

## Efek Hipoglikemik Kombinasi Infus Daun Talok dengan Metformin dan Glibenklamid pada Tikus Diabetes yang Diinduksi Na<sub>2</sub>EDTA

### (Hypoglycemic Effect of Talok Leaves Infuse in Combination with Metformin and Glibenclamide on Na<sub>2</sub>EDTA Induced-Diabetic Rats)

GUNAWAN PAMUDJI WIDODO\*, RINA HEROWATI, BETA K. PRAMUDYAWARDHANI

Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi  
Jln. Letjen Sutoyo, Surakarta, Indonesia.

Diterima 11 Januari 2012, Disetujui 23 Agustus 2012

**Abstrak:** Daun talok (*Muntingia calabura* L.) merupakan tanaman obat tradisional yang mengandung flavonoid, saponin, polifenol dan tanin yang secara empiris telah digunakan untuk terapi diabetes mellitus. Penelitian ini bertujuan untuk mempelajari efek hipoglikemik kombinasi infus daun talok dengan metformin dan dengan glibenklamid pada tikus diabetes yang diinduksi Na<sub>2</sub>EDTA. Kondisi diabetes pada hewan uji diinduksi dengan Na<sub>2</sub>EDTA dosis 70 mg/kg bb selama 3 hari. Kelompok kontrol negatif diberikan suspensi CMC-Na 50 mg/kg bb, kelompok kedua diberi glibenklamid 0,9 mg/kg bb, kelompok ketiga diberikan metformin 90 mg/kg bb, kelompok keempat diberikan 900 mg/kg bb infus daun talok, kelompok kelima diberikan kombinasi infus daun dengan glibenklamid (450 mg : 0,45 mg/kg bb), kelompok keenam diberikan kombinasi infus daun talok-metformin (450 mg : 45 mg/kg bb). Kadar gula darah diukur pada hari ke-0, ke-4 dan ke-7. Data yang diperoleh dianalisis dengan ANOVA satu arah ( $p < 0,05$ ). Hasil penelitian menunjukkan bahwa semua kombinasi dapat menurunkan kadar glukosa darah secara signifikan. Perlakuan dengan kombinasi infus daun talok dan glibenklamid menunjukkan efek hipoglikemik lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok lain yang diberi perlakuan dengan obat tunggalnya, sedangkan perlakuan dengan kombinasi infus daun talok dan metformin menunjukkan efek hipoglikemik yang setara dengan kelompok perlakuan obat tunggalnya.

**Kata kunci:** daun *Muntingia calabura*, metformin, glibenklamid, Na<sub>2</sub>EDTA, antidiabetes.

**Abstract:** Talok (*Muntingia calabura* L.) leaf is a traditional medicinal plant which empirically used to treat diabetes mellitus. This research aimed to know hypoglycemic effect of combination dose of talok leaves infuse-metformin and glibenclamide on Na<sub>2</sub>EDTA induced-diabetic rats. Diabetic animal model were conducted by induction of Na<sub>2</sub>EDTA dose of 70 mg/kg bw for 3 days. The test groups divided into six groups which were treated with: 50 mg/kg bw CMC-Na suspension (negative control/1<sup>st</sup> group), 0.9 mg/kg bw glibenclamide (2<sup>nd</sup> group), metformin 90 mg/kg bb (3<sup>rd</sup> group), 900 mg/kg bw talok leaves infuse (4<sup>th</sup> group), combination of talok leaves infuse-glibenclamide (450 mg : 0.45 mg/kg bw) (5<sup>th</sup> group), combination of talok leaves infuse-metformin (450 mg : 45 mg/kg bw) (6<sup>th</sup> group). The levels of blood glucose were examined in all 6 experimental groups on day 0, 4<sup>th</sup> and 7<sup>th</sup>. The data obtained were analyzed by one way ANOVA ( $p < 0.05$ ). The results showed that all of combination could decrease the blood glucose levels significantly. The combination treatment of talok leaves infuse-glibenclamide showed a higher hypoglycemic effect than either drug alone, while combination treatment of talok leaves infuse-metformin showed a similar hypoglycemic effect to either drug alone.

**Keywords:** *Muntingia calabura* leaves, metformin, glibenclamide, Na<sub>2</sub>EDTA, antidiabetic.

\* Penulis korespondensi, Hp. 085659062990  
e-mail: gunawanpamudji@yahoo.com



## PENDAHULUAN

DIABETES mellitus (DM) merupakan gangguan metabolisme karbohidrat yang ditandai dengan hiperglikemia kronik disebabkan berkurangnya sekresi dan atau kinerja insulin. DM tipe 2 dapat terjadi karena penurunan sekresi insulin atau penurunan kepekaan reseptor insulin yang umumnya menimpa orang yang mengalami obesitas atau kegemukan akibat gaya hidup yang dijalaninya<sup>(1)</sup>. Obat-obat antidiabetes oral yang banyak digunakan antara lain adalah golongan sulfonilurea, biguanida, tiazolidindion.

Selain pengobatan dengan antidiabetes oral, terapi DM tipe 2 di Indonesia juga banyak memanfaatkan obat herbal, seperti buah atau daun talok, biji gambas, buah pare dan lain-lain. Tanaman obat lebih dipilih untuk pemeliharaan kesehatan, termasuk dalam pengobatan penyakit kronis seperti diabetes mellitus. Pasien DM tipe 2 kadang-kadang menggunakan kombinasi antidiabetes oral bersama dengan obat herbal<sup>(2)</sup>.

Salah satu tanaman obat yang secara tradisional digunakan untuk terapi diabetes mellitus adalah daun talok (*Muntingia calabura* L.)<sup>(3)</sup>. Secara empiris, pengobatan dilakukan dengan merebus 50-100 g daun yang telah dicuci bersih dalam 1 L air hingga mendidih, hingga tersisa separuhnya. Hasil rebusan diminum 2 kali sehari. Jika menggunakan daun kering, 2-5 g daun kering diseduh dalam 200 mL air<sup>(4)</sup>.

Studi fitokimia menunjukkan bahwa daun talok memiliki beberapa kandungan kimia seperti flavonoid, saponin, polifenol dan tanin<sup>(5,6)</sup>. Penggunaan tunggal ekstrak etanol daun talok dapat menurunkan kadar glukosa darah pada tikus yang diinduksi dengan aloksan<sup>(3)</sup>. Beberapa penelitian terdahulu menunjukkan bahwa kandungan polifenol berperan dalam menurunkan kadar gula darah<sup>(7)</sup>, sedangkan kandungan flavonoid diduga dapat meningkatkan kepekaan reseptor insulin pada sel. Dua mekanisme tersebut diduga berperan menurunkan kadar glukosa darah<sup>(8)</sup>.

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui karakter kombinasi infus daun talok dengan glibenklamid dan metformin. Hasil dari penelitian ini dapat digunakan sebagai dasar untuk penelitian berikutnya, terutama untuk pengembangan regimen terapi diabetes mellitus menggunakan kombinasi antidiabetes oral dengan tanaman obat.

## BAHAN DAN METODE

**BAHAN.** Daun talok (*Muntingia calabura* L.) diperoleh dari BPTO Tawangmangu pada bulan Maret

2011, glibenklamid dan metformin diperoleh dari PT. Ifars Pharmaceutical Laboratories, Karanganyar, Surakarta, Na<sub>2</sub>EDTA, natrium klorida, CMC-Na, kit pereaksi glukosa, feri klorida, serbuk magnesium, alkohol, asam klorida, amil alkohol, pereaksi Steansy L. (formaldehid 3%-asam klorida 2:1), Fehling A dan Fehling B, gelatin, air suling diperoleh dari Laboratorium Kimia Klinik Universitas Setia Budi, Surakarta. Alat untuk pembuatan infus (panci infus, kain flanel, termometer dan ayakan), alat untuk memisahkan serum, sentrifuga tipe T121, spektrofotometer Stardust (pengukuran glukosa darah), timbangan dan neraca analitik. Binatang percobaan dalam penelitian ini adalah tikus putih jantan Wistar, umur 2-3 bulan, berat badan 150-200 g yang diperoleh dari Laboratorium Farmakologi Universitas Setia Budi, Surakarta.

**METODE. Preparasi infus daun talok.** Infus daun talok 18 % b/v dibuat dengan cara menimbang 18 g serbuk daun talok ditambah air 36 mL (2 kali bobot serbuk) kemudian ditambah air 100 mL lalu dipanaskan selama 15 menit pada suhu 90-98°C. Sewaktu masih panas, disaring dengan kain flanel, kemudian ditambahkan air mendidih melalui ampas hingga diperoleh 100 mL infus<sup>(9)</sup>.

**Identifikasi kandungan kimia.** Identifikasi kandungan senyawa kimia dimaksudkan untuk menetapkan keberadaan senyawa kimia dalam tanaman talok. Identifikasi kandungan kimia meliputi senyawa flavonoid, saponin dan polifenol, dilakukan menurut cara identifikasi yang lazim sesuai Materia Medica III<sup>(10)</sup>.

**Perlakuan hewan uji.** Tikus yang akan diuji dicek kadar glukosa awal dengan dipuasakan selama lebih kurang 18 jam, diambil darahnya melalui vena orbitalis dengan pipa kapiler. Hewan uji kemudian dibuat hiperglikemia dengan induksi larutan Na<sub>2</sub>EDTA secara intravena dengan dosis 70 mg/kg bb selama 3 hari<sup>(11)</sup>. Pada hari ke-3 dilakukan pemeriksaan kadar glukosa darah untuk mengamati terjadinya keadaan hiperglikemia pada tikus.

Tikus yang sudah hiperglikemia dikelompokkan secara acak menjadi 6 kelompok uji, masing-masing kelompok terdiri dari 5 ekor tikus. Kelompok I (kontrol negatif) diberi suspensi Na-CMC 50 mg/kg bb, kelompok II (kontrol tunggal obat ke-1) diberi glibenklamid 0,9 mg/kg bb, kelompok III (kontrol tunggal obat ke-2) diberi metformin 90 mg/kg bb, kelompok IV diberi infus daun talok 900 mg/kg bb, kelompok V diberi kombinasi infus daun talok-glibenklamid (450 mg : 0,45 mg/kg bb), kelompok VI diberi kombinasi infus daun talok : metformin (450 mg : 45 mg/kg bb). Pemberian sediaan uji dilakukan selama 7 hari. Pemeriksaan kadar glukosa



darah dilakukan pada hari ke 4 dan ke 7.

**Penentuan kadar glukosa darah dari sampel darah hewan uji.** Penentuan kadar glukosa darah dilakukan dengan metode glukosa oksidase peroksidase (GOD-PAP). Sampel darah awal dari vena orbitalis sebanyak 50  $\mu$ L, dimasukkan dalam tabung reaksi yang berisi larutan asam trikloro asetat (TCA) 500  $\mu$ L, disentrifugasi selama 15 menit dengan kecepatan 3000 rpm untuk mengendapkan protein. Pada 0,1 mL supernatan ditambahkan 2 mL pereaksi GOD-PAP. Larutan dikocok, diinkubasi pada suhu kamar selama 30 menit lalu diukur serapannya pada panjang gelombang 546 nm<sup>(12)</sup>.

**Analisis data.** Data ditampilkan dalam bentuk grafik hubungan antara dosis respons kadar glukosa darah (mg/dL) sebagai fungsi dosis yang diberikan dan waktu pemeriksaan kadar glukosa darah (hari). Perbandingan efektivitas daun talok tunggal maupun kombinasi dengan obat hipoglikemik oral (OHO) terhadap efektivitas OHO diuji dengan analisis statistik ANOVA satu arah pada tingkat kepercayaan 95%.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

Penentuan kadar glukosa darah dilakukan sebelum induksi dengan Na<sub>2</sub>EDTA (hari ke-0), dan setelah diinduksi Na<sub>2</sub>EDTA selama 3 hari, hari ke-4 dan hari ke-7, dengan metode GOD-PAP. Pada metode ini, glukosa ditentukan kadarnya setelah reaksi oksidasi enzimatis dengan adanya enzim glukosa oksidase (GOD), kemudian hidrogen peroksida (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) yang terbentuk direaksikan dengan fenol dan 4-aminopiridin di bawah katalisis peroksidase (POD) membentuk kuinonimin. Intensitas warna diukur pada panjang gelombang 546 nm, yang besarnya sebanding dengan konsentrasi glukosa dalam sampel. Kadar glukosa darah sebelum dan sesudah induksi diabetes serta pada hari ke-4 dan ke-7 setelah

pemberian sediaan uji ditunjukkan pada Tabel 1.

Gambar 1 menunjukkan perubahan kadar glukosa darah pada hari ke-4 dan ke-7 setelah pemberian sediaan uji tunggal. Penurunan kadar gula darah oleh infus daun talok dosis 900 mg/kg bb sebanding dengan penurunan pada kelompok kontrol (glibenklamid 0,9 mg/kg bb maupun metformin 90 mg/kg bb). Perbedaan efek hipoglikemik dari seluruh kelompok uji dianalisis dengan ANOVA satu arah, kemudian untuk mengetahui adanya perbedaan antar kelompok uji dan waktu dilakukan uji Dunnett T3 dengan taraf kepercayaan 95%. Pada hari ke-4 semua kelompok uji menunjukkan adanya penurunan kadar glukosa darah tetapi masih di atas kadar glukosa normal, sedangkan pada hari ke-7 penurunan kadar glukosa yang terjadi lebih tinggi, bahkan terlihat semua kelompok uji mengalami keadaan hipoglikemik.

Keadaan hipoglikemik yang paling tinggi ditunjukkan oleh kelompok uji kombinasi infus daun talok-glibenklamid, diikuti oleh kelompok uji glibenklamid, sedangkan pada kelompok uji infus daun talok, metformin maupun kombinasi infus daun talok-metformin terjadi keadaan hipoglikemik tetapi tidak sebesar yang terjadi pada kelompok uji infus daun talok-glibenklamid maupun kelompok uji glibenklamid. Seharusnya, pemberian metformin tidak menyebabkan efek hipoglikemik. Diduga efek hipoglikemik ini timbul akibat perlakuan terus menerus selama 7 hari, dengan perhitungan dosis yang seharusnya diberikan dalam 2 kali pemberian per hari, dalam penelitian ini langsung diberikan dalam sekali pemberian.

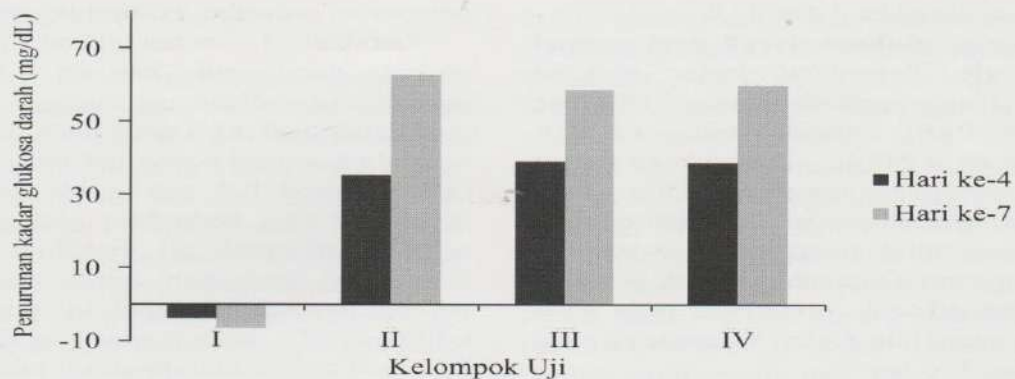
Efek hipoglikemik infus daun talok dalam kombinasi dengan glibenklamid (450:0,45 mg/kg bb) maupun dengan metformin (450:45 mg/kg bb) dibandingkan dengan efek sediaan tunggal, ditunjukkan pada Gambar 2. Dosis infus daun talok, glibenklamid maupun metformin yang digunakan

**Tabel 1. Kadar glukosa darah kelompok hewan uji.**

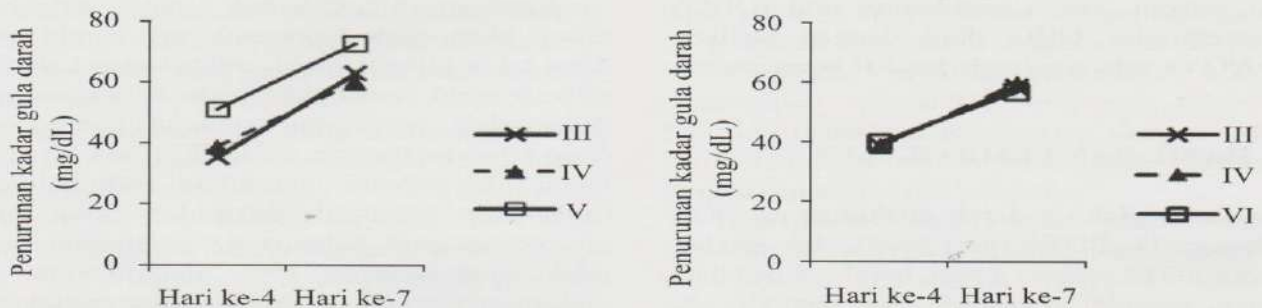
Kelompok hewan uji	Rata-rata kadar glukosa darah (mg/dL)			
	Sebelum induksi	Sesudah induksi	Hari ke-4	Hari ke-7
I	58,2±4,87	111,2±10,76	115,0±10,15	117,4±10,06
II	68,4±3,01	111,8±16,74	76,4±6,43	49,0±5,12
III	68,6±3,74	117,0±14,88	78,0±7,31	58,2±4,87
IV	69,0±4,87	117,0±10,76	78,2±3,96	57,0±2,00
V	58,8±4,15	111,2±11,19	60,2±1,30	38,6±1,67
VI	67,0±4,18	116,0±8,85	76,0±1,58	59,0±1,58

Keterangan: Kelompok I: kontrol negatif (CMC 0,5% 50 mg/kg bb); Kelompok II: glibenklamid (0,9 mg/kg bb); Kelompok III: metformin (90 mg/kg bb); Kelompok IV: infus daun talok 900 mg/kg bb; Kelompok V: kombinasi infus daun talok : glibenklamid (450 mg : 0,45 mg/kg bb); Kelompok VI: Kombinasi infus daun talok : metformin (450 mg : 45 mg/kg bb).





**Gambar 1. Efek hipoglikemik hari ke-4 dan ke-7 setelah pemberian sediaan tunggal.**  
Keterangan: Kelompok I: Kontrol negatif (CMC 0,5% 50 mg/kg bb); Kelompok II: Glibenklamid (0,9 mg/kg bb); Kelompok III: Metformin (90 mg/kg bb); Kelompok IV: Infus daun talok 900 mg/kg bb.



**Gambar 2. Efek hipoglikemik hari ke-4 dan ke-7 setelah pemberian sediaan kombinasi dibandingkan sediaan tunggal (kiri: kombinasi infus-glibenklamid, kanan: kombinasi infus-metformin).**

Keterangan: Kelompok II: Glibenklamid (0,9 mg/kg bb); Kelompok III: Metformin (90 mg/kg bb); Kelompok IV: Infus daun talok 900 mg/kg bb; Kelompok V: Kombinasi infus daun talok: glibenklamid (450 mg: 0,45 mg/kg bb); Kelompok VI: Kombinasi infus daun talok: metformin (450 mg: 45 mg/kg bb).

dalam kombinasi masing-masing adalah setengah dari dosis yang digunakan untuk sediaan tunggal. Efek hipoglikemik setelah hari ke-4 dan ke-7 dari kombinasi infus-metformin (450:45 mg/kg bb) sebanding dengan efek hipoglikemik dari infus tunggal (900 mg/kg bb) maupun metformin tunggal (90 mg/kg bb). Sedangkan efek hipoglikemik kombinasi infus-glibenklamid (450:0,45 mg/kg bb) lebih tinggi dibanding efek hipoglikemik infus tunggal (900 mg/kg bb) maupun glibenklamid tunggal (0,9 mg/kg bb).

Pada penelitian ini, induksi diabetes dilakukan dengan  $\text{Na}_2\text{EDTA}$ , suatu pereaksi pengkhat. Kechrid dkk. melaporkan bahwa  $\text{Na}_2\text{EDTA}$  mampu menginduksi diabetes karena menyebabkan degranulasi parsial dan sitolisis sel beta pankreas<sup>(13)</sup>. Keadaan ini akan menimbulkan hiperglikemia setelah 2

jam pemberian  $\text{Na}_2\text{EDTA}$ , diikuti fase normoglikemik setelah 8 jam dan keadaan hiperglikemik permanen sekunder setelah 24-72 jam<sup>(14)</sup>. Sebelum perlakuan telah dilakukan pemeriksaan kadar glukosa darah pada semua hewan uji untuk mengamati adanya keadaan hiperglikemik yang timbul akibat induksi  $\text{Na}_2\text{EDTA}$ . Pengukuran ini dilakukan pada 72 jam setelah induksi. Pada penelitian ini glibenklamid dan metformin menunjukkan efek hipoglikemia yang sebanding, baik pada pengukuran setelah hari ke-4 maupun ke-7.

Penelitian sebelumnya tentang efek hipoglikemik daun talok yang telah dilakukan oleh Ramdhani<sup>(8)</sup>, melaporkan bahwa ekstrak etanol daun talok pada dosis 130 mg/kg bb mampu menurunkan kadar gula darah mencit yang diinduksi diabetes dengan aloksan. Pada penelitian ini efek hipoglikemik infus



daun talok (dosis 450 mg/kg bb) sebanding dengan efek hipoglikemik glibenklamid dan metformin.

Skrining fitokimia yang dilakukan terhadap infus daun talok menunjukkan kandungan flavonoid, saponin, polifenol dan tanin. Chen dkk. melaporkan bahwa daun talok kaya akan flavonoid, antara lain 7-metoksi-3,5,8-trihidroksi-flavon; 5-hidroksi-7-metoksiflavon; 3,5-dihidroksi-6,7-dimetoksiflavon; 7,8,3',4',5-pentametoksi-flavon; 5'-hidroksi-, 7,8,3',4'-tetrametoksiflavan; 4'-hidroksi-7-metoksiflavanon; 5,7-dihidroksi-3-metoksiflavon; 5,7-dihidroksi-6-metoksiflavon; 5,4'-dihidroksi-3,7-dimetoksiflavon; 7-hidroksiisoflavon dan 7,3',4'-trimetoksiisoflavon<sup>(15)</sup>.

Diduga kandungan flavonoid dan polifenol daun talok berperan dalam aktivitas hipoglikemik. Stres oksidatif, dinyatakan sebagai ketidakseimbangan antara produksi spesi oksigen reaktif (*reactive oxygen species*, ROS) dan pertahanan antioksidan, merupakan salah satu faktor patogen penting dalam diabetes mellitus dan komplikasinya. Hubungan antara potensi antioksidan tanaman obat dengan aktivitas antidiabetes telah banyak dilaporkan<sup>(16)</sup>.

Interaksi antara kombinasi infus daun talok-obat antidiabetes oral menunjukkan perbedaan untuk masing-masing obat. Hal ini bisa disebabkan karena perbedaan mekanisme kerja glibenklamid dan metformin. Glibenklamid merupakan antidiabetes oral golongan sulfonilurea yang bekerja dengan cara merangsang sel beta pankreas untuk melepaskan lebih banyak insulin (sekretagogum insulin), sedangkan metformin merupakan golongan biguanida yang bekerja melalui stimulasi proses transpor glukosa ke dalam sel dan peningkatan pengikatan insulin pada reseptornya<sup>(17,18)</sup>.

Dari hasil penelitian ini ditunjukkan bahwa infus daun talok dapat menurunkan kadar glukosa darah dan pada saat dikombinasi dengan metformin tidak merubah aktivitas sediaan tunggalnya, demikian juga sebaliknya, namun pada saat dikombinasi dengan glibenklamid justru meningkatkan efek hipoglikemik glibenklamid, sehingga bila kombinasi ini digunakan lebih dari 4 hari sebaiknya dosis infus daun talok diturunkan.

### SIMPULAN

Pemberian kombinasi infus daun talok dengan metformin memberikan efek hipoglikemik yang sebanding dengan masing-masing sediaan tunggalnya, sedangkan kombinasi infus daun talok dengan glibenklamid memberikan efek yang lebih kuat. Diperlukan studi lebih lanjut untuk mengetahui efek penggunaan jangka panjang serta mekanisme

interaksi dari kedua kombinasi ini, untuk menggali potensi penggunaan infus daun talok sebagai terapi pendamping untuk diabetes melitus tipe 2.

### DAFTAR PUSTAKA

1. Andrade-Cetto A, Heinrich M. Mexican plants with hypoglycemic effect used in the treatment of diabetes. *Journal of Ethnopharmacology*. 2005;99: 325-48.
2. Fakeye TO, Oladipupo T, Showande O, Ogunremi Y. Effects of coadministration of extract of *Carica papaya* Linn (family *Cariaceae*) on activity of two oral hypoglycemic agents. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*. 2007;6(1):671-8.
3. Aribowo D. Uji antidiabetes ekstrak etanolik 70% daun talok (*Muntingia calabura* L.) pada tikus putih jantan galur wistar [Skripsi]. Surakarta: Fakultas Farmasi, Universitas Setia Budi; 2009.76-7.
4. Dalimartha S. Ramuan tradisional untuk pengobatan diabetes mellitus, Cetakan IV, Jakarta: PT Penebar Swadaya; 2005. 3-48.
5. Siddiqua A, Premakumari KB, Sultana R, Vithya, Savitha. Antioxidant activity and estimation of total phenolic content of *Muntingia calabura* by colorimetry. *International Journal of Chem Tech Research*. 2010;2(1):205-8.
6. Zakaria ZA. Free radical scavenging activity of some plants available in Malaysia. *Iranian Journal of Pharmacology and Therapeutics*. 2007;6:87-91.
7. Sharma B, Balomajumder C, Roy P. Hypoglycemic and hypolipidemic effects of flavonoid rich extract from *Eugenia jambolana* seeds on streptozotocin induced diabetic rats. *Food Chem Toxicol*. 2008. 46(7):2376-83.
8. Ramdhani RS. Effect of *Muntingia calabura* L. leaves ethanol extract on blood glucose levels of aloxan induced diabetes Swiss Webster mice (*Mus musculus* L.) [Thesis]. Bandung: Sekolah Ilmu Teknologi Hayati Institut Teknologi Bandung; 2008.
9. Anonim. Sediaan galenik. Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia; 1986. 4-6,8.
10. Anonim. *Materia Medika Indonesia*, Jilid III. Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia; 1993. 487-9.
11. Vogel HG, Vogel WH (Eds.). *Drug discovery and evaluation: Pharmacological assays*. Berlin: Springer-Verlag; 1997. 537-8.
12. Anonim. *Buku pedoman kerja kimia klinik*. Jakarta: Merck Indonesia; 1987. 62-78.
13. Kechrid Z, Amamra S, Dahdouh F, Bouzerna N. The effect of CaNa2-EDTA on metabolism of zinc and carbohydrate as well as some biochemical factors in experimental diabetes. *Iranian J Publ Health*. 2007. 36(1):15-21.
14. Goldberg ED, Eshchenko VA, Bovt VD. The diabetogenic and acidotropic effect of chelators. *Exp Pathol*. 1991;42:59-64.

15. Chen JJ, Lee HH, Duh CY, Chen IS. Cytotoxic chalcones and flavonoids from the leaves of *Muntingia calabura*. *Planta Med.* 2005.71(10):970-3.
16. Badole SL, Patel NM, Prasad A, Thakurdesai, Bodhankar SL. Interaction of aqueous extract of *Pleurotus pulmonarius* (Fr.) Quel-Champ. with glyburide in alloxan induced diabetic mice. *eCAM.* 2008.5(2):159-64.
17. Ibrahim R. Diabetes mellitus Type II: Review of oral treatment options. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences.* 2010.2(1):21-30.
18. DiPiro JT, Talbert RL, Yee GC, Matzke GR, Wells BG, Posey LM (Eds.). *Pharmacotherapy: A pathophysiologic approach*, 7<sup>th</sup> Ed. New York : McGraw-Hill; 2008. 1223-4.