

UJI EFEKTIVITAS ANTIHIPERGLIKEMIK TEPUNG BATANG KROKOT (*PORTULACA OLERACEA L.*) PADA TIKUS MODEL DIABETES MELLITUS TIPE 2

Titik Dwi Noviaty^{1*}, Yuniars Renowening², Aprilia Nur Wijayanti³

Program Studi Gizi, Fakultas Pangan dan Ilmu Kesehatan, Universitas Sugeng Hartono^{1,2,3}

*Corresponding Author : noviatitikdwi@gmail.com

ABSTRAK

Diabetes melitus tipe 2 meningkatkan produksi radikal bebas yang menyebabkan peningkatan kadar glukosa darah (GDP) dan penurunan berat badan (BB). Tepung batang krokot berpotensi menjadi bahan pangan yang mempunyai efek antihyperglykemik karena mengandung antioksidan serta tinggi serat. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efektivitas antihyperglykemik tepung batang krokot melalui pemeriksaan kadar glukosa darah puasa dan berat badan pada tikus wistar DMT2. Jenis penelitian ini adalah eksperimen. Sebanyak tiga puluh tikus wistar jantan model DMT2 dibagi menjadi 6 kelompok: Tikus sehat dengan pakan standar (K), Tikus DMT2 dengan pemberian pakan standar (P1), pemberian pakan standar dan metformin dosis 9 mg/200gBB (P2), pemberian pakan standar dan tepung batang krokot dosis 176mg/200gBB (P3), 352mg/200gBB (P4) dan dosis 528mg/200gBB (P5). Pengukuran kadar GDP dan BB dilakukan pada hari ke-7 intervensi. Data dianalisis menggunakan uji t-test dan One way Anova dengan $p < 0,05$. Rerata penurunan kadar GDP pada hari ke-7 kelompok K ($0,77 \pm 0,29$), P1 ($0,68 \pm 0,46$ mg/dl), P2 ($-116,08 \pm 0,53$ mg/dl) ($p=0,009$), P3 ($-114,55 \pm 9,03$ mg/dl), P4 ($-127,17 \pm 16,01$ mg/dl), P5 ($-122,11 \pm 2,58$ mg/dl). Pemberian tepung batang krokot dengan dosis 176, 352 dan 528mg/200gBB secara signifikan menurunkan kadar GDP, dan meningkatkan BB tikus wistar DMT2 mulai di hari ke-7. Pemberian tepung batang krokot 352mg/200gBB paling efektif menurunkan kadar GDP dan meningkatkan BB pada tikus wistar DMT2.

Kata kunci : berat badan, diabetes melitus tipe 2, glukosa darah puasa, tepung batang krokot

ABSTRACT

Type 2 diabetes mellitus increases the production of free radicals which causes increased blood glucose levels (FBS) and weight loss (BW). Purslane stem flour has the potential to be a food ingredient that has antihyperglycemic effects because it contains antioxidants and is high in fiber. This study aims to determine the antihyperglycemic effectiveness of purslane stem flour through examination of fasting blood glucose levels and body weight in DMT2 Wistar rats. This type of research is experimental. A total of thirty male DMT2 Wistar rats were divided into 6 groups: Healthy rats with standard feed (K), DMT2 rats with standard feed (P1), standard feed and metformin dose of 9 mg/200gBW (P2), standard feed and purslane stem flour dose of 176mg/200gBW (P3), 352mg/200gBW (P4) and dose of 528mg/200gBW (P5). Measurement of FBS and BW levels was carried out on the 7th of intervention. Data analyzed using the t-test and One way Anova with $p < 0.05$. The average decrease in GDP levels on the 7th day of group K (0.77 ± 0.29), P1 (0.68 ± 0.46 mg/dl), P2 (-116.08 ± 0.53 mg/dl) ($p=0.009$), P3 (-114.55 ± 9.03 mg/dl), P4 (-127.17 ± 16.01 mg/dl), P5 (-122.11 ± 2.58 mg/dl). Administration of purslane stem flour at doses of 176, 352 and 528mg/200gBW significantly reduced GDP levels, and increased the BW of DMT2 Wistar rats starting on the 7th day. Administration of purslane stem flour 352mg/200gBW was most effective in reducing GDP levels and increasing BW in DMT2 Wistar rats.

Keywords : body weight, type 2 diabetes mellitus, fasting blood glucose, purslane stem flour

PENDAHULUAN

Diabetes melitus merupakan penyakit metabolik karena gangguan sekresi insulin yang ditandai dengan peningkatan kadar gula darah. Prevalensi diabetes melitus di dunia pada tahun 1980 sebesar 4,7% dan meningkat menjadi 8,5% pada tahun 2014 (International

Diabetes Federation, 2017). Menurut konsensus Perkeni 2011, prevalensi diabetes melitus di Indonesia usia ≥ 15 tahun pada tahun 2013 sebesar 6,9% dan meningkat menjadi 8,5% pada tahun 2018 (Kemenkes, 2018). Chen et al., (2011) menyebutkan bahwa 80-90% dari jumlah penderita diabetes melitus di dunia adalah penderita diabetes melitus tipe 2 (DMT2). DMT2 meningkatkan radikal bebas atau ROS (*Reactive Oxygen Species*) yang menyebabkan stres oksidatif, sehingga terjadi kerusakan jaringan, penurunan degenerasi sel beta pankreas, penurunan sekresi insulin dan peningkatan kadar glukosa darah (GDP) (Kaku, 2010; Bukhari et al., 2014). Selain itu keadaan hiperglikemia pada penderita DMT2 secara signifikan berhubungan dengan penurunan berat badan (BB) pada tikus model diabetes walaupun asupannya meningkat (Nagarchi et al., 2015).

Stres oksidatif dapat dikurangi dengan konsumsi makanan sumber anti oksidan atau flavonoid (Vinayagam and Xu, 2015). Penelitian menunjukkan bahwa makanan tinggi flavonoid dapat menstimulasi degenerasi sel beta pankreas dan menurunkan resistensi insulin yang mempengaruhi kadar glukosa darah (Bahadoran et al., 2013). Hal ini didukung oleh Pathak, (2014) yang menyebutkan bahwa mengkonsumsi makanan yang memberikan efek anti oksidan, anti inflamasi, anti kolesterol dan anti hiperglikemi merupakan terapi yang paling tepat diberikan kepada pasien DMT2. Salah satu jenis flavonoid yang dapat memberikan efek anti oksidan dan anti hiperglikemi adalah antosianin (Sancho and Pastore, 2012). Menurut Li et al., (2017), makanan tinggi antosianin memberikan efek hipoglikemik dengan mengontrol glukosa darah dan mengurangi radikal bebas baik secara in vitro maupun in vivo. Antosianin memberikan efek anti diabetes, pencegahan terhadap resistensi insulin, secara signifikan menekan tingkat *malondialdehyde* dan memulihkan aktivitas *superoxide dismutase* (SOD) pada tikus model diabetes sehingga berpotensi sebagai terapi alternatif bagi pasien DMT2 (Belwal et al., 2017).

Efek hipoglikemik antosianin yaitu dengan menghambat absorpsi glukosa pada saluran gastrointestinal melalui mekanisme penghambatan enzim α -amilase dan α -glucosidase (Esatbeyoglu et al., 2016). Antosianin mempunyai struktur *phenolic* yang dapat mentransfer atom hydrogen dari radikal bebas hidroksil sehingga dapat memberikan efek anti oksidan melalui jalur DPPH, menurunkan glukosuria, HbA1c dan glukosa darah dan menurunkan resistensi insulin (Takikawa et al., 2010; Belwal et al., 2017). Penelitian menunjukkan bahwa antosianin dengan dosis 50mg/kgBB selama 30 hari efektif memperbaiki sel beta pankreas dan menurunkan kadar glukosa darah pada tikus model DMT2 (Nizamutdinova et al., 2009). Salah satu jenis tanaman yang mengandung tinggi flavonoid adalah krokot. Penelitian menunjukkan bahwa pemberian ekstrak etanol dari daun krokot kepada tikus yang diberi induksi diabetes melalui pemberian STZ dan Na dapat menurunkan kadar glukosa darah.

Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui aktivitas antihiperglikemik tepung batang krokot pada tikus diabetes mellitus tipe 2 yang diinduksi STZ dan Na.

METODE

Jenis penelitian ini merupakan penelitian eksperimen laboratorium, dengan pendekatan randomized pre and post test control group design. Rancangan dalam penelitian ini menggunakan metode rancangan Acak Lengkap (RAL) terdiri dari 30 ekor tikus jantan yang dibagi menjadi 6 kelompok yaitu 1 kelompok control sehat dan 5 kelompok perlakuan. Penelitian dilaksanakan pada bulan agustus sampai dengan November 2024. Penelitian ini dilaksanakan di Laboratorium Teknologi Pangan Universitas Sugeng Hartono untuk pembuatan tepung batang krokot, Laboratorium Chemix Pratama pada tahapan pengujian kadar proksimat, serat, antioksi dan flavonoid tepung batang krokot, dan Laboratorium Pusat Pangan dan Gizi PAU Universitas Gajah Mada Yogyakarta untuk pemeliharaan dan pengujian hewan coba. Pemilihan lokasi penelitian di LPPT Universitas Gajah Mada

Yogyakarta karena telah tersertifikasi ISO/IEC 17025:2000. Penelitian telah menerima sertifikat ethical clearance dari komite etik penelitian Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret di tahun 2023-2024 dengan nomor 176/02/07/2024. Uji kenormalan data menggunakan uji *Shapiro Wilk* ($p > 0,05$), dan Uji varians menggunakan Lave's test untuk mengetahui homogenitas varians data ($p > 0,05$). Pengukuran kadar GDP dan BB dilakukan pada hari ke 0 dan 14 intervensi. Data dianalisis menggunakan uji t-test dan One way Anova dengan $p < 0,05$

HASIL

Penelitian ini menggunakan dosis 176, 352 dan 528mg/200grBB Tikus tepung batang krokot yang dibuat dengan menggunakan krokot dari petani lokal boyolali. Tepung krokot selanjutnya diuji kandungan proksimat, antosianin, flavonoid dan serat sebagai data pendukung penelitian. Tikus wistar jantan diinduksi menggunakan NA dan STZ agar menjadi Diabetes mellitus tipe 2. Kadar Glukosa Darah Puasa diukur pada hari ke-0, 7 dan 14 setelah intervensi.

Kandungan Proksimat, Antosianin, Flavonoid dan Serat Tepung Batang Krokot

Pembuatan Tepung batang krokot dilakukan di Laboratorium Teknologi Pangan, Universitas Sugeng Hartono. Tepung Batang Krokot kemudian dilakukan pengujian kadar Proksimat, Antosianin Flavonoid dan Serat untuk memperoleh data pendukung dalam penelitian. Pengujian kadar proksimat, antioksidan, flavonoid dan serat dilakukan di laboratorium Chemix Pratama, Bantul dengan hasil sebagai berikut:

Tabel 1. Hasil Pengujian Kadar Proksimat, Antosianin, Flavonoid dan Serat Tepung Batang Krokot

	Tepung Batang Krokot		
	Ulangan 1	Ulangan 2	Rata-rata
Kadar air (%)	12,2836	12,2709	12,27725
Kadar abu (%)	27,4526	27,4224	27,4375
Kadar Protein (%)	6,4202	6,4962	6,4582
Kadar Lemak (%)	2,2968	2,2794	2,2881
Kadar serat kasar (%)	21,7457	21,6865	21,7161
Kadar serat pangan tak larut (%)	22,4187	22,5502	22,48445
Kadar serat pangan terlarut (%)	1,4675	1,2751	1,3713
Kadar serat pangan total (%)	23,8861	23,8253	23,8557
Energi (kal/100g)	162,9347	163,2696	163,1022
Kadar karbohidrat (%)	29,8011	29,8447	29,8229
Kadar Flavonoid (%)	0,4529	0,4542	0,45355
Kadar antosianin (%)	15,3422	15,5678	15,455

Pengaruh Pemberian Tepung Batang Krokot terhadap Kadar GDP

Pengukuran BB dilakukan untuk mengetahui pengaruh tepung batang krokot terhadap BB tikus wistar model DMT2. Tabel 6, menunjukkan perubahan BB pada tikus model DMT2. Tampak bahwa rerata BB pada semua kelompok kecuali kelompok P1 menunjukkan peningkatan secara signifikan dengan nilai $p < 0,05$. Sedangkan pada kelompok P1 menurun secara signifikan dengan nilai $p = 0,039$. Rerata BB pada seluruh kelompok perlakuan meningkat sesuai dengan durasi pemberiannya, kecuali rerata BB kelompok K yang mengalami kenaikan berat badan dikarenakan merupakan kelompok tikus sehat yang tidak diinduksi STZ dan NA. Perubahan BB pada hari ke-7 perlakuan terdapat pada Tabel 2 sebagai berikut:

Tabel 2. Perubahan BB pada Hari ke-7 Perlakuan

Kelompok	Durasi			
	Hari ke-0 (mean $\pm$ SD) g	Hari ke-7 (mean $\pm$ SD) g	Δ BB	p ^a
K	189,40 $\pm$ 2,07	197,60 $\pm$ 2,07	8,20 $\pm$ 0,83	0,041*
P1	178,20 $\pm$ 2,58	168,80 $\pm$ 2,86	-9,40 $\pm$ 0,89	0,039*
P2	176,20 $\pm$ 3,19	180,20 $\pm$ 2,58	4,00 $\pm$ 0,70	0,039*
P3	178,60 $\pm$ 3,64	181,20 $\pm$ 3,34	2,60 $\pm$ 1,14	0,042*
P4	180,40 $\pm$ 2,70	184,20 $\pm$ 3,42	3,80 $\pm$ 0,83	0,041*
P5	179,00 $\pm$ 1,58	182,40 $\pm$ 2,07	3,40 $\pm$ 0,54	0,038*
p ^b	0,007*	0,001*	0,001*	

Keterangan: K= kontrol (Tikus Sehat); P1= Tikus DMT2 + pakan dan minum standar ; P2= Tikus DMT2 + pakan dan minum standar + metformin 9 mg/200gr ; P3= Tikus DMT2 + pakan dan minum standar + Tepung batang krokot 176 mg/200gr ; P4= Tikus DMT2 + pakan dan minum standar + Tepung batang krokot 352 mg/200gr, P5= Tikus DMT2 + pakan dan minum standar + Tepung batang krokot 528 mg/200gr. *Terdapat perbedaan yang signifikan (p < 0,05) (Uji Wilcoxon^a dan kruskal wallis^b)

Pengaruh Pemberian Tepung Batang Krokot terhadap Berat Badan Tikus

Pengaruh pemberian tepung batang krokot terhadap BB tikus wistar model DMT2 diukur pada hari ke-0 dan hari ke 7. Perbedaan BB tikus sebelum dan setelah perlakuan pada masing- masing maupun antar kelompok perlakuan dianalisis menggunakan uji Wilcoxon dan Kruskal Wallis dan disajikan dalam bentuk rerata sebagai berikut:

Tabel 3. Perubahan BB pada Hari ke-7 Perlakuan

Kelompok	Durasi			
	Hari ke-0 (mean $\pm$ SD) mg/dl	Hari ke-7 (mean $\pm$ SD) mg/dl	Δ kadar GDP (mean $\pm$ SD) mg/dl	P
K	68,55 $\pm$ 2,00	69,33 $\pm$ 1,73	0,77 $\pm$ 0,29	0,004*
P1	260,79 $\pm$ 2,15	261,48 $\pm$ 2,13	0,68 $\pm$ 0,46	0,030*
P2	258,98 $\pm$ 2,74	142,89 $\pm$ 2,76	-116,08 $\pm$ 0,53	0,001*
P3	259,78 $\pm$ 3,53	145,23 $\pm$ 7,24	-114,55 $\pm$ 9,03	0,001*
P4	258,76 $\pm$ 1,87	131,59 $\pm$ 17,10	-127,17 $\pm$ 16,01	0,001*
P5	259,71 $\pm$ 3,34	137,59 $\pm$ 2,70	-122,11 $\pm$ 2,58	0,001*
p ^b	0,971	0,001*	0,001*	

Keterangan: K= kontrol (Tikus Sehat); P1= Tikus DMT2 + pakan dan minum standar ; P2= Tikus DMT2 + pakan dan minum standar + metformin 9 mg/200gr ; P3= Tikus DMT2 + pakan dan minum standar + Tepung batang krokot 176 mg/200gr ; P4= Tikus DMT2 + pakan dan minum standar + Tepung batang krokot 352 mg/200gr, P5= Tikus DMT2 + pakan dan minum standar + Tepung batang krokot 528 mg/200gr. *Terdapat perbedaan yang signifikan (p < 0,05) (Uji Wilcoxon^a dan kruskal wallis^b)

PEMBAHASAN

Berdasarkan tabel 2, terlihat bahwa seluruh kelompok perlakuan kecuali mengalami penurunan kadar GDP yang signifikan (p=0,001) apabila dibandingkan dengan hari ke-0 kecuali pada kelompok K. Kadar GDP terendah di hari ke-7 tampak pada kelompok K (69,33 $\pm$ 1,73 mg/dl) dan tertinggi pada kelompok P1 (261,48 $\pm$ 2,13 mg/dl). Kelompok K yaitu kelompok tikus sehat yang tidak diinduksi STZ dan NA, diberikan pakan dan minum standar. Penurunan kadar GDP paling tinggi yaitu pada kelompok P4 dengan penurunan sebesar -127,17 $\pm$ 16,01 mg/dl yang diikuti dengan P5 (-122,11 $\pm$ 2,58mg/dl) dan paling rendah pada kelompok P3 dengan penurunan sebesar 114,55 $\pm$ 9,03 mg/dl). DMT2 ke kadar normal (kadar normal < 135mg/dl). Hal ini dikarenakan lama pemberian tepung batang krokot tidak mencukupi untuk mengembalikan kadar GDP ke kadar normal.

Penurunan kadar GDP di hari ke-7 perlakuan menunjukkan perbedaan yang signifikan apabila dibandingkan dengan kadar GDP setelah diinduksi STZ dan Na. Tabel 2,

menunjukkan bahwa efek antihiperglikemik tepung batang krokot belum dapat mengembalikan kadar GDP seperti tikus sehat. Selain daripada itu, tampak bahwa kadar GDP di hari ke-7 tidak menurun hingga batas normal (<135 mg/dl). Pada penelitian ini tampak bahwa pemberian tepungbbatang krokot secara signifikan dapat menurunkan kadar GDP, akan tetapi belum dapat mengembalikan kadar GDP tikus. Pengukuran BB dilakukan untuk mengetahui pengaruh tepung batang krokot terhadap BB tikus wistar model DMT2. Tabel , menunjukkan perubahan BB pada tikus model DMT2. Tampak bahwa rerata BB pada semua kelompok kecuali kelompok P1 menunjukkan peningkatan secara signifikan dengan nilai $p < 0,05$.

Sedangkan pada kelompok P1 menurun secara signifikan dengan nilai $p = 0,039$. Rerata BB pada seluruh kelompok perlakuan meningkat sesuai dengan durasi pemberiannya, kecuali rerata BB kelompok K yang mengalami kenaikan berat badan dikarenakan merupakan kelompok tikus sehat yang tidak diinduksi STZ dan NA Berdasarkan Tabel 3, tampak bahwa BB tertinggi di hari ke-7 tampak pada kelompok K ($197,60 \pm 2,07$ g) yang merupakan kelompok tikus sehat, diikuti dengan kelompok P4 ($184,20 \pm 3,42$ g) yang merupakan kelompok Tikus DMT2 + pakan dan minum standar + Tepung batang krokot 352 mg/200gr. Berat badan Tikus terendah pada kelompok P1 ($168,80 \pm 2,86$ g). Selain itu, terlihat bahwa terjadi peningkatan BB secara bermakna pada kelompok P2 ($p = 0,039$), P3 ($p = 0,042$), dan P5 ($p = 0,038$). Pada penelitian ini tampak bahwa kelompok yang diberikan tepung batang krokot mengalami kenaikan berat badan yang bermakna dan hampir sama dengan kelompok yang diberikan metformin, walaupun masih belum bisa mengembalikan BB tikus seperti tikus yang sehat. Peningkatan BB dipengaruhi oleh kandungan antosianin dan serat yang terdapat pada tepung batang krokot. Antosianin dapat memberikan efek anti-diabetes yaitu menurunkan glukosuria, Hb A1c dan glukosa darah, serta meningkatkan sekresi insulin dan resistensi insulin dan mencegah terjadinya radikal bebas

KESIMPULAN

Pemberian tepung batang krokot dengan dosis 176, 352 dan 528mg/200grBB secara signifikan menurunkan kadar GDP dan menaikkan berat badan pada hari ke tujuh intervensi.

UCAPAN TERIMAKASIH

Kami ucapkan terimakasih kepada Direktorat Jenderal Pendidikan tinggi, Riset, dan Teknologi Riset, Teknologi dibawah Kementerian Pendidikan, Kebudayaan, Riset, dan Teknologi (Kemendikbudristek) yang telah memberikan pendanaan penelitian dengan skema penelitian dosen pemula pada tahun pendanaan 2024.

DAFTAR PUSTAKA

- American Diabetes Associated. (2015). *Nutrition Therapy Recommendations for the Management of Adults With Diabetes*. *Diabetes Care* 37(Supplement_1): S120–43.
- Bahadoran Z, Mirmiran P, and Azizi F. 2013. *Dietary Polyphenols as Potential Nutraceuticals in Management of Diabetes: A Review*. *Journal of Diabetes and Metabolic Disorders* 12 (43).
- Belwal T, Nabavi SF, Nabavi SM and Habtemariam S. 2017. *Dietary Anthocyanins and Insulin Resistance: When Food Becomes a Medicine*. *Nutrients* 9 : 111.
- Bukhari SA, Waseem AS, Muhammad Zia-ul-haq, and Hawa ZEJ. 2014. *Computer Aided Screening of Secreted Frizzled-Related Protein 4 (SFRP4): A Potential Control for Diabetes Mellitus*. *Molecules* 19 : 10129–36.

- Chen L, Magliano DJ and Zimmet PJ. 2011. Diabetes Mellitus - Present and Future Perspectives. *Nature Publishing Group* 8(4): 228–36.
- Eleazu CO, Eleazu KC, Chukwuma S and Essien UN. (2013). Review of The Mechanism of Cell Death Resulting from Streptozotocin Challenge in Experimental Animals , Its Practical Use and Potential Risk to Humans. *Journal of Diabetes & Metabolic Disorders* 12:60.
- Esatbeyoglu T, Rodríguez-Werner M, Schlösser A, Winterhalter P and Rimbach G. 2016. Fractionation, Enzyme Inhibitory and Cellular Antioxidant Activity of Bioactives from Purple Sweet Potato (*Ipomoea Batatas*). *Food Chemistry*.
- Ghasemi A, Khalifi S and Jedi S. (2014). Streptozotocin-Nicotinamide-Induced Rat Model of Type 2 Diabetes (Review). *Acta Physiologica Hungarica* 101(4): 408–20.
- Grace MH, Ribnicky DM, Kuhn P, Poulev A, Logendra S, Yousef GG, Raskin I and Lila MA. (2009). Hypoglycemic Activity of A Novel Anthocyanin-Rich Formulation from Lowbush Blueberry, *Vaccinium Angustifolium* Aiton. *Phytomedicine* 16(5):406–415.
- Graham ML, Janecek JL, Kittredge JA, Hering BJ and Schuurman HJ.(2011). The Streptozotocin-Induced Diabetic Nude Mouse Model : Differences between Animals from Different Sources. *Comparative Medicine* 61(4):56–360
- Guo X, Wang Y, Wang K, Ji B and Zhou F. (2018). Stability of a type 2 diabetes rat model induced by high-fat diet feeding with low-dose streptozotocin injection. *Journal of Zhejiang University-SCIENCE B (Biomedicine & Biotechnology)* 19(7):559–569.
- International Diabetes Federation 2017. IDF Diabetes Atlas, 8th edn. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation.
- Kaku K. 2010. Pathophysiology of Type 2 Diabetes And Its Treatment Policy. *JMAJ* 53(1): 41–46
- Kemenkes. 2018. Hasil Utama Riset Kesehatan Dasar 2018. Jakarta: Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan.
- Li D, Wang P, Luo Y, Zhao M and Chen F. 2017. Health Benefits of Anthocyanins and Molecular Mechanisms : Update from Recent Decade. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition* 57(8): 1729–41.
- Nagarchi K, Ahmde S, Sabus A and Saheb SH. (2015). Effect of Streptozotocin on Glucose levels in Albino Wister Rats. *J. Pharm. Sci* 7(2):67–69.
- Nizamutdinova IT, Jin YC, Chung YC, Shin SC, Lee SJ, Seo HG, Lee Jh Chang KC and Kim HJ. 2009. The Anti-Diabetic Effect of Anthocyanins in Streptozotocin-Induced Diabetic Rats through Glucose Transporter 4 Regulation and Prevention of Insulin Resistance and Pancreatic Apoptosis. *Molecular Nutrition and Food Research* 53 : 1419–29.
- Palupi FD. (2018). Pengaruh Dosis dan Lama Pemberian Ekstrak Etanol Pegagan (*Centella asiatica*) terhadap Derajat Insulin pada Pankreas Tikus Model Diabetes Mellitus Tipe 2. Tesis, Universitas Sebelas Maret, Surakarta
- Pandya KG, Patel MR. and Lau-Cam CA. (2010). Comparative study of the binding characteristics to and inhibitory potencies towards PARP and in vivo antidiabetogenic potencies of taurine, 3-aminobenzamide and nicotinamide. *J. Biomed. S17* (1).
- Pathak M. 2014. Diabetes Mellitus Type 2 and Functional Foods of Plant Origin. *Recent Patents on Biotechnology* 8 (2) : 161
- Sancho RAS and Pastore GM. 2012. Evaluation of the Effects of Anthocyanins in Type 2 Diabetes. *Food Research International* 46 : 378–86.
- Takikawa M, Inoue S, Horio F, and Tsuda T. (2010). Dietary Anthocyanin-Rich Bilberry Extract Ameliorates Hyperglycemia and Insulin Sensitivity via Activation of AMP-Activated Protein Kinase in Diabetic Mice". *The Journal of Nutrition* 1(3) : 527–33.
- Takikawa M, Inoue S, Horio F, and Tsuda T. 2010. *Dietary Anthocyanin-Rich Bilberry Extract Ameliorates Hyperglycemia and Insulin Sensitivity via Activation of AMP-*

- Activated Protein Kinase in Diabetic Mice". The Journal of Nutrition 1(3) : 527–33.*
- Vinayagam R and Xu B. 2015. *Antidiabetic Properties of Dietary Flavonoids: A Cellular Mechanism Review. Nutrition and Metabolism 12(60): 1–20.*
- Zafar M and Naeem-Ul-Hassan S. (2010). *Effects of STZ-Induced Diabetes on the Relative Weights of Kidney , Liver and Pancreas in Albino Rats : A Comparative Study.*Int. J. Morphol 28(1):135–142.