

EKSTRAK ETANOL BIJI KLUWIH (*Artocarpus camansi*) SEBAGAI AGEN ANTIHIPERGLIKEMIA PADA TIKUS MODEL DIABETES

Ika Setyawati

Universitas Muhammadiyah Yogyakarta

Email: ikasetyawati.dr@umy.ac.id

Abstract

*Diabetes mellitus (DM) is a chronic metabolic disease characterized by hyperglycemia (an increase in blood glucose levels more than normal). The increasing prevalence of DM sufferers requires long-term treatment using anti-diabetic drugs (OAD). To avoid long-term side effects from giving OAD, alternative treatments are needed, including consuming breadfruit. Kluwih seeds contain flavonoids which can lower glucose levels. This study was conducted to determine the hypoglycemic effect of giving kluwih seed ethanol extract in DM model rats. Laboratory experimental research design in the form of pre and posttest control group design on 24 Wistar rats divided into 6 groups: K1 (normal), K2 (DM), K3 (standard), P1 (100 mg of breadfruit seeds), P2 (200 mg of breadfruit seeds), and P3 (400 mg of breadfruit seeds). Analysis test of paired samples *t* test showed a significant difference between glucose levels before and after treatment ($p < 0.05$). The ethanol extract of breadfruit (*Artocarpus camansi*) seeds can reduce glucose levels in DM rat models.*

Keywords : *Diabetes Mellitus, Glucose, Artocarpus camansi*

Abstrak

Diabetes mellitus (DM) merupakan penyakit metabolik kronis yang ditandai dengan hiperglikemia (peningkatan kadar glukosa darah lebih dari normal). Prevalensi angka penderita DM yang terus meningkat memerlukan pengobatan jangka panjang dengan menggunakan Obat Anti Diabetes (OAD). Untuk menghindari adanya efek samping jangka panjang dari pemberian OAD perlu pengobatan alternatif diantaranya mengonsumsi kluwih. Biji kluwih memiliki kandungan *flavonoid* yang dapat menurunkan kadar glukosa. Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui efek hipoglikemik pemberian ekstrak etanol biji kluwih pada tikus model DM. Rancangan penelitian eksperimental laboratorium berupa *pre and posttest control group design* pada 24 ekor tikus Wistar terbagi menjadi 6 kelompok yaitu K1 (normal), K2 (DM), K3 (standar), P1 (100 mg biji kluwih), P2 (200 mg biji kluwih), dan P3 (400 mg biji kluwih). Uji analisis *paired sampel t test* menunjukkan perbedaan signifikan antara kadar glukosa sebelum dan setelah perlakuan ($p < 0,05$). Ekstrak etanol biji kluwih (*Artocarpus camansi*) dapat menurunkan kadar glukosa pada tikus model DM.

Kata Kunci: *Diabetes Mellitus, Glukosa, Artocarpus camansi*

Corresponding Author: Ika Setyawati
E-mail: ikasetyawati.dr@umy.ac.id



Pendahuluan

Diabetes melitus (DM) merupakan kondisi tidak menghasilkan cukup insulin dikarenakan kelainan sekresi insulin, kerja insulin atau kedua-duanya (WHO Global Report, 2016). Diabetes melitus saat ini merupakan masalah kesehatan masyarakat, dan menjadi salah satu dari empat penyakit tidak menular prioritas sebagai target tindak lanjut oleh para pemimpin dunia. Hal tersebut didukung dengan jumlah kasus diabetes terus meningkat selama beberapa dekade terakhir (Kemenkes RI, 2019).

Penderita diabetes pada tahun 2019 yang diperkirakan 9,3% (463 juta orang) akan naik menjadi 10,2% (578 juta) pada tahun 2030 dan 10,9% (700 juta) pada tahun 2045 mendatang (IDF, 2019., Saeedi *et al.*, 2019). World Health Organization (WHO) juga memprediksi kenaikan jumlah penyandang DM di Indonesia dari 8,4 juta pada tahun 2000 bahwa pada 2030 nanti penderita diabetes di Indonesia akan mencapai angka 21,3 juta. Data tersebut menunjukkan bahwa terdapat peningkatan jumlah penyandang DM dari 10,3 juta menjadi 16,7 juta pada tahun 2045 mendatang (PERKENI, 2019). Riset kesehatan dasar melaporkan bahwa terjadi peningkatan prevalensi DM sebanyak 8,5% atau sekitar 20,4 juta pada penduduk di Indonesia (RISKESDAS, 2018).

Diabetes melitus menjadi penyakit menahun yang diderita seumur hidup sejak pertama kali di diagnosis. Tatalaksana diabetes melitus umumnya melalui pengobatan farmakologi dengan Obat Hipoglikemik Oral (OHO) kepada penderitanya (Suciana *et al.*, 2019). Namun, pemberian OHO yang berasal dari bahan sintesis ini dalam jangka lama dapat menimbulkan efek samping yang tidak baik bagi tubuh (Almasdy *et al.*, 2015). Oleh sebab itu, dibutuhkan pengobatan alternatif dengan menggunakan obat tradisional (Kurniawaty and Lestari, 2016). Di Indonesia ada lebih dari 30.000 jenis tanaman dan 1000 diantaranya adalah tanaman obat yang dapat dimanfaatkan masyarakat dalam kehidupan sehari-hari. Banyaknya tanaman obat di Indonesia dapat menjadi potensi untuk mengembangkan jenis obat baru (Sismaini, 2010). Tanaman obat tradisional memiliki keuntungan yaitu murah dan mudah didapatkan dengan memetik langsung atau dapat dikeringkan. Sehingga, pengobatan alami dengan tanaman obat tradisional menjadi salah satu alternatif untuk mengatasi diabetes mellitus. Salah satu contoh tanaman obat tradisional tersebut adalah tanaman kluwih (*Artocarpus camansi*).

Kluwih (*Artocarpus camansi*) merupakan salah satu tanaman khas yang banyak ditemukan di negara tropis seperti Indonesia. Pada umumnya, biji kluwih yang masih muda digunakan oleh masyarakat untuk diolah menjadi sayuran dan biji yang sudah tua dikonsumsi dengan cara direbus atau dibakar dan bisa juga hanya dibuang (Hidayah dan Dra. Suparti, 2016). Minat masyarakat dalam mengkonsumsi biji kluwih masih terbatas dan diolah secara sederhana seperti direbus, digoreng, atau disangrai. Hal ini disebabkan oleh karena kurangnya pengetahuan masyarakat dalam mengolah dan memanfaatkan biji kluwih (Hapsari, 2014). Biji kluwih memiliki kandungan 9.8 gram protein, 5.9 gram lemak, 52.7 gram karbohidrat, 53 gram kalsium, dan 100 gram magnesium. (Rahmawati & Triastuti Rahayu, 2016).

Penelitian sebelumnya, kluwih (*Artocarpus camansi*) memiliki berbagai khasiat. Diantaranya, pada daun kluwih terdapat kandungan flavonoid yang dapat berfungsi meningkatkan kerja enzim antioksidan dan meregenerasi sel beta pankreas yang rusak. (Eryuda and Soleha, 2016).

Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui manfaat ekstrak etanol biji kluwih yang diharapkan dapat digunakan sebagai anti-diabetik pada tikus wistar yang diinduksi *streptozotocin* sehingga dapat menjadikan kadar glukosa darah menjadi normal.

Metode Penelitian

Jenis Penelitian

Jenis penelitian kuantitatif laboratorium *true experimental* dengan rancangan penelitian *pretest-posttest control group design*. Populasi yang digunakan pada penelitian ini adalah 24 ekor tikus putih jantan galur Wistar dengan berat 100 - 200gram dan berusia 2-3 bulan. Lokasi penelitian pembuatan ekstrak biji kluwih (*Artocarpus camansi*) dilakukan di Laboratorium Farmasetika Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Muhammadiyah Yogyakarta. Dan penginduksian *streptozotocin* serta pemberian uji eksperimen terhadap tikus putih jantan galur

Wistar strain *Rattus norvegicus* dilakukan di laboratorium Hewan Coba PAU Universitas Gadjah Mada.

Alat dan Bahan

Alat yang digunakan pada penelitian ini antara lain *Blender*, *Rotary evaporator*, Tabung erlenmeyer, Corong gelas, Gelas ukur, Alat sonde, Pipa kapiler, Timbangan digital, *Freezer* Kulkas, Inkubator, Tabung reaksi dan rak, Pipet dan mikropipet, *Vortex*, Alat sentrifugasi, kit *Diagnostic System International (DiaSys®)*, Alat pengambilan spesimen darah, Alat pemeliharaan tikus seperti gunting, handschon, masker, dan kandang tikus. Bahan yang digunakan pada penelitian ini antara lain Biji kluwih, Pakan tinggi lemak, Tikus putih jantan galur Wistar berumur 2-3 bulan dengan berat 100-200gram, Serum darah tikus Wistar putih, Etanol 70 %, *Streptozotocin* 45 mg/KgBB, *Nicotinamide* 110 mg/KgBB, Suspensi CMC Na 1%, *Glibenclamide*, dan Reagen Pemeriksaan Glukosa.

Pembuatan Simplisia Biji Kluwih

Cara pembuatan simplisia biji kluwih (*Artocarpus camansi*) yaitu biji kluwih tua sebanyak 3 kg dibersihkan, kemudian dicuci dengan air hingga bersih. Selanjutnya kulit biji kluwih tua dikupas dan dirajang halus. Lalu dikeringkan di bawah sinar matahari dan di *oven* dengan suhu 50°C. Setelah kering kemudian dihaluskan dengan ditumbuk lalu *blender* sehingga didapatkan 570 gram serbuk kering biji kluwih. Untuk mendapatkan serbuk yang lebih halus dilakukan pengayakan.

Pembuatan Ekstrak Etanol Biji Kluwih

Cara pembuatan ekstrak etanol biji kluwih (*Artocarpus camansi*) yaitu Serbuk halus biji kluwih dimasukkan ke dalam tabung gelap berukuran 2,5liter dan tuangkan etanol 70% dengan perbandingan 1:8 dengan menggunakan corong kaca. Diamkan selama 5 hari dalam suhu ruang dan diaduk setiap hari selama 5 menit. Setelah 5 hari, rendaman maserasi disaring menggunakan corong kaca dan kertas saring *Whatman* dan kain flanel ke dalam tabung erlenmeyers sampai ampasnya terpisah. Selanjutnya dilakukan remaserasi dengan prosedur yang sama. Dilakukan evaporasi dengan cara meletakkan ekstrak yang sudah disaring tersebut ke dalam wajan. Wajan diberi panci berisi air diletakkan di bawah wajan dengan suhu 70°C. Dilakukan pengadukkan hingga ekstrak mengental selama 3 hari.

Pembuatan larutan *Streptozotocin* (STZ) dan *Nicotinamide* (NA)

Streptozotocin (STZ) dosis 45mg/kgBB dilarutkan dengan larutan buffer sitrat 10ml/kgBB. *Nicotinamide* (NA) dosis 110mg/kgBB dilarutkan dengan larutan salin 10ml/kgBB. Proses penginduksian larutan *Streptozotocin* dan *Nicotinamide* diawali dengan injeksi NA dan dilanjutkan dengan injeksi STZ 15 menit setelahnya secara intraperitoneal akan menyebabkan kondisi hiperqlikemia dalam 3 hari (Saputra dkk., 2018; Szkudelski, T., 2012). Proses induksi hiperqlikemik dilakukan setelah subjek diadaptasi selama satu minggu.

Pembuatan Suspensi CMC Na 1%

Cara pembuatan suspensi CMC Na 1% yaitu sebanyak 1gram CMC Na 1% dilarutkan dengan air panas hingga volume mencapai 100 mL sambil diaduk secara homogen dengan menggunakan pengaduk.

Pembuatan Suspensi Glibenklamid

Sebanyak 0.09mg/200gramBB glibenklamid dicampurkan dengan suspensi CMC Na 1% hingga volume mencapai 2ml/200gramBB untuk disondekan ke tikus dalam kelompok standar (K3).

Pembuatan Suspensi Ekstrak Etanol Biji Kluwih

Ekstrak etanol biji kluwih dosis 100, 200, dan 400 mg/kgBB dicampurkan dengan suspensi CMC Na 1% sebanyak 10 ml/kgBB untuk diberikan kepada sampel kelompok intervensi menggunakan sonde.

Pemberian Intervensi Secara in Vivo

Pengujian secara *in vivo* dilakukan pada tikus putih jantan galur Wistar selama 14 hari. Hewan uji dibagi menjadi 6 kelompok yang masing – masing kelompok minimal terdiri dari 4 ekor tikus putih. Setiap kelompok memiliki kandang yang berbeda. Tikus diaklimatisasi pada kondisi laboratorium selama seminggu agar tikus Wistar putih dapat menyesuaikan dengan lingkungan. Tikus Wistar putih dikatakan sehat apabila tidak mengalami perubahan berat badan >10% dan menunjukkan perilaku normal (bergerak aktif dan tidak ada eksudat). Pemberian *glibenclamide* dan ekstrak etanol biji kluwih pada hewan uji dilakukan secara per oral menggunakan sonde lambung dengan frekuensi satu kali perhari. Pada hari ke-0 (sebelum dilakukan perlakuan) dan hari ke-14 dilakukan pengukuran kadar glukosa darah.

Pembuatan Serum Darah Hewan Uji

Cara pembuatan serum darah yaitu dilakukan pengambilan darah melalui *vena orbitalis* dengan menggunakan pipa kapiler sebanyak 3 mL. Selanjutnya dituangkan kedalam tabung reaksi, kemudian didiamkan selama 1 menit hingga darah menjendal. Setelah darah menjendal, kemudian dilakukan sentrifugasi dengan kecepatan 4000 rpm selama 10 hingga 15 menit (Vogel, 2008). Selanjutnya dilakukan pengambilan serum darah bagian supernatan yang kemudian diletakkan ke dalam tabung reaksi baru dan beri nama label sesuai kode sampel.

Pengukuran Kadar Glukosa Darah

Cara pengukuran kadar glukosa dilakukan dengan metode enzimatik *Gliserol 3 Phospat – Peroxidase Aminoantipirine* (GPO-PAP) dengan cara kerja mengikuti prosedur dari kit Diagnostic System International (*DiaSys*®). Serum 10 µL dicampur dengan 1000 µL reagen glukosa kit, divortex, dan diinkubasi selama 5 menit pada suhu 37°C untuk memperoleh kadar GDP pada masing-masing subjek penelitian.

Analisis Data

Analisis data menggunakan uji normalitas *Shapiro-Wilk*, dan uji beda dengan *paired t test test* untuk melihat data perbedaan kadar glukosa darah sebelum dan sesudah.

Etik Penelitian

Penelitian ini telah memperoleh surat layak etik oleh Komisi Etik Penelitian Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Muhammadiyah Yogyakarta dengan nomor 029/EC-KEPK FKIK UMY/IV/2021

Hasil dan Pembahasan

Diabetes Melitus merupakan kelainan metabolisme yang ditandai hiperglikemia dikarenakan gangguan sekresi insulin ataupun kerja insulin (Eryuda dan Soleha, 2016). Diabetes mellitus disebut juga kencing manis yang terjadi adanya kelainan pada insulin yang disebabkan oleh ketidakmampuan pankreas dalam memproduksi hormon insulin sehingga jumlah hormon insulin dalam tubuh berkurang. Akibatnya, kadar gula dalam darah menjadi tidak terkendali. Jika, terjadi dalam jangka waktu lama akan berdampak pada organ – organ tubuh lainnya (Sitinjak, 2019).

Diabetes melitus adalah kumpulan berbagai gejala yang timbul pada seseorang umumnya dikarenakan tingginya kadar glukosa dalam darah maupun penurunan sekresi insulin yang dilatar belakangi oleh resistensi insulin (PERKENI 2019). Pertambahan usia akan meningkatkan resiko penurunan kerja sel beta pankreas yang semakin tinggi ditambah dengan kenaikan berat badan. Berat badan berlebih hingga 20% atau lebih dapat meningkatkan kejadian diabetes melitus dua kali lipat. Berat badan yang didominasi oleh lemak akan meningkatkan resistensi insulin. Peningkatan lemak visceral berkaitan dengan metabolic abnormal diantaranya penurunan toleransi glukosa dan sensitivitas insulin sebagai faktor risiko terjadinya diabetes (Sheety et al., 2008).

Tabel 1. Rerata Kadar Glukosa Darah Puasa tikus sebelum dan setelah induksi STZ-NA

Kelompok	Rerata Kadar GDP ± SD		Nilai p (paired t-test)
	Sebelum (mg/dl)	Sesudah (mg/dl)	

K Normal	70,30 ± 0,80	76,80 ± 1,10	0.002
K2 Positif	69,13 ± 2,92	272,89 ± 1,48	0.000
K3 Standar	69,13 ± 2,33	269,47 ± 6,28	0.000
P1 (100 mg Kluwih)	69,31 ± 1,28	269,37 ± 1,10	0.000
P2 (200 mg Kluwih)	66,96 ± 1,73	272,49 ± 3,15	0.000
P3 (400 mg Kluwih)	68,59 ± 2,51	270,18 ± 2,54	0.000

Sumber: Data Hasil Penelitian

Insulin merupakan hormon pankreas yang bekerja untuk mempertahankan kadar gula dalam darah. Insulin menyebabkan glukosa berpindah dari darah masuk ke dalam sel yang kemudian dijadikan sebagai sumber energi atau disimpan sebagai cadangan makanan. Kadar gula darah yang meningkat setelah makan maupun minum akan merangsang pankreas untuk bekerja menghasilkan hormone insulin sehingga kadar gula darah tinggi dapat dicegah dan menjadikan kadar gula darah tersebut menurun secara perlahan. Saat beraktivitas, kadar gula darah juga mampu turun. Hal ini disebabkan oleh energi yang digunakan oleh otot (Utami, 2018).

Kadar normal glukosa dalam darah pada pagi hari sebelum makan atau saat berpuasa yaitu 70 – 110 mg/dL. Kadar normal gula dalam darah 2 jam setelah makan (mengandung gula atau karbohidrat) yaitu kurang dari 120 – 140 mg/dL (Utami, 2018). Penderita diabetes terjadi gangguan keseimbangan transportasi glukosa ke dalam sel, glukosa yang tersimpan di sel hepar, dan glukosa yang keluar dari hepar sehingga kadar glukosa dalam darah meningkat (hiperglikemia) (Sitinjak, 2019). Keadaan gula darah tinggi dapat mengakibatkan munculnya gejala sering buang air kecil, haus, dan peningkatan rasa lapar (PERKENI, 2019; Atlas ke-9 IDF, 2019). Sehingga sangat penting mengecek kadar glukosa darah secara rutin.

Hasil penelitian Tabel 1 menunjukkan terjadi peningkatan kadar GDP yang bermakna pada ke-enam kelompok setelah diinjeksi STZ-NA ($p < 0,05$). Seluruh kelompok penelitian kecuali kelompok normal dinyatakan sebagai tikus wistar DM karena kadar GDP nya > 101 mg/dL (Wang *et al.*, 2010).

Tabel 1 menunjukkan rerata kadar GDP pada semua kelompok tikus putih (*Rattus norvegicus*) mengalami peningkatan. Peningkatan terendah terdapat pada kelompok K (normal) sebesar 2,50 mg/dL namun masih dalam kategori normal. Peningkatan kadar GDP tertinggi signifikan terdapat pada kelompok K2 (Kontrol Positif), K3 (Standar), P1 (100 mg Kluwih), P2 (200 mg Kluwih), dan P3 (400 mg Kluwih) dikarenakan kelompok tersebut diinduksi *Streptozotocin* dan *Nicotinamide* sehingga kondisi tikus putih (*Rattus norvegicus*) mengalami diabetes.

Tabel 2. Rerata Kadar Glukosa Darah Puasa sebelum dan setelah perlakuan ekstrak

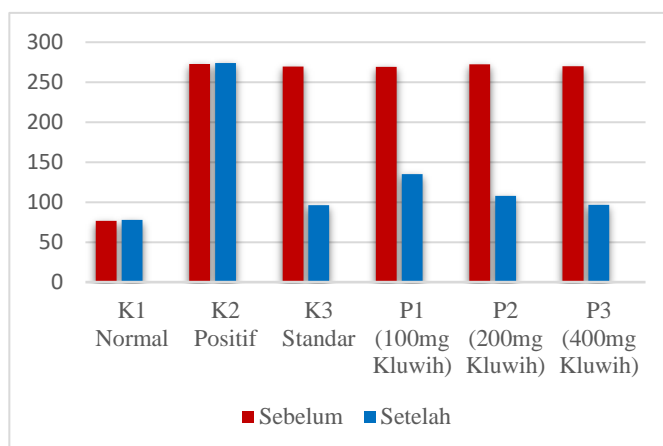
Kelompok	Rerata Kadar GDP ± SD		Nilai p (paired t-test)
	Sebelum (mg/dl)	Sesudah (mg/dl)	
K Normal	76,80 ± 1,10	78,03 ± 1,10	0.008
K2 Positif	272,89 ± 1,48	274,16 ± 1,46	0.007
K3 Standar	269,47 ± 6,28	96,33 ± 2,24	0.000
P1 (100 mg Kluwih)	269,37 ± 1,10	135,04 ± 2,54	0.000
P2 (200 mg Kluwih)	272,49 ± 3,15	107,74 ± 2,20	0.000
P3 (400 mg Kluwih)	270,18 ± 2,54	96,65 ± 0,76	0.000

Sumber: Data Hasil Penelitian

Tabel 2 menunjukkan adanya penurunan signifikan kadar GDP pada tikus kelompok standar (glibenklamid 0,45 mg/kgBB) dan seluruh kelompok percobaan yang diberi perlakuan ekstrak etanol biji kluwih ($p < 0,05$). Sebaliknya, pada kelompok normal ($p = 0,08$) dan kelompok

positif ($p=0,07$) mengalami peningkatan kadar GDP ($p>0,05$). Perbedaan kadar GDP sebelum dan setelah perlakuan dapat dilihat lebih jelas pada grafik 1.

Hasil analisis *paired t test* (Tabel 2) kadar glukosa darah puasa (GDP) sebelum dan setelah perlakuan menunjukkan terjadinya penurunan bermakna pada kelompok standar (glibenklamid 0,45 mg/kgBB), kelompok P1 (100 mg biji kluwih), P2 (200 mg biji kluwih), dan P3 (400mg biji kluwih). Sebaliknya, pada kelompok normal dan kontrol positif terjadi peningkatan kadar GDP. Dengan demikian, glibenklamid dan ekstrak etanol biji kluwih memiliki efek antidiabetes terhadap tikus.



Gambar 1. Grafik Rerata Kadar GDP Tikus Putih (*Rattus Novergicus*) Sebelum dan Setelah Perlakuan

Hal tersebut menunjukkan ekstrak etanol biji kluwih memiliki potensi untuk menurunkan kadar GDP pada DM tipe 2. Kandungan flavonoid pada biji kluwih dapat berperan sebagai anti oksidan. Antioksidan merupakan zat yang dapat meredam dampak negatif dari radikal bebas. Oleh karena adanya zat antioksidan, flavonoid dapat menurunkan stress oksidatif sehingga melindungi sel β pankreas dan meningkatkan sensitivitas insulin (Mayes, 2009).

Flavonoid berperan melindungi organ interna tubuh terhadap stres oksidatif yang dapat menyebabkan DM sehingga kandungan flavonoid pada daun kluwih juga dikenal sebagai antidiabetes (Permata & Asben, 2017). Flavonoid menetralkan radikal bebas sehingga mampu memberikan efek protektif terhadap sel beta pankreas sebagai penghasil insulin (Kaneto *et al.*, 1999). Flavonoid dapat menghambat kerja GLUT 2 secara non kompetitif sehingga terjadi penurunan penyerapan glukosa darah yang menyebabkan terjadinya peningkatan sensitivitas insulin (Song *et al.*, 2002).

Flavonoid terdapat bagian yang berpotensi sebagai penghambat atau inhibitor transport glukosa oleh GLUT 2 dan GLUT 5 yang bekerja di mukosa usus halus, yaitu *quercetin*. *Quercetin* memiliki fungsi di jaringan pankreas dalam menstimulasi sekresi insulin, memperbaiki kerusakan-kerusakan sel β pankreas dan penghambat atau inhibitor enzim α -glukosidase (Ratya, 2014). Hal ini merujuk pada penelitian Haqi Tahun 2018 yang menyatakan bahwa sensitivitas insulin pada penderita DM dapat meningkat dengan pemberian ekstrak biji kluwih. Hal ini dikarenakan pada biji kluwih mengandung senyawa flavonoid yang dapat melawan radikal bebas penyebab resistensi insulin (Haqi., 2018).

Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian, dapat disimpulkan bahwa ekstrak etanol biji kluwih dosis 100, 200, dan 400 mg/kgBB dapat menurunkan kadar glukosa darah tikus wistar jantan DM yang diinduksi *streptozotocin*.

Daftar Pustaka

- Almasdy, Dedy., Sari, D. P., Suharti., Darwin, D., Kurniasih, N., 2015. Evaluasi Penggunaan Obat Antidiabetik pada Pasien DM Tipe 2 di Suatu Rumah Sakit Kota Padang Sumatera Barat. *Jurnal Sains Farmasi dan Klinis*. Vol. 02(1). Hal 104-110.
- Eryuda, F., & Soleha, T. U. 2016. Ekstrak Daun Kluwih (*Artocarpus camansi*) dalam Menurunkan Kadar Glukosa Darah Pada Penderita Diabetes Melitus. *Jurnal Majority*, 5(4), 71–75.
- Haqi, H. D. 2018. Aktivitas Antibakteri Ekstrak Metanol Serbuk Biji Kluwih (*Artocarpus communis J.R. & G*) terhadap Pertumbuhan Methicillint Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). *Thesis*. Fakultas Ilmu Keperawatan. Universitas Muhammadiyah Semarang. Semarang.
- Hidayah, A.N., Dra. Suparti, M.S., 2016. Kecepatan Meleleh Dan Organoleptik Es Krim Dengan Penambahan Sari Biji Kluwih Dan Daun Cincau (s1). Universitas Muhammadiyah Surakarta.
- International Diabetes Federation (IDF) Diabetes Atlas (9th edition)., 2019. Belgium: International Diabetes Federation. Diambil dari: <https://www.diabetesatlas.org/en/resources/>
- Kementerian Kesehatan RI., 2019. InfoDATIN Hari Diabetes Sedunia Tahun 2018. Direktorat Pencegahan dan Pengendalian Penyakit Tidak Menular: Jakarta Selatan. Diambil dari [file:///E:/SKRIPSI/INTAN/BAB%202/SUMBER/infodatin-Diabetes-2018%20\(1\).pdf](file:///E:/SKRIPSI/INTAN/BAB%202/SUMBER/infodatin-Diabetes-2018%20(1).pdf)
- Kurniawaty, E., & Lestari, E. E. 2016. Uji Efektivitas Daun Belimbing Wuluh (*Averrhoa bilimbi* L.) sebagai Pengobatan Diabetes Mellitus. *Jurnal Majority*, 5, 32–36
- Mayes PA, Botham KM. *Pengangkutan dan penyimpanan lipid*. Biokimia Harper. Jakarta: EGC. 2009.
- PERKENI. 2019. Pedoman Pengelolaan dan Pencegahan Diabetes Melitus Tipe 2 Dewasa di Indonesia 2019. Pengurus Besar Perkumpulan Endokrinologi Indonesia. ISBN: 978-602-53035-2-4.
- Permata, D.A., Asben, A., 2017. KARAKTERISTIK DAN SENYAWA BIOAKTIF EKSTRAK KERING DAUN KLUWIH DARI POSISI DAUN YANG BERBEDA. *J. Teknol. Pertan.*
- Rahmawati, R., & Triastuti Rahayu, S. S. 2016. Pertumbuhan Jamur pada Media Biji Kluwih dan Biji Nangka sebagai Substitusi Media PDA. *Skripsi*. Fakultas Keguruan dan Ilmu Pendidikan. Universitas Muhammadiyah Surakarta. Surakarta.
- Ratya, A. 2014. Antidiabetic Potential Of Soursop Leaf Extract (*Annona muricata* L.) as A Treatment for Type 2 Diabetes Mellitus. *Jurnal Agromedicine*, 1(1), 61-66.
- Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS) 2018. Jakarta: Kementrian Kesehatan Republik Indonesia. 2018.
- Saeedi, pouya., et al. 2019. Global and region diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. Belgium. Elsevier B.V. Vol. 157, 107843.
- Saputra, N. T., Suartha, I. N., & Dharmayudha, A. A. G. O. (2018). Agen Diabetagonik Streptozotocin untuk Membuat Tikus Putih Jantan Diabetes Mellitus. *Buletin Veteriner Udayana*, 116. <https://doi.org/10.24843/bulvet.2018.v10.i02.p02>
- Shetty P, Kumanyika S, Tin-Choi Ko G, Lear S, Sørensen T, Zimment P. 2008. Waist circumference and waist-hip ratio: report of WHO expert consultation, Geneva, 8-11 December 2008. 2011. h.12.
- Sismaini, N. R. 2010. Standarisasi Ekstrak Metanom Kulit Kayu Kluwih (*Artocarpus communis J.R. & G.*). *Skripsi*. Fakultas Farmasi. Universitas Muhammadiyah Surakarta. Surakarta.
- Sitinjak, N. B. 2019. Analisa Kadar Trigliserida pada Penderita Diabetes Mellitus yang Dirawat di RSUP H. Adam Malik Medan. *Skripsi*. Poltekkes Kemenkes Medan. Medan.
- Song, jian., Kwon, Oran., Chen, Shenglin., Daruwala, Rushad., Eck, Peter., Park, J. B., Levine, Mark. 2002. Flavonoid inhibition of sodium-dependent vitamin C transporter 1 (SVCT1) and glucose transporter isoform 2 (GLUT2), intestinal transporters for vitamin C and Glucose. USA: *Journal Biological Chemistry* Vol. 277. No. 18. Hal: 15252-15260.
- Suaciana, Fitri., Daryani., Marwanti., Arifianto, Danang. 2019. Penatalaksanaan 5 Pilar Pengendalian DM Tipe 2. *Jurnal Ilmiah STIKES Kendal* Vol. 9. Hal 311-318.

- Szkudelski, T., 2012. Streptozotocin–nicotinamide-induced diabetes in the rat. Characteristics of the experimental model. *Experimental Biology and Medicine*, 237(5), 481–490. <https://doi.org/10.1258/ebm.2012.011372>
- Utami, D. R . 2018. Uji Efektivitas Ekstrak Daun Sirih Merah (*Piper crocatum*) terhadap Penurunan Kadar Gula Darah pada Tikus Putih Jantan Galur Wistar (*Rattus norvegicus*). *Skripsi*. Fakultas Farmasi. STIK Siti Khadijah Palembang. Palembang.
- Wang, Z., Yang, Y., Xiang, X., Zhu, Y., Men, J., & He, M. (2010). [Estimation of the normal range of blood glucose in rats]. *Wei Sheng Yan Jiu = Journal of Hygiene Research*, 39(2), 133–137, 142.
- Wardani, E., Sunaryo, H., Sopiani, M. Z., & Fatahillah, M. (2015). Aktivitas Antihipertriglisierida Dan Antihiperlikemik Ekstrak Daun Kelor (*Moringa Oleifera* Lam.) Pada Tikus Hipertriglisierida Diabetes. *Media Farmasi: Jurnal Ilmu Farmasi*, 12(2), 199-212.
- World Health Organization. 2016. Global report on diabetes. France. World Health Organization.