

**PENGARUH KOMBINASI EKSTRAK PETAI
CINA DAN METFORMIN TERHADAP KADAR
KOLESTEROL HDL DAN LDL PADA TIKUS
DIABETES**

KARYA TULIS ILMIAH

Untuk Memenuhi Sebagian Syarat Memperoleh Gelar Sarjana Kedokteran

Pada Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Duta Wacana



Disusun oleh:

RIZERIA RENGGANIS AJENG UTARI PROGO

41140006

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS KRISTEN DUTA WACANA

YOGYAKARTA

2018

**PENGARUH KOMBINASI EKSTRAK PETAI
CINA DAN METFORMIN TERHADAP KADAR
KOLESTEROL HDL DAN LDL PADA TIKUS
DIABETES**

KARYA TULIS ILMIAH

Untuk Memenuhi Sebagian Syarat Memperoleh Gelar Sarjana Kedokteran

Pada Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Duta Wacana



Disusun oleh:

RIZERIA RENGGANIS AJENG UTARI PROGO

41140006

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS KRISTEN DUTA WACANA

YOGYAKARTA

2018

LEMBAR PENGESAHAN

Skripsi dengan judul:

**PENGARUH KOMBINASI EKSTRAK PETAI CINA DAN METFORMIN
TERHADAP KADAR KOLESTEROL HDL DAN LDL PADA TIKUS
DIABETES**

telah diajukan dan dipertahankan oleh:

RIZERIA RENGGANIS AJENG UTARI PROGO
41140006

dalam Ujian Skripsi Program Studi Pendidikan Dokter
Fakultas Kedokteran
Universitas Kristen Duta Wacana
dan dinyatakan **DITERIMA**
untuk memenuhi salah satu syarat memperoleh gelar
Sarjana kedokteran pada tanggal 16 Januari 2018

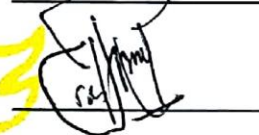
Nama Dosen

: Tanda Tangan

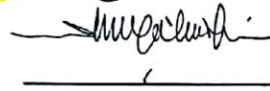
1. dr. Sulanto Saleh Danu R., Sp. FK
(Dosen Pembimbing I)



2. Dr. dr. Y. Nining Sri Wuryaningsih, Sp. PK
(Dosen Pembimbing II)



3. dr. Purwoadi Sujatno, Sp.PD, FINASM. MPH
(Dosen Penguji)



Yogyakarta, 19 Januari 2018

Disahkan Oleh:

Dekan,



Prof. dr. J.W. Siagian, Sp. PA

Wakil Dekan I bidang Akademik,



dr. Yanti Ivana Suryanto, M.Sc

PERNYATAAN KEASLIAN SKRIPSI

Saya menyatakan bahwa sesungguhnya skripsi dengan judul:

PENGARUH KOMBINASI EKSTRAK PETAI CINA DAN METFORMIN TERHADAP KADAR KOLESTEROL HDL DAN LDL PADA TIKUS DIABETES

Yang saya kerjakan untuk melengkapi sebagian syarat untuk menjadi Sarjana pada Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Duta Wacana Yogyakarta, adalah bukan hasil tiruan atau duplikasi dari karya pihak lain di Perguruan Tinggi atau instansi manapun, kecuali bagian yang sumber informasinya sudah dicantumkan sebagaimana mestinya.

Jika dikemudian hari didapati bahwa hasil skripsi ini adalah plagiasi atau tiruan dari karya pihak lain, maka saya bersedia dikenai sanksi yakni pencabutan gelar saya.

Yogyakarta, 19 Januari 2018



(RIZERIA RENGGANIS AJENG UTARI PROGO)

41140006

LEMBAR PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI

Sebagai mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Duta Wacana, yang bertanda tangan dibawah ini, saya:

Nama : RIZERIA RENGGANIS AJENG UTARI PROGO

NIM : 41140006

Demi pengembangan ilmu pengetahuan, menyetujui untuk memberikan kepada Universitas Kristen Duta Wacana Hak Bebas Royalti Non Eksklusif (*Non Eksklusif Royalti-Free Right*), karya ilmiah saya yang berjudul:

PENGARUH KOMBINASI EKSTRAK PETAI CINA DAN METFORMIN TERHADAP KADAR KOLESTEROL HDL DAN LDL PADA TIKUS DIABETES

Dengan Hak Bebas Royalti Non Eksklusif ini, Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Duta Wacana berhak menyimpan, mengalihkan media/formatkan, mengelola dalam bentuk pangkalan data (database), merawat dan mempublikasikan karya tulis ilmiah selama tetap mencantumkan nama saya sebagai penulis dan sebagai pemilik hak cipta.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenar-benarnya.

Yogyakarta, 16 Januari 2018

Yang menyatakan,



Rizeria Rengganis Ajeng Utari Progo
41140006

KATA PENGANTAR

Puji syukur penulis panjatkan kepada Tuhan Yang Maha Esa atas berkat, penyertaan, kasih, dan karunia-Nya sehingga penyusunan karya tulis ilmiah dengan judul “Pengaruh Kombinasi Ekstrak Petai Cina dan Metformin Terhadap Kadar Kolesterol HDL dan LDL Pada Tikus Diabetes” dapat diselesaikan dengan baik. Penulisan Karya Tulis Ilmiah ini dimaksudkan untuk memenuhi sebagian syarat memperoleh gelar sarjana kedokteran di Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Duta Wacana. Penulis menyadari bahwa dalam menghadapi dan menjalani penyusunan penelitian ini penulis mengalami berbagai rintangan dan kendala, namun melalui penyertaan Tuhan dan dukungan dari berbagai pihak semua itu dapat dilalui dengan baik. Untuk itu, penulis mengucapkan terimakasih sedalam-dalamnya kepada:

1. Prof. dr. Jonathan Willy Siagian, Sp. PA selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Duta Wacana yang telah memberikan izin hingga terlaksananya penelitian ini.
2. dr. Sulanto Saleh Danu, Sp. FK selaku dosen pembimbing pertama yang telah memberikan izin penelitian, meluangkan waktu dan tenaga, pikiran, memberikan ilmu, membimbing penuh kesabaran, serta memberikan motivasi selama penelitian hingga penyusunan karya tulis ilmiah ini.
3. Dr. dr. Nining Sri Wuryaningsih, Sp. PK selaku dosen pembimbing kedua yang telah memberikan masukan, kritik, saran, meluangkan waktu dan tenaga, pikiran, memberikan ilmu, membimbing penuh kesabaran, serta memberikan motivasi selama penelitian hingga penyusunan karya tulis ilmiah ini.

4. Dr. Purwoadi Sujatno, Sp. PD, FINASIM. MPH selaku dosen penguji yang telah memberikan masukan, kritik, dan saran yang membangun sehingga karya tulis ilmiah ini dapat selesai.
5. Laboratorium Pusat Studi Pangan dan Gizi (PSPG) Universitas Gajah Mada Yogyakarta sebagai tempat penelitian ini dan khususnya kepada Pak Yuli sebagai ketua Laboratorium beserta jajarannya yang telah memberikan izin dan bantuan sehingga penelitian dapat terlaksana.
6. Dr. dr. Rizaldy Taslim Pinzon, Sp. S., M. Kes dan dr. Arum Krismi, M. Sc, Sp. KK selaku dosen penilai kelaikan etik dan pemberian izin penelitian ini.
7. Anton Progo dan Emiliana selaku orang tua penulis untuk kesabaran, kasih sayang, dukungan, doa, dan penghiburan dalam masa senang dan sulit, serta atas pembiayaan penelitian ini.
8. Teodota Retno Prisilia Progo selaku kakak penulis atas dukungan, doa dan motivasi kepada penulis dalam penyusunan karya tulis ilmiah ini.
9. David Rivaldo sebagai pendamping penulis yang selalu memberi motivasi, semangat, masukan, solusi, dan mendukung dalam penyusunan karya tulis ilmiah ini.
10. Aji Pangestu dan Paviaanta Riwan Giovani selaku rekan penulis yang selalu memberikan motivasi, dukungan, dan mendampingi penulis hingga dapat menyelesaikan karya tulis ilmiah ini.
11. Teman-teman seperjuangan Hosiana Oktaviany Winaris, Dorotea Carissa, Adventcia Mitha, Anindita Kristanti, Bougenvil Bunga, Aquila Mega, Arlyn Vina, Vincent Wijaya, Patrick Kurniawan, Octavianus

Ricky, dan Sharon Abigail yang senantiasa memberi motivasi, dukungan, dan solusi kepada penulis.

12. Priska Pinki, Chatarina Sukma, dan Stephanie Caroline Link yang telah sabar dan setia memberikan masukan, semangat, dan mendengarkan segala keluh kesah penulis selama penyusunan karya tulis ilmiah ini.
13. Sejawat FK 2014 yang telah memberi semangat dan dukungan kepada penulis untuk menyelesaikan karya tulis ilmiah ini.
14. Semua pihak yang secara langsung maupun tidak langsung terlibat serta mendukung penulis dalam menyelesaikan karya tulis ilmiah ini, yang tidak dapat disebutkan satu per satu.

Penulis menyadari bahwa dalam karya tulis ilmiah ini masih banyak kekurangan, oleh sebab itu penulis memohon maaf dan menerima masukan, kritik, dan saran terkait karya tulis ilmiah ini. Dengan adanya penelitian ini diharapkan dapat berguna bagi kemajuan pelayanan kesehatan di Indonesia dan dapat semakin berkembang lebih baik lagi. Atas dukungannya penulis mengucapkan terimakasih.

Yogyakarta, Januari 2018

Yang menyatakan,

Rizeria Ajeng

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
LEMBAR PENGESAHAN	ii
LEMBAR PERNYATAAN KEASLIAN SKRIPSI	iii
LEMBAR PERSETUJUAN PUBLIKASI	iv
KATA PENGANTAR	v
DAFTAR ISI	viii
DAFTAR TABEL	xi
DAFTAR GAMBAR	xii
DAFTAR LAMPIRAN	xiii
ABSTRAK	xiv
<i>ABSTRACT</i>	xv
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang Masalah	1
1.2 Masalah Penelitian	4
1.3 Tujuan Penelitian	4
1.4 Manfaat Penelitian	5
1.5 Keaslian Penelitian	7
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	9
2.1 Tinjauan Pustaka	9
2.1.1 Diabetes Melitus	9

2.1.2 Lipoprotein	11
2.1.3 Diabetes Melitus dan Metabolisme Lemak	14
2.1.4 Pengobatan Metformin pada Diabetes Melitus	15
2.1.5 Petai Cina (<i>Leucaena leucocephala</i>)	17
2.2 Landasan Teori	20
2.3 Kerangka Konsep	21
2.4 Hipotesis Penelitian	21
BAB III METODE PENELITIAN	22
3.1 Desain Penelitian	22
3.2 Tempat dan Waktu Penelitian	22
3.3 Populasi dan Sampling	22
3.3.1 Pengambilan Sampel	22
3.3.2 Kriteria Inklusi	23
3.3.3 Kriteria Eksklusi	23
3.4 Variabel Penelitian dan Definisi Operasional	23
3.4.1 Variabel Penelitian	23
3.4.2 Definisi Operasional	25
3.4.2.1 Definisi Operasional Variabel Luar	25
3.5 Besar Sampel	26
3.6 Alat dan Bahan	28
3.6.1 Alat Penelitian.....	28
3.6.2 Bahan Penelitian	29
3.7 Pelaksanaan Penelitian	30
3.7.1 Perlakuan Hewan Uji	30
3.7.2 Pelaksanaan Perlakuan	31
3.7.3 Pembuatan Ekstrak	33

3.7.4 Perhitungan Dosis	34
3.7.5 Pemeriksaan Kadar Kolesterol HDL	35
3.7.6 Pemeriksaan Kadar Kolesterol LDL	37
3.8 Analisis Data	39
3.9 Etika Penelitian	40
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	41
4.1 Hasil Penelitian	41
4.2 Pembahasan	49
4.3 Keterbatasan Penelitian	54
4.3.1 Kesulitan Penelitian	54
4.3.2 Kelemahan Penelitian	55
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN	56
5.1 Kesimpulan	56
5.2 Saran	56
DAFTAR PUSTAKA	58
LAMPIRAN	62

DAFTAR TABEL

TABEL 1. Keaslian Penelitian	7
TABEL 2. Definisi Operasional	25
TABEL 3. Presipitasi HDL	36
TABEL 4. Penentuan HDL	36
TABEL 5. Reagen Presipitasi HDL	37
TABEL 6. Presipitasi LDL	37
TABEL 7. Penentuan LDL	37
TABEL 8. Reagen Presipitasi LDL	38
TABEL 9. Reagen Kit Kolesterol FS	39
TABEL 10. Rata-rata Kadar Kolesterol HDL dan LDL	41
TABEL 11. Uji Shapiro-Wilk Kolesterol HDL dan LDL Tikus	42
TABEL 12. Uji <i>Paired T Test</i> Kolesterol HDL dan LDL	43
TABEL 13. Uji <i>Levene Static</i> Kolesterol HDL Tikus	44
TABEL 14. Uji <i>One Way ANOVA</i> Kolesterol HDL	45
TABEL 15. Uji Post Hoc Kolesterol HDL Tiap Kelompok	45
TABEL 16. Uji <i>Levene Static</i> Kolesterol LDL	47
TABEL 17. Uji <i>One Way ANOVA</i> Kolesterol LDL	47
TABEL 18. Uji <i>Post Hoc</i> Kolesterol LDL Tiap Kelompok	48

DAFTAR GAMBAR

GAMBAR 1. Kerangka Konsep	21
GAMBAR 2. Pelaksanaan Perlakuan	33
GAMBAR 3. Perbandingan rata-rata <i>pre test</i> dan <i>post test</i> HDL	44
GAMBAR 4. Perbandingan rata-rata <i>pre test</i> dan <i>post test</i> LDL	46

©UKDW

DAFTAR LAMPIRAN

LAMPIRAN 1	Surat Keterangan PSPG	62
LAMPIRAN 2	Keterangan Kelaikan Etik	63
LAMPIRAN 3	Tabel Hasil Penelitian	64
LAMPIRAN 4	Uji Normalitas: Analisis Uji <i>Shapiro-Wilk</i>	68
LAMPIRAN 5	Uji Homogenitas: Analisis <i>Levene Static</i>	69
LAMPIRAN 6	Uji <i>Paired T Test</i>	70
LAMPIRAN 7	Uji <i>One Way ANOVA</i>	73
LAMPIRAN 8	Uji <i>Post Hoc</i>	74
LAMPIRAN 9	Dokumentasi	75
LAMPIRAN 10	Riwayat Hidup	77

**PENGARUH KOMBINASI EKSTRAK PETAI CINA DAN METFORMIN
TERHADAP KADAR KOLESTEROL HDL DAN LDL PADA TIKUS
DIABETES**

Rizeria Rengganis Ajeng Utari Progo, Sulanto Saleh Danu, Nining Sri
Wuryaningsih

Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Duta Wacana Yogyakarta

Korespondensi: Sulanto Saleh Danu, Fakultas Kedokteran Universitas Kristen
Duta Wacana, Jl. DR. Wahidin Sudirohusodo 5-25 Yogyakarta 55224,
Indonesia

Email : penelitianfk@staff.ukdw.ac.id

ABSTRAK

Pendahuluan: Pengobatan diabetes menggunakan obat herbal banyak dipilih masyarakat. Salah satunya adalah *Leucaena leucocephala* yang diketahui memiliki efek antioksidan terhadap kadar kolesterol. *Leucaena leucocephala* belum diketahui efek yang ditimbulkan bila dikombinasikan dengan metformin sebagai lini pertama pengobatan diabetes melitus tipe 2. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh kombinasi ekstrak petai cina (*Leucaena leucocephala*) dan metformin terhadap kadar kolesterol HDL dan LDL pada tikus yang diinduksi streptozotosin-nicotinamide (STZ-NA).

Metode: Penelitian ini bersifat eksperimental analitik dengan desain kelompok kontrol *pre test* dan *post test*. Penelitian dilakukan di Laboratorium Pusat Studi Pangan dan Gizi (PSPG) UGM Yogyakarta. Subjek penelitian adalah tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) strain Wistar. Kadar kolesterol HDL dan LDL diperiksa pada sebelum, pertengahan, dan setelah masa perlakuan. Hasil dianalisis menggunakan *Paired Sample T Test*, ANOVA, dan *Post Hoc*.

Hasil: Dari analisa data *Paired Sample T Test* kombinasi kedua obat menunjukkan perbedaan yang signifikan terhadap peningkatan kadar kolesterol HDL ($34,53 \pm 1,66$; $68,06 \pm 1,42$) dan penurunan kadar kolesterol LDL ($74,75 \pm 1,59$; $37,06 \pm 1,97$). Analisa data ANOVA pada kombinasi kedua obat didapatkan hasil yang berbeda signifikan ($p=0,000$; $p<0,05$). Analisa data *Post Hoc* didapatkan peningkatan HDL dan penurunan LDL lebih efektif menggunakan kombinasi ekstrak petai cina dan metformin (*mean difference* HDL= $36,62667$; *mean difference* LDL= $-35,01667$).

Kesimpulan: Dari hasil analisa data, kombinasi ekstrak petai cina (*Leucaena leucocephala*) dan metformin lebih efektif dalam meningkatkan kadar kolesterol HDL dan menurunkan kadar kolesterol LDL bila dibandingkan dengan monoterapi.

Kata kunci: Ekstrak petai cina (*Leucaena leucocephala*), metformin, HDL, LDL, tikus wistar (*Rattus novergic*)

THE EFFECT OF COMBINATION EKSTRAK PETAI CINA AND METFORMIN ON THE HDL AND LDL CHOLESTEROL LEVELS WITH DIABETIC RAT

Rizeria Rengganis Ajeng Utari Progo, Sulanto Saleh Danu, Nining Sri Wuryaningsih

Faculty of Medicine Duta Wacana Christian University Yogyakarta

Correspondence: Sulanto Saleh Danu, Faculty of Medicine Duta Wacana Christian University, Jl. DR. Wahidin Sudirohusodo 5-25 Yogyakarta 55224, Indonesia

Email : penelitianfk@staff.ukdw.ac.id

ABSTRACT

Background: Treatment of diabetes using herbal medicine is widely selected by the community. One of them is *Leucaena leucocephala* which is known to have an antioxidant effect on cholesterol levels. The effect combination of *Leucaena leucocephala* and metformin as the first line therapy for diabetic is still not known. This study aims to determine the effect of combination extract of petai cina (*Leucaena leucocephala*) and metformin on the HDL and LDL cholesterol levels induced by streptozotosin-nicotinamide (STZ-NA).

Methods: This research is experimental analytic research with pre test and post test controlled group by design. This study had been done in Laboratorium Pusat Studi Pangan dan Gizi (PSPG) UGM Yogyakarta. The research subjects are 30 male white rats with Wistar strain. All of rats examined HDL and LDL cholesterol levels before, mid-treatment, and after treatment for 20 days then the result were analyzed using Paired Sample T Test, ANOVA, and Post Hoc.

Result: From the Paired Sample T Test data analysis on the combination of both drugs showed a significant differences to elevated HDL cholesterol level ($34,53 \pm 1,66$; $68,06 \pm 1,42$) and decreased LDL cholesterol level ($74,75 \pm 1,59$; $37,06 \pm 1,97$). Analysis of ANOVA data on the combination of both drugs showed significantly different results ($p = 0,000$; $p < 0,05$). Analysis of Post Hoc data was found to increase HDL and decrease LDL more effectively using combination extract of petai cina and metformin (mean difference HDL = $36,62667$; mean difference of LDL = $-35,01667$).

Conclusion: Based on the result of the study, it can be concluded that combination extract of petai cina (*Leucaena leucocephala*) and metformin in increasing HDL level and lowering LDL level are more effective than single therapy.

Keywords: Extract of petai cina (*Leucaena leucocephala*), metformin, HDL, LDL, tikus wistar (*Rattus novergicus*)

**PENGARUH KOMBINASI EKSTRAK PETAI CINA DAN METFORMIN
TERHADAP KADAR KOLESTEROL HDL DAN LDL PADA TIKUS
DIABETES**

Rizeria Rengganis Ajeng Utari Progo, Sulanto Saleh Danu, Nining Sri
Wuryaningsih

Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Duta Wacana Yogyakarta

Korespondensi: Sulanto Saleh Danu, Fakultas Kedokteran Universitas Kristen
Duta Wacana, Jl. DR. Wahidin Sudirohusodo 5-25 Yogyakarta 55224,
Indonesia

Email : penelitianfk@staff.ukdw.ac.id

ABSTRAK

Pendahuluan: Pengobatan diabetes menggunakan obat herbal banyak dipilih masyarakat. Salah satunya adalah *Leucaena leucocephala* yang diketahui memiliki efek antioksidan terhadap kadar kolesterol. *Leucaena leucocephala* belum diketahui efek yang ditimbulkan bila dikombinasikan dengan metformin sebagai lini pertama pengobatan diabetes melitus tipe 2. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh kombinasi ekstrak petai cina (*Leucaena leucocephala*) dan metformin terhadap kadar kolesterol HDL dan LDL pada tikus yang diinduksi streptozotosin-nicotinamide (STZ-NA).

Metode: Penelitian ini bersifat eksperimental analitik dengan desain kelompok kontrol *pre test* dan *post test*. Penelitian dilakukan di Laboratorium Pusat Studi Pangan dan Gizi (PSPG) UGM Yogyakarta. Subjek penelitian adalah tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) strain Wistar. Kadar kolesterol HDL dan LDL diperiksa pada sebelum, pertengahan, dan setelah masa perlakuan. Hasil dianalisis menggunakan *Paired Sample T Test*, ANOVA, dan *Post Hoc*.

Hasil: Dari analisa data *Paired Sample T Test* kombinasi kedua obat menunjukkan perbedaan yang signifikan terhadap peningkatan kadar kolesterol HDL ($34,53 \pm 1,66$; $68,06 \pm 1,42$) dan penurunan kadar kolesterol LDL ($74,75 \pm 1,59$; $37,06 \pm 1,97$). Analisa data ANOVA pada kombinasi kedua obat didapatkan hasil yang berbeda signifikan ($p=0,000$; $p<0,05$). Analisa data *Post Hoc* didapatkan peningkatan HDL dan penurunan LDL lebih efektif menggunakan kombinasi ekstrak petai cina dan metformin (*mean difference* HDL= $36,62667$; *mean difference* LDL= $-35,01667$).

Kesimpulan: Dari hasil analisa data, kombinasi ekstrak petai cina (*Leucaena leucocephala*) dan metformin lebih efektif dalam meningkatkan kadar kolesterol HDL dan menurunkan kadar kolesterol LDL bila dibandingkan dengan monoterapi.

Kata kunci: Ekstrak petai cina (*Leucaena leucocephala*), metformin, HDL, LDL, tikus wistar (*Rattus novergic*)

THE EFFECT OF COMBINATION EKSTRAK PETAI CINA AND METFORMIN ON THE HDL AND LDL CHOLESTEROL LEVELS WITH DIABETIC RAT

Rizeria Rengganis Ajeng Utari Progo, Sulanto Saleh Danu, Nining Sri Wuryaningsih

Faculty of Medicine Duta Wacana Christian University Yogyakarta

Correspondence: Sulanto Saleh Danu, Faculty of Medicine Duta Wacana Christian University, Jl. DR. Wahidin Sudirohusodo 5-25 Yogyakarta 55224, Indonesia

Email : penelitianfk@staff.ukdw.ac.id

ABSTRACT

Background: Treatment of diabetes using herbal medicine is widely selected by the community. One of them is *Leucaena leucocephala* which is known to have an antioxidant effect on cholesterol levels. The effect combination of *Leucaena leucocephala* and metformin as the first line therapy for diabetic is still not known. This study aims to determine the effect of combination extract of petai cina (*Leucaena leucocephala*) and metformin on the HDL and LDL cholesterol levels induced by streptozotosin-nicotinamide (STZ-NA).

Methods: This research is experimental analytic research with pre test and post test controlled group by design. This study had been done in Laboratorium Pusat Studi Pangan dan Gizi (PSPG) UGM Yogyakarta. The research subjects are 30 male white rats with Wistar strain. All of rats examined HDL and LDL cholesterol levels before, mid-treatment, and after treatment for 20 days then the result were analyzed using Paired Sample T Test, ANOVA, and Post Hoc.

Result: From the Paired Sample T Test data analysis on the combination of both drugs showed a significant differences to elevated HDL cholesterol level ($34,53 \pm 1,66$; $68,06 \pm 1,42$) and decreased LDL cholesterol level ($74,75 \pm 1,59$; $37,06 \pm 1,97$). Analysis of ANOVA data on the combination of both drugs showed significantly different results ($p = 0,000$; $p < 0,05$). Analysis of Post Hoc data was found to increase HDL and decrease LDL more effectively using combination extract of petai cina and metformin (mean difference HDL = 36,62667; mean difference of LDL = -35,01667).

Conclusion: Based on the result of the study, it can be concluded that combination extract of petai cina (*Leucaena leucocephala*) and metformin in increasing HDL level and lowering LDL level are more effective than single therapy.

Keywords: Extract of petai cina (*Leucaena leucocephala*), metformin, HDL, LDL, tikus wistar (*Rattus novergicus*)

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang Penelitian

Diabetes melitus seringkali diabaikan atau tidak disadari oleh penderitanya. Penyakit ini tidak hanya menyerang orang dewasa, tetapi juga menyerang kalangan anak-anak. Diabetes melitus atau penyakit 'gula' didasari oleh kadar gula darah yang meningkat lebih dari normal, yaitu hiperglikemia. Prevalensi kejadian diabetes melitus saat ini dikatakan tinggi. Berdasarkan *World Health Organization*, jumlah penderita diabetes dilaporkan telah meningkat dari tahun 1980 didapatkan 108 juta orang dan pada tahun 2014 didapatkan 422 juta orang. Dilihat dari prevalensi penderita diabetes secara global diatas usia 18 tahun dilaporkan telah meningkat dari 4,7% pada tahun 1980 hingga menjadi 8,5% pada tahun 2014 (WHO, 2017).

Menurut *American Diabetes Association*, pada tahun 2015 sejumlah 30,3 juta orang Amerika atau 9,4% populasi menderita diabetes, terdiri dari 23,1 juta telah terdiagnosa dan 7,2 juta belum terdiagnosa diabetes melitus. Sekitar 1,25 juta anak Amerika dan orang dewasa menderita diabetes tipe 1 (ADA, 2017). Berdasarkan laporan Riset Kesehatan Dasar, prevalensi diabetes yang tertinggi terdapat di DI Yogyakarta (2,6%), DKI Jakarta (2,5%), Sulawesi Utara (2,4%) dan Kalimantan Timur (2,3%). Proporsi penduduk DI Yogyakarta yang pernah didiagnosis menderita kencing manis oleh dokter atau belum pernah didiagnosis

menderita diabetes oleh dokter, tetapi dalam 1 bulan terakhir mengalami gejala sering lapar, sering haus, sering buang air kecil dengan jumlah banyak dan berat badan turun ialah 3%. Sedangkan, proporsi yang pernah didiagnosis menderita diabetes oleh dokter ialah 2,6% dan belum pernah didiagnosis oleh dokter tetapi dalam 1 bulan terakhir mengalami gejala penyakit tersebut ialah 0,4% (Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan KEMENKES RI, 2013).

Pada diabetes melitus tipe 2 kadar insulin dapat ditemukan dalam keadaan normal atau bahkan meningkat, tetapi sensitivitas insulin yang kurang peka terhadap sel sasaran. Dengan kata lain, sering diabetes melitus tipe 2 disebut sebagai resistensi insulin. Insulin memegang peranan penting terhadap metabolisme lemak. Hormon ini dapat menurunkan kadar asam lemak dengan cara menghambat lipoprotein lipase yang peka terhadap hormon, yaitu dengan memecah trigliserida menjadi asam lemak dan gliserol (Sherwood, 2014).

Pada diabetes melitus terjadi peningkatan kadar glukosa di dalam darah. Hal tersebut mengakibatkan adanya gangguan pada pengangkutan dan penyimpanan lemak. Perubahan pengangkutan dan penyimpanan lemak dapat mempengaruhi kadar HDL dan LDL, yaitu penurunan kadar HDL yang diikuti peningkatan LDL (Guyton and Hall, 2014). Kelainan lipid dapat ditemukan pada 70% pasien yang mengalami diabetes melitus, yaitu peningkatan kadar LDL dan penurunan kadar HDL pada penderita diabetes melitus tipe 2 (Marilena *et al*, 2014).

Usaha pengobatan mulai dilakukan dari penggunaan obat diabetes hingga obat-obatan tradisional. Pengobatan diabetes melitus tipe 2 menggunakan metformin. Mekanisme kerja metformin terhadap diabetes melitus tidak merangsang aksi dari insulin terhadap sel sasaran, tetapi mengurangi proses glukoneogenesis di hati dan menghambat penyerapan glukosa di pencernaan, serta meningkatkan penyerapan glukosa oleh otot rangka (Greenspan and Gardner, 2004).

Pada pengobatan diabetes melitus terdapat beberapa pengobatan tradisional dengan menggunakan jamu seperti batang brotowali, umbi, ekstrak bungur, ceplukan, jomblang, kulit kayu manis, dan sebagainya (Dalimartha dan Adrian, 2012). Petai cina mempunyai manfaat sebagai obat untuk diabetes melitus. Bagian buah, biji, dan akar petai cina sering digunakan sebagai obat untuk berbagai macam penyakit seperti obat cacing, obat diabetes, obat insomnia, dan sebagainya (Suryo, 2009).

Penelitian sebelumnya menyatakan bahwa ekstrak petai cina mempunyai pengaruh baik terhadap kolesterol pada penderita diabetes melitus antara lain ialah ekstrak *Leucaena leucocephala* bersifat seperti insulin pada lipid dengan menstimulasi proses adipogenesis, menghambat aktivitas lipolisis di adiposit tikus (Kuppusamy *et al*, 2014). Pada penelitian lainnya, ekstrak biji *Leucaena leucocephala* mengandung senyawa fenolik yang dapat meningkatkan insulin, menghambat peningkatan kadar glukosa dan kadar lipid, serta dapat membantu proses regenerasi dari sel β pankreas yang rusak akibat streptozotocin-nicotinamide (Chowtivannakul *et al*, 2016). Berdasarkan penelitian sebelumnya

terkait kandungan flavonoid di dalam *Leucaena leucocephala* memiliki efek antioksidan dan dapat menghambat oksidasi dari LDL, melindungi makrofag dari oksidasi LDL yang dapat menyebabkan terbentuknya *foam cell*. Apabila *foam cell* ini terbentuk dapat terakumulasi menjadi *fatty streak* sehingga dapat terbentuk plak aterosklerosis (Harumi dkk, 2015).

Penelitian mengenai pengaruh kombinasi ekstrak petai cina (*Leucaena leucocephala*) dan metformin belum pernah dilakukan terhadap kadar kolesterol HDL dan LDL tikus. Oleh karena itu, penulis ingin meneliti bagaimana pengaruh kombinasi metformin dan ekstrak petai cina (*Leucaena leucocephala*) terhadap kadar kolesterol HDL dan LDL pada tikus yang diinduksi streptozotocin-nicotinamide.

1.2 Masalah Penelitian

Berdasarkan latar belakang diatas, maka permasalahan dalam penelitian ini adalah bagaimana pengaruh kombinasi metformin dan ekstrak petai cina (*Leucaena leucocephala*) terhadap kadar kolesterol HDL dan LDL pada tikus (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi streptozotocin-nicotinamide.

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Umum

Mengetahui efektivitas dari kombinasi metformin dan ekstrak petai cina (*Leucaena leucocephala*) terhadap kadar kolesterol HDL dan

LDL pada tikus (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi streptozotosin-nicotinamide.

1.3.2 Khusus

1. Mengetahui nilai kadar kolesterol HDL dan LDL pada tikus yang diinduksi streptozotosin-nicotinamide.
2. Melihat perbedaan kadar kolesterol HDL dan LDL pada pemberian hanya ekstrak petai cina atau metformin saja, serta kombinasi dari ekstrak petai cina dan metformin.
3. Mengetahui efek dari kombinasi ekstrak petai cina dan metformin terhadap kadar kolesterol HDL dan LDL.

1.4 Manfaat penelitian

1.4.1 Bagi Peneliti

Dengan adanya penelitian ini menjadi informasi baru mengenai efektivitas dan efek sinergis dari kombinasi obat anti diabetes dengan pengobatan herbal alternatif, selain hanya penggunaan obat diabetes. Kemudian, bagi penulis menjadi suatu pengalaman untuk melakukan eksperimen terhadap kombinasi obat metformin dengan ekstrak petai cina (*Leucaena leucocephala*).

1.4.2 Bagi Institusi

Sebagai referensi tambahan untuk perpustakaan terkait penatalaksanaan diabetes melitus dengan menggunakan terapi kombinasi obat antidiabetes dan obat herbal. Selain itu, dengan adanya hasil penelitian ini diharapkan dapat dikembangkan penelitian selanjutnya untuk menuju ke arah penggunaan kombinasi obat antidiabetes dengan obat herbal yang terstandar.

1.4.3 Bagi Masyarakat

Dengan adanya hasil penelitian ini, diharapkan dapat bermanfaat dalam meningkatkan kesehatan masyarakat dan dapat menjadi pilihan kombinasi obat antidiabetes dengan obat herbal alternatif terhadap penderita diabetes melitus.

1.5 Keaslian Penelitian

No.	Peneliti	Judul	Metode & Sampel	Hasil
1.	Chowtivannakul <i>et al</i> (2016)	Antidiabetic and Antioxidant activities of Seed Extract From <i>Leucaena leucocephala</i> (Lam.) de Wit	Penelitian eksperimental rancangan acak lengkap; sampel Tikus jantan dan betina <i>Rattus Norvegicus</i> strain Wistar	Ekstrak biji <i>Leucaena leucocephala</i> menunjukkan aktivitas antidiabetes dan antioksidan.
2.	Nurhasanah, F. & Syamsudin (2005)	Efek Antioksidan Dari Ekstrak Petai Cina <i>Leucaena Leucocephala</i> Pada Tikus Putih	Penelitian eksperimental dengan <i>pre and post test with control group design</i> ; sampel Tikus Galur Wistar	Dosis tinggi ekstrak petai cina dapat meningkatkan superoksida dismutase (SOD) sel darah merah karena efek antioksidan.
3.	Syamsul dkk (2011)	Aktivitas Antidiabetes Kombinasi Ekstrak Terpurifikasi Herba Sambiloto (<i>Andrographis Paniculata</i> (Burn.F.) Ness) Dan Metformin Pada Tikus DM Tipe 2 Resistensi Insulin	Penelitian eksperimental metode acak lengkap pola searah; sampel Tikus Jantan Galur Sprague-Dawley	Kombinasi ekstrak terpurifikasi dan metformin lebih rendah bila dibandingkan pemberian secara tunggal.
4.	Hanan dan Syamsudin (2004)	Efek Ekstrak Biji Petai Cina <i>Leucaena leucocephala</i> Terhadap Profil Lipid Darah Tikus Diabetes NIDDM Yang Diinduksi Dengan Streptozotosin	Penelitian eksperimental dengan <i>pre and post test with control group design</i> ; sampel Tikus Galur Wistar	Pemberian ekstrak biji petai cina dosis rendah, dosis sedang, dan dosis tinggi dapat menurunkan kadar kolesterol total, LDL, trigliserida, dan meningkatkan kadar HDL.

TABEL 1. Keaslian Penelitian

Penelitian mengenai **“Pengaruh kombinasi metformin dan ekstrak petai cina (*Leucaena leucocephala*) terhadap kadar kolesterol HDL dan LDL pada tikus yang diinduksi oleh streptozotosin-nicotinamide”** belum pernah dilakukan. Perbedaan penelitian ini dengan penelitian sebelumnya adalah judul, waktu penelitian, tempat, menggunakan dua variabel bebas, dan fokus penelitian. Peneliti tertarik untuk meneliti efek sinergis dari kombinasi obat metformin sebagai lini pertama terapi diabetes melitus tipe 2 dan obat herbal ekstrak petai cina (*Leucaena leucocephala*) dibandingkan dengan obat tunggal berupa pemberian hanya ekstrak petai cina atau metformin saja terhadap kadar kolesterol HDL dan LDL pada tikus yang diinduksi streptozotosin-nicotinamide.

BAB V

KESIMPULAN DAN SARAN

5.1 Kesimpulan

Kesimpulan dari penelitian ini ialah:

1. Tikus yang diinduksi streptozotosin-nicotinamide mengalami peningkatan kadar kolesterol LDL dan penurunan kadar kolesterol HDL bila dibandingkan dengan kontrol negatif (normal).
2. Kadar kolesterol HDL yang mengalami peningkatan tertinggi dan kadar kolesterol LDL yang mengalami penurunan terendah didapatkan pada kombinasi ekstrak petai cina (*Leucaena leucocephala*) dan metformin.
3. Kombinasi ekstrak petai cina (*Leucaena leucocephala*) dan metformin memiliki efek sinergis yang bersifat adisi terhadap peningkatan kadar HDL dan penurunan kadar LDL pada tikus yang diinduksi streptozotosin-nicotinamide.

5.2 Saran

Saran untuk penelitian selanjutnya ialah:

1. Sebaiknya perlu diteliti lebih lanjut mengenai dosis, toksisitas, dan efek samping dari penggunaan kombinasi ekstrak petai cina dan metformin.

2. Perlu dilakukan penelitian terhadap histopatologi tikus yang diberikan kombinasi ekstrak petai cina dan metformin.
3. Sebaiknya waktu pengamatan untuk penelitian kombinasi ekstrak petai cina dan metformin terhadap kadar kolesterol HDL dan LDL dapat dilihat dalam jangka waktu lebih lama agar dapat dilihat efektivitas maksimal dari kombinasi kedua obat.

©UKDW

DAFTAR PUSTAKA

American Diabetes Association. (2017). *Statistics About Diabetes*. [Online] Available from: <http://www.diabetes.org/diabetes-basics/statistics/?loc=db-slabnav> [Diakses pada 22 September 2017].

Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Kementerian Kesehatan RI. (2013). *Riset Kesehatan Dasar RI*. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia.

CABI (Centre for Agriculture and Bioscience International). (2013). *Leucaena leucocephala (leucaena)*. UK: CABI International.

Camacho, P.M., Gharib, H. & Sizemore, G. W. (2007). *Evidence-Based Endocrinology*. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.

Charan, J., & Kantharia N. D. (2013). How to Calculate Sample Size in Animal Studies?. *Journal of Pharmacology and Pharmacotherapeutics*, 4(4): pp. 303.

Chowtivannakul, P., Srichaikul, B. & Talubmook, C. (2016). Antidiabetic and Antioxidant activities of Seed Extract From *Leucaena leucocephala* (Lam.) de Wit. *Science Direct*, 50(5): pp. 357-361.

Corwin, E. J. (2008). *Handbook of Pathophysiology*. 3rd ed. Columbus: The Ohio State University.

Dalimartha, Setiawan & Felix, Adrian. (2012). *Makanan dan Herbal Untuk Penderita Diabetes Mellitus*. Jakarta: Penebar Swadaya.

Devi, VN. Meena., Ariharan, VN. & P, Nagendra P. (2013). Nutritive Value and Potential Uses of *Leucaena Leucocephala* as Biofuel. *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*, 4(1): pp. 515-521.

Diasys. (2014a). *Cholesterol FS: Diagnostic Reagent for Quantitative in Vitro Determination of Cholesterol in Serum or Plasma on Photometric Systems*. Germany: DiaSys Diagnostic Systems GmbH.

_____. (2014b). *Precipitation Reagent for in Vitro Determination of High Density Lipoprotein Cholesterol (HDL-C) According to the CHOD-PAP Method on Photometric Systems*. Germany: DiaSys Diagnostic Systems GmbH.

_____. (2014c). *Precipitation Reagent for in Vitro Determination of LDL-Cholesterol With the CHOD-PAP Method on Photometric Systems*. Germany: DiaSys Diagnostic Systems GmbH.

- Feingold, Kenneth R. & Grunfeld, Carl. (2015). *Introduction to Lipids and Lipoprotein*. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.
- Fullerton, MD., Ford, RJ., McGregor, CP., LeBlond, ND., Snider, SA., Stypa, SA., Day, EA., Lhotak, S., Schertzer, JD., Austin, RC., Kemp, BE. & Steinberg, GR. (2015). Salicylate Improves Macrophage Cholesterol Homeostasis Via Activation of AMPK. *J Lipid Res*, 56: pp. 1025–1033.
- Gebhart, G. F., Basbaum, A. I., Bird, S. J., Flecknell, P., Goodly, L. J., Karas, A. Z., *dkk* (2009). *Recognition and Alleviation of Pain in Laboratory Animals*. Washington (DC): National Academies Press (US).
- Greenspan, F.S. & Gardner, D.G. (2004). *Basic and Clinical Endocrinology*. 7th ed. USA: Lange Medical Books/McGraw-Hill Companies.
- Ghasemi, A., Khalifi, S. & Jedi, S. (2014). Streptozotocin-Induced Rat Model of Type 2 Diabetes (review). *Acta Physiologica Hungarica*, 101(4): pp. 408-420.
- Gupta, R. C., Chang, Dennis., Nammi, Srinivas., Bensoussan, Alan., Bilinski, Kellie. & Roufogalis, B. D. (2017). Interactions Between Antidiabetic Drugs and Herbs: An Overview of Mechanisms of Action and Clinical Implications. *Diabetology & Metabolic Syndrome*, 9(59).
- Guyton, A.C. & Hall, J.E. (2014). *Buku Ajar Fisiologi Kedokteran*. Edisi 12. Singapura: Elsevier.
- Hanan H. & Syamsudin. (2004). Efek Ekstrak Biji Petai Cina *Leucaena leucocephala* terhadap Profil Lipid Darah Tikus Diabetes NIDDM yang diinduksi dengan Streptozotocin. *Jurnal Ilmu Kefarmasian Indonesia*, 2(1): pp. 4-6.
- Harumi, Made., Trisna, Gita., Odiyana, Nyoman., Aulia, Debi., Khrisnawati, Putri. & Farmawati, Arta. (2015). Quercetin and Curcumin Prevent Decreasing of LDL-Cholesterol and Increasing of HDL-Cholesterol in High Fat Diet Rats. *Media Farmasi*, 12(2): pp. 225-232.
- Huan, Yin He. (2016). *Ipil-ipil, Leucaena glauca, Santa Elena, Yin he huan: Herbal Therapy / Alternative Medicine in the Philippines*. [Online] Available from: <http://www.stuartxchange.org/Ipil-ipil.html> [Diakses pada 21 September 2017].
- Jameson, J. L. (2017). *Harrisons Endocrinology*. 4th ed. Philadelphia: McGraw-Hill Education.
- Katzung, Bertram G., Masters, Susan B. & Trevor, Anthony J. (2009). *Basic and Clinical Pharmacology*. 11th Ed. New York: Mc Graw-Hill.
- Kronenberg, H. M., Melmed, S., Polonsky, K. S. & Larsen, P. R. (2008). *Williams Textbook of Endocrinology*. 11th Ed. Philadelphia: Saunders Elsevier.

- Kumar, Suddhesh. & O’Rahilly, Stephen. (2005). *Insulin Resistance: Insulin Action and Its Disturbances in Disease*. Germany: John Wiley & Sons Ltd.
- Kumari, Mamta. & Jain, Shashi. (2012). Tannins: An Antinutrient with Positive Effect to Manage Diabetes. *Research Journal of Recent Sciences*, 1(12): pp. 1-8.
- Kuppusamy, U. R., Arumugam, B., Azaman, N. & Wai, C. J. (2014). Leucaena leucocephala Fruit Aqueous Extract Stimulates Adipogenesis, Lypolysis, And Glucose Uptake in Primary Rat Adipocytes. *The Scientific World Journal*.
- Lund-Katz, Sissel. & Philips, Michael C. (2011). High Density Lipoprotein Structure–Function and Role in Reverse Cholesterol Transport. *HHS Public Access*, 51: pp. 183-227.
- Marilena, Stamouli., Pouliakis, A., Mourtzikou, A., Skliris A., Panagiotou I., Mournianakis, E. & Totos, G. (2014). Evaluation of The Lipid Profile in Type 2 Diabetes Melitus Patient in Greece. *Clin Lab*, 60(10): 1593-600.
- Monika, A.M. & Lestariana, W. (2014). Pengaruh Pemberian Kombinasi Kuersetin dan Glibenklamid Terhadap Kadar Kolesterol LDL Pada Tikus Diabetes Melitus Tipe 2. *JKKI*, 6(1): pp. 27-36.
- Ngatidjan. (2006). *Metode Laboratorium Dalam Toksikologi*. Yogyakarta: Bagian Farmakologi dan Toksikologi Fakultas Kedokteran Universitas Gajah Mada.
- Nwokocha, L. M. & Williams, P. A. (2012). Rheological Characterization of The Galactomannan from Leucaena leucocephala Seed. *Elsevier*, 2012(90): pp. 833-838.
- Nurhasanah, F. & Syamsudin. (2005). *Efek Antioksidan dari Ekstrak Petai Cina Leucaena leucephala Pada Tikus Putih*. Jurnal Ilmu Kefarmasian Indonesia, 3(1): pp, 13-16.
- Pakdee, Parwadee., Kinjo, Kasuhiko., Tako, Masakuni., Hongo, Fujiya., Tomita, Yuichiro. & Yaga, Shiryo. (1995). Effect of Galactomannan From Leucaena Leucocephala de WIT Seed to Cholesterol-Lowering in Rats. *Jpn J Trop*, 39(1): pp. 47-53.
- PERKENI. (2015). *Pengelolaan dan Pencegahan Diabetes Melitus Tipe 2 di Indonesia*. Perkumpulan Endokrinologi Indonesia.
- Pritchard, Justin R., Bruno, Peter M., Gilbert, Luke A., Capron, Kelsey L., Lauffenburger, Douglas A. & Hemann, Michael T. (2013). Defining Principles of Combination Drug Mechanism of Action. *Proceedings of the National Academy of Science of the United States of America*, 110(2): E170 – E179.
- Salvamani, S., Gunasekaran, B., Shaharuddin, N. A., Ahmad, S. A. & Shukor, M. Y. (2014). Antiatherosclerotic Effects of Plant Flavonoids. *BioMed Research International*.

Setiati, S., Alwi, I., W. Sudoyo, A., Simadibrata, K. M., Setiyohadi, B. & Fahrial Syam, A. (2015). *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam*. 6th ed. Jakarta: Interna Publishing.

Shelton, H. M. & Brewbaker, J.L. (1994). 2.1 *Leucaena leucocephala – The Most Widely Used Forage Tree Legume*. [Online] Fao.org. Available from: <http://www.fao.org/ag/agp/agpc/doc/publicat/gutt-shel/x5556e06.htm> [Diakses pada 8 September 2017].

Sherwood, Lauralee. (2014). *Fisiologi Manusia: Dari Sel ke Sistem*. Edisi 8. Jakarta: EGC.

Song, Ruisheng. (2016). Mechanism of Metformin: A Tale of Two Sites. *American Diabetes Association*, 39(2): pp. 187-189.

Suryo, Joko. (2009). *Rahasia Herbal Penyembuh Diabetes*. Yogyakarta: Bentang Pustaka.

Syamsul, E. S., Nugroho, A. E. & Pramono, S. (2011). *Aktivitas Antidiabetes Kombinasi Ekstrak Terpurifikasi Herba Sambiloto (Andrographis paniculata (Burn.F.) NESS) dan Metformin Pada Tikus DM Tipe 2 Resistensi Insulin*. *Majalah Obat Tradisional*, 16(3): pp. 124-132. Yogyakarta: Fakultas Farmasi Universitas Gajah Mada.

Talubmook, C. & Buddakala, N. (2013). Hypoglycemic and Hypolipidemic Properties of Leaf Extracts from *Phyllanthus acidus* (L.) Skeels., *Leucaena leucocephala* (Lam.) de Wit. and *Psidium guajava* (L.) in Streptozotocin-Induced Diabetic Rats. *GSTF Journal of BioSciences (Jbio)*, 2(2): pp. 2.

Trifunski, Svetlana I. & Ardelean, Dorina G. (2013). Flavonoid Extraction From *Ficus Carica* Leaves Using Different Techniques and Solvents. *University of The District of Columbia*.

Unger, Jeff. (2007). *Diabetes Management in The Primary Care Setting*. 1st ed. California: Lippincott Williams and Wilkins.

World Health Organization. (2017). Diabetes. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/en/> [Diakses pada 29 Agustus 2017].

Yajima, K., Shimada, A., Hirose, H., Kasuga, A. & Saruta, T. (2004). "Low Dose" Metformin Improves Hyperglycemia Better Than Acarbose in Type 2 Diabetics. *US National Library of Medicine National Institute of Health*, 1(2): pp. 89-94.

Zayed, Mohamed Z., Sallam, Sobhy M. A. & Shetta, Nader D. (2017). *Leucaena leucocephala* as One of The Miracles Timber Tree. *International Journal of Pharmacy And Pharmaceutical Sciences*, 10(1): 1-7.