

PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK AIR KULIT SEMANGKA (*Citrullus vulgaris* Schard) TERHADAP KADAR GLUKOSA TIKUS PUTIH (*Rattus norvegicus*) YANG DIINDUKSI STREPTOZOTOSIN

Sugiyanta dr,M.Ked , Hasyim As'ari, S.Kep.Ns.M.Ked

ABSTRACT

Watermelon rind water extract contain of citrulline. Citrulline is a precursor of generating Nitric Oxide (NO). NO possibly reduced the level of blood glucose in streptozotosin-induced diabetic rats.

This study was a laboratory experimental study completely randomized design. A number of 30 male albino Wistar rats weighting 100-200 gr were divided into six groups (N=5), with group 1 served as normal control group. The other groups were given streptozotosin to induced diabetes mellitus. The rats in control diabetic group were given CMC 0,5%, the others were given watermelon rind extracts for 8 days with different doses for each group.

The results showed that serum glucose levels in posttest control group was significantly different, from that group of the watermelon rind extract 250 mg/kg bw/day ($p = 0,000$), groups of watermelon rind extract 500 mg/kgbw/day ($p = 0,000$) and groups of watermelon rind extract 1000 mg/kgbw/day ($p = 0,000$). The level of triglyceride in posttest control was significantly different from that group of the watermelon rind extract 250 mg/kg bw/day ($p = 0,000$), groups of watermelon rind extract 500 mg/kgbw/day ($p = 0,000$) and groups of watermelon rind extract 1000 mg/kgbw/day ($p = 0,000$).

The conclusion, the watermelon rind water extract can be used to reduced glucose serum level (250, 500, 1000mg/kg bw) with the optimal dose was 500 mg /kgbw/day with the optimal dose was 1000 mg /kgbw/day.

Keywords: watermelon rind, streptozotosin, diabetes mellitus, glucose

Pendahuluan

Diabetes Mellitus yang diprediksi pada tahun 2025 mencapai 350 juta merupakan kelainan metabolisme glukosa darah yang tidak dapat digunakan dengan baik, sehingga menyebabkan keadaan hiperglikemia (Dods, 1996 dan Sacks, 2001) yang menyebabkan timbulnya komplikasi, mikrovaskuler (retinopati, nefropati, neuropati), makrovaskuler (iskemia jantung, stroke, aterosklerosis), dan mengalami komplikasi keduanya (Payne, 2002). Hiperglikemia disebabkan khususnya pada DM tipe 2 (*Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus (NIDDM)*) yang merupakan 95% - 98% penderita DM terjadi karena penurunan kemampuan insulin yang bekerja di jaringan perifer (*insulin resistance*) dan disfungsi sel yang berakibat pankreas tidak mampu memproduksi insulin yang cukup untuk mengkompensasi *insulin resistance* yang berakibat terjadi defisiensi insulin (Sacks, 2001). Insulin menurunkan kadar glukosa darah dengan meningkatkan pengambilan glukosa oleh otot dan jaringan adiposa, meningkatkan oksidasi glukosa dan sintesis glikogen. Insulin juga menghambat lipolisis jaringan adiposa, glikogenolisis dan glukoneogenesis di hati, dan meningkatkan lipogenesis (Jakus, 2000). Peningkatan lipogenesis terjadi karena pelepasan berlebihan dari jaringan adiposa (lipolisis) dan penurunan pengambilan oleh otot skeletal sehingga asam lemak bebas lebih banyak masuk ke hati. Respon hati akan meningkatkan sintesis trigliserida, VLDL dan sistesis kolesterol ester (Murray *et al.*, 2003) yang selanjutnya disekresikan ke dalam sirkulasi.

Pengelolaan DM meliputi : pengaturan pola makan, olahraga teratur dan penggunaan terapi farmakologi, salah satunya dengan mengoptimalkan penggunaan bahan herbal (Subroto, 2006) yaitu bagian kulit buah semangka (*Citrullus vulgaris* Schard) yang mengandung senyawa aktif sitrulin yang mencapai 24,4 mg/g berat kering

(Rimando, 2005). Sitrulin berperan sebagai prekursor pembentukan NO, dimana NO terlibat langsung dalam regulasi sekresi insulin dengan menyebabkan depolarisasi membran serta peningkatan konsentrasi Ca^{2+} intraseluler. NO yang berada di dalam sel, akan menyebabkan timbulnya retensi K^+ intraseluler yang menimbulkan depolarisasi membran, kemudian membuka Ca^{2+} channel sehingga Ca^{2+} influx meningkat, maka terjadilah sekresi insulin, selanjutnya merangsang glikogenesis di hepar sehingga menurunkan kadar glukosa darah (Laffranchi, 2002) dengan cara meningkatkan pengikatan antara insulin dengan reseptor insulin yang selanjutnya menyebabkan translokasi GLUT 4 pada permukaan membran sel yang mengakibatkan pengangkutan glukosa menjadi lebih optimal (Murray *et al.*, 2003). Untuk membuktikan pengaruh antidiabetik kulit semangka, akan dilakukan penelitian eksperimental dengan menggunakan tikus putih jantan yang dibuat menderita DM dengan memberikan injeksi streptozotisin dosis tunggal 50 mg/kgBB.

Rumusan Masalah

Apakah ekstrak kulit semangka (*Citrullus vulgaris* Schard.) dapat menurunkan kadar glukosa serum tikus putih (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi streptozotisin ?

Tujuan Penelitian

Untuk membuktikan bahwa ekstrak air kulit semangka (*Citrullus vulgaris* Schard.) berpengaruh terhadap kadar glukosa serum tikus putih (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi streptozotisin.

Tinjauan Pustaka

Semangka (*Citrullus vulgaris* Schard) merupakan buah yang memiliki kulit tebal dan berdaging, licin, warna kulit ; hijau tua, kuning agak putih, atau hijau

muda bergaris-garis putih. Daging buah berwarna merah, merah muda (pink), jingga (oranye), kuning, bahkan ada yang putih. Biji memanjang, pipih, warnanya hitam, putih, kuning, atau cokelat kemerahan dan ada yang tanpa biji (*seedless*). Daging buah semangka rendah kalori dan mengandung air sebanyak 93,4%, protein 0,5%, karbohidrat 5,3%, lemak 0,1%, serat 0,2%, abu 0,5%, dan vitamin (A, B dan C) dan molekul-molekul antioksidan seperti : *carotenoids* (*lycopene* dan *caroten*), asam amino sitrulin (C₆H₁₃N₃O₃), dan mineral-mineral seperti kalium (Micol *et al.*, 2007).

Kulit semangka mengandung sitrulin mencapai 60% atau 24,4 mg/g berat kering (Rimando, 2005) yang merupakan asam amino nonesensial dengan ikatan karbon asimetris yang berperan penting dalam metabolisme dan regulasi NO (Romero, *et al.*, 2006) yang merupakan molekul bioaktif yang penting dalam berbagai kondisi baik fisiologis maupun patologis (Lane and Gross, 1999). Sitrulin merupakan asam amino larut air dalam pelarut, hasil dari metabolisme glutamin yang berperan dalam sintesis *de novo* arginin pada mamalia (Curis, 2005).

Hubungan ekstrak kulit semangka dengan DM

Sitrulin berfungsi sebagai prekursor pembentukan NO, dimana NO terlibat langsung dalam regulasi sekresi insulin dengan menyebabkan depolarisasi membran serta peningkatan konsentrasi Ca²⁺ intraselular. NO yang berada di dalam sel, akan menyebabkan timbulnya retensi K⁺ intraseluler yang menimbulkan depolarisasi membran, kemudian membuka Ca²⁺ *channel* sehingga Ca²⁺ *influx* meningkat, maka terjadilah sekresi insulin, selanjutnya merangsang glikogenesis di hepar sehingga menurunkan kadar glukosa darah (Laffranchi, 2002). Banyak fakta mengatakan bahwa NO eksogen merangsang transpor glukosa dan meningkatkan ekspresi *glucose transporter isoform 4* (GLUT 4) pada otot skelet .

Aktifitas NOS dipengaruhi AMPK (5'-AMP- activated protein kinase) dalam meningkatkan ekspresi GLUT4 dan NO yang sedikit akan merangsang ekspresi GLUT4 dan aktivasi AMPK serta adanya interaksi umpan balik positif antara AMPK dan enzim-enzim NOS [(n) NOS and endothelial (e) NOS] dalam mengontrol ekspresi GLUT4 pada otot. Meskipun mekanisme interaksi ini belum jelas, NO mungkin memfasilitasi aksi AMPK dengan meningkatkan aktifitas AMPK *kinase* dan/atau menurunkan aktifitas AMPK *phosphatases*. AMPK juga menghambat ekspresi (i) NOS pada otot. Dengan demikian terjadi pencegahan adanya efek negatif dari produksi NO yang sangat tinggi pada ekspresi GLUT4, (Lira *et al.* 2007). Pemberian NO eksogen dapat meningkatkan sensitifitas insulin dan jalur *signaling* insulin pada otot skelet Lee *et al* (2009). Aktifitas insulin yang meningkat akibat pemberian ekstrak kulit semangka, menyebabkan peningkatan pengikatan antara insulin dengan reseptor insulin yang selanjutnya menyebabkan translokasi GLUT 4 pada permukaan membran sel yang mengakibatkan pengangkutan glukosa menjadi lebih optimal, sehingga terjadi penurunan kadar glukosa dalam darah.

Diabetes Melitus

Diabetes Melitus (DM) merupakan kelainan metabolisme di mana glukosa darah tidak dapat digunakan dengan baik, sehingga menyebabkan keadaan hiperglikemia (Dods, 1996 dan Sacks, 2001) yang secara klinis terbagi menjadi 2 tipe. DM tipe 1 berkaitan dengan faktor genetik, usia muda, proses autoimun, tergantung pada insulin yang disebabkan oleh defisiensi absolut produksi insulin sebagai akibat kerusakan sel pankreas melalui *mechanisms of immune-mediated cell killing*, yaitu: secara langsung (sel ke sel) interaksi antara limfosit T sitotoksik (CD8) dan autoantigen pada sel yang mengakibatkan matinya sel dan secara tidak

langsung antigen spesifik CD4 limfosit T helper tidak mengenali autoantigen sel menyebabkan sel tidak mengespresikan molekul MHC kelas II.

DM tipe 2 berkaitan dengan faktor lingkungan seperti diet dan kegiatan fisik, obesitas, usia lanjut dan dianjurkan mengkonsumsi obat antidiabetika oral (Isselbacher *et al.*, 2000) dikarakteristikan oleh disfungsi sel pankreas dan resistensi insulin pada jaringan sasaran seperti otot skelet dan jaringan adiposa (Isselbacher *et al.*, 2000). Komplikasi akut meliputi hipoglikemia, ketoasidosis dan koma diabetikum. Komplikasi kronis yang timbul disebabkan karena tingginya kadar glukosa darah (hiperglikemia), meliputi komplikasi mikrovaskuler dan makrovaskuler.

METODE PENELITIAN

Metode penelitian eksperimental laboratories dengan rancangan penelitian acak lengkap (*Completely Randomized Design*). Sampel pada penelitian ini adalah tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) yang berumur 1-2 bulan dengan berat badan 100-200 gram dan kondisi sehat. Besar sampel dalam penelitian ini adalah 30 ekor yang diinduksi Streptozotisin (*STZ, 2-deoksi-2-(3-(methyl-3-nitrosoureido)-D-glucopyranosa*) yang diperoleh dari MP Biomedicals, LLC dengan nomor katalog 100557 untuk menjadikan DM2.

Variabel independennya pemberian ekstrak air kulit semangka jenis semangka daging berwarna merah, tanpa biji dan variabel dependennya kadar glukosa serum diukur dengan menggunakan metode enzimatis (GOD-PAP) dengan satuan mg/dl. Dosis pemberian ekstrak air kulit semangka adalah kelompok kontrol tanpa ekstra semangka dan hanya diberi air, kelompok perlakuan dengan dosis 250 mg/kgbb/hari, 500 mg/kgbb/hari dan 1000 mg/kgbb/hari.

Analisa data untuk mengetahui perbedaan penurunan kadar glukosa darah yang diberi ekstrak kulit semangka antar kelompok menggunakan Analisa Varian (ANOVA) satu arah (dengan asumsi data homogen dan distribusi normal) dengan tingkat kesalahan 5 %. Jika terdapat perbedaan yang bermakna, maka untuk mengetahui beda antar perlakuan dipergunakan Uji Beda Nyata Terkecil atau *Least Significant Difference* (LSD).

HASIL PENELITIAN

A. Perbedaan kadar gula darah anggota kelompok

Terdapat perbedaan kadar glukosa darah secara bermakna dengan $p < 0,05$ antar kelompok kontrol positif, dengan ekstrak kulit semangka 250mg/kgbb/hari, 500 mg/kgbb/hari, 1000 mg/kgbb/hari. Hasil selengkapnya dapat dilihat di lampiran.

Variabel tergantung	F _{hitung}	Sig.
Kadar glukosa	47.474	0,000*

B. Perbedaan kadar gula antar kelompok

Untuk mengetahui perbedaan kadar gula antar kelompok dilakukan uji LSD. Gambaran perbedaan, terdapat perbedaan yang bermakna ($p < 0,05$) untuk kadar glukosa antara kelompok kontrol positif dengan kelompok ekstrak kulit semangka dosis 250 mg/kg bb/ hari ($p = 0,000$), 500 mg/kg bb/hari ($p = 0,000$) dan 1000 mg/kg bb ($p = 0,000$). Dari tabel tersebut juga dapat dilihat ada perbedaan yang bermakna antara kelompok ekstrak 250 mg/kg bb dengan kelompok ekstrak 500 mg/kg bb ($p = 0,002$) dan kelompok ekstrak 1000 mg/kg bb ($p = 0,003$). Kelompok kelompok ekstrak 500 mg/kg bb tidak berbeda secara bermakna dengan kelompok ekstrak 1000 mg/kg bb ($p = 0,872$).

Variabel Tergantung	(1) Kelompok	(J) Kelompok	Rerata Perbedaan (I-J)	Standart Error	Sig.
Glukosa	Kontrol positif (K 3) N = 5	Ekstrak 250 mg	301.80*	27.990	0,000
		Ekstrak 500 mg	403.60*	27.990	0,000
		Ekstrak 1000 mg	399.00*	27.990	0,000
	Ekstrak 250 mg (K 4) N = 5	Kontrol positif	-301.80*	27.990	0,000
		Ekstrak 500 mg	101.80*	27.990	0,002
		Ekstrak 1000 mg	97.20*	27.990	0,003
	Ekstrak 500 mg (K 5) N = 5	Kontrol positif	-403.60*	27.990	0,000
		Ekstrak 250 mg	-101.80*	27.990	0,002
		Ekstrak 1000 mg	-4.60	27.990	0,872
	Ekstrak 1000 mg (K 6) N= 5	Kontrol positif	-399.00*	27.990	0,000
		Ekstrak 250 mg	-97.20*	27.990	0,003
		Ekstrak 500 mg	4.60	27.990	0,872

PEMBAHASAN

Pengaruh penyuntikan streptozotosin

Pada penelitian ini, hewan coba yang diberikan injeksi STZ 50 mg/kg bb intraperitoneal dosis tunggal, pada semua kelompok telah mengalami DM yaitu kadar glukosa darah telah di atas 250 mg/dl lebih tinggi secara bermakna dari kelompok yang tidak diinjeksi dengan STZ dan diikuti dengan peningkatan kadar trigliserida.

Hal ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan Cattopadhyay dan Bandyopadhyay, (2005) dan Joeliantina, (2008) pada penelitian dengan bahan herbal sebagai antidiabetik, dosis STZ yang digunakan untuk menginduksi DM adalah dosis tunggal 50 mg/kg bb dan menunjukkan hasil hiperglikemia pada hari ke tiga dan ketujuh. Dengan dosis ini diduga telah terjadi DM tipe 2 dengan alasan, kelompok kontrol diabetes dapat tetap hidup sampai hari ke 15 dan kelompok yang diterapi dengan obat sulfonilurea dapat berespon dengan baik, walaupun tanpa diberikan insulin (Cattopadhyay dan Bandyopadhyay, 2005).

Pemberian STZ menyebabkan perubahan DNA sel pankreas yaitu terjadi

fragmentasi DNA melalui alkilasi DNA. STZ merupakan donor NO dalam dosis besar, dimana NO dapat menyebabkan destruksi sel pankreas dan menyebabkan kerusakan DNA (Szkudelski, 2001). STZ juga memproduksi ROS yang menyebabkan fragmentasi DNA dan menimbulkan kerusakan sel. Terbentuknya anion superoksida dihasilkan dari aksi STZ di mitokondria dan peningkatan aktifitas xantin oksidase. Hal ini ditunjukkan dengan adanya hambatan oleh STZ pada siklus kreb sehingga menurunkan konsumsi oksigen mitokondria. Efek ini secara kuat membatasi produksi ATP mitokondria dan menyebabkan pengurangan nukleotida ini dalam sel pankreas (Szkudelski, 2001).

Aksi sinergis NO dan ROS juga berperan dalam terjadinya fragmentasi DNA. NO dan ROS dapat membentuk peroksinitrit yang dapat menyebabkan kerusakan DNA. Kerusakan DNA yang terjadi setelah pemberian STZ akan mengaktifasi poli ADP ribosilasi. Proses ini menyebabkan penurunan NAD seluler dan ATP yang selanjutnya menimbulkan hambatan sintesis dan sekresi insulin (Szkudelski, 2001). Jadi STZ juga merupakan donor NO seperti juga kulit semangka, tetapi NO yang dihasilkan dari

STZ disertai dengan pembentukan ROS yang tinggi yang mengakibatkan kerusakan DNA sel pankreas. NO yang berasal dari kulit semangka berperan sebagai mediator yang berfungsi untuk meningkatkan sekresi insulin dan translokasi GLUT 4 ke membran plasma.

Peran ekstrak kulit semangka dalam menurunkan kadar glukosa serum

Hasil uji analisis varians antar kelompok terhadap kadar glukosa serum menunjukkan hasil berbeda secara bermakna $p = 0,000$. Uji LSD juga menunjukkan kelompok kontrol positif berbeda secara bermakna dengan kelompok ekstrak kulit semangka dosis 250 mg/kg/hari, 500 mg/kg/hari dan 1000 mg/kg bb/hari dan berbeda bermakna dengan dosis. Hasil uji tersebut menunjukkan bahwa perlakuan pemberian ekstrak kulit semangka berpengaruh terhadap penurunan kadar glukosa serum. Hal ini disebabkan karena kulit semangka mengandung sitrulin.

Sitrulin berfungsi sebagai prekursor pembentukan NO, dimana NO terlibat langsung dalam regulasi sekresi insulin dengan menyebabkan depolarisasi membran serta peningkatan konsentrasi Ca^{2+} intraseluler. NO yang berada di dalam sel, akan menyebabkan timbulnya retensi K^+ intraseluler yang menimbulkan depolarisasi membran, kemudian membuka Ca^{2+} channel sehingga Ca^{2+} influx meningkat, maka terjadilah sekresi insulin, selanjutnya merangsang glikogenesis di hepar sehingga menurunkan kadar glukosa darah. (Laffranchi, 2002).

Pemberian ekstrak kulit semangka dosis 250 mg/kg bb/hari berbeda secara bermakna dengan kelompok ekstrak 500 mg/kgbb/hari dan kelompok 1000mg/kgbb/hari. Hal ini kemungkinan karena mekanisme peningkatan sekresi insulin oleh NO. Semakin banyak NO yang dihasilkan dari kulit semangka, semakin tinggi insulin yang dihasilkan dan akhirnya akan menurunkan kadar glukosa serum. Dalam hal ini kerja dari NO sesuai

dengan kerja obat anti diabetik oral golongan sulfonilurea yaitu meningkatkan sekresi insulin (Suparman, 2003)

Dosis 500 mg ekstrak air kulit semangka tidak berbeda dengan dosis 1000 mg, artinya pemberian 500 mg mempunyai efek sama dengan pemberian 1000 mg. Hal ini kemungkinan karena peran NO yang menyebabkan translokasi GLUT 4 pada permukaan membran sel.

Translokasi GLUT 4 intraseluler yang dirangsang oleh NO, sebenarnya dimulai dari ikatan insulin pada reseptor di bagian ekstraseluler. Ikatan ini memacu terbentuknya beberapa reaksi fosforilasi yang sangat penting bagi kerja insulin. Auto-fosforilasi pada gugus tirosin dari protein reseptor yang dirangsang oleh insulin akan memperkuat kerja enzim tirosin kinase, yang kemudian memfosforilasi beberapa protein intraseluler termasuk IRS-1. Fosforilasi dari IRS-1, mengakibatkan terjadinya sinyal-sinyal sekunder yang menghubungkan reseptor insulin pada transpor glukosa transmembran. Selanjutnya aktivasi fosfoinositol-3 kinase ini diperlukan untuk stimulasi transpor glukosa oleh insulin dan diperlukan untuk menginduksi translokasi GLUT 4 ke membran plasma (Larsen *et al*, 2003).

Pada dosis 500 mg, NO sudah maksimal dalam meningkatkan kepekaan reseptor insulin melalui translokasi GLUT 4 ke membran plasma yang menyebabkan transduksi sinyal. Dalam hal ini mekanisme kerja NO mirip dengan obat antidiabetik oral golongan *thiazolidinediones* (TZDs) atau *glitazones* sebagai sensitizer insulin. Mekanismenya adalah meningkatkan ambilan glukosa di jaringan perifer dan juga menurunkan produksi glukosa hati (Dagogo *et al*, 1997).

Untuk mengetahui secara pasti mekanisme kerja NO sebagai senyawa yang dapat menurunkan kadar glukosa darah, dapat dilakukan penelitian lanjutan dengan memeriksa HOMA B dan HOMA R pada hewan coba yang dibuat menderita DM.

Simpulan dan Saran

Simpulan :

Pemberian ekstrak air kulit semangka dosis 250 mg/kg bb/hari, 500 mg/kg bb/hari, dan 1000 mg/kg bb/hari dapat menurunkan kadar glukosa serum pada tikus putih jantan yang diinjeksi streptozotisin dosis tunggal 50 mg/kg bb yang diberikan secara intraperitoneal dengan dosis optimal pada pemberian

ekstrak air kulit semangka dosis 500 mg/kg bb/hari

Saran :

Perlu penelitian lebih lanjut untuk mengetahui mekanisme kerja ekstrak kulit semangka dalam meningkatkan sensitifitas insulin dengan memeriksa HOMA B dan HOMA R pada tikus yang dibuat Diabetes Melitus.

DAFTAR PUSTAKA

- Alberti KG, Zimmet PZ, 1998. Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and Its Complications. *Diagnosis and Classification Diabetes Mellitus : Provisional Report of a WHO consultation*. Diabet Med; 15 : 539-53
- Arulmozhi DK, Veeranjanyulu A, Bodhankar SL, 2004. Neonatal Streptozotocin-induced rat model of type 2 diabetes mellitus. *Indian J Pharmacol*, Vol 36, Issue 4, 217-221
- Cattopadhyay RR, Bandyopadhyay M, 2005. Effect of Azadirachta indica leaf extract on serum lipid profile changes in normal and streptozotocin induced diabetic rats. *African Journal of Biomedical Research*, Vol 8, NUM.2, pp. 101-104
- Collins JK, Wu G, Perkins-VP, Spears K, Claypool PL, Baker RA, Clevidence BA, 2007. Watermelon consumption increases plasma arginine concentrations in adults. *Nutrition*. Mar;23(3):261-6.
- Cooke JP, Dzau VJ, 1997. Nitric oxide synthase : role in the genesis of vascular disease. *Annu Rev Med*. 48:489-509
- Cosentino, F, Hishikawa, K, Katusic, ZS, Luscher, TF, 1997. High glucose increases nitric oxide synthase expression and superoxide anion generation in human aortic endothelial cells. *Circulation*.. 96:25-28.
- Creager MA, Luscher TF, Cosentino F, Beckham JA, 2003. Diabetes and Vascular disease : pathophysiology, clinical consequences, and medical therapy: part 1. *Circulation Journal of The American Heart Association*. pp 1527-1530
- Curis E, Nicolis I, Moinard C, 2005. Almost all about citrulline in mammals. *Amino Acids* ;29;177-205
- Dagogo, JS and Santiago, JV. 1997. Pathophysiology of the type 2 diabetes and modes of action of therapeutic interventions. *Arch Intern Med*.157: 1802 - 1817
- Dalimartha, S, 2003. *Atlas Tumbuhan Obat Tradisional* Jilid 3, Puspa Swara , Jakarta
- DeFronzo RA, 1999. Pharmacology therapy for type 2 diabetes mellitus. *Annal of Internal Medicine*, Volume 131, Number 4,pp: 281-303
- Dillon EL, Knabe DA, Wu G, 1999 Lactate inhibits citrulline and arginine synthesis from proline in pig enterocytes. *Am J Physiol*; 276; G1079-1086
- Dods RF, 1996. Diabetes Mellitus, *In Clinical Chemistry: Theory, Analysis, Correlation*, Eds, Kaplan L.A, Pesce A.J, 3rd Edition, Mosby Inc, USA, p 613-640
- Duplain H, Burcelin R, Sartori C, Cook S, Egli M, Lepori M, Vollenweider P, Pedrazzini T, Nicod P, Thorens B, Scherrer U, 2001. Insulin resistance, hyperlipidemia, and hypertension in mice lacking endothelial nitric oxide synthase. *Circulation* 104:342-5

- Foster DW, 1998. Diabetes Mellitus, *In Harrison's Principles of Internal Medicine*, Eds Fauci, Braunwald, Isselbacher, et al, 14th Edition, McGraw-Hill Companies, USA, p. 623-75
- Greenspan FS, Baxter JD. 1994. *Basic and Clinical Endocrinology 4th.*, hal : 43-49; 54; 748-749
- Hanafiah KA, 2003. *Rancangan Percobaan, Teori & Aplikasi*. Fakultas Pertanian Universitas Sriwijaya, Palembang. Penerbit PT RajaGrafindo Persada Jakarta
- Harrison DG, 1998. Cellular and molecular mechanisms of endothelial dysfunction. *J. Clin. Invest.* 100:2153-2157.
- IPTEKnet, 2005. *Teknologi budidaya Tanaman Pangan*. BPPT dan Ristek
- Isselbacher KJ, Braunwald E, Wilson JD, Martin JB, Fauci A, et al., 2000. *Harrison's Principles of Internal Medicine*, Vol III. Edisi Bahasa Indonesia Oleh : Asdie, Jakarta: EGC, hal 2196 - 2201
- Jakus V, 2000. *The Role of free radicals, oxidative stress and antioxidant systems in diabetic vascular disease*. Bratisl Lek Listy, 101 (10) : 541-551
- Joeliantina,A, 2008. Pengaruh Pemberian Ekstrak Biji Jamblang (Eugena jambolana) Terhadap Kadar Glukosa dan Profil Lemak Serum Tikus Putih Jantan (*Rattus norvegicus*) yang Diinduksi Streptozotosin. *Tesis*, Program Pasca Sarjana Universitas Airlangga, Surabaya
- Kapur S, Bedard S, Marcotte B, Cote CH, Marette A, 1997. Expression of nitric oxide synthase in skeletal muscle: A novel role for nitric oxide as a modulator of insulin action. *Diabetes* 46:1691-700
- Keefer, LK. "Nitric oxide-releasing compounds: From basic research to promising drugs." *Modern Drug Discovery*. November/December 1998. 20-29.
- Kobzik L, Stringer B, Balligand JL, Reid MB, Stamler JS, 1995. Endothelial type nitric oxide synthase in skeletal muscle fibers: Mitochondrial relationships. *Biochem Biophys Res Commun* 211:375-8
- Kusumawati D, 2004. Bersahabat dengan hewan coba, Gajah Mada University Press, Hal. 8,68,82-90
- Lane P, Gross SS, 1999. Cell signaling by nitric oxide. *Semin Nephrol* 19:215-29
- Laffranchi R., Gogvadze V., Richter C. and Spinas G. A., 2002. Nitric Oxide (Nitrogen Monoxide, No) Stimulates Insulin Secretion by Inducing Calcium Release from Mitochondria
- Larsen K,. 2003. *Williams Textbook of Endocrinology 10th*. Hal : 45-49
- Lee WJ, 2009. Nitric Oxide Increases Insulin Sensitivity in Skeletal Muscle by Improving Mitochondrial Function and Insulin Signaling. *Korean Diabetes J*, 33: 198-205
- Lira VA, Soltow QA, Long JH, Betters JL, Sellman JE, Criswell DS, 2007. Nitric oxide increases GLUT4 expression and regulates AMPK signaling in skeletal muscle. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 293:E1062-8

- Lucotti P, Setola E, Monti LD, Galluccio E, Costa S, Sandoli EP, Fermo I, Rabaiotti G, Gatti R, Piatti P. 2006. Beneficial effects of a long-term oral L-arginine treatment added to a hypocaloric diet and exercise training program in obese, insulin-resistant type 2 diabetic patients. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* Nov;291(5):E906-12
- Marks DB, Marks AD, Smith CM, 2000. *Biokimia Kedokteran Dasar, Sebuah Pendekatan klinis.* Edisi Bahasa Indonesia oleh : Bram U, Pendif, Jakarta EGC, hal 513-529
- Micol V, Larson H, Edeas B, 2007. Watermelon extrac stimulates antioxidans enzymes and improves glycemic and lipid metabolism. *Agrofood Industry Hitech* Anno 18 No1
- Moncada S, Higgs A, 1993. The l-arginine-nitric oxide pathway. *N Engl J Med* 329:2002-12
- Morino K, Petersen KF, Shulman GI, 2006. Molecular mechanisms of insulin resistance in humans and their potential links with mitochondrial dysfunction. *Diabetes* 55:S9-15
- Murray RK, Granner DK, Mayes PA, Rodwell VW, 2003. *Biokimia Harper*, Edisi 25, EGC, Jakarta, hal 203-261
- Nisoli E, Clementi E, Paolucci C, Cozzi V, Tonello C, Sciorati C, Bracale R, Valerio A, Francolini M, Moncada S, Carruba MO, 2003. Mitochondrial biogenesis in mammals: The role of endogenous nitric oxide. *Science* 299:896-9
- Ong WT, 2009. *Watermelon : Summer's Number One Fruit.* <http://www.philstar.com/Article.aspx?articleId=461165&publicationSubCategoryId=90>
- Payne C, 2002. *Complication of Diabetes.* Diabetes-Lecture 2, Health Sciences, Department of Pediatrics, p. 200
- PB PERKENI. 2006. *Konsensus Pengelolaan Diabetes Melitus Tipe 2 di Indonesia*, Jakarta
- Powers AC. 2004. *Diabetes Mellitus.* In Kaspers DL, Braunwald E, Fauci A, Hauster SL, Longo DL, Jamesson JL, editors. *Harrison's Principles of Internal Medicine.* 16th ed. New York : Mc Graw Hill Co; p. 2152-80
- Rokiban A, 2005. Uji Efek Ekstrak Kulit Buah Semangka (*Citrus Vulgaris Schrad*) Terhadap Penurunan Kadar Glukosa Darah Pada Kelinci Jantan Secara Oral, *Skripsi*, Jurusan Farmasi, FMIPA UTB, Lampung
- Romero MJ, Platt DH, Caldwell RB, Caldwell RW, 2006. Therapeutic Use of Citrulline in Cardiovascular Disease. *Cardiovascular Drug Review.* Vol 24, No. 3-4, pp 275-290
- Sacks DB, 2001. Carbohydrates, *In Tietz Fundamentals of Clinical Chemistry*, Eds Burtis C.A, Ashwood E.R, 5th Edition, W.B. Saunders Company, USA, p 427-461
- Shearer JD, Richards JR, Mills CD, Caldwell MD, 1997 Differential regulation of macrophage arginin metabolism: A proposed role in wound healing. *Am J Physiol*; 272; E 181-190

- Srinivasan K, and Ramaro P, 2007. Amino Acid Model in type 2 diabetes research : An overview, *Indian Journal Med Res* ,125, p 451-472
- Subroto, 2006. *Ramual Herbal untuk Diabetes Melitus*. Penebar Swadaya, hal.20-50
- Suparman, 2003. *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam*, Gaya Baru, Jakarta, hal 571
- Steel, R.G.D., dan J.H. Torrie, 1991. *Prinsip dan Prosedur Statistik, Suatu Pendekatan Biometrik*. Terjemahan. Judul Asli : Principles and Procedures of Statistic, a Biometrical Approach. Penerjemah : B. Sumantri. Gramedia, Jakarta.
- Szkudelski T, 2001. The mechanism of alloxan and streptozotocin action in B cell of the rat pancreas: Minireview, *Physiological Research*. 50: 536 - 546
- World Health Organization (WHO), 2006. Definition and Diagnosis of Diabetes Mellitus and intermediate hyperglycemia, Report of a WHO/IDF Consultation
- Wild SH, Roglic G, Green A, Sicree R, King H, 2004. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. Response to Rathman and Giani. *Diabetes Care*. 27:2569-2570
- Zainuddin M, 1995. *Metodologi Penelitian*. Universitas Airlangga Surabaya, hal. 38 - 57