

**UJI EFEK ANTIDIABETES KOMBINASI EKSTRAK ETANOL
BIJI KEDELAI (*Glycine max L.*) DAN MINYAK ZAITUN (*Olea europea*)
TERHADAP MENCIT PUTIH JANTAN YANG DIINDUKSI ALOKSAN**

Yunita Listiani Imanda¹, Veriza Aprilita, Ensiwi Munarsih
Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi Bhakti Pertiwi Palembang
Jl. Ariodillah III No. 22A Ilir Timur I Palembang, Sumatera Selatan
e-mail : ¹yunita.imanda@gmail.com

ABSTRAK

Telah dilakukan penelitian uji efek antidiabetes dari kombinasi ekstrak etanol biji kedelai (*Glycine max L.*) dan minyak zaitun (*Olea europea*) pada mencit putih jantan yang diinduksi aloksan. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui apakah kombinasi dari ekstrak etanol biji kedelai dan minyak zaitun dapat menurunkan kadar gula darah sewaktu dan manakah yang lebih efektif jika dibandingkan dengan pemberian sediaan tunggal. Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental menggunakan 28 ekor mencit dan dikelompokkan menjadi 7 kelompok perlakuan yaitu kontrol negatif (Tween 80 1%), kontrol positif (metformin 65 mg/KgBB), ekstrak biji kedelai (100%), minyak zaitun (100%), kombinasi EBK:MZ (75%:25%), kombinasi EBK:MZ (50%:50%), dan kombinasi EBK:MZ (25%:75%). Pengukuran kadar gula darah sewaktu dilakukan pada hari ke-0 dan hari ke-8 setelah perlakuan ekstrak. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa kombinasi ekstrak biji kedelai dan minyak zaitun dapat menurunkan kadar guladarah sewaktu dan kelompok kombinasi EBK:MZ (75%:25%) memiliki persen penurunan kadar gula darah sewaktu paling besar diantara kelompok lainnya. Efek antidiabetes kelompok kombinasi ekstrak biji kedelai dan minyak zaitun sama efektifnya dengan kelompok ekstrak tunggal dalam menurunkan kadar gula darah.

Kata Kunci : *Glycine max L., Olea europea, Antidiabetes*

PENDAHULUAN

Diabetes Mellitus (DM) merupakan suatu kelompok penyakit metabolik dengan karakteristik hiperglikemia yang terjadi karena kelainan sekresi insulin, kerja insulin atau kedua-duanya (Perkeni, 2015). Diabetes Mellitus disebabkan karena tubuh kekurangan insulin dalam kuantitas yang besar sehingga tidak dapat mengatur kadar gula dalam darah. Jika penyakit diabetes mellitus dibiarkan, maka akan menimbulkan komplikasi kronis mikrovaskuler berupa retinopati, neuropati dan nefropati, dan komplikasi makrovaskuler berupa penyakit jantung koroner, stroke dan penyakit vaskuler perifer (Sukandar dkk, 2008).

Badan Kesehatan Dunia (WHO) memprediksi kenaikan jumlah penyandang diabetes mellitus di Indonesia dari 8,4 juta pada tahun 2000 menjadi sekitar 21,3 juta

pada tahun 2030. Laporan ini menunjukkan adanya peningkatan jumlah penyandang DM sebanyak 2-3 kali lipat pada tahun 2035. Menurut *International Diabetes Federation* (IDF) memprediksi adanya kenaikan jumlah penyandang diabetes mellitus di Indonesia dari 9,1 juta pada tahun 2014 menjadi 14,1 juta pada tahun 2035 (Perkeni, 2015).

Pengobatan diabetes mellitus menggunakan obat hipoglikemia oral (OHO) dapat diberikan dalam bentuk sediaan tunggal ataupun sediaan kombinasi. Jika obat diberikan dalam bentuk sediaan tunggal, terkadang hanya memenuhi kebutuhan terapinya saja tanpa meningkatkan efektifitasnya (Perkeni, 2015). Untuk itu dibuatlah sediaan kombinasi untuk meningkatkan efektifitas obat. Sediaan kombinasi merupakan sediaan yang mengandung dua atau lebih unsur obat dalam satu unit sediaan. Kelebihan dalam pemakaian

obat kombinasi antara lain dapat meningkatkan kepatuhan pasien pada pengaturan pengobatan dan lebih memudahkan serta lebih murah daripada obat yang diberikan terpisah tapi bersamaan pemakaiannya (Ansel, 1989). Sediaan kombinasi obat hipoglikemia oral (OHO) yang beredar di pasaran antara lain kombinasi glibenklamid dan metformin (Sukandar dkk, 2008). Terapi pengobat diabetes mellitus jangka panjang dapat menimbulkan efek samping yang banyak dialami pasien seperti hipoglikemia, peningkatan berat badan dan gangguan saluran cerna (Goodman dan Gilman, 2012). Oleh karena itu, dilakukanlah alternatif lain menggunakan obat tradisional dengan tujuan setidaknya dapat menjaga kadar gula darah tetap stabil dan meminimalkan efek samping yang ditimbulkan, seperti biji kedelai dan minyak zaitun.

Biji Kedelai mengandung protein, flavonoid dan lesitin (Nurcahyahningtyas, 2012). Hasil beberapa penelitian menyebutkan dalam kacang kedelai terdapat *trypsin* yang dapat menurunkan kadar gula darah (Wijayakusuma, 2007). Konsumsi kedelai dan protein kedelai serta isoflavan dapat menurunkan resistensi insulin dan memperbaiki kontrol glukosa darah penderita diabetes mellitus (Azadbakh dkk, 2007). Kandungan isoflavan berupa genistein dalam *Glycine max* dapat pula menghambat α -glukosidase yang berperan pada beberapa kelainan metabolik seperti diabetes mellitus (Lee dan Lee, 2001). Penelitian Nam, dkk (2012) menyatakan bahwa pemberian ekstrak biji kedelai dengan dosis 500 mg/Kg BB dapat meningkatkan kadar insulin plasma.

Minyak Zaitun merupakan minyak yang mengandung asam lemak tak jenuh tunggal sebagai komponen utamanya. Asam lemak tak jenuh tunggal dalam minyak zaitun memiliki manfaat sebagai terapi nutrisi bagi penderita diabetes mellitus. Hal ini dibuktikan dengan peningkatan aktivitas insulin, yaitu meningkatkan sensitivitas insulin pada jaringan yang dituju, peningkatan sekresi insulin dan memperbaiki sel-sel beta pankreas (De Bruyne dkk, 2008 ; Santoso dan

Suryanto, 2017). Hasil penelitian komparasi pemberian minyak jinten hitam dengan minyak zaitun dosis 0,7 ml/ekor/hari terhadap penurunan glukosa darah pada mencit menunjukkan minyak zaitun lebih efektif dalam menurunkan kadar glukosa darah jika dibandingkan minyak jinten (Santoso dan Suryanto, 2017).

Berdasarkan mekanisme kerja biji kedelai yang di duga dapat menurunkan resistensi insulin dan menghambat α -glukosidase serta minyak zaitun yang dapat meningkatkan sekresi insulin, maka peneliti tertarik untuk mengkombinasikan ekstrak biji kedelai dan minyak zaitun dalam menurunkan kadar gula darah pada mencit putih jantan yang diinduksi aloksan.

METODE PENELITIAN

Alat dan Bahan

Alat yang digunakan dalam penelitian ini antara lain blender, botol maserasi, alumunium foil, rotary evaporator, vial, timbangan hewan, kandang tikus beserta tempat makan dan minum, lumpang dan alu, spatel, beker gelas (*pyrex*), gelas ukur (*pyrex*), labu ukur (*pyrex*), erlemeyer (*pyrex*), corong kaca (*pyrex*), pipet tetes, jarum suntik (oral dan i.p), jarum lanset, alat glukometer digital (*easy touch GCU*).

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini yaitu biji kedelai (*Glycine max. L*), etanol 96%, minyak zaitun (*Olea europea*), aquadest, tween 80 (brataco), aloksan (sigma), NaCl fisiologis 0,9% (Otsuka) dan metformin tablet.

Pengambilan Sampel

Sampel dalam penelitian ini berupa biji kedelai dan minyak zaitun. Biji kedelai diambil di perkebunan Pagaralam. Sedangkan minyak zaitun yang akan dipakai yaitu minyak zaitun *extrak-virgin* yang dibeli dari salah satu Apotek di kota Palembang.

Ekstraksi Biji Kedelai

Pembuatan simplisia biji kedelai kering dimulai dengan tahapan sortasi basah, pencucian biji kedelai dengan air mengalir dan pengeringan pada udara terbuka. Proses pengeringan dilanjutkan dengan menggunakan oven pada suhu 40°C. Serbuk simplisia kering biji kedelai diperoleh dengan cara memperkecil ukuran simplisia dengan menggunakan blender dan diayak dengan ayakan ukuran 40 Mesh. Ekstrak Etanol Biji Kedelai dibuat dengan metode maserasi dengan cara merendam 3 kg serbuk simplisia biji kedelai dengan etanol 96%. Maserasi simplisia kering biji kedelai berlangsung selama 5 hari lalu disaring, dan dilakukan 3 kali pengulangan. Maserat dipisahkan dengan menggunakan *rotary evaporator*.

Induksi Model Hewan Diabetes Melitus

Induksi model hewan diabetes dilakukan dengan cara memberikan aloksan monohidrat secara intraperitoneal. Mencit tetap diberi makan dan minum, pada hari ke 3 diamati keadaan tikus meliputi bobot badan, dan diukur kadar gula darah. Tikus yang dinyatakan mengalami hiperglikemi apabila kadar gula darah sewaktu > 200 mg/dL.

Pembuatan Larutan Tween 80 1% (v/v)

Diambil Tween 80 1% sebanyak 0,10 ml lalu ditambahkan aquadest sedikit demi sedikit kedalam labu ukur 10 ml, kemudian tambahkan aquadest hingga tanda batas.

Pembuatan Larutan Induksi Aloksan (150 mg/KgBB)

Timbang aloksan 525 mg, kemudian masukkan ke dalam labu ukur 25 ml dan tambahkan sedikit demi sedikit NaCl fisiologis 0,9% hingga 25 ml.

Pembuatan Suspensi Metformin 500 mg/KgBB (Pembanding)

Dosis metformin yang digunakan 500 mg/70 KgBB pada manusia setelah dikonversikan ke mencit dengan berat 20 g didapat 65 mg/KgBB. Timbang tablet metformin yang sudah diserbuk haluskan sebanyak 195 mg, kemudian tambahkan tween 80 1% sebanyak 0,25 ml gerus homogen. Tambahkan aquadest sedikit demi sedikit gerus sampai homogen hingga terbentuk suspensi, lalu tambahkan aquadest hingga 25 ml.

Pembuatan Sediaan Ekstrak Etanol Biji Kedelai Dosis 500 mg/Kg BB

Timbang 1.250 mg ekstrak kental biji kedelai, lalu tambahkan tween 80 sebanyak 0,25 ml gerus homogen, tambahkan aquadest sedikit demi sedikit gerus homogen sampai terbentuk suspensi, lalu tambahkan aquadest hingga volume 25 ml.

Sediaan Kombinasi Ekstrak Etanol Biji Kedelai dengan Minyak Zaitun pada Dosis 75%:25

Timbang 937,5 mg ekstrak kental biji kedelai, lalu tambahkan tween 80 sebanyak 0,25 ml gerus homogen. Selanjutnya timbang minyak zaitun 0,175 ml, lalu tambahkan tween 80 sebanyak 0,25 ml. Masukkan suspensi ekstrak biji kedelai ke dalam suspensi minyak zaitun, kemudian tambahkan sedikit demi sedikit aquadest hingga volume 25 ml.

Sediaan Kombinasi Ekstrak Etanol Biji Kedelai dengan Minyak Zaitun pada dosis 50%:50%

Timbang 625 mg ekstrak kental biji kedelai, lalu tambahkan tween 80 sebanyak 0,25 ml gerus homogen. Selanjutnya timbang minyak zaitun 0,35 ml, lalu tambahkan tween 80 sebanyak 0,25 ml. Masukkan suspensi ekstrak biji kedelai ke dalam suspensi minyak zaitun, kemudian tambahkan

sedikit demi sedikit aquadest hingga volume 25 ml.

Sediaan Kombinasi Ekstrak Etanol Biji Kedelai dengan Minyak Zaitun pada dosis 25%:75% (125 mg/KgBB : 0,525 ml/ekor/hari)

Timbang 312,5 mg ekstrak kental biji kedelai, lalu tambahkan tween 80 sebanyak 0,25 ml gerus homogem. Selanjutnya timbang minyak zaitun 0,525 ml, lalu tambahkan tween 80 sebanyak 0,25 ml. Masukkan suspensi ekstrak biji kedelai ke dalam suspensi minyak zaitun, kemudian tambahkan sedikit demi sedikit aquadest hingga volume 25 ml.

Prosedur Pengujian

Mencit yang sudah di aklimatisasi selama 7 hari, kemudian lakukan penimbangan berat badan tikus dan pengukuran kadar gula darah sewaktu pada semua tikus percobaan.

Semua mencit diinduksi aloksan secara intraperitoneal, selama perlakuan mencit tetap diberi makan dan minum. Kemudian pada hari ke-3 dilakukan penimbangan berat badan dan pengukuran kadar gula darah mencit pasca diinduksi aloksan.

Mencit dengan kadar gula darah sewaktu >200 mg/dL akan dikelompokkan sebagai mencit diabetes. Mencit yang diabetes dibagi menjadi 7 kelompok yang diambil secara acak.

Setiap kelompok terdiri dari 4 ekor mencit. Kelompok I diberikan tween 80 1 %, kelompok II diberikan suspensi metformin, kelompok III diberikan sediaan tunggal ekstrak etanol biji kedelai (500 mg/KgBB), kelompok IV diberikan sediaan tunggal minyak zaitun (0,7 ml/ekor/hari), kelompok V, VI dan VII diberikan sediaan kombinasi ekstrak etanol biji kedelai dengan minyak zaitun pada dosis perbandingan (75% ; 25%), (50% ; 50%) dan (25% ; 75%). Sediaan uji diberikan dengan dosis tersebut selama 7 hari.

Pada hari ke-8 dilakukan pemeriksaan kadar gula darah sewaktu pada semua kelompok perlakuan.

Data hasil pengukuran kadar gula darah sewaktu dianalisis secara statistik.

Pengujian Efek Antidiabetes

Perlakuan sediaan uji diberikan selama 2 minggu. Terlebih dahulu mencit diabetes dikelompokkan secara random menjadi 7 kelompok untuk studi aktivitas hipoglikemik. Sediaan uji diberikan secara peroral sebanyak 0,2 ml/20 gram BB mencit satu kali sehari terhadap semua kelompok perlakuan selama 7 hari. Pengambilan darah dilakukan dengan cara ujung ekor mencit ditusuk dengan jarum lanset. Pengukuran kadar glukosa darah dilakukan pada hari ke 0 dan 8 setelah perlakuan.

Analisis Data

Hasil yang diperoleh pada penelitian ini berupa kadar gula darah (mg/dL) yang selanjutnya diukur persen penurunan kadar gula darah. Data dikumpulkan dan ditabulasi untuk selanjutnya disajikan dalam bentuk grafik. Analisa statistik dimulai dengan menguji normalitas data dan homogenitas varian. Jika data terdistribusi normal dan varian homogen, maka dilanjutkan dengan analisa statistik metode *One Way ANOVA*. Kemudian dilakukan dengan uji *Post Hoc*.

PEMBAHASAN

Pada penelitian efektivitas penurunan kadar gula darah sewaktu ekstrak biji kedelai dengan minyak zaitun terhadap mencit putih jantan galur *wistar* ini diperoleh ekstrak kental seberat 117,645 gram. Sampel yang digunakan yakni biji kedelai seberat 3 kg yang diekstrak dengan metode maserasi selama 5 hari sebanyak 3 kali pengulangan. Maserasi ini bertujuan untuk menarik zat-zat berkhasiat dari sampel yang digunakan, baik sampel yang tidak tahan pemanasan maupun sampel yang tahan pemanasan. Pelarut yang digunakan adalah etanol, karena bersifat universal sehingga dapat menarik semua komponen kimia dengan kepolaran yang

berbeda (Djamal, 2010). Kemudian proses penguapan pelarut menggunakan metode destilasi vakum dan dikentalkan dengan *Rotary evaporator* hingga diperoleh ekstrak kental. Dari hasil perhitungan bobot sampel dengan bobot ekstrak biji kedelai, maka diperoleh nilai randemen sebesar 3,9215%.

Sebelum dilakukan percobaan mencit diaklimatisasi selama 1 minggu untuk menyesuaikan keadaan lingkungannya. Setelah 1 minggu aklimatisasi dan berat badan mencit cukup untuk digunakan dalam penelitian, maka selanjutnya dilakukan induksi aloksan secara intraperitoneal (Vogel, 2008)

Induksi Aloksan dapat dilakukan dengan dua cara yaitu intraperitoneal dan subkutan (Vogel, 2008). Mekanisme kerja aloksan akan merusak sel β pankreas melalui pembentukan

oksigen reaktif. Pembentukan oksigen reaktif diawali dengan proses reduksi aloksan. Reduksi aloksan menghasilkan asam dialurat disertai adanya 18 oksigen radikal yang kemudian berubah menjadi hidrogen peroksida (H_2O_2). Target dari oksigen reaktif adalah DNA sel-sel β Langerhans. Mekanisme lain yaitu, dengan menimbulkan gangguan pada homeostatis kalsium intraseluler, aloksan dapat meningkatkan pemasukan kalsium dari cairan ekstraseluler. Pemasukan tersebut mengakibatkan terjadinya depolarisasi sel β langerhans, sehingga sekresi insulin meningkat dan secara signifikan mempengaruhi sensitivitas insulin perifer (Szkudelski, 2001).

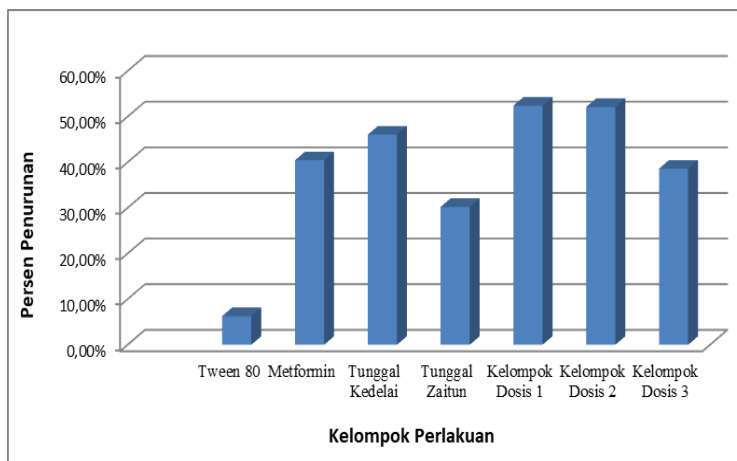
Hasil pengukuran kadar gula darah setelah perlakuan dapat dilihat pada tabel 1 di bawah ini:

Tabel 1. Persen penurunan kadar gula darah sewaktu mencit putih jantan dari seluruh kelompok perlakuan pada hari ke 0 dan 7

Kelompok Perlakuan	Kadar Gula Darah (Hari)		% Penurunan Kadar Gula Darah
	Hari ke-0 (Mean±SD)	Hari ke-7 (Mean±SD)	
T80	550,3 mg/dl ± 55,10	515,3 mg/dl ± 50,79	6,31 %
M	585,0 mg/dl ± 14,42	348,6 mg/dl ± 70,23	40,43 %
TK	392,3 mg/dl ± 166,88	207,3 mg/dl ± 72,15	46,06 %
TZ	448,0 mg/dl ± 183,78	323,3 mg/dl ± 160,18	30,22 %
K1	524,3 mg/dl ± 114,73	258,3 mg/dl ± 108,09	52,42 %
K2	466,6 mg/dl ± 185,73	219,6 mg/dl ± 130,40	52,12 %
K3	470,3 mg/dl ± 19,09	308,0 mg/dl ± 184,94	38,60 %

Keterangan:

- T80 : Tween 80 1 %
- M : Metformin
- TK : Tunggal Kedelai
- TZ : Tunggal Zaitun
- K1 : Kelompok Dosis 1 (Perbandingan 75%:25%)
- K2 : Kelompok Dosis 2 (Perbandingan 50%:50%)
- K3 : Kelompok Dosis 3 (Perbandingan 25%:75%)



Gambar 1. Grafik persen penurunan kadar gula darah sewaktu

Dapat dilihat pada tabel 1 persentase penurunan kadar gula darah sewaktu pada kelompok tween 80 1% menunjukkan penurunan kadar gula darah sewaktu akan tetapi masih dalam keadaan diabetes (≥ 200 mg/dl). Persentase penurunan kadar gula darah sebesar 6,39%. Hal ini dikarenakan sel tubuh masih mempunyai kemampuan memperbaiki diri.

Pada kelompok yang diberi perlakuan tunggal kedelai dan minyak zaitun menunjukkan adanya penurunan kadar gula darah sewaktu. Dimana persentase penurunan kadar gula darah sewaktu pada tunggal kedelai sebesar 46,06% dan minyak zaitun sebesar 30,22%. Hal ini menunjukkan bahwa kelompok tunggal kedelai memiliki persen penurunan kadar gula darah sewaktu lebih besar dibandingkan dengan kelompok minyak zaitun.

Kelompok yang diberi perlakuan kombinasi ekstrak biji kedelai dengan minyak zaitun perbandingan 75%:25%, 50%:50% dan 25%:75% menunjukkan adanya penurunan kadar gula darah sewaktu. Dilihat dari kelompok kombinasi ekstrak biji kedelai dengan minyak zaitun perbandingan 75%:25%, dimana dosis ekstrak biji kedelai diturunkan menjadi 75% dan ditambah minyak zaitun 25% menghasilkan persen penurunan kadar gula darah sewaktu sebesar 52,42%, hasil ini lebih besar jika dibanding tunggal kedelai dan tunggal zaitun. Sedangkan pada kelompok kombinasi 2 dengan perbandingan 50%:50%, dimana kedua sampel diturunkan dengan dosis yang

sama besar, menunjukkan persen penurunan kadar gula darah sewaktu sebesar 52,12%. Jika kombinasi dosis 1 dan dosis 2 dibandingkan dengan kelompok tunggal kedelai menunjukkan persen penurunan kadar gula darah sewaktu yang lebih tinggi dibandingkan sediaan tunggal kedelai. Hal ini berarti adanya penambahan minyak zaitun kedalam ekstrak kedelai (yang dosisnya dikurangi) dapat meningkatkan kerja senyawa aktif yang terkandung di dalam kedelai berupa genistein dalam menurunkan kadar gula darah.

Sedangkan pada kombinasi dosis 3 dengan perbandingan 25%:75%, dimana dosis minyak zaitunnya yang diturunkan sedikit, didapatkan hasil persen penurunan kadar gula darah sewaktu sebesar 38,60%. Kombinasi dosis 3 tidak dapat menunjukkan hasil persen penurunan yang sama dengan kombinasi 1 dan kombinasi 2, dimana persen penurunan lebih kecil dibandingkan tunggal kedelai. Jika dibandingkan dengan kelompok tunggal zaitun, hasil persen penurunan kelompok kombinasi dosis 3 ini lebih bagus dibandingkan tunggal zaitun.

Dari hasil uji statistik *One-way ANOVA* persen penurunan kadar gula darah sewaktu dari semua kelompok perlakuan menunjukkan hasil yang berbeda bermakna dengan nilai signifikan $p = 0,006 < 0,05$, ini berarti terdapat perbedaan antara kelompok perlakuan kontrol negatif, kontrol pembanding, ekstrak tunggal dan kelompok kombinasi. Untuk mengetahui adanya

perbedaan diatas maka analisa statistik dilanjutkan dengan *Post Hoc Duncan*.

Hasil uji *Post Hoc Duncan* menunjukkan bahwa adanya perbedaan terdapat pada kontrol negatif dibandingkan dengan kelompok perlakuan kontrol positif, kelompok tunggal dan kombinasi ekstrak. Tetapi pada kelompok kontrol positif, tunggal dan kombinasi tidak menunjukkan adanya perbedaan yang bermakna dengan nilai signifikan $p = 0,067$. Ini artinya pemberian ekstrak tunggal dan ekstrak kombinasi sama efektif dalam menurunkan kadar gula darah. Dari hasil tersebut diduga bahwa antara kandungan genistein pada kedelai dengan asam lemak tak jenuh tunggal pada minyak zaitun bekerja saling mendukung untuk menurunkan kadar gula darah.

SIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian yang telah dilakukan dapat disimpulkan bahwa:

Pemberian kombinasi ekstrak biji kedelai dengan minyak zaitun dapat menurunkan kadar gula darah sewaktu pada mencit putih jantan .

Pemberian sediaan tunggal ekstrak kedelai maupun minyak zaitun sama efektifnya dengan pemberian dalam bentuk sediaan kombinasi ekstrak biji kedelai dan minyak zaitun.

DAFTAR PUSTAKA

Ansel, H.C. (1989). *Pengantar bentuk sediaan farmasi* (Edisi IV) , terjemahan Farida Ibrahim. Jakarta: Universitas Indonesia Press.

Azadbakh, L., Kimiagar, M., Mehrabi, Y., Esmailzadeh, A., Padyab, M., Hu FB et al.(2007). Soy inclusion in the diet improves features of the metabolic syndrome : A randomized crossover study in postmenopausal women. *Am J Clin Nutr.*85:735-741.

De Bruyne, L.K., Cataldo, C.B., and Whitney, E.N. (2008). *Nutrition and diet therapy: principles and practice. 7th Edition.* Belmont: Wadsworth Thomson Learning.

Goodman dan Gilman. (2012). *Dasar farmakologi terapi (Edisi 10, volume 2).* Jakarta : EGC.

International Diabetes Federation (IDF). (2013). *IDF Diabetes atlas sixth edition.* Internasional Diabetes Federation(IDF).

Lee,D.S. dan Lee, S.H. (2001). Genistein, a soy isoflavone, is a potent α -glucosidase inhibitor. *FEBS Letters.* 501:84-86.

Nam, H., Jung, H., Karuppasamy,S., Park,Y.S., Cho,Y.S., Lee,J.Y., Seong,S., Suh,J.G. (2012). Anti-diabetic effect of the soybean extract fermented by bacillus subtilus MORI in db/db mice. *Food Sci.Biotechnol.* 21(6): 1669-1676.

Nurchayaningtyas, H. R. (2012). Efek antihiperlipidemia susu kacang kedelai (*Glycine max.L*) pada tikus putih jantan yang diberi diet tinggi kolesterol dan lemak. *Skripsi.* Depok : Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Program studi Farmasi Universitas Indonesia.

Perkumpulan Endokrinologi Indonesia.(2015). *Konsensus pengelolaan dan pencegahan diabetes melitus tipe 2 di indonesia.* Jakarta : Pengurus Besar Perkumpulan Endokrinologi Indonesia.

Santoso, S.D. dan Suryanto, I. (2017). Komparasi efek pemberian minyak jinten hitam (*Nigella sativa*) dengan minyak zaitun (*Olea europea*) terhadap penurunan glukosa darah pada mencit strain balb/c. *Jurnal Sain Health.* 1(1): 36-42.

Sukandar, E.Y., Andrajati, R., Sigit, J.I., Adnyana, I.K., Setiadi, A.A.P., Kusnandar. (2008). *Iso farmakoterapi (Buku 1).* Jakarta : PT ISFI Penerbitan.

Szkudelski, T. (2001). The mechanism of alloxan and streptozotocin action in β cells of the rat pancreas. *Physiology Research.*50. 536-546.

Vogel, G.H. (2008). *Drug discovery and evaluation (edisi III).* New York: Springer Verlag Berlind Heidelberg.

Wijayakusuma, H.M.H. (2007). *Penyembuhan dengan kedelai (Glycine max.L)*. Jakarta : Sarana Pustaka Prima.

World Health Organization. (2016). *Global report on diabetes*. Geneva : World Health Organization.