

Laporan Hasil Penelitian**PERBANDINGAN PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK *ZINGIBER OFFICINALE* DENGAN INSULIN TERHADAP BERAT PLASENTA PADA *RATTUS NORVEGICUS* MODEL DIABETES MELLITUS PRAGESTASIONAL****Sepfrita Katerine Aftabuddin¹⁾, Hermanto Tri Joewono²⁾, Widjiati³⁾**

- 1) Program Studi Magister Ilmu Kesehatan Reproduksi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga Surabaya, Indonesia
- 2) Program Studi Magister Ilmu Kesehatan Reproduksi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga Surabaya, Indonesia
- 3) Departemen Embriologi Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Airlangga Surabaya, Indonesia

Submitted : Agustus 2017 / Accepted : November 2017 / Published : Januari 2017

ABSTRACT

Diabetes mellitus is a chronic disease that occurs in the community, with 1.9% prevalence of in the world is and the seventh leading cause of death in the world. It is estimated to increase up to 21.3 million by 2030 if the pattern of Diabetes management is not well developed. In 2007, the prevalence of Pragestational *Diabetes Mellitus* in Indonesia was 12% and had an impact on placental development that was important during pregnancy for fetal survival with placental weight as the indicator. *Diabetes Mellitus* pragestational therapy is insulin, however it often causes complications. Oral hyperglycemic drugs with ginger dose extract of 500mg/kgBW significantly decreased serum glucose levels in diabetic-induced rats. Ginger extract is expected to decrease blood glucose levels so as to increase the weight of placenta. The purpose of this study was to determine the effect of insulin and ginger extract on weight of placenta *Rattus norvegicus* model of *diabetes mellitus*. This research is an experimental research using post test only control group design. The population used in this study was pregnant *Rattus norvegicus* with simple random sampling. The independent variables are insulin and ginger extract and dependent variable is weight of placenta. Data analysis for placental weight using *Kruskal Wallis* was continued by *Post Hoc Bonferroni test*. Test results for placental weight $p > (0.63 > 0.05)$ means that there is no difference in placental weight between negative control, positive control and treatment group. The conclusion of this study is there is no significant difference between groups, however based on mean datas the weight of placenta *Rattus norvegicus* model of *diabetes mellitus* with insulin and ginger extract therapy are higher than the control group.

Keywords : Pragestational Diabetes Mellitus, insulin, *Zingiber officinale* extract, placental weight

Correspondence to : sepfrita_k@yahoo.com

ABSTRAK

Diabetes mellitus termasuk penyakit kronis yang banyak terjadi di masyarakat. Prevalensi DM di dunia adalah 1,9% dan sebagai penyebab kematian urutan ke tujuh di dunia. Diperkirakan akan meningkat menjadi 21,3 juta pada tahun 2030 jika pola penatalaksanaan diabetes tidak dikembangkan dengan baik. *Diabetes Mellitus* pragestasional memiliki dampak signifikan pada hasil akhir kehamilan. Prevalensi *Diabetes Mellitus* pragestasional di Indonesia pada tahun 2007 sebesar 12% dan memiliki dampak pada perkembangan plasenta yang penting saat kehamilan untuk kelangsungan hidup janin dalam transportasi ibu ke janin dimana dinilai melalui berat plasenta. Terapi *Diabetes Mellitus* pragestasional dengan menggunakan insulin. Insulin sering menimbulkan komplikasi. Obat hiperglikemi secara oral dengan pemberian ekstrak jahe dosis 500mg/kgBB secara signifikan menurunkan level serum glukosa pada tikus yang diinduksi diabetes. Pemberian ekstrak jahe diharapkan dapat menurunkan kadar gula darah sehingga meningkatkan berat plasenta. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui perbedaan pengaruh pemberian insulin dan ekstrak jahe terhadap berat plasenta *Rattus norvegicus* model *diabetes mellitus* pragestasional. Penelitian ini merupakan penelitian eksperimen dengan menggunakan rancangan posttest only control group design. Populasi yang digunakan pada penelitian ini adalah *Rattus norvegicus* hamil. Teknik pengambilan sampel menggunakan *simple random sampling*. Variabel independen adalah insulin dan ekstrak jahe. Variabel dependen adalah berat plasenta. Analisis data untuk berat plasenta menggunakan *Kruskal Wallis* dilanjutkan uji *Post Hoc Bonferroni*. Hasil uji untuk berat plasenta $p > (0,63 > 0,05)$ artinya tidak terdapat perbedaan berat plasenta antara kontrol negatif, kontrol positif dan kelompok perlakuan. Kesimpulan dari penelitian ini Tidak terdapat perbedaan signifikan berat plasenta antar kelompok namun berdasarkan rata-rata berat plasenta dapat lebih berat pada kelompok kombinasi insulin dan jahe pada *Rattus norvegicus* model *Diabetes Mellitus* pragestasional.

Kata Kunci : *Diabetes Mellitus* pragestasional, insulin, ekstrak *Zingiber officinale*, apoptosis plasenta, berat plasenta.

Korespondensi : sepfrita_k@yahoo.com

PENDAHULUAN

Diabetes mellitus (DM) termasuk dalam salah satu penyakit kronis yang banyak terjadi di masyarakat. *International Diabetes Federation* (IDF) menyebutkan bahwa prevalensi DM di dunia adalah 1,9% dan telah menjadikan DM sebagai penyebab kematian urutan ke tujuh di dunia. Insiden DM diperkirakan akan meningkat lagi 165% pada tahun 2050 (Cunningham, 2012). Jumlah penderita diabetes di Indonesia sebanyak 8,5 juta orang sehingga menempatkan Indonesia di peringkat ke-7 dari 10 negara dengan

jumlah penderita diabetes terbanyak. Diperkirakan meningkat menjadi 21,3 juta pada tahun 2030 jika pola penatalaksanaan diabetes tidak dikembangkan dengan baik (ADA, 2016).

Diabetes mellitus (DM) dalam kehamilan diklasifikasikan dalam dua bentuk, yaitu DM pragestasional (DMpG) dan DM gestasional (DMG). Dampak terbesar pada kondisi ini, meningkatnya morbiditas dan mortalitas baik ibu maupun janin (Hermanto, 2014). Prevalensi DMpG di Indonesia pada tahun 2007 sebesar 12% sedangkan prevalensi DMG di Indonesia

sebesar 88% pada kehamilan umumnya (Depkes RI, 2008). Di RSUD Dr. Soetomo, angka kejadian tahun 1991 hingga 2003 adalah 12 penderita dari 602 kehamilan. Data tahun 2003, cara persalinan seksio sesarea berkisar 47 (Hermanto, 2004).

Diabetes mellitus pragestasional (DMpG) memiliki dampak signifikan pada hasil akhir kehamilan. Janin dan ibunya sering mengalami berbagai penyulit serius yang disebabkan secara langsung oleh diabetesnya. Hasil akhir pada DMpG bergantung pada derajat kontrol glikemik (Hermanto, 2014). Hasil akhir kehamilan dengan DMpG telah dilakukan oleh Yang *et al.*, di Nova Scotia dari tahun 1998 sampai 2002. Wanita dengan DMpG memperlihatkan hasil akhir kehamilan yang secara signifikan lebih buruk (Catalano, 2002).

Dampak dari DMpG salah satunya pada perkembangan plasenta yang penting saat kehamilan untuk kelangsungan hidup janin dalam transportasi ibu ke janin. Plasenta memiliki beragam aktivitas fungsional, termasuk kemampuan sintesis untuk perkembangan janin yang normal kelainan fungsi plasenta berkaitan dengan penyulit pada janin (Cots, Rolando, dan Mugnaini, 2013). Berat plasenta dapat menunjukkan keadaan pasokan nutrisi dan oksigen ke janin. Plasenta yang berat atau mengalami hipertrofi, mungkin menunjukkan adanya respon adaptif terhadap lingkungan intrauterin yang buruk (Heinonen dkk, 2001). Plasenta yang kecil mungkin menunjukkan distribusi zat makanan ke plasenta yang buruk yang mengakibatkan gangguan pertumbuhan plasenta (Baptiste-Roberts dkk, 2008).

Kondisi maternal hiperglikemi dapat mengakibatkan berat plasenta rendah. Penelitian yang dilakukan Aries (2015)

menunjukkan bahwa terjadi peningkatan berat plasenta pada kehamilan pragestasional. Penelitian lain, menunjukkan peningkatan berat plasenta (Huppertz dan Hunt, 2000). Hal ini menjadi permasalahan oleh karena itu, penulis ingin melakukan penelitian untuk mendapatkan hubungan DM pragestasional dengan berat plasenta.

Komplikasi medis sering muncul pada DMpG dibandingkan dengan DMG. Komplikasi tersebut berkaitan dengan regulasi glukosa. Penanganan DMpG perlu kerja tim, pemantauan intensif dan fasilitas yang memadai untuk mengelola kasus ini dengan tepat. Penghentian kehamilan dilakukan dengan indikasi ibu preeklamsia berat, bedah sesar dilakukan apabila janin menderita IUGR dan ibu menderita Diabetes KetoAsidosis (DKA).

Terapi DMpG dengan menggunakan insulin. Insulin merupakan obat anti diabetes karena mempunyai efek anabolik, namun sering menimbulkan komplikasi hipoglikemi, rasa lemas, peningkatan berat badan, dll. Kelemahan lain insulin penggunaannya yang sulit sehingga terapi insulin menjadi tidak efektif (Hermanto, 2014).

Studi tentang penanganan dan pengobatan penyakit diabetes, baik secara per oral maupun intra vena sudah sangat banyak dilakukan, namun hasilnya secara empiris dirasakan masih belum maksimal. Perdebatan masih terjadi mengenai kadar gula darah yang harus dicapai dengan terapi insulin. Obat hiperglikemi secara oral belum direkomendasikan untuk DMpG kecuali untuk penelitian (ACOG, 2005).

Obat-obatan tradisional saat ini banyak dikembangkan sebagai antidiabetik, di antaranya jahe (*Zingiber officinale* L).

Unsur kimia utama dalam jahe adalah *gingerol*. Pada penelitian Al Amin, dkk., pemberian jahe segar sebanyak 500mg/kgBB secara signifikan menurunkan level serum glukosa pada tikus yang diinduksi diabetes (Al-Amin dkk, 2006). Pemberian jahe pada DMpG dengan dosis 500mg/ KgBB diharapkan dapat menurunkan kadar gula darah sehingga menurunkan penyulit akibat DMpG bagi ibu dan janin.

METODE PENELITIAN

Sampel penelitian berjumlah 30 ekor yang dibagi secara *simple random sampling* menjadi 5 kelompok yaitu: K1 (Kontrol negatif) yaitu kelompok tikus hamil tidak DM dan mendapat aquadest 1cc sebagai plasebo; K2 (Kontrol positif) yaitu tikus hamil DM dan mendapat terapi aquadest 1 cc; K3 (Perlakuan insulin) yaitu tikus hamil DM dan mendapat terapi insulin 1 IU; K4 (Perlakuan ekstrak jahe) yaitu tikus hamil DM dan mendapat terapi ekstrak jahe 500mg/KgBB/hari dan K5 (Perlakuan insulin dan ekstrak jahe) yaitu tikus hamil DM dan mendapat terapi insulin 1 IU pagi hari dan ekstrak jahe 500mg/KgBB siang hari.

Persiapan Hewan Coba

Tikus putih (*Rattus norvegicus*) betina dilakukan adaptasi selama 1 minggu di tempat penelitian. Hewan coba diberikan makan dan minum secara teratur, kelembaban, kebersihan dan kenyamanan kandang dijaga.

Pembuatan Model DM Pragestasional pada *Rattus norvegicus*

Kadar gula tikus diukur setelah adaptasi dengan menggunakan *glucometer* pada semua kelompok untuk memastikan bahwa

hewan coba sehat (kadar gula normal). Pembuatan model DM Pragestasional tipe 1 dengan pemberian injeksi Streptozocin (STZ) dengan dosis 50mg/kgBB secara intraperitoneal. Gula darah diperiksa setelah 48 jam pemberian STZ. Positif DM apabila kadar glukosa darah puasa >126 mg/dL atau glukosa darah acak > 200 mg/dL. Positif DM diberi Injeksi *hormon Pregnant Mare's Serum Gonadotropin* (PMSG) 10 IU, 48 jam kemudian injeksi *Human Chorionic Gonadtropin* (HCG) 10 IU setelah itu *monomating*. Tujuh belas jam kemudian cek vaginal plug. Vaginal plug positif maka dikatakan H0 kehamilan.

Pemberian Terapi Hewan Model

Perlakuan diberikan pada hari ke-1 sampai hari ke-16 kehamilan. Kelompok 1 dan 2 diberikan aquadest 1 cc ip, kelompok 3 insulin 1 IU im, Kelompok 4 diberikan ekstrak jahe 500mg/KgBB oral peronde dan Kelompok 5 diberikan insulin 1 IU im, 4 jam kemudian diberikan ekstrak jahe 500mg/KgBB oral peronde. Tikus pada masing-masing kelompok pada hari ke-17 di anastesi kemudian dibedah untuk diambil plasentanya untuk diukur berat plasenta dan dilakukan pemeriksaan indeks apoptosis plasenta.

HASIL PENELITIAN

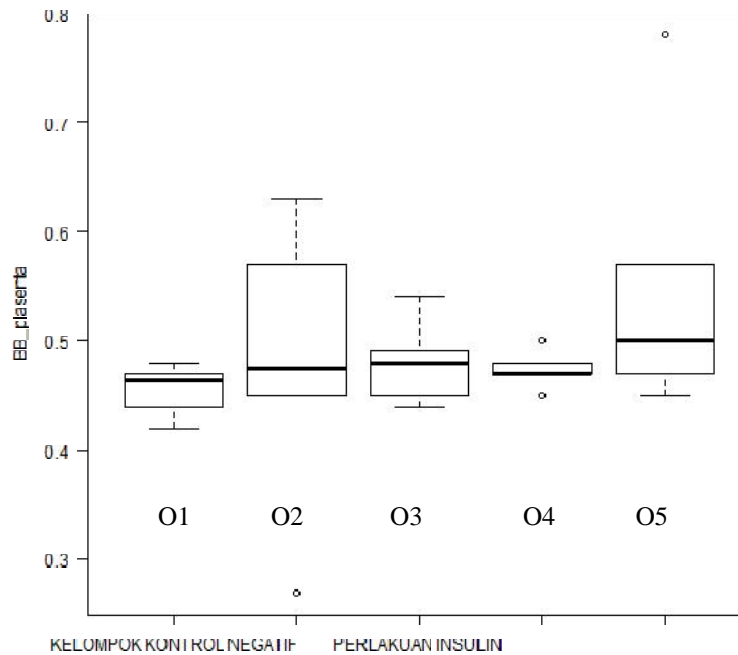
Tabel 1. Nilai rerata dan simpangan baku berat plasenta *Rattus norvegicus* model *diabetes mellitus* pragestasional pada masing-masing kelompok

Kelompok	Mean ± SD
	Berat Plasenta
O1	0,47 ± 0,07
O2	0,39 ± 0,20
O3	0,48 ± 0,08
O4	0,47 ± 0,08
O5	0,54 ± 0,13

Keterangan :

- O1: Kelompok kontrol negatif, tanpa perlakuan
- O2: Kelompok kontrol positif tanpa perlakuan (DM Pragestasional)
- O3: Kelompok DM Pragestasional dengan pemberian perlakuan insulin

- O4: Kelompok DM Pragestasional dengan pemberian perlakuan ekstrak jahe
- O5: Kelompok DM Pragestasional dengan pemberian perlakuan insulin dan ekstrak jahe



Gambar 1. Berat plasenta *Rattus norvegicus* model *diabetes mellitus* pragestasional pada masing-masing kelompok

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimen dengan menggunakan rancangan *post test only control group design*. Data yang digunakan berupa data kuantitatif berat plasenta. Analisis menggunakan *Kruskal Wallis* dilanjutkan dengan uji *Post Hoc Bonferroni*.

Hasil uji *Kruskal Wallis* pada berat plasenta tidak menunjukkan perbedaan yang signifikan antar kelompok hanya rerata berat plasenta pada kelompok kontrol positif (O2) yang paling kecil dan rerata berat plasenta pada perlakuan insulin dan jahe yang paling besar (O5).

PEMBAHASAN

Plasenta merupakan salah satu organ dasar dalam kehamilan yang disebut juga dengan “*materno-fetal organ*” dimana pertumbuhan janin dimulai dari implantasi *blastocyst* sampai dengan proses persalinan fetus. Selama periode kehamilan, plasenta bertugas untuk memfasilitasi nutrisi, pertukaran gas, menghilangkan sisa metabolisme, endokrin dan dukungan imun untuk pertumbuhan janin (Cunningham dkk, 2012). Pemeriksaan plasenta akan menunjukkan informasi penting tentang perkembangan janin (Little dkk, 2003).

Berat plasenta mencerminkan perkembangan plasenta dari fungsi dan berhubungan dengan usia ibu, usia kehamilan, riwayat diabetes ibu, preeklamsia pada ibu, berat lahir paritas, pendekatan pengiriman nutrisi, jenis kelamin bayi, skor APGAR dan kondisi janin. Faktor lain yang mempengaruhi berat plasenta mencakup paritas, tinggi dan berat badan ibu serta konsentrasi serum ferritin (tetapi tidak berkonsentrasi dengan globin serum). Pada penelitian ini tidak ditemukan perbedaan berat plasenta antar kelompok kontrol negatif dengan kontrol positif maupun kontrol positif dengan kelompok perlakuan. Rata-rata berat plasenta tertinggi terdapat pada kelompok perlakuan insulin dan ekstrak jahe sedangkan rata-rata berat plasenta terendah terdapat pada kelompok kontrol positif. Hal tersebut karena penyakit ibu seperti diabetes gestasional, anemia berat, hipertensi mempengaruhi berat plasenta dikarenakan plasenta gagal untuk melakukan adaptasi. Ibu yang menderita diabetes berat plasentanya tinggi oleh karena hipertrofi plasenta dan pertumbuhan janin yang berkurang telah menjadi hasil adaptasi untuk mempertahankan fungsi plasenta pada wanita hamil dengan kondisi seperti kekurangan gizi dengan demikian kehamilan dengan pertumbuhan janin terganggu mengakibatkan usia kehamilan kecil sehingga kompensasinya harus memiliki peningkatan berat plasenta untuk rasio berat badan lahir (rasio plasenta dibandingkan dengan sesuai umur atau besar usia kehamilan) (Little dkk, 2003; Godfrey dkk, 1991).

Penelitian tersebut berbeda dengan penelitian *Heinonen et al*, yang menunjukkan bahwa berat plasenta bayi bawah umur kehamilan lebih rendah daripada bayi sesuai umur kehamilan, hal itu karena massa jaringan yang rendah dari fungsional plasenta yang disertai dengan berkurangnya

daerah untuk pertukaran antara ibu dan janin baik dari vili dan luas permukaan kapiler janin dengan demikian kemampuan pertukaran oksigen dan nutrisi dari ibu dan janin dibatasi (Heinonen dkk, 2001). Pada penelitian Perry *et al*, menunjukkan tidak ada perbedaan yang signifikan antara berat plasenta dengan preeklamsia, hipertensi gestasional dan diabetes gestasional. Hal itu karena patofisiologi hipertensi dan diabetes pada kehamilan tidak diketahui dan terapi pada ibu bertujuan untuk mencegah terjadinya sindroma pada ibu, tidak menghalangi patofisiologi primer namun faktor genetik dan lingkungan yang dapat menyebabkan komplikasi.

Pada penelitian ini tidak tampak perbedaan antar perlakuan karena terdapat adaptasi dari plasenta. Selain itu, karena usia kehamilan yang sama saat dilakukan terminasi. Penelitian Kinare *et al*, menyatakan bahwa salah satu faktor lain yang mempengaruhi pada berat plasenta adalah usia kehamilan, usia kehamilan dikenal sebagai faktor penentu pokok dari berat plasenta, dalam penelitiannya menyatakan bahwa kapasitas pertumbuhan janin ditentukan oleh pertumbuhan plasenta dan antara volume plasenta pada kehamilan 15 minggu sampai 18 minggu, berat plasenta saat lahir dan berat badan lahir menemukan korelasi signifikan. Penelitian tersebut sesuai dengan penelitian Molteni *et al*, dalam penelitiannya menunjukkan berat rata-rata plasenta berkaitan dengan usia kehamilan, berat plasenta pada bayi meningkat secara proporsional dengan usia kehamilan, sementara pada bayi dengan cukup umur tidak terlihat perubahan dari usia 36 minggu kelahiran. Pada penelitian Pardi *et al*, menyatakan ada perbedaan yang signifikan pada berat plasenta pada kehamilan trisemester kedua dengan berat plasenta saat lahir. Terdapat faktor lain yang dapat menyebabkan tidak terdapatnya perbedaan

antar kelompok kemungkinan karena kadar hemoglobin yang rendah pada kehamilan terutama pada diabetes mellitus gestasional. Penelitian ini, tidak mengukur kadar hemoglobin pada induk tikus. Hal tersebut sesuai dengan penelitian Godfrey *et al*, menunjukkan kadar hemoglobin mempengaruhi berat plasenta seolah-olah terjadi anemia defisiensi besi pada kehamilan.

KESIMPULAN

Tidak terdapat perbedaan signifikan berat plasenta antar kelompok namun berdasarkan rata-rata berat plasenta dapat lebih berat pada kelompok kombinasi insulin dan jahe sehingga terdapat proses adaptasi pada *Rattus norvegicus* model *Diabetes Mellitus* Pragestasional.

REFERENSI

- ACOG (2005). Practice bulletin No. 60. Pregestasional diabetes mellitus'. *ObsterGynecol J*;105(3) 675-85
- ADA (2016). *Standarts of Medical Care in Diabetes*. American Diabetes Association. 39, pp1-112
- Al-Amin, ZM., Thomson , M. Al Qattan, K., Peltonen-Shalaby, R. And Ali, M. (2006). Anti diabetic and hypoglikemic properties of ginger (*Zingiber officinale*) in streptozocin induced diabetic rats. *British J of Nutrition*.96, pp.660-666
- Baptiste-Roberts K, Salafia CM, Nicholson WK, Duggan A, Wang NY, Branchati FL (2008). *Maternal risk factors for abnormal placental growth*. The National Collaborative Perinatal Project. *BioMed Central Pregnancy and Childbirth*. 2008 : 8-44.
- Castellano, Gloria., Tena Jose., Torrens Francisco (2012). *Clasification of phenolic compounds by chemical structural indicators and its relation to antioxidant properties of posidonia (L) Delile*. *MATCH*.67,231-250
- Catalano P (2002). The diabetogenic state of maternal metabolism in pregnancy. *NeoReviews* Vol.3(9) pp.165
- Cots DS, Rolando A, Mugnaini MT (2013). *Determination of cell proliferation and apoptosis in plasentas of chronically stress rats*. Open Acces Scientific Report, Vol.2(3).
- Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom S.L, Hauth, J.C., Rouse , D.J. and Spong C.Y,. (2012). *Plasenta dan membran janin*. Dalam: (terjemahan) Hartono H dkk (editor). *Obstetri Williams*. Edisi ke-23. Vol 1. Jakarta: EGC.
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia (2008). *PedomanTeknis Penemuan dan Tatalaksana Penyakit Diabetes Mellitus*. Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia.
- Godfrey KM, Redman CW, Barker DJ, Osmond C (1991).The effect of maternal anaemia and iron deficiency on the ratio of fetal weight to placental weight. *J Obstet Gynaecol*. Vol.98(9), pp.886-891
- Guyton AC, Hall JE (2008). *Kehamilan dan laktasi*. Dalam: Rachman LY dkk (editor). *Buku ajar fisiologi kedokteran*. Ed.11. Jakarta: EGC;. hlm. 1082-9.
- Heinonen S, Taipale P, Saarikoski S. (2001). Weights of placentae from small for gestational age infants revisited. *Placenta J*. May; 22(5):399-404.
- Hermanto TJ (2014). *Kehamilan dengan diabetes mellitus dalam ilustrasi pragestasional dan gestasional*. Surabaya: Global persada press.
- Hermanto TJ, Pranoto A (2004). *Konsensus pedoman diagnosis dan terapi diabetes mellitus dalam kehamilan*.

- Huppertz, B., Hunt, J.S (2000). *Trophoblast apoptosis and placental development-a workshop report*. Placenta; 21,S74-S76.
- Kumar V, Cotran R, Robbins SL (2014). *Buku ajar patologi Robbins Ed.9*. Jakarta : Buku Kedokteran EGC.
- Li Y, Tran VH, Duke CC, Roufagalis BD (2012). Preventive and protective properties of zingiber officinale (ginger) in diabetes mellitus, diabetic complications, and associated lipid and other metabolic disorder A Brief Review. Hindawi publishin corporation Evidence Based Complementary and Alternative Medicine Volume 2012, Article ID 516870, 10 pages doi:1115/2012/516870 MacIntos, MC., 2006. Perinatal mortality and congenital anomalie in babies of women with type1 or type 2 duiabetes in England, Wales, and Notherrn Ireland: population based study. *BMJ* vol.333, pp.177.
- Little RE, Zadorozhnaja TD, Hulchiy OP, Mendel NA, Shkyryak-Nyzhnyk ZA, Chyslovska N, Gladen BC (2003). Placental weight and its ratio to birth weight in a Ukrainian city. *Early Hum Dev*. Vol.71(2) ,pp.117-27.
- Magee MS, Walden CE (2014). Diabetes gestasional. *JAMA* vol.2, pp.609.
- Perry IJ, Beevers DG, Whincup PH, Bareford D (1995). Predictors of ratio of placental weight to fetal weighti n multi ethnic community. *BMJ*, 18 , vol.310(6977), pp.436-39.
- Rahmani, Arshad H., Shabrmi, Fahad M Al., Slah M (2014). Active ingredients of ginger as potential candidates in the prevention and treatment of disease via mpodulation of biological activitie. *International J of Physiol, sPatophysiol. and Pharmacology*, 6(2), 125-36.
- Roufagalis, Basil.D (2004). Zingiber officinale (Ginger): A future outlook on its potential in prevention and treatment of diabetes and prediabetic states. *New J of Science*, 1-15.f
- Yamauchi H., Katayama K., Ueno M., (2007). Essential role of p53 in trophoblastik apoptosis induce in the developing rodent placenta by treatment with a dna-damaging agent. *Spinger Sci.Apoptosis*. Vol.12, pp.1743-54.
- Yang, H., Li X (2012). The role of fatty acid metabolism and lipotoxcity in pancreatic cell injury: identification of potential therapeutic targets. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, 2(4):, pp.396-402