

**EFEKTIVITAS NANOHERBAL KEMANGI (*OCIMUM BASILICUM L.*)
SEBAGAI ANTIHIPERGLIKEMIA PADA TIKUS DIABETES YANG
TERINDUKSI STREPTOZOTOCIN**

***EFFECTIVENESS OF BASIL LEAF (*OCIMUM BASILICUM L.*)
NANOHERBAL AS ANTIHYPERGLYCEMIA IN STREPTOZOTOCIN –
INDUCED DIABETIC RAT***

Hanjaya

Fakultas Kedokteran, Universitas Prima Indonesia, Medan, Sumatera Utara, Indonesia

e-mail: drjaya2017@gmail.com

Abstrak

Diabetes merupakan penyakit kronis yang terjadi di saat insulin yang diproduksi oleh tubuh tidak bisa digunakan secara efektif maupun organ pankreas mengalami masalah dimana insulin tidak dapat diproduksi sebagaimana mestinya. Diabetes Mellitus dibagi menjadi dua jenis yaitu IDDM (DM tipe I) dan NIDDM (DM tipe 2). Kebaruan penelitian ini menguji efektivitas nonherbal kemangi sebagai antihyperglikemia pada tikus diabetes yang terinduksi streptozotocin. Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis dan meninjau hewan dan penelitian pada tikus putih yang diinduksi STZ. Pencarian elektronik dilakukan dengan mencari MEDLINE melalui platform PubMed, Web of Science, Embase melalui platform Ovid, CINAHL, dan Scopus. Penulis juga akan mencari literatur kelabu seperti makalah konferensi, laporan teknis, tesis, dan disertasi di Google Scholar, Google, OpenGrey, ProQuest Disertasi & Tesis, dan British Library Ethos. Penulis mencari database sebanyak 5655 artikel dari November 2011 hingga November 2021 menggunakan kata kunci MeSH. Istilah pencarian dibagi menjadi tiga komponen, yaitu komponen populasi yang meliputi kata-kata "hewan", "model hewan", "studi praklinis", "hewan percobaan", "hewan percobaan", "hewan laboratorium", "tikus", "kelinci", "tikus diabetes", "model penyakit hewan". Komponen intervensi dengan kata-kata "*Ocimum Basilicum*" "kemangi," dan "nano herbal." Akhirnya, istilah komponen penyakit akan menjadi "diabetes mellitus, tipe 2," "diabetes mellitus tidak tergantung insulin," "NIDDM," "gangguan metabolisme glukosa," "penyakit metabolik," "hiperlipidemia," "hiperglikemia," "insulin resistensi," dan "intoleransi glukosa." Hasilnya menunjukkan bahwa Efektivitas Nanoherbal kemangi (*Ocimum Basilicum*) sebagai Antihyperglikemia pada tikus diabetes yang terinduksi Streptozotocin. Kesimpulannya Selain efek antioksidan, Nanoherbal kemangi menunjukkan efek antidiabetes yang efektif dalam menurunkan gula darah tinggi.

Katakunci: Diabetes; Streptozotocin; Kemangi.

Abstrack

*Diabetes is a chronic disease that occurs when the insulin produced by the body cannot be used effectively or the pancreas has problems where insulin cannot be produced properly. Diabetes Mellitus is divided into two types namely IDDM (type 1 DM) and NIDDM (type 2 diabetes). The novelty of this study tested the effectiveness of non-herbal basil as an antihyperglycemic agent in streptozotocin-induced diabetic rats. of Science, Embase via Ovid, CINAHL, and Scopus platforms. Authors will also search gray literature such as conference papers, technical reports, theses, and dissertations on Google Scholar, Google, OpenGrey, ProQuest Dissertations & Theses, and British Library Ethos. Authors search a database of 5655 articles from November 2011 to November 2021 using the keyword MeSH. The search term is divided into three components, namely the population component which includes the words "animal", "animal model", "preclinical study", "experimental animal", "experimental animal", "laboratory animal", "rat", "rabbit", "diabetic rat", "animal disease model". Components of the intervention with the words "*OcimumBasilicum*" "k emangi," and "herbal nano," Eventually, the disease component terms would become "diabetes mellitus, type 2," "noninsulin dependent diabetes mellitus," "NIDDM," "glucose metabolism disorder," "metabolic disease," "hyperlipidemia, " "hyperglycemia," "insulin resistance," and "glucose intolerance." The results show that the effectiveness of basil nanoherbal (*OcimumBasilicum*) as antihyperglycemia in Streptozotocin-induced diabetic rats. Conclusion : In addition to the antioxidant effect, the basil nanoherbal showed an effective antidiabetic effect in lowering high blood sugar.*

Keywords: Diabetes; Streptozotocin; Basil.

1. PENDAHULUAN

Diabetes mellitus merupakan suatu penyakit gangguan metabolik yang memiliki karakteristik hiperglikemik yang terjadi karena kelainan sekresi insulin, kerja insulin ataupun keduanya yang berdampak pada produktivitas dan penurunan sumber daya manusia(1). Terjadinya penyakit ini berkaitan erat dengan kerusa kansen β pankreas yang mempengaruhi berkurangnya jumlah hormon insulin di dalam tubuh(2). Hiperglikemia yang menetap pada penderita DM akan menyebabkan peningkatan stres oksidatif akibat ketidakseimbangan antara radikal bebas dan antioksidan alami yang dibentuk oleh tubuh(3). Hiperglikemia yang berlangsung lama (kronik) dan tidak diobati akan menyebabkan kerusakan gangguan fungsi, kegagalan berbagai organ terutama mata, ginjal, hati, saraf, jantung dan pembuluh darah lainnya(4).

Menurut WHO, Diabetes Mellitus merupakan suatu penyakit global. Jumlah penderita DM di dunia diprediksi meningkat dari 171 juta jiwa pada tahun 2000 menjadi 366 juta jiwa pada tahun 2030(5). Menurut data yang diambil dari International Diabetes Federation (IDF), angka prevalensi penyakit DM di Amerika Serikat 8,3% dan di Cina 3,9%. Di Malaysia bahkan mencapai 14,9% berdasarkan data yang diambil dari *National Health dan Mortality & Morbidity Survey in malaysia* pada tahun 2006(6). Indonesia berada pada peringkat 10 (7,3%) pada tahun 2011 sebagai penyandang

penderita DM terbesar(7). Kematian pada diabetes mellitus terjadi sekitar 65% yang disebabkan oleh komplikasi penyakit jantung dan stroke(8). Secara epidemiologi, diperkirakan pada tahun 2030 prevalensi DM di Indonesia mencapai 21,3 juta orang(9). Prevalensi nasional penyakit DM adalah 1,1% dimana proporsi penyebab kematian akibat DM pada kelompok usia 45-54 tahun di daerah perkotaan menduduki ranking kedua yakni 14,7%, sementara daerah perdesaan menduduki ranking keenam yakni 5,8%(10). Orang – orang dengan umur diatas 45 tahun, memiliki keluarga dengan riwayat diabetes mellitus, memiliki hipertensi dan memiliki kelainan dislipidemia adalah yang beresiko terkena DM(11).

Diabetes mellitus dibagi menjadi dua jenis yaitu IDDM (DM tipe I) dimana terjadi penghancuran sel β -pankreas dan NIDDM (DM tipe 2) dimana terjadi disfungsi sel β -pankreas. Kedua peristiwa ini mengakibatkan berkurangnya produksi insulin di dalam tubuh dan menumpuknya glukosa dalam darah(12). Gejala DM ditandai dengan poliuria (banyak kencing), polidipsi (banyak minum), polifagia (banyak makan), penurunan berat badan tanpa alasan yang jelas, pruritis (gatal – gatal), pandangan mata kabur, luka sulit sembuh dan kesemutan.

Diabetes Mellitus dapat dipicu oleh beberapa faktor yaitu genetik, sindrom ovarium polikistik, virus maupun bakteri dan bahan toksik(13). Faktor tersebut dapat

menimbulkan gangguan metabolisme dalam tubuh melalui peningkatan ROS (Reactive Oxygen Species)(14). Jumlah ROS yang semakin meningkat dalam tubuh dapat menyebabkan terjadinya stress oksidatif dan menghasilkan beberapa produk dari reaksi ROS dengan komponen sel, salah satunya adalah MDA (Malondialdehyde). MDA ini menjadi tolak ukur banyaknya jumlah radikal bebas yang berada di dalam tubuh melalui peristiwa peroksida lipid(15). Diabetes Mellitus melibatkan reaksi inflamasi kronis yang menimbulkan gangguan sekresi dan sensitivitas insulin. Hiperglikemia pada diabetes mellitus meningkatkan produksi ROS melalui jalur autooksidasi glukosa, glikasi protein dan aktivitas jalur metabolisme poliol. Pembentukan senyawa oksigen reaktif akan meningkatkan modifikasi lipid, DNA, dan protein pada berbagai jaringan yang menimbulkan kerusakan oksidatif(16). ROS menginduksi produksi NADPH oxidase 2 untuk mengaktifkan makrofag 1 (M1). Makrofag mensekresikan kemokin MHC II yang berfungsi dalam rekrutmen sel T CD4⁺. Sel T CD4⁺ mengaktifkan NF-kB yang merupakan faktor transkripsi pembentukan sitokin proinflamasi seperti TNF- α dan IFN- γ . Sitokin TNF- α menimbulkan fosforilasi reseptor insulin di jaringan sehingga menurunkan respon signaling insulin. Penurunan sensitivitas dan sekresi insulin akan memperparah kondisi hiperglikemia pada diabetes mellitus(17). Akibat adanya paparan stress oksidatif, antioksidan endogen, yaitu enzim superoksida dismutase (SOD) akan meningkatkan aktivitasnya untuk

mengontrolkan stress oksidatif tersebut dengan mengubah anion superoksida (O₂⁻) menjadi hidrogen peroksida (H₂O₂) dan oksigen (O₂) sehingga dapat melindungi sel – sel β pankreas. Penurunan SOD dapat terjadi pada penderita diabetes mellitus sehingga biasanya pada penderita akan mengalami komplikasi pada ginjal, liver, dan sebagainya(18). Seorang penderita diabetes akan menjalani pengobatan seumur hidup dan penggunaan jangka panjang obat golongan sulfonilurea dapat menurunkan kapasitas ekskresi insulin oleh pankreas(19). Oleh karena itu, diperlukan suatu pengobatan yang memiliki efek samping yang minimal atau bahkan tidak menimbulkan efek samping jika digunakan dalam jangka waktu yang lama.

Ocimum basilicum, yang dikenal dalam pengobatan tradisional memiliki kandungan aktif biologis yang terkait dengan efek antiulserogenik, antibakteri, antijamur, flavonoid, termasuk nevadensin, salvigenin, cirsileol, eupatorin, apigenin, acacetin, cirsimaritin, quercetin dan ladanein, termasuk metabolit sekunder utama yang diidentifikasi(20).

2. METODE

Jenis penelitian yang akan digunakan pada penelitian ini adalah menggunakan Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta – Analysis (PRISMA)

Kriteria Kelayakan

Kriteria kelayakan desain studi

Kami akan memasukkan studi praklinis dengan kelompok kontrol terpisah yang menilai kemanjuran dan keamanan

penggunaan nanoherbal kemangi. Studi-studi ini akan menjadi desain randomized post test only control group desain. Kami akan mengecualikan studi yang dilakukan dalam desain studi manusia, in vitro, ex vivo, dan in silico. Juga, tinjauan akan mengecualikan studi sebelum-sesudah tanpa kelompok kontrol karena kelompok kontrol diperlukan untuk menyeimbangkan variabel dasar selama evaluasi efek pengobatan dengan nanoherbal tomat.

Kriteria Kelayakan Model Hewan

Kami akan memasukkan semua model hewan in vivo diabetes mellitus tipe 2. Model hewan harus meniru setidaknya beberapa aspek patofisiologi manusia dengan diabetes mellitus tipe 2 seperti resistensi insulin dan kegagalan sel untuk memastikan validitas konstruk(17) Semua jenis kelamin, usia, strain, dan spesies hewan akan dimasukkan untuk memastikan generalisasi klinis yang memadai. Diabetes mellitus tipe 2 dapat diinduksi secara eksperimental oleh bahan kimia, diet tinggi lemak, manipulasi genetik, dan prosedur pembedahan(18)(19). Tabel 1 memberikan gambaran tentang beberapa contoh model praklinis umum diabetes mellitus tipe 2. Kami akan mengecualikan hewan dengan endokrinopati seperti hipotiroidisme karena perawatan cenderung berbeda pada hewan ini.

Intervensi

Kelompok intervensi praklinis akan mencakup hewan dari penelitian yang mengevaluasi kemanjuran atau keamanan pengobatan dengan nanoherbal kemangi dalam dosis dan frekuensi apa pun. Sediaan

nanoherbal kemangi seharusnya diberikan setelah induksi STZ pada hewan. Studi praklinis mengevaluasi kemanjuran preparat nanoherbal kemangi pengobatan bersamaan dengan agen hipoglikemik oral standar, insulin, atau obat lain akan dikecualikan karena ukuran efek mungkin tidak disebabkan oleh nanoherbal kemangi saja tetapi sebagian karena agen lain.

Perbandingan

Kelompok pembanding akan mencakup hewan dari studi yang diinduksi STZ eksperimental dan diberi nanoherbal. Kelompok kontrol ini akan memfasilitasi perhitungan ukuran efek dan penilaian keamanan intervensi. Kontrol hewan yang sehat juga akan digunakan untuk menentukan tingkat induksi STZ.

Sumber Informasi

Penulis review akan mencari MEDLINE melalui platform PubMed, Web of Science, Embase melalui platform Ovid, CINAHL, dan Scopus. Penulis juga akan mencari literatur kelabu seperti makalah konferensi, laporan teknis, tesis, dan disertasi di Google Scholar, Google, OpenGrey, ProQuest Disertasi & Tesis, dan British Library Ethos. Penulis akan mencari setiap database hingga Desember 2021. Penulis juga akan menyaring daftar referensi dari studi yang disertakan dan ulasan untuk studi tambahan yang memenuhi syarat yang tidak diambil oleh pencarian.

Strategi Pencarian

Strategi pencarian akan menggunakan kombinasi istilah dan kata kunci MeSH. Istilah pencarian dibagi menjadi tiga

komponen, yaitu komponen populasi yang meliputi kata-kata “hewan”, “model hewan”, “studi praklinis”, “hewan percobaan”, “hewan percobaan”, “hewan laboratorium, ” “binatang laboratorium”, “tikus”, “kelinci”, “tikus diabetes”, “model penyakit hewan”. Komponen intervensi dengan kata-kata “*Ocimum Basilicum L*” “daun kemangi,” dan “nano herbal,” Akhirnya, istilah komponen penyakit akan menjadi “diabetes mellitus, tipe 2,” “diabetes mellitus tidak tergantung insulin,” “NIDDM,” “gangguan metabolisme glukosa,” “penyakit metabolik,” “hiperlipidemia,” “hiperglikemia,” “insulin resistensi,” dan “intoleransi glukosa.” Tiga komponen pencarian akan digabungkan dengan istilah logika Boolean “DAN” sedangkan kata kunci dalam setiap komponen akan digabungkan dengan “ATAU.” Filter pencarian Hooijmans (2010) dan de Vries (2011) untuk identifikasi studi praklinis di PubMed dan Embase masing-masing akan diterapkan untuk meningkatkan efisiensi pencarian(20) (21). Penulis tidak akan membatasi bahasa selama pencarian dan identifikasi studi. Pencarian akan dijalankan kembali tepat sebelum analisis akhir untuk mengambil studi terbaru yang memenuhi syarat untuk dimasukkan. File tambahan 2 memberikan strategi pencarian yang lebih rumit yang diterapkan pada PubMed.

Strategi Untuk Sintesis Data

Analisis kualitatif: Data dari studi yang memenuhi syarat akan dijelaskan dalam sintesis naratif. Sintesis naratif akan merangkum karakteristik penelitian, populasi (hewan), jenis model diabetes

mellitus tipe 2 yang digunakan, intervensi, dan perbandingan yang dipelajari dalam bentuk tekstual.

Analisis kuantitatif: Data kuantitatif akan dikumpulkan dalam meta-analisis statistik menggunakan perangkat lunak Review Manager (RevMan) 5.3 (Kopenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, 2014). Meta-analisis hanya akan dilakukan ketika ada dua atau lebih penelitian yang memiliki data tentang hasil tertentu yang menarik (22). Hasil ini termasuk FPG, HbA1c, IGT, HOMA-IR, HOMA-B, konsentrasi insulin serum, seluruh konten insulin pankreas, FFA, TG, TC, kolesterol HDL, kolesterol LDL, glikogen hati, ALT, AST, ALP, GGT, urea , BUN, kreatinin serum, protein total, albumin, globulin, total bilirubin, kalsium, fosfor, hemoglobin, volume sel yang dikemas, total sel darah merah, total sel darah putih, jumlah sel darah putih diferensial, jumlah trombosit, dan indeks sel darah merah absolut akan dianalisis dalam meta-analisis. Karena hasil yang diinginkan adalah variabel kontinu, penulis akan menggunakan perbedaan rata-rata standar (SMD) untuk mengevaluasi pengaruh nanoherbal tomat. Dalam metode ini, perbedaan rata-rata antara kelompok intervensi dan kontrol pada tindak lanjut akan dibagi dengan simpangan baku gabungan dari dua kelompok untuk mengubah semua ukuran hasil menjadi skala standar dengan satuan simpangan baku. Studi eksperimental hewan umumnya dianggap memiliki ukuran sampel kecil kurang dari sepuluh

hewan per kelompok (23); karenanya, ukuran efek G Hedge akan digunakan untuk menghitung SMD(24). Metode pembobotan varians terbalik akan digunakan untuk mengatribusikan kontribusi relatif dari masing-masing studi yang disertakan terhadap efek SMD gabungan dari *M. charantia L.* dan interval kepercayaan 95%-nya(25). Model efek acak akan digunakan untuk perkiraan efek penyatuan karena pengulas percaya bahwa ukuran efek dari penelitian pada hewan lebih mungkin berbeda karena perbedaan karakteristik desain. Untuk data dikotomis (kematian), ukuran efek akan dinyatakan sebagai rasio

odds dan interval kepercayaan 95% yang menggabungkan pendekatan pemodelan efek randomized.

3. HASIL DAN PEMBAHASAN

Setelah menghilangkan item duplikat, pencarian utama menghasilkan 5655 artikel. Setelah pengecualian dari artikel yang tidak relevan berdasarkan abstrak dan judul, teks lengkap dari 40 artikel dibaca untuk mengecualikan tambahan studi yang tidak terkait. Delapan studi dimasukkan dalam tinjauan ini untuk analisis kualitatif. Aliran PRISMA grafik (figure.1) menggambarkan metodologi pencarian dan hasil.(26).

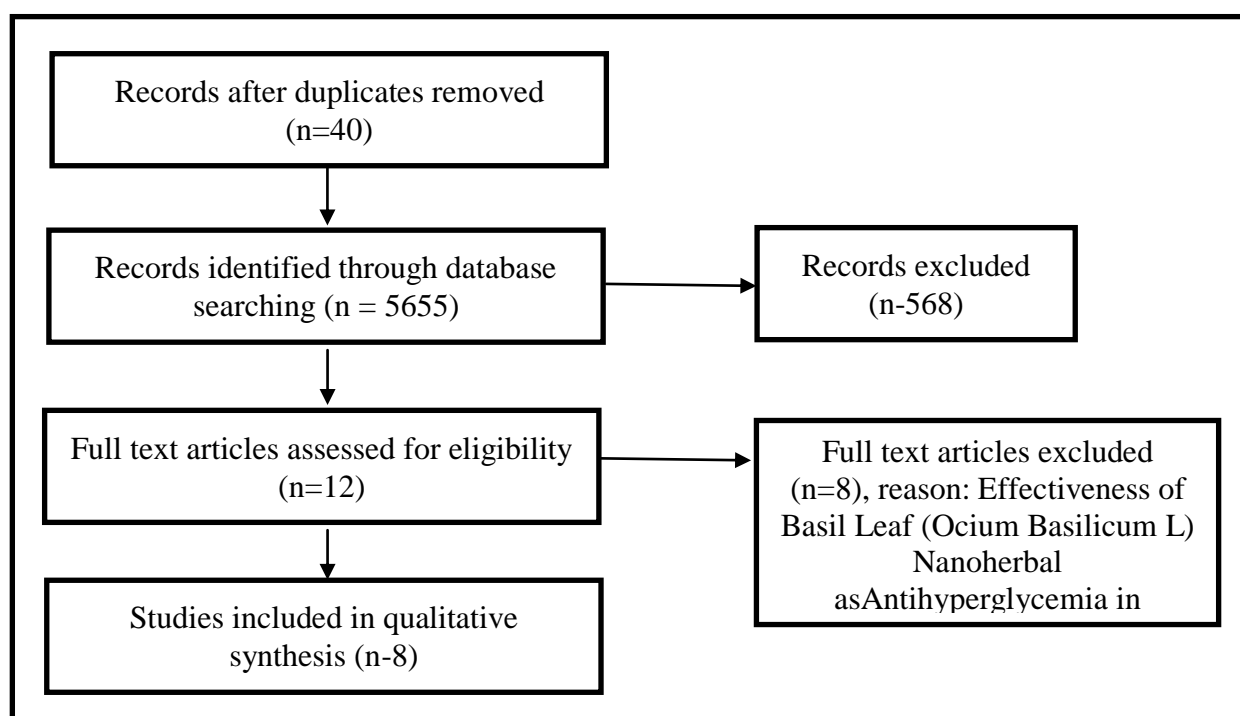


Figure 1. PRISMA flow diagram for the search process employed for this review

Table 1
General characteristics and outcome of studies conducted on the effect of Effectiveness of Basil Leaf (*Ocimum Basilicum*) Nanoherbal as Antihyperglycemia in Streptozotocin-induced diabetic rats

No	Pengarang & Tahun	Tujuan	Metode	Hasil
01.	The potential effects of <i>Ocimum basilicum</i> on health: a review of pharmacological and toxicological studies (P Sestili, T Ismail, et al & 2018)	Untuk menganalisis profil keuntungan/kerugian dari konsumsi daun kemangi	Systematic Review	Daun kemangi memenuhi persyaratan menjadi obat tradisional untuk pengobatan ataupun pencegahan
02.	Insulin and Resistance (Wilcox & 2005)	Insulin (Gisela) Untuk mengetahui gambaran umum tentang insulin, sejarahnya, struktur, sintesis, sekresi, tindakan dan interaksi dan juga resistensi insulin dan klinis yang terkait manifestasi	Review Article	globalisasi yang cepat, urbanisasi dan industrialisasi telah melahirkan epidemi obesitas, diabetes dan penyakit penyerta yang menyertainya seperti ketidakaktifan fisik dan makanan membuka laten predisposisi sifat genetik.
03.	Uji Ekstrak Etanol Daun Kemangi Terhadap Kadar Glukosa Darah, Dan Gambaran Histopatologi Pankreas Tikus Yang Diinduksi Streptozotocin (Tandi, dkk & 2019)	Untuk menguji ada tidaknya kandungan senyawa metabolit sekunder pada ekstrak etanol daun kemangi, kadar glukosa darah dari ekstrak etanol daun kemangi pada tikus putih jantan yang diinduksi streptozotocin	Eksperimen laboratorium	Senyawa metabolit sekunder yang terdapat pada ekstrak etanol daun kemangi yaitu flavonoid, tannin dan saponin serta pemberian ekstrak etanol daun kemangi mempunyai pengaruh terhadap penurunan kadar glukosa darah, dan perbaikan pulau Langerhans tikus putih jantan yang diinduksi streptozotocin
04.	Anti diabetic Mechanism of Standardized Extract, Fraction and Subfraction of <i>Cinnamomum Iners</i> Leaves (Fazlina et al & 2014)	Untuk menyelidiki efek penghambatan in vivo dan in vitro dari ekstrak metanol, fraksi kloroform dan subfraksi 1 daun iner <i>Cinnamomum</i> bersama dengan aldehid sinamat, sumbu senyawa anti diabetes yang diketahui dalam sampel terhadap enzim	Research Article	Penelitian ini menunjukkan Sub-fraksi 1 dari <i>C. iners</i> berfungsi sebagai terapi potensial pendekatan untuk menunda pencernaan pati yang cepat dan sukrosa dan memperpanjang durasi karbohidrat penyerapan dari waktu ke waktu. <i>C. iners</i> mungkin berguna bagi orang-orang pada obat sulfonil urea atau metformin, yang

No	Pengarang & Tahun	Tujuan	Metode	Hasil
		-glukosidase dan -amilase		membutuhkan obat tambahan untuk menjaga kadar glukosa darah mereka dalam kisaran yang aman.
06.	Two Cultivars of Ocimum basilicum Leaves Extracts Attenuate Streptozotocin mediated Oxidative Stress in Diabetic Rats (Lyutha AlSubhi and Mostafa Ibrahim Waly & 2020)	Untuk mengetahui sifat antioksidan dan efek anti diabetes dari dua kultivar basil Ocimum basilicum, 'Italian Genovese' dan 'Thyrsiflora', dalam Streptozotocin (STZ) model tikus diabetes.	Research Article	Hasil penelitian menunjukkan bahwa ekstrak daun dari dua kultivar kemangiyang diperiksabertindak sebagai antioksidan kuat dan memerangi efek diabetogeni yang dimediasi STZ.
07.	Pharmacological effects of novel microvesicles of basil, on blood glucose and the lipid profile: a preclinical study (Branislava Teofilovic, et al & 2021)	Untuk mengetahui formulasi teknologi farmasi dalam bentuk sediaan mikrovesikal ekstrak kemangi dalam menurunkan kadar glukosa darah dan profil lemak pada hewan percobaan	Scientific Report	Hasil penelitian menunjukkan bahwa mikrovesikel, sebagai formulasi teknologi farmasi, secara signifikan mempotensiasi aksi polipidemik ekstrak kemangi dan MKC. Kombinasi ekstrak kemangi dosis tetap dan garam natrium monoketocholicasam, diterapkan dalam bentuk mikrovesikel, menunjukkan penurunan paling menonjol dalam konsentrasi trigliserida dalam serum hewan normoglikemia dan diabetes.
08.	Safety and Efficacy of Momordica Charantia Linnaeus in pre-diabetes and type 2 diabetes mellitus patients : a systematic review and meta-analysis protocol	Untuk Mengevaluasi keamanan dan efikasi dari preparat Momordica Charantia Linnaeus pada manusia	Systematic Reviews	Hasil penelitian menunjukkan Penggunaan Momordica Charantia Linnaeus Secara klinis terhadap pasien DM type 2 menghasilkan efek yang lebih baik

KESIMPULAN

Tinjauan sistematis terlaksana dengan baik karena ada semakin banyak studi praklinis dan klinis yang menyelidiki kemanjuran dan mekanisme yang mendasari aksi daun kemangi (*Ocimum Basilicum L*) dalam menurunkan kadar gula darah yang meningkat. Studi semacam itu dapat mengambil manfaat dari hasil tinjauan sistematis dan meningkatkan fitur desain yang diidentifikasi untuk membahayakan aplikasi klinis potensial. Hal ini juga kemungkinan bahwa tinjauan sistematis ini akan berkontribusi pada implementasi reduksi, penyempurnaan, dan penggantian (3R) dalam studi hewan *Ocimum Basilicum L* jika hasil menunjukkan bahwa ada bukti praklinis yang cukup bahwa *Ocimum Basilicum L* efektif dalam menurunkan gula darah tinggi.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Prof. Dr. Albert Manggading Hutapea, MPH, AIFM, AIFO dan Dr. dr.Sahna Ferdinand Ginting, Sp.PK yang telah memberi dukungan sehingga penelitian ini dapat terlaksana dengan baik.

DAFTAR PUSTAKA

1. Sivakumar S. SS. Pancreatic tissue protective nature of D-Pinitol studied in streptozotocin mediated oxidative in experimental diadetic rats. Uur.J of Pharmacol, 622:56-70. 2009.
2. Sheikhpour R. Diabetes and oxidative stree : The machanism and action. Iran J diabetes Obes 5(1). 2013.
3. Vasconcelos CFB, Maranhao HML, Batista TM, Carneiro EM, Ferreira F CJ, Soares, LAL, Sa MDC, Souza TP WA. Hypoglycaemic activity and molecular mechanisms of Caesalpiniaferrea Martius bark extract on streptozotocin-induced diabetes in Wistar rats. Journal of Ethnopharmacology 137: 1533-1541. 2011.
4. Soegondo S. Diagnosis dan Klasifikasi Diabetes Mellitus Terkini, Dalam: Subekti, Imam, et al. Penatalaksanaan Diabetes Mellitus Terpadu. Jakarta : FKUI.2005. 2005.
5. Wild S, Roclic G, Green A, Sicree R KH. Global prevalence in diabetes: estimates for the year 2000 and projection for 2030. J Life Sci. 2004;2(5):1047-53. 2004.
6. World Health Organization. Diabetes. Fact Sheet no. 312. Geneva, 2015. (serialonline),URL:<http://www.who.int/medicentre/factsheets/fs312/en/Toni,> 2005.
7. Suyono. Kecenderungan Peningkatan Pasien Diabetes Mellitus. Penatalaksanaan Diabetes Terpadu. FKUI: Jakarta. 2010.
8. AHA (American Heart Association). Heart Disease and Stroke Statistics Update. 2012.
9. Kementerian Kesehatan Republik

- Indonesia. Tahun 2030 Prevalensi Diabetes Mellitus Di Indonesia Mencapai 21,3 juta orang. 2012. <http://www.depkes.go.id2012.html>. 2012.
10. Maulana M. Mengenal Diabetes Melitus : Panduan Praktis Menangani Kencing Manis. Jogjakarta: Katahati. 2008.
11. Halliwell B and JM. Gutteridge. Free radicals, reactive species and toxicology. Dalam: Free radicals in Biology and medicine Third edition. New York: Oxford University Press:547-550. 2005.
12. Ueno Y, Kizaki M, Nakagiri R, Kamiya T, Sumi H O. Dietary Gluthatione Protects Rats From Diabetic Nephropathy and Nueropathy. *J Nutr*. 2002;132:897-900. 2002.
13. Age S. Pengaruh Pemberian Rebusan Daun Kelor Terhadap Penurunan Kadar Glukosa Darah Diabetes Melitus. *J Heal Sci ; Gorontalo J Heal Sci Community*. 2021;5(no.2):252-7.
14. Dinia RD, M. Sasmito D MI and MR. The Potential of VipAlbumin to Chronic Inflammation in Type 2 Diabetes Mellitus Balb/C Mice Model. *American Journal of Immunology*. 2015.
15. Patel, S.S., Shah, R.S. and Goyal RK. Antihyperglycemic Antihyperlipidemic and Antioxidant Effects of Dihar, a Polyherbal Ayurvedic Formulation in Streptozotocin Induced Diabetics rats. *Indian Journal of Experimental Biology*. 47:564-570.
16. Weyer C, Bogardus C, Mott DM PR. The natural history of insulin secretory dysfunction and insulin resistance in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *J Clin Invest*. 1999;104(6):787-94. 1999.
17. Singh MP PK. Animal models for biological screening of anti-diabetic drugs: an overview. *Eur J Exp Biol*. 2015;5(5):37-48. 2015.
18. Karthikeyan M, Balasubramanian T KP. In-vivo animal models and in-vitro techniques for screening antidiabetic activity. *J Dev Drugs*. 2016;5(2):1-6. 2016.
19. King AJF. The use of animal models in diabetes research. Vol. 166, *British Journal of Pharmacology*. 2012. p. 877-94. 2012.
20. De Vries RBM, Hooijmans CR, Tillema A, Leenaars M R-HM. A search filter for increasing the retrieval of animal studies in Embase. *Lab Anim*. 2011;45(4):268-70. 2011.
21. Valentine JC, Pigott TD RH. How many studies do you need? A primer on statistical power for meta-analysis. *J Educ Behav Stat*. ;35(2):215-47. 2010.