



**EFEK KOMBINASI BUBUK MENKGUDU DAN KELOR TERHADAP GLUKOSA DARAH PUASA
TIKUS DMT2 DISLIPIDEMIA**

*The Combined Effect of Mengkudu and Kelor Powder on Fasting Blood Glucose
of Rats DMT2 Dyslipidemia*

Alfian Abdul Rajab¹, Adi Magna Patriadi Nuhriawangsa², Setyo Sri Rahardjo³

¹Pascasarjana Ilmu Gizi, Universitas Sebelas Maret, Jl. Sutami No. 36A Surakarta 57126, Indonesia

²Fakultas Pertanian, Universitas Sebelas Maret, Jl. Sutami No. 36A Surakarta 57126, Indonesia

³Fakultas Kedokteran, Universitas Sebelas Maret, Jl. Sutami No. 36A Surakarta 57126, Indonesia

E-mail: alfianabdulrajab@gmail.com

Diterima: 23-09-2022

Direvisi: 12-01-2023

Disetujui terbit: 14-01-2023

ABSTRACT

The prevalence of people with diabetes mellitus type 2 (DMT2) with dyslipidemia complications continues to increase. Hyperglycemia that occurs in DMT2 patients can cause oxidative stress that disrupts lipid metabolism. Combination of kelor and mengkudu powder has the potential to help lower blood glucose in T2DM with dyslipidemia because it contains flavonoids that can prevent oxidative stress and fiber that can slow the absorption of blood glucose. This study aims to determine the effect of giving a combination of kelor and mengkudu powder on changes in GDP levels in T2DM with dyslipidemia. This type of research is true-experimental with pretest-posttest with control group design. This study used 30 male Wistar rats aged 2-3 months, weighing 150-250 grams. The rats were divided into 6 groups, KN normal conditioned rats, K- T2DM rats without treatment, K+ T2DM rats given the drug atorvastatin and groups P1, P2, P3, T2DM rats given a combination powder of 600 mg/200 gBB /day in the ratio of P1 (0.5: 1.5), P2 (1: 1) and P3 (1.5: 0.5) for 14 days. GDP levels were examined using the GOD-PAP method, data analysis using the Wilcoxon test. After 14 days of intervention, the P2 group experienced the highest decrease in GDP levels of 176.20 ± 20.25 mg/dL ($p=0.043$) while in the control group there was no significant difference ($p=0.416$). Giving combination powder has an effect in reducing GDP levels. Combination powder can be considered to reduce glucose levels.

Keywords: diabetes, GDP, kelor, mengkudu, powder

ABSTRAK

Prevelansi penyandang diabetes melitus tipe 2 (DMT2) dengan komplikasi dislipidemia terus mengalami peningkatan. Hiperglikemia yang terjadi pada pasien DMT2 dapat menimbulkan stress oksidatif sehingga mengganggu metabolisme lipid. Bubuk kombinasi kelor dan mengkudu berpotensi membantu menurunkan glukosa darah pada DMT2 dislipidemia karena mengandung flavonoid yang dapat mencegah stres oksidatif dan serat yang dapat memperlambat penyerapan glukosa darah. Penelitian ini bertujuan untuk mempelajari pengaruh pemberian bubuk kombinasi kelor dan mengkudu terhadap perubahan kadar GDP pada DMT2 dislipidemia. Jenis penelitian ini adalah *true-experimental* dengan *pretest-posttest with control group design*. Penelitian ini menggunakan 30 ekor tikus jantan *Wistar* usia 2-3 bulan dengan berat 150-250 gram. Tikus dibagi menjadi 6 kelompok yaitu KN tikus dikondisikan normal, K- tikus DMT2 tanpa perlakuan, K+ tikus DMT2 yang diberi obat atorvastatin dan kelompok P1, P2, P3 yaitu tikus DMT2 yang diberi bubuk kombinasi sebanyak 600 mg/200 gBB/Hari dengan perbandingan P1 (0,5:1,5), P2 (1:1) dan P3 (1,5:0,5) selama 14 hari. Kadar GDP diperiksa dengan metode GOD-PAP, analisis data menggunakan uji *Wilcoxon*. Setelah 14 hari intervensi kelompok P2 mengalami penurunan kadar GDP paling tinggi $176,20 \pm 20,25$ mg/dL ($p=0,043$) sedangkan pada kelompok kontrol tidak terdapat perbedaan yang bermakna ($p=0,416$). Pemberian bubuk kombinasi berpengaruh dalam menurunkan kadar GDP. Bubuk kombinasi dapat dipertimbangkan untuk menurunkan kadar glukosa.

Kata kunci: bubuk, diabetes, GDP, kelor, mengkudu

Doi: 10.36457/gizindo.v46i1.765

www.persagi.org/ejournal/index.php/Gizi_Indon

PENDAHULUAN

Diabetes mellitus tipe 2 merupakan suatu permasalahan kesehatan yang disebabkan karena adanya gangguan metabolik yang ditandai dengan sel beta pankreas tidak memproduksi cukup insulin sehingga terjadi resistensi insulin dan peningkatan kadar glukosa darah.¹ Prevalensi DMT2 terus mengalami peningkatan setiap tahunnya, berdasarkan data *International Diabetes Federation* pada tahun 2019 terdapat 463 juta jiwa penyandang diabetes di dunia dan bahkan diperkirakan jumlah ini akan terus meningkat menjadi 700 juta jiwa ditahun 2045. Penyandang DM di Indonesia diketahui sebanyak 10,7 juta jiwa dan menjadikan Indonesia sebagai satu-satunya negara dari Asia Tenggara yang masuk dalam peringkat 10 besar negara dengan penyandang diabetes terbanyak di dunia. Komplikasi yang paling umum dijumpai pada kondisi DMT2 yaitu risiko 1,6–2,6 kali lebih tinggi untuk menderita penyakit kardiovaskular yang menyumbang kematian sampai 15 persen.²

Dislipidemia menjadi salah satu faktor penyebab meningkatnya risiko penyakit kardiovaskular pada DMT2 yang digambarkan dengan adanya perubahan pada profil lipid seperti penurunan kadar HDL dan peningkatan kolesterol total, trigliserida serta LDL.³ Penyandang diabetes akan mengalami hiperglikemia kronis yang mempengaruhi kejadian peroksidasi lipid dan peningkatan asam lemak *non-esterifikasi* (NEFA) yang menjadi pencetus dislipidemia pada DMT2.⁴ Kelainan metabolisme lipid pada DMT2 juga dapat melalui mekanisme peningkatan sirkulasi asam lemak bebas di hati yang menyebabkan sekresi VLDL dan *apolipoprotein* seperti apoB juga ikut meningkat. VLDL yang diekskresikan dalam jumlah besar nantinya akan diangkut oleh trigliserida dan VLDL tersebut akan diubah menjadi HDL untuk diangkut ulang oleh kolesterol ester melalui *cholesterol ester transfer protein* (CEPT) yang nantinya ditukar dengan LDL. Dampak yang terjadi yaitu peningkatan pada kolesterol total, trigliserida dan LDL serta penurunan kadar HDL.⁵

Penanganan DMT2 dengan dislipidemia dapat melalui terapi farmakologi dan non farmakologi. Terapi farmakologi yang paling umum dilakukan yaitu pemberian obat golongan

statin yang dapat memperbaiki profil lipid dan mencegah kejadian penyakit kardiovaskular pada DMT2. Sebuah study *Collaborative Atorvastatin Diabetes Study* (CARDS) menunjukkan bahwa pemberian 10 mg obat atorvastatin menurunkan risiko PJK sampai 37 persen dan stroke 48 persen pada pemberian intensitas sedang dan tinggi.³ Namun, pemberian obat statin dalam waktu jangka panjang dapat memberikan dampak negatif pada penyandang DMT2 dengan meningkatnya kadar glukosa darah puasa. Penelitian yang dilakukan menunjukkan pemberian simvastatin dengan dosis 10 mg, 20 mg dan 40 mg selama 3 bulan dapat meningkatkan kadar glukosa darah puasa sampai 10,05 persen, 14,40 persen dan 3,64 persen dan atorvastatin dosis 10 mg meningkatkan kadar glukosa darah puasa 7,07 persen dan dosis 80 mg meningkatkan sampai 21,73 persen dalam 5 tahun.⁶ Terapi non farmakologi juga dapat diterapkan pada penyandang DMT2 dengan dislipidemia dalam mengendalikan kadar glukosa darah yaitu dengan cara berolahraga 30 menit/hari sebanyak 4-6 kali dalam seminggu, mengonsumsi buah dan sayuran tinggi antioksidan lebih dari 5 porsi/hari, membatasi lemak jenuh serta konsumsi serat cukup sekitar 10-25 mg/hari.³ Terapi serat dan flavonoid sebagai antioksidan dapat membantu menurunkan kadar glukosa darah puasa, kolesterol total, LDL dan meningkatkan HDL, dan salah satu bahan pangan yang tinggi serat dan antioksidan yaitu mengkudu dan kelor.^{7,8}

Indonesia sangat terkenal dengan keanekaragaman sumber pangan dan diataranya sayuran dan buah yang sering digunakan sebagai pangan fungsional yaitu mengkudu dan kelor, namun sayangnya kandungan air yang tinggi pada kedua bahan tersebut membuat masa simpannya singkat. Diperlukan metode pengeringan untuk memperpanjang masa simpan serta menghilangkan bau tidak sedap pada mengkudu.⁹ Bubuk mengkudu mengandung senyawa bioaktif seperti flavonoid, vitamin A, alizarin, vitamin C, alkaloid, karoten serta beragam asam amino.⁷ Kelor merupakan bahan pangan yang sangat umum dikonsumsi oleh masyarakat Indonesia, dimana biasanya diolah sebagai sayur bening, *nugget* atau bahkan dijadikan minuman seduh.⁸ Kandungan serat pada bubuk kelor yaitu 3,67 persen, protein

23,37 persen, lemak 6,74 persen, zat besi 177,74 ppm dan kalori 342,31 kkal/kg. Sedangkan daun kelor mengandung tinggi serat (11,23 g/100g), antioksidan flavonoid, mineral penting seperti natrium, magnesium, fosfor, tembaga, besi, kalsium dan mangan. Selain itu kelor juga kaya akan asam amino esensial maupun non esensial seperti lisin (69,13 mg/100g) dan leusin (94,36 mg/100g), vitamin A, Vitamin E, C, B1, B2 dan B3.¹⁰ Serat telah dihubungkan dengan berbagai jenis sindrom metabolik dan penyakit tidak menular.⁸ Mengkombinasikan kedua bahan tersebut akan menciptakan efek sinergis dimana senyawa bioaktifnya akan saling melengkapi untuk menciptakan produk yang kaya flavonoid sekaligus serat pangan dan dapat berperan untuk mengendalikan penyakit DMT2 dengan dislipidemia.

Kandungan senyawa flavonoid yang terdapat pada bubuk kombinasi mengkudu dan kelor dapat berperan sebagai antioksidan untuk menghambat terjadinya reaksi stres oksidasi dan ROS dengan cara mengikat radikal bebas sehingga stress oksidasi turun dan produksi insulin dapat meningkat. Flavonoid juga dapat berperan dalam mencegah peroksidasi lipid sehingga profil lipid pada penyandang DMT2 dislipidemia dapat terkendali.¹¹ Sedangkan kandungan serat pada bubuk kombinasi dapat memperlambat penyerapan glukosa sehingga lipid dari makanan banyak yang dibakar untuk digunakan sebagai energi, sehingga kadar GDP dan profil lipid dapat terkendali.⁸ Serat juga dapat mengikat lipid diusus hingga dapat menurunkan kadar kolesterol sampai 5 persen atau lebih serta serat juga mengikat garam empedu di saluran cerna yang merupakan hasil produksi akhir kolesterol untuk dibuang bersama feses sehingga profil lipid dalam plasma darah dapat berkurang.¹¹ Penelitian sebelumnya menunjukkan pemberian ekstrak mengkudu 750 mg/kg BB dan 125 mg/kg BB dapat menurunkan kadar glukosa pre dan postprandial pada tikus wistar diabetes.^{13,14} Sedangkan menambahkan 250 ml sari mengkudu pada roti tawar juga dapat menurunkan kadar glukosa darah.¹⁵ Begitu pula penelitian tentang kelor yaitu pemberian bubuk kelor 50–100 mg/kg BB dapat menurunkan glukosa darah puasa.^{16,17} Berdasarkan uraian latar belakang diatas maka tujuan penelitian ini yaitu meneliti lebih lanjut mengenai pengaruh

kombinasi bubuk mengkudu dan kelor dalam menurunkan kadar glukosa darah puasa pada DMT2 dislipidemia. Manfaat yang didapatkan yaitu untuk memberikan informasi terkait manfaat serta dosis efektif kombinasi bubuk mengkudu dan kelor dalam menurunkan GDP pada kondisi DMT2 dengan dislipidemia dan dapat dijadikan sebagai rujukan guna penelitian lebih lanjut untuk diterapkan pada manusia.

METODE PENELITIAN

Jenis penelitian yang digunakan yaitu *true eksperimental* dimana bertujuan untuk melihat pengaruh pemberian bubuk kombinasi pada glukosa darah puasa, dengan desain penelitian menggunakan rancangan *pre-posttest* dengan kelompok kontrol (*Pre-posttest with control group*).¹⁷ Penelitian dilaksanakan pada bulan Juni sampai Agustus 2022 di Laboratorium Biomedik Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Jember dan pemeriksaan kadar glukosa darah puasa dilakukan di Laboratorium Klinik Prosenda Baru Jember. Penelitian ini telah mendapatkan persetujuan dari Komite Etik Penelitian Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret dengan nomor 23/UN27.06.11/KEP/EC/2022.

Tikus Wistar yang digunakan dalam penelitian ini dirawat dan dibesarkan di Laboratorium *Biomedik* Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Jember. Teknik pengambilan sampel yang digunakan yaitu *simple random sampling* dengan jumlah sampel sebanyak 36 ekor tikus wistar jantan, namun ada yang mati atau *drop out* 5 ekor sehingga tikus yang digunakan hanya 30 ekor, usia 2-3 bulan dengan berat badan antara 150 sampai 250 gram. Tikus mati dikarenakan injeksi STZ 40 mg/kg BB terlalu tinggi ditambah dengan kondisi tikus yang sebelumnya sudah sakit karena diberikan HFD. STZ juga memiliki kelemahan yang dimana dapat bersifat sitotoksik sehingga dapat menimbulkan risiko kematian pada tikus karena efek hipoglikemik yang ditimbulkannya. Penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Harijanto dan Anna juga menunjukkan pemberian STZ dosis 40 mg/kg BB dapat meningkatkan risiko kematian pada tikus sampai 27 persen dari total sampel yang digunakan.¹⁸ Tikus diletakkan pada kandang berupak *box* plastik dengan luas 500 cm² dan diberikan alas sekam steril, *box* diletakkan pada tempat yang

terang namun terhindar dari cahaya matahari langsung, kering, terdapat ventilasi dan memiliki suhu ruang sekitar 25-30°C.¹⁹ Tikus dibagi menjadi 6 kelompok dengan jumlah masing-masing setiap kelompok sebanyak 5 ekor, yaitu kelompok kontrol normal (KN) dimana tikus kondisi normal dengan hanya diberi diet *standar* (*rat bio* dan *air ed libitum*), kontrol negatif (K-) tikus dibuat DMT2 dislipidemia serta diberi diet *standar*, kontrol positif (K+) tikus dibuat DMT2 dislipidemia dengan diberi diet *standar* dan obat atorvastatin dosis 0,36 mg/200 gBB/Hari sebagai terapi *standar*, kelompok perlakuan 1 (P1) yaitu tikus DMT2 dislipidemia diberikan diet *standar* dan bubuk kombinasi dengan perbandingan bubuk kelor dan mengkudu (0,5:1,5). Kelompok perlakuan 2 (P2) yaitu tikus DMT2 dislipidemia yang diberikan diet *standar* dan bubuk kombinasi dengan perbandingan bubuk kelor dan mengkudu (1:1) dan kelompok perlakuan 3 (P3) yaitu tikus DMT2 dislipidemia yang diberikan diet *standar* dan bubuk kombinasi dengan perbandingan bubuk kelor dan mengkudu (1,5:0,5) selama 14 hari atau 2 minggu dengan jumlah total dosis kedua bubuk yaitu 600 mg/200 gBB/Hari. Pemberian bubuk kombinasi dilakukan 14 hari yaitu berdasarkan penelitian sebelumnya dimana pemberian daun kelor sebanyak 400 mg/kg BB dan mengkudu 1 g/hari selama 14 hari sudah dapat menurunkan kadar glukosa darah dan memiliki efek hipoglikemik.^{20,21} Sedangkan dalam penentuan dosis yaitu berdasarkan hasil Penelitian Raza menunjukkan dosis flavonoid 7,4 mg/200gBB mampu menurunkan kadar glukosa darah.²⁰ Berdasarkan penelitian tersebut dibuat kombinasi dosis 1 dengan hasil perhitungan kandungan flavonoid 6,77 mg dan serat 148,8. Dosis 2 memiliki kandungan flavonoid 9,6 mg dan serat 138,6 dan yang terakhir dosis 3 dengan flavonoid 12,3 mg dan serat 128,4 mg.²⁰ Perhitungan kadar flavonoid dan serat berdasarkan hasil uji kandungan flavonoid dan serat pada bahan intervensi yaitu diketahui bubuk daun kelor memiliki kandungan flavonoid 2,49 g/100 gram dan bubuk mengkudu 0,67 g/100 gram. Sedangkan kandungan serat pada bubuk mengkudu yaitu 26,61 g/100 gram dan bubuk daun kelor sebesar 19,86 g/100 gram.

Induksi DMT2 dislipidemia yaitu tikus di injeksi dengan *Streptozotocin* (STZ) dosis tunggal 40 mg/kg BB dan semalaman diberikan

dektrose 10 persen untuk mencegah hipoglikemik dan syok pada tikus. Selain injeksi untuk menciptakan model DMT2 tikus juga diberikan diet *High Fat Diets* (HFD) yang terdiri dari rat bio, kuning telur puyuh, margarin cair dan minyak jelantah dengan perbandingan 55:20:20:5 sebanyak 20 gram/tikus/Hari dan PTU 0,01 persen selama 27 hari untuk mempengaruhi profil lipid tikus.²⁰⁻²² Parameter yang diamati pada penelitian ini yaitu kadar glukosa darah puasa tikus wistar DMT2 dislipidemia. Pengambilan sampel darah dilakukan 2 kali yaitu sebelum intervensi bubuk kombinasi dan setelahnya yaitu melalui sinus orbitalis mata. Pengukuran kadar GDP tikus menggunakan metode *Glucose Oxidase-Peroxidase Aminoantipyrine* (GOD-PAP) yang dimana merupakan metode paling sering digunakan di laboratorium.²³ Sampel darah diambil melalui sinus *retro-orbitalis*, tikus dipegang dengan ibu jari dan diberikan tekanan *vena jugularis* di bagian *caudal mandibula*, lalu tabung mikrohematokrit dimasukkan pada ujung mata bagian depan untuk penetrasi *conjunctiva orbitalis* agar terjadi ruptura sinus *retro-orbitalis*, bila sinus atau plexus telah ruptur maka darah akan mengalir melalui tabung darah diambil 2 ml.²⁴ Alat untuk menguji kadar GDP pada tikus dapat menggunakan spektrofotometer UV-VIS AMV11 dengan spesifikasi panjang gelombang 190 – 1100 nm, akurasi panjang gelombang $\pm 0,5$ nm, akurasi fotometrik $\pm 0,5$ persen T dan dimensi alat 460 x 360 x 225 mm. Metode yang digunakan untuk analisis kandungan flavonoid yaitu metode *spektrofotometri UV-Vis*, dengan beberapa tahapan yaitu mulai deteksi panjang gelombang maksimum, menentukan waktu operasi, menentukan kurva baku kuersetin dan terakhir menentukan kadar flavonoid total.²⁹ Sedangkan analisis kandungan serat yaitu menggunakan metode multienzim sesuai pedoman AOAC, dilakukan dengan cara filtrat diatur volumenya menjadi 100 ml dan tambahkan etanol 95 persen hangat sebanyak 400 ml. Filtrat diendapkan selama 1 jam dan setelahnya disaring dengan kerta bebas abu dan dicuci 2 x 10 ml etanol dan 2 x 10 ml aseton, keringkan dengan oven suhu 105°C dan kembali masukan desikator serta timbang berat akhir (serat larut). Serat pangan total (Serat pangan tak larut + serat pangan larut).³⁰

Analisa statistik data menggunakan SPSS v.16, dimana untuk uji normalitas dengan

Shapiro-wilk, uji homogenitas menggunakan *Levene*. Uji non parametrik menggunakan *Kruskal wallis* untuk mengetahui beda antar kelompok dan jika ada maka dilanjutkan uji *Mann-whitney*. Selanjutnya untuk mengetahui pengaruh intervensi bubuk kombinasi terhadap glukosa darah puasa maka dilakukan analisa statistik menggunakan uji *Wilcoxon test*.

HASIL

Pada kondisi sebelum intervensi semua kelompok yang mendapatkan injeksi STZ 40 mg/kg BB dan induksi HFD 20 g/hari mengalami peningkatan kadar glukosa darah puasa (GDP) > 122 mg/dl, namun pada kelompok P3 mengalami peningkatan hanya sedikit yaitu menjadi 126,80 mg/dl hal ini dapat terjadi dikarenakan kelompok P3 rata-rata konsumsi HFD nya paling rendah diantara semua kelompok induksi yaitu 13 g/hari dibandingkan kelompok lain yang mengkonsumsi HFD diatas 18 g/hari, hasil pemeriksaan kadar GDP tikus dapat dilihat pada Tabel 2. Selain mempengaruhi kadar GDP pemberian HFD dan STZ juga dapat menyebabkan terjadinya perubahan berat badan pada tikus dimana hasil penimbangan berat badannya disajikan pada Tabel 1. Pada Tabel 1 diketahui bahwa terjadi perubahan berat badan tikus selama proses induksi HFD 20 g/hari dan injeksi STZ, dimana pada awal sebelum induksi berat badan tikus rata-rata 191 gram namun rata-ratanya mengalami peningkatan menjadi 215 gram setelah di induksi selama 27 hari. Berat badan tikus mengalami penurunan menjadi 206,43

gram setelah diberikan bubuk kombinasi selama 14 hari.

Berdasarkan hasil uji secara statistik untuk mengetahui pengaruh pemberian bubuk kombinasi dalam menurunkan kadar GDP pada Tabel 2 dapat diketahui bahwa terjadi penurunan GDP pada kelompok P1 sebesar $140,40 \pm 10,12$ mg/dl ($p=0,043$) dan kelompok P2 sebesar $176,20 \pm 20,25$ mg/dl ($p=0,043$), sedangkan pada kelompok P3 yang diberikan bubuk kombinasi dosis 3 tidak dapat secara signifikan menurunkan kadar GDP ($p=0,068$). Pada kelompok KN yang dimana tikus dalam kondisi normal menunjukkan tidak ada penurunan kadar GDP secara signifikan ($p=0,416$), Kelompok K+ dimana tikus diberikan obat atorvastatin juga tidak mengalami penurunan secara signifikan ($p=0,686$) sedangkan pada kelompok kontrol negatif (K-) justru terdapat penurunan kadar GDP secara signifikan ($p=0,043$). Berdasarkan dari uji *man whitney* diketahui terdapat perbedaan yang bermakna pada semua kelompok baik sebelum intervensi bubuk kombinasi $p=0,007$ maupun setelah intervensi $p=0,001$.

Gambaran perubahan kadar GDP dari sebelum intervensi sampai setelah intervensi bubuk kombinasi dapat dilihat pada Tabel 2. Penurunan kadar GDP paling tinggi dan signifikan yaitu pada kelompok P2 sebesar $176,20 \pm 20,25$ mg/dl sedangkan pada kelompok K+ sebagai kontrol yang mendapatkan obat atorvastatin justru tidak mengalami penurunan secara signifikan yaitu sebesar $24,20 \pm 7,51$ mg/dl.

Tabel 1
Karakteristik Berat Badan Tikus pada saat Awal, Setelah Induksi dan Setelah Intervensi (Mengkudu dan Kelor) (Data Primer, 2022)

Kelompok	Awal Sebelum Induksi (g)	Setelah Induksi HFD-STZ (g)	Setelah Intervensi (g)
KN	191,60	220.60	222.60
K-	187.60	237.80	198
K+	192	211.40	224.60
P1	188.80	206	194.40
P2	191	194.40	189.20
P3	195	219.80	209.80
<i>Mean (g)</i>	191	215	206.43

Ket: KN (Kontrol Normal), K- (Kontrol Negatif), K+ (Kontrol Positif/Obat Atorvastatin), P1 (Perlakuan 1 (Super-M perbandingan 0,5:1,5) 600 mg/200 g BB), P2 (Perlakuan 2 (Super-M perbandingan 1:1) 600 mg/200 g BB), dan P3 (Perlakuan 3 (Super-M perbandingan 1,5:0,5) 600 mg/200 g BB).

Tabel 2
Hasil Analisis Kadar Glukosa Darah Puasa Sebelum dan Setelah Intervensi Bubuk Kombinasi (Mengkudu dan Kelor) (Data Primer, 2022)

Kelompok	Mean±SD (mg/dL)		Δ (mg/dL)	P ¹
	Sebelum Intervensi	Setelah Intervensi		
KN	87.20 ± 13.12 ^a	81.20 ± 6.91 ^a	-6 ^a	0.416
K-	215.20 ± 54.03 ^b	128.80 ± 38.02 ^b	-86.40 ^b	0.043*
K+	217 ± 64.59 ^c	192.80 ± 84.93 ^c	-24.20 ^c	0.686
P1	228.40 ± 124.53 ^d	88 ± 7.91 ^d	-140.40 ^d	0.043*
P2	272.20 ± 63.10 ^e	96 ± 13.82 ^e	-176.20 ^e	0.043*
P3	126.80 ± 11.30 ^f	97.80 ± 9.55 ^f	-29 ^f	0.068
Mean±SD (mg/dL)	191.13 ± 88.72	114.10 ± 52.54	-77.03	
P²³⁴	0.007*	0.001*	0.006*	

Ket:

KN (Kontrol Normal), K- (Kontrol Negatif), K+ (Kontrol Positif/Obat Atorvastatin), P1 (Perlakuan 1 (Super-M perbandingan 0,5:1,5) 600 mg/200 g BB), P2 (Perlakuan 2 (Super-M perbandingan 1:1) 600 mg/200 g BB), dan P3 (Perlakuan 3 (Super-M perbandingan 1,5:0,5) 600 mg/200 g BB).

Ket:

Δ : Selisih antara sebelum dan setelah intervensi Super-M
P¹ : Uji Wilcoxon Test GDP Sebelum dan Setelah Intervensi SuperM
P² : Uji Kruskal Wallis GDP sebelum Intervensi SuperM
P³ : Uji Kruskal Wallis GDP setelah Intervensi SuperM
P⁴ : Uji Kruskal Wallis Nilai Perubahan (*intercept*) GDP
a,b,c,d,e,f : Berbeda Signifikan antar Kelompok (*Uji Mann-Whitney*)
(*) : Signifikansi Berbeda ($p < 0.05$)
Hiperglikemik : GDP > 122 mg/dL

BAHASAN

Proses induksi HFD dan injeksi STZ terbukti dapat mempengaruhi kadar GDP pada tikus dimana hasil pemeriksaan kadar GDP sebelum intervensi diketahui pada kelompok KN masih dalam kondisi normal dan kelompok lainnya sudah masuk kategori DMT2 yaitu dengan kadar GDP > 122 mg/dl. Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian sebelumnya dimana pemberian STZ dosis 40 mg/kg BB dapat meningkatkan GDP sampai 383,4 mg/dl.²¹ Hasil penelitian lainnya pemberian diet tinggi lemak selama 2 minggu dengan injeksi STZ 50 mg/kg BB dapat menyebabkan terjadinya resistensi insulin, penurunan kadar insulin plasma dan hiperglikemia sedangkan pemberian diet tinggi lemak selama 2 bulan dan STZ dosis 15 mg/kg BB dapat menimbulkan efek hiperglikemia ringan pada tikus.²⁴ Penelitian-penelitian tersebut sejalan dengan penelitian ini dimana kadar GDP tikus yang di injeksi STZ 40 mg/kg BB dan HFD 20 g/Hari selama 27 hari yaitu 126,8 – 272,2 mg/dl yang dimana dapat dilihat pada tabel 2. Pada penelitian ini diketahui bahwa pada kelompok

P3 mengalami peningkatan kadar GDP yang lebih sedikit dibandingkan kelompok lainnya, hal ini dapat terjadi dikarenakan konsumsi rata-rata HFD pada kelompok P3 merupakan yang paling sedikit yaitu sebesar 13 g/hari dibandingkan kelompok lain yang mengkonsumsi HFD diatas 18 g/hari.HFD atau makanan yang tinggi lemak dapat menjadi penyumbang radikal bebas jika dikonsumsi dalam jumlah besar. Radikal bebas yang ditimbulkan dapat memperparah kondisi kondisi hiperglikemik karena stres oksidatif dan Sintesis *Reaktif Oksigen Spesies* (ROS) yang ditimbulkan. Sintesis ROS yang berlebihan dari HFD juga dapat menjadi pencetus tingginya kadar GDP pasca injeksi.²⁷

Peningkatan glukosa darah puasa pada kondisi sebelum intervensi yaitu dikarenakan adanya injeksi STZ melalui *intraperitoneal* dan pemberian pakan HFD. Streptozotocin atau STZ merupakan agen atau senyawa kimia diabetogenik yang sering digunakan dalam permodelan hewan coba diabetes, STZ bekerja dengan cara membentuk radikal bebas agar merusak sel beta pankreas, yang diharapkan saat terjadi kerusakan maka produksi hormon insulin akan terganggu juga.²¹ Agen STZ

memasuki sel beta pankreas melalui *glucose transporter 2* (GLUT2). Pemberian STZ dengan kombinasi HFD dapat dijadikan sebagai metode dalam menciptakan tikus model DMT2 dengan dislipidemia, dimana tikus diberikan diet tinggi lemak pada periode waktu tertentu dan diinjeksi STZ diakhir. Model ini mirip dengan patogenesis diabetes pada manusia, dimana HFD akan menyebabkan terjadinya resistensi insulin dan STZ dengan dosis rendah akan merusak sel beta pankreas sehingga dapat terjadi hiperglikemia yang stabil.²⁵

Pemberian STZ memiliki kelemahan yaitu dapat bersifat sitotoksik dan menyebabkan adanya kematian dan *dropout* pada 5 ekor tikus dalam penelitian ini meskipun sudah diberikan *dextrose* 10 persen untuk mencegah efek toksik dan syok hipoglikemik. Waktu tunggu yang terlalu lama juga dapat menjadi penyebab matinya hewan coba, dimana seharusnya tikus langsung diperiksa setelah 24 jam injeksi namun pada penelitian tikus dibuat menunggu sampai 3 hari tanpa pengobatan padahal pada kondisi ini merupakan masa kritis. Waktu pemeriksaan kadar GDP yang menunggu sampai 3 hari yaitu karena mengikuti prosedur pengujian yang dilakukan oleh peneliti sebelumnya dimana kadar glukosa diperiksa pada hari ketiga pasca injeksi STZ.²⁸ Sejalan dengan penelitian sebelumnya pemberian STZ dosis 40 mg/kg BB juga berisiko meningkatkan kematian pada hewan coba sampai dengan 27 persen dari total sampel. Dosis STZ yang baik untuk dikombinasikan dengan HFD yaitu 30 mg/kg BB dimana memiliki tingkat keberhasilan 90 persen dan kematian hanya 5 persen.²⁶

Glukosa darah puasa menjadi salah satu marker pada kondisi DMT2 dimana pada penyandang diabetes akan mengalami peningkatan kadar GDP dan pemeriksaannya dilakukan dalam kondisi tidak mengonsumsi apapun minimal 8 jam sebelum pemeriksaan.³ Berdasarkan hasil uji secara statistik untuk mengetahui pengaruh pemberian bubuk kombinasi dalam menurunkan kadar GDP setelah intervensi selama 14 hari dengan jumlah dosis total 600 mg/200 gBB/Hari diketahui bahwa terjadi penurunan GDP secara signifikan pada kelompok P1 sebesar $140,40 \pm 10,12$ mg/dl ($p=0,043$) dan kelompok P2 sebesar $176,20 \pm 20,25$ mg/dl ($p=0,043$). Hal ini menunjukkan bubuk kombinasi secara efektif

dapat menurunkan kadar GDP pada tikus DMT2 dislipidemia.

Pada kelompok perlakuan yang diberikan intervensi bubuk kombinasi mengkudu dan kelor mengalami penurunan GDP secara signifikan yang dikarenakan adanya kandungan serat dan flavonoid yang tinggi pada bubuk kombinasi. Selain itu bubuk mengkudu memiliki kandungan zat gizi yang lengkap protein, karbohidrat, vitamin A, niasin, thamin, serta mineral penting seperti zat besi, kalsium, natrium dan kalium. Bubuk mengkudu juga mengandung flavonoid dan serat yang baik untuk menurunkan kadar glukosa darah puasa.²⁸ Sedangkan bubuk daun kelor yang memiliki julukan *superfood* memiliki zat gizi yang tinggi seperti rendemen 20 persen (b/b), kadar air 6.64 persen, kadar abu 11.67 persen, kadar lemak 6.74 persen, kadar protein 23.37 persen, karbohidrat 51.59 persen, kalori 342.31 kkal/kg, zat besi (Fe) 177.74 ppm, kalsium (Ca) 16350.58 ppm, natrium (Na) 1206.54 ppm dan fosfor (P_2O_5) sebesar 290.65 mg/100 gr. Serta mengandung serat dan flavonoid yang telah terbukti dan dikaitkan dengan berbagai pengendalian suatu penyakit.⁸

Mekanisme bubuk kombinasi dapat menurunkan GDP yaitu berkaitan dengan stres oksidatif yang ditimbulkan dari adanya hiperglikemik karena resistensi insulin. Kondisi meningkatnya radikal bebas karena hiperglikemik dapat menyebabkan stress oksidatif tingkat sel yang dapat merusak makromolekuler selular yang berinteraksi dengan protein dan lipid, serta menimbulkan dislipidemia pada DMT2. Pendekatan stress oksidatif dapat menjadi pendekatan yang potensial untuk pengobatan dan terapi pada pasien dengan kondisi DMT2.²¹ Flavonoid dapat bekerja sebagai antioksidan yang berperan untuk mencegah terbentuknya radikal bebas sehingga risiko kerusakan sel beta pankreas dapat menurun dan meningkatkan sensitivitas insulin serta didukung dengan adanya kandungan serat pada bubuk kombinasi dapat membantu menurunkan GDP pada DMT2 dislipidemia melalui mekanisme memberi rasa kenyang lebih lama karena dapat menyerap air serta memperlambat terjadinya penyerapan glukosa dari makanan.^{8,11}

Flavonoid sebagai antioksidan juga dapat menekan apoptosis dari sel beta pankreas tanpa mengubah proliferasinya. Konsumsi antioksidan juga dapat membantu menekan

sintesis ROS yang dimana dapat dilakukan dengan flavonoid menyumbangkan atom hidrogennya untuk berikatan dengan radikal bebas sehingga nantinya akan teroksidasi serta membuat radikal bebas menjadi stabil dan tidak menyebabkan stress oksidatif yang memperparah hiperglikemik. Mekanisme lainnya flavonoid akan menghambat GLUT 2 pada mukosa di usus sehingga glukosa yang diabsorpsi akan menurun. GLUT 2 dikaitkan dengan transport mayor glukosa pada bagian usus.³⁰ Flavonoid dalam perannya menurunkan glukosa darah juga dikaitkan dengan kemampuannya dalam menghambat *fosfodiesterase* hingga dapat meningkatkan cAMP yang berperan dalam menstimulasi dikeluarkannya protein kinase A yang dapat merangsang insulin untuk diekskresi menjadi lebih banyak.³¹

Pada kelompok KN yang dimana tikus dalam kondisi normal menunjukkan tidak ada penurunan kadar GDP secara signifikan ($p=0,416$), pada kelompok kontrol negatif (K-) justru terdapat penurunan kadar GDP secara signifikan ($p=0,043$). Terjadinya perbedaan signifikan pada kelompok K- dikarenakan memiliki risiko lebih rendah untuk mengalami stress karena perlakuan sonde lambung, tikus pada kelompok ini hanya dibiarkan saja dan diberikan pakan standar sesuai kebutuhannya. Stress merupakan salah satu reaksi terhadap suatu situasi pikiran dan mental dimana dapat menyebabkan terjadinya produksi hormon katekolamin, glucagon, glukokortikoid, hormon pertumbuhan, β -endorfin serta kortisol yang mana dapat berperan dalam menyebabkan gangguan regulasi kadar glukosa darah. Hasil penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa stress dapat meningkatkan kadar glukosa darah hingga 1,7 kali lipat pada kondisi stress berat.³⁰ Kondisi stress juga dapat menyebabkan terjadinya peningkatan kortisol yang dimana merupakan hormon yang dapat mengganggu kerja insulin. Semakin banyak jumlah kortisol yang dihasilkan maka sensitifitas tubuh terhadap glukosa juga semakin berkurang. Stress bekerja sebagai antagonis insulin sehingga glukosa lebih sulit dalam memasuki sel dan meningkatkan kadar glukosa darah.³¹

Penurunan kadar GDP paling tinggi dan signifikan yaitu pada kelompok P2 sebesar $176,20 \pm 20,25$ mg/dl sedangkan pada kelompok K+ sebagai kontrol mengalami

penurunan yang tidak signifikan ($p=0,686$) karena obat atorvastatin dapat memberikan efek samping dimana pada suatu penelitian yang dilakukan oleh Lestari dan Alwiyah⁶ menunjukkan bahwa pemberian obat atorvastatin dengan dosis 10 mg dapat meningkatkan GDP sampai 7,07 persen sedangkan dosis 80 mg meningkatkan sampai 21,73 persen selain itu pemberian obat ini juga dapat menimbulkan diare dan mual sehingga mengganggu asupan makannya. Dosis 2 menjadi dosis paling efektif dalam menurunkan kadar GDP karena memiliki kandungan flavonoid 9,6 mg dan serat 138,6 mg, dosis 2 merupakan dosis tengah dimana jumlah antara mengkudu dan kelor dibuat sama. Secara statistik dosis 1 dan 2 berpengaruh secara signifikan dengan kadar GDP dengan nilai $p < 0,05$. Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian sebelumnya yang telah menunjukkan efek mengkudu dan kelor pemberian tunggal tanpa kombinasi dapat mempengaruhi kadar glukosa darah. Pemberian ekstrak mengkudu dengan dosis 750 mg/kgBB mampu menurunkan kadar glukosa *pre* dan *postprandial* dan dosis 125 mg/kgBB dapat menurunkan kadar glukosa pada tikus wistar diabetes.^{13,14} Pemberian tepung kelor dengan dosis 100 mg/kgBB/Hari menurunkan GDP dalam 4 minggu dan dosis 50 mg/kgBB/hari selama 8 minggu.^{15,16} Hasil penelitian ini memiliki keunggulan dibanding penelitian sebelumnya dimana dosis efektif 2 yang menggunakan bubuk mengkudu dan kelor masing-masing 300 mg/200gBB/hari dapat menurunkan kadar GDP lebih tinggi dan waktu terapi yang lebih singkat yaitu hanya 14 hari atau 2 minggu saja. Sedangkan kelemahan pada penelitian ini yaitu adanya tikus yang mati selama penelitian berlangsung dan tidak adanya kelompok yang diberikan dosis bubuk mengkudu atau kelor secara tunggal tanpa kombinasi sebagai pembanding untuk melihat efektifitas bubuk kombinasi lebih baik dibandingkan pemberian secara tunggal.

SIMPULAN DAN SARAN

Simpulan

Bubuk kombinasi mengkudu dan kelor dapat menurunkan kadar GDP secara signifikan. Dosis 2 menjadi dosis paling efektif

dengan menggunakan perbandingan bubuk kelor : mengkudu dalam jumlah yang sama. Dosis 2 mampu menurunkan kadar GDP lebih tinggi jika dibandingkan kelompok yang diberi obat atorvastatin.

Saran

Penggunaan bubuk kombinasi daun kelor dan mengkudu dapat dipertimbangkan untuk digunakan sebagai terapi menurunkan kadar glukosa dara puasa pada penyandang DMT2.

RUJUKAN

- Berbudi A, Rahmadika N, Tjahjadi AI, Ruslami R. Type 2 Diabetes and its Impact on the Immune System. *Curr Diabetes Rev.* 2019;16(5):442–9.
- AI RW (Chair) et. IDF Diabetes Atlas 9th [Internet]. 9th ed. Karuranga S, editor. IDF Diabetes Atlas, 9th edition. International Diabetes Federation; 2019. 176 p. Available from: https://diabetesatlas.org/idfawp/resource-files/2019/07/IDF_diabetes_atlas_ninth_edition_en.pdf
- Soelistijo SA. Pedoman Pengelolaan dan Pencegahan Diabetes Melitus Tipe 2 Dewasa di Indonesia 2015 [Internet]. PB Perkeni. 2021. 46 p. Available from: www.ginasthma.org.
- Feingold K, Grunfeld C. Diabetes and dyslipidemia. *Endotext.* 2015;2(1):14–20.
- Sandika J. Rasio Triglyceride / High Density Lipoprotein-Cholesterol dan Resistensi Insulin sebagai Faktor Risiko Diabetes Melitus Tipe 2. *Major | Vol 9 | Nomor 1.* 2020;9(1):1–5.
- Lestari W, Mukaddas A. Profil Kadar Glukosa Darah Pasien Diabetes Mellitus Tipe 2 Yang Menggunakan Atorvastatin 20 Mg Di Rumah Sakit Madani, Anutapura Dan Undata Periode 2015-2019. *J Ilm As-Syifaa.* 2021;12(2):99–106.
- Sudibyo A, Hutajulu TF. Mengkudu Sebagai Rempah dan Makanan Fungsional. *J Ris Teknol Ind.* 2016;10(2):172–85.
- Kurniawati I, Fitriyya M. Karakteristik Tepung Daun Kelor Dengan Metode Pengeringan Sinar Matahari. In: *Prosiding Seminar Nasional Unimus. Universitas Muhammadiyah Semarang;* 2018. p. 238–43.
- Marbun RRMS, Rahayuni T. Pengaruh Kombinasi Suhu Dan Dehumidifikasi Udara Pengering Terhadap Aktivitas Antioksidan Irisan Buah Mengkudu (*Morinda citrifolia*). *Pro Food (Jurnal Ilmu dan Teknol Pangan).* 2020;6(1):560–7.
- Sohaimy SA El, Hamad GM, Mohamed SE, Amar MH, Al-hindi RR. Biochemical and functional properties of Moringa oleifera leaves and their potential as a functional food. *Glob Adv Res J.* 2015;4(4):188–99.
- Halani SO, Woda RR, Setianingrum ELS. Pengaruh Pemberian Jus Daun Kelor (*Moringa oleifera*) Terhadap Kadar Glukosa Darah Puasa Pada Orang Dewasa Dengan Risiko Diabetes Melitus Tipe 2 Di Wilayah Kerja Puskesmas Oebobo Kota Kupang. *Cendana Med J [Internet].* 2019;18(3):556–63. Available from: <http://ejournal.undana.ac.id/CMJ/article/view/2666>
- Anwar K, Nugroho AE. Aktivitas penurunan kadar glukosa darah ekstrak etanol buah mengkudu (*Morinda citrifolia* L.) pada tikus yang diinduksi streptozotocin 1 Program. In: *Prosiding Seminar Nasional dan Workshop “Perkembangan Terkini Sains Farmasi dan Klinik 5.”* 2015. p. 6–7.
- Zega VL, Wowor PM, Mambo C. Uji beberapa dosis ekstrak buah mengkudu (*Morinda citrifolia* L.) terhadap kadar glukosa darah pada tikus wistar (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi aloksan. *J e-Biomedik.* 2016;4(2).
- Nurul Laelatusia, Nikmatul Rizky, Rachmadanti Arum RA. Efek Penambahan Sari Buah Mengkudu (*Morinda citrifolia* L.) pada Roti Tawar terhadap Kadar Glukosa Darah Pada Tikus yang Diinduksi Aloksan. *Food Technol Halal Sci J.* 2019;2(2):282–90.
- Villarruel-López A, López-de la Mora DA, Vázquez-Paulino OD, Puebla-Mora AG, Torres-Vitela MR, Guerrero-Quiroz LA, et al. Effect of Moringa oleifera consumption on diabetic rats. *BMC Complement Altern Med.* 2018;18(1):1–10.
- AL-Malki. A., EL Rabey. AH. The Antidiabetic Effect of Low Doses of Moringa oleifera Lam . Seeds on Streptozotocin Induced Diabetes and Diabetic Nephropathy in Male Rats. *Biomed Res Int.* 2015;2014:1–14.
- Ibrahim A, Alang AH, Madi, Baharuddin, Ahmad MA, Darmawati. *Metodologi Penelitian. Pertama.* Ismail I, editor. Makassar: Gunadarma Ilmu; 2018. 1–166 p.
- Harijanto EA, Dewajanti AM. Optimalisasi Pemberian Streptozotocin Beberapa Dosis terhadap Peningkatan Kadar Gula Darah Tikus Sprague dawley. *J Kedokt Meditek.* 2017;23(63):12–8.
- Upa FT, Saroyo S, Katili DY. Komposisi Pakan Tikus Ekor Putih (*Maxomys hellwardii*) Di Kandang. *J Ilm Sains.* 2017;17(1):7.
- Esfandiari E, Rouhollahi S, Ghanadian SM, Mostafavi FS. The effect of rosa damascena extract on blood glucose and insulin levels in diabetic rats. *J Isfahan Med Sch.* 2020;38(584):521–7.

21. Wijayanti AN. Efektivitas Kapsul Ekstrak Buah Mengkudu (*Morinda citrifolia* L.) Terhadap Penurunan Kadar Glukosa Darah Mencit (*Mus musculus* L.). *J Kesehat Pharmasi*. 2022;4(1):68–73.
22. Raza SA, Chaudhary AR, Mumtaz MW, Adnan A, Mukhtar H, Akhtar MT. Metabolite profiling and antidiabetic attributes of ultrasonicated leaf extracts of *Conocarpus lancifolius*. 2020;10(January):353–60. Available from: <https://www.apjtb.org/article.asp?issn=2221-1691;year=2020;volume=10;issue=8;spage=353;epage=360;aulast=Raza>
23. Raza SA, Rashid Ch A, Mumtaz MW, Bashir S, Ahmad M, Touqeer T, et al. Metabolites in *Conocarpus erectus* leaves attenuate α -amylase activity by modulating amino acid residues of α -amylase: an in vitro and docking study. *Bol Latinoam y del Caribe Plantas Med y Aromat*. 2022;21(3):352–64.
24. Soviana E, Rachmawati B, Widyastiti NS. Pengaruh suplementasi β -carotene terhadap kadar glukosa darah dan kadar malondialdehid pada tikus sprague dawley yang diinduksi Streptozotocin. *J Gizi Indones (The Indones J Nutr*. 2014;2(2):41–6.
25. Munjiati NE. Pengaruh Pemberian Streptozotocin Dosis Tunggal terhadap Kadar Glukosa Tikus Wistar (*Rattus norvegicus*). *Meditory J Med Lab*. 2021;9(1):62–7.
26. Wardani E, Sunaryo H, Rafiqul R, Azis F, Rafdi MA. Efektivitas Kombinasi Infus Jahe, Kayu Manis, Teh Hijau, Lemon Sebagai Antihiperkolesterolemia Pada Tikus Hiperqlikemia Hiperlipidemia. *Farmasains J Ilm Ilmu Kefarmasian*. 2020;7(2):33–8.
27. Prihanti GS, Mochammad R, Katjasungkana K, Novitasari BR, Amalia SR. Antidiabetic Potential Of Matoa Bark Extract (*Pometia Pinnata*) In Alloxan-Induced Diabetic Male Rat Strain Wistar (*Rattus Norvegicus*). *Syst Rev Pharm*. 2020;11(8):88–97.
28. BPOM RI. Pendoman Uji Farmakodinamik Praktikal Obat Tradisional. BPOM RI. 2020;11(1):1–16.
29. Ramadhani MA, Hati AK, Lukitasari NF, Jusman AH. Skrining Fitokimia Dan Penetapan Kadar Flavonoid Total Serta Fenolik Total Ekstrak Daun Insulin (*Tithonia diversifolia*) Dengan Maserasi Menggunakan Pelarut Etanol 96 %. *Indones J Pharm Nat Prod*. 2020;3(1):8–18.
30. Kusumastuty I, Budhi Harti L, Ayu Misrina S. Perbedaan Kandungan Serat Pangan pada Makanan Siap Saji Khas Indonesia yang Dianalisis dengan Menggunakan Nutrisurvey dan Enzimatik Gravimetri. *Maj Kesehat*. 2016;3(4):196–203.
31. Husna F, Suyatna FD, Arozal W, Purwaningsih EH. Model Hewan Coba pada Penelitian Diabetes. *Pharm Sci Res*. 2019;6(3):131–41.
32. Peng S, Wei P, Lu Q, Liu R, Ding Y, Zhang J. Beneficial Effects of Poplar Buds on Hyperglycemia , Dyslipidemia , Oxidative Stress , and Inflammation in Streptozotocin-Induced Type-2 Diabetes. *J Immunol Res*. 2018;2018:10.
33. Saputra NT, Suartha IN, Dharmayudha AAGO. Agen Diabetagonik Streptozotocin untuk Membuat Tikus Putih Jantan Diabetes Mellitus. *Bul Vet Udayana*. 2018;10(2):116–21.
34. Irawan H, Yusmarini, Hamzah F. Pemanfaatan Buah Mengkudu dan Jahe Merah dalam Pembuatan Bubuk Instan. *J Online Mhs Fak Pertan Univ Riau*. 2017;4(2):1–12.
35. Ajie RB. White Dragon Fruit (*Hylocereus undatus*) Potential As Diabetes Mellitus Treatment. *J Major*. 2015;4(1):69–72.
36. Puspati NKS, Anthara MS, Yudha AAGOD. Pertambahan Bobot Badan Tikus Diabetes Mellitus dengan Pemberian Ekstrak Etanol Buah Naga Daging Putih. *Indones Med Veterinus*. 2013;2(2):225–34.
37. Suhandi, C. D. Hubungan Tingkat Stres Terhadap Kadar Glukosa Darah Pada Manusia Dengan Rentang Umur 19-22 Tahun. *Farmaka*. 2020;18(1):29–32.
38. Derek MI, Rottie J V., Vandri. Hubungan Tingkat Stres Dengan Kadar Gula Darah Pada Pasien Diabetes Mellitus Tipe II Di Rumah Sakit Kasih Gmim Manado. *e-Journal Keperawatan*. 2017;5(1):2.