

## Potensi Ekstrak Etanol 70% Daun Sukun (*Artocarpus altilis*) Terhadap Penurunan Kadar Glukosa Darah Pada Tikus Hiperglikemia Dan Hiperlipidemia

Vera Ladeska , Lusi Putri Dwita, Shela Febrina  
Fakultas Farmasi dan Sains Universitas Muhammadiyah Prof. Dr. Hamka

### ABSTRAK

Menurut *The Centers for Disease Control and Prevention* tahun 2014 sekitar 70-97% individu diabetes mengalami dislipidemia. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui aktivitas ekstrak etanol 70% daun sukun (*Artocarpus altilis*) dalam menurunkan glukosa darah pada kondisi hiperglikemia dan hiperlipidemia. Hewan uji tikus jantan dibagi 6 kelompok perlakuan, masing-masing terdiri dari 4 ekor tikus. Kelompok kontrol normal, kelompok kontrol positif (metformin HCL), dan kelompok kontrol negatif, kelompok uji diberi ekstrak etanol 70% daun sukun dosis 200 mg/kg BB, 400 mg/kg BB, 600 mg/kg BB secara peroral. Hewan uji diberi pakan hiperlipidemia selama 28 hari, dan hari ke-25 diinduksi aloksan, kemudian diberi zat uji selama 14 hari. Pengambilan darah dilakukan pada hari ke-29 dan 44. Hasil uji ANOVA satu arah menunjukkan dosis I, II, dan III berbeda bermakna terhadap kontrol negatif ( $p < 0,05$ ). Persentase penurunan kadar glukosa darah menunjukkan kelompok III memberikan efek sebanding dengan kontrol positif dengan penurunan sebesar 48,01%. Dapat disimpulkan daun sukun ekstrak etanol 70% dosis 600 mg/kg BB memiliki aktivitas menurunkan kadar glukosa darah pada kondisi hiperglikemia dan hiperlipidemia yang sebanding dengan kontrol positif.

**Kata Kunci:** Daun sukun, Antihiperglikemia, Antihiperlipidemia.

### LATAR BELAKANG

Hiperglikemia adalah suatu kondisi dimana kadar glukosa dalam plasma darah melebihi batas normal. Diabetes mellitus merupakan suatu sindrom kelainan metabolisme karbohidrat, lemak, dan protein yang ditandai hiperglikemia disebabkan oleh kekurangan sekresi insulin atau penurunan sensitivitas reseptor terhadap insulin atau keduanya (Guyton, 2006).

*International Diabetes Federation* (IDF) pada tahun 2005 memperkirakan jumlah penderita DM usia 20-79 pada tahun 2010 sebesar 285 juta jiwa (6,6%) dan akan meningkat menjadi 438 juta jiwa (7,8%) pada tahun 2030. Berdasarkan data dari Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS) tahun 2013 terjadi peningkatan prevalensi pada penderita diabetes mellitus yaitu dari 1,1% pada tahun 2007 menjadi 1,5 % pada tahun 2013 dan prevalensi dari penderita DM cenderung meningkat pada perempuan dibandingkan laki-laki.

Sebagian besar penderita DM disertai gangguan terhadap lemak dan kolesterol. Hal ini menyebabkan pasien DM tipe 2 mempunyai beberapa abnormalitas lipid, meliputi peningkatan trigliserida plasma (karena peningkatan VLDL dan lipoprotein remnant), peningkatan kadar LDL dan penurunan kadar HDL kolesterol (Rader dkk, 2006). *The Centers for Disease Control and Prevention* Tahun 2014 melaporkan 70-97% individu dengan diabetes mengalami dislipidemia.

Meningkatnya penderita diabetes mellitus dari tahun ke tahun yang disertai hiperglikemia dan hiperlipidemia memerlukan suatu langkah untuk mengatasinya. Pengobatan obat-obat sintetis untuk menurunkan kadar glukosa darah pada kondisi hiperglikemia dan hiperlipidemia memiliki efek samping antara lain, gangguan hepar dan ginjal. Penggunaan bahan alami menjadi pilihan untuk mengatasi masalah efek samping yang ditimbulkan dari obat-obatan sintetis dalam pemakaian jangka panjang. Salah satu tanaman berkhasiat obat yang dapat digunakan sebagai obat diabetes yang disertai hiperglikemia dan hiperlipidemia adalah daun sukun (*Artocarpus altilis*).

Daun sukun mengandung zat berkhasiat seperti quercetin, quercetin adalah kelompok senyawa dari flavonoid (Shabella, 2012). Daun Sukun merupakan tanaman yang belum banyak dimanfaatkan oleh masyarakat dalam pengobatan tradisional. Penggunaannya dalam potensi penurunan glukosa darah yang disertai hiperglikemia dan hiperlipidemia dapat menjadi alternatif pilihan obat tradisional.

Berdasarkan penelitian ekstrak etanol 96% daun sukun dengan dosis 400 mg/kg BB pada mencit dapat menurunkan kadar glukosa darah sebesar 77,07% (Lestiani, 2015). Kemudian pada penelitian lainnya ekstrak metanol daun sukun dosis 200mg/kg BB mampu menurunkan kadar trigliserida pada tikus jantan sebesar 30,91%, pada kolesterol total menurunkan sebesar 31.83%, dan pada kadar LDL dapat menurunkan sebesar 31,64% (Oluwatosin et al, 2014). Maka dalam penelitian ini akan dilanjutkan penelitian daun sukun terhadap penurunan glukosa darah pada tikus kondisi hiperglikemia dan hiperlipidemia.

#### **ALAT DAN BAHAN**

Alat yang digunakan yaitu, timbangan hewan, neraca analitik, toples kaca, cawan, batang pengaduk, *vortex*, *vacum rotary evaporator*, oven, timbangan analitik, sonde oral, mikro tube, sentrifugator, pipet tetes, mikropipet, dan fotometer klinikal microlab 300.

Bahan yang akan digunakan dalam penelitian ini yaitu Daun Sukun(*Artocarpus altilis*) diperoleh dari Balai Penelitian Tanaman Rempah dan Obat (Balitro) dan di determinasi di Herbarium Bogoriense, Bidang Botani Pusat Penelitian Biologi LIPI Cibinong, etanol 70%, Na-CMC, kit glukosa, NaCl 0,9% fisiologis, pereaksi dragendorf, pereaksi Mayer, HCl, FeCl<sub>3</sub>, logam Mg, akuades, metformin HCL, aloksan monohidrat, makanan untuk meningkatkan konsentrasi hiperlipidemia pada tikus terdiri atas kuning telur puyuh 1,5%, lemak kambing 10%, minyak kelapa 1% dan pakan standar ad 100% (Hardiningsih Dkk, 2006).

#### **METODE**

Sebelum diberi perlakuan percobaan, hewan uji diaklimatisasi terlebih dahulu selama 7 hari dengan tujuan hewan uji bisa beradaptasi dengan lingkungan yang baru. Masing-masing tikus yang akan digunakan dalam penelitian ditimbang. Dalam menentukan pemberian ekstrak daun sukun pada percobaan ini tikus dibagi 6 kelompok, setiap kelompok terdiri dari 4 ekor tikus.

Semua kelompok tikus diberi pakan dengan pakan hiperlipidemia selama 43 hari, kecuali kelompok normal. Penginduksian aloksan dilakukan pada hari ke-25. Hanya sekali induksi aloksan. Setelah diinduksi aloksan semua tikus dipelihara selama 4 hari agar terjadi hiperglikemik dan hiperlipidemia, tetapi tetap diberi pakan hiperlipidemia. Setelah diinduksi aloksan dan diberi pakan hiperlipidemia, pada hari ke-29 dilakukan pengukuran kadar glukosa darah. Sebelum percobaan dimulai semua hewan percobaan dipuasakan selama 12 jam, lalu diambil darah pada bagian ekor tikus. Setelah itu kelompok dosis I, II, III diberi larutan bahan uji (ekstrak daun sukun) dan kelompok positif diberi larutan pembanding (metformin HCL), perlakuan tersebut dilakukan selama 14 hari yaitu pada hari ke -29 sampai 43. Pada hari ke-44 setelah pemberian bahan uji, dilakukan pengambilan darah akhir pada bagian tikus terhadap semua tikus, kemudian ditentukan kadar glukosa darah. Setiap kali pengambilan darah tikus, sebelumnya dipuasakan selama 12 jam. Data yang digunakan untuk analisis statistik adalah data persentase penurunan dari kadar awal dan akhir glukosa darah, kadar awal adalah kadar setelah induksi aloksan sedangkan kadar akhir adalah kadar setelah perlakuan. Pada analisis data ini dilakukan terlebih dahulu uji homogenitas dan normalitas. Selanjutnya dilakukan uji ANOVA satu arah dengan taraf signifikansi 95%. Untuk mengetahui lebih lanjut adanya perbedaan antar kelompok dilakukan uji Tukey.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

Determinasi merupakan tahap awal dalam penelitian untuk mendapatkan identitas yang benar dari tanaman yang akan diteliti, sehingga dapat memberikan kepastian tentang kebenaran tanaman tersebut. Hal ini dimaksudkan agar tidak terjadi kesalahan terhadap tanaman yang akan digunakan. Berdasarkan hasil determinasi tanaman dapat diperoleh kepastian bahwa tanaman yang akan digunakan dalam penelitian adalah benar-benar daun sukun (*Artocarpus altilis*).

Simplisia yang digunakan dalam penelitian ini adalah daun sukun. Daun sukun merupakan tanaman yang termasuk pada suku *moraceae*. Tanaman ini merupakan tanaman obat yang secara berkhasiat sebagai antihiperlipidemia dan antihiperlipidemia. Pada penelitian ini, pertama-tama daun sukun segar dibersihkan terlebih dahulu dengan cara dicuci dengan air mengalir, pencucian dilakukan dengan tujuan untuk menghilangkan kotoran yang berada pada daun sukun tersebut. Kemudian dilakukan pengeringan dengan cara diangin-anginkan, pengeringan dilakukan untuk menurunkan kadar air. Setelah dikeringkan daun sukun diserbuk, serbuk yang dihasilkan diayak dengan pengayak no. 20 mesh agar menghasilkan serbuk kasar yang akan digunakan pada proses ekstrak dengan cara maserasi.

Daun sukun diekstraksi dengan cara maserasi, maserasi merupakan cara yang paling mudah dan sederhana untuk simplisia yang tidak tahan pemanasan atau yang belum diketahui tahan pemanasan atau tidak. Maserasi dilakukan dengan cara merendam serbuk simplisia ke dalam larutan penyari etanol 70%, pelarut etanol 70% digunakan karena merupakan cairan umum yang digunakan untuk menarik zat aktif tanaman, tidak beracun, dan bersifat netral. Maserasi dilakukan dengan 2 kali pengulangan karena diharapkan senyawa aktif tersari sempurna. Setelah terbentuk maserat kemudian dilakukan proses penguapan dengan *vakum rotary evaporator* pada suhu 50<sup>0</sup> C sampai diperoleh ekstrak kental yang dapat dituang.

Dalam penelitian ini menggunakan hewan percobaan tikus putih jantan, tikus jenis kelamin jantan dipilih karena tidak dipengaruhi oleh adanya siklus reproduksi. Tikus yang digunakan sebanyak 24 ekor yang dibagi dalam 6 kelompok. Sebelum perlakuan, tikus diaklimatisasi terlebih dahulu selama 1 minggu agar hewan percobaan dapat beradaptasi dengan lingkungan yang baru dan untuk mencukupkan bobot hewan percobaan dengan diberi minum dan pakan standar secukupnya.

Pada penelitian ini digunakan 6 kelompok hewan uji yaitu kelompok normal, kontrol negatif, kontrol positif, uji dosis I, uji dosis II, dan uji dosis III. Kelompok normal diperlukan untuk mengetahui kadar normal glukosa darah. Kontrol negatif diperlukan untuk mengetahui peningkatan kadar glukosa darah. Kontrol positif yang digunakan dalam penelitian ini yaitu metformin HCL diperlukan untuk mengetahui pengaruh obat antidiabetik oral. Berdasarkan mekanisme, metformin HCL dapat menurunkan produksi glukosa hati, menurunkan absorpsi glukosa usus, dan memperbaiki beta pankreas dengan peningkatan ambilan dan penggunaan glukosa perifer (John, 2007).

Setelah dikelompokkan, maka dilakukan perlakuan terhadap tikus jantan yaitu dengan diberi pakan hiperlipidemia dan diinduksi aloksan monohidrat. Pemberian pakan hiperlipidemia dilakukan selama 43 hari. Menurut Giri (2008) hiperlipidemia dapat dibuat pada beberapa hewan dengan menambahkan lemak dan kolesterol dalam makanan (induksi eksogen). Diet tinggi lemak dan kelebihan triasilgliserol menyebabkan jaringan adipose patogenik (Adiposopathy) menstimulasi peningkatan TNF- $\alpha$ . Adanya peningkatan TNF- $\alpha$  menyebabkan meningkatnya oksidasi asam lemak pada hepar sehingga terjadi hipertrigliseridemia, peningkatan sintesis kolesterol sehingga terjadi hiperkolesterolemia dan terjadinya resistensi insulin (Barzilia dan Rudin, 2005)

Pada hari ke-25 tikus diinduksi aloksan monohidrat untuk meningkatkan kadar glukosa darah. Mekanisme kerja aloksan monohidrat dapat merusak pankreas tikus dengan merusak sel  $\beta$  dari pulau langerhans pankreas yang mensekresi

hormon insulin. Pembentukan radikal bebas pada aloksan dan produk reduksinya (asam dialurat) membentuk siklus redoks dengan radikal superoksida. Radikal ini mengalami dismutasi menjadi hidrogen peroksida, kemudian hidrogen peroksida berikatan dengan reaksi fenton membentuk radikal hidroksil yang sangat reaktif yang dapat menyebabkan meningkatnya kadar kalsium di sitosol sehingga terjadi kerusakan sel  $\beta$  pankreas yang menyebabkan pankreas tidak bisa memproduksi insulin sehingga terjadi kerusakan insulin yang mengakibatkan glukosa tidak bisa masuk ke dalam sel tubuh sehingga glukosa menumpuk di dalam darah (Yuriska, 2009). Tikus diinduksi secara intraperitoneal dengan dosis 150 mg/kg BB.

Pada hari ke-29 dilakukan pengukuran pada semua kelompok terhadap kadar glukosa darah, trigliserida, kolesterol total dan LDL. Pada penelitian ini didapatkan data setelah pemberian diet tinggi lemak selama 28 hari dan pemberian induksi aloksan monohidrat setelah 4 hari kepada semua kelompok kecuali kelompok normal, yaitu kadar glukosa darah  $284,45 \pm 50,46$  mg/dl, (normal < 200 mg/dl), trigliserida  $308,45 \pm 51,59$  mg/dl (normal < 150 mg/dl), kolesterol total  $334,5 \pm 70,25$  mg/dl (normal < 200 mg/dl), dan LDL  $229,25 \pm 29,15$  mg/dl (normal < 100 mg/dl) (WHO 2006). Hasil uji homogenitas ( $p < 0,05$ ) menunjukkan data tersebar homogen. Hal ini diharapkan dengan hasil induksi yang merata pada masing-masing hewan uji akan mendapatkan kondisi yang sama.

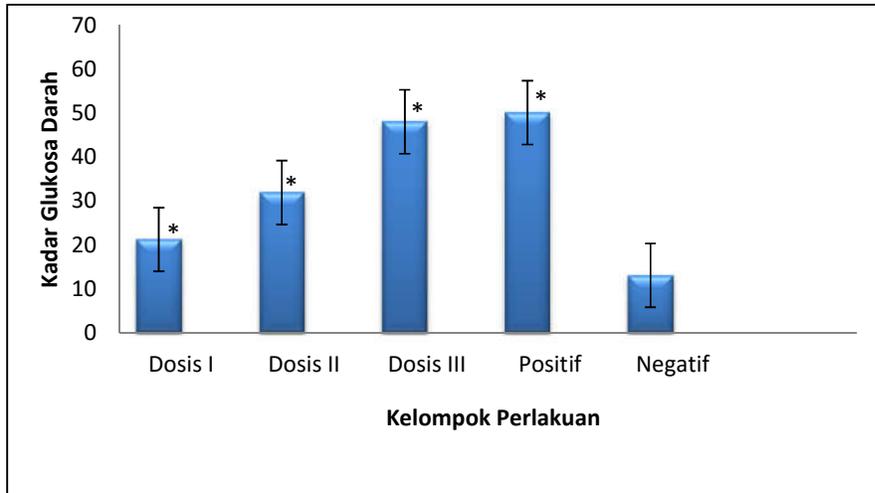
Setelah tikus mengalami hiperglikemia dan hiperlipidemia, tikus diberikan ekstrak etanol 70% daun sukun pada kelompok uji dosis dan metformin HCL pada kelompok kontrol positif. Dosis ekstrak etanol 70% dibagi dalam tiga varian yang berbedayaitu 200 mg/kg BB, 400 mg/kg BB, dan 600mg/kg BB. Pemberian ekstrak dan metformin HCL diberikan secara oral yang dilakukan selama 14 hari. Kemudian pengukuran kadar gula darah dilakukan pada hari ke-44.

Data akhir pemeriksaan kadar glukosa darah pada hari ke-44 di uji secara statistik. Hasil uji homogenitas diperoleh nilai sig.  $0.71 > \alpha$  (0.05) sehingga data dinyatakan homogen. Kemudian dilanjutkan dengan analisa ANOVA satu arah, darihasil **Tabel** ANOVA terhadap data kadar akhir glukosa darah diperoleh nilai sig.  $0.000 < 0.05$ , hasil tersebut menunjukkan adanya perbedaan yang bermakna pada setiap kelompok perlakuan, sehingga dilanjutkan dengan uji tukey untuk melihat perbedaan yang bermakna antar kelompok. Hasil uji statistic persentase penurunan glukosa darah pada hari ke-44.

**Tabel 1.** Persentase penurunan kadar glukosa darah hari ke-44

Kelompok	(%) Persentase Penurunan
Dosis I	$21,23 \pm 1.02$ *
Dosis II	$31,87 \pm 1.12$ *
Dosis III	$48,01 \pm 1.21$
Kontrol Positif	$50,1 \pm 1.27$
KontrolNegatif	$13,03 \pm 4.37$ *

Keterangan ; (\*) Adanyaperbedaanbermakanterhadap control positif ( $p < 0,05$ )



**Gambar 1.** Grafik rerata persentase penurunan glukosa darah

Keterangan : (\*) Adanya perbedaan bermakna terhadap kelompok negatif ( $p < 0,05$ )

Data kadar glukosa darah pada **Gambar 1** menunjukkan bahwa dosis I, II, dan III memiliki perbedaan yang bermakna ( $p < 0,05$ ) terhadap kontrol negatif. Hal ini menunjukkan bahwa daun sukun memiliki aktivitas dalam menurunkan kadar glukosa darah walaupun penurunan tersebut belum mencapai kadar normal. Pada **Tabel 1** persentase kelompok dosis III yaitu 48,01% mampu menurunkan glukosa darah sebanding dengan kelompok kontrol positif yaitu 50,1% dan berbeda bermakna dengan kelompok dosis I yaitu 21,2% dan kelompok dosis II yaitu 31,9%. Dapat dilihat bahwa peningkatan dosis ekstrak daun sukun menghasilkan peningkatan aktivitas penurunan glukosa darah.

Kemampuan dalam penurunan glukosa darah berkaitan dengan aktivitas biologis senyawa dalam tanaman daun sukun. Senyawa yang terkandung yaitu flavonoid, tanin, steroid, terpenoid dan alkaloid. Kandungan flavonoid dapat menurunkan kadar glukosa darah dengan kemampuan sebagai zat antioksidan (Panjuantiningrum 2009). Menurut Sandhar (2011) kandungan quercetin yang terdapat dalam flavonoid memiliki kemampuan dalam memperbaiki morfologi pankreas, proses regenerasi sel beta pankreas dan meningkatkan pengeluaran insulin. Insulin ini kemudian akan bekerja meningkatkan transport glukosa dari darah ke dalam sel dengan cara meningkatkan permeabilitas dari membran sel terhadap glukosa. Setelah masuk ke dalam sel, glukosa kemudian akan digunakan untuk menghasilkan energi. Pada hati dan otot juga akan mengubah glukosa menjadi glikogen yang kemudian akan disimpan. Dengan adanya proses tersebut akan menyebabkan kadar glukosa darah dalam tubuh dapat menurun secara perlahan. Mekanisme kerja lain yang berpotensi dalam daun sukun terhadap penurunan glukosa darah yaitu sebagai inhibitor  $\alpha$  glukosidase yang dapat menghambat penyerapan glukosa di usus halus (Gustina, 2012).

Dari hasil penelitian, menunjukkan bahwa pemberian ekstrak daun sukun terhadap penurunan kadar glukosa darah dalam kondisi hiperglikemia dan hiperlipidemia membutuhkan dosis lebih tinggi jika dibandingkan terhadap penurunan glukosa darah hanya dengan kondisi hiperglikemia. Menurut Lestiani (2015) ekstrak daun sukun dengan dosis 400 mg/kg BB pada mencit memiliki penurunan glukosa darah sebesar 77,07%, sedangkan pada penelitian ini dosis yang paling efektif terhadap penurunan glukosa darah pada tikus yaitu 600 mg/kg BB dengan persentase penurunan glukosa darah sebesar 48,01%. Hal tersebut terjadi karena kondisi hiperlipidemia juga dapat berkontribusi terhadap peningkatan kadar glukosa darah.

Menurut Bintari (2012) asupan lemak yang berlebihan menyebabkan penurunan sensitivitas insulin. Hiperglikemia dan hiperlipidemia yang terjadi dalam waktu lama dapat menambah pemicu disfungsi sel beta pankreas yang dicerminkan melalui resistensi insulin, gangguan sekresi insulin, penurunan ekspresi gen yang terlibat dalam produksi insulin, dan penurunan massa sel beta pankreas yang disebabkan induksi apoptosis. Pada resisten insulin akan terjadi peningkatan pemecahan asam lemak bebas (lipolisis) di jaringan adiposa. Pemaparan asam lemak bebas yang terjadi dalam waktu lama akan menyebabkan sejumlah gangguan pada beberapa organ, antara lain penurunan ambilan glukosa oleh jaringan otot, peningkatan glukogenesis di hati, peningkatan apoptosis dan hambatan terhadap sekresi insulin pada sel beta pankreas (Chang-Chen, 2008). Hal ini menyebabkan penurunan glukosa darah pada kondisi hiperglikemia dan hiperlipidemia membutuhkan dosis terapi yang lebih tinggi. Meskipun demikian ekstrak etanol 70% daun sukun mampu menurunkan kadar glukosa darah pada kondisi hiperglikemia dan hiperlipidemia sebanding dengan metformin HCL pada dosis 600 mg/kg BB.

## KESIMPULAN

Pemberian ekstrak etanol 70% daun sukun (*Artocarpus altilis*) selama 14 hari, dapat menurunkan kadar glukosa darah pada tikus putih jantan pada kondisi hiperglikemia dan hiperlipidemia. Hasil yang diperoleh menunjukkan adanya perbedaan yang bermakna dengan kontrol negatif antara dosis 200 mg/kg BB (21,2%), dosis 400 mg/kg BB (31,9%) dan dosis 600 mg/kg BB (48,1%). Pada uji dosis 600 mg/kg BB mempunyai aktivitas penurunan kadar glukosa darah yang paling baik dan sebanding dengan kontrol positif.

## DAFTAR PUSTAKA

- Adaramoye, Oluwatosin Adekunle and Olubukola Oyebimpe Akanni. 2014. *Effects of Methanol Extract of Breadfruit (Artocarpus altilis) on Atherogenic Indices and Redox Status of Cellular System of Hypercholesterolemic Male Rats*. Kota; Hindawi Publishing Corporation.
- Barzilia, N., Rudin E., 2005. Inflammatory Peptides Derived From Adipose Tissue. *Imunity and Ageing*, 21. Available from <http://www.immunityageing.com/content/2/1/1>. Accessed 19-4-2014.
- Chang-Chen KJ, Mullur R, Bernal –Mizrachi E. Beta –cell failure as a complication of diabetes. *Rev Endocr Metab Disord*;2008. 9: 329-43.
- Guyton, A. C. And Hall, J. E. 2006. *Textbook of Medical Physiology*, 11<sup>th</sup> edition. Elsevier. Philadelphia
- Giri, Liga Nenggala. (2008). Potensi Antioksidan Daun Salam : Kajian In Vivo Pada Tikus Hiperkolesterolemia dan Hiperglikemia. *Skripsi*. Program Studi Biokimia. Fakultas Matematika Dan Ilmu Pengetahuan Alam, Institut Pertanian Bogor
- Gustina, N.M.R. (2012). Aktivitas Ekstrak, Fraksi Pelarut dan Senyawa Flavonoid Daun Sukun (*Artocarpus altilis*) Terhadap Enzim  $\alpha$ -Glukosidasi sebagai Antidiabetes. (*Skripsi*) . Bogor. Institut Pertanian Bogor.
- Hardiningsih R, Nurhidayat N. 2006. *Pengaruh Pemberian Pakan Hiperkoles-terolemi terhadap Bobot Badan Tikus Putih Wistar yang Diberi Bakteri Asam Laktat*. Biodiversitas Volume 7, Halaman: 127-130
- Lestiani A, dkk. 2015. Uji Aktivitas Antihiperglikemia Ekstrak Etanol Daun Sukun *Artocarpus altilis* (Parkinson Fosberg) pada Mencit Swiss Webster Jantan dengan Metode Uji Toleransi Glukosa. Dalam: *Jurnal Farmasi Indonesia* Universitas Islam Bandung
- PERKENI. *Konsensus Pengelolaan Dislipidemia di Indonesia*. Jakarta: Pusat Penerbitan Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran UI
- Panjuantiningrum F. 2009. Pengaruh Pemberian Buah Naga Merah (*Hylocereus polyrhizus*) Terhadap Glukosa Darah Tikus Putih Yang Diinduksi loksan. Dalam; *Skripsi*. Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret. Surakarta. Hlm. 48
- Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS). 2013. Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Kementerian Kesehatan RI. Jakarta. Hlm. V.
- Sandhar, Harleen K., Dkk 2011. A Review of Phytochemistry and Pharmacology of Flavonoids *Internationale Pharmaceuticasciencia*, (online), 1 (1): 25
- SH, Bintari, Dkk 2012. Penurunan Glukosa Darah Akibat Pemberian Ekstrak Virgin Olive Oil (Studi Pada Tikus Galur *Spraguey Dawley* yang diinduksi Pakan Tinggi Lemak. Dalam *Jurnal MIPA*. FMIPA UNNES, Indonesia
- World Health Organization. 2006. Definition and Diagnosis Of Diabetes and Intermediate Hiperglycemia. Dalam: *Report of WHO/ IDF Consultation*.
- Yuriska A. 2009. Efek Alokasan Terhadap Kadar Glukosa Darah Tikus Wistar. Dalam: *Karya Tulis Ilmiah*. Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro. Semarang. Hlm 14.