dengan jumlah penderita diabetes terbanyak (Depkes RI, 2005).

Jumlah penderita DM pada tahun 2010 mencapai 285 juta orang dengan angka kematian 3,9 juta orang. Jumlah penderita DM juga diperkirakan akan meningkat pada tahun 2030 menjadi 438 juta orang. Berdasarkan data IDF, kasus diabetes di Indonesia berada pada peningkatan ke 9 di dunia dengan jumlah sekita 6.963.500 penderita dengan angka kematian 147.390 pada kelompok usia 20-79 tahun (Depkes RI, 2005).

Prevalensi penyakit degeneratif saat ini meningkat seiring dengan bertambah makmurnya masyarakat (Cindrawati, 2013). Diabetes Mellitus (DM) adalah suatu

penyakit degeneratif, ditandai dengan kadar glukosa dalam darah tinggi walaupun tubuh mampu memproduksi insulin tetapi karena reseptor insulin kurang memadai jumlahnya sehingga membuat tidak berdaya. Hal lain yang dapat memicu DM, karena tubuh tidak menghasilkan insulin akibat sel-sel beta pankreas rusak (Alwan, 2010).

Pengobatan DM dapat dilakukan secara medis dengan obat-obatan modern dan suntikan tetapi karena tingginya biaya pengobatan cara medis ini terkadang sulit dilakukan. Diabetes melitus juga dapat diatasi dengan pengobatan alami dengan memanfaatkan tanaman berkhasiat obat. Tanaman berkhasiat obat dapat diperoleh dengan mudah, dapat dipetik langsung untuk pemakaian segar atau dapat dikeringkan. Oleh karena itu, pengobatan tradisional dengan tanaman obat menjadi langkah alternatif untuk mengatasinya (Wijayakusuma, 2004).

Akar pegagan (*Centella asiatica*(L.) Urban) merupakan salah satu tanaman suku Apiaceae atau Umbelliferae yang banyak digunakan dalam industri obat alami, baik sebagai penyusun ramuan maupun sebagai bahan baku ekstrak. Walaupun sudah ada yang membudidayakan namun sebagian besar pasokan tanaman ini untuk industri masih berasal dari tanaman yang tumbuh liar di padang rumput, tepi selokan, sawah, atau sebagai tanaman sayur (Dalimartha, 2000).

Penggunaan akar pegagan dalam industri obat alami yang telah didasari pengujian klinik adalah untuk pengobatan diabetes mellitus, luka bakar, borok pada kulit, dan pencegahan keloid serta hipertrofi. Secara oral ekstrak pegagan

digunakan untuk pengobatan antidiabetes mellitus, ulkus lambung dan usus (Kartnig, 1998), serta untuk memperlancar peredaran darah ke otak sehingga dapat meluruhkan sumbatan aterosklerosis pada mikrosirkulasi pembuluh darah otak (Gupta., dkk, 2003).

Berdasarkan hasil penelitian-penelitian tentang kandungan dan manfaat akar pegagan (*Centella asiatica* (L.) Urban), maka peneliti melakukan uji aktivitas antidiabetes ekstrak etanol akar pegagan (*Centella asiatica* (L.) Urban) terhadap tikus putih yang telah diinduksi aloksan, serta membandingkan efeknya dengan obat antidiabetik oral yang umum digunakan dimasyarakat, yaitu glibenklamid. dapat digunakan sebagai obat alternatif bagi penderita DM.

1.2. Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang diatas maka perumusan masalah sebelumnya, penelitian ini adalah :

- Apakah golongan senyawa yang terdapat pada simplisia dan ekstrak etanol akar pegagan terhadap aktivitas antidiabetes pada tikus putih antan?
- Apakah ekstrak etanol akar pegagan dapat memberikan aktivitas antidiabetes terhadap tikus putih jantan?
- Apakah pada dosis 100 mg, 150 mg dan 200 mg ekstrak etanol akar pegagan memberikan aktivitas antidiabetes terhadap tikus putih jantan?

1.3. Tujuan Penelitian

Berdasarkan hipotesis diatas, maka tujuan penelitian ini adalah :

- Untuk mengetahui golongan senyawa apa yang terdapat pada

simplisia dan ekstrak etanol akar pegagan terhadap aktivitas antidiabetes pada tikus putih jantan.

- b. Untuk mengetahui aktivitas antidiabetes terhadap tikus putih jantan.
- c. Untuk mengetahui dosis berapa yang dapat memberikan aktivitas antidiabetes terhadap tikus putih jantan.

1.4. Manfaat Penelitian

Penelitian ini dapat dimanfaatkan sebagai untuk menambah informasi dan pengetahuan tentang ekstrak etanol akar pegagan adalah :

- a. Untuk penambah wawasan tentang kegunaan ekstrak etanol pegagan terhadap antidiabetes.
- b. Sebagai suatu proses pengaplikasian ilmu yang diperoleh penulis selama mengikuti perkuliahan di Universitas Sari Mutiara Indonesia Medan.
- c. Penelitian ini diharapkan bermanfaat untuk peneliti selanjutnya dan dapat menyempurnakan penelitian tentang ekstrak etanol akar pegagan terhadap tikus putih jantan.
- d. Penelitian ini dapat bermanfaat untuk penambah wawasan dan pengetahuan bagi pembaca tentang ekstrak etanol akar pegagan untuk antidiabetes.
- e. Penelitian ini diharapkan bermanfaat untuk antidiabetes dari ekstrak etanol akar pegagan (*Centella asiatica* (L.) Urban)

METODE PENELITIAN

Desain Penelitian

Penelitian ini menggunakan jenis penelitian dengan metode eksperimental yang meliputi pengumpulan sampel, identifikasi sampel, pengolahan sampel, pemeriksaan karakteristik simplisia, skrining fitokimia simplisia, pembuatan ekstrak etanol akar pegagan, penyiapan hewan percobaan, pengujian ekstrak etanol akar pegagan terhadap penurunan kadar glukosa darah (KGD) tikus dengan metode toleransi glukosa dan induksi aloksan. Data hasil penelitian dianalisis dengan one way ANOVA (*Analysis of variance*) versi 17.0. Penelitian ini menggunakan jenis penelitian eksperimental di laboratorium Farmasi Universitas Sari Mutiara Indonesia.

Tempat dan Waktu Penelitian

Penelitian dilaksanakan di Laboratorium Farmakologi Fakultas Farmasi dan Ilmu Kesehatan Universitas Sari Mutiara Medan dalam rentang waktu dari bulan September 2016 hingga Maret bulan 2017.

Pengolahan dan Analisa data

Data hasil penelitian dianalisa dengan Analisa Variansi (ANOVA) dan dilanjutkan dengan uji *Tukey HSD* untuk melihat perbedaan nyata antara perlakuan. Analisa Statistik ini menggunakan Program SPSS versi 17.0.

Prosedur kerja

Alat-alat

Alat yang digunakan adalah blender, neraca listrik, neraca hewan digital, pipet tetes, beaker glass (Pyrex), kandang tikus, oral sonde, spuit, waterbath, kertas saring, hot plate, oven, pengaduk, tabung erlenmeyer

(Pyrex) dan alat ukur gula darah GlucoDr.

Bahan-Bahan

Akar pegagan (*Centella asiatica* (L.) Urban), akuades, karboksi metil selulosa (CMC), glukosa, glibenklamid, alkohol 96%, natrium klorida, Pb (II) asetat, besi (III) klorida, kalium iodida, iodium, asam sitrat, eter, kloroform, metanol, natrium sulfat anhidrat, etil asetat, serbuk magnesium, serbuk seng, asam klorida, dan asam sulfat.

Tahap-Tahap Penelitian

Tahap-tahap penelitian yang digunakan meliputi pengeringan, makroskopik, mikroskopik, penyiapan bahan uji ekstrak etanol akar pegagan, skrining fitokimia, penetapan kadar air, penetapan kadar abu, penetapan kadar dari kandungan air, penetapan kadar dari kandungan etanol, pembuatan ekstrak akar pegagan, uji kandungan gula darah menggunakan GlucoDr sebelum pemberian glukosa, setelah pemberian bahan uji, dan setelah pemberian glukosa.

Pembuatan Larutan Pereaksi

Pembuatan larutan pereaksi menurut Materia Medika Indonesia Jilid V 1995.

Pembuatan larutan Aloksan

Monohidrat

Dosis aloksan yang digunakan adalah 150 mg/200 g BB tikus secara intraperitoneal dengan dilarutkan di dalam vial 10 ml larutan NaCl 0,9 % (Ditjen POM, 1995).

Pereaksi Molish

Sebanyak 3 gram naftol ditimbang kemudian dilarutkan dalam sedikit etanol 96% lalu ditambahkan asam nitrat 0,5N

sampai volume 100 ml (Ditjen POM, 1995).

Pereaksi Bouchardat

Sebanyak 4 gram kalium iodida ditimbang, kemudian dilarutkan dalam akuades secukupnya, tambah 2 gram iodium kemudian ditambahkan akuades hingga 100 ml (Ditjen POM, 1995).

Pereaksi Dragendorf

Sebanyak 0.85 gram bismut (III) nitrat dilarutkan dalam 10 ml asam asetat glacial, lalu ditambahkan 40 ml akuades. Pada wadah lain 8 gram kalium iodida dilarutkan dalam 20 ml akuades, masing-masing larutan diambil 5 ml dan ditambahkan 20 ml asam asetat kemudian dicukupkan dengan air suling hingga 100 ml (Ditjen POM, 1995).

Pereaksi Lieberman-Bouchardat

Lima bagian volume asam sulfat pekat tambahkan hati-hati lima puluh bagian volume asam asetat anhidrat ke dalam campuran, kemudian dinginkan (Ditjen POM, 1995).

Larutan Kloralhidrat

Sebanyak 50 gram kloralhidrat dilarutkan dalam 20 ml akuades (Ditjen POM, 1995).

Larutan Besi (III) klorida 10%

Sebanyak 10 gram besi (III) klorida dilarutkan dalam akuades sampai 100 ml (Ditjen POM, 1995).

Larutan Asam klorida 2 N

Sebanyak 17 ml asam klorida (p) diencerkan dengan akuades sampai 100 ml (Ditjen POM, 1995).

Larutan Timbal (II) asetat 0,4 N

Sebanyak 15,17 gram timbal (II) asetat dilarutkan dalam akuades bebas CO₂ hingga 100 ml (Ditjen POM, 1995).

Pengujian Aktivitas Penurunan Kadar Gula Darah dengan Metode Induksi Aloksan

Prosedur :

Dua puluh lima ekor tikus putih diletakkan dalam laboratorium selama 1 minggu untuk menyesuaikan diri dengan lingkungannya, kemudian 25 ekor tersebut dibagi menjadi 5 kelompok tikus putih masing-masing kelompok terdiri atas 5 ekor tikus dengan perincian sebagai berikut :

Tikus kelompok I sebagai kontrol diberi suspensi Na-CMC, kelompok II diberikan suspensi glibenklamid 0,45 mg/kg bb, kelompok III diberi ekstrak etanol akar pegagan 100 mg/kg bb, kelompok IV diberi ekstrak etanol akar pegagan 150 mg/kg bb dan kelompok V diberi ekstrak etanol akar pegagan 200 mg/kg bb. Masing-masing kelompok dipuasakan selama 16 jam, pemberian minum diperbolehkan, selanjutnya dilakukan penimbangan dan pengukuran kadar gula darah puasa masing-masing tikus. Sediaan bahan uji diberikan secara oral.

Setiap kelompok diinduksi Aloksan dengan dosis 150mg/kg bb setelah di induksi aloksan kemudian di berimakan dan minum dan dilakukan pengukuran kadar gula darah tikus yang sudah diinduksi aloksan setekah 5 jam. Pengukuran kadar gula darah setelah 5 jam diinduksi aloksan adalah untuk mengetahui apakah aloksan telah bekerja atau tidaknya, setelah diketahui kadar gula darah sudah hiperglikemik kemudian pemberian bahan uji setelah satu hari diinduksi aloksan dan hari-hari berikutnya selama 15 hari pemberian ekstrak etanol akar pegagan, kontrol negatif (Na-CMC) dan kontrol Negatif (glibenklamid dosis 0,45 mg/kg

bb).Pengukuran kadar gula darah dan diukur kadar gula darah tiap kelompok. Pengukuran kadar gula darah dilakukan pada hari ke-3, 5, 7, 9, 11, 13 dan 15. Kadar gula darahnya diukur dengan menggunakan alat glucoDr.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Masing-masing dosis EEAP memiliki kemampuan menurunkan KGD tikus. Dosis EEAP 200 mg/kg bb menunjukkan kemampuan menurunkan KGD yang lebih kuat dibandingkan dosis EEAP 150 mg/kg bb. Penurunan KGD tikus pada pemberian EEAP dari masing masing dosis 100 mg/kg bb tikus, 150 mg/kg bb tikus dan 200 mg/kg bb tikus menunjukkan perbedaan setiap dosis. Dosis 200 mg/kg bb tikus lebih kuat dibandingkan dosis 150 mg/kg bb tikus sedangkan dosis 150 mg/kg bb lebih kuat dibandingkan dosis 100 mg/kg bb tikus.

Asiatikosida diduga bekerja dengan jalan menstimulasi sekresi insulin pada sel pankreas yang telah dirusak oleh aloksan. Pemberian ekstrak etanol akar pegagan pada dosis 200 mg memperlihatkan hasil penurunan kadar gula darah yang lebih baik dibandingkan dosis lainnya. Besarnya dosis tersebut meningkatkan aktivitas dari asiatikosida dalam mensekresi insulin.

KESIMPULAN DAN SARAN

Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian dengan pemberian peroral ekstrak etanol akar pegagan terhadap penurunan kadar glukosa darah pada tikus putih jantan yang di buat diabetes menunjukkan bahwa:

- a. Golongan senyawa flavanoid, glikosida dan alkaloid, saponni, tanin, steroid, triterpenoid yang terdapat pada simplisia dan ekstrak etanol akar pegagan dapat memberikan aktivitas antidiabetes pada tikus putih jantan.
- b. Ekstrak etanol akar pegagan dapat memberikan aktivitas antidiabetes milletus pada tikus putih jantan.
- c. Dosis 100 mg/kg bb tikus, 150 mg/kg bb tikus dan 200 mg/kg bb tikus dapat memberikan aktivitas antidiabetes mellitus.

Saran

Disarankan pada penelitian selanjutnya menggunakan dosis ekstrak etanol akar pegagan yang diberikan untuk antidiabetes terhadap tikus putih jantan menggunakan dosis yang lain.

DAFTAR PUSTAKA

- American Diabets Association (ADA). (2008) *Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus*. Diabetes Care, 35 care dibetesjournals.org.
- Anderson, R.A. and M.M. Polonsky. 2002. Tea enhances insulin activity. *J. Agric. Food Chem.* 50: 7182-7186.
- Atoui, A. K., A. Mansuori, G. Boskou, dan P. Epalas. 2005. Tea and herbal infusions: Their antioxidant activity and phenolic profile. *Food Chem.* 89: 27-31.
- Anonim, 1999, *WHO monographs on selected medicinal plants*, Volume I, WHO Library Cataloguing in Publiccation Data, 77-85.
- _____, 2000, *Parameter Standar Umum Ekstrak Tumbuhan Obat*, Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta, 6, 13-38.
- Baer, David J. 2007. *Tea consumption, insulin sensitivity and diabetes*. Fourth International Scientific Symposium on Tea & Human Healt. *Proceeding*.
- Bonoli, M., P. Colabufalo, M. Pelillo, G. Toshi, and G. Lercker. 2003. *Fast determination of catehins and xanthenes in tea beverages by micellar electrokinetic chromato-graphy*. *J. Agric. Food Chem.* 51: 1141-114.
- Cabrera, G., R. Gimenez, and M.C. Lopez. 2003. Determination of tea compo-nent with antioxidant activity. *J. Agric. Food Chem.* 51: 4427-4435.
- Chen, R.L.C., C.H. Lin, C.Y. Chung, and T.J. Cheng. 2005. *Determination of tannin in green tea infusion by flow-injection analysis based on quen-ching the flourescence of 3-amino-phthalate*. *J. Agric. Food Chem.* 53: 8443-8446.
- Dalimartha, S., 2000, *Atlas Tumbuhan Obat Indonesia*, Jilid II, Trubus Agriwidya, Ungaran, 149-155.
- Depkes RI, (1986). *Sediaan Galenik*. Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia.
- _____, (1986) *Materi Medika Indonesia*. Jilid V. Jakarta : Departemen Kesehatan Republik Indonesia.
- _____, (2005). *Pharaceutical care untuk Penyakit Diabetes Mellitus*. Jakarta: Departemen

- Kesehatan Republik
Indonesia.
- _____, (2010). *Suplemen Farmakope Herbal Indonesia*. Jakarta: Kementrian Kesehatan Republik Indonesia.
- Ditjen POM. (1995). *Farmakope Indonesia*. Edisi IV. Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia.
- _____(1995). *Materia Medika Indonesia*. Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia.
- Dire, G.F Evaluation of the Biological Effects of a Natural Extract of Chayotte (*Sechium edule*): A Radiolabeling Analysis. IJNM [Internet] 2005 [dikutip 15 Desember 2011]. Tersedia di <http://www.pjbs.org/pjnonline/fin134.pdf>
- Direktorat Obat Asli Indonesia, 2010, *Serial Data Ilmiah Terkini Tumbuhan Obat Pegagan (Centella asiatica(L.) Urban)*, Badan Pengawasan Obat Makanan Republik Indonesia, Jakarta, 1-5. 13.
- Dorstern, F.A.V., C.A. Daykin, T.P. Mulder, and Duynhoven. 2006. *Me-tabolismic approach to determine metabolic differences between green tea and black tea consumption*. *J. Agric. Food Chem.* 54: 6929-6938.
- Duke, 2003, *Phytochemical and Ethnobotanical Databases*, <http://www.ars-grin.gov/duke>
- Eds., *Herbs, spices, and medicinal plants : recent advances in botany, horticulture, and pharmacology*, Vol. 3, Phoenix, AZ, Oryx Press, 145-173.
- Freidman, M., S.Y. Kim, S.J. Lee, G.P. Han, and N. Kozukue. 2005. Distribution of catechin, theaflavin, caffeine, and theobromine in 77 teas consumed in the United States. *J. Food Chem. and Toxicol.* 70(9): C550-C559.
- Freddy I.W., 2007, *Farmakologi dan Terapi*, Edisi V, Bagian Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta, 209-217. Direktorat Jendral Badan Pengawasan Obat dan Makanan, 1989, *Materia Medika Indonesia*, Jilid V, Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta, 53-55.
- Goodman L.S. and Gilman A., 2001, *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis Of Therapeutics*, 10th Edition, The McGraw-Hill Companies. Inc., New York, 690-693, 696-704. Direktorat Jendral Badan Pengawasan Obat dan Makanan, 1995, *Farmakope Indonesia*, Edisi IV, Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta, 30, 649.
- Gupta, Y. K., and Kumar, M. H.V. 2003. Effect of *Centella asiatica* on Cognition and Oxidative Stress in an Intracerebroventricular

- Streptozotocin Model of Alzheimer's Disease in Rats. *ClinExp. Pharmacol. Physiol* 30:336-342.
- Guyton, A.C., *Fisiologi Manusia dan Mekanisme Penyakit*, Edisi III, Terjemahan Petrus Andrianto, EGC, Jakarta, 642-649.
- Guyton, A.C., dan Hall, John E., 2007, *Buku Ajar Fisiologi Kedokteran*, Edisi XI, EGC, Jakarta, 936-948.
- Sherwood, Lauralee, 2001, *Fisiologi Manusia dari Sel ke Sistem*, Edisi II, Terjemahan Brahm U. Pendit, EGC, Jakarta, 596-607.
- Harborne, J.B., 1987, *Metode Fitokimia Penuntun Cara Modern Menganalisis Tumbuhan*, Edisi II, Terjemahan Kosasih Padmawinata dan Iwang Soediro, Penerbit ITB, Bandung, 70.
- Haryanto. 2006. *Pegagan Ginkgo Biloba Asia* (http://www.mail-arcive.com/kolom@yahoo.com/msg_02503) dan *Tanaman Obat Indonesia*.
- Hayes, A. W. 2001. *Principles and Methods Toxicology. (4th Edition)*. Taylor & Francis, Philadelphia, USA.
- Henning, S.M., W. Aronson, Y. Niu, F. Conde, N.H. Lee, N.P. Seenam, R.P. Lee, D.M. Harris, A.J. Moro, Hong, L. Pat-Shan, R.J. Barnard, H.G. Ziaee, G. Csathgo, V.L. Go, and H. Wang. 2006. Tea polyphenols and theaflavin are present in prostate tissue human and mice after green and black tea consumption. *J. Nutrion* 136(7): 1839-1843.
- Heyne, K (1987). *Tumbuhan berguna Indonesia II* (Badan Litbang Kehutanan Jakarta, Penerjemah). Jakarta: Yayasan Sarana Wana Jaya,
- Herlina. 2007. *Pengaruh Triterpen Total Pegagan (Centella asiatica (L) Urban) Terhadap Fungsi Kognitif (Belajar dan Mengingat) pada Mencit Jantan Albino (mus musculus) Yang Dihambat Dengan Skopolamin*. Program Pascasarjana Universitas Sriwijaya. Tidak dipublikasikan.
- Higdon, J.V. and B.T. Frei. 2003. Tea catechin and polyphenols: Health effects, metabolism, and antioxidant functions. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* 45: 89-1143.
- Hutapea, dkk., 1994, *Inventaris Tanaman Obat Indonesia*, Jilid III, Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan, Jakarta, 203-204. Direktorat Jendral Badan Pengawasan Obat dan Makanan, 1985, *Cara Pembuatan Simplisia*, Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta, 1-27. Direktorat Jendral Badan

- Pengawasan Obat dan Makanan, 2008, *Farmakope Herbal Indonesia*, Edisi I, Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta, 109-112.
- Ismoedijanto, 2000, *Demam pada Anak, Sari Pediatri*, Volume 2, Nomor 2, Departemen Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga, Surabaya, 103-108.
- Jarvik, M. E., and Kopp, R. 1967. San Improved On Trial Passive Avoidence Learning Situation. *Phycol. Rep.* 21:221-4..
- Jorge, O.A., and Jorge, A. D. 2005. *Hepatotoxicity Associated with the Ingestion of Centella asiatica*. Revisi Espanola de Enfermedades Digestivas. 97(2). Madrid.
- Kamaludin, M.T. 2003. *Disertai S3 Regulasi Reseptor Muskarinik M1 Korteks Frontoparietalis dan Hipokampus Tikus Wistar oleh Pirasetam dan Piritinol dan kaitanya dengan Proses Belajar dan Mengingat*. Program Pascasarjana Universitas Padjajaran Bandung. Tidak dipublikasikan.
- Kandel, E. R., and Hawkins. 1992. *The Biological Basis of Learning and Individuality*. Sci. Am. 79-8613.
- Kartnig, T., 1988, Clinical applications of *Centella asiatica* (L.) Urb. In : Craker, L.E. Simon, J.E.
- Kumar, P.S., Aruselvan, P., Kumar, D.S., Subramanian, S.P. (2006). Anti-Diabetic Activity Of Terminalia chebula on Streptozotocin Induced Diabetic Rats. *Journal of Health Scine*; 52 (Pt 3). Page. 238.
- Kuo, K.L., M.S. Weng, C.T. Chiang, Y.J. Tsa, S.Y.L. Shiau, and J.K. Lin, 2005. Comparative studies on the hypolipidemic and growth sup-pressive effects of oolong, black, pu-erh, and green tea leaves in rats. *J. Agric. Food Chem.* 53: 480-489.
- Lazuardi, M. 2007. *Struktur Histopatologi Ginjal dan Hati Kambing Penderita Tripanosomiasis Pasca Pengobatan Berenil*. Laporan Akhir Penelitian. Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Airlangga. Hlm 14-21.
- Lu, F. C. 1995. *Toksikologi Dasar Azas Organ Sasaran dan Penilaian Resiko*. Edisi Kedua. Terjemahan oleh : Nugroho. Universitas Indonesia. Jakarta.
- Materia Medika Indonesia. (1995). Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia.
- Mathies, H. 1980. *The Basic of Learning Method*. J.Am. 44 : 237-241.
- Mulder, T.P., A.G. Rietveld, and van J.M. Amelsvoort. 2005. *Consumption of both*

- black tea and green tea results in an increase in the excretion of hippuric acid into urine. Am. J. Clin. Nutr.* 81: 2860-2865.
- Mursyidi, A. dan Fatah, A.M., 1982, *Volumetri dan Gravimetri*, Fakultas Farmasi Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta, 9, 16-17.
- Mutschler, E., 1991, *Dinamika Obat*, Edisi V, Terjemahan M.B Widiyanto dan A.S. Ranti, Penerbit ITB, Bandung, 199-204.
- Nelwan, R.H.H., 2004, *Ilmu Penyakit Dalam*, Jilid I, Edisi III, Balai Penerbit Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta, 407-408.
- Noer, L. S., Kusumo, J. Anugrahwati, P. R. T dan Ramlan, A. 2003. Toksisitas Beberapa Tumbuhan Apocynaceae pada Hati dan Ginjal Mencit Swiss Webster. *J. Ilmu Biologi Biotika 2. Jakarta.*
- Nugroho BA, Puwaningsih E., 2004 Pengaruh diet ekstrak rumput laut (*Eucheumasp.*) terhadap kadar glukosa darah tikus putih (*Rattus norvegicus*) hiperglikemik. *Media Medika Indonesia* Vol.39 No. 3, 2004 : 154 – 60.2.
- _____, 2004, Perbedaan diet ekstrak rumput laut (*Eucheuma* sp) dan insulin dalam menurunkan kadar glukosa darah tikus putih (*Rattus norvegicus*) hiperglikemik. *Media Medika Indonesia* Vol. 41 No. 1, 2006 : 23-30.
- Plaa, G. L., 2000, *Toxic Response of Liver. In : Casaret and Doulls Toxicology*. Edition 3ed. Macmilan. New York.
- Rajpal, V., 2002, *Standardization of Botanicals*, Volume I, Eastern Publishers, New Delhi, 66-76.
- Rosdiani NF., 2013. *Uji Efek Antihiperglikemik Ekstrak Etil Asetat Lumut Hati (Mastigophora diclados) Dengan Metode Induksi Aloksan*. Program Studi Farmasi. Penelitian. diterbitkan. Universitas Islam Negeri Syarif Hidayatullah, Jakarta. Hal. 11.
- Suyono, Slamet, 2010, Diabetes Melitus di Indonesia. Dalam: Sudoyo, dkk. Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam, Edisi V. Jakarta Pusat: Interna Publishing.
- Soeryoko, Hery, 2011, 25 Tanaman Obat Ampuh Penakluk Diabetes Melitus. Yogyakarta: C.V ANDI OFFSET.
- Tjokoprawiro, Askandar. *Diabetes Melitus Klasifikasi, Diagnosis, dan Dasar-Dasar Terapi*. Jakarta: Gramedia Pustaka Utama; 1992.
- Tjay TH., dan Rahardja K., 2002, *Obat-Obat Penting Khasiat, Penggunaan, dan Efek-Efek Sampingnya*, Edisi V, PT Elex Media Komputindo, Jakarta, 295-301.

- Winarto W.P., dan Surbakti, M. 2005. *Khasiat dan Manfaat Pegagan Tanaman Penambah Daya Ingat*. (Cetakan ke 4). Agro Media Pustaka. Jakarta.
- Widijanti, A., Ratulangi.B.T, 2003. *Pemeriksaan Laboratorium Penderita Diabetes Melitus*. <http://www.tempo.co.id/medika/arsip/042003/Tinjauan%20Pustaka/med,200304-55.id.html>
- Yuniarti T., (2008). *Ensklopedia Tanaman Obat Tradisional*. Cetakan pertama. Yogyakarta: Media Presindo.