

Efek Pemberian Ekstrak Kulit Pisang Kepok Terhadap Kadar Glukosa Darah Tikus Putih Yang Diinduksi Diet Tinggi Lemak

(EFFECT OF GIVING KEPOK BANANA PEEL EXTRACTS TOWARDS BLOOD GLUCOSE LEVELS IN WHITE RATS INDUCED HIGH FAT DIET)

Siti Prawitasari Br. Hasibuan¹, Muslim Akmal², Sugito³, Teuku Zahrial Helmi³, Rinidar³, Lian Varis Riandi⁴

1. Ilmu Kesehatan Masyarakat, Universitas Ubudiyah Indonesia
2. Laboratorium Histologi, Fakultas Kedokteran Hewan, Universitas Syiah Kuala, Banda Aceh, Aceh, Indonesia.
3. Laboratorium Biokimia, Fakultas Kedokteran Hewan, Universitas Syiah Kuala, Banda Aceh, Aceh, Indonesia.
4. Laboratorium Parasitologi, Fakultas Kedokteran Hewan, Universitas Syiah Kuala, Banda Aceh, Aceh, Indonesia

Email : sitiprawitasarihasibuan@uui.ac.id

ABSTRAK

Diabetes melitus merupakan penyakit yang disebabkan oleh kekurangan atau ketidakefektifan pankreas memproduksi insulin sehingga kadar glukosa di dalam darah meningkat atau menurun. Penelitian ini dilakukan untuk melihat pengaruh pemberian ekstrak kulit pisang kepok terhadap penurunan kadar glukosa darah tikus putih yang diinduksi diet tinggi lemak. Dua puluh lima tikus putih dibagi menjadi 5 kelompok perlakuan. Kelompok K1 adalah kelompok tikus yang diberikan pakan standar. Kelompok K2 adalah kelompok tikus yang diberikan pakan 7 mg diet tinggi lemak. Kelompok K3 adalah kelompok tikus yang diberikan 7 mg diet tinggi lemak dan pemberian glibenklamid 0,126 mg/200g berat badan. Kelompok K4 dan K5 adalah kelompok tikus yang diberikan 7 mg diet tinggi lemak dan ekstrak kulit pisang kepok masing-masing dengan dosis 100 mg/kgbb dan 200 mg/kgbb. Masing-masing perlakuan dilakukan selama 60 hari, pada hari ke 61 dilakukan pengambilan darah melalui jantung untuk melihat kadar glukosa darah dengan alat *biochemical analyzer veteriner*. Hasil penelitian terhadap kadar glukosa darah menunjukkan bahwa pemberian ekstrak kulit pisang kepok 100 mg/kgbb dapat menurunkan kadar glukosa darah pada keadaan normal.

Kata kunci: Diet tinggi lemak; ekstrak kulit pisang kepok; kadar glukosa darah

ABSTRACT

Diabetes mellitus is a disease caused by the lack or ineffectiveness of the pancreas to produce insulin so that glucose levels in the blood increase or decrease. This study was conducted to see the effect of giving kepok banana peel extract to the reduction of blood glucose levels of white rats induced by a high-fat diet. Twenty-five white rats were divided into 5 treatment groups. The K1 group was a group of rats given standard feed. The K2 group was a group of rats fed 7 mg of a high-fat diet. The K3 group was a group of rats given 7 mg of a high-fat diet and giving glibenclamide 0.126 mg / 200g body weight. K4 and K5 groups were groups of rats given 7 mg of high fat diet and kepok banana peel

extract, each with a dose of 100 mg / kgbb and 200 mg / kgbb. Each treatment was carried out for 60 days, on the 61st day blood was collected through the heart to see blood glucose levels using a veterinary biochemical analyzer. The results of the study on blood glucose levels showed that giving of kepok banana peel extract of 100 mg / kgBB could reduce blood glucose levels in normal conditions.

Keywords: High-fat diet; kepok banana peel extract; blood glucose level

PENDAHULUAN

Makhluk hidup perlu mendapatkan asupan nutrisi dari makanan agar bisa bertahan dan menjalankan aktifitas secara normal. Kebutuhan energi dan asupan nutrisi setiap manusia berbeda-beda karena perbedaan usia, jenis kelamin, aktifitas fisik, dan pola hidup (Ma, 2015). Pola hidup yang cenderung mengonsumsi karbohidrat sederhana (rendah serat) dan tinggi lemak dalam jumlah besar secara terus menerus seperti karbohidrat, protein, dan lemak dengan aktifitas yang tidak seimbang akan memengaruhi tubuh salah satunya yaitu kenaikan kadar glukosa dalam darah sehingga memicu terjadinya diabetes melitus (DM) (Panchal *et al.*, 2011). Diabetes melitus merupakan penyakit yang disebabkan oleh kekurangan atau ketidakefektifan pankreas memproduksi insulin sehingga kadar glukosa di dalam darah meningkat atau menurun. Sejumlah penelitian menyebutkan bahwa ketidakefektifan pankreas adalah hasil dari peningkatan kadar *Free Fatty Acid* (FFA) dan paparan yang terlalu lama terhadap kadar glukosa darah yang tinggi atau kombinasi keduanya. Data menunjukkan bahwa lebih dari 100 juta orang di dunia menderita DM (Grotsky *et al.*, 2000; Bordoloi dan Khrisna, 2014). Pengobatan DM dapat dilakukan dengan pemberian obat anti DM, tetapi sulit menghindari efek sekunder yang ditimbulkan akibat pemberian obat dalam jangka panjang, Piero *et al.* (2012) menyatakan bahwa tren terbaru dalam pengobatan DM yaitu dengan menggunakan obat berbahan alami yang berasal dari tanaman herbal, sekitar 80% dari populasi dunia bergantung pada tanaman herbal untuk perawatan kesehatan mereka.

Tanaman herbal berperan penting dan berpotensi di bidang kesehatan sebagai bahan dasar alami pembuatan obat-obatan baik untuk manusia dan hewan di seluruh dunia (Bordoloi dan Khrisna, 2014). Pisang merupakan salah satu tanaman yang dapat dijadikan makanan oleh berbagai lapisan masyarakat, sehingga kulit pisang dapat menjadi limbah yang tidak dimanfaatkan kembali. Sejumlah laporan penelitian menyebutkan bahwa kulit pisang dapat menjadi tanaman herbal alternatif untuk penyakit DM karena zat yang

terkandung dalam pisang seperti flavonoid dan phenol dapat menurunkan kadar glukosa darah. Bahan aktif flavonoid dapat menurunkan kadar glukosa darah karena potensinya sebagai zat antioksidan. Fatemeh *et al.* (2012) menambahkan bahwa senyawa antioksidan pisang pada umumnya lebih tinggi di kulit daripada di daging buah pisang dan dalam keadaan mentah dibandingkan saat buah matang.

Berdasarkan dari beberapa referensi yang menyatakan bahwa kulit pisang memiliki senyawa bioaktif yang dapat digunakan sebagai terapi herbal terhadap penurunan kadar glukosa darah, maka penulis tertarik meneliti dosis yang tepat ekstrak kulit pisang kepok terhadap penurunan kadar glukosa darah tikus putih yang diinduksi diet tinggi lemak.

METODE PENELITIAN

Kelayakan Etik

Kelayakan Etik Penelitian ini dilaksanakan setelah mendapatkan persetujuan dari komisi etik Fakultas Kedokteran Hewan, Universitas Syiah Kuala.

Tempat Penelitian

Penelitian ini dilaksanakan di UPT Hewan Coba, Laboratorium Farmakologi, Laboratorium Klinik dan uji fitokimia kulit pisang kepok dilakukan di Laboratorium Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam (MIPA) Universitas Syiah Kuala.

Hewan Eksperimental

Sebanyak 25 ekor tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan, umur tiga bulan dengan bobot badan berkisar 120-160 gram.

Bahan Penelitian

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah tikus putih, lemak sapi, ekstrak kulit pisang kepok, serum darah.

Pada penelitian ini, tikus-tikus percobaan ditempatkan dalam kandang dengan penutup kandang dari kawat, dan dilengkapi dengan tempat pakan, botol air minum dan alas kandang berupa sekam. Kandang terbuat dari triplek yang dipisahkan menjadi lima bagian tiap kelompok, sehingga tiap kandang hanya dihuni satu ekor tikus dalam kondisi terpisah.

Pemberian diet tinggi lemak secara sonde esophagus (*Oesophageal tube feeding*) dan merupakan kombinasi dari 1,5% kuning telur (15 g kolesterol/1 kg pakan

standar, 10% lemak sapi (100 g kolesterol/1 kg pakan standar, 1% minyak kelapa (10 g kolesterol/1 kg pakan standar, dan 1% mentega (10 g kolesterol/1 kg pakan standar yang dimodifikasi dari penelitian *Selamet et al.* (2013). Pakan dibuat setiap lima hari sekali. Perlakuan dilakukan selama 60 hari dan pakan yang diberikan sebanyak 7 mg/hari.

Pelaksanaan penelitian:

Tikus diadaptasi di laboratorium selama seminggu sebelum pelaksanaan penelitian. Setelah itu, dilakukan pengelompokan secara acak menjadi lima kelompok perlakuan yang masing-masing terdiri dari lima ekor tikus, yaitu kelompok K1, K2, K3, K4, dan K5.

Keterangan :

K1 : Kelompok kontrol normal (Pemberian pakan standar)

K2 : Kelompok kontrol negatif (7 mg diet tinggi lemak)

K3 : Kelompok kontrol positif (7 mg diet tinggi lemak dan pemberian glibenklamid 0,126 mg/200 g Berat Badan (BB))

K4 : 7 mg diet tinggi lemak dan ekstrak kulit pisang kepok 100 mg/kgbb

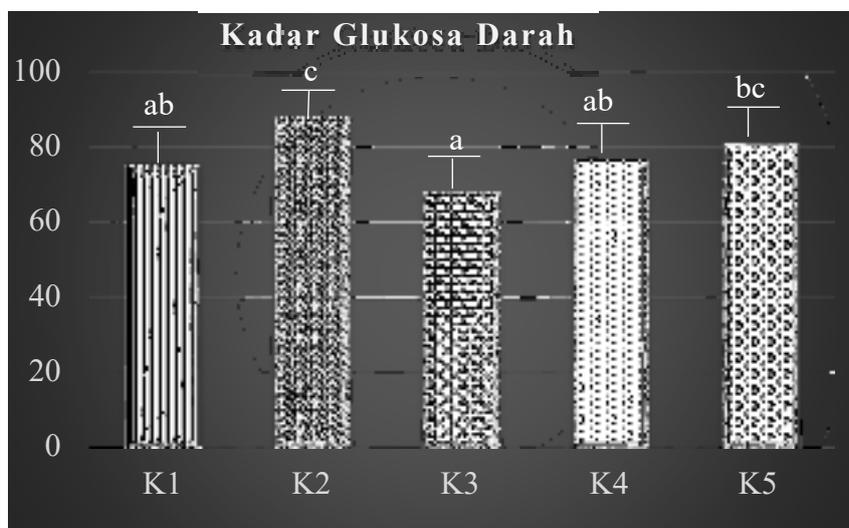
K5 : 7 mg diet tinggi lemak dan ekstrak kulit pisang kepok 200 mg/kgbb

Pada hari ke-61, tikus dipuaskan selama 8 jam tetapi tetap diberikan minum (Farishal, 2017). Pengambilan darah dilakukan melalui jantung menggunakan spuit 1ml dan ditampung dalam tabung tanpa koagulan, kemudian didiamkan selama 15 menit, lalu disentrifugasi selama 15 menit dengan kecepatan 3000 rpm dan dikoleksi serum yaitu lapisan jernih berwarna kuning muda yang berada dibagian atas dan dimasukkan ke dalam tabung lain. Pengukuran kadar glukosa darah dengan mengirimkan sampel serum ke Laboratorium Klinik Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Syiah Kuala dan diperiksa dengan *biochemical analyzer veteriner*.

Analisis statistik menggunakan uji One way ANOVA. Jika didapat perbedaan yang bermakna ($p < 0,05$) maka dilanjutkan dengan uji Duncan untuk melihat perbedaan antar kelompok perlakuan. Analisis data menggunakan SPSS 20.

Hasil dan Pembahasan

Kadar Glukosa Darah



Gambar 1. Rata-rata kadar glukosa darah tikus putih tiap kelompok perlakuan

Rata-rata kadar glukosa darah tiap perlakuan dapat dilihat pada Gambar 1. Pada kelompok K1 (Pemberian pakan standar) memiliki rata-rata $75,46 \pm 7,81$ dan berdasarkan hasil analisis statistik menunjukkan bahwa rata-rata kelompok K1 tidak signifikan ($P > 0,05$) dengan kelompok K3, K4, dan K5 tetapi bila dibandingkan dengan kelompok K2 memiliki hasil yang signifikan ($P < 0,05$). Tidak signifikannya antara K1 terhadap K3, K4, dan K5 dikarenakan rata-rata kadar glukosa darah kelompok K1 merupakan rata-rata kadar glukosa darah normal. Kadar glukosa darah normal pada tikus putih menurut Quesenberry *et al.* (2003) adalah pada rentang 74-163 mg/dl. Kadar glukosa darah dipengaruhi oleh faktor internal dan faktor eksternal yang menyebabkan perubahan pada kadar glukosa darah (Permana, 2011). Didukung oleh penelitian Yin *et al.* (2015) bahwa usia, jenis kelamin, umur, diet, dan aktivitas sehari-hari dapat menyebabkan perubahan kadar glukosa darah. Dalam mempertahankan kadar glukosa darah agar tetap dalam keadaan seimbang, pankreas memiliki peran penting dalam mempertahankan kadar glukosa darah dengan memproduksi dan melepaskan hormon insulin dan glukagon.

Pada kelompok K2 (7 mg diet tinggi lemak) memiliki rata-rata $87,98 \pm 3,12$ menunjukkan bahwa kelompok K2 memiliki kadar glukosa darah yang tertinggi dan signifikan ($P < 0,05$) dibandingkan kelompok K1, K3, dan K4, tetapi jika dibandingkan dengan kelompok K5 menunjukkan hasil yang tidak signifikan ($P > 0,05$). Kelompok K2 merupakan kelompok kontrol negatif, hanya diberikan diet tinggi lemak dan pakan

standar. Konsumsi diet tinggi lemak dalam jangka panjang dapat menaikkan kadar glukosa darah, sesuai dengan pernyataan Aziz *et al.* (2009) bahwa pemberian diet tinggi lemak pada tikus dapat menyebabkan perubahan kadar glukosa dan hiperglikemia. Hiperglikemia dapat menyebabkan komplikasi penyakit lainnya seperti diabetes melitus, aterosklerosis, dan disfungsi sel endotel (Stephen *et al.*, 2004), didukung oleh Elizabeth dan Seaquist (2015) bahwa hiperglikemia juga menyebabkan gangguan struktur dan fungsi pada otak seperti disfungsi kognitif, demensia, stroke, dan depresi. Manajemen penyembuhan hiperglikemia yaitu dengan pengecekan rutin kadar glukosa darah, pemberian obat hiperglikemia, dan terapi insulin (Guillermo dan Francisco, 2017).

Pada kelompok K3 (7 mg diet tinggi lemak dan pemberian glibenklamid 0,126 mg/200 gbb) memiliki rata-rata $67,94 \pm 15,10$ dan berdasarkan hasil analisis statistik menunjukkan bahwa kelompok K3 tidak signifikan ($P > 0,05$) dengan kelompok K1 dan K4, hal ini dikarenakan kelompok K3 mengalami hipoglikemia (rata-rata kadar glukosa darah dibawah standar), tetapi jika dibandingkan dengan kelompok K2 dan K5 memiliki perbedaan yang signifikan ($P < 0,05$) dikarenakan kelompok K2 dan K5 memiliki rata-rata tertinggi dibandingkan kelompok lainnya, sedangkan kelompok K3 memiliki rata-rata terendah dibandingkan kelompok lainnya. Kadar glukosa darah tikus putih mengalami hipoglikemia yaitu keadaan dimana ketidaknormalan konsentrasi glukosa dalam plasma darah yang menunjukkan nilai kurang < 70 mg/dl dikarenakan efek samping pada pemberian obat golongan sulfonilurea yaitu glibenklamid. Pemberian glibenklamid memiliki efek samping yaitu hipoglikemia, karena sesuai dengan mekanisme aksinya yaitu menstimulasi sel β pankreas untuk mensekresikan insulin yang dapat menurunkan kadar glukosa darah (Putra *et al.*, 2017). Selain merangsang sekresi insulin, glibenklamid mengganggu homeostatis intraseluler yang menyebabkan depolarisasi sel β pankreas dan terbukanya kanal kalsium, glibenklamid mengikat membran sel β yang menyebabkan penutupan *Adenosin Triphosphate* (ATP) yang sensitif terhadap saluran kalsium dan terjadi depolarisasi membran sehingga terbukanya saluran tegangan sehingga ion kalsium masuk dan menyebabkan tersekresinya insulin sehingga insulin dapat memasukkan glukosa darah ke dalam sel, sehingga glukosa darah mulai turun dan normal (Bastaki, 2005). Smeltzer *et al.* (2010) menyatakan bahwa pasien DM dapat mengalami hipoglikemia disebabkan beberapa faktor yaitu pemberian obat DM yang berulang,

pemberian dosis insulin yang berlebih, perhitungan dosis insulin yang tidak sesuai dengan intake makanan, mengkonsumsi makanan terlalu sedikit, aktivitas fisik yang berlebih dan pemberian obat golongan sulfonilurea yaitu glibenklamid. Hipoglikemia membutuhkan penanganan yang tepat dan cepat, dikarenakan keadaan hipoglikemia akan berdampak pada fungsi otak yaitu sel otak akan mengalami iskemia apabila tidak mendapatkan suplai oksigen dan glukosa selama 4-6 menit karena fungsi otak sangat tergantung dengan glukosa dan otak tidak mampu menyimpan cadangan glukosa untuk proses metabolisme dan didukung oleh Elizabeth dan Seaquist (2015) bahwa hipoglikemia dapat menyebabkan disfungsi kognitif, pingsan, dan kejang.

Pemberian ekstrak kulit pisang kepok dapat menormalkan kadar glukosa darah pada tikus putih, berdasarkan hasil uji ANOVA dengan taraf signifikansi 95% menunjukkan bahwa kelompok K4 (pemberian ekstrak kulit pisang kepok 100 mg/kgbb) memiliki rata-rata $76,64 \pm 4,67$ dan menunjukkan hasil signifikan ($P < 0,05$) bila dibandingkan dengan kelompok K2. Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian Farishal (2017) bahwa pemberian ekstrak kulit pisang kepok dapat menormalkan kadar glukosa darah pada mencit obesitas, mempertahankan kadar glukosa agar tetap stabil di dalam darah merupakan mekanisme homeostatis hormonal yang diproduksi oleh pankreas yaitu hormon insulin dan glukagon. Insulin berperan dalam menstimulasi transportasi glukosa untuk energi jaringan dan organ tubuh. Pada keadaan hiperglikemia, maka pankreas akan merangsang sel β untuk memproduksi insulin, sedangkan kerja hormon glukagon berlawanan dengan kerja insulin. Sekresi hormon glukagon diakibatkan karena menurunnya kadar glukosa darah sehingga menimbulkan glikogenolisis dengan mengaktifkan enzim fosforilase. Glukagon bekerja dengan menghasilkan cAMP dan meningkatkan kadar glukosa darah (Roder *et al.*, 2016). Kandungan senyawa yang terkandung dalam kulit pisang kepok seperti flavonoid memiliki sifat antioksidan yang terbukti sebagai anti inflamasi, anti virus, anti alergi, anti penuaan, dan anti karsinogenik (Kumar, 2014). Kandungan saponin yang terdapat dalam kulit pisang kepok berfungsi meningkatkan kadar glukosa darah dengan meningkatkan serapan glukosa dan sintesis glikogen di hati (Kumar *et al.*, 2010).

Perlakuan pada kelompok K5 (pemberian dosis ekstrak kulit pisang kepok 200 mg/kgbb) terbukti dapat menormalkan kadar glukosa darah menjadi $80,62 \pm 1,60$ mg/dl. Hasil analisis statistik menunjukkan bahwa kelompok K5 signifikan dengan kelompok

K3 ($P < 0,05$), tetapi tidak signifikan terhadap kelompok K2. Hal ini disebabkan pemberian ekstrak kulit pisang kepok dengan dosis 200 mg/kgbb kurang efektif untuk menormalkan kadar glukosa darah. Antioksidan memiliki kemampuan sebagai penghambat proses oksidasi dan perlindungan dari radikal bebas meskipun dalam konsentrasi rendah. Antioksidan dalam tubuh bekerja dengan cara mencegah, menghambat, dan menggagalkan perlekatan radikal bebas pada sel target. Antioksidan dalam kulit pisang kepok seperti flavonoid, saponin, alkaloid, dan triterpenoid memiliki fungsi sebagai penetralisir elemen radikal bebas. Liu *et al.* (2014) menyatakan bahwa senyawa triterpenoid dapat mengurangi kerusakan sel akibat radikal bebas dan menurunkan kadar glukosa darah saat terjadinya hiperglikemia. Hasil penelitian Prochazkova *et al.* (2011) bahwa flavonoid dapat menetralkan radikal bebas dengan menyumbangkan atom hidrogen pada saat terbentuknya ROS akibat reaksi antara oksigen dan elektron bebas sehingga flavonoid akan teroksidasi dan berikatan dengan radikal bebas sehingga radikal bebas dapat stabil kembali. Peningkatan kadar glukosa darah dapat menyebabkan perubahan histopatologis pada pulau Langerhans dikarenakan efek glukotoksisitas pada sel β yang merupakan sel endokrin pulau Langerhans (Farid *et al.*, 2014).

Simpulan

Dari hasil penelitian yang telah dilakukan dapat disimpulkan bahwa kadang glukosa darah tiap perlakuan dipengaruhi oleh pemberian pakan.

Saran

Diperlukan uji lanjutan untuk melihat dosis dan kandungan yang paling tepat dan sesuai terhadap penormalan kadar glukosa darah akibat efek pemberian diet tinggi lemak dengan mempertimbangkan dosis dan lama waktu yang telah diteliti pada penelitian ini.

Ucapan Terimakasih

Peneliti mengucapkan terimakasih kepada drh. Baidillah dan drh. Nora yang telah membantu dalam keberlangsungan penelitian ini.

Daftar Pustaka

Aziz AA, Kenny LS, Goulet B, Abdel. 2009. Dietary strach type affects body weight and glycemic control in freely fed but not energy restricted obese rats. *J Nutr.* 139(10): 1881-9.

- Bastaki S. 2005. Review diabetes mellitus and its treatment. *Int J Diab Metab.* 13: 111-131.
- Bordoloi R, Dutta KN. 2014. A review on herbs used in the treatment of diabetes mellitus. *J Pharm Chem Biol Sci.* 2 (2): 86-92.
- Elizabeth R, Seaquist MD. 2015. The impact of diabetes on cerebral structure and function. *Psychosom. Med.* 77(6): 616-621.
- Farid M, Darwin E, Sulastri D. 2014. Pengaruh hiperglikemia terhadap gambaran histopatologis pulau langerhans mencit. *J Kes Andalas.* 3(3).
- Farishal A. 2017. Pengaruh pemberian ekstrak kulit pisang kepok (*Musa acuminata*) terhadap kadar glukosa darah puasa 8 jam pada mencit obesitas (*Mus musculus L.*) galur *Deutschland-denken-yoken* (ddy). *Skripsi.* Universitas Lampung.
- Fatemeh SR, Saifullah R, Abbas FMA. 2012. Total phenolics, flavonoids and antioxidant activity of banana pulp and peel flours: influence of variety and stage of ripeness. *Int Food Res J.* 19 (30): 1041-1046.
- Grodsky GM. 2000. *Kinetics of insulin secretion: underlying metabolic events in diabetes mellitus.* In *Diabetes Mellitus: A Fundamental and Clinical Text.*
- Guillermo EU, Pasquel FJ. 2017. Management of inpatient hyperglycemia and diabetes in older adults. *Diab Care.* 40:509-517.
- Kumar DS, Sharathnath KV, Yogeswaran P, Harani A, Sudhakar K, Sudha P, Banji D. 2010. Medicinal potency of *Momordica charantia*. *International J Pharm Sci Rev. Res.* 1(2): 18.
- Kumar S. 2014. The importance of antioxidant and their role in pharmaceutical science-a review. *Asian J Res Chem Pharm Sci.* 1(1): 27-44.
- Liu X, Zhu L, Tan J, Zhou X, Xiao L, Yang X, Wang B. 2014. Glucosidase inhibitory activity and antioxidant activity of flavonoid compound and triterpenoid compound from *Agrimonia pilosa Ledeb.* *Biomed Cent Comp Altr Med.* 14:12.
- Ma G. 2015. Food, eating behavior, and culture in chinese society. *J Ethnic Foods.* 2 (4): 195-199.
- Panchal SK, Hemant P, Ashraful A, Vishal D, Kathleen K, Conrad S, Fiona C, Leigh W, Glenda G, Andrew F, Lindsay B. 2011. High-carbohydrate High-fat Diet-induced Metabolic Syndrome and Cardiovascular Remodeling in Rats. *J Cardiovasc Pharmacol.* 57(1):51-64.
- Permana C. 2011. Perbedaan pemeriksaan kadar glukosa darah puasa yang diperiksa segera dengan ditunda selama 1 jam pada suhu ruang. *Skripsi.* Semarang: Universitas Muhammadiyah Semarang.
- Piero, Nzaro GM, Njagi JM. 2015. Diabetes mellitus – a devastating metabolic disorder. *Asian J Biomed Pharm Sci.* 4(40): 1-7.
- Prochazkova D, Bousova I, Wilhelmova N. 2011. Antioxidant and prooxidant properties of flavonoids. *Fitoterapia.* 82(4): 513-23.
- Putra RJS, Achmad A, Rachma H. 2017. Kejadian efek samping potensial terapi obat antidiabetes pasien diabetes melitus berdasarkan algoritma naranjo. *Pharm J Indo.* 2(2):45-50.
- Quesenberry KE, Carpenter JW. 2003. *Ferrets, Rabbits, and Rodents Clinical Medicine and Surgery.* 2nd Ed. Saunders, St. Louis.
- Roder PV, Wu B, Liu Y, Han W. 2016. Pancreatic regulation of glucose homeo stasis. *J. Exp Mol Med.* 48(3): 219.

- Selamet RN, Sugito, Dasrul. 2013. The effect of tomato extract (*Lycopersicon esculentum*) on the formation of atherosclerosis in white rats (*Rattus norvegicus*) Male. *J Nat.* 13(2).
- Smeltzer SC, Bare BG, Hinkle JL, Cheever KH. 2010. *Brunner and suddarth's textbook of medical-surgical nursing.* 12th Ed. Wolters Kluwer Health, Lippincot Williams and Wilkins. Philadelphia.
- Stephen C, Braithwaite SS, Magee MF, Ahmann A, Smith EP, Schafer RG, Hirsch IB. 2004. Management of diabetes and hyperglycemia in hospitals. *Diab Care.* 27(2).
- Yin YW, Han W, Wang Y, Zhang Y, Wu S, Zhang H, Jiang L, Wang R, Zhang P, Yu Y, Li B. 2015. Identification of risk factors affecting impaired fasting glucose and diabetes in adult patients from Northeast China. *Int J Enviro Res. Pub Health.* 12: 12662-12678.