

EFEK EKSTRAK AIR DAUN SIRSAK (*Annona muricata L.*) TERHADAP HISTOLOGI ISLET LANGERHANS PANKREAS TIKUS MODEL OBESITAS DENGAN DIET TINGGI LEMAK TINGGI FRUKTOSA

SKRIPSI

Untuk Memenuhi Persyaratan

Memperoleh Gelar Sarjana Kedokteran



Oleh

DINDA DWI ANGGITA

21801101042

**PROGRAM STUDI SARJANA KEDOKTERAN
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS ISLAM MALANG**

2022

RINGKASAN

Dinda Dwi Anggita. Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Malang, 28 Juli 2022. Pengaruh Ekstrak Air Daun Sirsak (*Annona muricata L.*) Terhadap Apoptosis Sel β Pankreas dan Perubahan Morfologi Islet Langerhans Tikus Model Obesitas. Pembimbing 1: Dini Sri Damayanti. Pembimbing 2: Aris Rosidah

Pendahuluan: Pemberian diet tinggi lemak tinggi fruktosa (TLTF) akan menyebabkan obesitas yang akan memicu terbentuknya radikal bebas, dan akhirnya menginduksi terjadinya kerusakan ada sel β pankreas dan perubahan morfologi islet Langerhans. Daun sirsak memiliki aktivitas antioksidan sebagai pertahanan terhadap radikal bebas. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efek ekstrak air daun sirsak (EADS) terhadap jumlah apoptosis sel β , dan perubahan morfologi (struktur, bentuk, ukuran) islet Langerhans pankreas tikus dengan induksi TLTF.

Metode: Diberikan induksi diet TLTF dan EADS selama 10 minggu pada hewan coba yang dibagi menjadi 5 kelompok secara *in vivo*, yaitu kelompok normal (KN), kelompok positif (KP) dan EADS dosis I (100 mg/kgBB), II (200 mg/kgBB) dan III (400 mg/kgBB) (n=6 ekor). Dilakukan pengambilan sediaan organ pankreas dengan pengecatan *Hematoxylin Eosin* untuk mengetahui jumlah apoptosis sel β , dan perubahan morfologi islet Langerhans, lalu diamati dengan mikroskop *dotSlide* dengan perbesaran 200x. Analisa statistik menggunakan *One Way ANOVA* dan uji *LSD* ($p < 0,05$).

Hasil: Pemberian EADS dosis II dan III secara signifikan menurunkan jumlah apoptosis sel β pankreas sekitar 22% dan 30% dibandingkan kontrol positif ($p < 0,05$), sedangkan pada perubahan struktur islet Langerhans secara signifikan dapat menurunkan sekitar 17% dan 24% ($p < 0,05$), dan pada perubahan bentuk islet Langerhans secara signifikan dapat meningkatkan sekitar 80% dan 95% ($p < 0,05$). Pemberian EADS dosis I, II dan III secara signifikan meningkatkan luas ukuran sekitar 57%, 47%, dan 62% dibandingkan kontrol positif ($p < 0,05$).

Kesimpulan: Pemberian EADS dosis II dapat menurunkan jumlah apoptosis sel β pankreas, menghambat perubahan struktur, dan meningkatkan perbaikan perubahan bentuk. Sedangkan EADS dosis I dapat meningkatkan luas ukuran islet Langerhans.

Kata Kunci: Daun Sirsak, Diet TLTF, Obesitas, Apoptosis, Morfologi Islet Langerhans

SUMMARY

Dinda Dwi Anggita. Faculty of Medicine, Islamic University of Malang, 20 January 2022. The Effect of Soursoup Leaf (*Annona muricata L.*) On Pancreatic β Cell Apoptosis, and Langerhans Islet Morphology In Obese Model Rats. Supervisor 1: Dini Sri Damayanti. Supervisor 2: Aris Rosidah

Introduction: The administration of high fat high and fructose diet will cause obesity which will induce the formation of free radicals, and ultimately induce damage to pancreatic β cells and changes in the morphology Langerhans islet. Soursop leaves have antioxidant activity as a scavenger of free radicals. This study aimed to determine the effect of soursop leaf water extract (SLWE) on the number of β cell apoptosis, and morphology changes (structure, shape, size) of pancreatic islet of Langerhans by high fat high and fructose induction.

Method: Dietary induction of high fat and high fructose and EADS for 10 weeks in experimental animals which were divided into 5 groups *in vivo*, namely the normal group (KN), the positive group (KP) and the soursop leaf water extract group (SLWE) dose I (100 mg/kgBB), II (200 mg/kgBB) and III (400 mg/kgBB) ($n = 6$ heads). Pancreatic organs preparations were taken with *Hematoxylin Eosin* staining to determine the number of β cells apoptosis, and changes in the morphology of Langerhans islets, then observed with a *dotSlide* microscope with 200x magnification. Statistical analysis using *One Way ANOVA* and *LSD* test ($p < 0.05$).

Result: The administration of EADS doses II and III significantly reduced the number of pancreatic β cell apoptosis by about 22% and 30% compared to positive controls ($p < 0.05$), while changes in Langerhans islets structure significantly decrease about 17% and 24% ($p < 0.05$), and changes in the shape of the islet of Langerhans significantly can increase about 80% and 95% ($p < 0.05$). Administration of SLWE doses I, II and III significantly increased the size of the area by about 57%, 47%, and 62% compared to positive controls ($p < 0.05$).

Conclusion: Administration a SLWE dose II can reduce the amount of pancreatic β cell apoptosis, inhibit structural changes, and increase repair of changes in shape. While SLWE dose I can increase the size area of the islet of Langerhans.

Keyword: *Soursop Leaf, TLTF Diet, Obesity, Apoptosis, Langerhans Islet Morphology*

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Prevalensi obesitas di seluruh dunia makin meningkat, sejak tahun 1975 hingga 2016, pada tahun 2016 lebih dari 1,9 miliar orang dewasa usia diatas 18 tahun mengalami *overweight* dan lebih dari 650 juta di antaranya mengalami obesitas (WHO, 2016). Menurut Apovian (2016) Indeks massa tubuh (IMT) 30 kg/m² atau lebih dapat digunakan sebagai identifikasi obesitas. Obesitas menjadi salah satu faktor risiko dari beberapa penyakit salah satunya adalah diabetes Mellitus tipe 2 (Sandjaja & Sundikno, 2014).

Obesitas merupakan kelainan metabolik yang ditandai dengan adanya akumulasi lemak secara abnormal di jaringan sub kutan dan jaringan viseral. Akumulasi abnormal lemak tersebut menyebabkan peningkatan dari *Free Fatty Acid* (FFA), mengganggu kerja insulin, menginduksi *down regulation receptor*, dan akumulasi lipid intraseluler yang dapat mengubah ekspresi adiposit dan mekanisme aksi insulin, sehingga dapat menimbulkan kegagalan *up take* glukosa, dan peningkatan lipolisis (Jameson, 2017). Akibat adanya akumulasi kronis FFA di intestinal akan menyebabkan terjadinya disbiosis mitokondria, sehingga meningkatkan produksi dari radikal bebas dan menurunkan jumlah antioksidan (Samuel, 2016). Efek akut dari peningkatan asam lemak terhadap sekresi insulin dalam waktu lebih dari 48 jam dapat menyebabkan gangguan dalam respon sel β terhadap glukosa (Sandjaja & Sundikno, 2014). Kondisi sekresi insulin yang gagal

mengkompensasi resistensi insulin dapat menyebabkan disfungsi pankreas yang mengakibatkan resistensi insulin. Resistensi insulin pada pankreas menyebabkan proses kompensasi terhadap kebutuhan insulin yang meningkat pada sel β seperti hiperplasi dan hipersekresi, sehingga sel β pankreas menjadi kurang sensitif dalam mensekresi insulin (Elmore, 2007).

Diabetes Mellitus tipe 2 terjadi akibat adanya penurunan dari sensitivitas insulin. Pada kondisi tersebut, sel β pankreas masih bisa memproduksi dan mensekresi insulin, namun terjadi penurunan dan keterlambatan pada jumlahnya (Prawita, 2019). Kelainan pada sel β pankreas akan berpengaruh pada berkurangnya sekresi insulin, sehingga gagal mengkompensasi resistensi insulin. Apabila kerusakan ini tidak ditangani dengan baik, maka akan berlanjut menjadi kerusakan progresif (Muliasari, 2017). Sekresi insulin yang gagal mengkompensasi resistensi insulin akan menyebabkan disfungsi pankreas akibat kerusakan struktur jaringan pankreas seperti hyalinisasi, vakuolisasi, dan penurunan jumlah sel β pankreas akibat apoptosis, serta terjadi kerusakan pada morfologi islet Langerhans pada perubahan struktur, bentuk, dan ukuran (Elmore, 2007). Hal ini dipengaruhi oleh faktor konsumsi diet tinggi lemak dan gula yang menyebabkan kadar insulin menurun dan akan terjadi peningkatan kadar glukosa darah (Suwinawati *et al.*, 2020).

Beberapa pengobatan anti hiperglikemi oral salah satunya adalah Metformin. Metformin termasuk golongan biguanid yang menjadi terapi lini pertama pada diabetes Mellitus tipe 2 (Wang *et al.*, 2017). Metformin bekerja dengan menurunkan kadar glukosa sehingga akan terjadi penurunan glukoneogenesis pada hepar. Fosforilasi protein CREB menghasilkan penurunan

ekspresi gen untuk glukoneogenesis dan menurunkan asam lemak bebas hasil glukoneogenesis substrat, serta meningkatkan *insulin-mediated glucose uptake* di jaringan perifer. Namun penggunaan terapi farmakologi memiliki efek samping khususnya pada intestinal seperti mual, muntah, diare, dan nyeri abdomen (Gumantara & Oktarlina, 2017).

Penggunaan herbal sebagai pencegahan atau pengobatan penyakit marak dilakukan oleh masyarakat pedesaan. Selain karena mudah didapat, harganya lebih murah, dan sedikit menimbulkan efek samping. Salah satu herbal yang banyak dikonsumsi masyarakat untuk menurunkan kadar gula darah adalah daun sirsak. Daun sirsak mengandung senyawa aktif seperti alkaloid, acetogenin, terpenoid, flavonoid, senyawa fenol, tannin, dan saponin yang dapat menstabilkan kadar gula darah dalam kisaran normal dan dapat digunakan sebagai salah satu solusi obat herbal diabetes alami (Ernawati, 2013; Bhardwaj *et al.*, 2020).

Hasil penelitian terdahulu membuktikan bahwa ekstrak daun sirsak secara signifikan mampu menurunkan stress oksidatif dengan menstimulasi sintesis antioksidan sebagai pertahanan terhadap radikal bebas dan meaktifkan FoxO1 dalam nukleus sehingga dapat meningkatkan sekresi insulin tanpa meningkatkan proliferasi sel pankreas (Damayanti *et al.*, 2019). Berdasarkan beberapa fakta tersebut, maka penelitian ini dilakukan bertujuan untuk mengetahui efek pemberian ekstrak air daun sirsak terhadap perubahan struktur histologi pankreas dengan diet tinggi lemak dan tinggi fruktosa. Penelitian ini dilakukan pada tikus dengan diet tinggi lemak dan tinggi fruktosa dari penelitian yang telah dilakukan sebelumnya oleh Damayanti, *et al.* 2020. Perubahan histologi pankreas yang diamati adalah apoptosis sel β , dan perubahan morfologi islet Langerhans (*structure, shape, size*)

pada sediaan organ pankreas tikus. Hasil penelitian tersebut dapat digunakan sebagai landasan ilmiah dalam pemanfaatan ekstrak daun sirsak (*Annona muricata L.*) sebagai terapi herbal untuk mencegah komplikasi diabetes mellitus pada kondisi obesitas.

1.2 Rumusan Masalah

- 1.1.1 Apakah ekstrak air daun sirsak berpengaruh terhadap jumlah apoptosis sel β pankreas tikus dengan diet tinggi lemak dan tinggi fruktosa?
- 1.1.2 Apakah ekstrak air daun sirsak berpengaruh terhadap jumlah perubahan struktur (*structure*) abnormal islet Langerhans pankreas tikus dengan diet tinggi lemak dan tinggi fruktosa?
- 1.2.3 Apakah ekstrak air daun sirsak berpengaruh terhadap jumlah perubahan bentuk normal (*shape*) islet Langerhans pankreas tikus dengan diet tinggi lemak dan tinggi fruktosa?
- 1.2.4 Apakah ekstrak air daun sirsak berpengaruh terhadap perubahan ukuran luas area (*size*) islet Langerhans pankreas tikus dengan diet tinggi lemak dan tinggi fruktosa?

1.3 Tujuan Penelitian

- 1.3.1 Mengetahui pengaruh ekstrak air daun sirsak terhadap jumlah apoptosis sel β pankreas tikus dengan diet tinggi lemak dan tinggi fruktosa
- 1.3.2 Mengetahui pengaruh ekstrak air daun sirsak terhadap jumlah perubahan struktur (*structure*) abnormal islet Langerhans pankreas tikus dengan diet tinggi lemak dan tinggi fruktosa

- 1.3.3 Mengetahui pengaruh ekstrak air daun sirsak terhadap jumlah bentuk (*shape*) normal islet Langerhans pankreas tikus dengan diet tinggi lemak dan tinggi fruktosa
- 1.3.4 Mengetahui pengaruh ekstrak air daun sirsak terhadap ukuran (*size*) luas area islet Langerhans pankreas tikus dengan diet tinggi lemak dan tinggi fruktosa

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Teoritis

Hasil penelitian ini diharapkan bisa menjadi dasar atau landasan dalam penelitian eksperimental atau penelitian lebih lanjut mengenai ekstrak daun sirsak (*Annona muricata L.*) mencegah komplikasi diabetes mellitus pada kondisi obesitas.

1.4.2 Manfaat Praktis

Diharapkan dapat meningkatkan pemanfaatan herbal ekstrak air daun sirsak (*Annona muricata L.*) menjadi salah satu alternatif pengobatan dalam menurunkan kadar gula darah pada kondisi obesitas.

BAB VII

KESIMPULAN DAN SARAN

7.1 Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian dan pembahasan dapat disimpulkan bahwa:

1. Pemberian EADS dosis 200 mg/kgBB dan 400 mg/kgBB secara signifikan menurunkan jumlah apoptosis sel β pankreas, menghambat kerusakan perubahan struktur, dan meningkatkan perbaikan perubahan bentuk islet Langerhans pankreas tikus model obesitas dengan dosis paling baik terdapat pada dosis 200 mg/kgBB.
2. Pemberian EADS dosis 100 mg/kgBB, 200 mg/kgBB dan 400 mg/kgBB secara signifikan meningkatkan luas ukuran islet Langerhans pankreas tikus model obesitas dengan dosis paling baik terdapat pada dosis 100 mg/kgBB.

7.2 Saran

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan dapat disarankan bahwa:

1. Melakukan penelitian lebih lanjut dengan metode *in silico* untuk mengetahui mekanisme kerja aktif dalam herbal yang diuji.
2. Melakukan penelitian lebih lanjut dengan mengukur kadar glukosa darah pada sebelum dan sesudah diberikan induksi TLTF.

DAFTAR PUSTAKA

- Adhi S., N., Panca Dewi, I., & Ariati, N. 2015. Pemberian Ekstrak Daun Sirsak (*Annona Muricata*) Untuk Memperbaiki Kerusakan Sel Beta Pankreas Melalui Penurunan Kadar Glukosa Darah, Advanced Glycation and Product Dan 8-Hidroksi-2-Dioksiganosin Pada Tikus Wistar Hiperglikemia. *Jurnal Kimia*, 9(2), 289–295.
- Adrian, A.K., Fathonah, S., Amatiria, G. 2017. Pengaruh Ultra Filtration Rate (UFR) Terhadap Kadar Gula Darah Dan Tekanan Darah Pada Pasien DM (Diabetes Mellitus) Dengan Komplikasi Cronic Kidney Disease (CKD) Yang Menjalani Hemodialisis. *Jurnal Keperawatan*, 10(1), pp.81- 89.
- Ahmad, A. 2017. Komplikasi Diabetes Mellitus. DM, 6–34. <http://eprints.undip.ac.id/DM>
- Al., U. et. (2016 HHS Public Access. *Physiology & behavior*, 176(1), 139–148. <https://doi.org/10.1007/s13679-019-00335-3>.Metformin
- Aniatul, A. P. 2014. Pengaruh pemberian jus jambu biji (*Psidium guazava.L*) terhadap kadar gula darah dan histopatologi pankreas mencit (*Mus musculus*) yang diinduksi aloksan. 44–62.
- Arfamaini, R. 2016. Profil Sel Beta Pankreas pada Tikus Diabetes yang Diberi Umbi Kimpul (*Xanthosoma sagittifolia* (L.) Schott.). *Applied Microbiology and Biotechnology*, 85(1), 2071–2079.
- Arifin, A. L. 2016. Panduan Terapi Diabetes Mellitus Tipe 2 Terkini. *Repositori Unpad*, 13–25.
- Asmonie, C. 2013. Efek Infusa Daun Sirsak (*Annona muricata* L.) Terhadap Kadar Glukosa Darah Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Jantan Galur Wistar Yang Dibebani Glukosa. 2014, 15.
- Attali, M., Stetsyuk, V., Basmaciogullari, A., Aiello, V., Zanta-boussif, M. A., Duvillie, B., & Scharfmann, R. 2007. *Original Article*. 56(May).
- Cahyawati, P. N. 2020. Efek Farmakologi Dan Toksik Sirsak (*Annona muricata* L.): A Mini-Review. *Biomedika*, 12(2), 107–116.
- Coria-Télez A.V, Montalvo-González E, Yahia EM, Obledo-Vázquez EN. 2018. *Annona muricata*: A Comprehensive Review on Its Traditional Medicinal Uses, Phytochemicals, Pharmacological Activities, Mechanisms of Action and Toxicity. *Arab J Chem*. 2018;11(5):662–91.
- Danusantoso, H. 2003. Peran Radikal Bebas Terhadap Beberapa Penyakit Paru. *Jurnal Kedokteran Trisakti*. 22(1):31-36

- Damayanti, D. S., Chandra Kusuma, H. M. S., Nurdiana, & Soeadmadji, D. W. 2019. Effects of Soursop (*Annona muricata L.*) Leaf Water Extract (SLWE) on Body Weight, Leptin and TNF α Plasma Levels of Rats with High Fat and High Fructose (HFHF) Diet. *Journal of Global Pharma Technology*, 11(4), 162–173.
- Damayanti, D. S., Kusuma, H. M. S. C., & Soeatmadji, D. W. 2019. Soursop (*Annona muricata L.*) Leaf Water Extract (SLWE) Prevent Pancreatic B-Cell Damage in Male Wistar Rats Induced By High Fat and High Fructose (HFHF) Diet. *International Journal of Diabetes & Metabolic Disorders*, 4(6), 4–11.
- Damayanti, D. S., Nurdiana, Chandra Kusuma, H. M. S., & Soeatmadji, D. W. 2019. The Potency of Soursop Leaf Water Extract on Activating GLP-1R, Inhibiting DPP4 and FOXO1 Protein Based on In Silico Analysis. *International Journal of Applied Pharmaceutics*, 11(Special Issue 6), 72–79.
- Demarco, D. A., 2015. Standards of Medical Care in Diabetes. *Journal of Clinical and Applied and education*, Volume 38, pp. 45-593
- Dewi, M. 2007. Resistensi Insulin Terkait Obesitas: Mekanisme Endokrin dan Intrinsik Sel (*Obesity Related Insulin Resistance: Endocrine and Cell Intrinsic Mechanism*). 2(2), 49–54.
- Dewi, N. P., Afifah, A. S., Tandi, J., & Yusriadi. 2018. Efek Ekstrak Etanol Daun Jambu Air (*Syzygium aqueum (Burm.f.) Alston*) Terhadap Histopatologi Pankreas Tikus Putih. *Farmakologika: Jurnal Farmasi*, 15(1), 18–26.
- Dwi, N. G. A. M., Suastuti, A., Sri, I. G. A. K., Dewi, P., & Ariati, K. 2015. *Issn 1907-9850*. 4, 289–295
- DiFiore's. 2008. Atlas of Histology with Functional Correlations. In *Vasa*. <http://medcontent.metapress.com/index/A65RM03P4874243N.pdf>. Diakses tanggal 14 November 2021.
- Droge, W. 2002. Free Radicals in the Physiological Control of Cell Function. *Physiological Reviews*. 82(1):47-95
- Eko, N. W. B. 2020. Hang Tuah Medical Journal. *Hang Tuah Medical Journal*, 18(1), 100–113.
- Eleazu *et al.*, 2013. Review of Mechanism of Cell Death Resulting from STZ Challenge in Experimental Animal, its Pratical Use and Potential Risk to Human. *Journal of Diabetes and Metabolism*.
- Elmore, S. 2007. Apoptosis: A Review of Programmed Cell Death. *Toxicologic Pathology*, 35(4), 495–516.
- Endalifer, M. L., & Diress, G. 2020. Mechanism of Obesity : A Systematic Review. *Journal of Obesity*, 2020, 1–8.

- Esmawati, E. 2015. Pengaruh Ekstrak Daun Sirsak (*Annona muricata L.*) Terhadap Kadar Glukosa Darah dan Histologi Pankreas Tikus (*Rattus norvegicus*) yang Diinduksi Alloksan. 1–8.
- Falabiba, N. E. 2019. Gambaran Histologi Pankreas dan Penurunan Kadar Gula Darah Setelah Pemberian Nano Herbal Daun Biwa Pada Tikus Diabetes. Medan: Universitas Sumatera Selatan.
- Fiizhda, B. 2015. Gambaran Histopatologik Pankreas , Hepar Dan Ginjal Tikus Diabetes Mellitus Yang Diinduksi Streptozotocin. *Jakarta*.
- Galicia-Garcia, U., Benito-Vicente, A., Jebari, S., Larrea-Sebal, A., Siddiqi, H., Uribe, K. B., Ostolaza, H., & Martín, C. 2020. Pathophysiology of Type 2 Diabetes Mellitus. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(17), 1–34.
- Gumantara, M. P. B., & Oktarlina, R. Z. 2017. Perbandingan Monoterapi dan Kombinasi Terapi Sulfonilurea-Metformin Terhadap Pasien Diabetes Mellitus Tipe 2. *Majority*, 6(1), 55–59.
- Hamdin, C. D., Utami, S. W., Muliastuti, H., Prasedya, E. S., & Sudarma, I. M. 2019. Histological Pattern on Pancreas and Liver of Diabetic Rats After Treatment of Eugenol Isolated From Leaves of *Syzygium aromaticum*. *AIP Conference Proceedings*, 2199.
- Harahap, M. 2018. Aktivitas Penghambatan Enzim A-Glukosidase Ekstrak Etanol Buah Andaliman (*Zanthoxylum acanthopodium DC.*) Secara In Vitro. *Skripsi*, 1–88.
- Hermawati, C. M., Sitiswi, A. J., & Jannah, S. N. 2020. Studi Histologi Pankreas Tikus Putih (*Rattus norvegicus L.*) Setelah Pemberian Cuka dari Kulit Nanas (*Ananas comosus L. Merr.*). *Journal Pro-Life Volume*, 7(1), 61–70.
- Huda, N. 2019. Pengaruh Ekstrak Kayu Secang (*Caesalpinia sappan L.*) Terhadap Kadar Glukosa Darah dan Gambaran Histopatologi Pankreas Tikus Diabetes. 15–30.
- I Made Oka A. P. 2009. Bahan Ajar Uji Bioaktivitas : Antioksidan. *Universitas Udayana, April*, 1–51.
- I Made Oka A. P. 2016. Kimia Organik Bahan Alam: Flavonoid. *Universitas Udayana*. Hal 31-39
- Istianah, I., Septiani, & Dewi, G. K. 2020. Mengidentifikasi Faktor Gizi pada Pasien Diabetes Mellitus Tipe 2 di Kota Depok Tahun 2019. *Jurnal Kesehatan Indonesia (The Indonesian Journal of Health)*, X(2), 72–78.
- Iyos, R. N., & Astuti, P. D. 2017. Pengaruh Ekstrak Daun Sirsak (*Annona muricata L.*) Terhadap Penurunan Kadar Glukosa Darah The Effect of Soursop Leaf Extract (*Annona muricata L.*) to Reduced Blood Glucose Levels. 6, 144–148.
- Kementrian Kesehatan Republik Indonesia. 2020. Tetap Produktif, Cegah Dan

- Atasi Diabetes Mellitus. *Pusat Data dan Informasi Kementerian Kesehatan RI*.
- Khairani. 2019. Hari Diabetes Sedunia Tahun 2018. *Pusat Data dan Informasi Kementerian Kesehatan RI*, 1–8.
- Kurniasih, N., Kusmiyati, M., Nurhasanah, Sari, R. P., & Wafdan, R. 2015. Potensi Daun Sirsak (*Annona muricata Linn*), Daun Binahong (*Anredera cordifolia (Ten) Steenis*), dan Daun Benalu Mangga (*Dendrophthoe pentandra*) sebagai Antioksidan Pencegah Kanker. *Jurnal Kajian Islam, Sains dan Teknologi*, 9(1), 162–184.
- Lestari, A. A. W. 2011. Resistensi Insulin : Definisi, Mekanisme, dan Pemeriksaan Laboratoriumnya. *Buku Ilmiah Clinical Pathology Update on Suramade*, 1, 1–8.
- Made, P., & Pathni, S. D. 2018. Tren Terapi Diabetes dengan GLP-1 Receptor Agonist. *Cermin Dunia Kedokteran*, 45(4), 291–296.
- Mauliza, M. 2018. Obesitas Dan Pengaruhnya Terhadap Kardiovaskular. *Averrous: Jurnal Kedokteran dan Kesehatan Malikussaleh*, 4(2), 89.
- Moghadamtousi, S. Z., Fadaeinasab, M., Nikzad, S., Mohan, G., Ali, H. M., & Kadir, H. A. 2015. *Annona muricata (Annonaceae): A Review of Its Traditional Uses, Isolated Acetogenins and Biological Activities. International Journal of Molecular Sciences*, 16(7), 15625–15658.
- Muhammad, A. A. 2018. Resistensi Insulin Dan Disfungsi Sekresi Insulin Sebagai Faktor Penyebab Diabetes Mellitus tipe 2. *Jurnal Kesehatan Masyarakat*, 8(2), 173–178.
- Muliasari, H. 2017. *Jurnal Ilmiah Ilmu Biologi*. Histologi Pankreas Tikus Diabetes Setelah Pemberian Suspensi Biji Buah Makasar (*Brucea javanica (L.) Merr*), Oktober 2021.
- Mutiyani, M., Soeatmadji, D. W., & Sunindya, B. R. 2014. Efek Diet Tinggi Karbohidrat dan Diet Tinggi Lemak Terhadap Kadar Glukosa Darah dan Kepadatan Sel Beta Pankreas pada Tikus Wistar (Effect of high carbohydrate diet and high fat diet on blood glucose and beta cell pancreas density in wistar rats). *Indonesian Journal of Human Nutrition*, 1(2), 106–113.
- Nasution, L. K. 2021. Pengaruh Riwayat Keluarga DM Dengan Kejadian Diabetes Mellitus Tipe 2 Pada Wanita Usia Subur Di Wilayah Kerja Lisna Khairani Nasution STIKes Darmas Padangsidempuan. *Jurnal Kesehatan Ilmiah Indonesia*, 6(1), 88–93.
- Nasution, Lisna Khairani, Siagian, A., & Lubis, R. 2018. Hubungan Obesitas Terhadap Kejadian Diabetes Mellitus Tipe 2 Pada Wanita Usia Subur Di Wilayah Kerja. *Jurnal Muara Sains, Teknologi, Kesehatan, dan Ilmu Kesehatan*, 2(1), 240–246.

- Nesti, D. R., & Baidlowi, A. 2017. Profil Glukosa Darah, Lipid dan Visualisasi Pulau Langerhans sebagai Imunoreaktor Insulin dan Glukagon pada Pankreas Tikus (*Rattus norvegicus*) Obesitas Menggunakan Teknik Immunohistokimia. *Jurnal Nasional Teknologi Terapan (JNTT)*, 1(1), 24.
- Ningrum, E. W. C., S. Isdadiyanto, S. M. Mardiaty. 2020. Histopatologi Pankreas Tikus Putih (*Rattus norvegicus* L.) yang Diberi Pakan Tinggi Lemak dan Paparan Ekstrak Etanol Daun Mimba (*Azadirachta indica* A. Juss).
- Noviardhi, A. 2019. Faktor Risiko Obesitas Pada Anak Usia Sekolah (Studi Kasus di SD/MI di Kecamatan Tembalang Kota Semarang). 1–62.
- Nubatonis, D., Ndaong, N. A., & Selan, Y. N. 2015. The Effect Of Ethanol Extract Of Sambiloto Leaf (*Andrographis paniculata* Nees) on Pancreatic Histopathology of Alloxan Induced Diabetic Mice. *Jurnal Kajian Veteriner*, 3(1), 31–40.
- Paleva, R. 2019. Mekanisme Resistensi Insulin Terkait Obesitas. *Jurnal Ilmiah Kesehatan Sandi Husada*, 10(2), 354–358.
- Pahlevi, R. 2019. Literatur Review: Mekanisme Resistensi Insulin Terkait Obesitas Pendahuluan Metode Hasil Dan Pembahasan. *Jurnal Ilmiah Kesehatan Sandi Husada*, 10(2), 354–358.
- Pernama, H. 2013. *Komplikasi Kronik dan Penyakit Penyerta pada Diabetes*. Bandung: Division of Endocrinology and Metabolism Department of Internal Medicine Padjadjaran University Medical School/Hasan Sadikin Hospital.
- Prahastuti, S. 2011. Konsumsi Fruktosa Berlebihan dapat Berdampak Buruk bagi Kesehatan Manusia Consuming Excessive Amount of Fructose may Affect Our Health. *Jurnal Kesehatan Masyarakat*, 10(2), 173–189.
- Prawitasari, D. S. 2019. Diabetes Mellitus dan Antioksidan. *Keluwih: Jurnal Kesehatan dan Kedokteran*, 1(1), 48–52.
- Portha, B., Lacraz, G., Chavey, A., Figeac, F., Fradet, M., Tourrel-Cuzin, C., Homo-Delarche, F., Giroix, M. H., Bailbé, D., Gangnerau, M. N., & Movassat, J. 2010. Islet structure and function in the GK rat. In *Advances in Experimental Medicine and Biology* (Vol. 654).
- Pujiwidodo, D. 2016. Profil Sel Beta Pankreas Pada Tikus Diabetes Yang Diberi Umbi Kimpul (*Xanthosoma sagittifolia* (L.) Schott.). *Universitas Sebelas Maret*.
- Putri, D. F. 2018. Faktor Resiko Kejadian Obesitas Pada Siswa Putri SMA Negeri 1 Jatiwangi Kabupaten. *Repository Unimus*, 1–18.
- Rahadini, A. A. D. 2015. Pola Terapi Insulin Pasien Diabetes Mellitus Tipe 2 di Rsd Dr. Soetomo Surabaya. *Perpustakaan Universitas Airlangga*, 1–18.

- Rasyid, Murniyanti, Usmar & Subhan, 2012. Uji Toksisitas Akut Ekstrak Etanol Lempuyung Wangi (*Zingiber aromaticum Val.*) Pada Mencit. *Majalah farmasi dan Farmakologi*, Volume 16, pp. 13-20.
- Rose K. N. D. Y. P. 2017. HHS Public Access. *Physiology & Behavior*, 176(3), 139–148.
- Rudyanto, W. 2017. Hubungan Komplikasi Kronis Diabetes Mellitus terhadap Pola Terapi Farmakologis Pasien Diabetes Mellitus Tipe 2 di Poli Endokrin Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Wahidin Sudirohusodo Periode Januari-Juni 2017.
- Rustam, Rosdayanti, A., Herlisa, A., & Tulus. 2013. Hubungan Kadar Zinc (Zn) Dengan Gula Darah Pada Penderita Diabetes Mellitus Tipe 2. *Universitas Muhammadiyah Semarang.*, 53(9), 1689–1699.
- Sari, F. R., Ph, D. 2013. Penelitian Individual Efek Pemberian Esktrak Cinnamomum cassia Terhadap Ekspresi Imunohistokimia Caspase-3 Pada Pankreas Tikus yang Diinduksi dengan Aloksan. 0–54.
- Setiadi, E., Peniati, E., & Susanti, R. 2020. Pengaruh Ekstrak Kulit Lidah Buaya Terhadap Kadar Gula Darah Dan Gambaran. 9(2), 171–185.
- Sengupta, P. 2013. The Laboratory Rat: Relating Its Age With Human's. *International Journal of Preventive Medicine*, 4(6), 624–630.
- Sherwood, L. 2015. [*Lauralee_Sherwood*] *Fundamentals_of_Human_Physiolo (BookZZ.org).pdf*. Diakses pada tanggal 10 Oktober 2021
- Shofiati, N., Muflichatun Mardiyati, S., Janika Sitasiwi, A., & Isdadiyanto, S. 2021. Buletin Anatomi dan Fisiologi Volume 6 Nomor 2 Agustus 2021 Efek Pemberian Ekstrak Etanol Daun Mimba (*Azadirachta indica A. Juss*) Terhadap Struktur Histologis Pankreas Tikus Putih (*Rattus norvegicus L.*) Hiperglikemia Effects of Ethanolic Neem. *Azadirachta*. 6.
- Simanjuntak, K. 2012. Mekanisme Radikal Bebas Terhadap Induksi Karsinogenesis. *Bina Widya*, 23(3), 135–140.
- Sandjaja & Sundikno. 2014. Prevalensi Gizi Lebih Dan Obesitas Penduduk Dewasa Di Indonesia. *Gizi Indonesia*, 28(2), 1–7.
- Soelistijo, S. A. 2020. Pedoman Pengelolaan dan Pencegahan Diabetes Mellitus Tipe 2 Dewasa di Indonesia 2015. (2015). PB PERKENI. *Global Initiative for Asthma*, 46.
- Spaulding, M. L., Guyomarch, J., Le Floch, S., Merlin, F. X., Shagapov, V. S., Galiakbarova, E. V., Gimaltdinov, I. K., Mwangi, P., Thyne, G., Rao, D., Lee, K., Stoffyn-Egli, P., Owens, E. H., Wong, C. S., Cretney, W. J., Whitney, F. A., Parsons, T. R., Lalli, C. M., Wu, J., Xie, H. 2002. *Spill Science and Technology Bulletin*, 8(1), 698–703.

- Suwinawati, E., Ardiani, H., & Ratnawati, R. 2020. Hubungan Obesitas Dengan Kejadian Diabetes Mellitus Tipe 2 Di Posbindu PTM Puskesmas Kendal Kabupaten Ngawi. *Journal of Health Science and Prevention*, 4(2), 79–84.
- Tambunan, S., Malik, Z. and Ismawati, I., 2015. Histopatologi Aorta Torasika Tikus Putih (*Rattus norvegicus strain Wistar*) Jantan Setelah Pemberian Diet Aterogenik Selama 12 Minggu. *Doctoral dissetation, Riau University*.
- Triandita, N., R. Zakaria, F., Prangdimurti, E., & Eska Putri, N. 2016. Perbaikan Status Antioksidan Penderita Diabetes Tipe 2 Dengan Tahu Kedelai Hitam Kaya Serat. *Jurnal Teknologi dan Industri Pangan*, 27(2), 123–130.
- Trisia, A., Augustina, I., Studi, P., Dokter, P., Kedokteran, F., Raya, U. P., Raya, P., & Tengah, K. 2013. Gambaran Histopatologi Pankreas, Hati, Ginjal *Rattus Norvegicus* Dengan Pemberian Ekstrak *Lagerstroemia speciosa L.* Pers. *Fakultas Kedokteran Universitas Palangka Raya*.
- Vikash, Sakshi, & S. Upadhyay. 2019. Anatomy And Histology Of The Pancreas: A Review Article. *World Journal of Pharmaceutical and Medical Research*, 5(10), 52-54.
- Virnanto, D. I. 2007. Ekstrak Tanaman Terhadap Radikal Bebas. *Skripsi*, 1–15.
- Wahyu, E., Ningrum, C., Isdadiyanto, S., & Mardiaty, S. M. 2020. Buletin Anatomi dan Fisiologi Volume 5 Nomor 2 Agustus 2020 Histopatologi Pankreas Tikus Putih (*Rattus norvegicus L.*) yang Diberi Pakan Tinggi Lemak dan Paparan Ekstrak Etanol Daun Mimba (*Azadirachta indica A . Juss*) Histopathology of Pancreas in Whit. 5(Ldl).
- Walean, M., Melpin, R., Rondonuwu, M., & Pinontoan, K. F. 2020. Perbaikan Histopatologi Pankreas Tikus Hiperglikemia setelah Pemberian Ekstrak Etanol Kulit Batang Pakoba (*Syzygium luzonense (Merr.) Merr.*). *Biosfera*, 37(1), 43–48.
- Wang, Y. W., He, S. J., Feng, X., Cheng, J., Luo, Y. T., Tian, L., & Huang, Q. 2017. Metformin: A Review of Its Potential Indications. *Drug Design, Development and Therapy*, 11, 2421–2429.
- World Health Organization. 2021. The Global Diabetes Compact: What You Need to Know. *Oms*, 6.
- Wulandari, O., Martin, S. 2013. Perbedaan Kejadian Komplikasi Penderita Diabetes Mellitus Tipe 2 Menurut Gula Darah Acak. *Jurnal Berkala Epidemiologi*, I. vol. 1 no. 2. P. 182-191.
- Xu, Y., Chen, J., Zhou, H., Wang, J., Song, J., Xie, J., Guo, Q., Wang, C., & Huang, Q. 2020. Effects and Mechanism of Stem Cells From Human Exfoliated Deciduous Teeth Combined With Hyper-baric Oxygen Therapy in Type 2 Diabetic Rats. *Clinics*, 75, 1–11.

- Yanti, E. D., Dewi, N. W. S., & Jawi, I. M. 2019. Kombinasi Ekstrak Sambiloto Dengan Metformin Lebih Baik Dalam Memperbaiki Sel Beta Pulau Langerhans Dari Pada Metformin. *E-Jurnal Medika*, 8(2).
- Yuliarisma, M., 2012. Pengaruh Rebusan Sarang Semut (*Myrmecodia sp*) Terhadap Kadar Glukosa Darah Mencit Jantan (*Mus musculus*) Yang Diinduksi Aloksan, BandaAceh: Universitas Syiah Kuala.
- Yuniarto, A., & Selifiana, N. 2018. Aktivitas Inhibisi Enzim Alfa-glukosidase dari Ekstrak Rimpang Bangle (*Zingiber cassumunar Roxb.*) secara In vitro. *MPI (Media Pharmaceutica Indonesiana)*, 2(1), 22–25.
- Zarmal, F., Syafril, S., & Lindarto, D. 2016. Hubungan Fungsi Sel β Pankreas dengan Profil Lipid Individu dengan Toleransi Glukosa Normal. *Cermin Dunia Kedokteran*, 43(8), 567–570.
- Zheng, T., Gao, Y., & Tian, H. 2012. Relationship Between Blood Lipid Profiles and Pancreatic Islet β Cell Function in Chinese Men and Women with Normal Glucose Tolerance: A cross-sectional study. *BMC Public Health*, 12(1), 1.
- Zufry, H. 2010. Terapi Farmakologis Pada Obesitas. *Jurnal Kedokteran Syiah Kuala*, 10(3), 157–168.

