

PENGARUH PEMBERIAN CAMPURAN BEE POLLEN, RIMPANG KENCUR, KUNYIT, BIJI PINANG DAN KAYU MANIS TERHADAP KADAR GULA DARAH PADA TIKUS WISTAR PASCA PAPARAN STREPTOZOTOCIN

Sunyoto¹, Zaifudin Zukhri², Sutaryono¹, Hendra Budiman¹

¹ Program Studi Diploma 3, ² Program Strata 1, Stikes Muhammadiyah Klaten

Emil : mr_sun25@yahoo.com

Abstrak

Sumber tanaman di Indonesia melimpah ruah, banyak tanaman obat yang bermanfaat bagi kesehatan manusia. Sebagai contoh campuran bee pollen, rimpang kencur, kunyit, biji pinang dan kayu manis dapat diperuntukan untuk mengobati diabetes mellitus. Campuran ini merupakan alternatif penggunaan obat kimia yang mahal, sulit dicari, efek sampingnya dalam jangka panjang yang merugikan pasien (tidak aman). Penelitian ini dilakukan dengan tikus yang diinduksi intraperitoneal dengan streptozotocin supaya DM, kemudian diterapi dengan campuran untuk menurunkan KGD. Tikus sebanyak 36 ekor dibagi menjadi PI (tikus DM diterapi dengan campuran 200mg/200g BB), PII (tikus DM diterapi campuran 250mg/200g BB), PIII (tikus DM diterapi dengan campuran 300mg/200g BB), PIV sebagai control (+) (tikus DM diterapi metformin 9mg/200g BB), PV sebagai control (-) (tikus DM diberi aqua 2ml/200g BB) dan PVI sebagai kontrol (-) (tikus tidak DM diberi aqua 2ml/200g BB). Hasil penelitian ini tikus DM yang diterapi selama 14 hari PI, PII, PIII dan PIV mengalami penurunan. Kesimpulan menunjukkan penurunan KGD (mean -) yang diterapi dengan campuran PI, PII, PIII > KGD diberi metformin (PIV).

Abstrak

Source plant in Indonesia sets, many plant drugs that are beneficial to human health. For example mixed bee pollen, rhizome galingale, turmeric, grains pinang and betel leaves can go to cure diabetes mellitus. This mixture is chemical drugs alternative that is expensive, it is difficult to find, side effects in the long-term who have lost patients (are not secure). This research will be done with mice that-induced hepatic disorders intraperitoneal with streptozotocin so that from DM, and then she was being treated with a mixture to reduce KGD rats. Mice as many as 36 lambs is divided into PI (rats DM being treated with campran 200mg/200g BW), PII (rats DM treated mixed 250mg/200g BW), PIII (rats DM being treated with a mixture 300mg/200g BW), PIV as control () (rats DM treated metformin 9mg/200g BW), PV as control (-) (rats DM given aqua 2ml/200g BB) and PVI as kontrol (-) (mice not DM given aqua 2ml/200g BW). This research mice DM which was being treated for 14 days PI, PII, PIII and PIV, experienced. Conclusion showed a KGD (mean -) that she was being treated with campura PI, PII, PIII more than KGD given metformin (PIV).

Key words: diabetes mellitus, KGD, BB, Mixed Doubles

1. PENDAHULUAN

Pengobatan penyakit kronis seperti hiperglikemi memerlukan pengobatan dalam jangka yang lama, maka perlu obat yang aman, efek samping kecil, mudah didapat dan murah harganya. Obat tradisional adalah obat yang memenuhi kriteria tersebut seperti campuran bee pollen, serbuk rimpang kencur, serbuk rimpang kunyit, biji pinang dan daun kayu manis. Bahan-bahan ini terdapat pada tanaman disekitar pemukiman masyarakat Indonesia.

Akibat dari keadaan hiperglikemia yang lama pada DM dapat menimbulkan

berbagai komplikasi dan produksi radikal bebas meningkat, seperti *reactive oxygen speciec* (ROS). Peningkatan ROS dihasilkan dari auto-oksidasi glukosa dan glikosilasi protein. Stres oksidatif mempunyai peran penting pada proses terjadinya komplikasi penderita DM¹. Stres oksidatif yang tidak terkendali akan meningkatkan radikal bebas dalam sel dan jaringan sehingga menyebabkan terjadinya peroksidasi lipid. Selanjutnya peroksidasi lipid menghasilkan malondialdehida (MDA) dapat digunakan untuk menilai tingkat stres oksidatif^{1, 2}.

Pada penderita DM terjadinya stres oksidatif selain disebabkan oleh peningkatan radikal bebas juga disebabkan oleh penurunan antioksidan tubuh. Radikal bebas yang merupakan senyawa oksigen reaktif dapat berdampak negatif terhadap membran sel, asam dinucleotida (DNA) dan protein seperti enzim. Kadar stres oksidatif bertambah akan meningkatkan MDA pada penderita DM seiring dengan penurunan aktivitas sistem antioksidan^{2,3}.

Dengan adanya kerusakan membran sel, DNA dan protein akan menimbulkan kerusakan sel β pankreas, maka yang akan diamati dalam penelitian ini adalah kadar gula darah (KGD), berat badan (BB). Kerusakan sel β pancreas dapat diperbaiki dengan zat yang mengandung antioksidan baik tunggal atau campuran. Campuran yang terdiri dari bee pollen, serbuk rimpang kencur, serbuk rimpang kunyit, biji pinang dan kayu manis adalah campuran yang mengandung antioksidan.

Bagaimana pengaruh pemberian campuran bee pollen, serbuk rimpang kencur, serbuk rimpang kunyit, biji pinang dan daun kayu manis terhadap KGD dan BB pada tikus Wistar pasca paparan STZ? Penurunan KGD dan kenaikan BB pada tikus Wistar pasca paparan STZ setelah pemberian campuran bee pollen, serbuk rimpang kencur, serbuk rimpang kunyit, biji pinang dan daun kayu manis selama empat belas hari. Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi ilmiah mengenai efek pemberian campuran bee pollen, serbuk rimpang kencur, serbuk rimpang kunyit, biji pinang dan daun kayu manis terhadap kadar gula darah dan berat badan pada tikus Wistar pasca paparan STZ. Dengan demikian campuran tersebut dapat digunakan sebagai salah satu alternatif terapi pada penderita DM.

Diabetes Mellitus (DM) merupakan suatu penyakit menahun yang ditandai oleh KGD yang melebihi nilai normal dan diyakini sebagai salah satu penyakit degeneratif akibat perubahan gaya hidup, sifatnya menahun yang akan diderita seumur hidup dan dapat menyerang warga masyarakat segala lapisan umur dan sosial ekonomi. Pengertian DM menurut Suyono (2007)⁴ adalah suatu kumpulan gejala yang timbul pada seseorang yang disebabkan oleh karena adanya peningkatan KGD akibat

kekurangan insulin baik absolut maupun relatif.

Gejalanya klasik DM adalah rasa haus yang berlebihan, sering kencing (poliuri) terutama malam hari, napsu makan bertambah (polifagi), haus berlebihan (polidipsi), dan berat badan turun dengan cepat dan kadang-kadang ada keluhan lemah, kesemutan pada jari tangan dan kaki, cepat lapar, gatal-gatal, penglihatan jadi kabur, gairah seks menurun, luka sukar sembuh dan pada ibu-ibu sering melahirkan bayi di atas 4 kg⁴.

Menurut *American Diabetes Association* (2003)⁵ mengklasifikasikan DM menjadi 4 macam, yaitu: DM tipe-1, DM tipe-2, DM tipe lain dan DM *Gestasional* (DM pada kehamilan), di Indonesia yang sering DM Tipe-2 atau *Insulin Independent Diabetes Mellitus* (IIDM) atau *Diabetes Mellitus Tidak Tergantung Insulin* (DMTTI). *Juvenile (insulin dependent) diabetes* disebut juga DM Tipe-1 atau *Insulin Dependent Diabetes Mellitus* (IDDM) atau *Diabetes Mellitus Tergantung Insulin* (DMTI).

Komplikasi DM meliputi penyakit mikrovasculer (*retinopati diabetic, nefropati, polineuropati*) dan makrovaskuler (*arteri ekstremitas* bawah dan penyakit jantung koroner)⁶. Komplikasi kronik pada dasarnya terjadi pada semua pembuluh darah tubuh (*angiopati diabetic*) dan secara garis besar dibagi 2: 1. Mikrovasculer (*mikroangiopati*) berupa nefropati, retinopati diabetic 2. Makrovaskuler (*makroangiopati*) berupa pembuluh darah kaki, pembuluh darah otak dan jantung koroner. Di samping itu dapat juga komplikasi mikrovasculer maupun makrovaskuler, berupa neuropati.

Hiperglikemia kronis akan meningkatkan produksi radikal bebas dan terjadi stres oksidatif. Pada stres oksidatif terjadi ketidakseimbangan antara radikal bebas dengan antioksidan sehingga sel dalam keadaan berlebihan oksigen⁷. Perlakuan antioksidan lain adalah antioksidan pemutus rantai, yaitu molekul yang dapat menerima elektron dari radikal bebas atau menyumbangkan elektronnya pada radikal bebas sehingga molekulnya stabil. Antioksidan ini di antaranya adalah vitamin C dan E, flavonoid, β -karoten, ascorbat, glutathion, thiol dan ubiquinol-10⁸.

Pankreas dibagi dua bagian yaitu bagian eksokrin (produknya kelenjar pencernaan) dan bagian endokrin menghasilkan insulin, glukagon, somatostatin dan polipeptida pancreas⁹. Kadar gula darah dipengaruhi oleh (1) ekstrasi glukosa, (2) sintesis glikogen dan (3) glikogenolisis dalam hati. Masuknya glukosa ke dalam darah, meningkatkan KGD akan menyebabkan sekresi insulin dari pankreas dan menurunkan sekresi glukagon. Selanjutnya, meningkatkan pengambilan glukosa oleh hati, otot dan jaringan lemak¹⁰.

Hilangnya cairan pada penderita DM menyebabkan seseorang minum dalam jumlah yang banyak. Kehilangan berat badan biasanya terjadi pada penderita DM karena hilangnya kalori, misalnya glukosa terdapat pada urin, hal ini dapat meningkatkan pemecahan lemak dan protein¹¹. *Diabetes mellitus* tipe I biasanya terjadi penurunan berat badan, kerusakan sel β pankreas, yang ditandai dengan hiperglikemia, poliuri, polidipsi, kehilangan berat badan, dehidrasi dan ketoasidosis¹².

Bee pollen adalah suplemen makanan yang terdiri dari pollen yang dikemas oleh lebah dalam bentuk butiran-butiran dan sudah mendapat tambahan madu atau nektar (antioksidan). Kandungan kimia Kencur rimpang kencur mengandung alkaloid, tannin, saponin, kalsium oksalat, borneol, kamfen, sineol, etil alcohol, minyak atsiri antara 2,4–3,9% terdiri dari *borneol*, *methyl-p*, *cumaric acid*, *cinamic acid ethil ester*, *pentadecane*, *cinamic aldehyde*, *kaemferin* dan *sineol*, *p-metoksi sinamat* (penambah nafsu makan). Rimpang kunyit juga mengandung senyawa gom, lemak, protein, kalsium, fosfor, vitamin C (antioksidan) dan besi.

2. METODE PENELITIAN

Jenis penelitian yang dilakukan adalah eksperimental murni, dengan rancangan percobaan *pre test and post test control group design*. Hewan coba adalah tikus putih jantan galur Wistar (*Rattus norvegicus* L.) sehat umur 11 minggu dengan berat badan rata-rata 105 - 180 g, sebanyak 36 ekor tikus. Subyek penelitian ini diperoleh dari Laboratorium Farmakologi dan Toksikologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Gadjah Mada.

Bahan : a. Tikus putih 36 ekor. b. Minuman standar (aquadest). c. Alkohol. d. Sediaan campuran bee pollen, kencur, kuncit,

daun kayu manis segar mengandung komposisi sebagai berikut : kadar air 85,4 g, protein 3,1 g, lemak 0,8 g,

karbohidrat sebanyak 6,1 g, serat 2,3 g, bahan mineral 2,3 g, kalsium 230 mg, fosfor 40 mg, besi 7,0 mg, besi ion 3,5 g, karoten (dalam bentuk vitamin A) 9600 IU, tiamin 70 ug, riboflavin 30 ug, asam nikotinat 0,7 mg dan vitamin C 5 mg¹³. Biji pinang dikenal mengandung senyawa antioksidan yang berfungsi menyembuhkan DM¹⁴.

Mekanisme kerja STZ yaitu masuk ke dalam sel β melalui *glucose transporter* (GLUT2) dan menyebabkan alkilasi dari DNA. Kerusakan DNA menginduksi *poly ADP-ribosylation*, proses ini lebih penting pada proses terjadinya DM dengan STZ daripada kerusakan DNA itu sendiri. *Poly ADP-ribosylation* menyebabkan deplesi seluler dari NAD⁺ and ATP. Pelepasan ATP deposporilasi setelah perlakuan STZ menyuplai subtract dengan *xanthine oxidase* yang menyebabkan pembentukan superoxide radikal. Hasil dari aksi STZ menyebabkan kerusakan sel β ¹⁵.

Metformin yang merupakan golongan biguanide insulin-sensitizing agent telah terbukti memiliki potensi anti-oksidan. Pada model tikus yang insulin resistance, metformin telah terbukti mengurangi peroksidasi lipid dan meningkatkan kadar superoxide dismutase eritrosit dan glutathione plasma. Metformin mengandung antioksidan dapat berfungsi sebagai pelindung atau memperbaiki sel β pankreas yang rusak akibat adanya radikal bebas¹⁶.

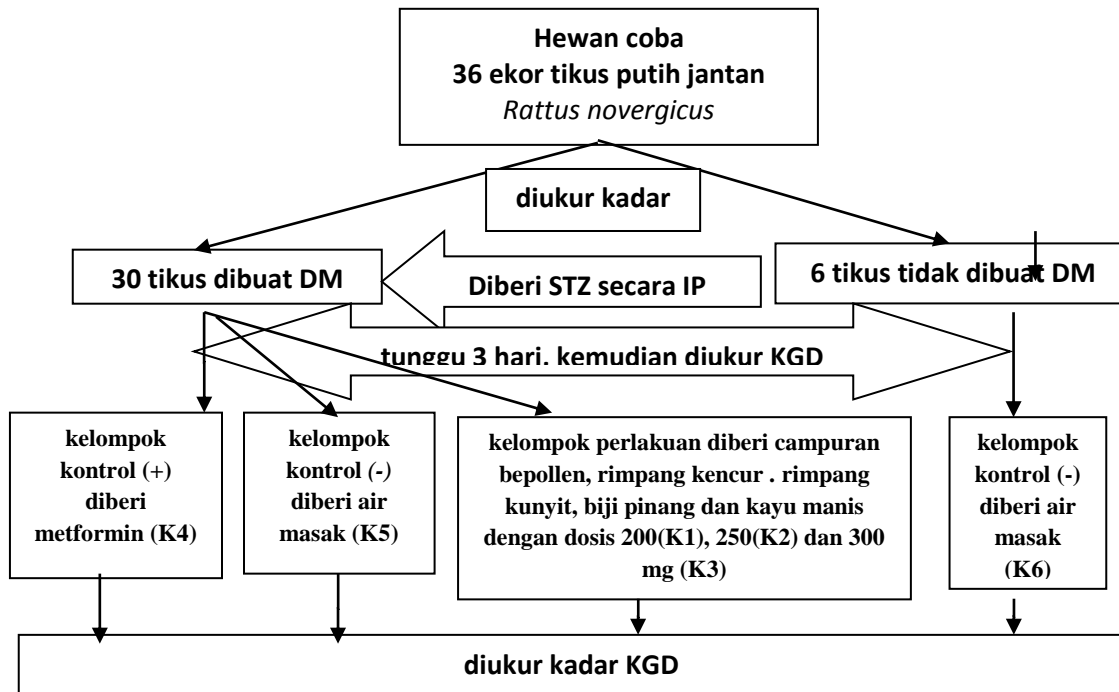
pinang dan kayu manis. e. Pakan ayam. f. Streptozotocin dari SIGMA 50130-100 mg . Alat ; a. Kandang tikus. b. Botol minum tikus. c. S spuit injeksi. d. Sonde orale. Pipa hematokrit. f. Jarum suntik. g. Tabung reaksi. h. Sentrifuse, Vorteks. i. Pipet volum. j. Tabung EDTA untuk menampung darah. k. Tabung eppendorf. l. Rak untuk tabung. m. Timbangan manual Sartorius (kapasitas maksimal 1000 gram) untuk mengukur berat badan tikus. n. Timbangan analitik untuk menimbang metformin dan streptozotocin. o. Satu set alat untuk pemeriksaan glukosa

Pemeriksaan KGD dan BB dilakukan pada semua kelompok. Tikus dipuasakan

selama semalam (10-12 jam) kemudian pengambilan darah pada pukul 07.00 WIB untuk pemeriksaan KGD dan BB. Pengambilan darah dilakukan pada hari ke-0 (KGD dan BB awal), pada hari ke-3 (KGD dan BB setelah DM), hari ke-10 (KGD dan BB setelah perlakuan 7 hari), dan pada hari ke-17 (KGD dan BB setelah perlakuan 14 hari). Pengambilan darah dilakukan untuk mengetahui KGD dan BB sebelum DM (normal) dan perubahan KGD dan BB selama perlakuan di tiap minggu.

Penentuan sediaan kombinasi bee pollen, kencur, kunci, pinang dan kayu manis yang akan digunakan dalam percobaan berdasarkan atas konversi dosis manusia ke **Jalannya penelitian** (Bagan Jalannya penelitian)

dosis tikus¹⁷. Standar pemberian dosis sediaan pada manusia adalah 5.000 mg¹⁸ sedangkan dosis manusia adalah 2 x sehari 5.000 mg sehari/ 50 kg atau 14.000 mg/hari/70 kg. Pemberian pada manusia 2x sehari, konstanta konversi ke tikus putih adalah 0,018 jadi dosis pada tikus putih adalah 14.000 mg/hari dikalikan dengan 0,018. Hasilnya 252 mg/hari/ 200 gBB dilarutkan dalam 2 ml air mendidih setelah dingin diminumkan ad libitum. Konversi ke tikus putih adalah 0,018. Dosis merformin untuk tikus putih adalah 1000 dikalikan 0,018. Hasilnya adalah 18 mg/hari/200 gBB atau 9 mg/200gBB/ pemberian



Gambar 1. Bagan jalannya penelitian

3. HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil KGD (Kadar Gula Darah) tikus Wistar diukur untuk menentukan keadaan DM pada subyek. Pengukuran KGD dilakukan pada keadaan awal dan setelah induksi STZ. Pengukuran KGD pada keadaan awal digunakan untuk mengetahui KGD tikus pada keadaan awal sebelum perlakuan dan sebelum induksi streptozotocin (STZ) dalam keadaan belum DM, sedangkan pengukuran KGD setelah induksi STZ digunakan untuk mengetahui keadaan DM pada subyek.

Menurut Mitruka & Howard (1981)¹⁹ KGD normal tikus jantan adalah 78 ± 14 atau antara 50 – 135 mg/dl. Pada keadaan awal KGD tikus berada dalam rentang normal, sedangkan KGD tikus setelah diinduksi STZ adalah > 200mg/dl. Hal ini menunjukkan keadaan DM dan dipilih sebagai subyek penelitian^{20, 21, 22, 23}.

Tabel 1. Rata-rata pengukuran KGD pada hari ke-3, 10 dan 17

Dari data pada Tabel 1. menunjukkan bahwa rata-rata hasil kadar gula darah tikus pada awal perlakuan sebelum diinduksi streptozotocin adalah normal, karena berada dalam rentang 78 ± 14 atau antara 50 – 135 mg/dl¹⁹. Pada Perlakuan yang diinduksi streptozotocin (Perlakuan I, Perlakuan II, Perlakuan III, Perlakuan IV dan Perlakuan V) kadar gula darah menunjukkan lebih dari 200

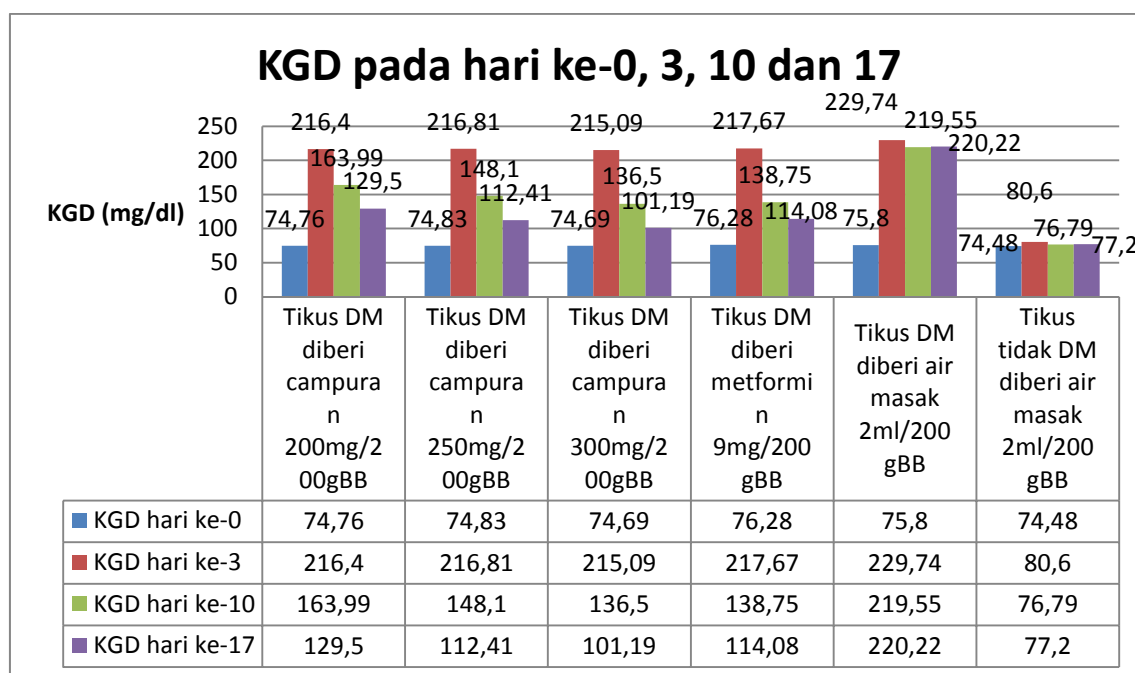
mg/dl. Hal ini disebabkan karena streptozotocin bekerja dengan cara merusak sel β pankreas²⁴. Mekanisme kerusakan sel β pankreas karena alkilasi DNA *methylation* menghambat sekresi insulin sehingga menyebabkan kadar gula darah tinggi dan menyebabkan DM tipe I²⁵. Pada Perlakuan VI merupakan Perlakuan normal (yang tidak diinduksi streptozotocin) sehingga hasil pengukuran kadar gula darah dalam batas normal.

Perlakuan perlakuan	Kadar gula darah (mg/dl)			
	Hari ke-0	Hari ke-3	Hari ke - 10)	Hari ke - 17)
PI	74,76 ± 3,47	212,86 ± 5,43*	163,99 ± 5,76	129,59 ± 4,40
PII	74,83 ± 4,25	214,30 ± 5,22*	148,10 ± 4,92	112,41 ± 4,64
PIII	74,69 ± 2,20	213,65 ± 2,52*	136,50 ± 3,80	101,19 ± 2,92
PIV	76,28 ± 2,60	217,60 ± 10,45*	138,75 ± 11,04	108,75 ± 6,98
PV	75,80 ± 2,22	216,95 ± 7,27*	219,55 ± 6,91	220,22 ± 6,88
PVI	74,48 ± 3,53	76,60 ± 3,60	76,79 ± 3,32	77,20 ± 3,36

Data rata-rata pengukuran KGD setelah diterapi campuran, metformin dan air masak dapat dilihat pada Tabel 1.

Hasil diatas dapat dilihat pada gambar 1 dibawah ini.

KGD dari masing-masing perlakuan dapat dilihat pada gambar 1. dibawah ini :



Gambar 1. Rerata KGD pada hari ke-0, 3, 10 dan 17 $p < 0.05$ berbeda signifikan dibandingkan Perlakuannormal (PVI)

Penurunan KGD dari hari ke-3 sampai hari ke-17 dapat dilihat pada tabel 2.

Tabel 2. Rerata perbedaan KGD (Mean Δ) antara hari ke-3 dan hari ke-17

Perlakuan	Mean	±	SD
Tikus DM diberi camp. 200mg (PI)	-83,36	±	1,81
Tikus DM diberi camp. 250mg (PII)	-101,88	±	1,67
Tikus DM diberi camp. 300mg (PIII)	-112,46	±	1,92
Tikus DM diberi metformin (PIV)(Kontrol +)	-103,52	±	6,02
Tikus DM diberi air masak (PV)(Kontrol -)	3,27	±	2,93
Tikus tidak DM diberi air masak (PVI)(Kontrol -)	0,98	±	1,11

Keterangan :

Δ = KGD hari ke-10 dikurangi KGD hari ke-17

Mean Δ nilai (-) artinya KGD turun

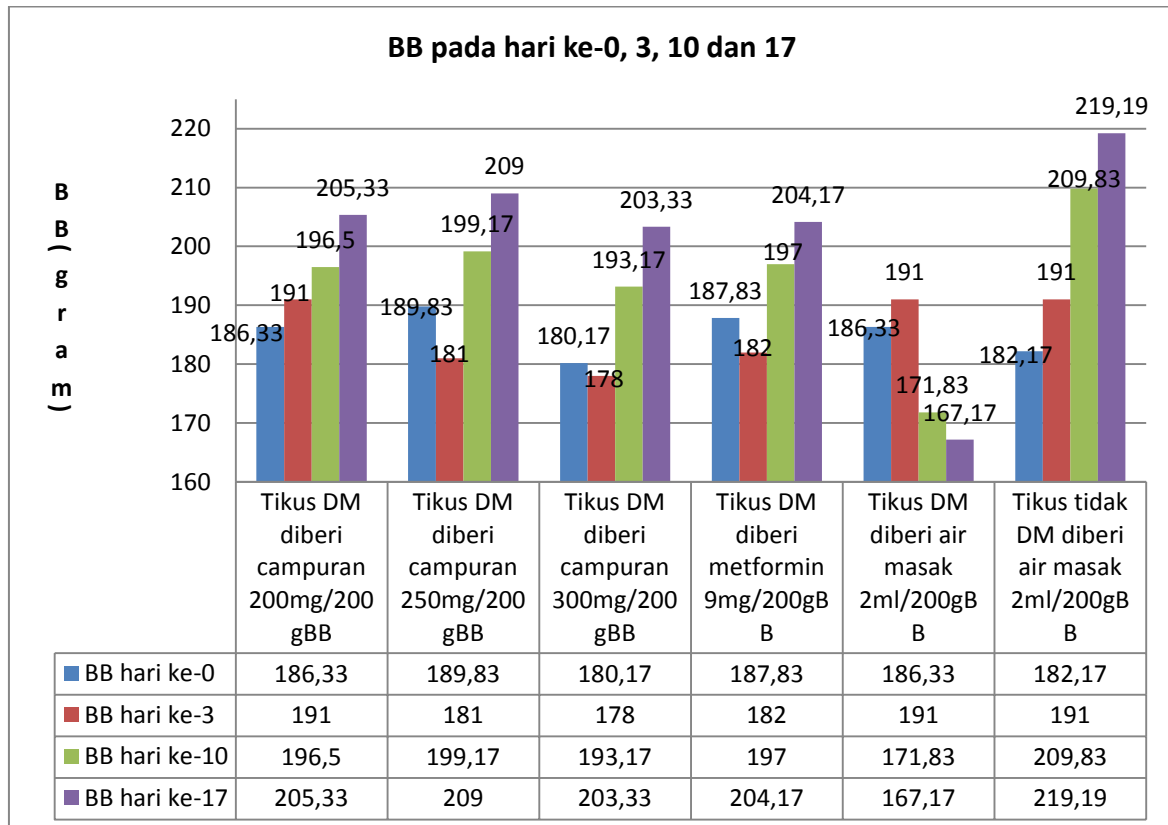
Mean Δ nilai (+) artinya KGD naik

Dari tabel 2. dapat kita lihat pada tikus yang diberi campuran (PI, PII dan PIII) dan metformin (PIV) KGDnya menurun dengan nilai delta (Δ) minus atau negative (-), sedangkan KGD tikus DM yang diberi air masak naik dengan nilai delta (Δ) positif (+). Turunnya KGD yang paling besar adalah Tikus DM yang diberi sediaan campuran 300mg(PIII), kemudian diberi metformin 9 mg (PIV) dan diikuti oleh Tikus DM yang diberi campuran 250 mg(PII) dan 200mg

(PI). Sedang tikus DM yang diberi air masak KGD naik.

Pengukuran berat badan hewan coba dilakukan dengan cara menimbang berat badan tikus pada hari ke-0, 3, 10 dan 17. Penimbangan dilakukan pada awal (hari ke-0) digunakan untuk menentukan dosis streptozotocin.sebelum diinduksi streptozotocin. Penimbangan pada awal juga dilakukan untuk menentukan konsentrasi atau dosis metformin dan sediaan

bee pollen, serbuk rimpang kencur, serbuk rimpang kunyit, biji pinang dan daun kayu manis.



Gambar 2. BB pada hari ke-0, 3, 10 dan 17
p < 0.05 berbeda signifikan dibandingkan Perlakuan normal (PVI)

Sedangkan perubahan naik BB dari hari ke-3 sampai hari ke-17 dapat dilihat pada tabel 3.

Tabel 3. Rerata perbedaan BB(Mean Δ) antara hari ke-3 dan hari ke-17

Perlakuan	Mean	\pm SD
Tikus DM diberi camp. 200mg (PI)	22,50	\pm 2,58
Tikus DM diberi camp. 250mg (PII)	22,50	\pm 2,25
Tikus DM diberi camp. 300mg (PIII)	26,17	\pm 1,60
Tikus DM diberi metformin (PIV)(Kontrol +)	18,33	\pm 3,66
Tikus DM diberi air masak (PV)(Kontrol -)	-15,83	\pm 4,26
Tikus tidak DM diberi air masak (PV)(Kontrol -)	30,83	\pm 2,40

Keterangan :

Δ = KGD hari ke-3 dikurangi KGD hari ke-10

Mean Δ nilai (-) artinya KGD turun

Mean Δ nilai (+) artinya KGD naik

Dari tabel 3. dapat kita lihat pada tikus yang diberi campuran (PI, PII dan PIII) dan metformin (PIV) BB naik seperti tikus normal (PVI) dengan nilai delta (Δ) plus atau positif (+), sedangkan BB tikus DM yang diberi air masak turun dengan nilai delta (Δ) negatif (-). Naiknya BB yang paling besar adalah Tikus DM yang diberi sediaan campuran 200mg(PI), 250mg(PII), 300mg(PIII) naiknya lebih besar dari tikus DM yang diberi metformin 9 mg (PIV). Sebaliknya tikus DM yang diberi air masak 2ml(PV) mengalami penurunan BB.

Diabetes mellitus (DM) merupakan gangguan metabolik ini ditandai oleh hiperglikemia dan glikosuria²⁶. Dalam kondisi hiperglikemia yang terus menerus seperti DM, produksi ROS terus bertambah sehingga antioksidan tubuh tidak mampu menetralkan, kelebihan radikal bebas yang tidak dinetralkan akan merusak protein, lipid, dan asam nukleat²⁷. Akumulasi dari berbagai kerusakan tersebut mengakibatkan mekanisme nekrosis atau apoptosis²⁸. ROS berperan pada pathogenesis DM dan mempunyai kemampuan mengoksidasi dan merusak DNA, protein dan karbohidrat²⁷ selain itu hiperglikemik kronik menyebabkan oksidatif stress di jaringan yang menyebabkan komplikasi pada pasien yang diabetes²⁹.

Pengaruh antioksidan untuk melawan kerusakan akibat peningkatan *reactive oxygen species* (ROS) telah dibuktikan pada penelitian sebelumnya. Tabatabaei *et al.* (2008) melaporkan bahwa pemberian vitamin E secara oral mempunyai efek baik terhadap gangguan metabolisme lipid pada diabetes walaupun pada keadaan diabetes ringan dapat

menyebabkan gangguan metabolisme karbohidrat. Menurut Kaneto *et al.* (1999)³⁰ pemberian antioksidan NAC dapat memperbaiki kontrol glikemik karena terpeliharanya fungsi sel β pankreas pada tikus diabetes, selain itu antioksidan dapat meningkatkan massa sel β , dan memelihara produksi insulin dan jumlah mRNA. Penelitian yang dilakukan oleh Shankar *et al.* (2005)³¹ menunjukkan bahwa *ginkgo biloba* sebagai antioksidan dapat meningkatkan mekanisme pertahanan antioksidan seluler seperti *glutathione stimulating hormon* (GSH) yang fungsinya untuk perlindungan melawan kerusakan oksidatif pada tikus diabetes yang diinduksi STZ.

Hasil penelitian KGD diketahui bahwa kadar gula darah puasa tikus setelah diinduksi dengan streptozotocin menunjukkan kadar gula darah yaitu >200mg/kgBB, hal ini mengakibatkan hiperglikemia. Kadar gula darah tinggi disebabkan oleh destruksi sel β pankreas sehingga produksi insulin menurun. Setelah hiperglikemia menjadi nyata, fungsi sel β semakin buruk, sekresi insulin yang dipicu glukosa kerusakannya menjadi lebih parah dan degranulasi sel β menjadi jelas yang disertai dengan penurunan jumlah massa sel β . Hiperglikemia kronis akan merusak fungsi sel β pada tingkat sintesis insulin hingga sekresi insulin³⁰. Selain itu ROS berperan pada patogenesis DM dan mempunyai kemampuan mengoksidasi dan merusak DNA, protein serta karbohidrat²⁷.

Pada keadaan DM, kadar gula darah yang tinggi dapat menyebabkan terjadinya dehidrasi seluler. Pada penelitian ini untuk mengetahui keadaan DM pada tikus

dilakukan dengan pengukuran kadar gula darah 3 hari setelah diinduksi dengan streptozotocin. Kadar gula darah >200mg/kgBB diambil sebagai subyek penelitian. Diabetes mellitus terjadi karena sebagian glukosa tidak dapat dengan mudah berdifusi melalui pori-pori membran sel dan naiknya tekanan osmotik dalam cairan ekstraseluler menyebabkan timbulnya perpindahan osmotik air keluar dari sel. Selain efek dehidrasi seluler langsung akibat glukosa yang berlebihan, keluarnya glukosa ke dalam urin akan menimbulkan diuresis osmotik. Efek keseluruhan adalah kehilangan cairan yang sangat besar dalam urin sehingga menyebabkan dehidrasi ekstraseluler yang selanjutnya menimbulkan dehidrasi intraseluler³².

Apabila kadar gula darah tinggi maka taraf maksimal reabsorpsi pada tubulis renalis akan dilampaui dan gula akan diekskresikan kedalam urin (glikosuria). Volume urin meningkat akibat terjadinya diuresis osmotik dan kehilangan air yang bersifat obligatorik pada saat yang bersamaan (poliuria). Kejadian ini akan menimbulkan dehidrasi (hiperosmolaritas), bertambahnya rasa haus dan gejala banyak minum (polidipsi). Glikosuria menyebabkan kehilangan kalori yang cukup besar (4,1 kkal untuk setiap gram karbohidrat yang diekskresikan). Apabila kehilangan ini disertai dengan hilangnya jaringan otot dan adiposa, akan mengakibatkan penurunan berat badan³³.

Pengukuran berat badan dilakukan pada awal perlakuan, hari ke-3 setelah DM, perlakuan pada hari ke-10 dan 17 perlakuan. Dari hasil penelitian diketahui bahwa perlakuan tikus DM mengalami perubahan berat badan yang fluktuasi sampai akhir penelitian. Mekanisme penurunan berat badan tikus DM tipe I terjadi karena kekurangan insulin yang berfungsi sebagai fasilitator glukosa ke dalam sel sehingga sel kekurangan energi. Gagalnya metabolisme glukosa dan protein oleh tubuh, menyebabkan berkurangnya berat badan³².

Menurut Kaneto (1999)³⁴ pemberian antioksidan dapat memperbaiki kontrol glikemik karena terpeliharanya fungsi sel β pada tikus DM, antioksidan dapat meningkatkan massa sel β , memelihara produksi insulin dan jumlah mRNA. Penelitian Selvan *et al.* (2008)³⁵

menyebutkan bahwa *gluthatione* (GSH) berperan penting dalam mengatur mekanisme antioksidan pada diabetes melalui keseimbangan stres oksidatif. Stres oksidatif disebabkan oleh kelebihan oksidan seperti *reactive oxygen species* (ROS). Pada Perlakuan tikus DM terjadi penurunan GSH hal ini disebabkan karena berkurangnya sintesa GSH atau terjadinya stres oksidatif pada tikus DM

Antioksidan berfungsi untuk melawan radikal bebas yang diakibatkan oleh kondisi hiperglikemia. Kondisi hiperglikemia menginduksi pembentukan radikal bebas seperti superoksida, hidrogen peroksida, *nitric oxide*, dan radikal hidroksil³⁶. Antioksidan yang secara tidak langsung memiliki efek hipoglikemik dengan cara melawan radikal bebas (Szkudelski, 2001). Penelitian Erejuwa *et al.* (2010)³⁷ menjelaskan bahwa efek glibenklamid dan metformin yang dikombinasikan dengan madu pada pankreas tikus yang diinduksi dengan streptozotocin mampu menghambat dan mencegah kerusakan oksidatif. Madu secara signifikan mampu menurunkan aktivitas SOD, menurunkan kadar gula darah dan meningkatkan berat badan tikus yang diinduksi dengan streptozotocin. Perubahan ini disebabkan karena pengaruh antioksidan.

4. KESIMPULAN

1. Pemberian terapi selama 14 hari dengan sediaan campuran bee pollen, serbuk rimpang kencur .serbuk rimpang kunyit, biji pinang dan daun kayu manis mempunyai efek yang signifikan lebih baik dalam menurunkan KGD tikus putih DM dibandingkan dengan pemberian metformin.
2. Peningkatan berat badan pada terapi pada tikus DM selama 14 hari dengan pemberian sediaan campuran bee pollen, serbuk rimpang kencur .serbuk rimpang kunyit, biji pinang dan daun kayu manis yang lebih baik (BB lebih berat) dari pada pemberian metformin.

5. Daftar Pustaka

1. Suryawanshi, N.P., Bhutey, A.K., Nagdeote, A.N., Jadhav, A.A. and Manoorkar, G.S. 2006. Study of lipid peroxide and lipid profile in diabetes mellitus, *Indian J Clin Biochem.* 21(1): 126-130
2. Evans, J.L., Goldfine, I.D., Maddux, B.A. and Grodsky, G.M., 2002. Oxidative stress and stress-activated signaling pathways: a unifying hypothesis of type 2 diabetes. *Endocrine Review.* 23 (5): 599-622.
3. Sasvari, M. and Nyakas, C. 2003. Time dependent changes in oxidative metabolism during chronic diabetes in rats. *Acta Biologica Szegediensis.* 47 (1-4): 153-158
4. Suyono, 1999. *Penatalaksanaan Diabetes Melitus Terpadu.* Aksara Buana, Jakarta.
5. American diabetes Association (Committee Report), 2003. Report of the expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes mellitus. *Diabetes Care* 26 (Supplement 1) : S5-20. Anonim. 2004. Survey-Survey Kesehatan Nasional (Surkesnas) Badan Litbang Kesehatan, Jakarta. [Http://net.litbang depkes.go.id](http://net.litbang.depkes.go.id)
6. Lloyd E, Becker D., Ellis I., 1996. *Incidence of Complication in Insulin Dependent Diabetes Mellitus, American journal of Epidemiology.* Orchard TJ.
7. Jakus, V., 2000. The role of free radical, oxidative stress and antioxidant system in diabetic yascular disease. *Bratisl Lek Listy.* 101 (10) : 541-551
8. Young, I.,S. and Woodside, J.V., 2001. Antioxidants in health and disease. *J Clin Patho.* 54:176-186.
9. Greenspan, F. S., Garder, D.G. (eds)., 2001. *Basic & Clinical Endocrinology eighth edition.* New York : McGraw-Hill, Inc
10. Linder, M. C., 2006. *Biokimia Nutrisi dan Metabolisme.* Jakarta. Universitas Indonesia Press
11. Brook, C.G.D. & Nicholas, J.M. (2001) *Essential Endocrinology Fourth Edition.* Blackwell Publishing.
12. Mahan, L.K. & Sylvia, E.S. (2004) *Food, Nutrition & Diet Therapy 11th Edition.* USA: Saunders
13. Sarwono S, 1997. *Sosiologi Kesehatan (Beberapa Konsep Beserta Aplikasinya).* Gadjah Mada University Press, Yogyakarta.
14. Edy Meiyanto, Ratna Asmah Susidarti, Sri Handayani dan Fitria Rahmi, 2008, Ekstrak Etanolik Biji Buah Pinang (*Areca catechu* L.) mampu menghambat proliferasi dan memacu apoptosis sel MCF-7, *Majalah Farmasi Indonesia,* 19(1), 12 – 19, Fakultas Farmasi UGM, Yogyakarta
15. Szkudelski, T., 2001. The Mechanism of Alloxan and STZ Action in β -cell of the Rats Pancreas. *Physiol. Res.*, 50: 536 – 46
16. Lawrence, G. S., 2006. Implikasi Klinis disfungsi endotel dan radikal bebas. *Fakultas Kedokteran Universitas Hasanudin, Makasar*
17. Sartori, D. R. S., Kawakami, C. L., Orsatti, C. L., Sforcin, J. M. (2008). Propolis Effect on Streptozotocin-Induced Diabetic Rats. *Journal Venom Anim Toxins Tropical Disease,* 15 (1), pp. 93-102
18. Sreemantula, S., Eswar, K.K., Vishnu, A.V. & Rajasekhar, J. (2005) Influence of Antioxidant (L-Ascorbic Acid) on Tolbutamine Induced Hypoglycaemia/Antihyperglycaemia in Normal and Diabetic Rats). *BMC Endocrine Disorders,* 5 (2).
19. Vincent, A.M., James, W.R., Phillip, L. & Eva, L.F. (2004) Oxidative Stress in Pathogenesis of Diabetic Neuropathy. *Endocrine Review,* 25 (4), pp. 612 – 628.

20. Koo, J.R. and Vaziri, N.D. 2003. Effects of diabetes, insulin and antioxidants on NO synthase abundance and NO interaction with reactive oxygen species *Kidney International*. 63: 195-201
21. Krell, R., 1996. Value-added products from beekeeping Food and Agriculture Organization of the United Nations Rome. *Agric Serv Bull* 124: 1-5
22. Mitruka, B.M. & Howard, M.R., 1981, *Clinical Biochemical and Hematological Reference Value in Normal Experimental Animals and Normal Humans second edition*. Pennsylvania :Year Book Medical Publishers. Inc.
23. Shah, S.V., Baliga, R., Rajapurkar, M., and Fonseca, V.A. 2007. Oxidants in cronic renal disease. *J Am Soc Nephrol*. 18:16-28
24. Tabatabaei, S. R. F., A. A. Papahn., M. Razi , J., Rahimi, L. (2008). The Effect of Oral Vitamin E on Induced and Consequence of Experimental Diabetic Mellitus in Rats. *Pakistan Journal of Biological Science*, 11(4), pp. 633- 637.
25. Tanko, Y., Okasha, M.I.A., Saleh, M., Yerima, M., Yaro, A.H. & Isa, A.I. (2008) Anti-Diabetic Effect of Ethanolic Flower Extracts of *Newbouldia laevis* (Biononiaceae) on Blood Glucose Levels of Streptozotocin-Induced Diabetic Wistar Rats. *Research Journal of Medical Sciences*, 2 (2), pp. 57 – 60. ISSN: 1815 – 9346.
26. Rossini, A.A. Liket, A.A. Chick, W.L. Appelt, M. C., 1977. Studies of streptozotocin-induced insulinitis and diabetes (pancreatic beta cells/islets of Langerhans/alloxan diabetes/type C virus induction/cell-mediated reaction) Proc. Natl. Acad. Sci. USA Vol. 74, No. 6: 2485-2489
27. Lenzen, S., 2008, The Mechanism of Alloxan – and Streptozotocin Induced. *Diabetologia*, 51, pp. 216 – 226.
28. Newsholme, P., Haber, E.P., Hirabara, S.M., Rebelato, E.L.O., Procopio, J., Morgan, D., Oliveira-Emilio, H.C Carpinelli, A.R. and Curi, R., 2007. Diabetes associated cell stress and dysfunction: role of mitochondrial and non-mitochondrial ROS production and activity. *J Physiol* 583 (1):9-24
29. Kaneto, H. (1999) Beneficial Effect of Antioxidant in Diabetes; Possible Protection of Pancreatic β -Cells Against Glucose Toxicity. *Diabetes*, 48, pp. 2398 - 405.
30. Guyton, A.C., 1994. *Buku Ajar Fisiologi Kedokteran*, pp. 270 – 283, Jakarta: EGC,
31. Shah, S.V., Baliga, R., Rajapurkar, M., and Fonseca, V.A. 2007. Oxidants in cronic renal disease. *J Am Soc Nephrol*. 18:16-28
32. Murray, R., Granner, D., Mayes, P. & Rodwell, V., 2003. *Biokimia Harper Edisi 25*. Jakarta : EGC Penerbit Buku Kedokteran
33. Tan, H. T., Rosliza, A. R., Siew, H. G., Ahmad, S. H., Siti, A. H., Siti, A. S., Kirnpal-Kaur, B.S., 2009. The antibacterial Properties of Malaysian Tualang Honey Against Wound and Enteric Microorganisms In Comparison to Manuka honey. *BioMed Central Complementary and Alternative Medicine*, 9: 34.
34. Selvan, V.T., Manikandan, L., Senthil, K.G.P., Suresh, K., Kakoti, B.B., Gomathi, P., Kumar, D.A., Saha, P., Gupta, M. & Mazumder, U.K. (2008) Antidiabetic and Antioxidant Effect of Methanol Exctract of *Artanema Sesamoides* in Streptozotocin-Induced Diabetic Rats, *International Journal of Applied Research in Natural Product*, 1 (1), pp. 25 – 33
35. Robertson, R.P., Harmon, J., Tran, P.O., Tanaka, Y., Takahashi, H., 2003. Glucose Toxicity in β -cell: Type-2 Diabetes Good Radicals Gone Bad and the Gluthathion Connection. *Diabetes*. 52: 581-5.
36. Erejuwa, O.O., Siti, A.S., Mohd, S.A.W., Kuttulebbai, N.S.S., Salzihan, S. & Sunil,

G., 2010, Antioxidant Protective Effect of Glibenclamide and Metformin in Combination with Honey in Pancreas of STZ- Induced Diabetic Rats. *International Journal of Molecular Sciences*, ISSN 1422-006

6. Ucapan terimakasih

Ucapan terimakasih penulis kepada:

1. Direktorat Penelitian dan Pengabdian Pada Masyarakat Direktorat Jendral Pendidikan Tinggi Departemen Pendidikan Nasional.
2. Koordinator Perguruan Tinggi Swasta 6 Jawa Tengah.
3. Ketua Stikes Muhammadiyah Klaten.
4. Ketua Lembaga Pusat Penelitian Stikes Muhammadiyah Klaten.
5. Kepala Program Study D3 Farmasi
6. Stikes Muhammadiyah Klaten.