The Effect of Ethanol Extract of Jengkol Seed (*Pithecellobium Lobatum* Benth.) to LDL Levels in Male White Rats (*Rattus norvegicus*) Sprague dawley Strains Induced by Alloxan

Yana E, Kurniawaty E, Soleha T Faculty of Medicine University Lampung

Abstract

Diabetes mellitus (DM) is one of the endocrine abnormality that many be found now. In the illness progression, people with DM, LDL (*Low Density Lipoprotein*) levels serum will be increased. Jengkol (*Pithecellobium lobatum* Benth.) has the potential to lowering the level of LDL. The aim of this research is to find out the effect of giving an extract ethanol jengkol seeds (*Pithecellobium lobatum* Benth.) to the LDL level. This research is experimental research with Post Test Only With Control Group Design, using 25 white rats Sprague Dawley strains that were randomized into 5 groups. Group K (-) just given standard diet. Group K (+), P1, P2, and P3 induced alloxant. Then the group P1, P2, and P3 are given ethanol extract jengkol seeds with a dose of 600 mg/bb, 900 mg/kg, 1200 mg/kg for 14 days. Blood samples were drawn trough the heart on 14^{th} day. The results of LDL levels ini this research are group K(-) (6.4 ± 7.635) , group K(+) (9.6 ± 4.722) , group P1 (19.2 ± 14.36) , group P2 (9.4 ± 4.93) , and groups of P3 (10 ± 5.339) . By using the one way ANOVA statistical test (p<0.05), the value is p=0.157. Thus it can be concluded there were no meaningful differences of each group.

Keywords: Alloxan, jengkol, LDL

Pengaruh Pemberian Ekstrak Etanol Biji Jengkol (*Pithecellobium Lobatum* Benth.) terhadap Kadar LDL Darah Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Jantan Galur *Sprague dawley* yang Diinduksi Aloksan

Abstrak

Diabetes melitus (DM) merupakan salah satu kelainan endokrin yang sekarang banyak dijumpai. Dalam perkembangannya, penderita DM akan mengalami peningkatan kadar serum LDL (*Low Density Lipoprotein*). Jengkol (*Pithecellobium lobatum* Benth.) mempunyai potensi untuk menurunkan kadar LDL. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui pengaruh ekstrak etanol biji jengkol (*Pithecellobium lobatum* Benth.) terhadap kadar LDL. Penelitian ini adalah penelitian eksperimental dengan *Post Test Only With Control Group Design*, menggunakan 25 ekor tikus putih galur sprague dawley yang diacak ke dalam 5 kelompok. Kelompok K(-) hanya diberikan diet standar. Kelompok K(+), P1, P2, dan P3 diinduksi aloksan. Kemudian kelompok P1, P2, dan P3 diberikan ekstrak etanol biji jengkol dengan dosis 600 mg/kgbb, 900 mg/kgbb, 1200 mg/kgbb selama 14 hari. Sampel darah diambil melalui jantung di akhir hari ke-14. Dari hasil penelitian didapatkan kadar LDL kelompok K(-) (6,4 ± 7,635), kelompok K(+) (9,6 ± 4,722), kelompok P1 (19,2 ± 14,36), kelompok P2 (9,4 ± 4,93), dan kelompok P3 (10 ± 5,339). Dengan menggunakan uji statistik *oneway* ANOVA (p<0,05) dengan nilai p=0,157. Disimpulkan tidak terdapat perbedaan bermakna dari masing-masing kelompok.

Kata kunci: Aloksan, Jengkol, LDL

Pendahuluan

Diabetes melitus (DM) merupakan salah satu kelainan endokrin yang sekarang banyak dijumpai (Adeghate, *et al.*, 2006). Prevalensi DM global pada tahun 2012 adalah 371 juta (IDF, 2012). Dalam perkembangannya, penderita DM akan mengalami dislipidemia dimana terjadi peningkatan kadar serum *Low Density Lipoprotein* (LDL).

Penggunaan obat-obat hipolipidemik konvensional dalam jangka waktu lama dapat menimbulkan efek samping seperti kelelahan, *rhabdomyolisis*, depresi, impotensi, gangguan fungsi hepar, dan lain-lain (Adam, 2006). Tanaman jengkol banyak mengandung zat, antara lain adalah sebagai berikut: protein, kalsium, fosfor, asam jengkolat, vitamin A dan B1, karbohidrat, minyak atsiri, saponin, alkaloid, terpenoid, steroid, tannin dan glikosida (Pitojo, 1992). Kandungan senyawa kimia pada biji, kulit, batang, dan daun jengkol adalah saponin, flavonoid, dan tanin (Hutapea, 1994).

Flavonoid bertindak sebagai penampung yang baik terhadap radikal hidroksil dan superoksid, dengan melindungi lipid membran terhadap reaksi oksidasi yang merusak (Miranda, 2000). Selain itu, ekstrak etanol biji jengkol (*Pithecellobium lobatum* Benth.) mempunyai efek menurunkan glukosa darah tikus diabetes (Elysa, 2011). Oleh karena itu, pada penelitian ini dipilih biji jengkol untuk mengetahui pengaruh pemberian ekstrak etanol biji jengkol (*Pithecellobium lobatum* Benth.) terhadap kadar LDL darah tikus putih (*Rattus novergicus*) jantan galur Sprague Dawley yang diinduksi aloksan.

Metode

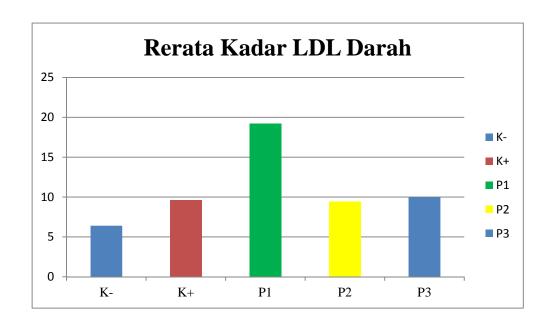
Penelitian ini menggunakan metode eksperimental dengan *Post Test Only With Control Group Design*. Sampel dalam penelitian ini adalah Tikus putih jantan galur Sprague Dawley yang didapat dari IPB (Institut Pertanian Bogor) dengan berat 200-250 berumur 2-3 bulan. Berdasarkan rumus Federer didapatkan sampel minimal sampel perkelompok sebanyak 5 ekor. Sampel yang digunakan pada penelitian ini sebanyak 25 ekor yang diacak ke dalam 5 kelompok perlakuan. Waktu penelitian adalah 24 hari. Satu minggu pertama masing-masing kelompok

diadaptasi dan diberikan diet standar. Hari ke-8, Kelompok Kontrol negatif K(-) tetap diberikan diet standar, Kelompok kontrol positif K(+), P1, P2, dan P3 tetap diberikan diet standar dan diinduksi aloksan secara ip dengan dosis 150 mg/kgbb. Hari ke-11 pada kelompok P1, P2, P3 diberikan ekstrak etanol biji jengkol (*Pithecellobium lobatum* Benth.) menggunakan sonde lambung selama 14 hari. P1 diberikan EEBJ dengan dosis 600 mg/kgbb, P2 diberikan EEBJ dengan dosis 900 mg/kgbb, dan P3 diberikan EEBJ dengan dosis 1200 mg/kgbb.

Setelah 24 hari, tikus dianestesi dengan *Ketamine-xylazine* 75-100 mg/kg + 5-10 mg/kg secara IP kemudian dilakukan *euthanasia* dengan metode *cervical dislocation*. Setelah tikus dipastikan mati, dilakukan pengambilan darah sebanyak ±2 cc melalui jantung. Pemeriksaan kadar LDL dilakukan di laboratorium Duta Medika dengan menggunakan rumus Friedewald. Data hasil pengamatan diuji analisis menggunakan *software* statistik. Uji yang pertama dilakukan adalah uji normalitas (uji *Shapiro-Wilk*). Apabila sebaran data normal, dilakukan uji ANOVA satu arah. Tetapi bila sebaran data tidak normal atau varians data tidak sama, dilakukan uji alternatif yaitu uji *Kruskal-Wallis*. Uji ini bertujuan untuk mengetahui paling tidak terdapat perbedaan antara dua kelompok perlakuan. Apabila pada uji tersebut didapatkan hasil bermakna (p<0,05) maka dilakukan uji *post-hoc*. Uji *post-hoc* untuk ANOVA satu arah adalah Bonferroni sedangkan untuk uji *Kruskal-Wallis* adalah *Mann Whitney*.

Hasil

Kadar LDL kelompok kontrol negatif (hanya diberikan diet pakan standar) adalah 6,4 ± 7,635, pada kelompok kontrol positif (diinduksi aloksan) didapatkan kadar LDL 9,6 ± 4,722, pada kelompok P1 (diinduksi aloksan + EEBJ 600 mg/kgbb) didapatkan kadar LDL 19,2 ± 14,360, pada kelompok P2 (diinduksi aloksan+EEBJ 900 mg/kgbb) didapatkan kadar LDL 9,4±4,930, dan pada kelompok P3 (diinduksi aloksan + EEBJ 1200 mg/kgbb) didapatkan kadar LDL 10±5,339.



Gambar 1. Grafik perbandingan rerata kadar LDL antar kelompok.

Data ini kemudian diolah dengan menggunakan program komputer. Pertama, dilakukan uji normalitas data dengan menggunakan uji normalitas Shapiro-Wilk, uji ini dipilih karena jumlah sampel yang digunakan kurang dari 50 (Dahlan, 2009). Setelah dilakukan uji normalitas, didapatkan hasil bahwa seluruh data memiliki distribusi normal dengan p>0.05 sehingga uji analisis yang digunakan untuk data penelitian ini adalah uji *oneway* ANOVA.

Berdasarkan hasil uji *oneway* ANOVA, diketahui bahwa varians data pada penelitian ini homogen, sehingga tidak perlu dilakukan transformasi data (Dahlan, 2011). Setelah dilakukan uji *oneway* ANOVA (*p*<0,05) diperoleh tingkat siginifikansi atau *p* pada kelima kelompok perlakuan adalah p=0,157 yang artinya tidak terdapat perbedaan kadar LDL darah yang bermakna pada masing-masing kelompok perlakuan. Maka selanjutnya tidak dapat dilakukan uji *post hoc* untuk mengetahui perbedaan masing-masing kelompok tersebut.

Tabel 1. Hasil uji *oneway* ANOVA

		N	Mean±SD	p
Kadar HDL	K(-)	5	$6,4 \pm 7,635$	0,157
	K(+)	5	$9,6 \pm 4,722$	
	P1	5	$19,2 \pm 14,36$	
	P2	5	$9,4 \pm 4,93$	
	P3	5	$10 \pm 5{,}339$	

Pembahasan

Pengaruh induksi aloksan terhadap kadar LDL

Pada kontrol positif yang diinduksi aloksan memiliki kadar LDL sebesar 9,6 mg/dl. Hasil ini lebih tinggi dibandingkan kontrol negatif yang hanya diberikan pakan standar. Hasil ini sesuai dengan penelitian Nurdiana (2012) yang menyatakan bahwa pada hari ke-15 setelah perlakuan induksi diabetes, kadar LDL darah tikus hanya meningkat sebesar 11,2 mg/dl.

Dosis aloksan 150 mg/kgbb yang diinjeksi secara intraperitoneal dipilih karena dosis ini merupakan dosis optimal untuk menyebabkan kondisi diabetes yang stabil dalam jangka waktu yang lama (Katsumata *et al.*, 1992 dalam Szkudelski, 2001). Setelah 3 hari injeksi aloksan, dilakukan pengambilan darah dari ekor tikus untuk mengukur kadar glukosa darah tikus karena dalam waktu 12-48 jam pasca induksi aloksan telah terjadi kondisi hiperglikemia yang menetap (Lenzen, 2007).

Mekanisme kerja aloksan adalah sebagai berikut:

Aloksan memiliki bentuk molekul yang mirip dengan glukosa (glukomimetik). Sehingga pada saat aloksan diinduksikan ke tubuh tikus, maka glukosa transpoter GLUT 2 yang ada di dalam sel beta pankreas akan mengenali aloksan sebagai glukosa, dan aloksan akan dibawa menuju sitosol. Di dalam sitosol, aloksan akan mengalami reaksi redoks yang menghasilkan *Reactive Oxygen Species* (ROS). Terbentuknya ROS akan menyebabkan depolarisasi membran sel beta dan peningkatan Ca²⁺, sehingga sitosol akan mengaktivasi berbagai enzim yang menyebabkan peroksidasi lipid, fragmentasi DNA, dan

fragmentasi protein. Akibatnya sel beta pankreas menjadi nekrosis, sehingga fungsinya untuk sintesis dan sekresi insulin menurun (Lenzen, 2007).

Efek insulin pada metabolisme lipoprotein adalah insulin dapat menghambat kerja lipase di jaringan adiposa, sehingga jumlah asam lemak bebas sebagai substrat produksi *Very Low Density Lipoprotein* (VLDL) yang masuk ke hati menurun, insulin menghambat produksi VLDL, insulin akan mempercepat *clearance* LDL dengan meningkatkan ekspresi dan aktifitas reseptor LDL, insulin membantu metabolisme HDL dengan meningkatkan aktifitas enzim *Lecithin Cholesterol Acyl Transferase* (LCAT), insulin membantu metabolisme HDL dengan menigkatkan aktifitas lipase hati (Verges, 2009).

Penurunan sekresi insulin akan mengakibatkan penurunan ikatan antara insulin dengan reseptor dan di sel target. Sehingga efek insulin pada sel target untuk proses translokasi protein, aktivitas enzim dan transkripsi gen menurun. Jaringan adiposa dan hepar adalah dua target utama hormon insulin dalam metabolisme lipid. Jika terjadi penurunan aktivitas insulin, maka efek insulin dalam metabolisme lipid pada jaringan adiposa dan hepar terganggu. Akibatnya terjadi abnormalitas lipid dalam plasma, yakni peningkatan trigliserida dan kolesterol LDL (Goldberg, 2001).

Akan tetapi peningkatan kadar LDL tersebut masih dalam batas normal, karena menurut Herwiyarirasanta (2010) yang menyatakan bahwa kadar LDL darah tikus normal sebesar <27 mg/dl. Berdasarkan penelitian Hartoyo (2011) yang menyatakan bahwa kadar LDL darah tikus setelah 42 hari diinduksi aloksan hanya meningkat sampai 20,86 mg/dl. Selain Itu menurut hasil penelitian Fatmawati (2008) yang menyatakan bahwa setelah dilakukan penginduksian aloksan dengan konsentrasi 1,6% dicampur NaCl 0,9% sebanyak 1 ml per hari selama 10 hari didapatkan kadar LDL darah tikus sebesar 198 mg/dl.

Berdasarkan uraian di atas, dapat disimpulkan bahwa pada penelitian ini terjadi peningkatan kadar LDL drah tikus setelah penginduksian aloksan. Akan tetapi, masih dalam batas normal. Hal tersebut diakibatkan oleh waktu penginduksian yang masih kurang lama, sehingga keadaan hipergikemia yang lebih lama dapat mempengaruhi kadar LDL yang dihasilkan.

Pengaruh pemberian ekstrak etanol biji jengkol terhadap kadar LDL Kelompok perlakuan 1 (600 mg/kgbb)

Pada kelompok P1 yang diinduksi aloksan dan diberi ekstrak etanol biji jengkol dengan dosis 600 mg/kgbb memiliki kadar LDL sebesar 19,2 mg/dl. Hasil ini lebih tinggi dibandingkan kadar LDL pada kontrol positif. Hal ini menunjukkan bahwa pemberian ekstrak etanol biji jengkol dengan dosis 600 mg/kgbb masih belum mampu menurunkan kadar LDL darah tikus.

Pada penelitian Elysa (2011) menyatakan bahwa terdapat zat fitokimia flavonoid, saponin, dan tanin di dalam biji jengkol tetapi belum diketahui seberapa banyak kadar masing-masing zat yang terkandung didalam biji jengkol, dan pada penelitian ini karena tidak didapatkan perbedaan bermakna antar kelompok penelitian maka diduga kadar flavonoid, saponin, dan tanin di dalam biji jengkol jumlahnya belum mencukupi menurunkan kadar kolesterol LDL dalam darah tikus.

Menurut penelitian Yusuke (2000) menyatakan bahwa tablet flavonoid 17 mg dapat menurunkan kadar kolesterol LDL pada wanita di jepang yang kemudian dikonversi (dengan memperhitungkan kandungan flavonoid pada biji jengkol) ke tikus putih jantan, sehingga diduga dosis yang digunakan pada penelitian ini kurang adekuat untuk menurunkan kadar kolesterol LDL.

Hasil penelitian ini dapat berarti ekstrak etanol biji jengkol dengan dosis 600 mg/kgbb selama 14 hari belum mampu memberikan khasiat yang berarti untuk menurunkan kadar LDL sehingga pemberian ekstrak etanol biji jengkol belum dapat menurunkan resiko penyakit kardiovaskuler.

Kelompok perlakuan 2 (900 mg/kgbb)

Pada kelompok P2 yang diinduksi aloksan dan diberi ekstrak etanol biji jengkol dengan dosis 900 mg/kgbb memiliki kadar LDL sebesar 9,4 mg/dl. Hasil ini lebih rendah dibandingkan kontrol positif dan perlakuan 1. Hal ini menunjukkan bahwa pemberian ekstrak etanol biji jengkol dengan dosis 900 mg/kgbb mampu menurunkan kadar LDL darah tikus.

Berdasarkan penelitian penelitian Murwani (2013) yang menyatakan bahwa pemberian ekstrak air benalu mangga (*Dendropthoe Pentandra*) dengan dosis 800 mg/kgbb mampu menurunkan kadar LDL darah tikus di bawah normal. Hasil uji skrining fitokimia air benalu mangga (*Dendropthoe Pentandra*) menyatakan bahwa terdapat kandungan yang sama dengan ekstrak etanol biji jengkol (*Pithecellobium lobatum* Benth.) yaitu flavonoid, saponin dan tanin (Ikawati *et al.*, 2008).

Berikut ini mekanisme masing-masing zat dalam menurunkan kadar LDL darah tikus:

Flavonoid mampu bekerja sebagai antioksidan pada sel beta pankreas yang diinduksi aloksan (Song, et al., 2005). Flavonoid juga berperan sebagai antioksidan yang dapat menekan pelepasan radikal O2 yang reaktif sehingga menekan terjadinya kerusakan endotel dengan menghambat inisiasi atau propagasi dari reaksi rantai oksidasi dan sebagai anti inflamasi yang dapat menghambat reaksi inflamasi, sehingga mencegah makin banyaknya makrofag (Carvajall-Zarrabal et al., 2005 dan Lamson et al., 2000).

Penelitian mengenai saponin menunjukkan bahwa saponin dapat menghambat reabsorbsi asam empedu (yang disintesa dari kolesterol) oleh sel usus) sehingga asam empedu akan segera diekskresikan bersama feses. Untuk mengompensasi kehilangan asam empedu kolesterol dalam serum akan dikonversi oleh hepar menjadi asam empedu sehingga akan terjadi penurunan kadar kolesterol dalam darah (Hedges, 2007).

Senyawa tanin mampu meningkatkan metabolisme kolesterol menjadi asam empedu dan meningkatkan ekskresi asam empedu melalui feses. Rendahnya kolesterol dalam hati akan meningkatkan pengambilan kolesterol dari darah ke hati yang selanjutnya berperan sebagai prekursor asam empedu, dengan demikian kadar kolesterol total dalam darah akan berkurang. Polifenol sebagai antioksidan mempunyai efek yang menguntungkan pada fungsi endotel yaitu menurunkan oksidasi LDL dan meningkatkan produksi *nitric oxide* (NO) (Vita 2005).

Kelompok perlakuan 3 (1200 mg/kgbb)

Pada kelompok P3 yang diinduksi aloksan dan diberi ekstrak etanol biji jengkol dengan dosis 1200 mg/kgbb memiliki kadar LDL sebesar 10 mg/dl. Hasil ini lebih tinggi dibandingkan kontrol positif.

Hal ini tidak sesuai dengan penelitian yang dilakukan Nuraini (2013) yang menyebutkan bahwa peningkatan dosis pemberian Jus Biji Pepaya (*Carica papaya Linn*) berbanding terbalik dengan kadar LDL. Hal tersebut dikarenakan semakin tinggi pemberian ekstrak maka kadar flavonoid dan saponinnya lebih tinggi. Sehingga kadar flavonoid dan saponin yang ada mampu menurunkan kadar LDL.

Kemungkinan lain dari kelemahan penelitian ini adalah belum adanya penelitian pendahuluan mengenai dosis biji jengkol yang dapat menurunkan kolesterol LDL. Selain itu, kelemahan dalam penelitian ini adalah belum adanya referensi mengenai besarnya kadar flavonoid, saponin, maupun tanin yang dikandung oleh ekstrak etanol biji jengkol (*Pithecellobium lobatum* Benth.).

Simpulan

Tidak terdapat pengaruh pemberian ekstrak etanol biji jengkol (*Pithecellobium lobatum* Benth.) terhadap kadar LDL darah tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur Sprague dawley yang diinduksi aloksan.

Daftar Pustaka

- Adam JMF. Dislipidemia. Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam. Editor Sudoyo AW. Jilid III Edisi IV. Pusat Penerbitan Departemen Ilmu Penyakit Dalam FKUI. Jakarta. 2006:1948-54.
- Adeghate E, Schattner P, dan Dunn E. 2006. An update on the etiology dan epidemiology of diabetes mellitus. 1084: 1-29.
- Carjavall-zarrabal O, Waliszewski SM, Barradas-dermitz DM, Orta-flores Z, Hayward-jones, Nolasco-hipolito C, Angulo-guerrero, Rican S, Infaso, and Trujillo PRL. 2005. The consumption of hibiscus sabdariffa dried calyx ethanolic extract reduced lipid profile in rats. Plant Foods for Human Nutrition. 60: 153-159
- Dahlan, S. 2009. Statistik untuk kedokteran dan kesehatan. Jakarta: Salemba Medika. Hlm. 87-88 Elysa. 2011. Uji efek ekstrak etanol biji jengkol (*Pthecellobium lobatum* Benth.) terhadap penurunan kadar glukosa darah tikus putih jantan galur Wistar yang diinduksi aloksan. [Skripsi]. Medan: Fakultas Farmasi Universitas Sumatera Utara.
- Fatmawati E. 2008. Pengaruh lama pemberian ekstrak daun sambiloto (*andrographis paniculata* ness.) terhadap kadar kolesterol, LDL, HDL, dan trigliserida darah tikus (*Rattus norvegicus*) diabetes. [Skripsi]. Malang: Fakultas Sains dan Teknologi Universitas Islam Negeri Malang.

- Federer, WT. 1967. Experimental design, theory and application. New Delhi: Oxford and IBH Publ. Co.
- Goldberg IJ. 2001. Diabetic dyslipidemia: causes and consequences. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 86(3): 965-971
- Hartoyo A, Muchtadi D, Astawan M, Dahrulsyah, Winarto A. 2011. Pengaruh ekstrak protein kacang komak (*Lablab pupures* (l.) Sweet) pada kadar glukosa dan profil lipida serum tikus diabetes. Jurnal teknologi dan industri pangan. 1(22): 1-6.
- Hedges L. J, C. E. Lister. 2007. The Nutritional Attributes of Allium Species. Crop and Food Research Confidential Report. No. 1814.
- Herwiyarirasanta, I. 2010. Efek pemberian sari kedelai hitam terhadap kadar LDL (low density lipoprotein) tikus putih (*Rattus norvegicus*) dengan diet tinggi lemak. Surabaya: Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Airlangga.
- Hutapea, J.R. (1994). Inventaris Tanaman Obat Indonesia. Edisi III. Jakarta: Depkes RI. Hlm. 219-220.
- IDF. 2012. Diabetes Atlas. 5th Edition. International Diabetes Federation.
- Ikawati M, Wibowo AE, Octa NS, dan Adelina R. 2008. Pemanfaatan benalu sebagai agen antikanker. Jurnal Farmasi UGM 1(1): 1-9.
- Lamson, Davis, and Matthew B. 2000. Antioxidants and cancer III: quercetin, alternative medicine. Review Journal. 5(3): 196-208.
- Lenzen, S. 2007. The mechanisms of alloxan and streptozotocin induced diabetes. clinical and experimental diabetes and metabolism. 51: 216-226.
- Miranda C, Buhler DR. 2000. Antioxidant activities of flavonoids. Department of Environmental and Molecular Toxicology Oregon State University.
- Murwani S. 2013. Profil kadar kolesterol total, low density lipoprotein (LDL) dan gambaran histopatologis aorta pada tikus (*Rattus norvegicus*) hiperkolesterolemia dengan terapi ekstrak air benalu mangga (*Dendropthoe pentandra*). [Skripsi]. Malang: Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Brawijaya.
- Nuraini M. 2013. Pengaruh pemberian jus biji pepaya (*Carica papaya Linn*) terhadap penurunan kadar low density lipoproteins (LDL) plasma tikus *Sprague dawley*. [Skripsi]. Yogyakarta: Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Muhammadiyah Yogyakarta.
- Nurdiana, Hany A, Sakina LF. 2012. Pengaruh jus brokoli (*Brassica oleracea var. italica*) terhadap penurunan kadar low density lipoprotein (LDL) darah pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur Wistar model diabetes mellitus yang diinduksi STZ. [Skripsi] Malang: Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya.
- Pitojo S, 1992. Jengkol, Budidaya dan Pemanfaatannya. Yogyakarta: Kanisius.
- Song YQ, Manson JE, Buring JE. 2005. Associations of dietary flavonoids with risk of type 2 diabetes, and markers of insulin resistance and systemic inflammation in women: a prospective study and cross sectional analysis. Journal of The American College of Nutrition. 24(5): 376-84.
- Szkudelski, T. 2001. The mechanism of alloxan and streptozotocin action in B cell of the rat pancreas, Physiological Research 50: 536-546
- Vergès, B. 2009. Lipid disorder in type I diabetes, diabetes and metabolism. 35: 353-360
- Vita JA. 2005. Polyphenol and cardiovascular disease effect on endothelial and platelet function. American Journal Clinical Nutrition. 81(1): 292-297.
- Wild, Sarah, Roglic, Green, Sicree, King. 2004. Global prevalence of diabetes (estimates for the year 2000 dan projections for 2030). Diabetes Care. 2(7). 1047–1053.
- Yusuke A, Shaw W, Mitsuru K, Kayoko S, Rika M, and Naohide K.. 2000. Dietary intakes of flavonols, flavones and isoflavones by japanese women and the inverse correlation between quercetin intake and plasma LDL cholesterol concentration. Journal of Nutrition. 130: 2243-2250.