



**EFEKTIVITAS KUERSETIN DARI EKSTRAK APEL LOKAL TERHADAP BERAT BADAN DAN
GLUKOSA DARAH PUASA TIKUS MODEL DIABETES**

*Effectiveness of Quercetin from Local Apple Extracts on Body Weight and Fasting Blood Glucose
in Diabetic Rat Models*

Nilia Authoria¹, Lilik Wijayanti², Ratih Puspita Febrinasari³

¹Program Studi Ilmu Gizi, Jurusan Gizi Klinik, Pascasarjana Universitas Sebelas Maret

²Departemen Patologi Klinik, Fakultas Kedokteran, Universitas Sebelas Maret

³Department Farmasi, Fakultas Kedokteran, Universitas Sebelas Maret

Email: authorianila@gmail.com

Diterima: 12-02-2023

Direvisi: 23-04-2023

Disetujui terbit: 02-05-2023

ABSTRACT

Diabetes mellitus is a metabolic disease characterized by an increase in blood glucose levels due to insulin resistance by pancreatic β cells. Local apple plants can be used as a therapy for diabetes mellitus due to their content of quercetin which can control the increase in blood glucose levels. This study aims to determine the effectiveness of local apple extract of Romebeauty and Manalagi types to changes in body weight and fasting blood glucose levels in type 2 diabetes mellitus rats. This experimental study used pre and post-tests with a control group design involving 25 Wistar rats with diabetes mellitus model by injection STZ-NA. They were divided into 5 groups: negative control (KN), positive control with glibenclamide 0.09 mg/kg BW (KP), and the treatment group with local apple extract of Romebeauty and Manalagi at a dose of 90 mg/kg BW with 32,5 mg/g quercetin (P1), 180 mg/kg BW with 65 mg/g quercetin (P2), and 270 mg/kg BW with 97,5 mg/g quercetin (P3). The rats were weighed 4 times and fasting blood glucose levels were measured before and after the intervention. The results showed that there was a significant difference in body weight in all treatment groups after 14 days of intervention ($p=0.003$). Besides, there were significant differences in fasting blood glucose levels before and after the intervention in the KP ($p=0.043$), P1 ($p=0.001$), and P3 ($p=0.005$). Thus, it can be concluded that local apple extract affects changes in blood glucose levels and body weight of the diabetes mellitus rat model.

Keywords: local apple extract, blood glucose level, body weight, diabetes mellitus

ABSTRAK

Diabetes melitus adalah penyakit metabolik ditandai dengan peningkatan kadar glukosa darah akibat resistensi insulin oleh sel β pankreas. Tumbuhan apel lokal sebagai tanaman komoditi hortikultura mampu dijadikan sebagai terapi untuk diabetes melitus karena mempunyai kandungan kuersetin yang mampu mengontrol kenaikan kadar glukosa darah. Tujuan penelitian ini untuk mempelajari efektivitas pemberian ekstrak apel lokal jenis romebeauty dan manalagi terhadap perubahan berat badan dan kadar glukosa darah puasa tikus model diabetes melitus tipe 2. Penelitian ini adalah eksperimental pre and post test with *control group design* menggunakan 25 tikus wistar model diabetes mellitus dengan injeksi STZ-NA dibagi menjadi 5 kelompok yaitu kontrol negative (KN), kontrol positif dengan glibenklamid 0,09 mg/kgBB (KP), dan kelompok perlakuan diberikan ekstrak apel lokal jenis romebeauty dan manalagi dosis 90 mg/ kgBB mengandung 32,5 mg/g kuersetin (P1), 180 mg/ kgBB mengandung 65 mg/g kuersetin (P2) dan 270 mg/ kgBB mengandung 97,5 mg/g kuersetin (P3). Selama penelitian berlangsung, tikus dilakukan penimbangan sebanyak 4 kali serta dilakukan pengukuran kadar glukosa darah puasa sebelum dan sesudah intervensi. Hasil menunjukkan bahwa terjadi perbedaan berat badan tikus yang signifikan pada semua kelompok perlakuan setelah 14 hari diberikan intervensi ($p=0,003$). Terdapat perbedaan signifikan kadar glukosa darah puasa sebelum dan sesudah intervensi pada kelompok KP ($p=0,043$), P1 ($p=0,001$), dan P3 ($p=0,005$). Kesimpulan penelitian ini adalah terdapat pengaruh pemberian ekstrak apel lokal terhadap perubahan kadar glukosa darah dan berat badan tikus model diabetes melitus.

Keywords: ekstrak apel lokal, kadar glukosa darah, berat badan, diabetes melitus

Doi: 10.36457/gizindo.v46i2.847

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

PENDAHULUAN

Diabetes melitus (DM) merupakan salah satu penyakit metabolik kronik akibat dari kelainan kerja insulin, sekresi insulin ataupun keduanya yang ditandai dengan kadar glukosa darah berada di atas batas nilai normal yaitu 200 mg/dl untuk kadar glukosa acak dan 126 mg/dl untuk kadar glukosa darah puasa.^{1,2} Kondisi hiperglikemia yang tidak terkontrol pada kasus diabetes melitus dalam jangka panjang dapat berkembang menjadi komplikasi baik mikroangiopati, makroangiopati ataupun nefropati.³ Prevalensi kasus yang terus meningkat menjadikan diabetes melitus sebagai salah satu permasalahan kesehatan dunia. *International Diabetes Federation* menyebutkan bahwa terjadi peningkatan kasus diabetes melitus penduduk dunia sebanyak 43 juta jiwa dari tahun 2014 sampai dengan tahun 2019 dan diperkirakan akan terus bertambah hingga mencapai 578 juta jiwa pada tahun 2030.⁴ Berdasarkan data dan informasi Kementerian Kesehatan Republik Indonesia menyebutkan Indonesia adalah negara urutan ke-7 dengan jumlah kasus diabetes melitus terbanyak di dunia.¹ Prevalensi diabetes melitus menurut diagnosis dokter untuk usia ≥ 15 tahun di Indonesia juga mengalami peningkatan sebanyak 0,5 persen dari tahun 2013 sampai dengan tahun 2018.⁵

Peningkatan prevalensi dari kasus DM dan hampir 80 persen dari prevalensi tersebut adalah diabetes melitus tipe 2 harus segera diatasi.⁶ Diabetes melitus tipe 2 dalam penatalaksanaan untuk pertama kali dapat dilakukan secara non farmakologi yaitu tanpa obat dengan merubah gaya hidup seperti olahraga serta melakukan diet sehat.^{7,8} Penatalaksanaan secara farmakologi sebagai pengendalian dalam kasus diabetes mellitus dapat digunakan apabila terapi non farmakologi tidak menunjukkan hasil yang signifikan sehingga diperlukan intervensi insulin ataupun obat antihiperglikemik oral, namun terapi secara farmakologi dalam jangka panjang dapat memberikan efek samping yang mampu menurunkan kualitas hidup pasien baik dalam segi fisik ataupun ekonomi.^{9,10} Intervensi rendah efek samping dengan tujuan untuk mencegah tingkat keparahan dari diabetes melitus tipe 2 dapat dilakukan dengan memanfaatkan buah

lokal karena kandungan vitamin, mineral, serat serta antioksidannya yang tinggi.^{11,12}

Romebeauty dan manalagi adalah jenis apel yang dapat tumbuh dan berkembang baik di Indonesia, salah satu provinsi penghasil apel terbesar di Indonesia adalah Jawa Timur.^{12,13} Bukti penelitian menyebutkan bahwa jika dibandingkan dengan apel import, kandungan serat, vitamin C dan antioksidan menunjukkan lebih tinggi dalam apel lokal dikarenakan proses distribusi yang panjang mempengaruhi kandungan gizi dan kerusakan fisik.^{14,15} Kandungan serat jenis pektin dapat memperlambat penyerapan karbohidrat sehingga mampu mencegah terjadinya lonjakan kadar glukosa darah dan meningkatkan sekresi insulin serta melindungi sel β pankreas dari kerusakan oksidatif.¹⁶ Selain itu peran antioksidan dalam apel seperti kuersetin dan vitamin C mempunyai efek antidiabetik yang berperan penting dalam melindungi kerusakan sel akibat radikal bebas dengan menyeimbangkan elektron sehingga dapat mencegah penurunan kadar insulin dan massa sel β pankreas serta memperbaiki kerusakan jaringan akibat dari hiperglikemia yang berkepanjangan.¹⁷

Kuersetin adalah jenis flavonoid banyak ditemukan di dalam sayuran ataupun buah-buahan yang mempunyai fungsi antioksidan sebagai pengendali radikal bebas di dalam tubuh. Flavonoid mempunyai peran dalam mengendalikan kadar glukosa darah, meningkatkan penyerapan glukosa sel, memperkuat ekspresi GLUT4.¹⁸ Sebuah penelitian menunjukkan bahwa pemberian ekstrak daun rambutan yang mengandung flavonoid kuersetin memiliki aktifitas dalam penurunan kadar glukosa dalam darah.¹⁹ Penelitian lain menyebutkan bahwa pemberian kuersetin sebanyak 20 mg/kg BB tidak menunjukkan perbedaan kadar glukosa darah sebelum dan sesudah intervensi.¹⁸ Oleh sebab itu peneliti tertarik memberikan intervensi ekstrak apel lokal dengan kandungan kuersetin untuk mengetahui efek penurunan untuk kadar glukosa darah. Kandungan antioksidan kuersetin yang tinggi dalam suatu bahan mampu dioptimalkan dengan proses pengestrakkan karena mampu menyerap semua komponen yang terkandung dalam bahan atau simplisia.²⁰

Pemilihan hewan coba sebagai pembuktian terapi pemberian ekstrak apel lokal dengan tujuan meminimalisir risiko dari toksisitas suatu bahan jika dilakukan pengujian ke manusia.²¹ Permodelan diabetes melitus dapat dilakukan dengan berbagai macam cara salahsatunya yaitu dengan injeksi streptozotocin dan nicotinamide.²² Berdasarkan hasil penelitian menunjukkan injeksi streptozotocin sebagai agen untuk model diabetes melitus mengakibatkan kematian Mencit BALB-C hal tersebut dikaitkan dengan kejadian stress hewan coba.²³ Oleh karena itu penambahan nicotinamide dipilih dengan alasan nicotinamide mampu menghambat metilasi DNA dan berperan sebagai inhibitor poli ADP ribosa polimerase (PARP) sehingga pemberiannya mampu melindungi sel pancreas dari efek toksik STZ dan mencegah dari lonjakan kadar glukosa darah yang terlalu tinggi yang dapat mengakibatkan kematian pada hewan coba. Pengaruh stress selain menyebabkan kematian pada hewan coba juga dikaitkan dengan penurunan berat badan. Berdasarkan uraian di atas, peneliti tertarik untuk membuktikan efektivitas kuersetin dari ekstrak apel lokal terhadap perubahan berat badan dan kadar glukosa darah puasa pada hewan coba model DM.

METODE PENELITIAN

Desain penelitian

Jenis penelitian ini adalah eksperimental dengan pre-post test control group design. Pelaksanaan penelitian berlangsung selama 25 hari pada bulan November-Desember 2022 bertempat di Laboratorium Biomedik Terintegrasi Fakultas Kedokteran Universitas Sultan Agung, Semarang. Variable bebas dalam penelitian ini yaitu pemberian berbagai dosis ekstrak apel lokal serta variable terikatnya yaitu berat badan dan kadar glukosa darah puasa.

Preparasi hewan coba

Dalam penelitian ini menggunakan subyek hewan coba yaitu tikus putih galur wistar (*Ratus norvegicus*) berumur 2-3 bulan dan berjenis kelamin jantan. Hewan coba tikus putih diperoleh dari CV Gamma Scientific Biolab dengan bobot ± 200 gram. Hewan coba yang digunakan telah mendapat persetujuan dari komite etik Fakultas kedokteran Universitas Sebelas Maret dengan No:

113/UN27.06.11/KEP/EC/2022. Jumlah sampel penelitian dihitung menggunakan rumus Federer dan diperoleh sampel minimal yaitu 5 ekor per kelompok. Sebanyak 25 ekor tikus diadaptasi selama 7 hari dan dipelihara dalam kandang bersuhu konstan yaitu berkisar 20-25°C dengan siklus pencahayaan yang baik serta diberikan pakan jenis comfeed dan minum aquades secara ad libitum.^{24,25} Tikus dimodelkan menjadi diabetes melitus tipe 2 dengan injeksi STZ-NA dengan kenaikan kadar glukosa darah sebesar >135 mg/dl.²⁶ Hewan coba dibagi dalam lima kelompok perlakuan yaitu kontrol negatif (KN) yang diinjeksi streptozotocin-nicotinamide tanpa diberikan intervensi, kontrol positif (KP) yang diinjeksi streptozotocin-nicotinamide dengan intervensi glibenklamid dosis 0,45 mg/kg BB oral dan 3 kelompok perlakuan yang diinjeksi streptozotocin-nicotinamide dengan intervensi ekstrak apel lokal yaitu kelompok P1, P2 dan P3 dengan dosis 90 mg/ kgBB, 180 mg/ kgBB dan 270 mg/ kgBB.

Pembuatan tikus diabetes melitus dan perlakuan intervensi

Setelah proses adaptasi selama 7 hari, tikus dimodelkan menjadi diabetes melitus tipe 2 menggunakan injeksi intraperitoneal streptozotocin-nicotinamide dimulai dari injeksi nicotinamide dosis 110 mg/kg yang dilarutkan sebanyak 0,1 ml dalam NaCl 0,9% secara intraperitoneal kemudian ditunggu selama 15 menit dan dilanjutkan dengan injeksi streptozotocin dengan dosis 45 mg/kg yang dilarutkan dalam 0,1 ml buffer sitrat pH 4,5 kemudian tikus diaklimatisasi selama 3 hari.²⁷ Hewan coba dibagi dalam lima kelompok perlakuan yaitu kontrol negatif yang diinjeksi streptozotocin-nicotinamide tanpa diberikan intervensi, kontrol positif yang diinjeksi streptozotocin-nicotinamide dengan intervensi glibenklamid dosis 0,45 mg/kg BB oral dan 3 kelompok perlakuan yang diinjeksi streptozotocin-nicotinamide dengan intervensi ekstrak apel lokal dosis 90 mg/ kgBB, 180 mg/ kgBB dan 270 mg/ kgBB.

Pengukuran kadar glukosa darah

Sampel darah diambil secara retroorbitalis sebanyak 3 ml yang ditampung dalam tabung vacutainer EDTA kemudian dilakukan centrifuge selama 15 menit untuk memisahkan plasma dan eritrositnya, kemudian plasma diambil

menggunakan micropipette dan ditambung ke tube. Kadar glukosa darah puasa dilakukan pemeriksaan sebanyak dua kali yaitu sebelum dan sesudah intervensi yaitu pada hari ke-0 dan hari ke-15 dengan metode Glucose Oksidase - Peroxidase Aminoantipirin (GOD PAP) yang dilakukan di laboratorium patologi klinik Fakultas Kedokteran Universitas Sultan Agung Semarang.^{26,28}

Persiapan bahan ekstrak

Pembuatan ekstrak diawali dengan persiapan buah apel lokal yaitu jenis manalagi dengan ciri berbentuk bulat, berwarna hijau kekuningan, mempunyai rasa yang manis dan apel lokal jenis romebeauty memiliki ciri berbentuk bulat, berwarna merah kehijauan serta mempunyai rasa yang manis. Apel lokal tersebut didapatkan dari UPT Laboratorium Material Medika Kota Batu dengan No. 521.2/1324/102.7/1659245735/2022 yang dibersihkan dan diiris tipis dengan tujuan untuk efisiensi dalam proses pengeringan dan dibantu dengan oven suhu 50°C selama 2 hari. Setelah kering dilakukan penghalusan dengan menggunakan blender sehingga menghasilkan bubuk simplisia.²⁹ Selanjutnya ekstraksi dilakukan di Laboratorium Teknik Pangan Universitas Katolik Soegijapranata Semarang No. 083/H.5/FTP-CFA/X/2022 yaitu simplisia dilakukan maserasi dengan etanol 70% selama 3 hari dan dievaporasi sehingga menghasilkan ekstrak kental dari buah apel lokal. Kuersetin yang terkandung dalam ekstrak apel lokal akan diperiksa kadarnya dengan menggunakan metode *High Performance Liquid Chromatography*.

Analisis data

Data yang telah diperoleh dilakukan analisis dengan aplikasi SPSS versi 20. Data dilakukan uji normalitas dengan menggunakan uji Shapiro wilk dikarenakan jumlah sampel ≤ 50 . Untuk mengetahui perbedaan kadar glukosa darah puasa sebelum dan sesudah perlakuan, apabila data berdistribusi normal maka menggunakan uji paired t-test, sedangkan jika data berdistribusi tidak normal maka menggunakan uji statistik *Wilcoxon*. Setelah itu dilanjutkan dengan uji one way annova dan post hoc untuk mengetahui perbedaan kadar glukosa darah puasa sesudah perlakuan antar kelompok yaitu perlakuan manakah yang paling bermakna dan jika data tidak berdistribusi normal maka

dilakukan uji statistic non parametric dengan kruskal wallis.

HASIL

Kandungan Kuersetin Ekstrak Apel Lokal

Ekstrak apel lokal diberikan dalam dosis perlakuan 1 sebanyak 90 mg/kgbb dengan komposisi ekstrak apel lokal masing-masing sebanyak 45 mg/kgbb untuk jenis ekstrak apel lokal jenis manalagi dan romebeauty. Dosis perlakuan 2 sebanyak 180 mg/kgbb dengan komposisi ekstrak apel lokal masing-masing sebanyak 90 mg/kgbb untuk jenis ekstrak apel lokal jenis manalagi dan romebeauty. Dosis perlakuan 3 sebagai dosis terbesar yaitu sebanyak 270 mg/kgbb dengan komposisi ekstrak apel lokal masing-masing sebanyak 145 mg/kgbb untuk jenis ekstrak apel lokal jenis manalagi dan romebeauty. Kandungan kuersetin dalam ekstrak apel lokal perlakuan 1,2 dan 3 disajikan dalam Tabel 1.

Berdasarkan Tabel 1 yaitu uji kuersetin dengan metode High Performance Liquid Chromatography didapatkan hasil bahwa kadar kuersetin dalam dosis perlakuan 1, 2 dan 3 dari ekstrak apel lokal mengandung kuerasetin sebanyak 32,5 mg, 65 mg/kg BB dan 97,5 mg.

Berat badan sampel

Penimbangan berat badan tikus bertujuan untuk melihat kondisi tikus selama penelitian, selain itu juga bertujuan untuk melihat pengaruh pemberian ekstrak apel lokal terhadap perubahan berat badan selama penelitian berlangsung. Berat badan tikus dilakukan penimbangan sebanyak 4 kali selama penelitian, adapun dari perubahan berat badan ditunjukkan oleh Tabel 2.

Berdasarkan Tabel 2 terdapat peningkatan pada pengukuran berat badan yang ke-2 yaitu fase aklimatisasi, kemudian terjadi penurunan pada pengukuran berat badan yang ke-3 yaitu fase setelah induksi agen diabetogenik streptozotocin-nicotinamide atau 7 hari setelah intervensi dan pada pengukuran berat badan yang ke-4 yaitu setelah 14 hari intervensi pada kelompok P3 dan P1 mengalami peningkatan serta terjadi penurunan pada kelompok P2, KN, dan KP. Tidak terjadi perbedaan perubahan berat badan dari penimbangan ke-1 sampai dengan penimbangan berat badan yang ke-4 yaitu ($p > 0,05$). Berdasarkan uji Kruskal Wallis

dikarenakan data tidak berdistribusi normal yang menunjukkan bahwa tidak terdapat perbedaan antar kelompok pada semua penimbangan baik pada awal aklimatisasi, akhir aklimatisasi, setelah induksi STZ-NA dan setelah intervensi ($p>0,05$).

Kadar glukosa darah

Pengukuran kadar glukosa darah dilakukan dengan metode fotometrik dan enzimatis bertujuan untuk mengetahui efektifitas perubahan kadar glukosa darah puasa setelah diberikan intervensi selama 14 hari dari berbagai dosis ekstrak apel lokal yaitu jenis manalagi dan romebeauty. Hasil dari perubahan

glukosa darah pada setiap kelompok perlakuan dapat dilihat pada Tabel 3.

Berdasarkan Tabel 3 terdapat penurunan kadar glukosa darah pada semua kelompok perlakuan dan menunjukkan perbedaan yang signifikan sebelum dan sesudah pemberian intervensi pada semua kelompok perlakuan kecuali kelompok kontrol negatif ($p>0,05$). Berdasarkan uji *one way ANOVA* terjadi perbedaan kadar glukosa darah puasa sebelum dan sesudah diberikan intervensi pada semua kelompok perlakuan. Penurunan kadar glukosa darah puasa terbesar terjadi pada kelompok perlakuan 1 yaitu intervensi ekstrak apel lokal dengan penurunan sebesar 57,67 persen.

Tabel 1
Kandungan Kuersetin

Bahan	Kadar kuersetin (mg)
Dosis Perlakuan 1	32,5
Dosis Perlakuan 2	65
Dosis Perlakuan 3	97,5

Tabel 2
Rata-rata berat badan tikus

Kel	N	Pre-aklimatisasi rerata \pm SD (g)	Post-aklimatisasi rerata \pm SD (g)	Post-Injeksi STZ-NA rerata \pm SD (g)	Post-Intervensi rerata \pm SD (g)	P1	P2	P3
KN	5	223,0 \pm 6,35	230,8 \pm 8,51	220,2 \pm 8,96	228,4 \pm 10,59	0,135 ³	0,416 ²	0,571 ²
KP	5	225,4 \pm 6,23	236,2 \pm 7,66	209,6 \pm 10,48	199,0 \pm 14,37	0,306 ²	0,075 ²	0,568 ²
P1	5	210,2 \pm 6,55	225,2 \pm 15,24	194,2 \pm 12,75	211,8 \pm 16,54	0,392 ²	0,157 ²	0,424 ²
P2	5	204,8 \pm 6,84	215,2 \pm 7,2	195,4 \pm 16,59	190,6 \pm 14,43	0,326 ²	0,306 ²	0,833 ²
P3	5	226,6 \pm 8,00	228,6 \pm 8,95	228,4 \pm 7,28	227,2 \pm 7,19	0,872 ²	0,987 ²	0,909 ²
<i>p</i>		0,251 ¹	0,656 ¹	0,198 ¹	0,201 ¹			

Tabel 3
Perubahan Kadar Glukosa Darah

Kel	n	Glukosa darah puasa		Selisih (Δ pre - post) Rerata \pm SD (mg/dl)	% Perubahan	P
		Pre Rerata \pm SD (mg/dl)	Post Rerata \pm SD (mg/dl)			
KN	5	272,026 \pm 70,54	262,96 \pm 92,69	9,066 \pm 29,83 ^{ab}	3,33	0,534 ²
KP	5	278,242 \pm 37,86	132,546 \pm 20,82	145,696 \pm 35,026 ^a	52,36	0,043 ³
P1	5	274,488 \pm 21,50	116,19 \pm 17,82	158,298 \pm 37,77 ^b	57,67	0,001 ²
P2	5	409,612 \pm 59,53	297,282 \pm 138,02	112,33 \pm 93,59 ^c	27,42	0,068 ³
P3	5	307,148 \pm 114,33	212,812 \pm 91,28	94,336 \pm 38,45 ^d	30,71	0,005 ²
<i>p</i>		0,048 ¹	0,032 ¹	0,013 ¹		

¹Uji Kruskal Wallis, ²Paired t test, ³Wilcoxon, ^{abcd}Notasi huruf serupa menandakan adanya perbedaan nyata uji lanjut kruskal wallis memiliki nilai signifikansi yaitu kurang dari 5%

BAHASAN

Pada penelitian ini tikus dimodelkan menjadi diabetes melitus tipe 2 dengan menggunakan injeksi agen diabetogenik jenis streptozotocin-nicotinamide dengan dosis 45 mg/kg BB dan 110 mg/kg BB. Streptozotocin adalah suatu senyawa yang mempunyai sifat sitotoksik terhadap sel β pankreas sehingga mampu meningkatkan kadar glukosa darah hewan coba, sedangkan nicotinamide mempunyai fungsi sebagai penghambat zat toksik dari streptozotocin yang dapat menyebabkan kematian hewan coba karena lonjakan kadar glukosa darah yang terlalu tinggi.²⁶ Pemilihan agen diabetik tersebut karena terbukti efektif mampu menjadikan hewan coba dalam keadaan diabetes mellitus tipe 2 dan rendah kematian. Penelitian menyebutkan bahwa injeksi STZ-NA mampu menaikkan kadar glukosa darah dengan rata-rata mencapai 261,36 mg/dl dan tidak menyebabkan kematian hewan coba karena zat toksik dari streptozotocin.³⁰ Injeksi STZ memicu pembentukan radikal bebas secara reaktif dan mengakibatkan adanya ketidakseimbangan antara oksidan dan antioksidan di dalam tubuh tikus sehingga memicu terjadinya kerusakan molekuler, sel, jaringan, organ sampai dengan kematian.³¹ Hal tersebut sejalan dengan penelitian yang menyebutkan bawa injeksi stz dosis 40 mg/kg bb selama 3 hari mampu menyebabkan kematian sebanyak 16,67 persen.³² Peningkatan kadar glukosa darah pada tikus setelah injeksi stz menyebabkan kerusakan sel beta pancreas akibat alkilasi DNA melalui pembentukan H₂O₂ dan reaksi inflamasi sehingga dapat mempengaruhi produksi hormon insulin yang mempunyai peran dalam mengontrol masuknya glukosa dalam sel.³³

Hasil dari perubahan berat badan selama penelitian berlangsung dilakukan penimbangan berat badan sebanyak 4 kali. Hasil menunjukkan bahwa penimbangan ke-2 yaitu setelah tikus melewati proses adaptasi terjadi peningkatan berat badan artinya tikus dalam kondisi nyaman dan tidak mengalami stress. Penimbangan ke tiga dilakukan pada hari ke-7 di tengah intervensi berlangsung mendapatkan hasil bahwa terjadi penurunan rata-rata berat badan tikus, hal tersebut dikaitkan dengan kondisi stress yang terjadi karena tikus dimodelkan menjadi diabetes melitus tipe 2 dan

dilakukan penyondean untuk intervensi dalam penelitian sehingga mempengaruhi perubahan berat badan. Penimbangan terakhir yaitu dilakukan di akhir setelah tikus mendapatkan intervensi menunjukkan pada kelompok P1 dan P3 mengalami peningkatan berat badan dihubungkan dengan intervensi ekstrak mampu meningkatkan berat badan tikus dihubungkan dengan kandungan antioksidan kuersetin yang berperan dalam penurunan stress oksidatif tubuh.

Ketika tikus mengalami stress selama perlakuan dalam penelitian menyebabkan tubuh tikus mengaktifkan *corticotrophin releasing hormone* (CRH), setelah itu tubuh akan merangsang hipofisis anterior untuk mensekresi ACTH dan menyebabkan korteks adrenal melepaskan kortisol yang termasuk dalam hormon utama ketika tubuh mengalami adaptasi dan stress. Terjadinya stress akut pada tikus akibat dari permodelan diabetes melitus tipe 2 dan penyondean selama pemberian intervensi menyebabkan CRH yang disekresikan menghambat neuropeptida Y (NPY)/ *agouti-related peptida* (AGRP) di nucleus arcuata hipotalamus (ARC) sehingga dapat mempengaruhi perilaku makan dan menekan pengeluaran energi yang ditandai dengan makanan yang tersisa. Sekresi urokutin yang tergolong dalam CRH akibat dari stress akut juga dapat menghambat nafsu makan sehingga mempengaruhi penurunan berat badan setelah tikus dimodelkan diabetes melitus tipe 2 dan dilakukan penyondean untuk keperluan penelitian yang menyebabkan tikus takut dan tidak nyaman.³⁴ Dikuatkan dengan penelitian yang menyebutkan bahwa terjadi penurunan kadar glukosa darah akibat permodelan diabetes melitus disebabkan karena hormon insulin yang disekresikan sel beta pancreas menurun, sehingga glukosa tidak dapat masuk ke dalam sel dan menyebabkan peningkatan kadar glukosa darah, sehingga penggunaan energi untuk aktivitas didapatkan dari sisa glukosa tersimpan dan menyebabkan penipisan sehingga menurunkan berat badan.³⁵

Hasil pemeriksaan kadar glukosa darah setelah dilakukan intervensi menunjukkan penurunan pada semua kelompok antara lain yaitu kelompok K(-) terjadi penurunan sebesar 9,066 mg/dl, K (+) terjadi penurunan sebesar 145,698 mg/dl, P1 terjadi penurunan sebesar 158,29 mg/dl, P2 terjadi penurunan sebesar

112,33 mg/dl dan pada kelompok P3 terjadi penurunan sebesar 94,336 mg/dl. Penurunan kadar glukosa darah puasa terbesar terjadi pada kelompok P1 yaitu kelompok dengan pemberian intervensi ekstrak apel lokal sebanyak 90 mg/dl dan untuk kelompok K (-) menunjukkan penurunan kadar glukosa darah paling kecil yaitu 9,066 mg/dl. Nilai normal kadar glukosa darah adalah 50 – 135 mg/dl²⁷. Hasil menunjukkan kelompok K(+) dan kelompok P1 menunjukkan kadar glukosa darah puasa normal setelah pemberian intervensi selama 14 hari.

Kontrol negatif yaitu kelompok injeksi streptozotocin-nicotinamide sebagai permodelan diabetes melitus menunjukkan terjadi peningkatan kadar glukosa darah menjadi 272,026 mg/dl, setelah 14 hari dilakukan pengamatan kadar glukosa darah puasa menunjukkan penurunan namun tidak menunjukkan perbedaan yang signifikan jika dibandingkan dengan sebelum diberikan intervensi dengan nilai $p = 0,534$ ($p > 0,05$), dapat diartikan bahwa kadar glukosa darah puasa relatif konstan setelah 14 hari. Penurunan kadar glukosa darah puasa pada kelompok kontrol negatif yang diberikan injeksi streptozotocin-nicotinamide sebagai agen diabetik menunjukkan terjadi penurunan kadar glukosa darah puasa namun masih relatif konstan, kadar glukosa darah masih tergolong tinggi yaitu 262,96 mg/dl sehingga terbukti bahwa tidak adanya intervensi pada kasus diabetes melitus tidak bisa secara efektif menurunkan kadar glukosa darah puasa. Penurunan yang terjadi pada kelompok kontrol negatif yang tidak diberikan intervensi dihubungkan dengan penelitian yang menyebutkan bahwa terjadi penurunan kadar glukosa darah pada jam ke-12, 48 dan 96, hal tersebut dikaitkan dengan 3 fase setelah injeksi streptozotocin yaitu peningkatan kadar glukosa darah, penurunan kadar glukosa darah lalu diikuti dengan peningkatan kadar glukosa darah secara permanen.³⁶ Selain itu hasil penelitian lain juga menyebutkan bahwa kadar glukosa pada tikus diabetes cenderung normal secara alami setelah 40 minggu setelah injeksi STZ.³⁷

Kelompok kontrol positif yaitu kelompok injeksi streptozotocin-nicotinamide sebagai permodelan diabetes melitus menunjukkan terjadi peningkatan kadar glukosa darah menjadi 278,242 mg/dl. Setelah diberikan

intervensi glibenklamid dengan dosis sebesar 0,45 mg/kg BB selama 14 hari menunjukkan penurunan kadar glukosa darah puasa secara signifikan jika dibandingkan dengan sebelum diberikan intervensi dengan nilai $p = 0,043$ ($p < 0,05$), dapat diartikan bahwa kadar glukosa darah puasa terjadi penurunan kadar glukosa secara signifikan hingga mencapai kadar normal yaitu 132,546 mg/dl. Penurunan kadar glukosa darah secara signifikan diakibatkan karena efek dari glibenklamid yang dapat menstimulasi organ pancreas untuk meningkatkan produksi dan kerja insulin di tubuh melalui interaksi dengan ATP yang merangsang terbukanya ion Ca^{2+} sehingga akan masuk ke dalam sel β pancreas dan merangsang sekresi insulin.³⁸ Penelitian menyebutkan bahwa terjadi penurunan kadar glukosa darah secara signifikan setelah 15 hari intervensi glibenklamid dosis 0,45 mg/kg BB hingga mencapai kadar glukosa darah normal yaitu 92 mg/dl.³⁹

Kelompok Perlakuan 1, 2 dan 3 yaitu kelompok injeksi streptozotocin-nicotinamide sebagai permodelan diabetes melitus menunjukkan terjadi peningkatan kadar glukosa darah menjadi 278,242 mg/dl. Setelah diberikan intervensi selama 14 hari dengan ekstrak apel lokal jenis romebeauty dan manalagi dengan berbagai dosis antara lain yaitu 90 mg/kg BB yang mengandung sebanyak 32,5 mg/kg BB kuersetin, 180 mg/kg BB yang mengandung kuersetin sebesar 65 mg/kg BB dan 270 mg/kg BB yang mengandung sebanyak 97,5 mg/kg BB menunjukkan bahwa semua kelompok perlakuan dengan pemberian ekstrak apel lokal terjadi penurunan kadar glukosa darah setelah 14 hari intervensi yaitu pada kelompok P1 sebesar 158,289 mg/dl; P2 sebesar 112,33 mg/dl dan P3 sebesar 94,336 mg/dl. Penurunan kadar glukosa terjadi karena kandungan kuersetin yang terdapat dalam apel lokal mampu mengaktifkan *adenosine monophosphate kinase* (AMPK) pada otot rangka sehingga dapat merangsang reseptor GLUT4 pada membran sel yang dapat merangsang masuknya glukosa ke dalam sel sehingga dapat mempengaruhi penurunan kadar glukosa darah akibat dari diabetes melitus.⁴⁰

Pemilihan apel sebagai intervensi dari penelitian ini dikarenakan apel tergolong buah komoditi hortikultura yang diperdagangkan baik

secara regional maupun internasional sehingga ketersediaannya melimpah.¹³ Tumbuhan apel dapat tumbuh dan berkembang di Negara Indonesia dengan salah satu provinsi Jawa Timur sebagai penghasil buah apel terbesar yang dibuktikan dari data BPS yaitu menghasilkan 515.619 ton setiap tahunnya. Varietas apel jenis manalagi dan romebeauty termasuk jenis yang paling banyak ditemukan di provinsi Jawa Timur¹³. Selain ketersediaannya yang melimpah kandungan kuersetin pada apel lokal tergolong tinggi, hal ini sejalan dengan sebuah penelitian yang menyebutkan bahwa di dalam buah segar apel lokal jenis manalagi dan romebeauty mengandung kuersetin sebanyak 27,16 mg/ml dan 14,95 mg/ml.^{41,16} Hasil uji kuersetin yang dilakukan di Laboratorium Teknik Pangan Universitas Katolik Soegijapranata Semarang mendapatkan hasil kuersetin dalam ekstrak apel lokal jenis romebeauty dan manalagi adalah sebesar 243,454 mg/g dan 422,235 mg/g. Sehingga dapat disimpulkan bahwa kadar kuersetin dalam ekstrak apel lebih besar dibandingkan dengan buah segar dan proses ekstraksi terbukti mengoptimalkan kandungan senyawa kuersetin dalam buah apel lokal. Selain kuersetin, penurunan kadar glukosa darah disebabkan karena kandungan serat jenis pektin dalam apel yang mempunyai fungsi dalam mengontrol lonjakan kadar glukosa darah dengan cara meningkatkan sekresi insulin serta melindungi sel β pankreas dari kerusakan oksidatif.¹⁷ Selain itu peran antioksidan dalam apel seperti kuersetin dan vitamin C mempunyai efek antidiabetik yang berperan penting dalam melindungi kerusakan sel akibat radikal bebas dengan menyeimbangkan elektron sehingga dapat mencegah penurunan kadar insulin dan massa sel β serta memperbaiki kerusakan jaringan akibat dari hiperglikemia secara berkepanjangan.¹⁸

Berdasarkan uji beda kadar glukosa darah puasa pada 3 kelompok perlakuan yang diberikan intervensi ekstrak apel lokal antara lain perlakuan 1 dengan intervensi apel lokal sebanyak 90 mg/kg BB menunjukkan perbedaan secara signifikan kadar glukosa darah sebelum dan sesudah perlakuan dengan signifikansi 0,001 $p = (<0,05)$, perlakuan 2 dengan intervensi apel lokal sebanyak 180 mg/kg BB menunjukkan tidak ada perbedaan kadar glukosa darah sebelum dan sesudah

perlakuan dengan signifikansi 0,068 $p = (>0,05)$ dan perlakuan 3 dengan intervensi apel lokal sebanyak 270 mg/kg BB menunjukkan ada perbedaan yang signifikan kadar glukosa darah sebelum dan sesudah perlakuan dengan signifikansi 0,005 = ($<0,05$). Berdasarkan hasil penelitian disimpulkan bahwa semakin besar ekstrak apel lokal menunjukkan penurunan kadar glukosa semakin kecil.

Keterbatasan pada penelitian ini adalah terkait dengan tidak adanya pengamatan terhadap histopatologi dan toksisitas organ.

SIMPULAN DAN SARAN

Simpulan

Pemberian intervensi ekstrak apel lokal mampu meningkatkan berat badan dan menurunkan kadar glukosa darah tikus yang dimodelkan menjadi diabetes melitus secara signifikan pada 3 kelompok perlakuan hal tersebut dikaitkan dengan kandungan antioksidan jenis kuersetin yang terdapat dalam ekstrak apel lokal mampu menangkal stress oksidatif tikus setelah dimodelkan menjadi diabetes melitus.

Saran

Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut untuk memanfaatkan ekstrak apel lokal untuk dikembangkan menjadi suplemen ataupun produk olahan sehingga bisa dikonsumsi secara aktif sebagai alternatif terapi secara non farmakologis pasien diabetes melitus tipe 2.

UCAPAN TERIMA KASIH

Ucapan terima kasih kepada UPT Laboratorium Material Medika Kota Batu, Laboratorium Teknik Pangan Universitas Katolik Soegijapranata Semarang dan Laboratorium Biomedik Terintegrasi Universitas Sultan Agung Semarang yang telah memfasilitasi dan membantu jalannya penelitian.

RUJUKAN

1. Kementerian Kesehatan RI. Infodatin Tetap Produktif, Cegah, dan Atasi Diabetes Melitus 2020 [Internet]. Pusat Data dan Informasi Kementerian Kesehatan RI. 2020. https://www.kemkes.go.id/downloads/resources/download/pusdatin/infodatin/Infodatin_2020_Diabetes_Melitus.pdf
2. Gardiarini P, Sudargo T, Dewa I, Pramantara P. Kualitas Diet, Sosio-Demografi, dan Dukungan

- Keluarga Hubungannya dengan Pengendalian Gula Darah pada Penderita Diabetes Melitus Tipe 2 di Rumah Sakit Kanujoso Djatiwibowo (RSKD), Balikpapan. *Gizi Indon*. 2017;40(2):89–100. doi:10.36457/gizindo.v43i2.448.
3. Saputri RD. Komplikasi Sistemik Pada Pasien Diabetes Melitus Tipe 2. *J Ilm Kesehat Sandi Husada*. 2020;11(1):230–6. doi: 10.35816/jjskh.v11i1.254.
 4. International Diabetes Federation. Vol. 102, *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2021. https://diabetesatlas.org/idfawp/resource-files/2021/07/IDF_Atlas_10th_Edition_2021.pdf
 5. Kementerian Kesehatan RI. Riskendas 2018. 1st ed. Vol. 1, Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Jakarta: kemenkes; 2018.125–145 p. <http://www.yankes.kemkes.go.id/assets/downloads/PMK.No.57.Tahun.2013.tentang.PTRM.pdf>
 6. Setyaningrum YI, Nissa C. Penyuluhan Konsumsi Pangan Lokal Untuk Penderita Diabetes Melitus Di Desa Dilem, Kepanjen, Malang. *Kumawula J Pengabd Masy*. 2020;3(3):435–40. doi: 10.24198/kumawula.v3i3.28025
 7. Nugroho A, Riswandy SR, Widiastwi Y. Sistem Pakar Menentukan Menu Makanan Sehat Untuk Diet Bagi Penderita Diabetes Mellitus Dengan Metode Forward Chaining. *Pros Semin Nas Inform Bela Negara*. 2021;2(3):11–6. doi:10.33005/santika.v2i0.82.
 8. Ratnasari I, Ngadiarti I, Ahmad LF. Efektivitas Edukasi Gizi dengan Pendampingan terhadap Asupan Zat Gizi Makro, Hba1c, dan Profil Lipid Darah pada Pasien DM Tipe II. *Gizi Indones*. 2021;44(1):55–64. doi:10.36457/gizindo.v44i1.558.
 9. Annisa A, Azwarini N, Lestari F and Nurhayati T. Studi Kejadian Efek Samping Obat Antidiabetes Berdasarkan Algoritma Naranjo pada Pasien Prolanis di Puskesmas Sukajadi Kota Bandung. *Pros Farm*. 2019;0(0):551–8. Available from: <https://karyailmiah.unisba.ac.id/index.php/farmasi/article/view/17860>.
 10. Joddy SPR, Achmad A and Rachma PH. Kejadian Efek Samping Potensial Terapi Obat Anti Diabetes Pada Pasien Diabetes Melitus Berdasarkan Algoritma Naranjo. *Pharm J Indones*. 2017;2(2):45–50. doi: 10.21776/ub.pji.2017.002.02.3.
 11. Siregar PA, Fatimah PS. Pola Konsumsi Buah dan Sayur dengan Kejadian Diabetes Melitus Pada Masyarakat Pesisir. *Bali Heal Publ J*. 2020;2(1):26–36. doi:10.47859/bhbj.v2i1.110.
 12. Al-Ishaq RK, Abotaleb M, Kubatka P, Kajo K, Büsselberg D. Flavonoids and their anti-diabetic effects: Cellular mechanisms and effects to improve blood sugar levels. *Biomolecules*. 2019;9(9). doi: 10.3390/biom9090430.
 13. Aswandi LN. Kepentingan Indonesia Dalam Melakukan Impor Buah Apel Dari Tiongkok Tahun 2010-2014. *J Online Mhs Bid Ilmu Sos dan Ilmu Polit [Internet]*. 2018;5(1):1–11. <https://jom.unri.ac.id/index.php/JOMFSIP/article/view/19867/19206>
 14. Indonesia bps statistik. statistik tanaman dan buah-buahan dan sayuran tahunan indonesia. In 2018. <https://www.bps.go.id/indicator/54/132/1/produksi-tanaman-perkebunan.html>
 15. Anggun RC, Sanarto S and Laksmi KT. Pengaruh Metode Pengolahan (Juicing dan Blending) terhadap Kandungan Quercetin Berbagai Varietas Apel Lokal dan Impor (Malus domestica). *Indones J Hum Nutr [Internet]*. 2014;1:14–22. <https://ijhn.ub.ac.id/index.php/ijhn/article/view/95>
 16. Hala Y, Ali A. Kandungan Total Fenol dan Kapasitas Antioksidan Buah Lokal Indonesia Sebelum dan Setelah Pencampuran. *Pros Semin Nas Biol FMIPA UNM, Makasar; [Internet]*. 2020;354.
 17. Natanya A, Wiwik W and Mohammad J. Efektifitas Pemberian Buah Apel Manalagi dengan Dosis Bervariasi terhadap Penurunan Kadar Glukosa Darah pada Penderita Diabetes Mellitus tipe II di Kelompok PROLANIS Puskesmas Genuk Kota Semarang. *J Ris Gizi [Internet]*. 2018;(c):13–8. doi: 10.31983/jrg.v6i2.4298.
 18. Eka FN, Ali AS, Lestariyana W. Efek Kuersetin Terhadap Kadar Glukosa Darah Puasa Pada Tikus Diabetes Melitus Tipe 2 Yang Diinduksi Dengan Streptozotocin- Nicotinamide. *J Kedokt dan Kesehat Indones*. 2014;6(2):103–10. doi:10.20885/jkki.vol6.iss2.art7.
 19. Ansari P, Choudhury ST, Seidel V, Rahman A Bin, Aziz MA, Richi AE, et al. Therapeutic Potential of Quercetin in the Management of Type-2 Diabetes Mellitus. *Life*. 2022;12(8):1–18. doi: 10.3390/life12081146.
 20. Suliska N, Maryam S, Leni N. Efek Antihiperqlikemia Ekstrak Etanol Daun Rambutan (*Nephelium lappaceum L.*) pada Mencit Jantan (Swiss Webster) dengan Metode Induksi Glukosa. *Med Heal [Internet]*. 2020;2(6):128–37. doi: 10.28932/jmh.
 21. Badaring DR, Sari SPM, Nurhabiba S, Wulan W, Lembang SAR. Uji Ekstrak Daun Maja (*Aegle marmelos L.*) terhadap Pertumbuhan Bakteri *Escherichia coli* dan *Staphylococcus aureus*. *Indones J Fundam Sci*. 2020;6(1):16. doi: 10.26858/ijfs.v6i1.13941.
 22. Mutiarahmi CN, Hartady T, Lesmana R. Use of Mice As Experimental Animals in Laboratories That Refer To the Principles of Animal Welfare: a Literature Review. *Indones Med Veterinus*.

- 2021;10(1):134–45. doi: 10.19087/imv.2020.10.1.134.
23. Wulansari DD, Wulandari DD. Pengembangan Model Hewan Coba Tikus Diabetes Mellitus Tipe 2 dengan Induksi Diet Tinggi Fruktosa Intragastrik. *MPI (Media Pharm Indones)*. 2018;2(1):41–7. doi: 10.24123/mppi.v2i1.1302.
 24. Kamal S, Margono, Hidayah N, Rohmayanti, Luthfiyati H. Dosis Streptozotocin Memengaruhi Mortalitas Mencit Balb-C dalam Proses induksi Hewan Model Diabetes Mellitus. *Univ Res Colloq* [Internet]. 2017;1–6. <https://journal.unimma.ac.id/index.php/urecol/index>
 25. Dharmaputra GA, Veronica E, Driansha CL, Satyarsa ABS, Dewi NWS. Potensi Ekstrak Kunyit (*Curcuma longa*) Terhadap Kadar Ischemia Modified Albumin (IMA) pada Tikus Model Penyakit Jantung Koroner. *J Kesehatan Andalas*. 2020;9(3):328. doi: 10.25077/jka.v9i3.1392.
 26. Handajani F. Metode Pemilihan dan Pembuatan Hewan Model Beberapa Penyakit Pada Penelitian Eksperimental. Sidoarjo: Zifatama Jawara; 2021. 51–62, 76–80 p.
 27. Wolfensohn S, Lloyd M. *Handbook of laboratory animal management and welfare*. Blackwell Publishing. 2003. 1–422 p. doi: 10.1016/s0165-6147(00)89011-2.
 28. Saputra NT, Suartha IN, Dharmayudha AAGO. Agen Diabetagonik Streptozotocin untuk Membuat Tikus Putih Jantan Diabetes Mellitus. *Bul Vet Udayana*. 2018;10(2):116. doi: 10.24843/bulvet.2018.v10.i02.p02.
 29. Astuti GD, Fitranti DY, Anjani GY, Afifah DN, Rustanti N. Pengaruh Pemberian Yoghurt dan Soyghurt Sinbiotik Kayu Manis (*Cinnamomum burmannii*) Terhadap Kadar Trigliserida dan Total Kolesterol pada Tikus Pra-Sindrom Metabolik. *Gizi Indones*. 2020;43(2):57–66. doi: 10.36457/gizindo.v43i2.448.
 30. Warnis M, Aprilina LA, Maryanti L. Pengaruh Suhu Pengeringan Simplisia Terhadap Kadar Flavonoid Total Pada Ekstrak Daun Kelor (*Moringa oleifera* L.). In: *Prosiding Seminar Nasional Kahuripan I* [Internet]. 2020. p. 265–8. <https://conference.kahuripan.ac.id/index.php/SNapan/article/view/64>
 31. Ramadhani NZ, Tursinawati Y, Dyah M. Pengaruh Pemberian Beras Ketan Hitam (*Oryza sativa* L. Var *glutinosa*) Terhadap Perubahan Kadar Gula Darah Tikus Wistar Yang Diinduksi Streptozotocin-NA. *Medica Arter. Medica Arteriana*. 2022;4(1). <https://jurnal.unimus.ac.id/index.php/MedArt/article/view/8961>
 32. Dewi AC, Widyastuti N, Probosari E. Pengaruh Pemberian Tepung Sorgum (*Sorghum bicolor* L. Moench) Terhadap Kadar Glukosa Darah Puasa Tikus Diabetes. *J Nutr Coll*. 2020;9(1):63–70. doi: 10.14710/jnc.v9i1.24266.
 33. Jodelin Muningsgar. Gula darah puasa dan jumlah sel beta tikus diabetes Setelah pemberian tempe daun yakon. *JTPHP* [Internet]. 2017;12(2):59–63. <http://journals.usm.ac.id/index.php/jtphp/index>
 34. Harijanto EA, Dewajanti AM. Optimalisasi Pemberian Streptozotocin Beberapa Dosis terhadap Peningkatan Kadar Gula Darah Tikus Sprague dawley. *J Kedokt Meditek* [Internet]. 2017;23(63):12–8. <http://ejournal.ukrida.ac.id/ojs/index.php/Meditek/article/view/1559>
 35. Prahartini A, Sahid N, Murbawani E. Pengaruh Bubuk Daun Kenikir (*Cosmos caudatus*) Terhadap Kadar Glukosa Darah Tikus Diabetes Diinduksi Streptozotocin. *J Nutr Coll* [Internet]. 2016;5(2):51–7. Available from: <http://ejournal-s1.undip.ac.id/index.php/jnc>
 36. Purwanti1 M, Eka AP, Muhammad II, Wilson, Rozalina. Hubungan Tingkat Stres dengan Indeks Massa Tubuh Mahasiswa PSPD FK UNTAN. *J vokasi Kesehat*. 2017;3(2):1–10. doi: 10.30602/jvk.v3i2.116.
 37. Hediyanah R, Salima N, Siburian K, Masriani M, Rasmawan R. Aktivitas Antidiabetes Ekstrak Etanol *Dillenia suffruticosa* (Griff.) Martelli pada Tikus Diabetes yang Diinduksi Streptozotocin-Nikotinamid. *Pharm J Farm Indones*. 2019;16(2):326. doi: 10.30595/pharmacy.v16i2.5783
 38. Rosyadi I, Romadhona E, Utami AT, Hijrati YN, Santosa CM. Gambaran kadar gula darah tikus wistar diabetes hasil induksi streptozotocin dosis tunggal. *ARSHI Vet Lett*. 2018;2(3):41–2. doi:10.29244/avl.2.3.41-42.
 39. Widyastuti S, Usman S, Rahayu D. Uji Efektivitas Antidiabetik Kombinasi Ekstrak Daun Senggangi dan Glibenklamid dalam Menurunkan Kadar Glukosa Darah pada Mencit (*Mus Musculus*). *J Sains dan Kesehat*. 2022;4(3):262–7. doi: 10.25026/jsk.v4i3.1028.
 40. Hidayaturrahmah, Budi SH, Aulia RR, Kartikasari D. Blood glucose level of white rats (*Rattus norvegicus*) after giving catfish biscuit (*Pangasius hypenthalmus*). In: *BIO Web of Conferences*. 2020. p. 04005. doi: 10.1051/bioconf/20202004005.
 41. Dhanya R. Quercetin for managing type 2 diabetes and its complications, an insight into multitarget therapy. *Biomed & Pharm*. 2022;146:112560. doi: 10.1016/j.biopha.2021.112560.