

Pengaruh Ekstrak Daun Kemiri (*Aleurites moluccana*) terhadap Kadar Malondialdehid Serum Tikus (*Rattus norvegicus*) Wistar Model Diabetes Mellitus Tipe 2

Onny Pratiwi*, Dian Nugrahenny**, Kana Mardhiyyah***

ABSTRAK

Diabetes mellitus adalah penyakit metabolik kronik penyebab kematian nomor 6 di Indonesia. Kematian pada penderita diabetes tidak secara langsung akibat hiperglikemianya, namun karena komplikasi yang terjadi akibat peningkatan stres oksidatif yang ditandai oleh peningkatan kadar malondialdehid (MDA) dalam serum. Penelitian ini bertujuan menganalisis pengaruh pemberian ekstrak daun kemiri terhadap kadar MDA serum tikus Wistar model DM tipe 2. Studi eksperimental menggunakan desain *Randomized Post Test Only Control Group* yang dilakukan terhadap hewan coba tikus Wistar yang diinduksi DM menggunakan diet tinggi lemak dan injeksi streptozotocin. Sampel dipilih dengan cara *Purposive Sampling* dan dilanjutkan dengan *simple random sampling* untuk dibagi dalam 5 kelompok yaitu, kelompok kontrol negatif/normal (n=4), kelompok kontrol positif/DM (n=4), kelompok DK1 ((DM+dosis kemiri 100mg/kgBB/hari) (n=4)), kelompok DK2 ((DM+dosis kemiri 200mg/kgBB/hari) (n=4)), kelompok DK3 ((DM+dosis kemiri 400mg/kgBB/hari) (n=4)). Variabel yang diukur adalah kadar MDA serum menggunakan metode TBARS. Hasil penelitian menunjukkan bahwa penurunan kadar MDA serum pada kelompok perlakuan dosis kemiri dengan kontrol berbeda secara bermakna (ANOVA, $p=0,000$). Namun tidak didapatkan perbedaan bermakna antara kelompok DK1 dan DK2 ($p = 0,802$), dan antara kelompok DK1 dan DK3 ($p = 0,595$). Dan terdapat hubungan kuat yang negatif antara peningkatan dosis ekstrak kemiri dengan penurunan kadar MDA serum tikus DM ($r=-0,724$, $p=0,000$). Kesimpulan penelitian ini adalah pemberian ekstrak daun kemiri dapat menurunkan kadar MDA serum dan semakin tinggi dosis ekstrak daun kemiri, akan semakin rendah kadar MDA serum tikus Wistar model DM tipe 2.

Kata kunci: MDA serum, diabetes mellitus tipe 2, ekstrak daun kemiri

The Effect of Candlenut (*Aleurites moluccana*) Leaves Extract on Malondialdehyde Serum Levels of Type 2 Diabetes Mellitus Wistar Rat (*Rattus norvegicus*)

ABSTRACT

Diabetes mellitus is a chronic metabolic disease that becomes the 6th leading cause of mortality in Indonesia. The cause of mortality in diabetics is not directly due to hyperglycemia, but because of the complications that occur due to increased oxidative stress characterized by elevated levels of Malondialdehyde (MDA) in serum. This study was aimed to analyze the effect of candlenut leaves extract on MDA serum level in diabetes mellitus type 2 Wistar rat. Experimental study using Randomized Post Test Only Control Group design applicated on diabetic Wistar rats induced by Streptozotocin and High Fat Diet. Samples were selected by Purposive Sampling and continued by simple random sampling and then divided into 5 groups: the negative/normal control group (n = 4), the positive/DM control group (n = 4), the DK1 group (DM + 100mg/kgBW/day dose of the extract) (n = 4), the DK2 group (DM + 200mg/kgBW/day dose of the extract) (n = 4), the DK3 group (DM + 400mg/kgBW/day dose of the extract) (n = 4). The variable was MDA serum level measured using the TBARS method. The results showed that decreased levels of MDA serum in candlenut leaves extract treatment group differ significantly compared with the control group (ANOVA, $p = 0.000$). But there were no significant differences between DK1 and DK2 groups ($p = 0.802$), and between DK1 and DK3 groups ($p = 0.595$). There was a strong negative relationship between increasing doses of the candlenut leaves extract with the decreased levels of diabetic rat's MDA serum ($r = -0.724$, $p = 0.000$). This study concludes that candlenut leaves extract can reduce levels of MDA serum and the higher dose of candlenut leaves extract, the lower level of MDA serum in Wistar rat with type 2 diabetes.

Key words: MDA serum, type 2 diabetes mellitus, candlenut leaves extract

*Program Studi Kedokteran FKUB

**Laboratorium Farmakologi FKUB

***Laboratorium Biokimia FKUB

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Diabetes mellitus (DM) adalah salah satu kelompok penyakit metabolik yang memiliki karakteristik hiperglikemia akibat defek sekresi insulin dan aksi insulin atau bahkan keduanya¹. Menurut survei yang dilakukan oleh *World Health Organization* (WHO) tahun 2012, lebih dari 347 juta penduduk dunia menderita diabetes². Di Indonesia sendiri jumlah penderita DM menduduki peringkat kelima terbanyak di dunia setelah Amerika Serikat, China, India dan Brazil. Menurut hasil Riset Kesehatan Dasar (Riskesmas) tahun 2007, DM merupakan penyakit penyebab kematian nomor 6 di Indonesia dengan jumlah proporsi kematian sebesar 5,8% setelah stroke, tuberculosis (TB Paru), hipertensi, cedera, dan perinatal³. Kematian pada diabetes kebanyakan terjadi tidak secara langsung akibat hiperglikemianya, tetapi berhubungan dengan komplikasi yang terjadi⁴.

Salah satu hipotesis penyebab munculnya berbagai komplikasi tersebut adalah stres oksidatif⁵. Pembentukan stres oksidatif mempunyai peran penting dalam etiologi komplikasi DM, baik makrovaskular maupun mikrovaskular diikuti dengan berbagai antioksidan seluler yang ditandai dengan peningkatan pembentukan senyawa penanda adanya stres oksidatif, misalnya peningkatan lipid hidroperoksida

atau malondialdehid (MDA)⁶.

MDA adalah hasil akhir dari lipid peroksidasi. MDA telah diketahui sebagai biomarker primer dari radikal bebas yang berhubungan dengan kerusakan lipid dan stress oksidatif⁷. Peningkatan kadar MDA pada pasien diabetes mengindikasikan bahwa terjadi kerusakan peroksidatif dalam perkembangan komplikasi diabetes⁸. Untuk mencegah masalah komplikasi diabetes akibat radikal bebas, terapi yang tepat untuk diabetes sebaiknya mempunyai kapasitas sebagai antioksidan.

Salah satu substansi yang memiliki efek antioksidan adalah flavonoid. Flavonoid diketahui mampu berperan menangkap radikal bebas atau berfungsi sebagai antioksidan alami. Aktivitas antioksidan tersebut terkait dengan gugus OH fenolik yang tergolong polifenol atau memiliki gugus hidroksil lebih dari satu, sehingga dapat mendonorkan gugus hidroksilnya pada radikal bebas hingga menjadi senyawa yang stabil dan proses kerusakan jaringan oleh radikal bebas dapat terhambat⁹.

Flavonoid dapat ditemukan dalam antioksidan alami maupun buatan. Dari beberapa hasil studi, antioksidan dari bahan sintetis mempunyai efek samping berbahaya. Oleh karena itu dicari sumber antioksidan alami yang lebih aman untuk dikembangkan¹⁰. Salah satu tanaman yang mengandung flavonoid adalah daun kemiri (*Aleurites moluccana*)¹¹. Pada studi

yang dilakukan oleh Folador pada tahun 2010, kandungan jenis flavonoid dalam daun kemiri, yang diketahui sebagai rhamnosilswertisin dan swertisin juga potensial sebagai agen yang dapat menstimulasi sekresi insulin sehingga menunjukkan efek antidiabetes¹². Karena banyaknya penduduk Indonesia yang menderita DM dan menyesuaikan keadaan sosioekonomi Indonesia, maka akan sangat bermanfaat bila menemukan bahan terapi sebagai alternatif terapi insulin dengan efektifitas yang sama dan biaya yang terjangkau¹³. Selain itu, daun kemiri adalah tanaman yang potensial dikembangkan karena merupakan tanaman asli Indonesia, yang mudah didapatkan di Jawa Timur. Berdasarkan alasan tersebut, maka perlu dilakukan penelitian ini. Penelitian ini juga bertujuan untuk menganalisa pengaruh pemberian ekstrak daun kemiri terhadap kadar malondialdehid serum tikus Wistar model DM tipe 2. Diharapkan penelitian ini dapat menjadi acuan dan tambahan pengetahuan untuk studi selanjutnya mengenai terapi antidiabetes yang dapat mencegah komplikasi diabetes mellitus.

BAHAN DAN METODE

Penelitian ini merupakan penelitian *True Experimental* dengan desain penelitian *Randomized Post Test Only Control Group*. Pengukuran variabel bebas hanya dilakukan pada akhir penelitian. Sehingga kelemahan desain penelitian ini adalah tidak dapat membandingkan

kadar MDA serum sebelum dan sesudah perlakuan.

Penelitian ini menggunakan hewan coba tikus (*Rattus norvegicus*) Wistar sebanyak 20 ekor. Hewan coba yang dipakai adalah tikus Wistar jantan, berusia 2 bulan, berat badan 150-170 gram, dan tingkah laku normal. Hewan uji dalam penelitian ini dipelihara di Laboratorium Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya Malang.

Penelitian ini menggunakan beberapa alat yaitu spuit injeksi intraperitoneal, spuit 10 cc, kandang, botol minum, timbangan, *glucometer digital dan stick Accu Check*, mikropipet, vortex, alat sentrifugasi, spektrofotometer 532 nm. Bahan yang digunakan adalah STZ dosis 25-30 mg/KgBB, pakan standar, pakan tinggi lemak, air minum, ekstrak daun kemiri.

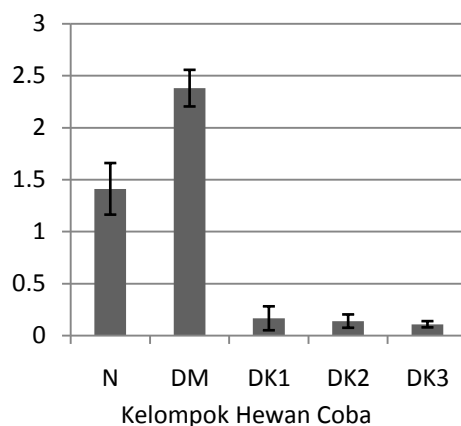
Kelompok kontrol hewan coba pada penelitian ini diberi pakan standar, sedangkan kelompok perlakuan hewan coba diberi diet tinggi lemak selama 28 hari, dan selanjutnya di induksi DM tipe 2 dengan injeksi STZ 25-30 mg/kgBB. Setelah 28 hari kelompok hewan coba perlakuan terdiagnosis DM tipe 2, selanjutnya dipertahankan kondisi diabetes mellitus tipe 2, dan diberi ekstrak daun kemiri dengan varian dosis 100mg/kgBB/hari, 200mg/kgBB/hari dan 400mg/kgBB/hari. Setelah 28 hari diberikan ekstrak daun kemiri, semua kelompok hewan coba di euthanasia dan diambil sampel darah dari jantung (eksanguinasi). Lalu darah disentrifugasi untuk

mendapatkan serum darah, setelah itu dilakukan analisis kadar malondialdehid serum dengan menggunakan metode TBARS dan dilihat dengan spektrofotometer 532 nm.

Selanjutnya data yang diperoleh dalam penelitian ini akan dianalisis secara statistik dengan menggunakan uji *one-way Anova* untuk mengetahui perbedaan signifikan antar kelompok dan dilanjutkan dengan *LSD Post Hoc Test* untuk mengetahui kelompok mana yang berbeda secara signifikan. Hasil uji statistik signifikan jika nilai $p < 0,05$. Dan akan digunakan uji korelasi *pearson* untuk mengetahui hubungan antara dosis ekstrak daun kemiri dengan kadar MDA serum tikus.

HASIL PENELITIAN

Hasil penelitian ini di analisis menggunakan uji *One-Way Anova* setelah memenuhi syarat data berdistribusi normal dan homogen. Hasil uji *One-Way Anova* menunjukkan bahwa terdapat perbedaan kadar MDA serum yang bermakna antar kelompok hewan coba ($p = 0,000$). Hasil pengukuran rata-rata kadar MDA serum tikus disajikan dalam Gambar 1.



Gambar 1. Kadar MDA Rata-Rata Perkelompok Hewan Coba (ng/mL)

Keterangan:

- N : Kontrol negatif /normal
- DM : Kontrol positif
- DK1 : DM+Ekstrak 100mg/KgBB/hari
- DK2 : DM+Ekstrak 200mg/KgBB/hari
- DK3 : DM+Ekstrak 400mg/KgBB/hari

Untuk mengetahui kelompok mana yang terdapat perbedaan secara bermakna, digunakan uji *Post Hoc LSD*. Hasil uji *Post Hoc LSD* adalah terdapat perbedaan bermakna antara kadar MDA kelompok kontrol negatif (N) dengan kelompok kontrol positif (DM) ($p = 0,000$). Terdapat perbedaan bermakna antara kadar MDA kelompok kontrol negatif (N) dengan dengan semua kelompok perlakuan ekstrak kemiri berbagai dosis (DK1, DK2, DK3) ($p = 0,000$). Terdapat perbedaan yang bermakna antara kadar MDA kelompok kontrol positif (DM) dengan semua kelompok perlakuan ekstrak kemiri berbagai dosis (DK1, DK2, DK3) ($p = 0,000$). Namun, tidak terdapat perbedaan yang bermakna antara kadar MDA

kelompok DK1 dengan kelompok DK2 ($p = 0,802$). Tidak terdapat perbedaan yang bermakna antara kadar MDA kelompok DK1 dan kelompok DK3 ($p = 0,595$). Dan tidak terdapat pula perbedaan yang bermakna antara kadar MDA kelompok DK2 dan kelompok DK3 ($p = 0,777$).

Tabel 1. Uji Post Hoc LSD antar Kelompok

	N	DM	DK1	DK2	DK3
N	-	0,000 (*)	0,000 (*)	0,000 (*)	0,000 (*)
DM	0,000 (*)	-	0,000 (*)	0,000 (*)	0,000 (*)
DK1	0,000 (*)	0,000 (*)	-	0,802	0,595
DK2	0,000 (*)	0,000 (*)	0,802	-	0,777
DK3	0,000 (*)	0,000 (*)	0,595	0,777	-

Selanjutnya data dianalisis dengan uji korelasi, menggunakan uji korelasi Pearson. Hasil yang didapatkan yaitu nilai korelasi antara dosis ekstrak daun kemiri dan kadar MDA yaitu $r = -0,724$, $p = 0,000$, yang dapat diinterpretasikan bahwa terdapat korelasi negatif kuat dan bermakna antara variabel yang diuji. Nilai korelasi negatif menunjukkan semakin tinggi dosis ekstrak kemiri maka semakin rendah kadar MDA.

PEMBAHASAN

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa rata-rata kadar MDA serum tikus DM adalah $2,381 \pm 0,176$ ng/mL, yang berarti kadar MDA serum pada tikus DM mengalami peningkatan jika dibandingkan dengan rata-rata kadar MDA serum tikus normal pada kontrol negatif

yaitu $1,412 \pm 0,248$ ng/mL. Peningkatan kadar MDA pada tikus DM ini disebabkan pada kondisi hiperglikemia akan terjadi peningkatan radikal bebas yang mampu menyebabkan stres oksidatif dalam tubuh yang terjadi melalui jalur enzimatis, non enzimatis, dan jalur mitokondria yaitu autooksidasi glukosa, glikasi protein dan jalur poliol¹⁴. Secara enzimatis glukosa akan mengalami autooksidasi dan menghasilkan OH^{*}, dan secara non enzimatis glukosa akan bereaksi dengan protein nonenzimatis untuk menghasilkan prekursor AGE dan selanjutnya menghasilkan AGE. Pada jalur sorbitol akan memicu pelepasan superoksida di mitokondria. Ketiga jalur yang menghasilkan radikal bebas ini akan membuat produksi insulin di pankreas semakin terganggu dan kadar stres oksidatif semakin meningkat. Stres oksidatif yang meningkat juga akan menyebabkan kerusakan dalam tingkat sel, yaitu merusak integritas membran sel yang dilapisi asam lemak tak jenuh yang akan meningkatkan kadar metabolit peroksidasi lipid yaitu MDA yang digunakan sebagai marker stres oksidatif akibat meningkatnya kadar radikal bebas¹⁵.

Kadar MDA serum dapat menjadi prediktor terjadinya komplikasi makrovaskular dan mikrovaskular pada kondisi DM⁶. Komplikasi mikrovaskular pada kapiler dapat berupa nefropati, neuropati, dan retinopati, sedangkan komplikasi makrovaskular dapat berupa penyakit jantung koroner, penyakit

arteri perifer dan stroke¹⁶. Pada penelitian ini didapatkan kadar MDA serum pada tikus DM tipe 2 yang menurun secara bermakna setelah diberikan ekstrak daun kemiri dibandingkan dengan tikus normal. Rendahnya kadar MDA serum tikus yang diberi ekstrak daun kemiri mengindikasikan bahwa kadar radikal bebas dalam tubuh tikus juga semakin menurun. Namun hingga saat ini, belum ada literatur yang menyebutkan efek langsung apabila kadar MDA serum lebih rendah dari normal. Efek lain yang didapatkan adalah kecenderungan terjadinya hipoglikemia karena menurut studi yang dilakukan Folador dan kawan pada 2010, kandungan flavonoid 2-O-rhamnosilswertisin dan swertisin pada daun kemiri memiliki aktivitas antidiabetik¹².

Penelitian sebelumnya oleh Cesca dan kawan pada tahun 2012, membuktikan bahwa terdapat kandungan flavonoid berupa 2-O-rhamnosilswertisin dan swertisin pada daun kemiri yang memiliki manfaat sebagai antioksidan, antinosisseptif, antiinflamasi dan antidiabetik¹⁷. Kandungan flavonoid ini dapat diperoleh dari daun kemiri dengan ekstraksi. Pada penelitian ini pembuatan ekstrak daun kemiri dilakukan secara maserasi yaitu dikeringkan, dihaluskan, dan diberi pelarut etanol 90%. Senyawa flavonoid 2-O-rhamnosilswertisin dan swertisin yang terkandung dalam daun kemiri memiliki sifat polar¹⁸, sehingga baik jika dilarutkan dengan etanol karena etanol merupakan pelarut universal yang

dapat melarutkan senyawa alami yang polar, selain itu etanol merupakan pelarut yang mengekstraksi senyawa aktif yang lebih banyak dari pelarut lainnya.

Hasil pada penelitian ini didapatkan bahwa pemberian ekstrak daun kemiri pada dosis 100mg/kgBB/hari, 200mg/kgBB/hari dan 400mg/kgBB/hari terdapat penurunan rata-rata kadar MDA serum progresif dibandingkan dengan kadar MDA serum tikus DM, bahkan lebih rendah dari rata-rata kadar MDA serum kontrol negatif yaitu $1,412 \pm 0,248$ ng/mL. Hasil penelitian ini sesuai dengan jalur alternatif metabolisme glukosa seperti autooksidasi glukosa, jalur sorbitol dan glikasi protein¹⁴. Jalur alternatif ini menyebabkan peningkatan ROS yang akhirnya akan meningkatkan kadar MDA seperti pada tikus DM kelompok kontrol positif. Namun, pada tikus DM yang diberi ekstrak daun kemiri, kadar MDA serum lebih rendah dari pada tikus DM tanpa pemberian ekstrak bahkan lebih rendah dibandingkan kadar MDA serum pada kelompok kontrol negatif. Hal ini didukung oleh penelitian sebelumnya yang menunjukkan bahwa ekstrak daun kemiri memiliki kandungan antioksidan¹⁹ yang dapat menurunkan kadar radikal bebas dan stres oksidatif yang pada penelitian ini diukur dengan kadar MDA serum.

Keterbatasan dalam penelitian ini yaitu peneliti tidak mengukur kandungan flavonoid 2-O-

rhamnosilswertisin dan swertisin pada ekstrak daun kemiri untuk menguji efektivitas proses ekstraksi.

KESIMPULAN

Hasil penelitian mengenai pengaruh pemberian ekstrak daun kemiri terhadap penurunan kadar MDA serum tikus Wistar model DM tipe 2 sesuai dengan hipotesis yang telah diajukan, maka dapat disimpulkan bahwa:

1. Pemberian ekstrak daun kemiri dengan dosis 100mg/kgBB/hari, dosis 200mg/kgBB/hari maupun dosis 400mg/kgBB/hari dapat menurunkan rata-rata kadar MDA serum tikus Wistar model DM tipe 2 secara bermakna ($p=0,000$).
2. Ada hubungan antara pemberian ekstrak daun kemiri terhadap kadar MDA tikus dengan korelasi negatif yang bermakna penambahan dosis ekstrak daun kemiri akan semakin menurunkan kadar MDA serum tikus ($r=-0,724$, $p=0,000$).

SARAN

1. Dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai dosis yang paling efektif untuk menurunkan kadar MDA serum.
2. Dilakukan pengukuran bahan aktif 2-O-rhamnosilswertisin dan swertisin sebelum memberikan ekstrak kepada hewan coba, untuk menguji efektivitas proses ekstraksi.
3. Dilakukan penelitian mengenai efek samping dan toksisitas

ekstrak daun kemiri apabila digunakan pada manusia.

DAFTAR PUSTAKA

1. American Diabetes Association. 2014. *Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus*. Majalah Diabetes Care. - January 1, 2014. - Vol. 37. Hal. S81.
2. WHO. 2012. *Article NCD Profiles Country*.
3. Kementrian Kesehatan Republik Indonesia. 2013. *Diabetes Mellitus Penyebab Kematian Nomor 6 di Dunia: Kemenkes RI Tawarkan Solusi CERDIK melalui Posbindu*.<http://www.depkes.go.id/article/view/2383/diabetes-mellitus-penyebab-kematian-nomor-6-di-dunia-kemenkes-tawarkan-solusi-cerdik-melalui-posbindu.html>.
4. Meydani, P Y D. 2011. *Penelitian Pencegahan Komplikasi DM oleh Pasien DM di Poliklinik Khusus Penyakit Dalam RSUP Dr. M. Djamil Padang*.
5. Kurniawan, B dan Suhartono, Eko. 2012. Stres Oksidatif dan Antioksidan pada Diabetes Mellitus. *Majalah Kedokteran Indonesia*.
6. Panut, I. 2012. Hubungan antara Malondialdehid dengan eLFG pada Pasien Diabetes Mellitus tipe 2 RSUPN Dr.Cipto Mangunkusumo. Jakarta : FMIPA UI

7. Shodehinde S. A and Oboh G. 2013. Antioxidant Properties of aqueous extracts of Unripe *Musa paradisiaca* on Sodium Nitroprusside Induced Lipid Peroxidation in Rat Pancreas In Vitro. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*. Vol. 3. Hal. 449–457.
8. Saddala, R. R, Thopireddy, L, Ganapathi, N, dan Kesireddy, S. R. 2013. Regulation of Cardiac Oxidative Stress and Lipid Peroxidation in Streptozotocin-induced Diabetic Rats Treated with Aqueous Extract of *Pimpinella tirupatiensis* Tuberous Root. *Exp. Toxicol. Pathol.*, 65.
9. Botutihe. 2010. *Efek Ekstrak Rumput Laut Coklat (Sargasum duplicatum Bory) Terhadap Profil Radikal Bebas dan Protein Kinase C Paru Tikus (Rattus novogicus) yang Dipapar Benzo[A]piren*. Malang : Universitas Brawijaya
10. Zuhra, C.F., Juliarti, B.R., Tarigan dan Herlince, S. 2008. Aktivitas Antioksidan Senyawa Flavonoid dari Daun Katuk (*Sauropus androgynus* (L) Merr.). *Jurnal Biologi Sumatera*. 3(1): 7-10
11. Niazi, J., Poonia, P., Gupita, V., dan Kaur, N. 2010. *Pharmacotherapeutics of Curcuma Longa-A Potent Patent*.
12. Folador, P., Cazarolli, L.H., Gazola, A.C., Reginatto, F.H., Schenkel, E.P., dan Silva, F.R.M.B. 2010. Potential Insulin Secretagogue Effects on Isovitegin and Swertisin Isolated from *Wilbrandia ebracteata* roots in non-diabetic rats.[Abstrak]. *Fitoterapia* 81.
13. Astiyandani, Permana, Vedayanti, Larayanthi, Windasari, dan Wahyuniari 2010. *Uji Klinis In Vivo Pengaruh Konsumsi Daluman (Cycllea barbata) terhadap Penurunan Kadar Gula Darah pada Tikus Wistar Jantan dengan Diabetes Mellitus tipe 2*. Jurnal IPTEKMA.
14. Thakur M. dan Javarappa D. 2014. Adenosine Deaminase and Malondyaldehyde Levels in Type 2 Diabetes. *Global Journal*.
15. Ayepola, O. R., Brooks, N. L., dan Oguntibeju O. O. 2014. *Oxidative Stress and Diabetic Complications: The Role of Antioxidant Vitamins and Flavonoids*. Intech.
16. Testa, R., Bonfigli, A. R., Genovese, S., Nigris, V.D., dan Ceriello, A. 2016. The Possible Role of Flavonoids in the Prevention of Diabetic Complications. 8;310;doi:10.3390. *Nutrients*. MDPI.
17. Cesca, T.G., Faqueti, L.G., Rocha, L.W., Meira, N.A., Meyre-Silva, C., Souza M.M, et al. 2012. *Antinociceptive, anti-inflammatory and wound*

healing features in animal models treated with a semisolid herbal medicine based on *Aleurites moluccana* L. Willd. *Euforbiaceae* standardized leaf extract *Semisolid Herbal*. Journal of Ethnopharmacology 142. Elsevier.

18. Filho, V.C., Bresolim T.M.B., Meyre-Silva, C., Spricigo R., Lucinda R.M., Picolli C., et al. 2010. *Extract of Aleurites sp., Process of Obtaining the same and uses Thereof*. Eurofarma Laboratorium.
19. Yuswantina, R., Yulianta, O., Warisman, P. 2011. *The Experiment Antioxidant Activity Of Aleurites moluccana (L.) Willd Leaves Ethanolic Extract By DPPH (2,2-Diphenyl-1-Picrylhydrazyl) Method*. Perpustakaan Online STIKES Ngudi Waluyo Ungaran.

