

Analisis Efek Terapi Kombinasi Beras Analog dan Glimepirid terhadap Kadar MDA Pankreas pada Tikus Diabetes Melitus Tipe 2

Mohammad Daffa Ahlulkemal¹, Hairrudin^{2*}, Eny Nurmaida³

¹Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Jember, Jember, Jawa Timur, Indonesia

²Departemen Biokimia, Fakultas Kedokteran, Universitas Jember, Jember, Jawa Timur, Indonesia

³Departemen Ilmu Kesehatan Masyarakat, Fakultas Kedokteran, Universitas Jember, Jember, Jawa Timur, Indonesia

Email: hairrudin.fk@unej.ac.id

ABSTRAK

Prevalensi dan insidensi diabetes melitus tipe 2 (DMT 2) di dunia terus meningkat. Penyakit ini ditandai dengan hiperglikemia yang memicu kondisi stres oksidatif. Salah satu terapi oral yang sering digunakan adalah glimepirid. Pengendalian hiperglikemia pada penderita DM Tipe 2 membutuhkan perubahan gaya hidup, misalnya dengan mengubah menu makanan pokok dari beras padi menjadi beras analog yang terbuat dari bahan baku *modified cassava flour* (MOCAF) dan jagung. Beras analog ini mengandung *resistant starch* dan serat yang tinggi sehingga indeks glikemiknya rendah, serta mengandung antioksidan senyawa fenolik dan β karoten. Penelitian ini bertujuan mengetahui efek terapi kombinasi beras analog dan glimepirid terhadap kadar MDA pankreas pada tikus DMT 2. Tikus Wistar sebanyak 24 ekor dibagi menjadi kelompok kontrol dan 3 kelompok perlakuan. Pada kelompok perlakuan diberikan diet tinggi lemak selama 17 hari dan diinduksi STZ pada hari ke-15. Pada hari ke-18 kelompok perlakuan dibagi menjadi 3 kelompok masing-masing diberikan pakan standar (KN), diberikan pakan standar dan glimepirid dengan dosis 0,1 mg/KgBB/hari (P1), diberikan pakan beras analog dan glimepirid 0,1 mg/KgBB/hari (P2). Perlakuan tersebut dilakukan selama 21 hari. Pengukuran kadar MDA pankreas menggunakan metode ELISA. Hasil penelitian adalah kadar MDA kelompok kontrol = 0,437; KN = 0,649; P1 = 0,384; P2 = 0,300. Terdapat perbedaan yang signifikan antara KN dan P2. Kesimpulannya adalah kombinasi glimepirid dan beras analog mampu menurunkan kadar MDA pankreas pada tikus DM Tipe 2.

Kata Kunci: Diabetes Melitus Tipe 2, MDA Pankreas, Glimepirid, Beras Analog, MOCAF

ABSTRACT

The prevalence and incidence of type 2 diabetes mellitus (T2DM) in the world continues to increase. This disease is characterized by hyperglycemia, which triggers oxidative stress conditions. One oral therapy that is often used is glimepiride. Controlling hyperglycemia in T2DM sufferers requires lifestyle changes, for example, changing the staple food from rice to analog rice made from modified cassava flour (MOCAF) and corn. This analog rice contains resistant starch and high fiber, so the glycemic index is low. It has antioxidant phenolic compounds and β -carotene. This study aims to determine the effect of rice analog and glimepiride combination therapy on pancreatic MDA levels in T2DM mice. Twenty-four Wistar rats were divided into the control group and three treatment groups. The treatment group was given a high-fat diet for 17 days and induced by STZ on the 15th day. On the 18th day, the treatment group was divided into three groups, each given standard feed (KN), standard feed and glimepiride 0,1 mg/KgBW/day (P1), and analog rice feed and glimepiride 0,1 mg/KgBW/day (P2). This treatment was carried out for 21 days. Measurement of pancreatic MDA levels using the ELISA method. The results in this study were MDA level of control group=0.437; KN=0.649; P1=0.384; P2=0.300. There is a significant difference between KN and P2. Conclusion: The combination of glimepiride and rice analogs can reduce pancreatic MDA levels in T2DM rats.

Keywords: Type 2 Diabetes Mellitus, MDA Pancreas, Glimepiride, Analog Rice, MOCAF

I. PENDAHULUAN

Diabetes melitus (DM) adalah penyakit metabolik yang memiliki ciri khas hiperglikemia, merupakan penyakit yang terjadi akibat gangguan sekresi insulin atau kerja insulin maupun keduanya (PERKENI, 2021). Prevalensi DM di dunia menurut *International Diabetes Federation* (IDF) tahun 2019 mencapai 9,3% pada usia 20-79 tahun atau setara 463 juta dari total penduduk pada usia yang sama (IDF, 2021). Di wilayah Asia Tenggara, Indonesia menempati peringkat tertinggi sekaligus menduduki posisi ketujuh di dunia (Retaningsih & Kora, 2022). Sebagian besar kasus DM merupakan diabetes melitus tipe 2 (DMT 2) yang diperkirakan mencapai 90% dari

keseluruhan kasus dan ditandai dengan resistensi insulin (Galiccia-Garcia *et al.*, 2020).

Hiperglikemia menahun pada DM dapat menyebabkan stres oksidatif (Shawki *et al.*, 2021). Kondisi stres oksidatif tersebut memicu peningkatan peroksidasi lipid dari asam lemak tak jenuh. Membran merupakan komponen sel yang peka terhadap peroksidasi lipid karena banyak mengandung asam lemak tidak jenuh dan dapat menurunkan fluiditasnya sehingga fungsi membran terganggu. Salah satu produk yang dihasilkan oleh peroksidasi lipid adalah malondialdehyde (MDA) (Rani *et al.*, 2019).

Terdapat empat prinsip penatalaksanaan DMT 2 yaitu mengubah

gaya hidup, monoterapi anti diabetes oral (ADO), kombinasi dua obat, dan kombinasi tiga obat apabila terapi sebelumnya tidak mencapai target penurunan kadar glukosa darah (PERKENI, 2021). Prinsip terapi ADO diberikan obat lini pertama di awal terapi yaitu metformin, apabila penurunan tidak mencapai target dikombinasi dengan salah satu dari enam golongan obat sulfonilurea, dipeptidil, *peptidase-4 inhibitor*, *thiazolidindon*, *SGLT 2 inhibitor*, GLP-1 atau insulin basal (Apriliansy *et al.*, 2022).

Glimepirid merupakan salah satu golongan sulfonilurea generasi kedua dengan dosis efektif yang rendah, waktu awitan singkat, dan durasi kerja yang lama. Glimepirid sama efektifnya dengan glibenklamid dan *glipizide* dalam menurunkan kadar glukosa darah, tetapi glimepirid lebih efisien mengurangi glukosa jaringan perifer. Penelitian yang dilakukan oleh Gunter Muller menunjukkan glimepirid dapat menurunkan kadar glukosa darah pada pasien DMT 2 dengan merangsang sekresi insulin. Glimepirid dapat secara mandiri mengaktifkan jalur substrat reseptor (*fosfatidylinositol-3-kinase*) dan meningkatkan pemanfaatan glukosa jaringan perifer tubuh dengan cara meningkatkan diester gliserol di otot dan adiposit (Lv *et al.*, 2019).

Salah satu dari empat prinsip pengobatan diabetes melitus yang telah

dijelaskan ialah mengubah gaya hidup. Memilih menu makan dengan mengubah beras padi menjadi beras analog bisa dijadikan alternatif untuk dikonsumsi menjadi makanan pokok agar mengurangi peningkatan kadar glukosa darah. Beras analog adalah bahan pangan buatan yang terbuat dari sumber karbohidrat non beras yang berasal dari salah satu bahan berupa *Modified Cassava Flour* (MOCAF), jagung, umbi-umbian, kacang-kacangan, atau tepung sereal. Beras analog yang berasal dari MOCAF dan jagung memiliki *resistant starch* (RS) dan serat yang tinggi sehingga indeks glikemiknya lebih rendah dari beras padi (Nugraheni *et al.*, 2021). Beras analog yang berbahan baku MOCAF terbukti berefek menurunkan kadar glukosa darah dan meningkatkan sekresi insulin (Hairrudin *et al.*, 2019). Jagung memiliki senyawa fenolik dan β karoten yang berfungsi sebagai antioksidan (Budiarso *et al.*, 2017). Penelitian yang telah dilakukan sebelumnya menyatakan bahwa beras analog akan menurunkan kadar glukosa darah tikus diabetes melalui stimulasi peningkatan GLP-1 (Hairrudin *et al.*, 2019).

Tujuan penelitian ini adalah mengetahui efek terapi kombinasi beras analog dan glimepirid terhadap kadar MDA pankreas pada tikus diabetes melitus tipe 2.

II. METODE

A. Rancangan /Desain Penelitian

Desain penelitian ini menggunakan *true experimental design with post test-only control design* dengan melakukan randomisasi kelompok kontrol dan kelompok perlakuan. Penelitian ini telah mendapat persetujuan etik dari Komite Etik Penelitian Kesehatan (KEPK) Fakultas Kedokteran Universitas Jember dengan nomor surat 0124/H25.1.11/KE/2024.

B. Sumber Data

Data penelitian ini menggunakan data primer, yakni mengukur kadar MDA pankreas setelah diberikan perlakuan. Data kadar MDA pankreas diperiksa menggunakan metode *enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA) dengan kit ELISA merek Biolab Cat.No E0156Ra. Penelitian dilakukan di Rumah Hewan Coba Fakultas Kedokteran Gigi dan Laboratorium Biokimia Fakultas Kedokteran Universitas Jember.

C. Sampel Penelitian

Sampel penelitian ini adalah tikus putih berjenis kelamin jantan (*Rattus norvegicus*). Jumlah sampel penelitian sebanyak 24 ekor tikus dan dibagi menjadi 4 kelompok (setiap kelompok berjumlah 6 ekor tikus) dengan kriteria inklusi, yaitu: berusia 2-3 bulan, berat badan 150-250 gram, struktur anatomi normal, dan gerakan

yang aktif. Jumlah sampel dihitung menggunakan rumus Federer.

D. Pengelompokan Hewan Coba

Tikus yang memenuhi kriteria inklusi diaklimatisasi terlebih dulu selama 7 hari, kemudian dibagi menjadi empat kelompok menggunakan metode *simple random sampling* yang terdiri dari kelompok kontrol dan tiga kelompok perlakuan. Pembagian ketiga kelompok perlakuan dilakukan tiga hari setelah induksi STZ. Masing-masing kelompok terdiri dari 6 ekor tikus. Kelompok kontrol diberikan pakan standar dan minum secara *ad libitum* selama perlakuan. Kelompok perlakuan diberikan pakan tinggi lemak dengan kandungan lemak sebesar 25,8% selama 14 hari, menggunakan pakan *Custom High Fat* (60% FDC) merek Dyets (Cat. No. 112252) yang dicampur dengan pakan standar. Pada hari ke-15, tikus kelompok perlakuan tersebut diinduksi STZ *intra peritoneal* yang dilarutkan dalam *buffer citrate* 0,05M, pH 4,4 dengan dosis 35 mg/KgBB. Pemberian pakan tinggi lemak dilanjutkan hingga hari ke-18 atau 3 hari setelah induksi STZ, selanjutnya dilakukan pemeriksaan kadar glukosa darah puasa (GDP) melalui ujung ekor menggunakan lanset dan diukur menggunakan glukometer merek *Easy Touch*.

E. Pemberian Glimepirid dan Beras Analog

Tikus yang memiliki GDP ≥ 240 mg/dL (Kurt *et al.*, 2023) dibagi menjadi tiga kelompok dengan metode *stratified random* sampling. Stratifikasi dilakukan berdasarkan kadar glukosa darah puasa (GDP). Ketiga kelompok tersebut yaitu: (1) kelompok tikus diabetes melitus yang diberi perlakuan pemberian pakan menggunakan pelet standar sebanyak 20 gram/hari/ekor secara *ad libitum* selama 3 minggu dan Na CMC 1% per oral sebagai kelompok negatif (KN); (2) kelompok tikus diabetes melitus dengan perlakuan pemberian pakan menggunakan pelet standar sebanyak 20 gram/hari/ekor *ad libitum* dan glimepirid dengan dosis 0,1 mg/KgBB/hari per oral selama 3 minggu sebagai kelompok perlakuan 1 (P1); dan (3) kelompok tikus diabetes melitus yang diberi pelet beras analog 60% dan pakan standar 40% sebanyak 20 gram/hari/ekor *ad libitum* dan glimepirid 0,1 mg/KgBB/hari per oral selama 3 minggu sebagai kelompok perlakuan 2 (P2).

F. Pemeriksaan Kadar MDA Pankreas

Pembedahan pada tikus dilakukan untuk mengambil organ pankreasnya. Tikus dianestesi terlebih dulu menggunakan ketamin dan *xylazine* yang diinjeksikan secara intramuskular hingga tersedasi, kemudian tikus dibedah dan

diambil organ pankreasnya lalu dicuci menggunakan larutan *phosphate buffered saline* (PBS). Pemeriksaan kadar MDA pankreas dilakukan segera setelah pembedahan menggunakan metode ELISA.

G. Analisis Data

Data dari hasil penelitian ini telah dilakukan analisis statistik menggunakan aplikasi SPSS versi 26. Uji normalitas menggunakan uji *Shapiro wilk* dan uji homogenitas menggunakan uji *Levene*. Hasil kedua uji tersebut menunjukkan $p > 0.05$ yang berarti data yang dihasilkan terdistribusi normal dan homogen. Analisis statistik dilanjutkan dengan uji *One-way ANOVA* kemudian uji *Post-hoc Bonferroni*.

III. HASIL DAN PEMBAHASAN

A. Hasil

Hasil pengukuran kadar MDA pankreas menggunakan metode ELISA didapatkan data pada Tabel I.

Tabel I. Rata-rata kadar MDA pankreas

Kelompok	N	Mean \pm SD
Kontrol	6	0,437 \pm 0,1
KN	6	0,649 \pm 0,3
P1	6	0,384 \pm 0,1
P2	6	0,300 \pm 0,1

Keterangan: KN: kelompok negatif; P1: kelompok perlakuan 1; P2: kelompok perlakuan 2.

Tabel I menunjukkan Rata-rata kadar MDA pankreas kelompok negatif lebih tinggi dibandingkan kelompok

kontrol maupun kelompok tikus yang diberikan perlakuan atau terapi. Rata-rata kadar MDA pankreas pada kelompok P2 yang diberikan pemberian terapi kombinasi glimepirid dan beras analog paling rendah dari semua kelompok.

Data yang telah didapatkan selanjutnya dilakukan uji normalitas dan homogenitas. Hasilnya dapat dilihat pada Tabel II.

Tabel II. Hasil Analisis Statistik Uji normalitas *Shapiro Wilk*

Kelompok	Statistic	df	Sig.
Kontrol	0,858	6	0,181
KN	0,802	6	0,062
P1	0,916	6	0,475
P2	0,871	6	0,230

Uji homogenitas *Levene*

Levene Statistic	df1	df2	sig.
2,850	3	20	0.063

Uji *One-way ANOVA*

Groups	df	F	Sig.
Between Groups	3	3,374	0,039

Hasil uji *Shapiro Wilk* dan *Levene* menunjukkan data terdistribusi normal dan homogen ditandai dengan $p > 0,05$. Selanjutnya dilakukan analisis menggunakan uji *One-way Anova*, hasil uji tersebut menunjukkan ada perbedaan bermakna antara kelompok ($p = 0,039$). Selanjutnya dilakukan uji *Post-hoc Bonferroni*. Uji ini dipilih untuk mengetahui perbedaan yang signifikan

antar kelompok. Hasil uji *Post-hoc Bonferroni* dapat dilihat dari Tabel III.

Tabel III. Hasil uji *Post-hoc Bonferroni*

	Kontro I	KN	P1	P2
Kontro I		0,477	1	1
KN	0,477		0,189	0,038*
P1	1	0,189		1
P2	1	0,038*	1	

Keterangan: *= Bermakna

Uji *Post-hoc Bonferroni* kadar MDA pankreas didapatkan pada kelompok P2 memiliki perbedaan yang signifikan ($p < 0,05$) dengan nilai 0,038 terhadap kelompok KN.

B. Pembahasan

Penelitian yang telah dilakukan menggunakan 24 ekor tikus untuk mengetahui efek terapi kombinasi beras analog dan glimepirid terhadap kadar MDA pankreas. Hasil analisis yang telah dilakukan, didapatkan kadar MDA kelompok negatif lebih tinggi dibandingkan kelompok kontrol, tetapi peningkatan kadar MDA tersebut tidak bermakna. Peningkatan kadar MDA pankreas ini dapat disebabkan induksi STZ yang menyebabkan hiperglikemia. *Streptozotocin* adalah senyawa alami yang mempunyai efek peningkatan kadar glukosa darah. STZ memiliki efek toksisitas terhadap sel β pankreas yang

mengakibatkan degradasi DNA. STZ memasuki sel β melalui transporter glukosa 2 (GLUT-2) di membran plasma. Sel β pankreas memiliki aktivitas yang lebih reaktif dibandingkan dengan sel lain dalam menyerap glukosa sehingga akan lebih sensitif terhadap STZ (Pratiwi *et al.*, 2021). STZ berefek diabetogenik karena secara selektif mengakibatkan kerusakan sel β pankreas sehingga produksi insulin berkurang. Efek kerusakan tersebut terjadi melalui mekanisme rangsangan terhadap produksi *reactive oxygen species* (ROS), melalui peningkatan alkilasi DNA dan *guanylyl cyclase* (GC). Alkilasi DNA akan mengakibatkan fragmentasi DNA. Fragmentasi DNA akan mengaktifkan poli sintase (sebagai upaya untuk memperbaiki DNA) serta penurunan sintesis NAD⁺ dan ATP. Penurunan sintesis ATP akan mengaktifkan *xantin oksidase* yang akan menghasilkan ROS terutama superoksida, hidrogen peroksida dan radikal hidroksil. (Nahdi *et al.*, 2017). Mekanisme kedua, peningkatan GC akan merangsang produksi *nitric oxide* (NO). Pengeluaran NO akan menurunkan sintesis DNA dan menginduksi pelepasan radikal bebas (Darenskaya *et al.*, 2020). Peningkatan stres oksidatif menstimulasi proses peroksidasi lipid yang salah satu produk akhirnya berupa MDA (Yaribeygi *et al.*, 2019).

Peningkatan kadar MDA dapat

disebabkan juga oleh hiperglikemia akibat diabetes mellitus. Kondisi hiperglikemia menyebabkan peningkatan pembentukan ROS. Peningkatan ROS terjadi melalui beberapa mekanisme, salah satunya ketika glukosa masuk ke dalam tubuh akan berikatan dengan protein. Ikatan tersebut dinamakan *advanced glycation end products* (AGEs). Ketika AGEs terbentuk akan berikatan dengan reseptornya (RAGE) yang terletak pada makrofag. Ikatan antara AGE-RAGE akan mengaktifkan dua jalur, salah satunya melalui jalur NADPH *oxidase* (NOX). Jalur ini mengubah oksigen (O_2) menjadi superoksida ($\cdot O_2^-$). Dua superoksida akan berikatan dan dikatalisis oleh *superoksida dismutase* (SOD) menghasilkan produk *hydrogen peroksida* (HOOH). *Hydrogen peroksida* akan dinetralkan melalui dua jalur, yang pertama HOOH akan dikatalisis menjadi produk $H_2O + O_2$ dan jalur kedua HOOH akan berikatan dengan Fe^{2+} menjadi $H_2O + \cdot OH^-$. Peningkatan ROS yang berlebih akan menyerang *polyunsaturated fatty acid* (PUFA). Reaksi antara ROS dan PUFA mengakibatkan reaksi rantai yang disebut peroksidasi lipid. Salah satu produk akhir dari peroksidasi lipid adalah MDA. Peningkatan ROS akibat kondisi hiperglikemia akan meningkatkan kadar MDA (Rajlic *et al.*, 2023)

Kelompok P1 memiliki rata-rata

kadar MDA lebih rendah dibandingkan kelompok negatif. Dilihat pada penelitian ini glimepirid mampu menurunkan kadar MDA pankreas namun penurunan dalam kelompok ini tidak bermakna. Kelompok P1 yang diberikan terapi glimepirid memiliki fungsi untuk memblokir kanal kalium yang sensitif terhadap ATP dengan cara terikat pada sulfonilurea reseptor (SUR), akibatnya penutupan saluran kalium terjadi tanpa bantuan ATP (*Sola et al.*, 2015). Hal ini akan menghemat penggunaan ATP, sehingga menekan produksi radikal bebas (*Nahdi et al.*, 2017). Pemberian terapi pada penelitian ini menggunakan dosis sebesar 0,1 mg/KgBB/hari yang setara dengan dosis 1 mg pada manusia. Penurunan MDA pada P1 yang tidak bermakna disebabkan pemberian monoterapi glimepirid menggunakan dosis rendah. Dosis glimepirid pada manusia dapat diberikan 2-4 mg per hari. Hal ini juga menunjukkan terapi glimepirid dosis rendah membutuhkan kombinasi dengan golongan obat lainnya atau dengan kombinasi mengubah gaya hidup (*Wronka et al.*, 2022; *Zhao et al.*, 2022), termasuk untuk mengendalikan kadar MDA. Pemberian glimepirid dengan jangka waktu yang lebih lama akan memberikan efek penurunan kadar glukosa yang lebih efektif dibandingkan dengan jangka waktu yang pendek, sehingga dapat menurunkan kadar

glukosa darah yang bermakna pada penurunan kadar MDA pankreas (*Sartika & Rahardiantini*, 2022). Waktu terapi glimepirid pada penelitian ini hanya tiga minggu sehingga kurang bermakna menurunkan kadar MDA.

Kelompok P2 memiliki rata-rata kadar MDA pankreas yang lebih rendah dibandingkan dengan kelompok KN. Penurunan kadar MDA yang bermakna dapat diakibatkan dari pemberian terapi glimepirid yang dikombinasikan dengan beras analog. Beras analog yang berasal dari bahan baku MOCAF memiliki kandungan *resistant starch* dan serat yang tinggi sehingga akan menghasilkan *short chain fatty acid* (SCFA). *Short chain fatty acid* tersebut akan menstimulasi sel L usus untuk meningkatkan sekresi dari *glucagon-like peptide 1* (GLP-1). Hormon GLP-1 berfungsi untuk menurunkan sekresi glukagon dan meningkatkan sekresi insulin (*Peptide & Drucker*, 2018). Meningkatnya sekresi insulin akan menghambat penurunan insulin dalam tubuh sehingga akan menghambat peningkatan MDA dalam tubuh. Beras analog memiliki kandungan serat yang tinggi sehingga absorpsinya lebih lambat, akibatnya indeks glikemiknya tergolong rendah dan memberikan efek peningkatan kadar glukosa setelah makan lebih terkendali (*Hairrudin et al.*, 2019). Kondisi tersebut mengakibatkan hambatan terhadap

terjadinya hiperglikemia, sehingga peningkatan produksi ROS dan MDA dapat ditekan. Beras analog yang menggunakan bahan baku jagung memiliki senyawa fenolik dan beta karoten yang tinggi. Senyawa-senyawa tersebut memiliki aktivitas sebagai antioksidan (Noviasari *et al.*, 2015). Aktifitas antioksidan dalam beras analog (antioksidan eksogen) akan mendukung antioksidan dalam tubuh (antioksidan endogen) untuk mencegah stres oksidatif dan menghambat peningkatan kadar MDA. Penelitian ini membuktikan glimepirid yang dikombinasikan dengan beras analog mampu menurunkan kadar MDA pankreas pada tikus DMT 2 dengan signifikan.

IV. KESIMPULAN

Pemberian terapi kombinasi beras analog dan glimepirid berefek menurunkan kadar MDA pankreas pada tikus DMT 2.

KONFLIK KEPENTINGAN

Seluruh penulis menyatakan bahwa tidak ada konflik kepentingan dalam penulisan ini.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terimakasih kepada Kementerian Pendidikan, Kebudayaan, Riset, dan Teknologi yang telah menyalurkan dana hibah penelitian melalui Direktorat Riset, Teknologi, dan

Pengabdian kepada Masyarakat. Penelitian ini merupakan bagian dari Penelitian Fundamental Regular dengan No. Kontrak 5443 /UN25.3.1/LT/2023 Tanggal 20 Juni 2023. Terima kasih juga disampaikan kepada tim kelompok riset Beras Analog dan semua pihak yang telah membantu selama proses penelitian.

DAFTAR PUSTAKA

- Apriliany, F., Cholisah, E., & Erlianti, K. (2022). Efek Pemberian Metformin dan Metformin + Glimepiride Terhadap Kadar HbA1c pada Pasien Diabetes Mellitus Tipe 2. *Jurnal Manajemen dan Pelayanan Farmasi*, 12(2), 97–106. <https://doi.org/10.22146/jmpf.72192>
- Budiarso, F. S., Suryanto, E., & Yudishtira, A. (2017). Ekstraksi dan Aktivitas Antioksidan dari Biji Jagung Manado Kuning (*Zea Mays L.*). *Pharmacon*, 6(3), 302–309. <https://doi.org/10.35799/pha.6.2017.16944>
- Darenskaya, M.A., Kolesnikova, L.I., Kolesnikov, S.I. (2021) Oxidative Stress: Pathogenetic Role in Diabetes Mellitus and Its Complications and Therapeutic Approaches to Correction. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, 171(2), 179-189. <https://doi.org/10.1007/s10517-021-05191-7>.
- Hairrudin, Soetjipto, & Handajani, R. (2019). Hypoglycemic Effect of High-Resistant Starch Analog Rice Through Glp-1 and Insulin or High-Resistant Starch Analog Rice Attenuates Blood Glucose Level Through Enhancement of Glp-1 and Insulin. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, 12(8), 172–175. <https://doi.org/10.22159/ajpcr.2019.v12i18.33944>

- IDF, I. D. F. (2021). IDF Diabetes Atlas, 10th Edition. In *Journal of Experimental Biology*. <https://doi.org/10.1242/jeb.64.3.665>
- Kurt, S., Seker, U., Yazlik M.O., Er, E., Hürkul M.M, Soker, S. (2023). Identification of major phenolic compounds of Aloe vera and its protective effect on ovaries under oxidative stress in diabetic rats. *Journal of Research in Pharmacy*, 27(2), 652-664. <http://dx.doi.org/10.29228/jrp.348>
- Lv, W., Wang, X., Xu, Q., & Lu, W. (2019). Mechanisms and Characteristics of Sulfonylureas and Glinides. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 20(1), 37–56. <https://doi.org/10.2174/1568026620666191224141617>
- Nahdi, A. M. T. A., John, A., & Raza, H. (2017). Elucidation of Molecular Mechanisms of Streptozotocin-Induced Oxidative Stress, Apoptosis, and Mitochondrial Dysfunction in Rin-5F Pancreatic β -Cells. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2017. <https://doi.org/10.1155/2017/7054272>
- Noviasari, S., Kusnandar, F., Setiyono, A., & Budijanto, S. (2015). Beras analog Sebagai Pangan Fungsional dengan Indeks Glikemik Rendah. *Jurnal Gizi Pangan*, 10(3), 225–232.
- Nugraheni, M., Purwanti, S., & Ekawatiningsih, P. (2021). Impact of analog rice derived from different composite flours from tubers, germinated legumes, and cereals on improving serum markers in alloxan-induced diabetic rats. *Preventive Nutrition and Food Science*, 26(3), 296–306. <https://doi.org/10.3746/PNF.2021.26.3.296>
- Peptide, A. G., & Drucker, D. J. (2018). Review Mechanisms of Action and Therapeutic. *Cell Metabolism*, 27(4), 740–756. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2018.03.001>
- PERKENI. (2021). *Pedoman Pengelolaan dan Pencegahan Diabetes Melitus Tipe 2 Dewasa di Indonesia-2021 PERKENI i Penerbit PB. PERKENI.*
- Pratiwi, R.Y., Elya, B., Setiawan, H., Solawati, A. (2021). Alterations in Body Weight, Blood Glucose Levels, and Lipid Profiles in High-Fat Diet-Low Dose Streptozotocin-Induced Diabetic Rats. *Pharmacognosy Journal*, 13(6s), 1562-1567. <https://doi.org/10.5530/pj.2021.13.199>
- Rajlic, S., Treede, H., Münzel, T., Daiber, A., & Duerr, G. D. (2023). Early Detection Is the Best Prevention—Characterization of Oxidative Stress in Diabetes Mellitus and Its Consequences on the Cardiovascular System. *Cells*, 12(4). <https://doi.org/10.3390/cells12040583>
- Rani, K., Gavel, P., & Bharti, S. (2019). MDA, Oxidative Stress Marker-Role in Diabetic Nephropathy With Special Reference to Type II Diabetes Mellitus Medical Science Keywords MDA, Oxidative Stress Marker-Role in Diabetic Nephropathy With Special Reference to Type II Diabetes Mellitus. *Indian Journal of Applied Research*, 6(5), 128–130.
- Retaningsih, V., & Kora, F. T. (2022). Peningkatan kualitas hidup pasien dm dengan menjaga kadar gula darah. *Jurnal Informasi Kesehatan & Administrasi Rumah Sakit (IKARS)*, 1(2), 50–52. <https://doi.org/10.55426/ikars.v1i2.214>
- Sartika, L., & Rahardiantini, I. (2022). Pengaruh Glimepirid terhadap Penurunan Glukosa Darah pada Mencit Diabetes-Disfungsi Ginjal. *Jurnal Ilmiah Medicamento*, 8(2), 104–109. <https://doi.org/10.36733/medicament>

- o.v8i2.3517
- Shawki, H. A., Elzehery, R., Shahin, M., Abo-hashem, E. M., & Youssef, M. M. (2021). Evaluation of some oxidative markers in diabetes and diabetic retinopathy. *Diabetology International*, 12(1), 108–117. <https://doi.org/10.1007/s13340-020-00450-w>
- Sola, D., Rossi, L., Schianca, G. P. C., Maffioli, P., Bigliocca, M., Mella, R., Corliano, F., Paolo Fra, G., Bartoli, E., & Derosa, G. (2015). Sulfonylureas and their use in clinical practice. *Archives of Medical Science*, 11(4), 840–848. <https://doi.org/10.5114/aoms.2015.53304>
- Wronka, M., Krzemińska, J., Młynarska, E., Rysz, J., & Franczyk, B. (2022). The Influence of Lifestyle and Treatment on Oxidative Stress and Inflammation in Diabetes. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(24). <https://doi.org/10.3390/ijms232415743>
- Yaribeygi, H., Noroozadeh, A., Mohammadi, M. T., Johnston, T. P., & Sahebkar, A. (2019). Crocin improves oxidative stress by potentiating intrinsic anti-oxidant defense systems in pancreatic cells during uncontrolled hyperglycemia. *Journal of Pharmacopuncture*, 22(2), 83–89. <https://doi.org/10.3831/KPI.2019.22.010>
- Zhao, X., Huang, P., & Yuan, J. (2022). Influence of glimepiride plus sitagliptin on treatment outcome, blood glucose, and oxidative stress in diabetic patients. *American Journal of Translational Research*, 14(10), 7459–7466. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36398218> <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC9641479>