

UJI HISTOPATOLOGI PADA BAHAN BIOLOGIK TERSIMPAN GINJAL TIKUS WISTAR HIPERGLIKEMIK

Sifa Sopia^{1*}, Eka Noneng Nawangsih², Ali Taufan³

Program Studi Sarjana Kedokteran, Fakultas Kedokteran Universitas Jenderal Achmad Yani Cimahi¹, Departemen Mikrobiologi, Fakultas Kedokteran Universitas Jenderal Achmad Yani Cimahi², Departemen Bioetik Humaniora Dan Legal, Fakultas Kedokteran Universitas Jenderal Achmad Yani Cimahi³

*Corresponding Author : eka.noneng@lecture.unjani.ac.id

ABSTRAK

Diabetes melitus (DM) merupakan gangguan metabolik kronis yang ditandai oleh hiperglikemia, berisiko menyebabkan komplikasi seperti kerusakan ginjal. Salah satu alternatif terapi yang potensial untuk mengurangi dampak komplikasi ini adalah penggunaan suplemen probiotik. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efek suplementasi soyghurt beku-kering dan metformin terhadap gambaran histopatologi ginjal tikus Wistar hiperglikemik. Penelitian dilakukan dengan desain eksperimental posttest only group design, menggunakan bahan biologik tersimpan (BBT) ginjal tikus Wistar yang telah diinduksi aloksan dan disimpan dalam formalin selama satu tahun. Subjek penelitian terdiri atas 25 ekor tikus yang dibagi menjadi lima kelompok: kontrol negatif (tanpa perlakuan), kontrol positif (induksi aloksan), perlakuan metformin, perlakuan soyghurt beku-kering, serta kombinasi metformin dan soyghurt beku-kering. Preparat histopatologi ginjal dianalisis menggunakan pewarnaan Hematoksilin-Eosin dan diamati di bawah mikroskop. Hasil pengamatan difokuskan pada derajat hipertrofi glomerulus dan kelainan pembuluh darah ginjal. Penelitian ini menunjukkan bahwa kombinasi suplementasi probiotik dan metformin lebih efektif dalam mencegah kerusakan struktural ginjal, ditandai dengan penurunan hipertrofi glomerulus, dibandingkan penggunaan tunggal obat metformin. Hasil ini berpotensi memberikan kontribusi terhadap pengembangan suplemen pendukung untuk diabetes melitus yaitu soyghurt beku-kering sebagai suplemen yang mampu menurunkan glukosa darah.

Kata kunci : hipertrofi glomerulus, metformin, soyghurt beku-kering

ABSTRACT

Diabetes mellitus (DM) is a chronic metabolic disorder characterized by hyperglycemia, at risk of causing complications such as kidney damage. This study aims to determine the effect of freeze-dried soyghurt supplementation and metformin on the histopathological picture of the kidneys of hyperglycemic Wistar rats. The study was conducted with an experimental posttest only group design, using stored biologic material (BBT) of Wistar rat kidneys that had been induced by alloxan and stored in formalin for one year. The study subjects consisted of 25 rats divided into five groups: negative control (no treatment), positive control (alloxan induction), metformin treatment, freeze-dried soyghurt treatment, and combination of metformin and freeze-dried soyghurt. Renal histopathology preparations were analyzed using Hematoxylin-Eosin staining and observed under a microscope. Observations focused on the degree of glomerular hypertrophy and renal vascular abnormalities. This study showed that the combination of probiotic supplementation and metformin was more effective in preventing renal structural damage, characterized by a decrease in glomerular hypertrophy, compared to the single use of metformin medication. These results potentially contribute to the development of supportive supplements for diabetes mellitus, namely freeze-dried soyghurt as a supplement capable of decreasing blood glucose.

Keywords : freeze dried soyghurt, glomerular hypertrophy, metformin

PENDAHULUAN

Diabetes Mellitus merupakan penyakit gangguan metabolik kronis yang ditandai dengan tingginya kadar glukosa di dalam darah melebihi batas normal, disebabkan oleh

ketidakmampuan organ pankreas untuk memproduksi insulin atau kurangnya sensitivitas insulin pada sel target. Data terbaru dari *International Diabetes Federation* (IDF) dalam Atlas edisi ke 10 tahun 2021 mengkonfirmasi 537 juta orang di dunia menyandang penyakit diabetes melitus, dan jumlah ini diproyeksikan mencapai 643 juta pada tahun 2030, dan 783 juta pada tahun 2045. Indonesia berada di posisi ke-5 dengan jumlah pengidap diabetes sebanyak 19,47 juta, prevalensi diabetes sebesar 10,6%. (Punthakee et al., 2018) Diabetes melitus tidak hanya mempengaruhi metabolisme glukosa darah, tetapi berkaitan dengan komplikasi kesehatan lainnya seperti penyakit jantung, stroke, dan gangguan ginjal. Kadar glukosa darah yang meningkat dapat menyebabkan gangguan metabolisme dan menghasilkan radikal bebas. Radikal bebas dapat merusak sel-sel yang ada di tubuh seperti hepar dan ginjal. Ginjal merupakan organ yang dipenuhi pembuluh darah. Bila sel endotel pada pembuluh darah rusak oleh radikal bebas maka kemungkinan fungsi kerja ginjal akan menurun. (Aluwong et al., 2016; Punthakee et al., 2018)

Penggunaan bahan pangan fungsional suplemen probiotik merupakan alternatif terapi komplementer yang dapat dilakukan untuk mengatasi Hiperglikemi. Probiotik merupakan bakteri yang sangat berguna dalam menjaga kesehatan apabila dikonsumsi dalam jumlah yang adekuat, dengan kondisi hidup, dan berasal dari spesies bermanfaat bagi kesehatan. Probiotik mengandung senyawa bakteri asam laktat (BAL) yang mampu menurunkan kadar Diabetes total penderita Hiperglikemia. Menurut (Beltran-Barrientos et al., 2016) BAL sebagai sumber probiotik mengandung asam amino pendek yang mampu menurunkan tekanan darah, meningkatkan kekebalan tubuh, dan menghambat kerja enzim pembentuk Diabetes Melitus sehingga menurunkan diabetes pada tubuh. (Annisa et al., 2021)

Suplemen probiotik soyghurt beku kering yang didalamnya terdapat bakteri *Lactobacillus acidophilus* ATCC 4356 dan *Bifidobacterium bifidum* ATCC 29521. Soyghurt merupakan produk olahan fermentasi yang diperoleh dengan bahan beku susu kedelai yang berpotensi sebagai prebiotik alami yang tidak dimiliki oleh produk susu hewani. Susu kedelai mengandung soybean oligosaccharides (SOS) berfungsi sebagai prebiotik. Dalam proses pembuatan suplemen probiotik diberikan prebiotik untuk menstimulasi aktivitas pertumbuhan. Prebiotik merupakan bahan makanan yang tidak bisa dicerna tetapi memiliki banyak manfaat bagi tubuh host dalam meningkatkan aktifitas mikrobiota usus. Jenis prebiotik yang diberikan berupa inulin dan sukrosa. Inulin dapat membantu pertumbuhan bakteri, sementara sukrosa digunakan sebagai krioprotektan untuk memudahkan proses beku kering. (Denkova & Krastanov, 2012; Pingkan et al., 2023)

Penelitian ini merupakan lanjutan dari penelitian sebelumnya mengenai pemberian suplementasi soyghurt beku-kering pada tikus hiperglikemi. Subjek yang diberikan perlakuan berjumlah 5 kelompok, yang terdiri dari kelompok kontrol berupa tikus yang diberi pakan standar, kelompok kontrol positif berupa tikus yang diinduksi aloksan dengan pakan standar, kelompok perlakuan 1 berupa tikus yang diinduksi aloksan dan diberikan metformin, kelompok perlakuan 2 berupa tikus yang diinduksi aloksan dan diberikan soyghurt beku kering, kelompok 2 perlakuan 3 berupa tikus yang diinduksi aloksan dan diberikan Metformin dan soyghurt beku kering dengan jumlah total 25 ekor tikus percobaan. Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui efektivitas pemberian suplemen probiotik terhadap gambaran histopatologi pada ginjal tikus putih galur wistar hiperglikemia. Apakah pemberian suplementasi probiotik dan metformin dapat menurunkan risiko hipertrofi glomerulus pada ginjal tikus galur wistar serta dapat mencegah terjadinya arteriosclerosis pada pembuluh darah. Penelitian dilakukan menggunakan bahan biologik tersimpan tikus putih galur wistar yang telah disimpan didalam larutan formalin selama satu tahun yang telah diberi perlakuan pemberian suplementasi probiotik, dengan menggunakan metode eksperimental dengan rancangan penelitian *Posttest Only Group Design*.

METODE

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental dengan menggunakan *Posttest Only Group Design*, yaitu penelitian yang menggunakan pengamatan terhadap kelompok kontrol dan kelompok perlakuan setelah diberikan perlakuan. Subjek penelitian adalah bahan biologik tersimpan ginjal dari 25 tikus jantan putih galur wistar yang sudah diberikan perlakuan dan di simpan selama 1 tahun dengan rendaman formalin di Laboratorium Mikrobiologi Fakultas Kedokteran Universitas Jenderal Achmad Yani. Jumlah sampel yang digunakan pada penelitian eksperimen ini yaitu berjumlah 15 sampel. (K1) ginjal tikus normal, (K2) ginjal tikus hiperglikemia tanpa pengobatan, (K3) ginjal tikus yang telah diberikan metformin, (K4) ginjal yang telah diberikan suplementasi soyghurt beku-kering, (K5) ginjal yang telah diberikan kombinasi metformin dan suplementasi soyghurt beku-kering. Variabel Dependen pada penelitian ini merupakan gambaran histopatologi ginjal tikus galur wistar. Variabel Independen pada penelitian ini merupakan Bahan Biologik Tersimpan yang telah tersimpan dan terendam dengan larutan formalin selama 1 tahun yang menunjukkan kelainan pada ginjal.

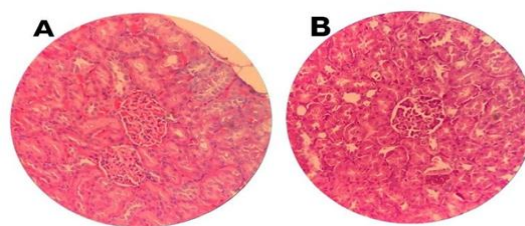
Pembuatan preparat dilakukan di Laboratorium Patologi Anatomi menggunakan pewarnaan Harris Hematoksilin-Eosin. Preparat yang dibuat terdiri dari preparat satu (ginjal tikus normal), dua (ginjal tikus hiperglikemia), tiga (ginjal tikus hiperglikemia yang telah diberikan metformin), empat (ginjal tikus hiperglikemia yang telah diberikan soyghurt), lima (ginjal tikus hiperglikemia yang telah diberikan soyghurt dan metformin). Kemudian dilakukan pengamatan preparat yang telah tersedia di bawah mikroskop dengan menggunakan perbesaran 200x dan 400x, perbesaran 200x dilakukan untuk melihat adanya gambaran degenerasi melemak dan nekrosis pada glomerulus dan tubulus. Pengamatan dilakukan pada seluruh lapang pandang dari preparat yang diamati, kemudian hasil akan dilakukan analisis.

Alat yang digunakan meliputi pinset anatomis, cassette jaringan, cetakan blok blok paraffin, mikrotom, objek gelas, kulkas. Bahan yang digunakan terdiri dari bahan biologik tersimpan hepar tikus putih galur wistar yang telah diberikan perlakuan dan disimpan di dalam larutan formalin selama satu tahun, alkohol 70%, 80%, 90%, alkohol absolut I, dan alkohol absolut II, senyawa xylene, senyawa paraffin, air hangat dengan suhu 60oC, pewarna eosin. Penelitian ini sudah mendapatkan etik dari Komite Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Jenderal Achmad Yani dengan nomor etik H1.2412.002.

HASIL

Pengamatan Histopatologi Ginjal Kelompok Kontrol Negatif

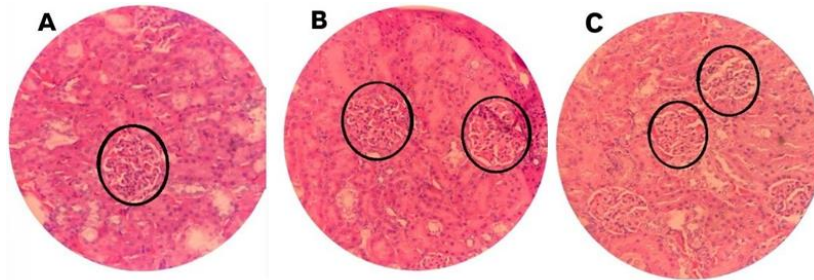
Gambaran histopatologi kelompok kontrol negatif yang tidak diberikan perlakuan seperti terlihat pada gambar 1. Secara umum didapatkan sel-sel glomerulus normal, yaitu glomerulus komponen dalam kondisi normal, endotel kapiler utuh tidak rusak, podosit teratur, sel mesangial jumlah dan ukuran normal, matriks mesangial tidak berlebihan, membran basal tipis, homogen, tidak menebal, ruang bowman, bersih, tanpa sel atau eksudat. Pada kelompok kontrol negatif K1-1, K1-2, dan K1-3 diperoleh hasil yaitu (normal).



Gambar 1. Gambaran Histopatologi Ginjal Kelompok Kontrol Negatif
A: K1-1 B: K1-2

Pengamatan Histopatologi Ginjal Kelompok Kontrol Positif

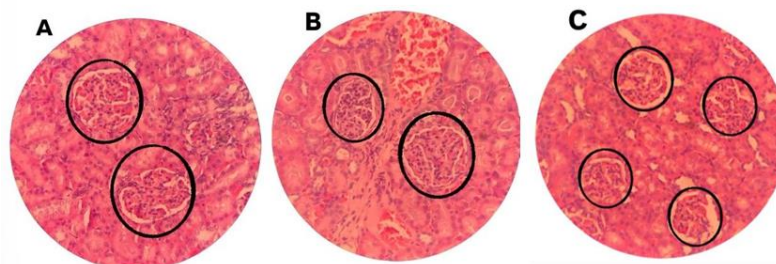
Pada kelompok kontrol positif yang diinduksi aloksan tanpa pemberian suplementasi soyghurt beku-kering didapatkan gambaran hipertrofi yang cukup luas. Dapat dilihat pada gambar 2 kelompok kontrol positif K2+1, K2+2, dan K2+3 diperoleh adanya kelainan dari kelompok kontrol negatif yaitu terdapat pembesaran hipertrofi akibat dari penambahan ukuran glomerulus dari ukuran normal yang disebabkan oleh proliferasi sel mesangial, endotel, atau penumpukan material inflamasi, terdapat padatan dan gelap struktur glomerulus menunjukkan adanya proliferasi sel atau penumpukan material inflamasi, adanya proses infiltrasi atau inflamasi yang menyebabkan peningkatan massa glomerulus terjadi hipertrofi glomerulus.



Gambar 2. Gambaran Histopatologi Ginjal Kelompok Kontrol Positif
A: K2 +1, B: K2 +2, C: K2 +3

Pengamatan Histopatologi Ginjal Kelompok Obat Metformin

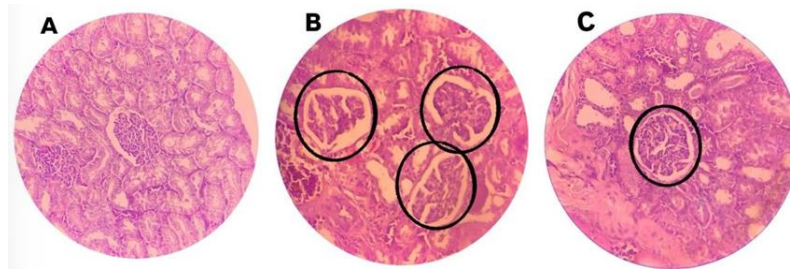
Gambaran histopatologi kelompok yang diberi obat metformin dapat dilihat pada gambar 3. Pada gambaran glomerulus K3+1, K3+2, K3+3, ditemukan hipertrofi ringan hingga sedang yaitu, adanya peningkatan ukuran sel, inti sel yang tidak teratur, tampak peningkatan cellularity, beberapa kapsula bowman ada yang masih terlihat jelas dan ada yang cukup sempit, namun beberapa glomerulus tampak mendesak batas kapsulnya dan penuh dengan sel. Gambaran glomerulus yang normal ditemukan pada kelompok ini masih cukup sedikit jika dibandingkan dengan kelompok kontrol negatif dan masih banyak ditemukan kerusakan glomerulus akibat diabetes.



Gambar 3. Gambaran Histopatologi Ginjal Kelompok Obat Metformin
A: K3 +1, B: K3 +2, C: K3 +3

Pengamatan Histopatologi Ginjal Kelompok Suplementasi Probiotik

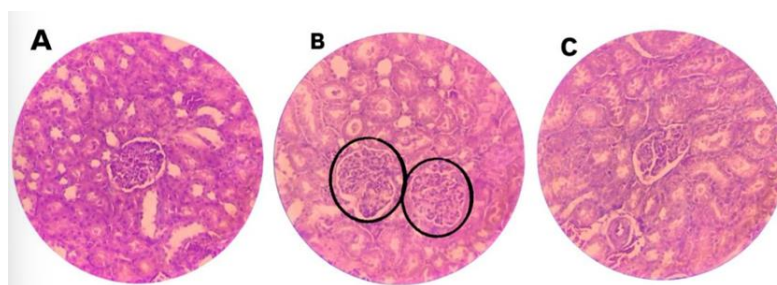
Gambaran histopatologi kelompok yang diberi suplementasi probiotik dapat dilihat pada gambar 4. Pada gambaran glomerulus K4+1, K4+2, K4+3 tersebut ditemukan sel yang normal pada gambaran A (K4+1), dan didapat juga sel padat dan didapatkan hipertrofi yang ringan hingga sedang, tidak adanya kerusakan - kerusakan glomerulus yang berat seperti sklerosis atau nekrosis. Sel glomerulus normal ditemukan pada kelompok ini cukup banyak karena dari beberapa gambaran glomerulus terdapat yang struktur glomerulus normal, seperti kelompok kontrol negatif tetapi masih banyak ditemukan adanya ukuran glomerulus yang membesar dari ukuran normal dan mesangium yang padat, gelap dan tampak luas dan menempati hampir seluruh bowman's space.



Gambar 4. Gambaran Histopatologi Ginjal Kelompok Suplementasi Probiotik
A: K4 +1 B:K4 +2 C:K4 +3

Pengamatan Histopatologi Ginjal Kelompok Kombinasi Suplementasi Probiotik Dan Metformin

Gambaran histopatologi kelompok yang diberi suplementasi probiotik dan metformin dapat dilihat pada gambar 5. Pada gambaran tersebut ditemukan sel yang normal dan didapat juga peningkatan jumlah sel dengan hipertrofi glomerulus dan kerusakan glomerulosklerosis. Tetapi glomerulus normal yang ditemukan pada kelompok ini cukup banyak jika dibandingkan dengan kelompok perlakuan yang hanya diberikan metformin atau diberikan probiotik saja. Tingkat kerusakan dan hipertrofi glomerulus pada kelompok kombinasi mengalami penurunan yang signifikan dibandingkan kelompok yang hanya diberi salah satu dari suplementasi probiotik dan metformin.



Gambar 5. Gambaran Histopatologi Ginjal Kelompok Kombinasi Suplementasi Probiotik Dan Metformin
A: K5 +1 B:K5 +2 C:K5 +3

PEMBAHASAN

Pada kontrol negatif (K1) tanpa perlakuan dan tanpa induksi aloksan. Kelompok ini merepresentasikan kondisi ginjal normal tikus Wistar. Hasil histopatologi menunjukkan struktur glomerulus dan tubulus yang masih teratur dan tidak terdapat tanda-tanda patologis seperti hipertrofi atau arteriosklerosis. Ini menjadi acuan dasar untuk membandingkan tingkat kerusakan ginjal pada kelompok lain yang mengalami hiperglikemia atau mendapat perlakuan. Pada kontrol positif (K2) induksi aloksan tanpa terapi. Tikus dalam kelompok ini diinduksi aloksan untuk menciptakan kondisi hiperglikemia, tanpa diberikan terapi. Hasil pengamatan histopatologi menunjukkan adanya kerusakan signifikan, seperti hipertrofi glomerulus dan perubahan vaskular (arteriosklerosis). Ini menunjukkan bahwa hiperglikemia tanpa penanganan mempercepat kerusakan struktural ginjal, mendekati gambaran nefropati diabetik.

Kelompok 3 (K3) perlakuan metformin. Kelompok ini menerima metformin pasca induksi aloksan. Metformin dikenal memiliki efek protektif terhadap ginjal karena meningkatkan sensitivitas insulin dan mengurangi stres oksidatif. Hasil histopatologi menunjukkan perbaikan morfologi ginjal dibanding K2, dengan penurunan derajat hipertrofi dan kerusakan vaskular, meski belum sepenuhnya normal. Hal ini berkaitan dengan beberapa aktivitas yang dimiliki metformin, dengan menghambat glukoneogenesis di hati dan meningkatkan sensitivitas insulin

juga mengaktivasi jalur AMPK (AMP-Activated protein kinase) dapat menurunkan kadar gula darah, sehingga dapat memperbaiki kerusakan yang terjadi di glomerulus atau ginjal akibat dari diabetes melitus. Studi lain telah menemukan bahwa pasien Hiperglikemik yang mengonsumsi metformin mengalami penurunan signifikan kadar glukosa darah dan resiko komplikasi.(Jannah et al., 2022)

Kelompok 4 (K4) perlakuan probiotik. Probiotik dalam bentuk soyghurt beku-kering diberikan sebagai terapi tunggal. Probiotik berpotensi memperbaiki flora usus dan menurunkan peradangan sistemik yang terkait dengan komplikasi DM. Hasil histopatologi memperlihatkan adanya perbaikan dibanding kontrol positif, namun efeknya masih lebih ringan dibanding metformin. Terdapat penurunan moderat pada hipertrofi glomerulus dan perbaikan aliran darah ginjal. Tingkat gambaran glomerulus pada kelompok probiotik jauh lebih baik daripada kelompok metformin. Tingkat kerusakan yang terjadi jauh lebih baik jika dibandingkan dengan kelompok kontrol positif dan kelompok suplementasi metformin. Hal ini dapat terjadi karena adanya peran penting dari probiotik dalam menjaga keseimbangan flora usus pada saluran pencernaan tikus yang berperan penting dalam perkembangan ginjal tikus hiperglikemik.(Aluwong et al., 2016; Haligur et al., 2012)

Kelompok 5 (K5) kelompok ini mendapat terapi kombinasi metformin dan soyghurt. Hasil histopatologi menunjukkan perbaikan paling signifikan di antara semua kelompok perlakuan. Glomerulus tampak lebih mendekati normal, dengan sedikit atau tanpa tanda hipertrofi dan vaskularisasi yang lebih baik. Ini menunjukkan efek sinergis antara metformin dan probiotik dalam melindungi ginjal dari kerusakan akibat hiperglikemia. Yang dapat diamati pada K5+1, K5+2, dan K5+3 dengan gambaran tingkat kerusakan glomerulus akibat hipertrofi, tingkat kerusakan pada kelompok kombinasi dapat dikatakan yang paling baik karena pada pengamatan ditemukan paling sedikit adanya kerusakan akibat hipertrofi glomerulus. Sedangkan pada K5+1 ditemukan glomerulus yang glomerulus yang cukup jelas, struktur yang masih utuh, kapiler terbuka tanpa tanda sklerosis atau kolaps, tidak tampak penebalan membran basal atau proliferasi mesangial, ruang bowman tampak normal, tubuluh tampak susunan yang teratur. Sedangkan pada K5+2 terlihat adanya ukuran glomerulus tampak besar, struktur mesangial terlihat sedikit menebal dan padat, ruang bowman tampak menyempit. K5+3 terlihat ukuran relatif normal, tidak ada penebalan, struktur kapiler glomerulus jelas.

Pemberian probiotik pada tikus yang diinduksi aloksan menunjukkan gambaran histologis glomerulus dengan kerusakan minimal, menunjukkan efek protektif probiotik terhadap ginjal. Probiotik seperti *Lactobacillus* berperan menjaga keseimbangan flora usus dan mengurangi stres oksidatif akibat hiperglikemia, yang biasanya ditandai dengan peningkatan ROS, MDA, serta penurunan enzim antioksidan seperti SOD dan katalase. Selain itu, hiperglikemia juga menyebabkan inflamasi ginjal yang ditandai dengan proteinuria dan glomerulosklerosis. *Lactobacillus* dapat meningkatkan sistem antioksidan tubuh melalui aktivasi jalur Nrf2, yang memperkuat mekanisme pertahanan sel terhadap stres oksidatif. Probiotik juga menghasilkan senyawa seperti 5-MIAA yang berkontribusi dalam peningkatan cadangan antioksidan intraseluler, sehingga membantu mencegah dan memperbaiki kerusakan ginjal. Namun hasil terbaik dalam penelitian diperoleh pada kelompok yang mendapat kombinasi metformin dan probiotik, dengan kerusakan glomerulus, inflamasi, dan hipertrofi paling minimal. Metformin bekerja dengan mengaktifkan AMPK, menurunkan produksi radikal bebas (ROS), serta menghambat jalur inflamasi (NF- κ B) dan profibrotik (TGF- β), sehingga melindungi sel-sel ginjal, mencegah proteinuria, dan menjaga fungsi filtrasi glomerulus. Probiotik membantu meningkatkan jumlah *Bifidobacterium*, yang terganggu pada kondisi hiperglikemia. Kombinasi metformin dan probiotik memberikan efek sinergis dalam memperbaiki kerusakan ginjal melalui penurunan stres oksidatif, peradangan, dan gangguan metabolisme.(Haligur et al., 2012)

KESIMPULAN

Penelitian ini menunjukkan bahwa hiperglikemia akibat induksi aloksan secara signifikan menyebabkan kerusakan struktural ginjal berupa hipertrofi glomerulus, inflamasi, dan perubahan vaskular. Terapi dengan metformin maupun probiotik tunggal mampu memberikan efek protektif terhadap jaringan ginjal, namun efektivitas tertinggi diperoleh pada kelompok yang mendapat kombinasi metformin dan probiotik. Kombinasi ini bekerja secara sinergis melalui mekanisme aktivasi jalur AMPK oleh metformin dan aktivasi jalur antioksidan Nrf2 oleh *Lactobacillus*, yang secara bersama-sama menurunkan stres oksidatif, inflamasi, dan memperbaiki ketidakseimbangan mikrobiota usus. Hasil histopatologi pada kelompok kombinasi menunjukkan gambaran glomerulus paling mendekati normal, dengan kerusakan minimal, struktur kapiler utuh, serta ruang Bowman dan tubulus yang teratur. Dengan demikian, kombinasi metformin dan probiotik dapat menjadi pendekatan terapeutik yang potensial dalam mencegah dan memperbaiki kerusakan ginjal akibat diabetes melitus, serta memberikan landasan ilmiah untuk pengembangan terapi komplementer berbasis mikrobiota dalam pengelolaan komplikasi nefropati diabetik.

UCAPAN TERIMA KASIH

Peneliti menyampaikan terimakasih kepada LPPM Unjani atas dukungan dana untuk pelaksanaan penelitian ini. Ucapan terimakasih juga disampaikan kepada Fakultas Kedokteran, khususnya staf Departemen Mikrobiologi dan Patologi Anatomi FK Unjani, atas penyediaan fasilitas, sarana, serta bantuan teknis selama proses penelitian.

DAFTAR PUSTAKA

- Aluwong, T., Ayo, J. O., Kpukple, A., & Oladipo, O. O. (2016). *Amelioration of hyperglycaemia, oxidative stress and dyslipidaemia in alloxan-induced diabetic wistar rats treated with probiotic and vitamin C*. *Nutrients*, 8(5). <https://doi.org/10.3390/nu8050151>
- Annisa, T., Sitasiwi, A. J., Isdadiyanto, S., & Jannah, S. N. (2021). Studi Histopatologi Ren Tikus Putih (*Rattus Norvegicus* L.) Diabetes Setelah Pemberian Cuka dari Kulit Nanas (*Ananas Comosus* (L.) Mer.). *Jurnal Sain Veteriner*, 39(3), 256. <https://doi.org/10.22146/jsv.56891>
- Denkova, Z., & Krastanov, A. (2012). *Development of New Products: Probiotics and Probiotic Foods*. In *Probiotics*. InTech. <https://doi.org/10.5772/47827>
- Haligur, M., Topsakal, S., & Ozmen, O. (2012). *Early degenerative effects of diabetes mellitus on pancreas, liver, and kidney in rats: An immunohistochemical study*. *Experimental Diabetes Research*, 2012. <https://doi.org/10.1155/2012/120645>
- Jannah, D. R., Budijastuti, W., Biologi, J., Matematika, F., Ilmu, D., Alam, P., & Surabaya, U. N. (2022). Gambaran Histopatologi Toksisitas Ginjal Tikus Jantan (*Rattus norvegicus*) yang Diberi Sirup Umbi Yakon (*Smallanthus sonchifolius*) *Histopathological Overview Kidneys Toxicity of A Male Rat (Rattus norvegicus) Being Given Yakon Tuber (Smallanthus sonchifolius)*. 11(2), 238–246. <https://journal.unesa.ac.id/index.php/lenterabio/index238>
- Pingkan, A., Program, A., Pangan, S. T., & Pertanian, T. (2023). Peningkatan Viabilitas Probiotik Dengan Penambahan Prebiotik Pada Soyghurt Sinbiotik. In *Zigma* (Vol. 38, Issue 2).
- Punthakee, Z., Goldenberg, R., & Katz, P. (2018). *Definition, Classification and Diagnosis of Diabetes, Prediabetes and Metabolic Syndrome*. *Canadian Journal of Diabetes*, 42, S10–S15. <https://doi.org/10.1016/j.jcjd.2017.10.003>

- Rizki, D. A., Mulyana, A., & Setiawan, R. (2021). "Analisis Manajemen Logistik Obat dan Alat Kesehatan di Fasilitas Kesehatan Tingkat Pertama." *Jurnal Manajemen Kesehatan Indonesia*, 9(2), 120–128. <https://doi.org/10.14710/jmki.9.2.120-128>
- Rohmawati, D. (2020). Analisis Kompetensi Petugas Logistik Kesehatan di Puskesmas Wilayah Jawa Timur. *Jurnal Administrasi Kesehatan Indonesia*, 5(1), 47–55.
- Sari, D. N., Nugroho, Y., & Lestari, T. (2021). Integrasi Sistem Informasi Manajemen Rumah Sakit (SIMRS) dalam Efisiensi Penganggaran Logistik Medis. *Jurnal Teknologi Informasi Kesehatan*, 3(1), 21–29. <https://doi.org/10.5439/jtik.v3i1.2021>
- Setiawan, T., & Wulandari, D. (2022). "Evaluasi Manajemen Logistik Obat di Instalasi Farmasi Dinkes Demak." *Jurnal Kesehatan Masyarakat*, 18(2), 107–115.
- Simanjuntak, M., Sihotang, P. M., & Lumbanraja, P. (2023). "Manajemen Logistik Kesehatan di Klinik Simpang Tuntungan." *Jurnal Kesehatan Terpadu*, 12(1), 45–52.
- Sulastri, N., Prasetyo, R., & Widodo, A. (2019). Evaluasi Perencanaan Kebutuhan Obat Berdasarkan Data Pemakaian Riil di RSUD Kabupaten X. *Jurnal Manajemen dan Pelayanan Kesehatan*, 22(1), 38–46
- Susanti, M., & Adiputra, D. (2020). Analisis Manajemen Penghapusan Obat Kadaluwarsa di Rumah Sakit Pemerintah. *Jurnal Farmasi dan Manajemen Kesehatan*, 6(2), 90–98. <https://doi.org/10.7654/jfmk.v6i2.202>
- Utami, R. (2018). Peran Koordinasi Tim Lintas Unit dalam Penyusunan Anggaran Logistik Medis: Studi Kasus di RS Swasta Jakarta. *Jurnal Administrasi Rumah Sakit Indonesia*, 5(2), 65–72. <https://doi.org/10.23912/jarsi.v5i2.2018>
- Wibowo, A., Sari, D., & Nugroho, R. (2021). Evaluasi Sistem Manajemen Logistik pada Klinik Swasta di Jawa Tengah. *Jurnal Administrasi Kesehatan Indonesia*, 9(2), 110–120.
- Widyaningsih, D., & Saputra, A. (2020). Standar Penyimpanan Logistik Medis di Puskesmas Wilayah Jawa Tengah: Studi Observasional. *Jurnal Kesehatan Masyarakat*, 12(1), 45–53. <https://doi.org/10.5432/jkm.v12i1.2020>
- Winata, H., & Prasetyo, A. (2019). Kebijakan Penghapusan Logistik Medis di Klinik Swasta: Studi Kasus di Wilayah Jakarta Selatan. *Jurnal Manajemen Fasilitas Kesehatan*, 4(1), 51–58. <https://doi.org/10.1111/jmfk.v4i1.2019>
- Yusuf, A., & Lestari, R. (2020). "Tantangan dalam Sistem Pengadaan Obat di Klinik Berbasis BPJS." *Jurnal Ekonomi dan Kesehatan*, 9(1), 67–74.