

Efek Ekstrak Etanol Krokot (*Portulaca oleracea* L.) pada GDP dan α -Amylase Tikus (*Rattus novvergicus* L.) Hiperglikemik yang Diinduksi Aloksan

Effect of Purslane (Portulaca oleracea L.) Ethanol Extract in Alloxan-induced Hyperglycemic Rats (Rattus novvergicus L.) Blood Glucose Levels and α -Amylase

Anastasia Sylvianka Dwi Jayanti¹, Agung Janika Sitasiwi^{2*}, Sri Isdadiyanto³

^{1,2,3}Laboratorium Biologi dan Struktur Hewan, Departemen Biologi
Fakultas Sains dan Matematika, Universitas Diponegoro
Jl. Prof. Soedarto, SH., Tembalang, Semarang, Jawa Tengah, 50275,
*Corresponding author: agsswi@yahoo.co.id

Diterima : 7 Desember 2020, direvisi : 9 September 2022, disetujui : 7 November 2022

Abstract

Diabetes mellitus (DM) is a chronic condition which caused by insulin secretion disorder, insulin resistance or both. High number of diabetics per year has led many researchers to conduct research to find the most safe and effective medicine for DM treatment. Flavonoid are known to act as inhibitors of α -amylase as a parameter of pancreatic damage and help lower blood glucose levels. One source of flavonoids is purslane. The aim of this study was to examine the effect of purslane ethanol extract on glucose and α -amylase levels in rat. Twenty rats *Rattus novvergicus* L. strain Wistar are divided into 5 groups; control, positive control, and three test groups, each was given purslane ethanol extract of 100 mg/kgBW, 200 mg/kgBW, and 300 mg/kgBW. Blood glucose and body weight were measured before alloxan induction, after induction, as well as day-7, 14, 21, and 28; while feed and drink consumption were measured everyday starting with the administration of purslane ethanol extract. Blood glucose were tested using strip glucometer method. The α -amylase test was carried out on the 28th day using enzymatic UV determination of degradation product of maltose and glucose method. The analysis result showed that rats blood glucose and α -amylase decreased in each group with purslane extract. The antioxidant content of flavonoids in purslane ethanol extract has been shown to have anti-diabetic effects by repairing pancreatic function.

Keywords: Alloxan; anti-diabetes; Ethanol extract; flavonoid; *Portulaca oleracea* L.

Abstrak

Diabetes Mellitus (DM) merupakan kondisi kronis yang disebabkan oleh gangguan sekresi insulin, resistensi insulin atau keduanya. Tingginya penderita diabetes, mendorong peneliti melakukan penelitian untuk menemukan obat yang aman dan efektif untuk pengobatan DM. Flavonoid diketahui mampu menjadi inhibitor enzim digesti α -amylase sebagai parameter kerusakan pankreas dan membantu menurunkan kadar gula darah. Salah satu sumber flavonoid yang dapat dimanfaatkan adalah krokot. Penelitian ini bertujuan menguji efek ekstrak etanol krokot terhadap kadar glukosa dan α -amylase pada darah tikus. Dua puluh tikus *Rattus novvergicus* strain Wistar dikelompokkan ke dalam 5 kelompok yaitu kontrol, kontrol positif, dan tiga kelompok uji diberi ekstrak etanol krokot sebanyak 100 mg/kgBB, 200 mg/kgBB dan 300 mg/kgBB. Glukosa darah dan berat badan diukur pra induksi, post induksi, serta hari ke-7, 14, 21, dan 28; konsumsi pakan dan minum diukur setiap hari bersamaan dengan pemberian ekstrak etanol krokot. Glukosa darah diukur menggunakan metode *strip glucometer*. α -amylase diuji pada hari ke-28 dengan metode enzimatis determinasi UV produk degradasi maltosa dan glukosa. Hasil analisis menunjukkan kadar gula darah tikus dan α -amylase mengalami penurunan pada kelompok perlakuan ekstrak krokot. Kandungan antioksidan flavonoid pada ekstrak etanol krokot terbukti memiliki efek anti-diabetik dengan cara memperbaiki fungsi pankreas.

Kata kunci: Aloksan; anti-diabetes; Ekstrak etanol; flavonoid; *Portulaca oleracea* L.

Pendahuluan

Diabetes atau lebih tepat disebut Diabetes Mellitus merupakan suatu kondisi kronis dimana terjadi peningkatan glukosa dalam darah atau disebut hiperglikemia. Ozougwu *et al.* (2013), menyatakan bahwa diabetes merupakan kelainan metabolik yang dihasilkan dari gangguan sekresi insulin, resistensi insulin atau keduanya. Gangguan tersebut terjadi karena pankreas tidak dapat menghasilkan insulin secara cukup untuk mengatur keseimbangan kadar glukosa dalam darah. Resistensi insulin dapat disebabkan oleh beberapa hal tergantung dari jenis atau tipe diabetes yang dialami. Berdasarkan pernyataan Ozougwu *et al.* (2013), resistensi insulin dapat disebabkan oleh obesitas, diabetes gestasional, *polycystic ovary disease* (PCOS), autoimun, mutasi reseptor insulin. Diabetes mellitus merupakan epidemik terbesar. Epidemi diabetes di Indonesia masih mengalami peningkatan. Berdasarkan data International Diabetes Federation (2017), tercatat Indonesia menduduki peringkat ke-6 di dunia setelah Cina, Amerika Serikat, India, Brazil dan Meksiko. Diabetes menjadi penyakit mematikan ketiga di Indonesia berdasarkan peningkatan penderita dari 6,9% pada tahun 2013 menjadi 8,5% atau sekitar 16 juta jiwa di tahun 2018 (Kemenkes, 2014).

Obat-obatan yang umum diberikan kepada penderita diabetes adalah metformin, glibenklamid, glimepirid, dan sulfonilurea. Berdasarkan Badan POM (2014), penggunaan obat-obatan diabetes oral dalam jangka panjang dapat menyebabkan gangguan kronis seperti gagal ginjal dan gangguan fungsi hati, sedangkan untuk gangguan akut meliputi gangguan gastrointestinal seperti muntah, mual, diare dan konstipasi.

Salah satu senyawa alternatif yang berperan sebagai agen antidiabetik adalah senyawa flavonoid. Flavonoid banyak ditemukan dalam buah-buahan dan sayur-sayuran berwarna cerah. Studi menyatakan bahwa flavonoid bekerja dengan mengganggu digesti glukosa kompleks dan absorpsi gula ke dalam tubuh (Hussain dan Marouf, 2013). Tumbuhan yang dapat dijadikan sumber flavonoid adalah krokot (*Portulaca oleracea* L.). Antioksidan yang terkandung di dalam krokot yaitu flavonoid, senyawa ini

dipercaya dapat digunakan sebagai anti diabetes. Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Russo *et al.* (2019), flavonoid bekerja dengan cara menghambat protein tirosin phosphatase (PTP1B) dan translokasi glukosa transporter 4 (GLUT4) pada otot skeletal serta meningkatkan ekspresi reseptor substrat insulin 1 (IRS-1) yang menyebabkan sekresi insulin meningkat. Selain itu, flavonoid juga diketahui dapat menjadi inhibitor enzim α -amylase. Mahmood (2014) menyatakan, turunan polifenol meliputi quercetin, fisetin, dan quercetin yang tergabung dalam keluarga flavonoid efektif menghambat α -amylase mamalia normal maupun diabetes.

Penelitian ini bertujuan untuk menguji efek ekstrak etanol krokot (*Portulaca oleracea* L.) terhadap kadar glukosa dan α -amylase dalam darah tikus (*Rattus norvegicus* L.) hiperglikemik yang diinduksi aloksan. Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi kepada masyarakat mengenai manfaat ekstrak etanol krokot pada kasus hiperglikemia dan diabetes.

Materi dan Metode

Penelitian ini menggunakan ekstrak etanol krokot (*Portulaca oleracea* L.), glibenklamid 5mg (©Indofarma) dan aloksan monohidrat (*Sigma Aldrich*®) serta hewan coba tikus (*Rattus norvegicus* L.) strain Wistar jantan berusia 2-3 bulan didapatkan dari peternakan tikus Starbio, Dusun Jaddan, Kecamatan Kasihan Bantul, Yogyakarta. Penelitian ini dilaksanakan dibawah izin dan pedoman Komisi Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro nomor: 105/EC/H/FK-UNDIP/X/2020.

Persiapan Kandang, Hewan Uji dan Aklimatisasi

Kandang yang digunakan merupakan kandang individu yang terbuat dari kotak plastik dan penutup kawat berjaring dengan alas *bedding* berupa sekam padi kering. Hewan uji yang dipergunakan dalam penelitian ini yaitu tikus (*Rattus norvegicus* L.) strain Wistar jantan berusia 2-3 bulan dari peternakan tikus Starbio, Dusun Jaddan, Kecamatan Kasihan Bantul, Yogyakarta. Tikus dibagi menjadi 5 kelompok perlakuan dan diaklimatisasi selama kurang lebih 2 minggu.

Persiapan Ekstrak Etanol Krokot (*Portulaca oleracea* L.)

Tumbuhan krokot segar dikumpulkan dari Kopeng, Salatiga, Kabupaten Semarang. Pembuatan ekstrak dilakukan di Laboratorium Terpadu Universitas Diponegoro. Daun dikeringkan dengan oven 60°C selama \pm 3 jam, lalu daun dihaluskan dengan mortar dan pestel. Tahap selanjutnya, bubuk krokot di ekstrak dengan metode maserasi menggunakan pelarut etanol 70% (Sudaryati *et al.*, 2017). Larutan hasil maserasi disaring menggunakan kertas saring kemudian diuapkan hingga terbentuk ekstrak kental.

Pemberian Perlakuan

Pemberian perlakuan dilakukan selama 28 hari. Pemberian aloksan dilakukan setelah tikus berpuasa selama 10 jam dengan dosis sebanyak 150 mg/kgBB. Hal tersebut ditujukan supaya terjadi hiperglikemia yang mana sesuai dengan pernyataan Mourya *et al.* (2016). Satu jam setelah induksi aloksan tikus diberi pakan dan minum standar seperti awal aklimatisasi.

Tikus kembali dipuasakan 24 jam pasca pemberian aloksan. Tikus dipuasakan selama 12 jam lalu dilakukan pengambilan darah untuk dilakukan pemeriksaan dalam darah tikus. Apabila kadar glukosa dalam darah diatas 200 mg/dl maka tikus dinyatakan mengalami hiperglikemia. Tikus normal memiliki kadar glukosa sekitar 50-100 mg/dl pada kondisi puasa, sedangkan tikus asumsi hiperglikemia memiliki kadar glukosa darah mencapai 150-300 mg/dl sesuai pernyataan King (2012). Perlakuan selanjutnya setelah diinjeksi aloksan di Laboratorium Biologi Struktur dan Fungsi Hewan Fakultas Sains dan Matematika Universitas Diponegoro, masing-masing tikus pada P1 diberi Glibenklamid dengan dosis 0,45 mg/kgBB sekali sehari selama 28 hari. Lama penggunaan glibenklamid diberikan dengan dosis 5 mg per hari sesuai pedoman Badan POM (2014). Kelompok P2, P3 dan P4 berturut-turut diberi ekstrak etanol krokot dengan dosis masing-masing 100 mg/kgBB, 200 mg/kgBB, dan 300 mg/kgBB selama 28 hari.

Samplng Darah dan Uji glukosa

Samplng darah dilakukan sebelum induksi aloksan, 36 jam pasca induksi aloksan, hari ke-7, hari ke-14, hari ke-21 dan hari ke-28. Pengambilan sampel darah berjarak 7 hari dilakukan dengan tujuan agar luka pada ekor tikus diharapkan sudah mengering. Sampel darah masing-masing perlakuan (Kontrol, P1, P2, P3 dan P4) diambil melalui vena lateralis lalu di uji dengan *glucometer* (Glucodr™) untuk mengetahui kadar glukosa darah pada tikus. Masing-masing mencit diambil 3 ekor dari setiap kelompok untuk mewakili setiap kelompok perlakuan.

Uji Kadar α -Amylase

Samplng darah akhir melalui jantung dilakukan pada hari ke-28 dengan prosedur pembedahan. Tikus dibius menggunakan kloroform hingga pingsan lalu proses pembedahan dilakukan. Darah diambil dari jantung tikus menggunakan *syringe* dan dimasukkan ke dalam tabung EDTA. Sampel tersebut dianalisis dengan uji α -*amylase* dilakukan di laboratorium klinik IBL Semarang dengan metode enzimatik menggunakan determinasi uv produk degradasi maltosa dan glukosa. Harley *et al.* (2020) menyatakan, uji α -*amylase* dilakukan dengan melarutkan bubuk 250 α -*amylase* dengan 500 ml 0,02 M bufer fosfat (pH 6.9) untuk digunakan sebagai kontrol uji. Larutan pati dimasukkan ke dalam sampel uji dan diinkubasi selama 10 menit 25°C. Tahap selanjutnya yaitu larutan enzim dimasukkan pada setiap sampel uji dan diinkubasi kembali selama 10 menit 25°C. 1.0 ml asam dinitrosalisilik (DNS) sebagai *colour reagent* dimasukkan pada masing-masing sampel dan perubahan warna pada larutan sampel diuji dengan spektrofotometer 540 nm. Masing-masing tikus diambil 3 ekor dari setiap kelompok untuk mewakili setiap kelompok perlakuan.

Analisis Data

Data yang diperoleh dianalisis menggunakan *One-way Anova*, lalu dilanjutkan *Post Hoc* dengan uji Duncan. Semua perhitungan analisis statistik dilakukan dengan bantuan *Software personal komputer Statistical Product and Service Solution (SPSS)* versi 22.0.

Hasil dan Pembahasan

Hasil rerata per minggu kadar glukosa darah puasa (GDP) tikus putih (*Rattus norvegicus* L.) strain Wistar hiperglikemik yang diinduksi aloksan setelah pemberian ekstrak etanol krokot disajikan dalam Tabel 1.

Kadar Glukosa Darah

Data hasil penelitian menunjukkan, penurunan kadar glukosa darah puasa (GDP) terlihat pada kelompok kontrol positif (P1) sampai kelompok uji dosis 3 (P4), sedangkan kelompok kontrol normal (K0) mengalami peningkatan. Berdasarkan data hasil uji *Anova* di atas diketahui bahwa kelompok uji dosis 2 (P3) mengalami penurunan terbesar yaitu 196 mg/dl diikuti dengan kelompok uji dosis 3 (P4) dengan selisih 184.67 mg/dl.

Berdasarkan data 4 minggu sebagaimana dijelaskan pada Tabel 1 dapat diketahui bahwa ekstrak krokot yang cukup konsisten dalam menurunkan kadar gula darah ada pada kelompok P3 dan P4. Penurunan kadar GDP diduga dipengaruhi oleh kandungan flavonoid quercetin dan rutin pada ekstrak etanol krokot yang dapat menjadi agen dalam menurunkan kadar GDP pada tikus uji. Flavonoid khususnya quercetin dapat berperan sebagai aktivator jalur *phosphoinositide* 3-kinase (PI3K). Berdasarkan pernyataan Russo *et al.* (2019), quercetin yang termasuk dalam kelas flavonol diketahui dapat meningkatkan sensitivitas insulin dengan mengembalikan ikatan antara reseptor insulin (IR) dengan substrat reseptor insulin (IRS1).

Ikatan antara IR dengan IRS menyebabkan jalur PI3K menjadi aktif sehingga hal tersebut menyebabkan translokasi GLUT 4 menjadi normal kembali dan membuat glukosa dalam darah menjadi stabil.

Mekanisme penurunan GDP terjadi karena flavonoid membantu memperbaiki struktur pankreas yang rusak akibat dari senyawa diabetogenik aloksan. Aloksan merupakan senyawa bersifat toksik yang dapat menyebabkan diabetes tipe 1. Menurut pernyataan Lenzen (2008), aloksan secara selektif dapat menghambat sekresi insulin dengan mempengaruhi sensor glukosa pada sel beta langerhans. Aloksan juga mempunyai kemampuan untuk membentuk *Reactive Oxygen Species* (ROS) yang menghasilkan nekrosis selektif pada sel pankreas. Flavonoid melindungi sel pankreas dari nekrosis akibat ROS dengan mengurangi stres oksidatif. Studi oleh Russo *et al.* (2019) menyatakan bahwa quercetin, epicachetin, dan narigenin menurunkan tingkat ROS dan lemak peroksidan pada sel beta pankreas serta melindungi dari apoptosis sel. Menurut Bao *et al.* (2017), flavonoid melindungi sel dari apoptosis dengan meningkatkan kerja enzim tubuh yaitu superoksida dismutase (SOD) dan katalase (CAT) guna mengurangi stress oksidatif sehingga sel terhindar dari kerusakan.

Parameter lain yang diamati dalam penelitian ini adalah enzim α -amylase. Berdasarkan data hasil penelitian, data uji rerata enzim α -amylase disajikan pada Tabel 2.

Tabel 1. Rerata Mingguan Kadar Glukosa Darah Tikus Uji

Variabel	Perlakuan	Lama Perlakuan					Selisih penurunan (mg/dl)
		Post Induksi	Minggu 1	Minggu2	Minggu 3	Minggu 4	
Gula Darah Puasa (mg/ dl)	K0	112.67 ^a ±6.43	101.00 ^a ±11.27	110.33 ^a ±29.31	108.00 ^a ±9.17	116.00 ^a ±5.29	+3.33
	P1	248.33 ^a ±75.22	197.33 ^a ±122.66	87.00 ^a ±17.62	119.33 ^a ±10.07	150.67 ^{ab} ±32.32	97.66
	P2	275.67 ^a ±57.74	206.00 ^a ±180.71	264.67 ^{ab} ±251.02	248.00 ^a ±135.82	151.67 ^{ab} ±105.84	124
	P3	498.00 ^b ±163.85	252.00 ^a ±35.59	396.67 ^b ±42.44	462.00 ^b ±81.54	302.67 ^b ±155.77	196
	P4	495.00 ^b ±71.14	444.67 ^b ±50.50	349.00 ^b ±95.92	274.33 ^a ±159.40	310.33 ^b ±82.40	184.67

Keterangan: Tanda (+) menunjukkan peningkatan kadar glukosa darah

Variabel	Perlakuan				
	Kontrol	P1	P2	P3	P4
α -Amylase	3016.0 ^b ± 136.9	3089.0 ^b ± 1042.9	1504.7 ^a ± 467.3	1521.7 ^a ± 537.1	1413.7 ^a ± 273.5

Tabel 2. Rerata Hasil Uji Enzim α -amylase

Keterangan: Superskrip huruf yang berbeda menunjukkan adanya perbedaan nyata ($P < 0,05$) antara kelompok perlakuan berdasarkan ANOVA dengan menggunakan uji Duncan sebagai uji beda.

Kadar Enzim α -Amylase

Data hasil penelitian menunjukkan nilai α -amylase terendah dimiliki oleh kelompok uji dosis 3 (P4) dan diikuti kelompok uji dosis 1 (P2). Nilai α -amylase tertinggi dimiliki oleh kontrol positif (P1). Analisis variansi (ANOVA) disajikan pada Tabel 2 menunjukkan bahwa perlakuan yang diberikan signifikan ($P < 0,05$) terhadap kadar enzim α -amylase tikus putih hiperglikemik.

Penurunan *alpha amylase* penting untuk diamati karena enzim ini merupakan variabel yang digunakan untuk menentukan derajat kerusakan pankreas pada penderita pankreatitis akut. Menurut pernyataan Kaphalia (2014), α -amylase merupakan suatu enzim yang banyak digunakan untuk mengidentifikasi kerusakan yang terjadi pada pankreas khususnya pankreatitis akut dan trauma pada pankreas. Level α -amylase dapat dijadikan standar untuk mengetahui derajat kerusakan organ pankreas dilihat dari peningkatan jumlah serum α -amylase dalam darah, urin maupun saliva.

Berdasarkan data penelitian terlihat kadar α -amylase pada kelompok kontrol normal dan kontrol positif lebih tinggi dibandingkan perlakuan dengan ekstrak etanol krokot. Hal tersebut diduga senyawa obat glibenklamid dapat menurunkan GDP namun belum bisa memperbaiki kerusakan yang diakibatkan oleh agen diabetogenik aloksan, sedangkan pada kontrol normal mengalami peningkatan walaupun tanpa perlakuan diduga merupakan akibat dari kematian sel alami yang terjadi pada setiap sel di dalam tubuh khususnya sel pankreas sehingga enzim α -amylase selalu ada di dalam darah. Hal tersebut sesuai dengan pernyataan Schlesinger (2013), bahwa setiap sel mengalami kematian sel terprogram yang disebut sebagai apoptosis. Keadaan ini merupakan suatu mekanisme kematian sel yang dapat dipicu oleh faktor eksternal dan internal. Oleh karena itu, pada tikus normal serum

α -amylase meningkat sebagai akibat dari apoptosis pada sel pankreas secara alami. Menurut Kaphalia (2016), Kerusakan organ pankreas dikarenakan faktor eksternal maupun internal dapat berakibat pada peningkatan atau penurunan enzim α -amylase dikarenakan enzim tersebut merupakan parameter untuk pankreatitis akut. Berbeda dengan kedua kelompok sebelumnya, pada kelompok P2, P3, dan P4 terlihat penurunan kadar α -amylase yang diasumsikan sebagai akibat dari aktivitas flavonoid yang bekerja melindungi sel dari apoptosis. Hal tersebut dapat membantu dalam penekanan ROS dan membuat sel pankreas mampu menghasilkan insulin kembali. Hussain dan Marouf (2013) menyatakan, flavonoid khususnya quercetin dilaporkan mempunyai aktivitas antidiabetes yang dapat meningkatkan regenerasi sel pankreas dan kemungkinan meningkatkan produksi insulin pada tikus diabetes yang diinduksi streptozotocin.

Kesimpulan

Ekstrak etanol krokot (*Portulaca oleracea* L.) menunjukkan efek penurunan kadar GDP dan kadar enzim α -amylase dalam darah tikus uji. Hal tersebut menunjukkan bahwa kandungan antioksidan flavonoid pada ekstrak etanol krokot terbukti memiliki efek anti hiperglikemik dengan cara memperbaiki fungsi pankreas.

Daftar Pustaka

- Akash, M.S.H., Rehman, K., dan Chen, S. (2013). Role of inflammatory mechanisms in pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *J. Cell. Biochem.* 114, 525– 531.
- Bai, Yu., Zang, Zueli., Ma, Jinshu., dan Xu, Guangyu. (2016). Anti-Diabetic Effect of *Portulaca oleracea* L. Polysaccharide and its Mechanism in Diabetic Rats. *International Journal of Molecular Sciences.* 1201.
- Bao, Dengke., Wang, Jinkai., Pang, Xiaobin., and Liu, Hongliang. (2017). Protective

- Effect of Quercetin againsts Oxidative Stress-Induced Cytotoxicity in Rat Pheochromocytoma (PC-12) Cells. *Molecules*. Vol. 22: 1122.
- Forbes, Josephine M and Cooper, Mark E. (2013). Mechanism of Diabetic Complications. *Physiology review*. 93: 137-188.
- Harley, Benamin Kingsley., Dickson, Rita Akousua., Amponsah, Isaac Kingsley., Ben, Inemesit Okon., Adongo, Donatus Wewura., Fleischer, Theophilus Christian., and Habtemariam, Solomon. 2020. Flavonols and Triterpenoid from *Myrianthus arboreus* Ameliorate Hyperglycemia in Streptozotocin-induced Diabetic Rats Possibly Via Glucose Uptake Enhancement and α -Amylase Inhibition. *Biomedicine and Pharmacotherapy*. 132(2020): 110847
- Hill, Richard W., Wyse, Gordon A., dan Anderson, Margaret. (2012). *Animal Physiology Third Edition*. Sinauer Associates Inc, Massachusetts.
- Hussain, Saad Abdulrahman dan Marouf, Bushra Hasan. (2013). Flavonoids as Alternatives in Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus. *Academia Journal of Medicinal Plant*. 1(2): 031-036.
- Kaku, K. (2010). Pathophysiology of Type 2 Diabetes and its Treatment Policy. *JMAJ*. 53(1): 41-46.
- Kaphalia, B S. (2014). Biomarkers Acute and Chronic Pancreatitis. *Biomarkers in Toxicology*, 279-289.
- King, Aileen JF. (2012). The Use of Animal Models in Diabetes Research. *British Journal of Pharmacology*. 166: 877-894.
- Macdonald I, Osasenaga., Mohammed A, Abiola., Adeboye A, Oluseyi. (2017). Alloxan-induced Diabetes, a Common Model for Evaluating the Glycemic-control Potential of Therapeutic Compounds and Plants Extracts in Experimental Studies. *Medicina*. 53: 365-374.
- Mahmood, N.A. (2014). A Review of α -Amylase Inhibitors on Weight Loss and Glycemic Control in Pathological State such as Obesity and Diabetes. *Comp Clin Pathol*. Page: 1-12.
- Nari, Anroop B dan Jacob, Shery. (2016). A Simple Practice Guide for Dose Conversion Between Animals and Human. *Journal of Basic and Clinical Pharmacy*. 7: 27-31.
- Ozougwu, JC., Obimba, KC., Belonwu, CD., dan Unakalamba, CB. (2013). The Pathogenesis and Pathophysiology of Type 1 and Type 2 Diabetes Mellitus. *Academic journal: Journal of Physiology and Pathophysiology*. Vol. 4(4): 46-57.
- Raju, SM., Raju, B. (2010). *Illustrated Medical Biochemistry 2nd Edition*. Jaypee Brothers Medical Publisher. New Delhi, India.
- Russo, Benedetta., Picconi, Fabiana., Malandrucchio, Ilaria., dan Frontoni, Simona. (2019). Flavonoids and Insulin-Resistance: From Molecular Evidences to Clinical Trials. *International Journal of Molecular Sciences*. 2061.
- Seino, Yutaka., Nanjo, Kishio., Tajima, Naoko., Kadowaki, Takashi., Kashiwagi, Atsunori., Araki, Eiichi., Ito, Chikako., Inagaki, Nobuya., Iwamoto, Yasuhiko., Kasuga, Masato., Hanafusa, Toshiaki., Haneda, Masakazu., dan Ueki, Kohjiro. (2010). Report of the Committee on the Classification and Diagnostic Criteria of Diabetes Mellitus. *Diabetol Intl*. 1: 2-20.
- Sudaryati., dan Nusandari, Rahma. (2017). Karakteristik Fitokimia dan Aktivitas Antimikroba Krokot (*Portulaca oleracea* L.). *Prosiding Seminar Nasional FKPT-TPI, Kendari*.
- Sundarram, Ajita., Khrisna Murthy, Thiupathihalli Pandurangappa. (2013). Alpha-Amylase Production and Application: A Review. *Journal of Applied and Environmental Microbiology*. 2(4), pp 166-175.
- Turner, Patricia V., Brabb, Thea., Pekow, Cynthia., and Vasbinder, Mary Ann. (2011). Administration of Substance to Laboratory Animals: Routes of Administration and Factors to Consider.

- Journal of the American Association for Laboratory Animal Science. American Association for Laboratory Animal Science, USA.
- Uddin, Kamal., Juraimi, Abdul Shukor., Hossain, Sabir., Un Nahar, Most Altaf., Ali, Equb., and Rahman, MM. (2013). Purslane Weed (*Portulaca oleracea* L.): A Prospective Plant Source of Nutrition, Omega-3 Fatty Acid, and Antioxidants Attributes. *The Scientific World Journal*. Vol.2014, pp. 1-6.
- Wainstein, J., Landau, Z., Dayan, YB., Jakubowica, D., Grothe, T., Perrinjaquet-Mocetti, T., Boaz, M. (2016). Purslane Extract and Glucose Homeostasis in Adults with Type 2 Diabetes: a double-blind, placebo-controlled Clinical Trial of Efficacy and Safety. *J Med Food*. 19(2): 133-140.
- Wolfensohn, S., dan Lloyd, M. (2013). *Handbook of Laboratory Animal Management and Welfare*. Willey-Blackwell, West Sussex.
- Xu, Dong., Hu, Meng-Jiao., Wang, Yan-Qiu., & Cui, Yuan-Lu. (2019). Antioxidant Activities of Quercetin and Its Complexes for Medical Application. *Molecules*. Vol 24 (6): 1123.
- Zhou, Yan-Xi., Xin, Hai-Lang., Rahman, Khalid., Wang, Su-Jan., Peng, Cheng and Zhang, Hong. (2015). *Portulaca oleracea* L. : A Review of Phytochemistry and Pharmacological Effects. *BioMed Research International*. Volume 2015 p. 11.