

**COMPARISON OF ANTIDIABETIC EFFECTS OF HONEY,
GLIBENCLAMIDE, METFORMIN AND THEIR COMBINATION IN THE
STREPTOZOTOCIN INDUCED DIABETICS RAT**

Dody Novrial^{*}, Hidayat Sulisty^{*}, Setiawati^{}**

**Laboratorium Patologi Anatomi Jurusan Kedokteran FKIK UNSOED.*

***Laboratorium Farmakologi dan Terapeutik Jurusan Kedokteran FKIK
UNSOED.*

Email : dnovrial@gmail.com

ABSTRACT

Background : Type 2 Diabetes mellitus, one of the top five causes of death in the world characterized by hyperglycemia due to insulin resistance was often accompanied by dysfunction of pancreatic beta cells. Epidemiological data showed a rising trend of diabetes mellitus which have medical implications and financial consequences related to the cost of treatment of disease and its complications. Therapeutic agent for diabetes mellitus should have not only antihyperglycemic effect, but also protective effect to antioxidant defense system which is usually impaired in diabetic patients, resulting in the degeneration of the pancreas. Honey is a natural antioxidant that is widely consumed by people. This study tested the antidiabetic effects of honey in combination with oral hypoglycemic drugs glibenclamide and metformin.

Method : This study was a laboratory experimental research using a post test only with control group design. Thirty five Sprague Dawley male rats were divided into 7 groups. Streptozotocin was used for diabetic induction. Honey, glibenclamide, metformin and their combination had been used for treatment for 28 days. The variables of study were fasting blood glucose, insulin expression of pancreatic beta cells and expression of skeletal muscle GLUT-4.

Result : The results showed the combination of honey-glibenclamide and honey-metformin have more significant effect than monotherapy of glibenclamide or metformin in the fasting blood glucose, the expression of insulin and GLUT-4. This results were likely due to antioxidant effect of honey which could inhibit the progression of oxidative stress on the pancreas and other organs.

Keyword : Diabetes mellitus, streptozotocin, honey

PERBANDINGAN EFEK ANTIDIABETIK MADU, GLIBENKLAMID, METFORMIN DAN KOMBINASINYA PADA TIKUS YANG DIINDUKSI STREPTOZOTOCIN

ABSTRAK

Latar Belakang :Diabetes mellitus merupakan salah satu dari lima penyebab kematian di dunia yang sebagian besar kasus adalah diabetes tipe 2, merupakan gangguan metabolik yang ditandai dengan hiperglikemi akibat resistensi insulin yang sering diikuti oleh disfungsi sel beta pankreas. Data epidemiologi diabetes mellitus menunjukkan tren meningkat yang memiliki implikasi medis dan juga konsekuensi finansial terkait biaya pengobatan penyakit dan komplikasinya. Terapi ideal diabetes mellitus sebaiknya adalah obat yang tidak hanya memiliki efek antihiperglikemik, tetapi juga mampu meningkatkan dan melindungi sistem pertahanan anti oksidan yang biasanya terganggu pada pasien diabetes, berakibat terjadinya degenerasi pankreas. Madu merupakan antioksidan alami yang banyak dikonsumsi masyarakat. Pada penelitian ini dilakukan pengujian efek antidiabetik madu yang dikombinasikan dengan obat-obat hipoglikemik oral glibenklamid dan metformin.

Metode :Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental laboratorium dengan desain *post test only with control group* menggunakan tikus jantan Sprague Dawley yang dibagi dalam 7 kelompok perlakuan. Induksi diabetes menggunakan Streptozotocin, terapi menggunakan madu, glibenklamid, metformin dan kombinasi ketiganya. Perlakuan dilakukan selama 28 hari, variabel yang diteliti adalah gula darah puasa, ekspresi insulin sel beta pankreas dan ekspresi Glut-4 otot rangka.

Hasil :Hasil penelitian menunjukkan kombinasi madu-metformin dan madu-glibenklamid memiliki pengaruh yang lebih signifikan dibandingkan monoterapi metformin atau glibenklamid pada hasil penurunan kadar GDP, ekspresi insulin dan Glut-4. Hal ini kemungkinan akibat efek anti oksidan madu yang mampu menghambat progresivitas stress oksidatif pada pankreas dan organ lainnya.

Kata Kunci :Diabetes mellitus, streptozotocin, madu

PENDAHULUAN

Diabetes mellitus merupakan salah satu dari lima penyebab kematian di dunia (Kannel, WB dan McGee, D.L, 1979). Sebagian besar kasus adalah diabetes tipe 2, merupakan gangguan metabolik yang ditandai dengan hiperglikemi akibat dari resistensi insulin yang sering diikuti oleh disfungsi sel beta pankreas. Prevalensi global diabetes mellitus diperkirakan sebesar 171 juta orang pada tahun 2000 dan jumlah ini diprediksi meningkat sampai 366 juta orang pada tahun 2030 (Wild S et al, 2004). Di Indonesia, hasil Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) tahun 2007, diperoleh bahwa proporsi penyebab kematian akibat DM pada kelompok usia 45-54 tahun di daerah perkotaan menduduki ranking ke-2 yaitu 14,7%, dan daerah pedesaan, DM menduduki ranking ke-6 yaitu 5,8% (Depkes RI, 2007).

Data epidemiologi yang menunjukkan tren meningkat memiliki implikasi medis dan juga konsekuensi finansial terkait biaya pengobatan penyakit dan komplikasinya. Hal ini mendorong pengembangan pengobatan diabetes mellitus dengan menggunakan bahan alami yang relatif lebih murah, juga upaya mengkombinasikan efek-efek terapi dari beberapa sediaan obat, mengingat diabetes mellitus merupakan penyakit metabolik kompleks dengan banyak penyebab.

Obat-obat antidiabetik yang ada saat ini, meskipun memberikan kontribusi besar dalam manajemen diabetes, tetapi masih memiliki banyak keterbatasan terutama efek samping yang ditimbulkan seperti hipoglikemia, peningkatan berat badan dan ketidakmampuan untuk mencegah degenerasi pankreas atau komplikasi diabetik yang berhubungan dengan stres oksidatif (Baynes JW, 1999).

Glibenklamid merupakan Obat Hipoglikemik Oral (OHO) golongan sulfonilurea yang hanya digunakan untuk mengobati individu dengan DM tipe II (Moore, 1997). Obat golongan ini menstimulasi sel beta pankreas untuk melepaskan insulin yang tersimpan. Mekanisme kerja obat golongan sulfonilurea dengan cara menstimulasi pelepasan insulin yang tersimpan (*stored insulin*) dan meningkatkan sekresi insulin akibat rangsangan glukosa (Soegondo, 2005). Efek samping OHO golongan sulfonilurea umumnya ringan dan frekuensinya rendah, antara lain gangguan saluran cerna dan gangguan susunan syaraf pusat. Golongan sulfonilurea cenderung meningkatkan berat badan. Bila pemberian dihentikan, obat akan bersih dari serum sesudah 36 jam (Soegondo, 2005)

Metformin merupakan obat antidiabetika oral golongan biguanid, dengan mekanisme kerja tidak melalui perangsangan sekresi insulin tetapi langsung terhadap organ sasaran. Pemberian biguanid pada orang nondiabetik tidak menurunkan kadar glukosa darah, tetapi sediaan biguanid ternyata menunjukkan efek potensiasi dengan insulin. Pada penelitian *in vitro*, ternyata biguanid

merangsang glikolisis anaerob, dan anaerobiosis tersebut mungkin sekali berakibat lebih banyaknya glukosa memasuki otot (Handoko dan Suharto, 2004)

Terapi ideal untuk diabetes mellitus sebaiknya adalah obat yang tidak hanya memiliki efek anti hiperglikemik, tetapi juga mampu meningkatkan atau melindungi sistem pertahanan anti oksidan (Erejuwa OO et al, 2011), yang biasanya terganggu pada pasien diabetes mellitus.

Madu telah dikenal mengandung anti oksidan yang signifikan seperti katalase, asam askorbat, flavonoid, asam fenolat, derivat karotenoid, asam organik, produk reaksi Maillard, asam amino dan protein (Al-Mamary M et al, 2002; Beretta G et al, 2005; Blasa M et al, 2006; Perez RA et al, 2007). Flavonoid memiliki efek biologi yang bervariasi seperti aktivitas immunomodulasi, antioksidan, efek hipolipidemi, hipoglikemi dan melenturkan pembuluh darah (Hollman, P.C. & Katan, M.B, 1999). Efek antidiabetik flavon juga telah dibuktikan melalui penelitian pada tikus, disimpulkan bahwa flavon dapat memodulasi metabolisme lipid, glukosa abnormal, memperbaiki resistensi insulin perifer dan mengurangi komplikasi diabetes yang disebabkan oleh abnormalitas profil lipid dan resistensi insulin (Zhao R et al, 2007). Aksi flavonoid yang bermanfaat pada diabetes mellitus adalah melalui kemampuannya untuk menghindari absorpsi glukosa atau memperbaiki toleransi glukosa. Lebih lanjut flavonoid menstimulasi pengambilan glukosa pada jaringan perifer, mengatur aktivitas dan ekspresi enzim yang terlibat dalam jalur metabolisme karbohidrat dan bertindak menyerupai insulin, dengan mempengaruhi mekanisme *insulin signaling* (Cazarolli et al., 2008).

Efek anti oksidan madu menjadikannya sangat bermanfaat dalam manajemen diabetes mellitus (Fasanmade AA dan Alabi OT, 2008). Mekanisme efek hipoglikemik madu belum dapat dipahami secara sempurna. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa madu menurunkan kadar glukosa darah pada orang normal maupun pasien diabetes, mengindikasikan madu memiliki mekanisme tersendiri, kemungkinan efek sensitisasi insulin (Al-Waili, 2003).

Penanganan DM tipe 2 dengan menggunakan obat-obatan yang ideal yang tidak hanya memiliki efek anti hiperglikemik, tetapi juga mampu meningkatkan atau melindungi sistem pertahanan anti oksidan sampai saat ini masih sangat terbatas. Keterbatasan itu mendorong kami untuk melakukan penelitian efek antidiabetik (dinilai dari kadar glukosa darah, jumlah sel beta pankreas dan ekspresi GLUT-4 pada otot), dengan menggunakan anti oksidan alami, madu, dan mengkombinasikannya dengan obat hipoglikemik yang sudah dikenal luas yaitu glibenklamid dan metformin.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental laboratorium dengan desain *post test only with control group*. Hewan coba yang digunakan dalam penelitian ini adalah 35 ekor tikus jantan Sprague Dawley yang dibagi dalam 7 kelompok perlakuan. Hewan coba berumur 2-3 bulan dengan kisaran berat 200-250 gram dan dalam keadaan sehat. Hewan coba ini diperoleh dari Laboratorium Penelitian dan Pengujian Terpadu (LPPT) Universitas Gajah Mada Yogyakarta. Hewan coba mendapat makanan dan minuman secara *ad libitum*. Bahan yang digunakan untuk perlakuan terdiri dari Madu berstandar SNI, yang diproduksi oleh Rumah Madu, Glibenklamid dan Metformin yang diperdagangkan di apotik. Induksi diabetes menggunakan Streptozotocin Cat.#572201 dari CALBIOCHEM[®]. Bahan-bahan untuk prosesing jaringan terdiri atas formalin buffer, alkohol absolut pro analyze, xylol, histoplas (parafin). Untuk pemeriksaan histopatologik pewarnaan Hematoxylin Eosin menggunakan Shandon Harris Hematoxylin kit dari Thermo Scientific[®] dan bahan untuk pewarnaan immunohistokimia dengan metode *avidin-biotin*

Setelah diaklimatisasi selama tujuh hari, hewan coba dikelompokkan menjadi tujuh kelompok (masing-masing lima ekor), yaitu: Kelompok 1 (tikus diabetik yang diberi aquadestilata selama penelitian), Kelompok 2 (tikus diabetik yang diberi madu), Kelompok 3 (tikus diabetik yang diberi glibenklamid), Kelompok 4 (tikus diabetik yang diberi metformin), Kelompok 5 (tikus diabetik yang diberi madu dan glibenklamid), Kelompok 6 (tikus diabetik yang diberi madu dan metformin) dan Kelompok 7 (tikus diabetik yang diberi glibenklamid dan metformin). Dosis madu 1 g/kg berat badan, dosis glibenklamid 0,6 mg/kg berat badan, dosis metformin 100 mg/kg berat badan diberikan satu kali sehari (Erejuwa OO et al, 2011).

Induksi diabetik dilakukan pada hari pertama penelitian setelah aklimatisasi. Semua tikus dalam tujuh kelompok diinjeksi dengan streptozotocin dosis 40 mg/kg BB secara intraperitoneal untuk merusak sel beta pankreas (Szkuldeski, 2001; Mic *et al.*, 2007; Yu *et al.*, 2007). Induksi dinyatakan berhasil bila pada pemeriksaan glukosa darah puasa setelah 48 jam ≥ 14.0 mmol/L disertai salah satu gejala diabetes mellitus seperti polifagi, polidipsi, poliuria, atau penurunan berat badan (Erejuwa OO et al, 2011). Pada penelitian ini, induksi terjadi pada hari ke 2 sehingga pemberian aquadestilata, madu, glibenklamid dan metformin sesuai kelompok perlakuan dimulai hari ke-3 penelitian sampai hari ke-28, masing-masing satu kali sehari. Pemberian madu, glibenklamid dan metformin dengan cara dilarutkan dalam aquadestilata. Pemeriksaan kadar gula darah dilakukan pada hari terakhir aklimatisasi, hari ke-3, ke-14 dan hari ke-28 penelitian menggunakan alat Glukostick meliputi kadar gula darah puasa (GDP).

Terminasi hewan coba dilakukan pada hari ke-29 setelah dipuasakan semalam pada hari ke-28. Organ yang diambil adalah pankreas dan otot skelet, dimasukkan dalam buffer formalin untuk selanjutnya dilakukan pemeriksaan imunohistokimia insulin dan GLUT-4. Data kadar glukosa darah, jumlah sel beta pankreas dan ekspresi protein GLUT-4 merupakan data dengan skala rasio. Data yang terkumpul kemudian ditabulasi dan dianalisis secara deskriptif berupa nilai minimum, maksimum, rerata dan simpangan baku. Data selanjutnya dianalisis bivariat menggunakan uji *Kruskal-Wallis*, dilanjutkan uji beda antar kelompok menggunakan uji *Mann-Whitney*. Analisis dilakukan dengan bantuan piranti lunak SPSS[®] 13.00 untuk Windows.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Kadar glukosa darah puasa diperiksa sebanyak 4 kali. Pada hari kedua post injeksi STZ seluruh tikus mengalami hiperglikemia (diabetes), sehingga perlakuan/pemberian terapi sudah dapat dilakukan. Uji hipotesis kadar glukosa darah puasa antar kelompok dilakukan dengan menggunakan uji *Kruskal Wallis* test dengan hasil seperti pada tabel 1. Dari uji hipotesis tersebut, perbedaan bermakna hanya didapatkan pada GDP hari ke 28 perlakuan, kemudian dilanjutkan uji beda antar kelompok menggunakan uji *Mann Whitney* (tabel 2). Ekspresi insulin dinilai pada akhir penelitian, menggunakan uji hipotesis *Kruskal Wallis* didapatkan beda bermakna ($p = 0.000$). Analisis dilanjutkan dengan uji beda antar kelompok menggunakan *Mann-Whitney* test dengan hasil sebagaimana terlihat pada tabel 3.

Tabel 1. Hasil uji hipotesis kadar glukosa darah puasa

GDP	<i>P</i>
GDP Awal	0.618
GDP Post induksi STZ	0.109
GDP hari ke 14 perlakuan	0.206
GDP hari ke 28 perlakuan	0.001

**Tabel 2. Hasil uji beda GDP hari ke 28 perlakuan
beda Ekspresi Insulin**

Kelompok	<i>p</i>
K1-K2	0.281
K1-K3	0.168

Tabel 3. Hasil uji

Kelompok	<i>p</i>
K1-K2	0.255
K1-K3	0.038

K1-K4	0.015	K1-K4	0.012
K1-K5	0.008	K1-K5	0.000
K1-K6	0.015	K1-K6	0.000
K1-K7	0.015	K1-K7	0.047
K2-K3	0.600	K2-K3	0.257
K2-K4	0.076	K2-K4	0.093
K2-K5	0.009	K2-K5	0.000
K2-K6	0.016	K2-K6	0.000
K2-K7	0.047	K2-K7	0.322
K3-K4	0.059	K3-K4	0.710
K3-K5	0.009	K3-K5	0.000
K3-K6	0.016	K3-K6	0.006
K3-K7	0.028	K3-K7	0.000
K4-K5	0.600	K4-K5	0.001
K4-K6	0.346	K4-K6	0.010
K4-K7	0.600	K4-K7	0.001
K5-K6	0.117	K5-K6	0.550
K5-K7	0.917	K5-K7	0.824
K6-K7	0.251	K6-K7	0.477

Eksresi Glut-4 dinilai pada akhir penelitian, menggunakan uji hipotesis Kruskal Wallis didapatkan beda bermakna ($p = 0.013$). Analisis dilanjutkan dengan uji beda antar kelompok menggunakan Mann-Whitney test dengan hasil sebagai berikut :

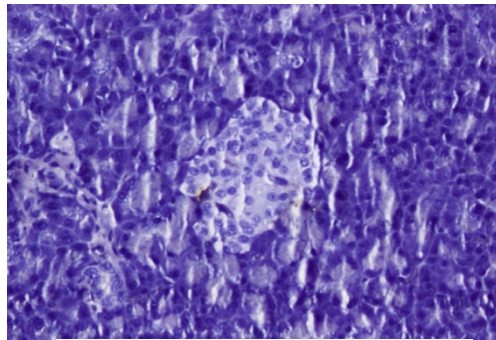
Tabel 4. Hasil uji beda Eksresi Glut-4

Kelompok	<i>P</i>
K1-K2	0.113
K1-K3	0.027
K1-K4	0.044
K1-K5	0.008

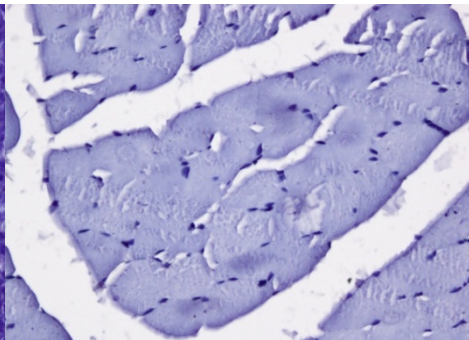
K1-K6	0.016
K1-K7	0.025
K2-K3	0.092
K2-K4	0.168
K2-K5	0.011
K2-K6	0.036
K2-K7	0.110
K3-K4	0.435
K3-K5	0.670
K3-K6	0.915
K3-K7	0.750
K4-K5	0.390
K4-K6	0.281
K4-K7	0.828
K5-K6	0.914
K5-K7	0.025
K6-K7	0.206

Pada penelitian ini induksi STZ 40 mg/kgbb menyebabkan kerusakan sel beta pankreas dan resistensi insulin perifer yang dinilai melalui ekspresi insulin sel beta pankreas dan ekspresi Glut-4 pada otot rangka (gambar 1).

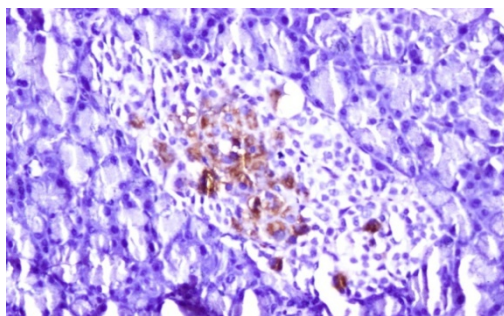
Pemberian perlakuan tunggal dengan madu, glibenklamid atau metformin tidak memiliki pengaruh yang signifikan dalam menurunkan kadar glukosa darah puasa, ekspresi insulin maupun ekspresi Glut-4. Perbaikan kadar glukosa darah, ekspresi insulin dan ekspresi Glut-4 tampak pada kelompok yang diberikan kombinasi madu dengan glibenklamid, madu dengan metformin atau glibenklamid dan metformin.(gambar 1)



C INS Negatif K1(Kontrol)



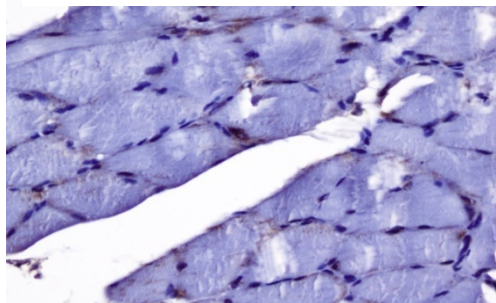
C GLUT4 Negatif K1(Kontrol)

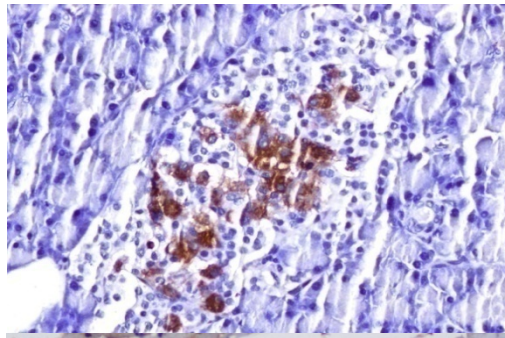


C INS K4 (Diabetik + Metformin)



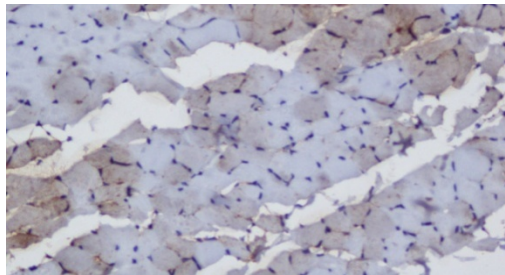
C Glut4 K4 (Diabetik + Metformin)





C INS K6 (Diabetik + Metformin+ Madu)

C Glut4 K6 (Diabetik + Metformin+ Madu)



Gambar 1. Hasil imunohistokimia Insulin dan Glut-4

Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian Erejuwa OO (2010) yang membuktikan bahwa monoterapi dengan glibenklamid atau metformin tidak memiliki efek signifikan terhadap peroxidase lipid (TBARS) dan enzim-enzim antioksidan. Sebaliknya bila dikombinasikan dengan madu dapat meningkatkan aktivitas katalase (CAT), menurunkan aktivitas glutathione peroxidase (GPx) sehingga secara signifikan menurunkan kadar TBARS.

Diabetes mellitus merupakan penyakit yang berhubungan dengan kekacauan metabolik progresif, kontrol glikemik yang memburuk dan perubahan morfologi pada organ seperti pankreas, ginjal dan retina (Christina L, dkk, 2008). Stres oksidatif diketahui memegang peranan penting dalam proses ini. Pada diabetes tipe 2, reactive oxygen species (ROS) mengaktifkan jalur apoptosis, mengganggu sintesis insulin dan juga berkontribusi terhadap resistensi insulin (Simmons RA,2006). Obat hipoglikemik oral kemungkinan efektif untuk kontrol glikemik setidaknya pada tahap awal diabetes, namun menjadi tidak sepenuhnya efektif dalam pencegahan kerusakan organ yang diperantarai ROS (Cook MN, dkk, 2005).

Aktivitas antioksidan obat hipoglikemik oral yang tidak efektif kemungkinan dikarenakan kerja obat yang cenderung langsung pada target organ perifer. Efek utama metformin (golongan biguanid) adalah menurunkan “*hepatic glucose output*” dan menurunkan kadar glukosa puasa. Pada penelitian *in vitro*, ternyata biguanid merangsang glikolisis anaerob, dan anaerobiosis

tersebut mungkin sekali berakibat lebih banyaknya glukosa memasuki otot (Handoko dan Suharto, 2004). Obat golongan sulfonilurea (glibenklamid) sebenarnya memiliki efek menurunkan kadar glukosa darah dengan cara meningkatkan sekresi insulin, namun dari segi efikasinya, sulfonilurea tidak berbeda dengan metformin, yaitu menurunkan A1C ~ 1,5% .

Efektifitas pengobatan obat hipoglikemik oral yang kurang dalam mengendalikan stress oksidatif mengharuskan adanya kombinasi antioksidan dalam terapi diabetes sejak diketahui bahwa patogenesis diabetes tipe 1 maupun tipe 2 berkaitan dengan aktivitas ROS pada pankreas dan organ lainnya. Pada penelitian ini membuktikan efektifitas madu sebagai antioksidan yang dikombinasikan dengan obat hipoglikemik oral. Madu telah dikenal mengandung anti oksidan yang signifikan seperti katalase, asam askorbat, flavonoid, asam fenolat, derivat karotenoid, asam organik, produk reaksi Maillard, asam amino dan protein (Al-Mamary M et al, 2002; Beretta G et al, 2005; Blasa M et al, 2006; Perez RA et al, 2007).

Potensi madu bersama metformin dan glibenklamid dalam meningkatkan aktivitas katalase telah dibuktikan oleh Erejuwa OO, 2010. Efek antidiabetik flavon juga telah dibuktikan melalui penelitian pada tikus, disimpulkan bahwa flavon dapat memodulasi metabolisme lipid, glukosa abnormal, memperbaiki resistensi insulin perifer dan mengurangi komplikasi diabetes yang disebabkan oleh abnormalitas profil lipid dan resistensi insulin (Zhao R et al, 2007). Flavonol terbukti juga menghambat produksi TNF- α dan nitric oxide oleh lipopolisakarida dari makrofag yang teraktivasi (Gerritson ME, dkk, 1995).

Penelitian ini membuktikan pengaruh madu dalam meningkatkan potensi glibenklamid dan metformin yang diduga melalui penghambatan progresivitas stres oksidatif akibat induksi STZ. Pada penelitian ini juga didapatkan output yang baik pada kombinasi metformin dan glibenklamid, hal ini sejalan dengan algoritma penanganan diabetes tipe 2 sesuai konsensus *American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD)*. Penanganan diabetes tipe 2 dilakukan secara bertahap dimulai dengan intervensi pola hidup dan monoterapi metformin, bila dalam waktu 2-3 bulan gagal mencapai target glikemik maka masuk langkah kedua yaitu penambahan obat kedua berupa insulin atau sulfonilurea. Bila langkah kedua gagal maka dilanjutkan langkah ketiga yaitu mengintensifkan terapi insulin berupa suntikan “short acting” atau “rapid acting” yang diberikan sebelum makan. Bila suntikan-suntikan insulin dimulai maka sekretagog insulin harus dihentikan (Natan DM, dkk, 2009).

SIMPULAN DAN SARAN

Terdapat pengaruh pemberian madu, metformin, glibenklamid dan kombinasinya terhadap kadar glukosa darah puasa, ekspresi insulin sel beta pankreas dan ekspresi Glut-4 otot rangka tikus diabetes yang diinduksi streptozotocin. Pemberian kombinasi antara madu dan metformin, madu dan glibenklamid serta metformin dan glibenklamid memiliki pengaruh yang lebih signifikan dibandingkan monoterapi metformin atau glibenklamid. Pengaruh pemberian madu dalam meningkatkan potensi metformin dan glibenklamid kemungkinan akibat efek anti oksidan yang mampu menghambat progresivitas stress oksidatif pada pankreas dan organ lainnya.

Pembuktian lebih lanjut dapat dilakukan melalui penelitian dengan variabel yang lebih spesifik seperti kadar HbA1C pada hewan coba maupun *clinical trial* pada manusia

DAFTAR PUSTAKA

- Al-Mamary M, Al-Meerri A, Al-Habori M, 2002. Antioxidant activities and total phenolics of different types of honey. *Nutr Res* 22:1041-1047.
- Al-Waili NS, 2003. Effects of daily consumption of honey solution on hematological indices and blood levels of minerals and enzymes in normal individuals. *J Med Food* 6:135-140
- American Diabetes Association, 2009. Standard of medical care in diabetes – 2009. *Diabetes care* (32) suppl (1): 513-561.
- Badan Standarisasi Nasional. www.bsn.or.id.
- Baynes JW, 1999. Role of oxidative stress in development of complications in diabetes. *Diabetes*, 40, 405-412.
- Beretta G, Granata P, Ferrero M, Orioli M, Facino RM, 2005. Standardization of antioxidant properties of honey by a combination of spectrophotometric/fluorimetric assays and chemometrics. *Anal Chim Acta* 533:185-191.

- Blasa M, Candiracci M, Accorsi A, Piacentini M, Albertini M, Piatti E, 2006 .
Raw millefiori honey is packed full of antioxidants. *Food Chem* 97:217-222.
- Cazarolli L.H., Zanatta L., Alberton E.H., Figueiredo M.S., Folador P., Damazio R.G., et al., 2008. Flavonoid: Cellular and Molecular Mechanism of Action in Glucose Homeostasis. *Mini Rev Med Chem*, vol. 8(10), pp. 1032-8.
- Cook, M.N.; Girman, C.J.; Stein, P.P.; Alexander, C.M.; Holman, R.R.2005. Glycemic control continues to deteriorate after sulfonylureas are added to metformin among patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 28, 995-1000.
- Cristina, L.; Roberto, L.; Stefano, D.P. 2008.β-cell failure in type 2 diabetes mellitus. *Curr.Diab. Rep.*8, 179-184.
- Departemen Kesehatan RI. Diabetes mellitus masalah kesehatan masyarakat yang serius [Online] disitasi 8 Maret 2007 dari : URL : <http://www.depkes.go.id/index.php?option=news&task=viewarticle&sid=942&Itemid=2>
- Erejuwa OO, Sulaiman SA, Ab Wahab MS, Salam SKN, Salleh MSM, Gurtu SI, 2010. Antioxidant Protective Effect of Glibenclamide and Metforminin Combination with Honey in Pancreas of Streptozotocin-Induced Diabetic Rats *Int J Mol Sci*, 11, 2056-2066.
- Erejuwa OO, Sulaiman SA, Ab Wahab MS, Salam SKN, Salleh MSM, Gurtu SI, 2011. Comparison of antioxidant effects of honey, glibenclamide, metformin, and their combinations in the kidneys of streptozotocin induced diabetic rats. *Int J Mol Sci*, 12, 829-843.
- Fasanmade AA dan Alabi OT, 2008. Differential effect of honey on selected variables in alloxan-induced and fructose induced diabetic rats. *African journal of biomedical research*, vol 11: 191-196.
- Gerritson ME, Carley WW, Ranges GE, Shen CP, Phan SA, 1995. Flavonoids inhibit cytokine-induced endothelial cell adhesion protein gene expression. *Am J Pathol*, 147(2):278-292.

- Guz Y, Nasir I, Teitelman G, 2001. Regeneration of pancreatic β -cells from intra-islet precursor cells in an experimental model of diabetes, *Endocrinology*, 142:4956-68.
- Handoko dan Suharto. Insulin, Glukagon dan Antidiabetik Oral. Dalam: Farmakologi dan Terapi edisi 4, 2004. Bagian Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia
- Hollman PC, Katan MB. 1999, Health effects and bioavailability of dietary flavonols. *Free Radic Res. Suppl*: S75-80.
- Kannel, WB, McGee, D.L, 1979. Diabetes and cardiovascular disease. The Farmingham study. *JAMA*, 241, 2035-2038.
- Katzung & Trevor's. Pharmacology Examination and Board Review. Lange Medical Book/McGraw-Hill. Medical Publishing Division. New York, 2002
- Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, et al, 2009. ADA/EASD consensus statement and algorithm for the treatment of Type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 32: 193-203.
- Perez RA, Iglesias MT, Pueyo E, Gonzalez M, de Lorenzo C, 2007. Amino acid composition and antioxidant capacity of Spanish honeys. *J Agric Food Chem*, 55:360-365.
- Soegondo S. Prinsip Pengobatan Diabetes, Insulin dan Obat Hipoglikemik Oral. Dalam: Penatalaksanaan Diabetes Melitus Terpadu. Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta, 2004
- Szkuldeski T., 2001. The Mechanism of Alloxan and Streptozotocin Action in B Cells of the Rat Pankreas. *Physiol. Res.*, vol. 50, 536-46.
- World Health Organization, Research guidelines for evaluating the safety and efficacy of herbal medicines. Manila : WHO on regional office for the western pacific, 1993.
- Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H, 2004. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care*, 27, 1047-1053.
- Zhao R, Li Q, Long L, Li J, Yang R, Gao D, 2007. Anti DM tipe 2 activity of flavone from *Ipomoea batatas* leaf in non insulin dependent DM tipe 2 rats. *Int J Food Sci Tech*, 42(1): 80-5.

*Prosiding Seminar Nasional Kesehatan
Jurusan Kesehatan Masyarakat FKIK UNSOED
Purwokerto, 31 Maret 2012*