

EFEKTIVITAS NANOHERBAL TOMAT (SOLANUM LYCOPERSICUM)
SEBAGAI ANTIHIPERGLIKEMIA PADA TIKUS DIABETES YANG
TERINDUKSI STREPTOZOTOCIN

*EFFECTIVENESS OF TOMATO (SOLANUM LYCOPERSICUM)
NANOHERBAL AS ANTIHYPERGLYCEMIA IN STREPTOZOTOCIN
INDUCED DIABETIC RAT*

Djohan¹

¹Fakultas Kedokteran, Universitas Prima Indonesia, Medan, Sumatera Utara, Indonesia
email: dr.djohankartarino@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. Kebaruan penelitian ini karena meneliti tentang efektivitas nanoherbal tomat (*Solanum lycopersicum*) sebagai antihyperglikemia pada tikus diabetes yang terinduksi streptozotocin. Penelitian ini bertujuan untuk secara sistematis menganalisis dan meninjau hewan dan penelitian pada tikus putih yang diinduksi STZ. Metode 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 setiap database 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 “*Solanum Lycopersicum*” “tomat,” 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 Efektifitas Nanoherbal tomat (*Solanum Lycopersicum*) sebagai Antihyperglikemia pada tikus diabetes yang terinduksi Streptozotocin. Kesimpulan penelitiannya ada bukti praklinis bahwa *Solanum Lycopersicum* efektif dalam menurunkan gula darah tinggi.

Kata kunci: Diabetes; Streptozotocin; Tomat.

Abstract

*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. The novelty of this study is that it examines the effectiveness of tomato nanoherbal (*Solanum lycopersicum*) as an antihyperglycemic agent in streptozotocin-induced diabetic rats. This review aims to systematically analyze and review animals and studies in STZ-induced white mice. An electronic search was carried out by searching for MEDLINE through the PubMed platform, Web of Science, Embase through the Ovid, CINAHL, and Scopus platforms. Authors will also search for gray literature such as conference papers, technical reports, theses, and dissertations on Google Scholar, Google, Open Grey, ProQuest Dissertations & Theses, and British Library Ethos. The author searched each database until November 2021 using the keyword MeSH. The search term is divided into three components, namely a population component which includes the words “animal”, “animal model”, “preclinical study”, “experimental animal”, “experimental animal”, “laboratory animal,” “rat”, “rabbit”, “diabetic mice”, “animal disease models”. The intervention component with the words “*Solanum Lycopersicum*” “tomato,” and “nano herbal,” Finally, the disease component term would be “diabetes mellitus, type 2,” “non-insulin dependent diabetes mellitus,” “NIDDM,” “metabolic disorder. glucose,” “metabolic disease,” “hyperlipidemia,” “hyperglycemia,” “insulin resistance,” and “glucose intolerance.” The results showed that the effectiveness of Tomato (*Solanum Lycopersicum*) Nanoherbal as Antihyperglycemia in Streptozotocin-induced diabetic rat. The conclusion of the study is that there is preclinical evidence that *Solanum Lycopersicum* is effective in lowering high blood sugar.*

Key words: Diabetes; Streptozotocin; Tomato.

Received: April 24th, 2022; 1st Revised May 31th, 2022; Accepted for Publication : August 12th, 2022

© 2022 Djohan
Under the license CC BY-SA 4.0

1. PENDAHULUAN

Kesehatan manusia selalu dikaitkan dengan pola hidup. Seseorang yang tidak menjaga pola hidup sehat akan menimbulkan dampak negatif seperti munculnya berbagai penyakit degeneratif, salah satu diantaranya ialah diabetes mellitus (DM). Diabetes mellitus ialah penyakit multifaktorial, yang ditandai dengan sindrom hiperglikemia kronis dan gangguan metabolisme karbohidrat, lemak serta protein yang disebabkan insufisiensi sekresi insulin atau aktivitas endogen insulin ataupun keduanya (1). Terjadinya penyakit ini berkaitan erat dengan kerusakan sel 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. 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.(3) 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(4). 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.(5)

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(6). Menurut data statistik dari studi Global Burden of Disease WHO tahun 2004, Indonesia menempati peringkat pertama di Asia Tenggara, dengan prevalensi penyandang DM sebanyak 8.426.000 jiwa di tahun 2000 dan diperkirakan akan meningkatkan 2,5 kali lipat pada tahun 2030, dan merupakan penyakit penyebab kematian nomor 7 terbesar (6). 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. Kematian pada diabetes mellitus terjadi sekitar 65% yang disebabkan oleh komplikasi penyakit jantung dan stroke. Berdasarkan data WHO prevalensi DM di Indonesia semakin meningkat yaitu sekitar 1% hingga 5% dari penduduk dunia dan menduduki peringkat ke-4 negara yang sebagian besar penduduknya menderita DM. (7)

Diabetes Mellitus dapat dipicu oleh beberapa faktor yaitu genetik, sindrom ovarium polikistik, virus maupun bakteri dan bahan toksik. Faktor tersebut dapat menimbulkan gangguan metabolisme dalam tubuh melalui peningkatan ROS (Reactive Oxygen Species) (8). 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(9). 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. 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 sensitifitas dan sekresi insulin akan memperparah kondisi hiperglikemia pada diabetes mellitus. 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.(10)

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 tomat. 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 (8). 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. 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 tomat dalam dosis dan frekuensi apa pun. Sediaan nanoherbal tomat seharusnya diberikan setelah induksi STZ pada hewan. Studi praklinis mengevaluasi kemanjuran preparat nanoherbal tomat pengobatan bersamaan dengan agen hipoglikemik oral standar, insulin, atau obat lain akan dikecualikan karena ukuran efek mungkin tidak disebabkan oleh nanoherbal tomat. 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 November 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 “Solanum Lycopersicum” “tomat,” 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 (11). 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 (12). 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; karenanya, ukuran efek G Hedge akan digunakan untuk menghitung SMD (13). 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. 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 7444 artikel. Setelah pengecualian dari artikel yang tidak relevan berdasarkan abstrak dan judul, teks lengkap dari 45 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.(14)

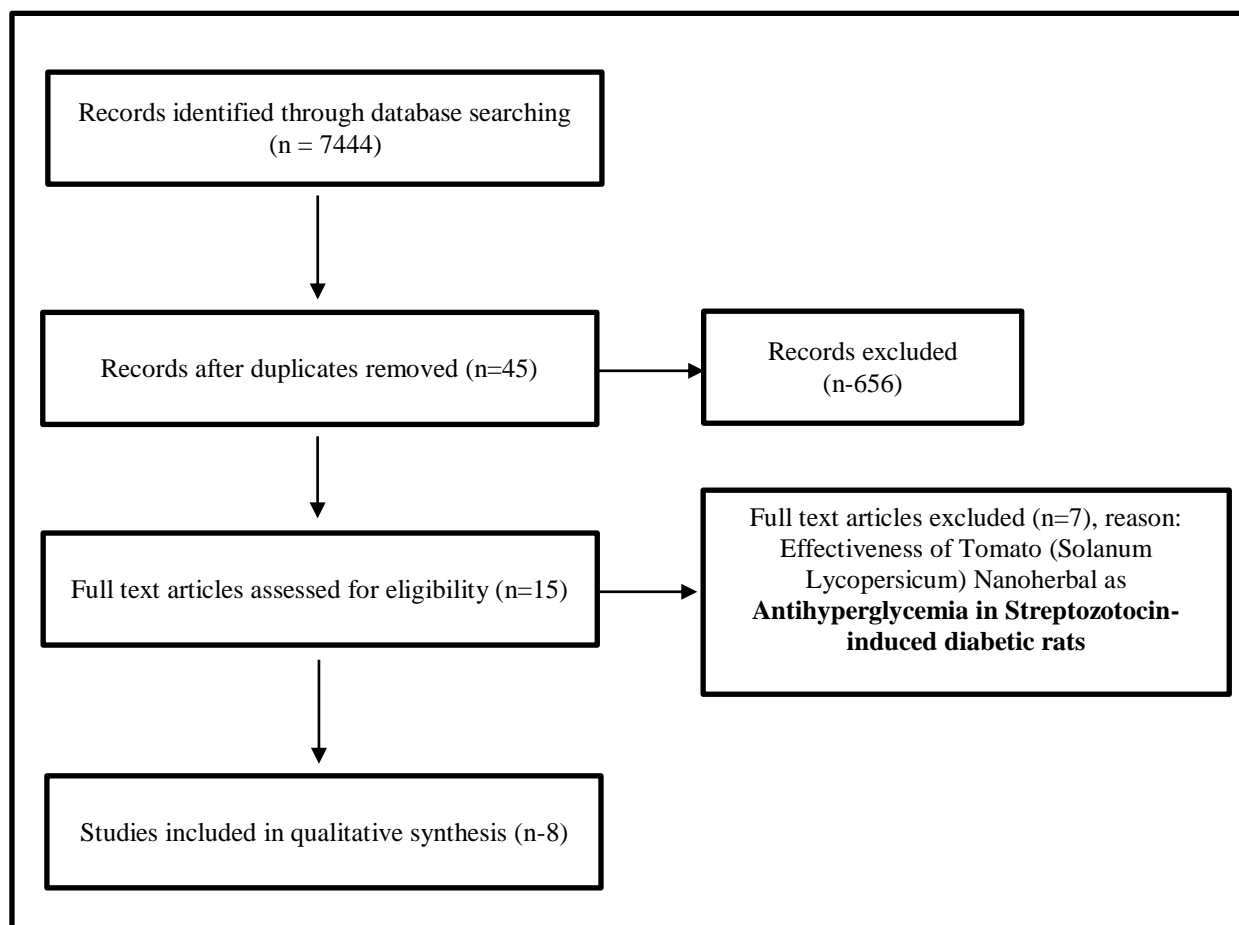


Figure 1. PRISMA flow diagram for the search process employed for this review

Table 1

General characteristics and outcome of studies conducted on the effect of Effectiveness of Tomato (Solanum Lycopersicum) Nanoherbal as Antihyperglycemia in Streptozotocin-induced diabetic rats

No.	Pengarang & Tahun	Tujuan	Metode	Hasil
1.	Tomato (solanum lycopersium) and type 2 diabetes (Saleem A. Banihani and 2018)	Untuk menganalisis hubungan tomat dengan Diabetes type 2	Systematic Review	Studi pada manusia tidak menunjukkan hubungan yang signifikan antara tomat dengan resiko dari DM type 2
2.	Assessment of the anti-diabetic effect of Bauhinia variegata gold nano-extract against streptozotocin induced diabetes mellitus in rats	Untuk mengetahui penilaian efek anti-diabetes ekstrak nano emas Bauhinia variegata terhadap diabetes mellitus yang diinduksi	Experimental design	Ekstrak nano B. variegata menunjukkan lebih banyak efek antidiabetes melalui pemulihan

	(Abeer Hamed Abdel Halim, Amal Abdel Azeem Fyiad, et al & 2020)	streptozotocin pada tikus		tekstur normal sel Beta pankreas selain efek antioksidan dan hipolipidemik daripada sediaan ekstrak
3.	Fruit and vegetable intake and incidence of type 2 diabetes mellitus (Patrice Carter, Laura J Gray. et al & 2010)	Untuk menyelidiki efek independen dari asupan buah dan sayuran pada kejadian diabetes tipe 2.	Systemic Review and meta analysis	Peningkatan konsumsi sayuran berdaun hijau setiap hari dapat secara signifikan mengurangi risiko diabetes tipe 2 dan harus diselidiki lebih lanjut
4.	A meta-analysis of Diabetes Mellitus and the risk of prostate cancer (Jocelyn S. Kasper, Edward Giovannucci & 2006)	Untuk menyelidiki hubungan antara diabetes mellitus dan kanker prostat yang telah dilaporkan temuan yang tidak konsisten	Meta analysis	Penelitian ini menunjukkan hubungan terbalik antara diabetes dan kanker prostat
5.	Stability of a type 2 diabetes rat model induced by high fat diet feeding with low-dose streptozotocin injection (Xiao Guo, Yong Wang, et al & 2018)	Untuk menentukan stabilitas model tikus diabetes tipe 2 yang populer yang diinduksi oleh diet tinggi lemak yang dikombinasikan dengan injeksi streptozotocin dosis rendah.	Experimental design	Semua tikus mengalami dislipidemia dan disfungsi hati yang lebih parah setelah injeksi streptozotocin.
6.	Molecular and Biochemical Studies on Some Natural Compounds and Their Effect on The Streptozotocin Induced Diabetic Rats and Their Role in Treatment (Abel Abaskharon Guirgis, Dawoud Fakri Habib, et al &	Untuk mempelajari efek biokimia dan molekuler Moringa oleifera MO dan Ficus sycomorus FLE pada tikus diabetes yang diinduksi streptozotocin dan membandingkannya dengan efek metformin, dengan memperkirakan ekspresi aktin dan transporter glukosa GLUT2, GLUT4, dan Reseptor Insulin gen.	Experimental Design	MO dan FLE Menunjukkan potensi anti diabetes yang menjanjikan pada tikus albino penderita diabetes yang dapat dikaitkan dengan efek anti inflamasinya. Ini bisa menjadi batu loncatan menuju penemuan pengobatan anti-diabetes

	2021)			baru yang aman dan efektif.
7.	Ameliorative Effect of Watermelon rind ingestion on the Pancreas of Diabetic Female Albino Rat (Histological, immunohistochemical and morphometric study). (Hekmat Sorour, Mai Selim, et al & 2020)	Untuk mempelajari perubahan struktural pada pankreas diabetes dan kemungkinan peran konsumsi kulit semangka dalam memperbaiki perubahan pankreas pada diabetes mellitus tipe II yang diinduksi secara eksperimental pada tikus.	Experimental desain	Konsumsi kulit semangka pada tikus albino betina diabetes yang diinduksi Streptozotocin mengakibatkan perbaikan perubahan struktural di pankreas.
8.	β -cell replenishment: Possible curative approaches for diabetes mellitus (Nirali Rathwa, Roma Patel, et al & 2020)	Diabetes Mellitus (DM) merupakan kelainan etiologi heterogen yang ditandai dengan hiperglikemia persisten. Insulin eksogen adalah satu-satunya pengobatan untuk diabetes tipe 1 (T1D). Transplantasi pulau adalah pengobatan jangka panjang yang potensial untuk T1D tetapi tidak disetujui karena kemungkinan penolakan kekebalan pada tahap selanjutnya. Pendekatan yang digunakan untuk mengobati diabetes tipe 2 (T2D) termasuk pembatasan diet, manajemen berat badan dan intervensi farmakologis. Prosedur-prosedur ini belum mampu meningkatkan kualitas hidup pasien diabetes karena kompleksitas gangguannya.	Systemic Review	Ulasan ini secara singkat menjelaskan perkembangan pulau, fungsi sel, mekanisme dan faktor yang terlibat dalam kematian sel. Ini lebih lanjut menguraikan potensi modalitas terapi yang ada dan mungkin terlibat dalam pengisian in-vivo sel dengan fokus pada olahraga, diet, hormon, molekul kecil, dan fitokimia.

4. KESIMPULAN

Tinjauan sistematis terlaksana dengan baik karena ada semakin banyak studi praklinis dan klinis yang menyelidiki kemanjuran dan mekanisme yang mendasari aksi tomat (*Solanum Lycopersicum*) 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 *Solanum Lycopersicum*. Hasil menunjukkan bahwa ada bukti praklinis yang cukup bahwa *Solanum Lycopersicum* 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. Bungaran, Sp.U (K) yang telah memberi dukungan sehingga penelitian ini dapat terlaksana dengan baik.

DAFTAR PUSTAKA

1. Robab Sheikhpour. Diabetes and Oxidative Stress: The Mechanism and Action. *J Assoc Physicians India* [Internet]. 2013;5(1):40–5. Tersedia pada:
http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L127306753%5Cnhttp://sfx.galib.uga.edu/sfx_emu1?sid=EMBASE&issn=00045772&id=doi:&atitle=Diabetes+and+oxidative+stress.&stitle=J+Assoc+Physicians+India&title=The+Journal+of+the+Associ
2. Vasconcelos CFB, Maranhão HML, Batista TM, Carneiro EM, Ferreira F, Costa J, et al. Hypoglycaemic activity and molecular mechanisms of *Caesalpinia ferrea* Martius bark extract on streptozotocin-induced diabetes in Wistar rats. *J Ethnopharmacol*. 2011;137(3):1533–41.
3. Saptaningtyas R, Wahyuhendra R, Isworo JT. Correlation Between Fasting Blood Sugar And Ldl Cholesterol Of Type 2 Dm Patients On William Booth Hospital Semarang. *Jambura J Heal Sci Res* [Internet]. 10 Februari 2022;4(3):604–8. Tersedia pada:
<https://ejurnal.ung.ac.id/index.php/jjhsr/article/view/12161>
4. Dwijayanti DR, Sasmito Djati M, Ibrahim M, Rifa'i M. The potential of VipAlbumin® to chronic inflammation in type 2 diabetes mellitus Balb/C mice model. *Am J Immunol*. 2015;11(2):56–67.
5. Tanjung D.I.U, Razoki, Karo R.M.B NE. The Effect Of Drug Counseling On Compliance In Type 2 Diabetes Mellitus Patients At Reza Farma Pharmacy. *J Heal Sci Gorontalo J Heal Sci Community* [Internet]. 2022;6(2):213–21. Tersedia pada:
<https://ejurnal.ung.ac.id/index.php/gojhes/article/view/14851>
6. Zahra F, Budhiarta AAG, Pangkahila W. Pemberian ekstrak daun cincau (*Mesona palustris* BL) oral meningkatkan jumlah sel pankreas dan menurunkan gula darah puasa pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur Wistar diabetes Fatimah Zahra Departemen Andrologi dan Seksologi Diabetes melit. *J e-Biomedik*. 2017;5(1).
7. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, Benjamin EJ, Berry JD, Borden WB, et al. Heart disease and stroke statistics-2012 update: A report from the American heart association.

- Circulation. 2012;125(1):2–220.
8. M K, T B. In-vivo Animal Models and In-vitro Techniques for Screening Antidiabetic Activity. *J Dev Drugs*. 2016;05(02).
 9. King AJF. The use of animal models in diabetes research. *Br J Pharmacol*. 2012;166(3):877–94.
 10. Hooijmans CR, Tillema A, Leenaars M, Ritskes-Hoitinga M. Enhancing search efficiency by means of a search filter for finding all studies on animal experimentation in PubMed. *Lab Anim*. 2010;44(3):170–5.
 11. de Vries RBM, Hooijmans CR, Tillema A, Leenaars M, Ritskes-Hoitinga M. A search filter for increasing the retrieval of animal studies in Embase. *Lab Anim*. 2011;45(4):268–70.
 12. Valentine JC, Pigott TD, Rothstein HR. How many studies do you need? A primer on statistical power for meta-analysis. *J Educ Behav Stat*. 2010;35(2):215–47.
 13. Rooke EDM, Vesterinen HM, Sena ES, Egan KJ, Macleod MR. Dopamine agonists in animal models of Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. *Park Relat Disord* [Internet]. 2011;17(5):313–20. Tersedia pada: <http://dx.doi.org/10.1016/j.parkreldis.2011.02.010>
 14. Vesterinen HM, Sena ES, Egan KJ, Hirst TC, Churolov L, Currie GL, et al. Meta-analysis of data from animal studies: A practical guide. *J Neurosci Methods* [Internet]. 2014;221:92–102. Tersedia pada: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jneumeth.2013.09.010>