

Effectivity Of Cherry Leaves Steeping (Muntingia Calabura L.) To Lipid Profile (HDL & LDL) Levels On Diabetes Melitus Rats That Induced By Streptozotocin-Nicotinamide (STZ-NA)

Efektivitas Seduhan Daun Kersen (Muntingia Calabura L.) Terhadap Kadar Profil Lipid (HDL & LDL) Pada Tikus Diabetes Melitus Yang Diinduksi Streptozotocin-Nicotinamide (STZ-NA)

Adnal Khemal Pasha Husein Putra

Mahasiswa Fakultas Kedokteran UMY

ABSTRACT

Diabetes mellitus (DM) is a metabolic disorders disease that's prevalence continues to increase globally. Insulin resistance in diabetes mellitus causes an increase in blood glucose levels then cause oxidative stress resulting in dysregulation of adipose tissue. Cherry crop (Muntingia calabura L.) it contains flavonoids This study is an experimental research with pre and post test control design. The research was done to 30 test animals were divided into 5 groups. Group 1 (placebo), group 2 (metformin), group 3 (steeping leaves of cherry 250mg / 200gramBB), group 4 (steeping leaves of cherry 500mg / 200gramBB), and group 5 (cherry leaves steeping 750mg / 200gramBB). Grup 1-5 induced with streptozotocin for 7 days and then treated for 14 days. Streptozotocin dose of 65 mg / kg given along nicotinamide 230mg / kg body weight for induction of type 2 diabetes in mice. Intake levels of GDP using enzymatic method GOD-PAP, whereas HDL and LDL using the CHOD-PAP. Data were analyzed using paired t-test and One Way Anova. The results of statistical tests with paired t test showed significant differences in the levels of GDP before and after treatment ($p = 0.0001$). In One Way Anova are the mean levels of HDL and LDL are different in each group ($p = 0.0001$). Most effectively steeping that increase HDL and lower LDL ie the dose of 750 mg / 200 grBB.

Keywords: *diabetes mellitus, HDL levels, LDL levels, muntingia calabura L, streptozotocin.*

ABSTRAK

Diabetes Melitus (DM) penyakit gangguan metabolik yang prevalensinya terus meningkat secara global. Resistensi insulin pada diabetes melitus menyebabkan peningkatan kadar glukosa darah yang kemudian menyebabkan stress oksidatif sehingga terjadi disregulasi jaringan adipose. Tanaman kersen (*Muntingia calabura L.*) ternyata mengandung flavonoid. Penelitian dilakukan pada 30 ekor hewan uji yang terbagi dalam 5 kelompok. Kelompok 1 (placebo), kelompok 2 (metformin), kelompok 3 (seduhan daun talok 250mg/200gramBB), kelompok 4 (seduhan daun talok 500mg/200gramBB), dan kelompok 5 (seduhan daun talok 750mg/200gramBB). Kelompok 1-5 diinduksi dengan streptozotocin selama 7 hari kemudian diberi perlakuan selama 14 hari. *Streptozotocin* dosis 65 mg/kgBB diberikan bersama *nicotinamide* 230mg/kgBB untuk induksi diabetes melitus tipe 2 pada tikus putih. Pengambilan kadar GDP menggunakan metode enzimatis GOD-PAP, sedangkan HDL dan LDL menggunakan metode CHOD-PAP. Data dianalisis menggunakan uji paired-t-test dan uji One Way Anova. Hasil uji statistic dengan paired t test menunjukkan perbedaan bermakna kadar GDP sebelum dan sesudah perlakuan ($p=0,0001$). Pada uji One Way Anova terdapat rerata kadar HDL dan LDL yang berbeda pada setiap kelompok ($p=0,0001$). Seduhan yang paling efektif meningkatkan HDL dan menurunkan LDL yaitu dosis 750 mg/200 grBB.

Kata Kunci: diabetes mellitus, kadar HDL, kadar LDL, *Muntingia calabura L*, *streptozotocin*.

Pendahuluan

Diabetes Melitus (DM) adalah sekelompok gangguan metabolik yang disebabkan karena interaksi yang kompleks antara faktor genetik dan faktor lingkungan¹, yang ditandai dengan hiperglikemia kronik dengan gangguan pada metabolisme karbohidrat, lipid, dan protein akibat defek sekresi insulin, aksi insulin, ataupun keduanya².

Resistensi insulin, kadar glukosa darah akan meningkat atau biasa disebut hiperglikemia. Adanya hiperglikemia akan meningkatkan *Reactive Oxygen Species* (ROS) dalam berbagai mekanisme. ROS akan mengganggu keseimbangan reaksi redoks dalam tubuh dan menurunkan enzim antioksidan dan menyebabkan peningkatan radikal bebas, yang disebut dengan stres oksidatif. Stres oksidatif

dapat menyebabkan disregulasi jaringan adiposa³.

Penderita DM membutuhkan obat antidiabetes untuk mengontrol kadar glukosa darah. Berbagai macam obat antidiabetes terlalu mahal bagi penderita, oleh karena itu perlu diadakan penelitian untuk mendapatkan pengobatan alternatif bagi penderita DM agar mendapatkan pengobatan yang lebih murah.

Kersen merupakan tanaman buah tropis yang mudah dijumpai dan termasuk dalam famili *Elaeocarpacea*, yang mengandung kelompok senyawa atau lignan antara lain *flavonoid*, *tannin*, *triterpene*, *saponin*, dan *polifenol* yang mempunyai aktivitas antioksidan⁴. Kersen selain itu dapat digunakan sebagai obat sakit kuning, memelihara kesehatan hati dan ginjal, mencegah kanker, dan meningkatkan kebugaran tubuh⁵. Sehingga

perlu dilakukan penelitian tentang

Bahan dan Cara

Penelitian ini adalah penelitian eksperimental laboratorium untuk menguji efektifitas seduhan daun kersen (*Muntingia calabura L.*) terhadap kadar HDL dan LDL pada tikus diabetes melitus yang diinduksi *Streptozotocin-nicotinamide* (STZ-NA) dengan rancangan *pre and post test control group design*. Penelitian ini dilakukan selama 30 hari dengan menggunakan hewan uji tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur *Sprague dawley*.

Hewan uji berjumlah tiga puluh ekor dengan jumlah enam ekor tiap kelompok. Terdapat lima kelompok yaitu, kelompok negatif, kelompok positif, kelompok seduhan daun kersen dosis 250mg/200gramBB, kelompok seduhan daun kersen dosis 500mg/200gramBB,

efektivitas seduhan daun kersen.

kelompok seduhan daun kersen dosis 750mg/200gramBB. Pengambilan sampel darah dilakukan melalui pembuluh darah sinus orbita mata pada tikus sebanyak 3 kali, yaitu sebelum diinduksi *Streptozotocin-nicotinamide*, setelah induksi *Streptozotocin-nicotinamide*, dan setelah perlakuan untuk menguji kadar glukosa darah puasa (GDP) tikus, kadar HDL, dan kadar LDL.

Kriteria inklusi pada penelitian ini yaitu, tikus jantan galur *Sprague-Dawley*, berusia sekitar \pm 8 minggu, dan berat badan \pm 150-200 gram. Kriteria yang dieklusi pada penelitian ini yaitu, aktivitas kurang/tidak aktif, mati selama pemberian perilaku, sakit (penampakan rambut kusam, rontok, atau botak), serta mengalami penurunan berat badan $>10\%$ selama masa adaptasi di laboratorium.

Sebagai variabel bebas adalah seduhan daun kersen (*Muntingia calabura L.*) dengan dosis 250mg/200gramBB, 500mg/200gramBB, 750mg/200gramBB, sedangkan variabel tergantung adalah kadar HDL dan LDL. Sebagai variabel terkontrol adalah faktor genetik, usia, berat badan, kondisi kandang dan pakan sama.

Bahan yang digunakan pada penelitian ini adalah daun kersen (*Muntingia calabura L.*) yang didapatkan dari halaman laboratorium gizi PAU UGM, streptozotocin, metformin yang didapatkan di apotik, plasma darah puasa tikus, plasma darah HDL, plasma darah LDL, nicotinamide, NaCl 0,9% ,buffer sitrat 0,1 M, dan aquades.

Alat yang digunakan pada penelitian ini antara lain timbangan digital untuk menimbang berat badan tikus, sonde untuk memberikan seduhan kepada tikus, gelas

kaca, spuit untuk pengambilan glukosa darah, spuit untuk mengambil HDL dan LDL, gloves sarung tangan, masker, panci untuk mendidihkan air, saringan, kompor, kandang hewan percobaan, sentrifuge, dan automatic chemistry analyzer (KIT GO F400 CH).

Penelitian telah dilakukan di laboratorium Pusat Studi Pangan dan Gizi Universitas Gajah Mada (UGM) pada bulan februari hingga maret 2016. Sampel didapatkan dari laboratorium hewan uji Universitas Muhammadiyah Yogyakarta.

Pelaksanaannya diawali dengan menyiapkan kandang, menimbang berat badan tikus, dan dibagi menjadi 5 kelompok secara acak. Kemudian tikus diadaptasi selama 7 hari. Pada hari ke-7 dilakukan penimbangan berat badan untuk penentuan dosis *streptozotocin* dan *nicotinamide*, dan dilakukan pengambilan

sampel darah pertama untuk pengukuran kadar Gula Darah Puasa (GDP), HDL dan LDL. Pada hari ke-8 tikus diinduksi *nicotinamide* 230mg/kgBB, 15 menit kemudian dilanjutkan induksi *streptozotocin* 65mg/kgBB.

Pengambilan sampel kedua dilakukan 5 hari setelah induksi *Streptozotocin-nicotinamide* dengan parameter kadar GDP. Tikus dinyatakan diabetes melitus jika kadar GDP >135mg/dl⁶. Setelah tikus dinyatakan diabetes melitus, tikus kembali ditimbang berat badannya untuk penentuan dosis perlakuan. Selanjutnya dilakukan persiapan untuk seduhan daun kersen, daun kersen yang digunakan adalah daun yang berwarna hijau tua, tidak menggulung, serta tidak ada bekas gigitan serangga. Daun diambil dari halaman laboratorium pusat sudi pangan dan gizi

UGM, dijemur dibawah sinar matahari hingga kering (berwarna kecoklatan), kemudian diseduh dengan air mendidih hingga warnanya menyerupai teh, sebelum diberikan kepada tikus, seduhan disaring sehingga terpisah dari daun.

Pemberian perlakuan diberikan sesuai dengan kelompok masing-masing selama 14 hari, kelompok kontrol positif diberikan metformin 0,09mg/200gramBB/tikus/hari, kelompok kontrol negatif hanya diberikan aquades/tikus/hari, kelompok perlakuan 1 (P1) diberikan seduhan daun kersen dosis 250mg/200gramBB/tikus/hari, kelompok perlakuan 2 (P2) diberikan seduhan daun kersen dosis 500mg/200gramBB/tikus/hari, dan kelompok perlakuan 3 (P3) diberikan seduhan daun kersen dosis 750mg/200gramBB/tikus/hari. Setelah 14

hari perlakuan, kadar GDP, HDL dan LDL kembali diukur.

Data yang telah didapatkan dianalisis menggunakan uji *paired-t-test* untuk perbedaan sebelum dan sesudah induksi serta perlakuan, uji *one way anova* untuk mengetahui signifikansi perbedaan antar kelompok penelitian, dilanjutkan *post hoc-test* dan uji *rerata tuckey*.

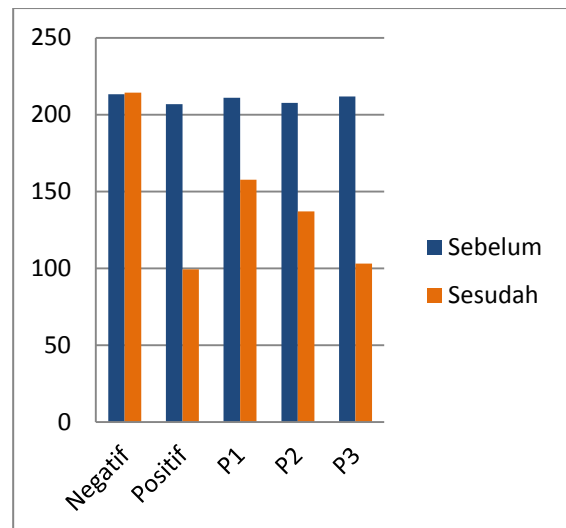
Hasil Penelitian

Hasil pengamatan GDP diperlihatkan pada tabel 1. Dari tabel 1 didapatkan bahwa peningkatan kadar glukosa darah puasa setelah induksi *Streptozotocin-nicotinamide*.

Tabel 1. Kadar GDP sebelum dan sesudah induksi *Streptozotocin-nicotinamide* dengan uji *paired-t-test*

Kelompok	Glukosa Darah Puasa (mg/dl)		Nilai p (<i>paired-t-test</i>)
	Sebelum STZ ± SD	Sesudah STZ ± SD	
Negatif	60,73 ± 2,26	213,32 ± 5,71	0,001
Positif	59,47 ± 1,62	206,82 ± 1,91	0,001
P1 (250 mg Kersen)	62,24 ± 1,72	211,00 ± 4,26	0,001
P2 (500 mg Kersen)	59,97 ± 1,91	207,52 ± 2,22	0,001
P3 (750 mg Kersen)	58,83 ± 2,08	211,84 ± 3,18	0,001

Gambar 1. Kadar GDP sebelum dan sesudah perlakuan dengan uji *paired-t-test*



Dari gambar 1 menunjukkan terdapat perbedaan bermakna kadar GDP setelah perlakuan pada semua kelompok tetapi pada kelompok kontrol negatif tidak terjadi penurunan melainkan peningkatan. Perbedaan tertinggi terjadi pada kelompok P3 (750 mg kersen) dengan nilai 103,11 mg/dl. Untuk mengetahui signifikansi perbedaan efektifitas dosis seduhan daun kersen digunakan uji *one way anova*.

Tabel 3. Selisih penurunan kadar GDP dengan uji *one way anova*

Kelompok	Rerata Penurunan GDP \pm SD (mg/dl)	Nilai P (One Way Anova)
Negatif	0,90 \pm 0,72	
Positif	-107,56 \pm 0,53	
P1 (250mg Kersen)	-53,34 \pm 3,36	0,0001
P2 (500mg Kersen)	-70,53 \pm 0,75	
P3 (750mg Kersen)	-108,72 \pm 1,82	

Tabel diatas menunjukkan kadar GDP terbesar setelah pemberian induksi STZ-NA pada kelompok perlakuan P3 (750mg kersen), dan nilai terendah pada P1 (250 mg kersen).

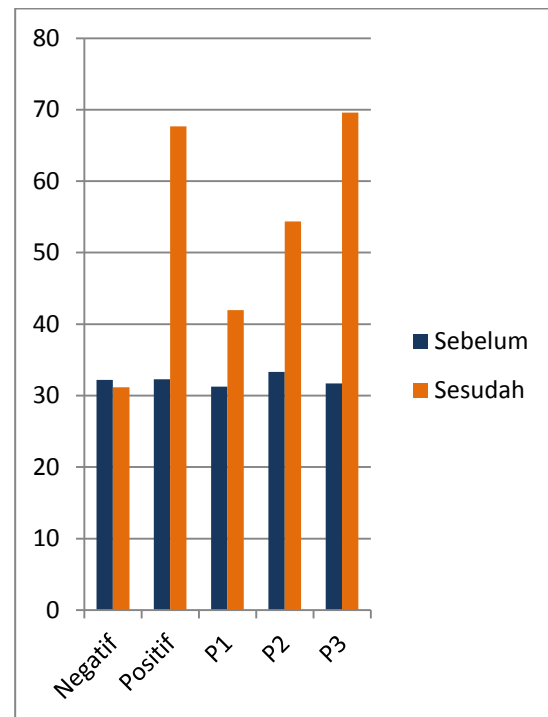
Tabel 4. Kadar HDL sebelum dan sesudah induksi *Streptozotocin-nicotinamide* dengan uji *paired-t-test*

Kelompok	Kadar HDL (mg/dl) \pm SD		Nilai p (<i>paired-t-Test</i>)
	Sebelum STZ	Sesudah STZ	
Negatif	72,68 \pm 2,37	32,18 \pm 1,68	0,001
Positif	70,08 \pm 4,51	32,29 \pm 1,21	0,001
P1 (250 mg Kersen)	69,10 \pm 3,77	31,26 \pm 1,71	0,001
P2 (500 mg Kersen)	67,64 \pm 4,76	33,33 \pm 1,60	0,001
P3 (750 mg Kersen)	72,68 \pm 2,67	31,71 \pm 1,60	0,001

Tabel diatas menunjukkan kadar HDL sesudah pemberian STZ-NA. Penurunan tertinggi yaitu pada kelompok

P1 (250 mg kersen) dengan nilai 31,26 mg/dl.

Gambar 2. Kadar HDL sebelum dan sesudah perlakuan dengan uji *paired-t-test*



Dari gambar 2 menunjukkan terdapat perbedaan bermakna kadar HDL setelah perlakuan pada semua kelompok tetapi pada kelompok kontrol negatif tidak terjadi peningkatan melainkan penurunan. Peningkatan tertinggi ditunjukkan pada kelompok P3 (750 mg kersen) dengan nilai 69,58 mg/dl. Untuk mengetahui

signifikansi perbedaan efektifitas dosis seduhan daun kersen digunakan uji *one way anova*.

Tabel 6. Selisih penurunan kadar HDL dengan uji *one way anova*

Kelompok	Rerata Peningkatan \pm SD (mg/dl)	Nilai P (One Way Anova)
Negatif	-1,00 \pm 0,48	0,0001
Positif	35,38 \pm 3,00	
P1 (250mg Kersen)	10,69 \pm 2,19	
P2 (500mg Kersen)	21,03 \pm 2,35	
P3 (750mg Kersen)	37,86 \pm 2,76	

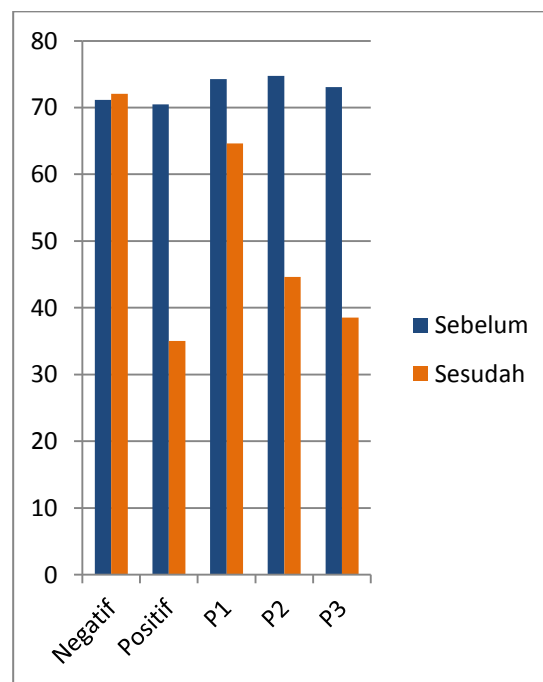
Tabel 6 kelompok yang mengalami peningkatan tertinggi yaitu kelompok P3 (750 mg kersen) dengan nilai 37,86 mg/dl. Kelompok yang mengalami peningkatan terendah yaitu kelompok P1 (250 mg kersen) dengan nilai 10,69. Kelompok yang mengalami penurunan yaitu kelompok kontrol negatif dengan nilai -1,00.

Tabel 7. Kadar LDL sebelum dan sesudah induksi *Streptozotocin-nicotinamide* dengan uji *paired-t-test*

Kelompok	Kadar LDL (mg/dl) \pm SD		Nilai p (<i>paired-t-Test</i>)
	Sebelum STZ	Sesudah STZ	
Negatif	25,58 \pm 1,95	71,15 \pm 2,74	0,001
Positif	26,11 \pm 1,61	70,48 \pm 2,02	0,001
P1 (250 mg Kersen)	26,32 \pm 1,43	74,29 \pm 1,98	0,001
P2 (500 mg Kersen)	27,60 \pm 2,08	74,74 \pm 1,59	0,001
P3 (750 mg Kersen)	27,70 \pm 1,92	73,06 \pm 1,94	0,001

Tabel diatas menunjukkan kadar LDL sesudah pemberian STZ-NA. Peningkatan tertinggi ditunjukkan pada kelompok P2 (500 mg kersen) dengan nilai 74,74 mg/dl, sedangkan terendah pada kelompok negatif dengan nilai 71,15 mg/dl.

Gambar 3. Kadar LDL sebelum dan sesudah perlakuan dengan uji *paired-t-test*



Dari gambar 3 menunjukkan terdapat perbedaan bermakna kadar LDL setelah perlakuan pada semua kelompok tetapi pada kelompok kontrol negatif tidak terjadi penurunan melainkan peningkatan. Untuk mengetahui signifikansi perbedaan efektifitas dosis seduhan daun kersen digunakan uji *one way anova*.

Tabel 9. Selisih penurunan kadar LDL dengan uji *one way anova*

Kelompok	Rerata Peningkatan \pm SD (mg/dl)	Nilai P (One Way Anova)
Negatif	0,92 \pm 0,50	
Positif	-35,46 \pm 1,64	
P1 (250mg Kersen)	-9,67 \pm 2,47	0,0001
P2 (500mg Kersen)	-30,10 \pm 3,15	
P3 (750mg Kersen)	-34,55 \pm 2,90	

Tabel 9 kelompok yang mengalami penurunan tertinggi yaitu kelompok positif (metformin) dengan nilai -35,46 mg/dl. Kelompok yang mengalami penurunan terendah yaitu kelompok P1 (250 mg kersen) dengan nilai -9,67. Kelompok yang mengalami peningkatan yaitu

kelompok kontrol negatif dengan nilai 0,92.

Diskusi

Tabel 1 menunjukkan perbedaan bermakna pada kelima kelompok sesudah induksi *Streptozotocin-nicotinamide* dengan nilai $p=0,0001$ ($p<0,05$). Seluruh sampel tikus dinyatakan diabetes melitus tipe 2 dengan kadar GDP > 135 mg/dl⁶.

Streptozotocin (STZ) merupakan salah satu analog nitrosurea yang termasuk bagian dari *N-methyl-N-nitrosurea*⁷. Penggunaan STZ dapat untuk menginduksi DM tipe 1 maupun DM tipe 2 pada hewan uji karena efek toksik pada sel islet beta^{8,9}.

STZ dapat mengakibatkan pembentukan oksigen reaktif yang mempunyai peran tinggi dalam kerusakan sel β pankreas seperti peningkatan anion superoksida dan aktivitas xantin oksidasi dalam mitokondria. STZ dalam hal ini

akan menghambat siklus Krebs dan menurunkan konsumsi oksigen mitokondria mengakibatkan produksi ATP yang terbatas dan terjadi pengurangan secara drastis nukleotida sel β pankreas yang akhirnya akan menghambat sekresi dan sintesis insulin¹⁰.

Penambahan induksi *nicotinamide* mengurangi kerusakan sel β pankreas yang disebabkan oleh induksi STZ. Mekanisme *nicotinamide* dengan menghambat enzim PARP-1 yang disebabkan STZ dapat secara signifikan menurunkan toksisitas, dan mencegah depleksi NAD¹¹.

Penelitian yang dilakukan oleh Suhardinata (2014) membuktikan tikus putih yang diinduksi *streptozotocin* dosis 65mg/kg BB tikus dan 230 mg/kg BB tikus menjadi diabetes melitus dalam waktu 5 hari¹².

Hasil analisis data *paired-t-test* kadar HDL setelah diberikan perlakuan menunjukkan perbedaan bermakna pada semua kelompok uji ($p < 0,05$) dengan nilai $p = 0,004$ pada kelompok kontrol negatif, namun pada kelompok ini tidak terjadi peningkatan melainkan penurunan HDL, nilai $p = 0,0001$ pada kelompok kontrol positif, kersen 250mg/200gramBB, 500 mg/200gramBB, dan 750mg/200gramBB dan terjadi peningkatan HDL. Perbedaan bermakna juga didapatkan pada uji *paired-t-test* kadar LDL setelah diberikan perlakuan ($p < 0,05$) dengan nilai $p = 0,006$ pada kelompok kontrol negatif dimana tidak terjadi penurunan kadar LDL melainkan peningkatan, nilai $p = 0,0001$ pada kelompok kontrol positif, kersen 250mg/200gramBB, 500mg/200gramBB,

dan 750mg/200gramBB dimana terjadi penurunan kadar LDL.

Penelitian mengenai efek kersen terhadap kadar HDL dan LDL masih jarang dilakukan sebelumnya. Penelitian yang mirip yaitu penelitian yang dilakukan oleh Dio Alvinda (2015) yang meneliti Pengaruh Pemberian Ekstrak Etanol Kulit Buah Rambutan (*Nephelium Lappaceum*) Terhadap Kadar HDL dan LDL Mencit Diabetes mendapatkan hasil peningkatan kadar HDL dan penurunan kadar LDL¹³.

Hasil penelitian menunjukkan rerata kadar GDP post perlakuan kelompok kontrol negatif, seduhan 250mg/200gramBB dan kelompok seduhan 500mg/200gramBB ada pada angka >135 mg/dl sedangkan kelompok metformin dan kelompok seduhan 750mg/200gramBB ada di angka <135mg/dl. Kadar GDP normal tikus putih

Sprague dawley menurut Puspitasari (2015) adalah 55-135 mg/dl⁶. Hal ini menunjukkan pemberian metformin dan seduhan daun kersen 750mg/200gram BB efektif menurunkan kadar glukosa darah puasa tikus Diabetes Melitus.

Gambar 2 menunjukkan rerata kadar HDL post perlakuan kelompok kontrol negatif ada pada angka <35 mg/dl sedangkan kelompok metformin, seduhan kersen 250mg/200gramBB, 500mg/200gramBB, dan kelompok seduhan kersen 750mg/200gramBB ada di angka ≥ 35 mg/dl. Kadar HDL normal tikus putih menurut Hartoyo (2008) adalah ≥ 35 ¹⁴.

Gambar 3 menunjukkan rerata kadar LDL post perlakuan kelompok kontrol negatif, kelompok metformin, seduhan kersen 250mg/200gramBB, 500mg/200gramBB, dan kelompok

seduhan kersen 750mg/200gramBB ada pada angka $\geq 27,2$. Menurut Herwiyarirasanta (2010) kadar normal LDL pada tikus putih adalah 7-27,2 mg/dl¹⁵. Hasil tersebut menunjukkan bahwa pemberian seduhan kersen efektif menurunkan kadar LDL walaupun lebih dari nilai normal.

Kesimpulan

Hasil penelitian ini dapat disimpulkan sebagai berikut :

Pemberian seduhan daun kersen (*Muntingia calabura L.*) dosis 7500mg/200gramBB dapat menurunkan kadar GDP, LDL dan peningkatan kadar HDL pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan diabetes melitus yang diinduksi *Streptozotocin-nicotinamide* dengan dosis optimal 750mg/200gramBB.

Saran

Dari penelitian diatas, disarankan penelitian lebih lanjut mengenai dosis seduhan daun kersen (*Muntingia calabura L.*) maksimal yang dapat diberikan kepada manusia, efek samping seduhan daun talok, manfaat seduhan daun talok terhadap kadar HDL & LDL dengan pembanding jenis obat yang lain, dan efek quersetin.

Daftar Pustaka

1. Fauci, A. K. (2008). *Harrison's Principles of Internal Medicine, 17th Edition*. San Fransisco: McGraw-Hill.
2. Bennett, A. Z.-H. (2007). Bennett, A., ZirLipids, Lipoprotein (a) Profile and HbA1c Among Arabian Type 2 Diabetic Patients. *Biomed Res*, 18(2) , 97-102.
3. Meighs, J.B., (2007). Association of Oxidative Stress, Insulin Resistance, and Diabetes Risk Phenotypes. *Diabetes Care*, vol 30.
4. Zakaria, Z.A., Mohamed, A.M., Jamil, N.S., Rofiee, M.S., Hussain, M.K., Sulaiman, M.R., et al. (2011). In vitro antiproliferative and antioxidant activities of the extracts of *Muntingia calabura* Leaves. *The American Journal of Chi. The American Journal of Chinese Medicine*, 39,183

5. Sentra IPTEK net. 2005. *Kersen (Talok)*.
http://www.iptek.net.id/ind/teknologi_pangan/index.php?mnu=2&id=277 - 17k – (10 Juli 2008).
6. Puspitasari, A.P. (2015). *Pengaruh Pemberian Pisang Kepok (Musa paradisiaca forma typical) Terhadap Kadar Malondialdehyde (MDA) Tikus Sprague Dawley Pra-Sindrom Metabolik*. Tesis, Universitas Diponegoro, Semarang.
7. Lenzen. (2008). The mechanisms of alloxan- and streptozotocin-induced diabetes. *Diabetologia*, 216-266.
8. Punithavathi, V. A. (2008). Combined treatment with naringin and vitamin C ameliorates streptozotocin-induced diabetes in male Wistar rats. *J.Appl. Toxicol*, 28(6), 806-13.
9. Fadillioglu, E., Kurcer, Z., Parlakpinar, H., Iraz, M. & Gursul, C. (2008). Melatonin treatment against remote open injury induced by renal ischemia reperfusion injury in Diabetes Melitus. *Arch. Pharm. Res* , 31(6), 705-12
10. Szkudelski, T. (2001). The Mechanism Of Alloxan And Streptozotocin Action In β Cells Of The Rat Pancreas, *Physiology Research*, 50: 536-54. *Physiology Research*, 50, 536-54.
11. Szkudelski, T. (2012). Streptozotocin–nicotinamide-induced diabetes in the rat. Characteristics of the experimental model. *Experimental Biology and Medicine*, 481-490
12. Suhardinata, F, 2015, *Pengaruh Bubuk Daun Kenikir (Cosmos caudatus) Terhadap Kadar Malondialdehyde Plasma Tikus Wistar Diabetes Diinduksi Streptozotocin*, Semarang, Universitas Diponegoro.
13. Dio Alvinda Pribowo (2015) *Pengaruh Pemberian Ekstrak Etanol Kulit Buah Rambutan (Nephelium Lappaceum) Terhadap Kadar HDL dan LDL Mencit Diabetes..* Skripsi S1 Universitas Jember.
14. Hartoyo, A. N. (2008). Pengaruh Fraksi Karbohidrat Kacang Komak (Lablab Purpureus (L) Sweet). *Jurnal teknologi dan industri pangan*, 19:25-31.
15. Herwiyarirasanta, B. E. (2010). *Effect of Black Soybean Extract Supplementation in Low Density Lipoprotein Level of Rats (Rattus Norvegicus) with High Fat Diet*. Surabaya: Science Article Universitas Airlangga.