

Artikel Penelitian

Pengaruh Ekstrak Etanol Daun Kersen (*Muntingia calabura L.*) terhadap Peningkatan Kadar Insulin Tikus Putih Model Diabetes Melitus Tipe 2 setelah Induksi STZ-NA)

Religia Azhar¹, Muhammad Fadhol Romdhoni^{2*}, Dewi Karita³, Yenni Bahar⁴

^{1,2,3,4}Faculty of Medicine, Universitas Muhammadiyah Purwokerto, Indonesia

*Corresponding author: fadhol.romdhoni@gmail.com

ABSTRACT

Background: Type 2 diabetes mellitus a metabolic disorder that occurs chronically, characterized by a rise in blood glucose due to a decrease in the secretion and function of insulin by the pancreatic beta cells or insulin resistance. Diabetes mellitus (DM) can be treated medically with oral antidiabetic medication or insulin injections. However, because of the high cost, medical treatment is sometimes difficult to do so that DM treatment can also be treated using medicinal plants, one of which is kersen leaf which contains antidiabetic compounds. **Purposes:** to determine the effect of kersen leaf ethanol extract on insulin levels of white rats wistar strain type 2 diabetes mellitus induced by STZ-NA. **Methods:** This research was a laboratory experimental type with simple random sampling technique, post-test only control group design. Data analysis used the One Way ANOVA parametric statistical test followed by post hoc LSD. **Results:** The highest average insulin level was KI (0.3 mg/gBW) which was 7.43925 mIU/L. The one-way ANOVA test showed a significant difference ($p < 0.05$). The post-hoc LSD test showed significant differences between the treatment and negative control groups ($p < 0.05$). **Conclusion:** kersen leaf ethanol extract has an effect on increasing insulin levels in white wistar rats with type 2 diabetes induced by STZ-NA with the most effective dose is 0.3 mg/gBW.

Keywords: type 2 diabetes mellitus, kersen leaf ethanol extract, insulin levels

ABSTRAK

Latar Belakang: Diabetes melitus tipe 2 adalah kelainan metabolisme yang terjadi secara kronis, ditandai dengan kenaikan gula darah akibat penurunan sekresi dan fungsi insulin oleh sel beta pankreas atau terjadinya resistensi insulin. Diabetes Melitus (DM) dapat diobati secara medis dengan obat antidiabetik oral atau suntikan insulin. Namun karena mahal biaya, perawatan medis terkadang sulit dilakukan sehingga pengobatan DM juga dapat diatasi menggunakan tanaman obat berkhasiat, salah satunya daun kersen yang mengandung senyawa antidiabetik. **Tujuan:** mengetahui pengaruh ekstrak *ethanol* daun kersen terhadap kadar insulin pada tikus putih galur wistar penderita DM tipe 2 yang diinduksi STZ-NA. **Metode:** Penelitian ini berjenis eksperimental laboratorium dengan teknik *simple random sampling, post-test only control group design*. Analisis data menggunakan uji statistik parametrik *One Way ANOVA* dilanjutkan dengan *post hoc LSD*. **Hasil:** Rata-rata kadar insulin tertinggi adalah KI (0,3 mg/gBB) yaitu 7,43925 mIU/L. Uji one-way ANOVA menunjukkan perbedaan yang signifikan ($p < 0,05$). Uji post hoc LSD menunjukkan perbedaan bermakna antara kelompok perlakuan dan kontrol negatif ($p < 0,05$). **Simpulan:** Terdapat pengaruh ekstrak *ethanol* daun

kersen terhadap peningkatan kadar insulin pada tikus putih galur wistar penderita DM Tipe 2 yang diinduksi STZ-NA dengan dosis yang paling efektif 0,3 mg/gBB.

Kata kunci: diabetes mellitus tipe 2, ekstrak *ethanol* daun kersen, kadar insulin

PENDAHULUAN

Diabetes melitus tipe 2 merupakan kelainan metabolisme kronis, ditandai dengan peningkatan gula darah yang disebabkan oleh penurunan sekresi dan fungsi insulin oleh sel beta pankreas atau terjadinya resistensi insulin (1).

Resistensi insulin adalah sebutan untuk keadaan menurunnya sensitivitas insulin adalah suatu kondisi ketika kemampuan sel target untuk merespons insulin menurun. Keadaan tersebut biasa disebut dengan hyperinsulinemia (2). Diabetes telah secara serius diabaikan sebagai masalah kesehatan masyarakat global dan dunia, namun peningkatan angka diabetes melitus tipe 2 seharusnya lebih diperhatikan sebab diabetes adalah epidemi terbesar dalam sejarah manusia, yang telah memiliki jumlah korban terbesar, dan belum berakhir (3).

Diabetes melitus (DM) dapat diobati secara medis dengan obat antidiabetik oral atau suntikan insulin. Namun karena mahalnya biaya, perawatan medis terkadang sulit dilakukan. Pengobatan DM juga dapat diatasi dengan obat tradisional dengan menggunakan tanaman obat berkhasiat, salah satunya yaitu tanaman Seri atau Kersen (4). Kersen (*Muntingia calabura L.*), adalah tanaman yang banyak terdapat di belahan dunia yang beriklim tropis, seperti di beberapa negara di Asia Tenggara salah satunya Indonesia, serta daerah beriklim tropis di benua Amerika. Kersen (*Muntingia calabura L.*), merupakan tanaman dengan kandungan flavonoid, tanin saponin, dan *chalcone*.

Dari hasil riset ditemukan, daun berpotensi untuk dijadikan beberapa jenis obat, salah satunya yaitu sebagai antidiabetik (5). Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh ekstrak *ethanol* daun kersen terhadap kadar insulin pada tikus putih galur wistar penderita DM tipe 2 yang diinduksi STZ-NA.

METODE

Penelitian ini berjenis eksperimental laboratorium dengan teknik *simple random sampling, post-test only control group design* sebagai jenis penelitian. Protokol penelitian ini telah disetujui pelaksanaannya oleh Komisi Etik Penelitian Kedokteran dan Kesehatan (KEPKK) Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Purwokerto Nomor KEPKK/FK/009/II/2021.

Populasi pada penelitian ini yaitu tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur wistar dengan pemeliharaan yang dilakukan di Laboratorium Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Purwokerto dengan kriteria inklusi berjenis kelamin jantan, hewan sehat, aktivitas dan tingkah laku normal, berat badan 200-240 gram, tidak cacat, usia 3-4 bulan. Kriteria eksklusi: hewan sakit. Kriteria drop out: hewan coba mati.

Besar sampel ditentukan berdasarkan rumus *Federer*, dengan 6 kelompok perlakuan sehingga setiap kelompok terdiri dari 4 sampel maka jumlah sampel yang digunakan berjumlah 24. Kelompok sampling dibagi menjadi: KI : Tikus model DM diberikan ekstrak *ethanol* daun kersen

(*Muntingia calabura L. folium*) dengan dosis 0,3 mg/gBB, KII : Tikus model DM diberikan ekstrak *ethanol* daun kersen (*Muntingia calabura L. folium*) dengan dosis 0,5 mg/gBB, KIII : Tikus model DM diberikan ekstrak *ethanol* daun kersen (*Muntingia calabura L. folium*) dengan dosis 0,7 mg/gBB, KIV : Tikus model DM sebagai kontrol positif yang diberikan obat konvensional yaitu metformin dengan dosis 500 mg dikonversikan ke dosis tikus menjadi 9 mg, KV : Tikus model DM sebagai kontrol negatif yang diberikan aquadest serta diberikan pakan standar, KVI : Tikus untuk acuan nilai normal. Diberikan pakan standar.

Hewan coba selama 7 hari dilakukan adaptasi lingkungan baru, suhu, pH ruangan yang disebut aklimatisasi dengan tujuan mencegah berubahnya fisiologis serta biokimiawi dalam tubuh tikus, diberi kandang standar dan dibagi 6 kelompok. Hewan coba diberikan pakan standar AD 2 dan air matang untuk minum dengan akses ad libitum.

Setelah proses aklimatisasi, tikus ditimbang dan dipastikan tikus bergerak lincah serta tak ada tanda-tanda sakit. Proses induksi tikus menjadi model hewan coba dilakukan prosedur sebagai berikut, tikus diinjeksi *nicotinamide* (NA) dosis 230 mg/kgBB secara intraperitoneal, 20 menit kemudian induksi *streptozotocin* (STZ) dosis 65 mg/kgBB secara intraperitoneal. Setelah 5 hari, diberikan ekstrak yang telah disiapkan.

Pembuatan ekstrak diawali dengan pengambilan daun dari pohon di Kecamatan Kembaran, dan dilakukan determinasi daun kersen (*Muntingia calabura L. folium*) di Laboratorium Biologi Fakultas Farmasi Universitas Muhammadiyah Purwokerto Purwokerto. Setelah itu dibersihkan daun kersen

(*Muntingia calabura L. folium*), lalu dilakukan pengeringan menggunakan oven atau tidak secara langsung terkena sinar matahari, lalu dihaluskan dengan blender. Daun kersen (*Muntingia calabura L. folium*) yang telah berbentuk bubuk diekstraksi dengan cara maserasi yaitu dengan merendam bubuk simplisia 1 bagian dan tambahkan 10 bagian penyari yaitu *ethanol* 96% dalam maserator atau wadah kaca yang terlindung dari sinar matahari dan sesekali diaduk dalam waktu 2x24 jam. Kemudian hasil dari maserasi tersebut disaring dan terbentuklah maserat yang selanjutnya dilakukan evaporasi dengan rotary evaporator hingga terbentuk filtrat. Setelah itu, dilakukan penguapan *filtrate* menggunakan *waterbath* agar terbentuk ekstrak kental (6–8).

Pengukuran kadar insulin darah tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur wistar dilakukan dengan menggunakan *Elisa Insulin Kit* yang bermerk *BT Lab®* dan *Elisa reader bioMérieux® 270* setelah 14 hari perlakuan. Setelah perlakuan dan pengukuran kadar insulin darah, hewan coba dianestesi lalu diterminasi menggunakan metode *cervical dislocation*.

Data yang diperoleh dari 6 kelompok selanjutnya diolah dengan perangkat lunak pengolah statistik. Pertama, dilakukan uji normalitas dengan uji *Shapiro-Wilk*. Selanjutnya dilakukan uji homogenitas *Levene's*. Kemudian dilanjutkan uji beda yaitu uji statistik parametrik *One-Way ANOVA* dan *post hoc LSD*.

HASIL

Uji Normalitas

Berdasarkan hasil pengujian menggunakan *Saphiro-Wilk*, semua data menunjukkan nilai p di atas 0,05 maka data terdistribusi secara normal.

Uji Deskriptif

Tabel 1. Rata-rata Kadar Insulin

Kel	Rata-rata (mIU/L)	Min	Max	Std. Error	SD
KI	7,43925	6,01	8,95	0,61	1,22
KII	6,38425	5,22	7,16	0,43	0,85
KIII	5,36275	4,73	6,11	0,32	0,65
KIV	8,14575	7,16	8,96	0,44	0,88
KV	3,55225	3,26	4,03	0,17	0,35
KVI	9,81900	7,65	11,45	0,91	1,83

Uji Homogenitas

Hasil pengujian homogenitas data dengan *Levene test* menunjukkan nilai signifikansi 0,52 yang berarti data homogen, karena syarat data dikatakan homogen adalah apabila p di atas 0,05.

Uji One-Way ANOVA

Hasil uji *One-Way ANOVA* pada penelitian ini dikatakan signifikan karena memiliki nilai signifikansi $1,471 \times 10^{-7}$. Syarat dinyatakan hasil memiliki perbedaan yang signifikan yaitu jikalau $p < 0,05$.

Uji Post Hoc LSD

Hasil penelitian ini dapat diketahui bahwa terdapat perbedaan bermakna antara KI dengan KIII, KI dengan KV, KI dengan KVI, KII dengan KIV, KII dengan KV, KII dengan KVI, KIII dengan KIV, KIII dengan KV, KIII dengan KVI, KIV dengan KV, dan KV dengan KVI. Namun sebaliknya, antara KI dengan KII, KI dengan KIV, KII dengan KIII, dan KIV dengan KVI tidak terdapat perbedaan yang bermakna. Hal tersebut berdasarkan dengan nilai signifikansi pada uji Post Hoc LSD adalah jika $< 0,05$.

PEMBAHASAN

Berdasarkan rata-rata kadar insulin menunjukkan bahwa kelompok perlakuan yang diberikan ekstrak *ethanol* daun kersen

(*Muntingia calabura L. folium*) dengan tiga dosis yang berbeda yaitu 0,3 mg/gBB, 0,5 mg/gBB, dan 0,7 mg/gBB memiliki kadar insulin yang lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok kontrol negatif yang hanya diinduksi STZ-NA dan diberikan aquadest serta pakan standar saja dengan kadar insulin 3,55225 mIU/L. Kelompok perlakuan dengan dosis terendah yaitu KI (dosis 0,3 mg/gBB) memiliki kadar insulin 7,43925 mIU/L sehingga dikatakan lebih tinggi dibandingkan dengan KII (dosis 0,5 mg/gBB) dengan kadar insulin 6,38425 mIU/L yang lebih tinggi dari KIII (dosis 0,7 mg/gBB) dengan kadar insulin 8,14575 mIU/L. KIV atau kelompok kontrol positif dengan pemberian metformin 9 mg adalah kelompok dengan rata-rata tertinggi yaitu 8,14575 mIU/L, akan tetapi, walau KIV merupakan kelompok yang rata-ratanya lebih besar dari KI, KI tetap dapat dinyatakan efektif dan berpengaruh dalam meningkatkan kadar insulin, namun untuk rata-rata kadar insulin normal dari hasil penelitian pada kelompok kontrol normal adalah 9,81900 mIU/L.

Penelitian menggambarkan bahwa respon dari kandungan aktif ekstrak *ethanol* daun kersen (*Muntingia calabura L. folium*) tidak berbanding lurus dengan meningkatnya dosis. Menurut Jaya et al. (2018) respon serta hubungan dari suatu zat aktif yang tidak selalu meningkat sejalan mungkin terjadi karena amat terkait dengan ketersediaan dan karakteristik reseptor obat tersebut dalam menimbulkan suatu efek. Menurunnya efek pada dosis yang lebih besar memperlihatkan terjadinya kejenuhan reaksi antar molekul obat dengan reseptornya sehingga peningkatan dosis tidak akan menyebabkan peningkatan efek, sedangkan dari penelitian yang dilakukan oleh Syahara, Harahap & Widyawati (2019), diperoleh hasil bahwa seiring

meningkatnya dosis maka semakin meningkat juga keefektifannya (6,9).

Pada penelitian ini diperoleh hasil bahwa ekstrak *ethanol* daun kersen (*Muntingia calabura L. folium*) dapat meningkatkan kadar insulin tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur wistar yang dikarenakan adanya senyawa metabolit sekunder yang terkandung dalam daun kersen (*Muntingia calabura L. folium*). Senyawa flavonoid yang terkandung dalam daun kersen berefek hipoglikemik dengan bertugas dalam memberikan rangsang dalam sekresi dan sensitisasi insulin, menaikkan penyerapan glukosa oleh jaringan perifer, serta memiliki peran dalam mengatur enzim metabolisme karbohidrat. Kandungan bersifat antidiabetik berikutnya adalah saponin, aksi saponin sebagai agen antidiabetik yaitu pemulihan respon insulin, perbaikan sinyal insulin, peningkatan kadar insulin plasma, induksi pelepasan insulin dari pankreas, pencegahan aktivitas disakarida, berperan dalam pengaktifan sintesis pada glikogen, pencegahan glukoneogenesis, pengurangan aktivitas α -glukosidase, penghambatan ekspresi mRNA dari glikogen fosforilase dan glukosa 6 fosfatase, dan meningkatkan ekspresi GLUT-4. Senyawa antihiperlipidemik lainnya yaitu tanin yang dapat meningkatkan ambilan glukosa dan akhirnya menurunkan kadar glukosa darah, serta bertindak sebagai anti radikal bebas dan mengaktifkan enzim antioksidan yang meregenerasi sel pankreas karena perannya dalam menghambat stress oksidatif. Penggunaan tanaman yang memiliki kandungan antioksidan bisa meningkatkan mekanisme biologis pada tubuh serta mencegah stress oksidatif. Dari kerja beberapa senyawa utama tersebut yang terdapat di daun kersen (*Muntingia calabura L. folium*), maka dapat

disimpulkan bahwa ekstrak *ethanol* daun kersen (*Muntingia calabura L. folium*) bisa menjadi agen antidiabetik yang bisa meningkatkan kadar insulin darah tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur wistar (5,10-14).

Penelitian ini menunjukkan adanya kenaikan kadar insulin pada tikus dilihat dari perbandingan kelompok kontrol negatif dengan kelompok perlakuan. Naiknya kadar insulin dapat terjadi selain karena zat aktif yang terkandung dari obat dan ekstrak daun kersen (*Muntingia calabura L. folium*), dapat terjadi juga karena proses sekresi insulin secara fisiologis yang merupakan akibat dari beberapa faktor yang berperan dalam pengaturan sekresi insulin, yaitu bermacam *nutrient*, hormon saluran cerna, hormon pankreas dan neurotransmitter otonom, glukosa, asam amino, asam lemak, dan benda keton merangsang sekresi insulin. Namun, walaupun asam amino, keton, dan *nutrient* lainnya juga berpengaruh dalam sekresi insulin, kunci regulator sekresi insulin oleh sel beta pankreas tetap pada kadar glukosa dalam darah. Sekresi insulin, sebagai respons terhadap naiknya kadar glukosa, terjadi dalam 2 fase. Fase pertama yaitu *Acute Insulin Response* (AIR) atau respon insulin akut, ditandai dengan peningkatan cepat kadar insulin plasma selama 3 sampai 5 menit diikuti dengan penurunan. Fase kedua sekresi insulin dimulai sekitar 10 menit dan dipertahankan sampai kadar glukosa yang bersirkulasi kembali normal. Pada DM tipe 2, sensitivitas sel β terhadap glukosa terganggu, dan juga hilangnya respons terhadap rangsangan lain, seperti hormon dan sinyal saraf. Hal ini mengakibatkan sekresi yang tertunda dari jumlah insulin yang tidak mencukupi, memungkinkan glukosa darah meningkat secara dramatis

setelah makan, dan kegagalan untuk menahan pelepasan glukosa hati selama puasa. Kegagalan jumlah insulin normal untuk memperoleh respons yang diharapkan disebut sebagai resistensi insulin (15–19).

Pada penelitian ini, hasil dari KV yaitu kelompok kontrol negatif menunjukkan tidak adanya kenaikan kadar insulin yang dikarenakan pada kelompok ini hanya dijadikan menjadi tikus model DM, diberikan pakan standar dan aquadest serta tidak diberi perlakuan. Kondisi DM tipe 2 pada penelitian ini disebabkan karena adanya gangguan pada sel beta pankreas oleh induksi STZ. STZ dikenal sebagai sitotoksin spesifik sel beta pankreas, yang merupakan analog glukosa yang secara selektif diakumulasi dalam sel beta pankreas melalui GLUT 2 di membran plasma. STZ dengan toksisitasnya pada sel beta memiliki ketergantungan dengan ekspresi GLUT 2. Setelah memasuki sel beta melewati GLUT 2, maka terjadilah kerusakan DNA, yang sesudahnya menyebabkan fragmentasi DNA. Selanjutnya, DNA yang terfragmentasi mengaktifkan *sintetase poly* (ADP-ribose) untuk memperbaiki DNA. *Poly ADP-ribosylation* menyebabkan penipisan seluler NAD⁺ dan ATP. Penurunan sintesis ATP ditunjukkan oleh defosforilasi yang menyediakan lebih banyak substrat untuk xantin oksidase, menghasilkan pembentukan hidrogen peroksida dan radikal hidroksil yang menyebabkan stres oksidatif. Selain itu, STZ memiliki kemampuan untuk melepaskan oksida nitrat yang menghambat aktivitas *aconitase*, sehingga terjadi disfungsi mitokondria. Karena beratnya pengaruh dari STZ terhadap pankreas, maka sebelum diinduksi STZ, perlu diberikan NA terlebih dahulu sebagai proteksi. NA adalah bentuk

amida dari vitamin B3 (*niacin*) yang berfungsi sebagai prekursor *nicotinamide adenine dinucleotide* (NAD⁺). Hasil penelitian lain menunjukkan bahwa NA mampu melindungi sel B pankreas terhadap sitotoksitas STZ (20–23).

SIMPULAN

Ekstrak *ethanol* daun kersen (*Muntingia calabura L. folium*) dengan dosis 0,3mg/gBB dapat meningkatkan kadar insulin pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur wistar penderita Diabetes Melitus Tipe 2 yang diinduksi *streptozotocin-nicotinamide*. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai pengaruh daun kersen (*Muntingia calabura L. folium*) terhadap kadar insulin tikus putih (*Rattus norvegicus*) dalam bentuk sediaan dan formulasi yang berbeda.

UCAPAN TERIMA KASIH

Peneliti mengucapkan terima kasih kepada Universitas Muhammadiyah Purwokerto yang telah mendukung jalannya penelitian ini.

KONFLIK KEPENTINGAN

Peneliti tidak ada konflik dan tidak memiliki afiliasi atau hubungan dengan organisasi atau entitas manapun.

REFERENSI

1. Fatimah RN. Diabetes Mellitus Tipe 2. J Kedokt Univ Lampung. 2016;4(5):93–101.
2. Aligita W, Susilawati E, Sukmawati IK, Holidayanti L, Riswanti J. Antidiabetic activities of *Muntingia calabura L.* leaves water extract in type 2 diabetes mellitus animal models. *Indones Biomed J.* 2018;10(2):165–70.
3. Zimmet PZ. Diabetes and its drivers:

- The largest epidemic in human history? Clin Diabetes Endocrinol. 2017;3(1):1-8.
4. Herlina. Science & Technology Indonesia Antidiabetic Activity Test Of *Ethanol* Seri Leave ' s (*Muntingia Calabura L .*) Extract In Male Rats Induced By Alloxan. Sci Technol Indones. 2018;3:7-13.
 5. Damara A, Sukohar A. Efektivitas Infusa Daun Kersen (*Muntingia calabura Linn*) Sebagai Antidiabetik. J Agromedicine. 2018;5(1):534-9.
 6. Syahara S, Harahap U, Widyawati T. Activity of *Muntingia calabura* Leaves *Ethanol* Extract on Glucose and Insulin Blood Levels in Streptozotocin-induced Rat. Asian J Pharm Res Dev. 2019;7(4):8-11.
 7. Sari DI, Triyasmono L. Rendemen dan Flavonoid Total Ekstrak Etanol Kulit Batang Bangkal (*Nauclea subdita*) dengan Metode Maserasi Ultrasonikasi. J Pharmascience. 2017;4(1):48-53.
 8. BPOMRI. Acuan Sediaan Herbal. Jakarta: Direktorat Obat Asli Indonesia Badan Pengawasan Obat dan Makanan Republik Indonesia; 2012.
 9. Jaya BM, Bahar Y, Koosgiarto D, Karita D. Pengaruh Pemberian Ekstrak Etanol Daun Kemangi (*Ocimum sanctum L.*) Terhadap Pertumbuhan Bakteri *Bacillus cereus*. Academia. 2018.
 10. Tukayo BLA, Titihalawa DR, Paepadaseda MF. Rebusan Daun Kersen (*Muntingia calabura L.*) Menurunkan Glukosa Darah Pada Kelinci (*Oryctolagus cuniculus*). Gema Kesehatan-Poltekes Jayapura. 2018;10:9-15.
 11. Putri TA, Ruyani A, Nugraheni E. Uji Efek Pemberian Ekstrak Metanol Daun Beluntas (*Pluchea Indica L*) terhadap Kadar Glukosa dan Trigliserida Darah Mencit (*Mus Musculus*) yang Diinduksi Sukrosa. J Kedokt Raflesia. 2017;3(1):94-107.
 12. Putri GS, Romdhoni MF, Bahar Y. Pengaruh Ekstrak Etanol Daun Kemangi (*Ocimum basilicum*) Terhadap Kadar Ureum Dan Kreatinin Tikus Galur Wistar Jantan (*Rattus norvegicus Strain Wistar*) yang Diinduksi Monosodium Glutamate (MSG). Herb-Medicine J. 2019;2(1):36-42.
 13. Olalekan EO. Saponins: Anti-diabetic principles from medicinal plants - A review. Pathophysiology. 2015;22(2):95-103.
 14. Amiraragab B, Hussein SA, Alm-Eldeen A-E, Hafez A, Mohamed T. Diabetes management saponins and their potential role in diabetes mellitus. Diabetes Manag. 2017;7(1):148-58.
 15. Guyton AC, Hall JE. Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology. Elsevier Ltd; 2015.
 16. Brunton LL, Hilal-Dandan R, Knollmann BC. Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 13th ed. McGraw-Hill Education. 2018.
 17. Samuel VT, Shulman GI. The pathogenesis of insulin resistance: Integrating signaling pathways and substrate flux. J Clin Invest. 2016;126(1):12-22.
 18. Saltiel AR. Insulin Signaling in the Control of Glucose and Lipid Homeostasis. Handb Exp Pharmacol. 2016;233:51-71.
 19. Kusnanto. Buku Ajar Asuhan

- Keperawatan Klien dengan Diabetes Mellitus Pendekatan Holistic Care. Surabaya: Fakultas Keperawatan Universitas Airlangga; 2016.
20. Nahdi AMTA, John A, Raza H. Elucidation of Molecular Mechanisms of Streptozotocin-Induced Oxidative Stress, Apoptosis, and Mitochondrial Dysfunction in Rin-5F Pancreatic β - Cells. *Oxidative Med Cell Longev Hindawi*. 2017;2017.
 21. Potârniche A-V, Dreanca AI, Sarpataki O, Sevastre B, Marcus I. Experimental model of Streptozotocin-Nicotinamide induced Diabetes Mellitus type II in Sprague-Dawley rats : Step by step protocol and the encountered issues. *Rev Rom Med Vet*. 2018;2(28):22–6.
 22. Kishore L, Kajal A, Kaur N. Role of Nicotinamide in Streptozotocin Induced Diabetes in Animal Models. *J Endocrinol Thyroid Res*. 2017;2(1):1–4.
 23. Bayrasheva VK, Babenko AY, Dobronravov VA, Dmitriev Y V., Chefu SG, Pchelin IY, et al. Uninephrectomized High-Fat-Fed Nicotinamide-Streptozotocin-Induced Diabetic Rats: A Model for the Investigation of Diabetic Nephropathy in Type 2 Diabetes. *J Diabetes Res* [Internet]. 2016;2016:1–18. Available from: <https://www.hindawi.com/journals/jdr/2016/8317850/>