Jurnal Kesehatan Saelmakers PERDANA
ISSN 2615-6571 (cetak), ISSN 2615-6563 (online)
Tersedia online di http://ojs.ukmc.ac.id/index.php/JOH

Efek Hipoglikemik Ekstrak Etanol Bonggol Nanas *(Ananas comosus* (L.) Merr) Pada Mencit Putih Jantan yang diinduksi Aloksan

The Hypoglycemic Effect of Pineapple Stem Ethanol Extract (*Ananas comosus* (L.) Merr) On White Male Mice Induced by Alloxan

Viko Duvadilan Wibowo[1], Tri Wahyu Hidayat[1], Masayu Azizah[1]
[1]Program Studi Sarjana Farmasi, STIFI Bhakti Pertiwi
Email: dr.vikodw@gmail.com

Submisi: 24 November 2020; Penerimaan: 27 Januari 2020; Publikasi : 10 Februari 2021

ABSTRAK

Diabetes mellitus merupakan satu dari sepuluh penyakit penyebab kematian pada orang dewasa dan penyebab komplikasi lainnya yang salah satunya ditandai oleh hiperglikemi. Saat ini, masyarakat lebih menyukai menggunakan pengobatan herbal untuk mengobati penyakitnya termasuk bonggol nanas sebagai alternatif pengobatan diabetes. Penelitian ini dilakukan terhadap 25 ekor mencit putih jantan galur *swiss webster* berumur 2-3 bulan dengan bobot kurang lebih 20-30 gram. Mencit dibagi secara acak menjadi lima kelompok yakni KN (kontrol negatif/ tween 80 1%), KP (kontrol positif/metformin 65 mg/kgBB), EB1 (ekstrak etanol bonggol nanas 125 mg/kgBB), EB2 (ekstrak etanol bonggol nanas 250 mg/kgBB), EB3 (ekstrak etanol bonggol nanas 500 mg/kgBB). Mencit diinduksi dengan aloksan dengan dosis 150 mg/kgBB secara intraperitoneal. Masing-masing kelompok diberikan sediaan uji selama 14 hari, dimana pada hari ke 3, 7, dan 14 darah mencit diambil untuk diperiksa kadar glukosa darah puasanya menggunakan glukometer digital. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa semua kelompok sediaan uji bonggol nanas berkhasiat menurunkan kadar glukosa darah puasa mencit pada hari ke-14. Kelompok EB2 menunjukkan hasil peningkatan rerata persen penurunan kadar glukosa darah puasa yang tidak berbeda bermakna ($p<0,05$) dengan kelompok metformin, meskipun begitu metformin masih lebih unggul. Kelompok EB1 dan EB3 juga menunjukkan peningkatan rerata persen penurunan kadar glukosa darah, tetapi tidak berbeda bermakna dengan kelompok kontrol negatif.
Kata Kunci: *Ananas comosus* (L), mencit diabetes, metformin, bonggol nanas, hiperglikemi

ABSTRACT

Diabetes mellitus is one of ten diseases that cause death in adults and other causes of complications, one of which is characterized by hyperglycemia. Currently, people prefer to use herbal remedies to treat their ailments, including pineapple stem as an alternative to diabetes treatment. This research was conducted on 25 male white mice swiss webster strain aged 2-3 months with a weight of approximately 20-30 grams. Mice were randomly divided into five groups, namely KN (negative control/tween 80 1%), KP (positive control/metformin 65 mg/kgBW), EB1 (ethanol extract of pineapple stem 125 mg/kgBW), EB2 (ethanol extract of pineapple stem 250 mg/kgBW), EB3 (ethanol extract of pineapple stem 500 mg/kgBW). Mice were induced with alloxan at a dose of 150 mg/kgBW intraperitoneally. Each group was given a test preparation for 14 days, where on the 3rd, 7th, and 14th day the mice's blood was taken to check their fasting blood glucose levels using a digital glucometer. The results of this study indicated that all groups of pineapple stem test were efficacious in reducing fasting blood glucose levels of mice on the 14th day. The EB2 group showed an increase in the mean percent decrease in fasting blood glucose level which was not significantly different ($p < 0.05$) with the metformin group, even though metformin was still superior. The EB1 and EB3 groups also showed an increase in mean percent decrease in blood glucose levels, but they were not significantly different from the negative control group.
Keyword: *Ananas comosus (L), diabetic mice, metformin, pineapple stem, hyperglycemia*

Pendahuluan

Diabetes mellitus, atau disingkat diabetes, adalah penyakit metabolik yang ditandai dengan keadaan hiperglikemia akibat gangguan sekresi insulin, kerja insulin, atau kombinasi keduanya. Prevalensi global tahun 2019 menunjukkan bahwa penderita diabetes mencapai 9,3% (463 juta penderita), serta pada tahun 2030 dan 2045 masing-masing akan meningkat 10,2% (578 juta penderita) dan 10,9% (700 juta penderita) (World Health Organization, 2016). Diabetes merupakan salah satu dari sepuluh penyebab kematian pada orang dewasa dan dapat mengakibatkan berbagai komplikasi, seperti berkurangnya fungsi penglihatan, penyakit ginjal stadium akhir, penyakit pembuluh darah dan jantung, serta meningkatkan resiko amputasi ekstrimitas bawah (American Diabetes Asscociation, 2004; World Health Organization, 2016). Pengeluaran global diperkirakan sebesar USD 727 milyar untuk menangani diabetes pada tahun 2017 sehingga hal ini mengakibatkan beban global (World Health Organization, 2016).

Insulin merupakan salah satu hormon yang disekresikan oleh sel beta pankreas. Insulin akan terikat pada protein reseptor membran dan mengaktifkannya. Serangkaian proses yang terjadi pada akhirnya mengaktivasi transporter glukosa yang membawa glukosa masuk ke dalam sel. Diabetes terjadi akibat adanya gangguan, baik pada sekresi insulin maupun kerjanya pada protein membran reseptor (Hall, 2016). Diabetes diklasifikasikan menjadi dua, yakni DM tipe 1 akibat kerusakan sel beta pankreas (10% kasus) dan DM tipe 2, baik akibat utamanya resistensi insulin dengan defisiensi insulin relatif maupun sebaliknya (90% kasus) (American Diabetes Asscociation, 2004). Resistensi insulin diperkirakan terjadi akibat efek toksik dari akumulasi lemak di jaringan (otot rangka dan hati) pada penderita obesitas. Keadaan resistensi insulin yang terjadi terus menerus mengakibatkan sel beta pankreas mengalami kegagalan sel beta pankreas yang disebabkan keadaan glukolipotoksisitas, glukotoksisitas, stress oksidatif/*reactive oxygen species* (ROS), inflamasi islet pankreas, protein O-glycosylation, dediferensiasi, *advanced glycation end products*, deposisi amyloid, dan apoptosis sehingga sekresi insulin menurun (Prentki dan Nolan, 2006; Hall, 2016).

Pengobatan herbal biasanya menjadi alternatif bagi masyarakat dalam mengobati berbagai penyakit derajat ringan sampai sedang. Penggunaan tanaman herbal biasanya disebabkan ketidakpuasan pasien terhadap pengobatan konvensional, pernah memiliki pengalaman positif dengan pengobatan herbal, dan kepercayaan pasien terhadap pengobatan herbal (Welz *dkk.*, 2018). Meskipun begitu, penyakit serius seperti diabetes dengan komplikasi jangka panjang apabila menggunakan pengobatan herbal maka sebaiknya terbukti efikasi, keamanan, serta interaksinya dengan herbal atau obat lain (Kesavadev *dkk.*, 2017).

Banyak tanaman herbal, yang mudah diperoleh di sekitar masyarakat dan dianggap mampu mengatasi masalah kadar glukosa darah yang tinggi, tetapi penelitian yang dilakukan masih sedikit dimana salah satunya adalah bonggol nanas. *Ananas comosus* (L.) Merr biasanya dikenal dengan nama *pineapple* dalam Bahasa Inggris dan nanas dalam Bahasa Indonesia yang masuk dalam familia nanas-nanasan (*familia Bromeliaceae*). Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa pemberian ekstrak etanol bonggol buah nanas dapat memperbaiki pankreas mencit diabetes yang dinilai dari gambaran histopatologinya dengan dosis optimumnya adalah 500 mg/kgBB(Azizah *dkk.*, 2019). Bonggol nanas mengandung bromelain yang memiliki efek antiinflamasi signifikan, salah satunya dengan cara menangkap ROS dan menghambat phosphorylated-MAP kinase (Lee *dkk.*, 2018).

Oleh karena itu, peneliti tertarik melanjutkan penelitian sebelumnya dengan melakukan pengujian efek hipoglikemik (menurunkan kadar glukosa darah) ekstrak etanol bonggol nanas dengan parameter kadar glukosa darah puasa pada mencit putih jantan model hiperglikemi yang diinduksi aloksan.

Metode Penelitian

Jenis penelitian ini adalah penelitian eksperimental dengan rancangan *posttest only* dengan kontrol negatif dan kontrol positif (metformin) sebagai pembandingnya. Pengujian efek hipoglikemi dilakukan pada mencit model hiperglikemi yang diinduksi aloksan.

Penelitian ini dilakukan terhadap 25 ekor mencit putih jantan galur *swiss webster* berumur 2-3 bulan dengan bobot kurang lebih 20-30 gram. Mencit dibagi secara acak menjadi lima kelompok yakni KN (kontrol negatif/tween 80 1%), KP (kontrol positif/metformin 65 mg/kgBB), EB1 (ekstrak etanol bonggol nanas 125 mg/kgBB), EB2 (ekstrak etanol bonggol nanas 250 mg/kgBB), EB3 (ekstrak etanol bonggol nanas 500 mg/kgBB).

Buah nanas pada penelitian ini adalah buah nanas segar yang diambil dari daerah Prabumulih, Sumatera Selatan.

Larutan sediaan uji yang dipersiapkan sesuai dengan kebutuhan masing-masing kelompok mencit.

Mencit yang telah diaklimatisasi selama 7 hari dipuasakan selama kurang lebih 8 jam (tetap diberi minum *ad libitum* melalui tempat minum) dan diambil darahnya untuk ditentukan kadar glukosa darah puasa awal lalu mencit diinduksi dengan aloksan dengan dosis 150 mg/kgBB secara intraperitoneal. Selama pelakuan, mencit tetap diberi makan dan minum. Setelah 3 hari, cuplikan darah mencit diambil dengan cara melukai sedikit ujung ekor mencit kemudian kadar glukosa darah puasanya diukur menggunakan glukometer digital dimana mencit dengan kadar glukosa darah puasa di atas rentang normal mencit, >100 mg/dL, dikelompokkan sebagai mencit hiperglikemi (King, 2012). Mencit dipuasakan kembali kurang lebih 16 jam (tetap diberi minum) sebelum diberikan larutan sediaan uji. Masing-masing kelompok diberikan sediaan uji selama 14 hari dimana pada hari ke 3, 7, dan 14 selama pemberian sediaan uji tersebut, mencit dipuasakan kembali selama 16 jam di malam hari lalu cuplikan darah mencit diambil di pagi hari seperti cara sebelumnya dan diperiksa menggunakan glukometer digital.

Analisis data berupa perbandingan rerata persen penurunan kadar glukosa darah puasa antar kelompok pada hari ke-14. Diuji terlebih dahulu normalitas datanya menggunakan Shapiro Wilk dan dilakukan pengujian homogenitas menggunakan *Levene test*. Selanjutnya analisis dilakukan menggunakan pengujian Kruskal-wallis dan dilanjutkan dengan uji Mann Whitney.

Hasil

Sebanyak 1 kg sampel bonggol buah nanas diperoleh ekstrak kental sebanyak 84,5 gram dengan rendemen 8,45% b/b.

Pengukuran glukosa darah puasa mencit sebelum induksi aloksan secara keseluruhan menunjukkan rerata 80,12 mg/dl dimana rerata masing-masing kelompok KN, KP, EB1, EB2, EB3 berturut-turut adalah 83, 78,2, 79,6, 77,8, 82 mg/dl.

Mencit menjadi hiperglikemi pada hari ketiga pasca induksi dengan kadar glukosa darah puasa rerata kelompok KN, KP, EB1,

Tabel 1 Kadar glukosa darah puasa sebelum dan setelah induksi

Kelompok Perlakuan	(sebelum) setelah induksi (mg/dL)					
	1	**2**	**3**	**4**	**5**	**Rerata**
KN	(75) 182	(89) 381	(81) 298	(77) 169	(93) 441	(83) 294,2
KP	(98) 558	(66) 207	(88) 422	(71) 136	(68) 157	(78,2) 296
EB1	(78) 133	(81) 167	(92) 168	(85) 317	(62) 215	(79,6) 200
EB2	(82) 190	(79) 162	(69) 301	(83) 142	(76) 321	(77,8) 223,2
EB3	(90) 485	(82) 144	(63) 132	(91) 158	(84) 210	(82) 225,8

Tabel 2 Kadar glukosa darah puasa tiap mencit di kelompok pada hari ke 3, 7, dan 14

Kelompok Perlakuan	Hari ke- (mg/dL)		
	3	**7**	**14**
KN	158	138	130
	363	348	326
	274	253	236
	148	128	119
	416	367	289
Rerata	**271,8 ± 119,78**	**246,8 ± 112,56**	**220 ± 92,94**
KP	346	182	96
	152	103	69
	223	132	103
	117	99	68
	99	69	49
Rerata	**187,4 ± 100,55**	**117 ± 42,64**	**77 ± 22,17**
EB1	122	116	94
	149	121	110
	143	125	115
	247	183	135
	178	148	128
Rerata	**167,8 ± 48,59**	**138,6 ± 27, 68**	**116,4 ± 16,01**
EB2	146	118	94
	122	107	82
	200	123	87
	118	98	64
	254	136	101
Rerata	**168 ± 58,14**	**116,4 ± 14,64**	**85,6 ± 14,05**
EB3	235	156	101
	128	98	80
	117	110	84
	137	122	82
	155	121	93
Rerata	**154,4 ± 47,16**	**121,4 ± 21,65**	**88 ± 8,80**

EB2, EB3 berturut-turut adalah 294,2, 296, 200, 223,2, 225,8 mg/dl (Tabel 1).

Hasil pengukuran kadar glukosa darah pada Tabel 2 menunjukkan bahwa terjadi penurunan kadar glukosa darah pada seluruh kelompok perlakuan. Tabel 3 dan Gambar 1 menunjukkan peningkatan rerata penurunan persentase kadar glukosa darah puasa per kelompok dimana penurunan terbesar hingga terkecil berturut-turut pada hari ke-14 adalah KP, EB2, EB3, EB1, dan KN.

Pembahasan

Mencit yang digunakan pada penelitian ini adalah mencit dengan keadaan hiperglikemi, kadar glukosa darah >100 mg/dL, pada hari ketiga setelah diinduksi menggunakan aloksan. Hal ini terjadi karena aloksan menyebabkan keadaan hiperglikemi dengan mekanisme menyerupai patogenesis model DM tipe 1 (insulin-dependent diabetes mellitus) meskipun hanya 52% mencit yang terbentuk menjadi model DM tipe 1. Hal ini sesuai dengan penelitian sebelumnya yang menginduksi mencit menggunakan Streptozotocin (STZ) 180 mg/kgBB lalu memuasakan mencit pada malam hari sebelum diperiksa kadar glukosa darah puasanya maka menunjukkan bahwa tingkat keberhasilan menjadi mencit model DM tipe 1 hanya mencapai 58,3% setelah 3 hari diinduksi (Sun *dkk.*, 2016). Keadaan hiperglikemi setelah diinduksi aloksan terjadi karena dua bentuk efek patologis, yakni inhibisi selektif sekresi insulin yang diinduksi glukosa dan terjadinya nekrosis sel beta pankreas selektif akibat terbentuknya ROS oleh aloksan (Lenzen, 2008; Ighodaro *dkk.*, 2017). Molekul aloksan menyerupai glukosa sehingga sebelum pemberian aloksan mencit harus dipuasakan terlebih dahulu agar tidak terjadi kompetisi antara aloksan dan glukosa karena GLUT2 (glukosa transporter 2 di sel beta pankreas) memiliki afinitas yang lebih kuat terhadap glukosa dibandingkan dengan aloksan (Elsner *dkk.*, 2002).

Inhibisi selektif sekresi insulin yang diinduksi glukosa terjadi akibat aloksan sangat bereaksi terhadap kelompok thiol terutama glukokinase yang merupakan enzim thiol paling sensitif di sel beta. Inhibisi ini akan menyebabkan penurunan oksidasi glukosa dan pembentukan ATP sehingga menekan sinyal ATP yang glukosa darah puasanya.memicu sekresi insulin. Nekrosis sel beta terjadi karena aloksan menghasilkan ROS melalui produk reduksinya, asam dialurat, yang terbentuk dalam reaksi siklik. Asam dialurat akan mengalami autooksidasi sehingga menghasilkan superoksida dan hidrogen peroksida dan hidroksil radikal dalam reaksi fenton (dengan adanya keberadaan metal, biasanya besi) (Lenzen dan Panten, 1988).

Tabel 3 Rerata persen penurunan kadar glukosa darah puasa tiap kelompok pada hari ke 3, 7, dan 14

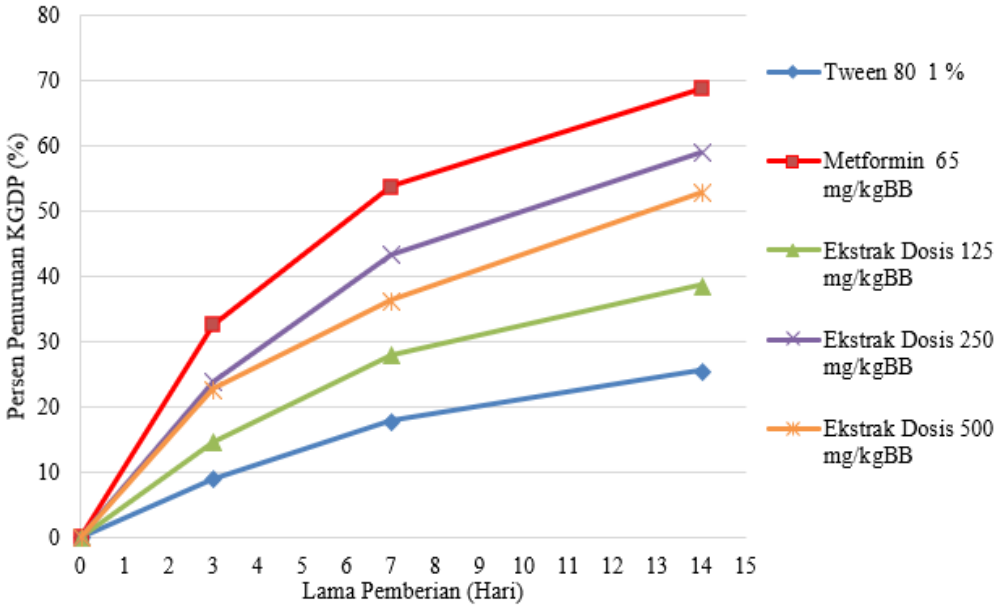
Kelompok Perlakuan	Rerata Persen Penurunan KGDP (%) ± SD			
	Hari ke-0	Hari ke-3	Hari ke-7	Hari ke-14
KN	0 ± 0	12,81 ± 7,35	17,80 ± 6,60	25,57 ± 7,92
KP	0 ± 0	32,52 ± 12,68	53,92 ± 16,82	68,76 ±12,25
EB1	0 ± 0	14,64 ± 5,42	27,87 ± 10,62	38,57 ±11,33
EB2	0 ± 0	23,83 ± 6,17	43,91 ± 13,43	58,89 ± 10,22
EB3	0 ± 0	22,70 ± 17,29	36,32 ± 20,12	52,76 ± 16,33

Tabel 4 Uji Mann Whitney masing-masing kelompok terhadap KP dan KN

Kelompok Perlakuan	Uji Mann Whitney (*p*=)	
	Kontrol Positif (KP)	Kontrol Negatif (KN)
KN	0,008	-
KP	-	0,008
EB1	0,42	0,177
EB2	0,39	0,014
EB3	0,20	0,074

Terdapat variasi yang cukup besar pada glukosa darah puasa mencit pada semua kelompok pada hari ke 3, 7, dan 14 (Tabel 2). Hal ini diperkirakan akibat aktivitas mencit yang lebih banyak terjadi pada malam hari sehingga berefek terhadap glukosa darah puasa yang diukur di pagi harinya (Sun *dkk.*, 2016).

Tabel 3 dan Gambar 1 menunjukkan bahwa terjadi peningkatan persen penurunan kadar glukosa darah puasa mencit pada kelompok kontrol positif dan semua kelompok sediaan uji. Rerata peningkatan persen penurunan kadar glukosa darah puasa dari yang terbesar hingga terkecil adalah KP, EB2, EB3, EB1. Hal ini dapat disimpulkan bahwa semua sediaan uji memiliki efek menurunkan kadar glukosa darah puasa. Analisis awal data rerata persen penurunan kadar glukosa darah menunjukkan bahwa data tidak terdistribusi normal dan tidak homogen sehingga pengujian data menggunakan uji non-parametrik. Hasil uji Kruskal-wallis memberikan nilai p<0,05 (0,024) yang menunjukkan bahwa terdapat perbedaan rerata persen penurunan kadar glukosa puasa yang signifikan antar kelompok perlakuan. Pengujian



Gambar 1 Grafik rerata penurunan kadar glukosa darah puasa hari ke 0, 3, 7, dan 14 antar kelompok

dilanjutkan dengan uji Mann whitney (Tabel 4) dimana hasilnya menunjukkan bahwa hanya kelompok EB2 (dosis 250 mg/kgBB) memberikan efek penurunan glukosa darah puasa yang berbeda bermakna dengan kelompok kontrol negatif dan tidak berbeda bermakna dengan kelompok kontrol positif (metformin), meskipun secara rerata persentase metformin masih memberikan efek penurunan kadar glukosa darah puasa yang lebih baik dibandingkan dengan EB2. Kelompok EB1 dan EB3 sudah memberikan efek penurunan kadar glukosa

darah puasa, tetapi belum memberikan efek yang berbeda bermakna dibandingkan dengan kelompok kontrol negatif. Hal ini sejalan dengan penelitian lainnya mengenai ekstrak etanol bonggol nanas yang juga menunjukkan bahwa dosis 250 mg/kgBB efektif menurunkan kadar glukosa darah mencit yang diinduksi aloksan (Ramadhiani. *dkk.*, 2018).

Bromelain yang terdapat dalam bonggol nanas mampu menangkap ROS dengan signifikan. ROS yang merupakan salah satu penyebab terjadinya nekrosis pada sel beta pankreas mencit hiperglikemi dengan mekanisme menyerupai patogenesis DM tipe 1, setelah diinduksi aloksan, dapat ditangkap oleh bromelain sehingga nekrosis sel beta pankreas dapat dihambat. Bromelain juga dapat menghambat inflamasi dengan cara menekan ekspresi gen inducible nitric oxide synthase (iNOS), siklooksigenase-2 (COX-2), dan TNF-α (Lee *dkk.*, 2018). Pada diabetes tipe 2, keadaan resistensi insulin yang terjadi terus menerus akan menyebabkan terbentuknya ROS dan inflamasi islet Langerhans (Prentki dan Nolan, 2006). Bromelin diperkirakan akan mengambat pembentukan ROS dan inflamasi islet Langerhans tersebut sehingga tidak terjadi kerusakan lanjut pada sel beta pankreas.

Flavonoid, seperti yang dikandung oleh bonggol nanas, diperkirakan dapat bertindak sebagai insulin secretagogues atau insulin mimetics yang mungkin disebabkan pengaruhnya terhadap mekanisme pleiotropic. Selain itu, flavonoid diperkirakan memiliki kemampuan untuk meningkatkan uptake glukosa di jaringan perifer (Cazarolli *dkk.*, 2008). Pengujian mengenai flavonoid bonggol nanas untuk mengetahui efeknya terhadap uptake glukosa di perifer lebih tepat dilakukan dengan menggunakan model mencit hiperglikemi dengan mekanisme menyerupai DM tipe 2.

Berbeda dengan mekanisme kerja bromelain, metfomin sebagai obat hipoglikemik oral golongan biguanid mampu menurunkan glukoneogenesis hati dan mampu meningkatkan uptake glukosa di jaringan perifer melalui penghambatan aktivitas SHIP2 (Polianskyte-Prause *dkk.*, 2019). Hal inilah yang mungkin menyebabkan metformin mampu menurunkan kadar glukosa darah puasa lebih baik dibandingkan dengan ekstrak etanol bonggol nanas karena mekanisme kerjanya yang menghambat glukoneogenesis hati dibandingkan dengan mekanisme kerja bromelain bonggol nanas yang hanya bekerja dengan menghambat kerusakan lebih lanjut pada sel beta pankreas dan tidak menghambat glukoneogenesis yang dapat terus terjadi.

EB2 yang menyebabkan penurunan kadar glukosa darah puasa lebih baik dibandingkan EB3, hal ini mungkin disebabkan ekstrak bonggol nanas yang memiliki berbagai macam kandungan senyawa dimana interaksi senyawa di dalam ekstrak tersebut belum dapat diprediksi dan dipahami dengan jelas dalam proses menurunkan kadar glukosa darah.

Kesimpulan dan Saran

Hasil penelitian ini dapat disimpulkan bahwa semua sediaan uji (EB1, EB2, EB3) memiliki efek menurunkan kadar glukosa darah puasa pada mencit putih jantan yang diinduksi aloksan. Sediaan uji EB2 merupakan satu-satunnya sediaan yang memiliki efek menurunkan kadar glukosa darah puasa yang tidak berbeda bermakna dengan metformin, meskipun metformin memiliki efek yang lebih baik.

Penelitian ini perlu dilanjutkan dengan menggunakan model mencit diabetes tipe 2 untuk mengetahui dengan lebih baik efek flavonoid pada nanas terhadap ambilan glukosa di jaringan perifer dibandingkan dengan metformin. Penelitian lanjutan juga perlu dilakukan dengan memuasakan mencit pada pagi hari selama 12 jam (6.00-18.00) sebelum diambil darahnya agar variasi glukosa darah puasanya lebih baik.

Referensi

American Diabetes Asscociation (2004) "Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus," *Diabetes Care*, 27(suppl. 1), hal. S5–S10.

Azizah, M., Ramadhanti, F. dan Rendowati, A. (2019) "Gambaran Histopatologi Pankreas Mencit Diabetes Mellitus Setelah Pemberian Ekstrak Etanol Bonggol Buah Nanas (Ananas comosus (L.) Merr)," *Jurnal Kesehatan Saelmakers Perdana*, 2(1), hal. 53–58.

Cazarolli, L., Zanatta, L., Alberton, E., Reis Bonorino Figueiredo, M., Folador, P., Damazio, R., Pizzolatti, M. dan Mena Barreto Silva, F. (2008) "Flavonoids: Cellular and Molecular Mechanism of Action in Glucose Homeostasis," *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry*, 8(10), hal. 1032–1038.

Elsner, M., Tiedge, M., Guldbakke, B., Munday, R. dan Lenzen, S. (2002) "Importance of the GLUT2 glucose transporter for pancreatic beta cell toxicity of alloxan," *Diabetologia*, 45(11), hal. 1542–1549.

Hall, J. E. (2016) *Guyton and Hall: Textbook of Medical Physiology Thirteenth edition*, *elsevier*. Philadelphia.

Ighodaro, O. M., Adeosun, A. M. dan Akinloye, O. A. (2017) "Alloxan-induced diabetes, a common model for evaluating the glycemic-control potential of therapeutic compounds and plants extracts in experimental studies," *Medicina*, 53(6), hal. 365–374.

Kesavadev, J., Saboo, B., Sadikot, S., Das, A. K., Joshi, S., Chawla, R., Thacker, H., Shankar, A., Ramachandran, L. dan Kalra, S. (2017) "Unproven Therapies for Diabetes and Their Implications," *Advances in Therapy*, 34(1), hal. 60–77.

King, A. J. F. (2012) "The use of animal models in diabetes research," *British Journal of Pharmacology*, 166(3), hal. 877–894.

Lee, J.-H., Lee, J.-B., Lee, J.-T., Park, H.-R. dan Kim, J.-B. (2018) "Medicinal Effects of Bromelain (Ananas comosus) Targeting Oral Environment as an Anti-oxidant and Anti-inflammatory Agent," *Journal of Food and Nutrition Research*, 6(12), hal. 773–784.

Lenzen, S. (2008) "The mechanisms of alloxan- and streptozotocin-induced diabetes," *Diabetologia*, 51(2), hal. 2016–226.

Lenzen, S. dan Panten, U. (1988) "Alloxan: history and mechanism of action," *Diabetologia: Clinical and Experimental Diabetes and Metabolism*, 31(6), hal. 337–342.

Polianskyte-Prause, Z., Tolvanen, T. A., Lindfors, S., Dumont, V., Van, M., Wang, H., Dash, S. N., Berg, M., Naams, J. B., Hautala, L. C., Nisen, H., Mirtti, T., Groop, P. H., Wähälä, K., Tienari, J. dan Lehtonen, S. (2019) "Metformin increases glucose uptake and acts renoprotectively by reducing SHIP2 activity," *FASEB Journal*, 33(2), hal. 2858–2869.

Prentki, M. dan Nolan, C. J. (2006) "Islet β cell failure in type 2 diabetes," *Journal of Clinical Investigation*, 116(7), hal. 1802–1812.

Ramadhiani., A. R., Harahap., U. dan Hasibuan, P. A. Z. (2018) "Pengaruh Ekstrak Etanol Kulit Buah Nanas (Ananas Comosus (L.) Merr.) Terhadap Glukosa Darah Pada Mencit Hiperglikemia Secara In Vivo," *Jurnal 'Aisyiyah Medika*, 2, hal. 18–27.

Sun, C., Li, X., Liu, L., Canet, M. J., Guan, Y., Fan, Y. dan Zhou, Y. (2016) "Effect of fasting time on measuring mouse blood glucose level," *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*, 9(6), hal. 4186–4189.

Welz, A. N., Emberger-Klein, A. dan Menrad, K. (2018) "Why people use

herbal medicine: Insights from a focus-group study in Germany," *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 18(1), hal. 1–9.

World Health Organization (2016) *Global Report on Diabetes*, *WHO Press*. Geneva.