

# SAFFRON'S EFFECT ON BLOOD GLUCOSE CONTROL IN PEOPLE WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS

Dewi Siti Oktavianti<sup>1</sup>, Irfan Said<sup>2</sup>, Alfonsa Reni Oktavia<sup>3</sup>, Rani Rahmasari Tanuwijaya<sup>4</sup>

<sup>1,3</sup> Program Studi Keperawatan, Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan PERTAMEDIKA, Jakarta

<sup>2, 4</sup> Program Studi Gizi, Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan PERTAMEDIKA, Jakarta

e-mail: dewiokta@stikes-pertamedika.ac.id

## ABSTRACT

**Introduction:** Diabetes mellitus is a chronic disease that increase blood glucose owing to the body's inability to make or use insulin properly. Chronic hyperglycemia is a significant issue for those with diabetes mellitus since it can result in a variety of problems. Controlling blood sugar is one of the therapies to prevent, inhibit and decrease diabetes-related problems. Consuming Saffron is a non-pharmacological way to enhance blood glucose management. Saffron include *Crocins*, *Picrocrocin*, and *Safranal*, all of which have hypoglycemic properties, improve insulin sensitivity, and help manage blood glucose. The purpose of this study is to assess the effect of Saffron (*Crocus Sativus*) on person with type 2 diabetes mellitus in terms of blood glucose control. **Method:** The research employed a *quasi experimental* approach, comprising a *Pre-and post-test with control*. *Purposive sampling* was used to split 54 respondents into two groups; 27 intervention groups and 27 control groups. The research was conducted in RW 09 Kelurahan Kebayoran Lama Utara in Jakarta Selatan. The *paired T Test is applied for statistical analysis*. **Result:** The results of this study indicated that Saffron had a substantial effect on blood glucose levels in patients with type 2 diabetes mellitus in the intervention group with a *P-value* 0,005 (*P value* < 0,05). **Conclusion:** Saffron can be used as a non-pharmacological treatment to help control blood glucose levels and avoid diabetic complications.

**Keywords:** Saffron, type 2 diabetes mellitus, blood glucose

## PENDAHULUAN

Diabetes mellitus merupakan sekelompok tanda dan gejala gangguan metabolik yang ditandai dengan adanya hiperglikemia kronik, yang disebabkan oleh gangguan sekresi insulin, kerja insulin, atau keduanya (ADA, 2012). Diabetes mellitus (DM) tipe 2 merupakan jenis diabetes paling banyak terjadi hampir 90-95%, yang disebabkan oleh resistensi insulin (ADA, 2014). Angka kejadian diabetes melitus diseluruh dunia diperkirakan mencapai lebih dari 346 juta orang pada tahun 2030. Saat ini India merupakan negara dengan prevalensi

diabetes tertinggi dengan jumlah penderita mencapai lebih dari 32 juta jiwa, serta pada tahun 2030 diperkirakan terjadi peningkatan sebesar 79,4 juta jiwa (Shrivastava et al., 2013). *World Health Organization* (WHO) memprediksikan bahwa jumlah orang dengan diabetes melitus di Indonesia akan terjadi peningkatan dari 8,4 juta ditahun 2000 menjadi 21,3juta ditahun 2030 dan prediksi dari IDF menjelaskan bahwa pada tahun 2013-2017 terdapat kenaikan jumlah penyandang DM dari 10,3 juta menjadi 16,7 juta pada tahun 2045 (PERKENI, 2015).

Hiperglikemia kronik merupakan masalah utama yang terjadi pada penderita diabetes melitus. Hiperglikemia ini dapat memicu terjadinya komplikasi mikrovaskuler maupun komplikasi makrovaskuler. Hasil penelitian studi retrospektif yang dilakukan pada 1199 pasien diabetes melitus tipe 2, menunjukkan bahwa komplikasi makrovaskuler yang paling banyak terjadi adalah Peripheral Artery Disease (PAD) sebanyak 94.9%, dan Polyvascular Disease (PPVD) sebanyak 95.7% (Papa et al., 2013). Komplikasi mikrovaskuler menyebabkan timbulnya neuropati, nefropati, dan retinopati. Hasil penelitian pada 12.517 pasien diabetes tipe 2 yang berusia  $\geq 20$  tahun didapatkan sebanyak 7102 (56,7%) mengalami komplikasi mikrovaskuler, dimana pasien yang mengalami retinopati sebanyak 2654 orang (21,2%), neuropati sebanyak 3509 (28%), dan 4173 (33,3%) mengalami nefropati (Wijesuriya et al., 2012).

Pengontrolan gula darah merupakan salah satu upaya untuk mencegah, menghambat dan mengurangi komplikasi akibat diabetes melitus. Hal ini dibuktikan oleh hasil penelitian yang menyatakan bahwa dengan mengontrol gula darah secara intensif dapat mengurangi risiko terjadinya penyakit kardiovaskuler (26%), retinopati diabetik (20%), nefropati (37%), penyakit cerebrovaskuler (8%), neuropati (16%), dan penyakit pembuluh darah perifer (11%) (Chawla et al., 2016). Salah satu pengobatan non farmakologi yaitu penggunaan tanaman herbal yang dapat menghambat komplikasi diabetes dan memperbaiki kelainan metabolik serta biaya lebih efisien (Tahrani et al., 2016). WHO merekomendasikan pengobatan tanaman tradisional untuk diabetes dikarenakan lebih efektif, tidak beracun, dan sedikit atau tanpa

efek samping (Jena & Gupta, 2012). Salah satu tanaman herbal untuk pengobatan diabetes yaitu dengan mengkonsumsi Saffron.

Saffron (*Crocus sativus*) adalah tanaman yang berasal dari genus *Iridaceae*, dan merupakan tanaman dengan rumput yang kokoh dan bunga yang berwarna ungu. Penggunaan saffron sebagai obat-obatan tradisional memiliki efek terapeutik dalam manajemen kesehatan melalui aktivitas antioksidan, antimikrobal, hepatoprotektif, dan anti tumor (Gohari et al., 2013).

Hasil studi menyatakan saffron mengandung 150 komponen kimia, dimana tiga komponen utamanya adalah *Crocins (crocetin)*, *picrocrocin* (perantara safranin) dan *Safranin* (Ashrafizadeh et al., 2019). Saffron mengandung beberapa karoten bioaktif yang mempunyai efek hipoglikemik dan meningkatkan sensitivitas insulin, sehingga dapat mengontrol glikemik (Yaribeygi et al., 2019). Selain itu, saffron mengandung antioksidan yang mempunyai efek meningkatkan kadar insulin sehingga kadar glukosa darah menurun (Motamedrad et al., 2019).

Hasil penelitian pada 36 pasien pradiabetes yang mengkonsumsi pil saffron (15mg/hari) selama delapan minggu, menunjukkan peningkatan indeks glikemik dan antioksidan dengan  $P < 0,005$  (Karimi-Nazari et al., 2019). Namun hasil penelitian lain menyatakan bahwa pemberian suplemen saffron tidak berpengaruh signifikan terhadap gula darah puasa dan LDL serum (Asbaghi et al., 2019). Pada penelitian sebelumnya saffron diberikan dua kali sehari, sedangkan pada penelitian ini saffron diberikan tiga kali sehari. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh pemberian terapi Saffron terhadap penurunan kadar gula darah pada penderita Diabetes Melitus.

## **METODE**

Penelitian ini merupakan studi kuantitatif dengan desain eksperimen semu dengan kontrol (*quasi experiment with control*). Penelitian ini dilakukan di Kelurahan Kebayoran Lama Utara mulai bulan Juli-Agustus 2021. Studi ini menggunakan *pre test* and *post test*. Populasi penelitian ini yaitu pasien dengan DM tipe 2 di Kelurahan Kebayoran Lama Utara. Sampel dalam penelitian ini adalah penderita diabetes melitus tipe 2 yang sesuai dengan kriteria inklusi penelitian. Kriteria inklusi pada penelitian ini meliputi: 1). Penderita diabetes yang bersedia menjadi responden, 2). Penderita diabetes yang mengkonsumsi obat hipoglikemik oral. Kriteria eksklusi pada penelitian ini yaitu: 1). Penderita diabetes dengan komplikasi makrovaskuler dan mikrovaskuler, 2). Penderita diabetes yang memiliki alergi saffron.

Teknik pengambilan sampel dengan metode purposive sampling yaitu memilih sampel diantara populasi sesuai dengan kehendak peneliti berdasarkan kriteria atau yang dipilih (Sumantri, 2015). Jumlah sampel pada penelitian ini sebanyak 54 orang, yang terbagi kedalam dua kelompok. Kelompok intervensi sebanyak 27 orang dan kelompok kontrol sebanyak 27 orang. Kelompok intervensi diberikan air rendaman saffron, dan kelompok kontrol tidak diberikan saffron, namun tetap diberikan edukasi terkait cara pengontrolan gula darah. Pengukuran gula darah dilakukan pada kelompok intervensi dan control.

Variable pada penelitian ini meliputi variabel independent yaitu pemberian saffron. dan variable dependentnya adalah kadar gula darah. Instrumen dalam penelitian ini meliputi; glucometer merk *Easy Touch GCU made in Taiwan* yang telah dikalibrasi, untuk pengukuran kadar

gula darah puasa. lembar observasi pemberian saffron yang meliputi nama responden dan ceklist pemberian Saffron hari 1-7, serta lembar observasi hasil pengukuran gula darah. Penelitian ini dilakukan pada bulan Agustus di RW 09 Kelurahan Kebayoran Lama Utara.

Tahapan penelitian dimulai dengan survey dan skrining sampel, pre-test dengan pengukuran gula darah baik pada kelompok intervensi maupun kontrol. Pelaksanaan intervensi yaitu pemberian saffron 3 helai yang direndam pada 240 ml air putih dan diminum tiga kali sehari selama tujuh hari pada kelompok intervensi. Setelah pemberian air rendaman saffron selama tujuh hari, dilakukan pengukuran gula darah puasa pada hari kedelapan pada kelompok intervensi dan kontrol. Penelitian ini berlangsung selama tujuh hari berdasarkan penelitian Magdalini et al (2011), pemberian saffron selama tujuh hari dapat meningkatkan anti oksidan yang dapat meningkatkan sensitivitas insulin sehingga dapat menurunkan glukosa darah (Magdalini A et al., 2011). Pemberian air rendaman saffron ini dilakukan oleh tim peneliti sendiri dan telah mendapatkan persetujuan etik dari Komisi Etik Penelitian Universitas Esa Unggul nomor : 0246-21.246/DPKE-KEP/FINAL-EA/UEU/VIII/2021.

Pengolahan data dilakukan 4 (empat) tahapan yaitu *editing*, *coding*, *processing*, dan *cleaning*. Analisa data terdiri dari analisis univariat untuk mengidentifikasi variabel independen maupun dependen. Selanjutnya, analisis bivariat dengan menggunakan uji *independent t-test* atau *paired t-test*., untuk menguji kemaknaan perbedaan mean variabel penelitian antara sebelum dan sesudah intervensi. Untuk uji statistik, tingkat kemaknaan (signifikan) yang digunakan  $p \leq 0,05$ .

Karakteristik Responden		Frekuensi (n)	Persentase (%)
Umur			
	12-16	1	1,9
	17-25	1	1,9
	36-45	2	3,7
	46-55	13	24,1
	56-65	25	46,3
	>65	12	22,2
Total		54	100
Jenis Kelamin			
	Laki-laki	14	25,9
	Perempuan	40	74,1
Total		54	100

**Tabel 1.** Karakteristik Responden

Kelompok	Kadar Glukosa Darah	Mean	SD	SE	P Value
Intervensi	<i>Pre Test</i>	257.8	101.59	19.55	0.005
	<i>Post Test</i>	206.48	81.37	15.66	
Kontrol	<i>Pre Test</i>	215.04	83.38	16.05	0.000
	<i>Post Test</i>	124.81	33.41	6.43	

**Tabel 2.** Hasil analisa data *pre test* dan *post test* kadar glukosa darah

**HASIL**

Tabel 1. menunjukkan bahwa responden yang paling banyak adalah berumur 56-65 tahun sebanyak 25 orang (46,3%), sedangkan responden yang jumlahnya sedikit adalah berumur 12-16 tahun sebanyak satu orang (1,9%), dan yang berumur 17-25 tahun sebanyak satu orang (1,9%). Responden mayoritas berjenis kelamin perempuan sejumlah 40 orang (74,1%), dan sebanyak 14 orang berjenis kelamin laki-laki (25,9%).

Tabel 2. menunjukkan bahwa pada kelompok intervensi; sebelum diberikan Saffron didapatkan rata-rata kadar gula darah 257,8 dengan standar deviasi 101,59. Sedangkan setelah diberikan Saffron, rata-rata kadar gula darah 206,48 dengan standar deviasi

81,37. Pada kelompok kontrol; rata-rata kadar gula darah pre test 215,04

dengan standar deviasi 83,38. Sedangkan, rata-rata kadar gula darah post test 124,81 dengan standar deviasi 33,41. Hasil analisis pengaruh pemberian saffron terhadap kadar gula darah pada penderita diabetes melitus diperoleh *P value* : 0.005 (*P value* < 0,05) dengan kesimpulan  $H_a$  diterima yaitu ada pengaruh pemberian Saffron terhadap kadar gula darah pada penderita diabetes melitus tipe 2.

**PEMBAHASAN**

Risiko terjadinya diabetes meningkat seiring dengan umur, terutama pada usia lebih dari 45- 60 tahun, karena pada usia tersebut mulai terjadi peningkatan intoleransi glukosa.

Adanya proses penuaan menyebabkan berkurangnya kemampuan sel pankreas dalam memproduksi insulin. Selain itu pada individu yang berusia lebih tua terdapat penurunan aktivitas mitokondria di sel-sel otot sebesar 35%. Hal ini berhubungan dengan peningkatan kadar lemak di otot sebesar 30% dan memicu terjadinya resistensi terhadap insulin (Imelda, 2019).

Resistensi insulin pada lanjut usia terjadi akibat peningkatan adipositas visceral. Proses menua menyebabkan terjadinya perubahan lemak tubuh, distribusi lemak, dan penurunan kekuatan fisik yang menyebabkan peningkatan *adipositas visceral* sehingga mempengaruhi resistensi insulin. Selain itu penurunan kemampuan mitokondria sel juga berkontribusi terhadap akumulasi lemak pada sel otot dan hati. Faktor lain yang menyebabkan penurunan toleransi glukosa pada lanjut usia adalah perubahan sekresi hormon yang berasal dari jaringan adiposa, seperti adinopektin dan leptin. Pada lanjut usia tingkat leptin menurun seiring bertambahnya usia dan leptin berperan mengurangi selera makan. Sehingga penurunan leptin menyebabkan peningkatan adipositas dan perubahan komposisi tubuh (Kalyani & Egan, 2013).

Menurut Riskesdas tahun 2018 menyatakan bahwa prevalensi diabetes melitus berdasarkan pengukuran gula darah pada penduduk wanita usia 15 tahun keatas adalah 1,8%. Angka ini lebih tinggi dari prevalensi diabetes melitus pada pria 1,2% (Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan, 2019). Wanita di Indonesia mempunyai risiko mengalami gangguan toleransi glukosa lebih tinggi dibandingkan dengan pria. Komposisi lemak tubuh yang tinggi menyebabkan wanita cenderung lebih mudah gemuk

yang berkaitan dengan risiko gangguan toleransi glukosa (Yasmina & Probosari, 2014). Jenis kelamin perempuan cenderung lebih beresiko mengalami penyakit diabetes melitus karena berhubungan dengan indeks masa tubuh besar dan sindrom siklus haid serta saat menopause yang mengakibatkan mudah menumpuknya lemak yang mengakibatkan terhambatnya pengangkutan glukosa kedalam sel (Trisnawati & Setyorogo, 2013).

Kadar glukosa darah adalah istilah yang mengacu kepada tingkat glukosa di dalam darah. Konsentrasi gula darah, atau tingkat glukosa serum, diatur dengan ketat di dalam tubuh. Umumnya tingkat gula darah bertahan pada batas-batas yang sempit sepanjang hari (70-150 mg/dl). Tingkat ini meningkat setelah makan dan biasanya berada pada level terendah pada pagi hari, sebelum orang makan (ADA, 2012). Faktor yang mempengaruhi kenaikan gula darah yaitu kurang berolahraga, penambahan berat badan, usia, merokok, meningkatnya stress, dampak perawatan dari obat, misalnya steroid, dan pola makan yang tidak sehat (Nababan et al., 2018).

Pada umumnya ada dua macam penatalaksanaan yang bisa dilakukan untuk mencegah komplikasi diabetes melitus, yaitu terapi farmakologi yaitu dengan menggunakan obat dan terapi nonfarmakologi. Pengobatan farmakologi memiliki efek yang lebih cepat dibandingkan dengan pengobatan nonfarmakologi, akan tetapi pengobatan farmakologi memiliki efek samping yang lebih besar dibandingkan pengobatan nonfarmakologi (Anjani et al., 2018).

Salah satu pengobatan nonfarmakologi pada diabetes adalah dengan mengkonsumsi tanaman herbal seperti saffron. Hasil studi menyatakan

saffron mengandung 150 komponen kimia, dimana tiga komponen utamanya adalah *Crocins (croctin)*, *picrocrocin* (perantara safranal) dan *Safranal* (Hosseinzadeh, 2014). Pengendalian kadar gula darah sangat penting untuk mencegah komplikasi lebih lanjut. Terapi diet modifikasi yang mengandung serat dan antioksidan merupakan salah satu cara dalam mengendalikan kadar gula darah (Wiardani et al., 2014). Hasil penelitian menunjukkan bahwa saffron memiliki aktivitas antioksidan tertinggi, karena mengandung fenolik dan flavonoid yang tinggi (Roshanravan et al., 2020).

Saffron (*Crocus sativus*) adalah tanaman yang berasal dari genus *Iridaceous*, dan merupakan tanaman dengan rumput yang kokoh dan bunga yang berwarna ungu. Saffron dianggap sebagai salah satu tanaman herbal yang penting dalam bidang medis, kosmetik dan industry (Mykhailenko et al., 2019). Penggunaan saffron sebagai obat-obatan tradisional memiliki efek terapeutik dalam manajemen kesehatan melalui aktivitas antioksidan, antimikrobal, hepatoprotektif, dan anti tumor (Gohari et al., 2013).

Mekanisme kerja Saffron sebagai antidiabetes mempunyai kemampuan sebagai astringen yaitu mempresipitasikan protein selaput lender usus dan membentuk suatu lapisan yang melindungi usus, sehingga menghambat asupan glukosa dan laju peningkatan glukosa tidak terlalu tinggi; mempercepat keluarnya glukosa dari sirkulasi, dengan cara mempercepat filtrasi dan ekskresi ginjal sehingga produksi urin meningkat, laju ekskresi glukosa melalui ginjal meningkat sehingga kadar glukosa dalam darah menurun; mempercepat keluarnya glukosa melalui peningkatan metabolisme atau memasukan ke

dalam deposit lemak (Mykhailenko et al., 2019).

Saffron juga mengandung beberapa karoten bioaktif yang mempunyai efek hipoglikemik dan meningkatkan sensitivitas insulin, sehingga dapat mengontrol glikemik (Razavi & Hosseinzadeh, 2017). Hasil penelitian pada 36 pasien pradiabetes yang mengkonsumsi pil saffron (15mg/hari) selama delapan minggu, menunjukkan peningkatan indeks glikemik dan antioksidan dengan  $P < 0,005$  (Moravej Aleali et al., 2019).

Hasil penelitian pada 64 pasien diabetes tipe 2 yang mengkonsumsi obat antidiabetik oral dan 15mg saffron selama tiga bulan, menunjukkan adanya perbedaan yang signifikan gula darah puasa, kolesterol, LDL-c, dan ratio LDL/HDL antara kelompok intervensi dan control dengan  $p$  value  $< 0,0001$ , tetapi HbA1c, HDL-C, API, TG menunjukkan tidak ada perbedaan yang signifikan dengan  $p$  value  $> 0,05$ . Pada kelompok intervensi, gula darah puasa, HbA1c, kolesterol, LDL-c dan ratio LDL/HDL menurun secara signifikan setelah tiga bulan diberikan intervensi dibandingkan sebelum diberikan intervensi ( $p < 0,0001$ ) (Moravej Aleali et al., 2019). Perawat sebagai educator dapat memberikan Pendidikan Kesehatan tentang cara mengontrol gula darah pada penderita diabetes agar dapat mencegah terjadinya komplikasi, salah satunya yaitu dengan konsumsi saffron. Saffron merupakan terapi non farmakologi yang bekerja dengan meningkatkan sensitivitas insulin sehingga kadar glukosa dalam darah menurun.

Pada saat penelitian, angka kejadian Covid 19 masih tinggi di Jakarta Selatan sehingga penelitian baru dilakukan saat lokasi penelitian sudah dinyatakan zona hijau. dan adanya kebijakan pemerintah mengenai Pemberlakuan Pembatasan

Kegiatan Masyarakat (PPKM) yaitu tidak diperkenankan mengumpulkan warga disatu tempat, sehingga saat pelaksanaan penelitian, peneliti mendatangi ke rumah setiap responden dengan tetap mematuhi protokol kesehatan.

## KESIMPULAN

Pemberian air rendaman saffron dapat berpengaruh terhadap penurunan kadar gula darah pada penderita DM tipe 2, hal ini terlihat dari hasil uji bivariate dengan nilai p value : 0,005 serta terdapat perbedaan rerata kadar gula darah antara sebelum dan sesudah diberikan saffron.

Saffron sebagai antidiabetes dapat mempresentasikan protein selaput lender usus dan membentuk suatu lapisan yang melindungi usus, sehingga menghambat asupan glukosa dan laju peningkatan glukosa tidak terlalu tinggi; mempercepat keluarnya glukosa dari sirkulasi, dengan mempercepat filtrasi dan ekskresi ginjal sehingga produksi urin meningkat, laju ekskresi glukosa melalui ginjal meningkat sehingga kadar glukosa dalam darah menurun. Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi salah satu pengobatan non farmakologi dalam mengontrol kadar gula darah dan mencegah terjadinya komplikasi diabetes.

## DAFTAR PUSTAKA

ADA. (2012). Standards of medical care in diabetes - 2012. *Diabetes Care*, 35(SUPPL. 1). <https://doi.org/10.2337/dc12-s011>

ADA. (2014). Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes care*, 37(Supplement 1), S81-S90.

Anjani, E. P., Oktarlina, R. Z., & Morfi, C. W. (2018). Zat antosianin pada ubi jalar ungu terhadap Diabetes Melitus. *Jurnal Majority*, 7(2), 257-262.

Asbaghi, O., Soltani, S., Norouzi, N., Milajerdi, A., Choobkar, S., & Asemi, Z. (2019). The effect of saffron supplementation on blood

glucose and lipid profile: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Complementary therapies in medicine*, 47, 102158.

- Ashrafizadeh, M., Yaribeygi, H., Atkin, S. L., & Sahebkar, A. (2019). Effects of newly introduced antidiabetic drugs on autophagy. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, 13(4), 2445-2449.
- Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan. (2019). Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS) 2018. In *Lembaga Penerbit Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan (LPB)*. <https://doi.org/10.2196/2019> Desember 2013
- Chawla, A., Chawla, R., & Jaggi, S. (2016). Microvascular and macrovascular complications in diabetes mellitus: distinct or continuum? *Indian journal of endocrinology and metabolism*, 20(4), 546.
- Gohari, A. R., Saeidnia, S., & Mahmoodabadi, M. K. (2013). An overview on saffron, phytochemicals, and medicinal properties. *Pharmacognosy reviews*, 7(13), 61.
- Hosseinzadeh, H. (2014). Saffron: a herbal medicine of third millennium. *Jundishapur journal of natural pharmaceutical products*, 9(1), 1.
- Imelda, S. I. (2019). Faktor-faktor yang mempengaruhi terjadinya diabetes melitus di Puskesmas Harapan Raya tahun 2018. *Scientia Journal*, 8(1), 28-39. <https://doi.org/https://dx.doi.org/10.5281/scj.v8i1.406>
- Jena, J., & Gupta, A. K. (2012). Ricinus communis Linn: a phytopharmacological review. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 4(4), 25-29.
- Kalyani, R. R., & Egan, J. M. (2013). Diabetes and altered glucose metabolism with aging. *Endocrinology and Metabolism Clinics*, 42(2), 333-347.
- Karimi-Nazari, E., Nadjarzadeh, A., Masoumi, R., Marzban, A., Mohajeri, S. A., Ramezani-Jolfaie, N., & Salehi-Abargouei, A. (2019). Effect of saffron (*Crocus sativus* L.) on lipid profile, glycemic indices and antioxidant status among overweight/obese prediabetic individuals: A double-blinded, randomized controlled trial. *Clinical nutrition ESPEN*, 34, 130-136.
- Magdalini A, P., Tsachaki, M., Eftimiopoulos, S., Cordopatis, P., Lamari, F. N., & Margarity, M. (2011). Memory enhancing effects of saffron in aged mice are correlated with antioxidant protection. *Behavioural brain research*, 219(2), 197-204.

- Moravej Aleali, A., Amani, R., Shahbazian, H., Namjooyan, F., Latifi, S. M., & Cheraghian, B. (2019). The effect of hydroalcoholic Saffron (*Crocus sativus* L.) extract on fasting plasma glucose, HbA1c, lipid profile, liver, and renal function tests in patients with type 2 diabetes mellitus: A randomized double-blind clinical trial. *Phytotherapy research*, 33(6), 1648–1657.
- Motamedrad, M., Shokouhifar, A., Hemmati, M., & Moossavi, M. (2019). The regulatory effect of saffron stigma on the gene expression of the glucose metabolism key enzymes and stress proteins in streptozotocin-induced diabetic rats. *Research in pharmaceutical sciences*, 14(3), 255.
- Mykhailenko, O., Kovalyov, V., Goryacha, O., Ivanauskas, L., & Georgiyants, V. (2019). Biologically active compounds and pharmacological activities of species of the genus *Crocus*: A review. *Phytochemistry*, 162, 56–89.
- Nababan, B. B., Saraswati, L. D., & Muniroh, M. (2018). Faktor-faktor yang berhubungan dengan kadar gula darah pada penderita diabetes melitus tipe 2 di RSUD KRMT Wongsonegoro Semarang. *Jurnal Kesehatan Masyarakat (Undip)*, 6(1), 200–206.
- Papa, G., Degano, C., Iurato, M. P., Licciardello, C., Maiorana, R., & Finocchiaro, C. (2013). Macrovascular complication phenotypes in type 2 diabetic patients. *Cardiovascular Diabetology*, 12(1), 1–9. <https://doi.org/10.1186/1475-2840-12-20>
- PERKENI. (2015). *Pengelolaan dan pencegahan diabetes melitus tipe 2 di indonesia 2015*.
- Razavi, B. M., & Hosseinzadeh, H. (2017). Saffron: a promising natural medicine in the treatment of metabolic syndrome. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 97(6), 1679–1685.
- Roshanravan, B., Samarghandian, S., Ashrafzadeh, M., Amirabadizadeh, A., Saeedi, F., & Farkhondeh, T. (2020). Metabolic impact of saffron and crocin: an updated systematic and meta-analysis of randomised clinical trials. *Archives of physiology and biochemistry*, 1–13.
- Shrivastava, S. R., Shrivastava, P. S., & Ramasamy, J. (2013). Role of self-care in management of diabetes mellitus. *Journal of Diabetes and Metabolic Disorders*, 12(1), 14. <https://doi.org/10.1186/2251-6581-12-14>
- Sumantri, H. (2015). *Metodologi penelitian kesehatan* [BOOK]. Prenada Media.
- Tahrani, A. A., Barnett, A. H., & Bailey, C. J. (2016). Pharmacology and therapeutic implications of current drugs for type 2 diabetes mellitus. *Nature Reviews Endocrinology*, 12(10), 566–592.
- Trisnawati, S. K., & Setyorogo, S. (2013). Faktor risiko kejadian diabetes melitus tipe II di puskesmas kecamatan cengkareng Jakarta Barat Tahun 2012. *Jurnal ilmiah kesehatan*, 5(1), 6–11.
- Wiardani, N. K., Moviana, Y., & Puryana, I. (2014). Jus buah naga merah menurunkan kadar glukosa darah penderita DMT2. *J. Skala Husada*, 11, 59–66.
- Wijesuriya, M. A., De-Abrew, W. K., Weerathunga, A., Perera, A., & Vasantharajah, L. (2012). Association of chronic complications of type 2 diabetes with the biochemical and physical estimations in subjects attending single visit screening for complications. *Journal of Diabetology*, 1(50), 1–10.
- Yaribeygi, H., Zare, V., Butler, A. E., Barreto, G. E., & Sahebkar, A. (2019). Antidiabetic potential of saffron and its active constituents. *Journal of cellular physiology*, 234(6), 8610–8617.
- Yasmina, A. R., & Probosari, E. (2014). *Perbedaan kadar glukosa darah puasa sebelum dan setelah pemberian sari bengkuang (pachyrrhizus erosus) pada wanita prediabetes*. Diponegoro University.