

**EFEKTIVITAS EKSTRAK BIJI DUKU (*Lansium domesticum*  
Corr) TERHADAP PENURUNAN KADAR HbA1c PADA  
TIKUS MODEL DIABETES**

**Skripsi**

Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat guna memperoleh gelar  
Sarjana Kedokteran (S.Ked.)



Diusulkan oleh:

**Wahyu Irawan. NST**

**04011181621055**

**UNIVERSITAS SRIWIJAYA**

**PALEMBANG**

**2019**

**HALAMAN PENGESAHAN**  
**EFEKTIVITAS EKSTRAK BIJI DUKU (*Lansium domesticum*     Corr)**  
**TERHADAP PENURUNAN KADAR HBA1C PADA TIKUS     MODEL**  
**DIABETES**

Oleh:  
**Wahyu Irawan. NST**  
**04011181621055**

**SKRIPSI**  
Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat guna memperoleh gelar Sarjana  
Kedokteran

Palembang, 8 Januari 2020  
**Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya**

**Pembimbing I**  
**Prof. Dr. dr. H. MT. Kamaluddin, Sp.FK, M.Sc** .....  
**NIP. 195209301982011001**  
**Pembimbing II**



**dr. Theodorus, M.MedSc**  
**NIP. 196009151989031005**  
**Penguji I**



**Dr. dr. Mgs. H. M. Irsan Saleh, MBIomed** .....  
**NIP. 196609291996011001**  
**Penguji II**



**Fatmawati, S.Si, M.Si**  
**NIP. 197009091995122002**



**Mengetahui,**

**Ketua Program Studi**  
**Pendidikan Dokter**

**Wakil Dekan I**



**dr. Susilawati, M. Kes**  
**NIP. 1978 0227 2010122001**

**Dr. dr. Radiyati Umi Partan, Sp.PD-KR, M.Kes**  
**NIP. 197207172008012007**

## LEMBAR PERNYATAAN

Saya yang bertanda-tangan di bawah ini dengan ini menyatakan bahwa:

1. Karya tulis saya, skripsi ini adalah asli dan belum pernah diajukan untuk mendapatkan gelar akademik (sarjana, ~~magister dan/atau doktor~~), baik di Universitas Sriwijaya maupun di perguruan tinggi lainnya.
2. Karya tulis ini murni gagasan, rumusan dan penelitian saya sendiri, tanpa bantuan pihak lain, kecuali arahan verbal Tim Pembimbing.
3. Dalam karya tulis ini tidak terdapat karya atau pendapat yang telah ditulis atau dipublikasikan orang lain, kecuali secara tertulis dengan dicantumkan sebagai acuan dalam naskah dengan disebutkan nama pengarang dan dicantumkan dalam daftar pustaka.

Pernyataan ini saya buat dengan sesungguhnya dan apabila dikemudian hari terdapat penyimpangan dan ketidakbenaran dalam pernyataan ini, maka saya bersedia menerima sanksi akademik atau sanksi lainnya sesuai dengan norma yang berlaku di perguruan tinggi ini.

Palembang, 8 Januari 2020

Yang membuat pernyataan



(Wahyu Irawan. NST)

Mengetahui,

Pembimbing I



Prof. Dr. dr. H. M.T. Kamaluddin, M.Sc, Sp.FK  
NIP. 198406072015104201

Pembimbing II



dr. Theodorus, M.MedSc  
NIP. 195408081982111001

## ABSTRAK

### EFEKTIVITAS EKSTRAK BIJI DUKU (*Lansium domesticum* Corr) TERHADAP PENURUNAN KADAR HbA1C PADA TIKUS MODEL DIABETES

(Wahyu Irawan. NST, Januari 2020, 81 halaman)  
Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya

**Latar Belakang:** Diabetes Melitus (DM) merupakan suatu penyakit metabolik multisistem akibat kelainan sekresi insulin, kerja dan fungsi insulin, atau keduanya. Kelainan pada sekresi atau kerja insulin tersebut menyebabkan abnormalitas dalam metabolisme karbohidrat, lemak dan protein. Uji fitokimia biji duku menunjukkan semua fraksi ekstrak mengandung flavonoid dan terpenoid, sedangkan fraksi aseton dan residu mengandung alkaloid dan saponin. Kebanyakan tumbuhan yang mengandung senyawa bioaktif seperti flavonoid, saponoid, saponin dan triterpenoid mempunyai aktivitas antioksidan dan mekanisme lain sebagai zat yang berpotensi menimbulkan efek hipoglikemik.

**Metode:** Penelitian ini adalah eksperimental dengan rancangan *pre-and post-test* dengan kontrol group yang dilakukan di Animal House Fakultas Kedokteran, Universitas Sriwijaya pada bulan September sampai Desember 2019. Dua puluh empat ekor tikus putih dengan berat antara 150-200g. Secara acak dibagi menjadi 4 kelompok. Tikus diaklimatisasi selama 7 hari, setelah aklimatisasi tikus diinduksi dengan aloksan 160mg/kg secara intraperitoneal. Kelompok pertama, kedua, ketiga diberi ekstrak biji duku 50, 100, dan 150mg/kgbb ekstrak biji duku, dan kelompok keempat diberi glimepiride 0,018ng/kg/hari. Semua perlakuan diberikan secara oral selama satu minggu. Data yang diperoleh dianalisis dengan uji normalitas, uji t berpasangan, ANOVA, dan *Post Hoc test* menggunakan STATA.

**Hasil:** Perlakuan ekstrak biji duku 50 dan 100mg/kgbb pada tikus menunjukkan perbedaan yang signifikan ( $p=0,05$ ) pada hari ke 7. Kadar HbA1C darah menurun sebesar 14,87% pada ekstrak biji duku 50mg/kgbb, sedangkan pada ekstrak biji duku 100mg/kgbb kadar HbA1C menurun sebesar 9,45% .

**Kesimpulan:** Pemberian ekstrak biji duku (*Lansium domesticum*) pada tikus model diabetes dapat menurunkan kadar HbA1C darah.

**Kata kunci:** Biji Duku (*L.Domesticum*), aloksan, HbA1C, Diabetes Mellitus

Mengetahui,

Pembimbing I



Prof. Dr. dr. H. M.T. Kamaluddin, M.Sc, Sp.FK  
NIP. 198406072015104201

Pembimbing II



dr. Theodorus, M.MedSc  
NIP. 195408081982111001



## ABSTRACT

### Efficacy of Duku Seed Extract on Reducing Levels of HbA1c in Diabetic Model Rat

(Wahyu Irawan.NST, Januari 2020, 81 pages)  
Faculty of Medicine, Sriwijaya University

**Background:** Diabetes mellitus (DM) is a multisystem metabolic disease due to abnormal insulin secretion, work and insulin function, or both. Abnormalities in the secretion or work of insulin cause abnormalities in the metabolism of carbohydrates, fats and proteins. Phytochemical test of duku seeds showed that all extract fractions contained flavonoids and terpenoids, whereas acetone and residual fractions contained alkaloids and saponins. Most plants that contain bioactive compounds such as flavonoids, saponoid, saponins and triterpenoids have antioxidant activity and other mechanisms as substances that have the potential to cause hypoglycemic effects. The goal of this research was to determine the effecacy of duku seed extract (*Lansium domesticum Corr*) on decreasing HbA1c levels.

**Method:** In vivo, pre-and post-test design has been conduction at Animal House Faculty of Medicine, Sriwijaya University from November to Desember 2019. Twenty-four white rat weighing between 150-200g, divided into 4 groups. Rat were acclimated for 7 days, after acclimation rats were induced with alloxan 160 mg / kg intraperitoneally. The first, second, third group were given duku seed extract 50, 100, and 150 mg / kg of duku seed extract, and the fourth group was given glimepiride 0.018ng / kg / day. All treatments were given orally for one week. The data obtained were analyzed by normality test, paired t test, ANOVA, and Post Hoc test by using STATA.

**Results:** The rat were homogen on weight and HbA1C. Treatment of 50 and 100 mg / kg duku seed extract in rats showed a significant difference ( $p = 0.05$ ) on day 7. Blood HbA1C levels decreased by 14.87% in duku extract 50mg / kgbb, while in seed extract 100 mg / kg body weight HbA1C levels reduced by 9.45%.

**Conclusion:** The administration of duku seed extract (*Lansium domesticum*) in diabetic rats can reduce blood HbA1C levels.

**Keywords:** Duku seeds (*L.Domesticum*), alloxan, HbA1C, Diabetes Mellitus, in vivo study

Mengetahui,

Pembimbing I



Prof. Dr. dr. H. M.T. Kamaluddin, M.Sc, Sp.FK  
NIP. 198406072015104201

Pembimbing II



dr. Theodorus, M.MedSc  
NIP. 195408081982111001

## KATA PENGANTAR

Syukur Alhamdulillah, segala puji hanya bagi Allah SWT yang telah mencurahkan seluruh karunia dan rahmatNya. Sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini yang berjudul Efektivitas Ekstrak Biji Duku (*Lansium Domesticum Corr*) Terhadap Penurunan Kadar HbA1c pada Tikus Model Diabetes. Skripsi ini merupakan salah satu persyaratan untuk memperoleh gelar Sarjana Kedokteran (S.Ked) pada Pendidikan dalam Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya. Dalam penyusunan skripsi ini penulis tidak terlepas dari bantuan berbagai pihak serta pengarahan dan bimbingan dari berbagai pihak. Dengan rasa hormat dan terimakasih, penulis mengucapkan kepada para Dosen Pembimbing, Prof. Dr. dr. M.T.Kamaluddin, M.Sc, SpFK, dan dr. Theodorus, M.Med.Sc yang telah banyak meluangkan waktu, pikiran, serta tenaga dengan penuh keikhlasan dalam memberikan bimbingan, arahan, dan dorongan kepada penulis hingga penulisan skripsi ini dapat diselesaikan. Semoga Allah membalas kebaikan dan pengabdianya. Penulis juga berterima kasih kepada:

1. Dr. dr. H. M. Mgs Irsan Saleh, M. Biomed selaku penguji 1 yang sudah banyak memberikan kritik dan saran yang sangat membantu penulis dalam menyelesaikan skripsi ini.
2. Ibu Fatmawati, M.Si, S.Si selaku penguji 2 yang sudah banyak memberikan masukan dan arahan sehingga dapat membuat skripsi ini menjadi lebih baik.
3. Iche Andriyani Liberty, S.KM, M.Kes yang sudah banyak memberikan saran serta membantu dalam analisis data pada penelitian ini.
4. Pimpinan Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya.
5. PT. Dexa Medica yang telah memberikan bantuan bahan penelitian
6. Kedua orang tua serta keluarga yang telah mendo'akan dan memberikan dukungan.
7. Teman teman seperjuangan tim eksperimen dan bimbingan bidang farmakologi, Kakak tingkat yang sudah banyak memberikan bantuan dan arahan.

Semoga Allah membalas kebaikan dan rahmatNya kepada semua yang bersangkutan. Aamiin allahumma aamiin.

Penulis menyadari masih banyak kekurangan pada skripsi ini, karena itu penulis membutuhkan masukan dan saran yang dapat membangun. Semoga skripsi ini dapat bermanfaat bagi penulis dan pihak yang membutuhkan.

Palembang, 6 Januari 2016



Wahyu Irawan. NST

## DAFTAR ISI

	<b>Hal</b>
Halaman Judul.....	i
Halaman Pengesahan .....	ii
Halaman Pernyataan.....	iii
Abstrak.....	iv
Abstract.....	v
Kata Pengantar.....	vi
Daftar Isi.....	viii
Daftar Bagan.....	x
Daftar Gambar.....	xi
Daftar Tabel.....	xii
Daftar Lampiran.....	xiii
DAFTAR SINGKATAN.....	xiv
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1.Latar Belakang.....	1
1.2.Rumusan Masalah.....	3
1.3.Tujuan Penelitian.....	3
1.4.Hipotesis.....	3
1.5.Manfaat Penelitian.....	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	5
2.1.Tanaman Duku ( <i>Lansium domesticum</i> Corr).....	5
2.2.Metode Ekstraksi.....	8
2.3.Aloksan.....	9
2.4.Flavonoid.....	10
2.5.Saponin.....	10
2.6.Triterpenoid.....	10
2.7.Tikus Putih ( <i>Rattus novergicus</i> ).....	11
2.8.Diabetes melitus.....	12
2.9.Glimepiride.....	18
2.10. HbA1c.....	19
2.11. Kerangka Teori.....	22



2.12. Kerangka Konsep.....	23
<b>BAB III METODE PENELITIAN.....</b>	<b>24</b>
3.1. Jenis Penelitian.....	24
3.2. Waktu dan Tempat Penelitian.....	24
3.3. Populasi Penelitian.....	24
3.4. Sampel Penelitian.....	24
3.5. Variabel Penelitian.....	25
3.6. Instrumentasi Penelitian.....	25
3.7. Pelaksanaan Penelitian.....	26
3.8. Definisi Operasional.....	29
3.9. Analisis Data.....	29
<b>BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN.....</b>	<b>31</b>
4.1 Ekstraksi Biji Duku .....	31
4.2 Induksi Hewan Uji.....	32
4.3 Analisis Data.....	33
4.4 Pembahasan.....	39
<b>BAB V SIMPULAN DAN SARAN.....</b>	<b>48</b>
<b>DAFTAR PUSTAKA.....</b>	<b>49</b>
<b>LAMPIRAN.....</b>	<b>54</b>
<b>BIODATA.....</b>	<b>81</b>

## DAFTAR BAGAN

<b>Bagan</b>	<b>Hal</b>
1. Kerangka Teori.....	22
2. Kerangka Konsep.....	23
3. Alur Penelitian.....	30

## DAFTAR GAMBAR

<b>Gambar</b>	<b>Hal</b>
2.1 Tanaman dan buah duku.....	6
2.2 Struktur kimia aloksan.....	9
2.3 Tikus galur wistar.....	11

## DAFTAR TABEL

<b>Tabel</b>	<b>Hal</b>
2.1 Kandungan biji duku.....	7
2.2 Obat hipoglikemik oral.....	19
3.1 Definisi Operasional.....	29
4.1 Hasil Ekstraksi Biji Duku ( <i>Lansium domesticum</i> ).....	31
4.2 Kadar HbA1c setelah induksi.....	32
4.3 Uji Normalitas Berat Badan Tikus dan Kadar HbA1c Sebelum Perlakuan.....	33
4.4 Perbandingan Kadar HbA1c setiap kelompok pada hari ke-7.....	34
4.5 Perbandingan Kadar HbA1c antar kelompok pada hari ke-7.....	35
4.6 Uji Kesesuaian Dosis Kelompok Ekstrak Biji Duku-Glimepiride.....	36
4.7 Koefisien Regresi.....	37

## DAFTAR LAMPIRAN

### Lampiran

1. Foto Proses Penelitian .....	66
2. Hasil Uji Statistik .....	70
3. Surat dan lain lain.....	79
4. Artikel Ilmiah .....	86
5. Biodata .....	93

## DAFTAR SINGKATAN

ADA	: <i>American Diabetes Association</i>
ANOVA	: <i>analysis of variant</i>
ATP	: <i>adenosine triphosphatase</i>
BB	: berat badan
CMC	: <i>Carboxy Methyl Cellulose</i>
DM	: Diabetes melitus
DMT	: Diabetes melitus Tipe
DNA	: <i>deoxyribonucleic acid</i>
DW	: <i>destiled water</i>
FBD	: fraksi biji duku
GDM	: <i>gastrointestinal diabetes melitus</i>
GLIP	: <i>glucagon-like peptide</i>
GLUT	: <i>glucose transporter</i>
HLA	: <i>human leucocyte antiter</i>
IDDM	: <i>insulin dependent diabetes melitus</i>
NIDDM	: <i>non-insulin dependent diabetes melitus</i>
PPAR $\gamma$	: <i>peroxisome proliferator activated receptor-gamma</i>
ROS	: <i>reactive oxygen species</i>
TTGO	: tes toliransi glukosa oral
WHO	: <i>World Health Organitation</i>



# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1. Latar Belakang

Diabetes Melitus (DM) adalah penyakit metabolik multisistem yang disebabkan oleh kelainan sekresi insulin, kerja dan fungsi insulin, dapat juga disebabkan oleh keduanya. Sekresi atau kerja insulin yang terdapat kelainan tersebut mengakibatkan abnormalitas pada metabolisme karbohidrat, lemak dan protein. Pada tahun 2013 penderita DM di dunia 382 juta orang dan cenderung akan terus meningkat diperkirakan pada tahun 2035 penderita DM di dunia menjadi 592 juta orang. Pada negara berkembang peningkatan jumlah penderita DM lebih tinggi terutama pada 22 tahun kedepan (Guariguata *et al.*, 2014). Indonesia merupakan salah satu negara yang banyak penderita diabetes melitus pada tahun 2010 Indonesia dalam estimasi epidemiologi diabetes dunia menempati urutan ke-9 dengan 7 juta kasus dan cenderung meningkat menjadi peringkat ke-5 pada tahun 2030 dengan 20 juta kasus (Cheng, 2005).

Diabetes melitus terdapat 2 tipe utama yaitu tipe I dan II. Diabetes melitus tipe I adalah penyakit bawaan autoimun yang menyebabkan kerusakan pada sel beta pankreas sehingga mengakibatkan pankreas tidak dapat memproduksi insulin. Diabetes melitus tipe II adalah tipe DM tidak absolut (defisiensi insulin) mencakup individu yang memiliki resistensi insulin, factor resiko dari DM tipe ini yaitu obesitas, usia, dan kurangnya aktivitas fisik (American Diabetes Association, 2016).

Berdasarkan estimasi *World Health Organization* (WHO), lebih dari 80% penduduk negara berkembang tergantung pada obat tradisional untuk mengatasi masalah kesehatan. Salah satu tanaman yang mempunyai efek antioksidan dan sering digunakan oleh masyarakat Indonesia dalam pengobatan diabetes adalah Mahoni (*Swietenia macrophylla King*). Penelitian yang dilakukan oleh Kalaivanan dan Pugalendi (2011) menunjukkan bahwa biji mahoni (*Swietenia macrophylla King*) mempunyai efek antihiperlipemik. Selain itu, pada spesies *S. Mahagoni L. Jacq* juga menunjukkan potensi sebagai antidiabetik dan antioksidatif pada tikus diabetes (Debasis *et al.*, 2011). Mahoni merupakan tumbuhan dari famili *Meliaceace*. Tanaman *Lansium*

*domesticum* Corr juga merupakan tumbuhan dari famili *Meliaceae*, sehingga kemungkinan besar biji duku dapat digunakan sebagai obat diabetes seperti halnya biji mahoni.

Biji mahoni yang memiliki kandungan flavonoid dan alkaloid dapat menurunkan kadar gula darah pada tikus wistar (Andang *et al.*, 2017). Selain dari biji mahoni yang memiliki efek hipoglikemik. Mimba (*Azadirachta indica*. A Juss) adalah salah satu tanaman keluarga *Meliaceae*, yang digunakan untuk menurunkan gula darah dan mengandung terpenoid, flavonoid, alkaloid, saponin, tanin, asam lemak, steroid, dan triterpenoid. Identifikasi menggunakan spectra ditemukan senyawa isolatnya adalah beta sitosterol yang dapat menghambat enzim  $\alpha$ -glukosidasi (Ivan 2017). *Lansium domesticum* Corr merupakan buah yang banyak dikenal dengan buah yang enak dan sangat diminati oleh masyarakat Indonesia. *Lansium domesticum* Corr tanaman warisan nenek moyang atau yang sudah tumbuh di Indonesia sejak dulu, hal ini perlu dilestarikan dan dimanfaatkan dengan potensi yang ada terutama potensi efek hipoglikemik pada *Lansium domesticum* Corr.

Hemoglobin A1c atau HbA1c adalah komponen minor dari hemoglobin yang berikatan dengan glukosa. Selain itu HbA1c memiliki nama lain seperti glikosilasi atau hemoglobin glikosilasi atau glycohemoglobin (Airin Que, 2013). HbA1c memiliki hubungan yang erat dengan usia eritrosit yang memiliki 120 hari masa hidupnya selama itu juga hemoglobin A1c dapat terpapar oleh glukosa yang terdapat dalam darah maka dari itu HbA1c penting untuk diperiksa sebagai pemantauan progresifitas dari pasien diabetes melitus (Tandra, 2008).

Uji fitokimia biji duku menunjuk kan ekstrak etanol mengandung flavonoid saponin, dan terpenoid, (Arbiastutie & Muflihati, 2008). Ekstrak biji duku mempunyai potensi efek hipoglikemik pada tikus model diabetes yang dapat menurunkan kadar gula darah sewaktu dengan dosis 100, 200, dan 300 mg/kgBB dimana *flat dose* yang paling efektif yaitu 100 mg/kgBB (Iche *et al.*, 2014). Tumbuhan yang mengandung senyawa bioaktif seperti flavonoid, saponoid, saponin dan triterpenoid mempunyai aktivitas antioksidan yang meningkatkan fungsi pankreas berupa proteksi, regenerasi, perbaikan sel  $\beta$ ,

peningkatan ukuran dan jumlah sel pada jaringan langerhans (Mohamed *et al.*, 2006) dan mekanisme lain sebagai zat yang berpotensi menimbulkan efek hipoglikemik. Meskipun demikian, sampai saat ini penelitian mengenai potensi efek hipoglikemik ekstrak biji duku masih sedikit. Diabetes melitus menjadi penyakit yang terus meningkat di Indonesia, maka perlu dilakukan penelitian mengenai potensi efek hipoglikemik ekstrak biji duku pada tikus diabetes, sekaligus menjadi wujud pelestarian tanaman obat yang bersumber dari *local wisdom* masyarakat Sumatera Selatan.

## 1.2. Rumusan Masalah

Apakah ekstrak biji duku (*L. Domesticum Corr*) efektif terhadap penurunan kadar HbA1c?

## 1.3. Tujuan Penelitian

### 1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui efektivitas ekstrak biji duku (*L. Domesticum Corr*) terhadap penurunan kadar HbA1c.

### 1.3.2 Tujuan Khusus

1.3.2.1 Mengukur kadar HbA1c darah pada kelompok tikus yang diberi perlakuan ekstrak biji duku dan kontrol positif.

1.3.2.2 Menganalisa perbedaan kadar HbA1c antar kelompok.

## 1.4. Hipotesis

Ho : Tidak ada perbedaan efektivitas yang bermakna antara ekstrak biji duku (*L. domesticum Corr*) dengan glimepiride dalam menurunkan kadar HbA1c tikus (*Rattus novergicus*) diabetes yang diinduksi aloksan.

Ha : Ada perbedaan efektivitas yang bermakna antara ekstrak biji duku (*L. domesticum Corr*) dengan glimepiride dalam menurunkan kadar HbA1c tikus (*Rattus novergicus*) diabetes yang diinduksi aloksan

## **1.5. Manfaat Penelitian**

### **1.6.1 Teoritis**

Sebagai dasar bagi penelitian lebih lanjut mengenai potensi efek hipoglikemik ekstrak biji duku (*L. Domesticum*) pada tikus diabetes.

### **1.6.2 Klinis**

Sebagai upaya bentuk pengembangan ekstrak biji duku (*L. Domesticum*) sebagai obat penyakit diabetes.

### **1.6.3 Praktis**

Sebagai referensi dan bahan informasi bagi masyarakat tentang manfaat tanaman duku (*L. Domesticum*) sebagai obat penyakit diabetes.

## DAFTAR PUSTAKA

- Alberti KG, Zimmet P, and Shaw J. 2009. The metabolic syndrome: a new worldwide definition. *Lancet* 24, 1059-1062.
- American Diabetes Association (2016) ‘Diagnosing Diabetes and Learning About Prediabetes’, *Www.Diabetes.Org/Diabetes-Basics/Diagnosis*. doi: 1-800-DIABETES (800-342-2383).
- Andang, D. *et al.* (2017) ‘Antihiperqlikemik Kombinasi Minyak Biji Mahoni ( *Swietenia mahogany* ( L .) Jacq-Glibenklamid pada Tikus Diinduksi Aloksan ( Antihyperglycemic Combination of Mahogany Seed Oil ( *Swietenia mahogany* ( L .) Jacq ) -Glibenklamid in Alloxan- Induced Rats )’, 15(1), pp. 102–108.
- Airin,Q.,I Wayan,PSY.,A.A.Wiradewi,L.2013.Gambaran Hasil Pemeriksaan Kadar HbA1c Pada Penderita Diabetes Melitus di Laboratorium RSU SuryaHusadha Tahun 2013.Tesis. Fakultas Kedokteran Universitas Udayana.
- Ani V and Akhilender NK. 2008. Antihyperglycemic activity of polyphenolic components of black/bitter cumin *Centratherum anthelminticum* (L.) Kuntze seeds. *Eur Food res Technol*. 226: 897-903.
- Anjaneyulu M and Chopra K. 2004. Quercetin, an anti-oxidant bioflavonoid, attenuates diabetic nephropathy in rats. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol*. 31: 244-248.
- Arbiastutie and Muflihati. 2008. Isolasi dan uji aktivitas kandungan kimia bioaktif dari Biji Duku (*Lansium domesticum* Corr). *Jurnal Edisi Pertanian dan Kehutanan*.
- Arbiastutie dan Muflihati. 2008. Isolasi dan uji aktivitas kandungan kimia bioaktif dari biji duku (*Lansium domesticum* Corr). *Jurnal Edisi Pertanian dan Kehutanan*.
- American Diabetes Assotiation. 2017. *Classification and Diagnosis of Diabetes* volume 40. USA
- Bell, D. S. H. and Ovalle, F. (2004) ‘Outcomes of initiation of therapy with once-daily combination of a thiazolidinedione and a biguanide at an early stage of type 2 diabetes’, *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 6(5), pp. 363–

366. doi: 10.1111/j.1462-8902.2004.00357.x.

- Bi, L. et al. (2012) 'New antioxidant and antiglycation active triterpenoid saponins from the root bark of *Aralia taibaiensis*', *Fitoterapia*. doi: 10.1016/j.fitote.2011.11.002.
- Brahmachari, G. (2011) 'Bio-flavonoids with promising anti-diabetic potentials: A critical survey', *Research Signpost Challenge and Scope of Natural Products in Medicinal Chemistry*.
- Cheng D. 2005. Prevalence, Predisposition and Prevention of Type II Diabetes. *Nutrition & Metabolism*; 2005; 2:29.
- Chougale AD, Panaskar SN, Gurao PM, and Arvindeka AU. 2007. Optimization of Alloxan Dose is Essential to Induce Stable Diabetes for Prolong Period. *Asian Journal of Biochemistry*. 2(6): 402-408.
- Debasis, D., Kausik, C., Kazi, M.A., Tushar, K.B., and Debidas, G. 2011. Antidiabetic potentiality of the aqueous-methanolic extract of seed of *Swietenia mahagoni* (L.) Jacq. in streptozotocin-induced diabetic male albino rat: a correlative and evidence-based approach with antioxidative and antihyperlipidemic activities. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, Vol. 2011
- Decroli Eva. Diabetes melitus Tipe 2. 2019. Universitas Andalas, Padang
- Derr, R. et al. (2003) 'Is HbA1c affected by glycemic instability?', *Diabetes Care*. doi: 10.2337/diacare.26.10.2728.
- Direktorat Bina Produksi Hortikultura. 2000. Pedoman Budidaya Maju Buah-Buahan. Direktorat Jenderal Tanaman Pangan dan Hortikultura. Departemen Pertanian. Jakarta.
- Dou F, Xi M, Wang J, Tian X, Hong L, and Tang H, Wen. 2013. Alpha-Glucosidase and alpha-amylase inhibitory activities of saponin from traditional Chinese medicines in the treatment of diabetes melitus. *Pharmazie*. 68(4): 300-304.
- Estany, S. et al. (2007) 'Antioxidant activity of N-acetylcysteine, flavonoids and  $\alpha$ -tocopherol on endometrial cells in culture', *Journal of Reproductive Immunology*. doi: 10.1016/j.jri.2007.01.007.



- Firuzi, O. et al. (2005) 'Evaluation of the antioxidant activity of flavonoids by "ferric reducing antioxidant power" assay and cyclic voltammetry', *Biochimica et Biophysica Acta - General Subjects*. doi: 10.1016/j.bbagen.2004.11.001.
- Ghosh D., and Konishi T. 2007. Anthocyanins and anthocyanin-rich extracts: role in diabetes and eye function. *Asia Pac. J. Clin. Nutr.* 16: 200-208.
- Guariguata, L. et al. (2014) 'Global estimates of diabetes prevalence for 2013 and projections for 2035', *Diabetes Research and Clinical Practice*. doi: 10.1016/j.diabres.2013.11.002.
- Heim, K. E., Tagliaferro, A. R. and Bobilya, D. J. (2002) 'Flavonoid antioxidants: Chemistry, metabolism and structure-activity relationships', *Journal of Nutritional Biochemistry*. doi: 10.1016/S0955-2863(02)00208-5.
- Kalaivanan, Kalpana and Pugalendi, Kodukkur Vishwanthan. 2011. Antihyperglycemic effect of the alcoholic seed extract of *Swietenia macrophylla* on streptozotocin-diabetic rat. *Pharmacognosy Res.* 2011 Jan-Mar; 3(1): 67-71.
- Kang W, Zhang L, and Song Y. 2009. Alpha-glucosidase inhibitor from *Luculia pinciana*. *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi.* 34: 406-409.
- Katzung, B.G. Basic & Clinical Pharmacology edisi 14.2018. McGraw-Hill Education. USA
- Kwon, O., Eck, P., Chen, S., Corpe, C.P., Lee, J.H., Kruhlak, M. and Levine, M., 2007. Inhibition of the intestinal glucose transporter GLUT2 by flavonoids. *The FASEB Journal*, 21(2), pp.366-377.
- Kwon, O. et al. (2007) 'Inhibition of the intestinal glucose transporter GLUT2 by flavonoids', *The FASEB Journal*. doi: 10.1096/fj.06-6620com.
- Lenzen, S. (2008) 'The mechanisms of alloxan- and streptozotocin-induced diabetes', *Diabetologia*. doi: 10.1007/s00125-007-0886-7.
- Manaf, Asman. 2006. Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam, Jilid III Edisi IV.
- Mishra, V. C., Sahoo, A. and Singh, B. (2011) Tannin-saponin interaction on in vitro ruminal gas production profile and methanogenesis, Tannins: Types, Foods Containing, and Nutrition.

- Porth, C.M.2006. *Essentials of Pathophysiology*. Lippincott Williams & Wilkins : 565-569
- Ralph A. DeFronzo, K. George M.M, Alberti Ele Ferannini, Paul Zimmet. International Textbook of Diabetes melitus edisi 4.2016. Willey Blackwell.
- Sandhar, H. *et al.* (2011) ‘A review of phytochemistry and pharmacology of flavonoids’, *Internationale ....*
- Shargel, L. and Yu, A. (2016) *Applied Biopharmaceutics and Pharmacokinetics, 7th Edition, Annals of Internal Medicine*. doi: 10.7326/0003-4819-94-6-826\_2.
- Shimabukuro M, Higa N, Chinen I, Yamakawa K, and Takasu N. 2006. Effects of a single administration of acarbose on postprandial glucose excursion and endothelial dysfunction in type 2 diabetic patients: a randomized crossover study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 91: 837-842.
- Singh J, Cumming E, Manoharan G, and Adeghate E. 2011. Medicinal Chemistry of the Anti-Diabetic Effects of *Mamordica charantia*: Active constituents and modes of actions. *The Open Medicinal Chemistry Journal.* 5(2): 70-77.
- Sri Rahayu,P.,Harsinem,S.2014.Peranan Pemeriksaan Hemoglobin A1c padaPengelolaan Diabetes Melitus.Sub bagian Endoktrin Metabolik DiabetesBagianIlmu Penyakit Dalam.Fakultas Kedokteran universitasHasanudin,Makasar.
- Szkudelski, T. (2001) ‘The mechanism of alloxan and streptozotocin action in B cells of the rat pancreas.’, *Physiological research*.
- Szkudelski, T. 2001. The mechanism of alloxanand sreptozotocin action in cells of the rat pancreas. *Physiol. Res.* 50: 536-546.
- Tandra,H.2008.Panduan Lengkap Mengenal dan MengatasiDiabetesdengan cepatdan mudah.Gramedia Pustaka utama,Jakarta
- Tim Penulis. 2007. Agribisnis Tanaman Buah. Penebar Swadaya. Jakarta.

- Tjay, Tan Hoan and Rahardja. 2010. Obat-obat Penting. Jakarta: PT Elex Media Komputindo
- Wang, T. yang, Li, Q. and Bi, K. shun (2018) 'Bioactive flavonoids in medicinal plants: Structure, activity and biological fate', Asian Journal of Pharmaceutical Sciences. doi: 10.1016/j.ajps.2017.08.004.
- Watkins D, Cooperstein SJ, Lazarow A. 2008. Effect of alloxan on permeability of pancreatic islet tissue in vitro. *American Journal of Physiology*.
- Weitgasser, R. *et al.* (2003) 'Effects of glimepiride on HbA1c and body weight in Type 2 diabetes: Results of a 1.5-year follow-up study', *Diabetes Research and Clinical Practice*, 61(1), pp. 13–19. doi: 10.1016/S0168-8227(02)00254-1.