

Efek Kombinasi Infusa Sambiloto, Daun Salam, Kayu Manis, dan Rimpang Temulawak terhadap Kadar IL-1 β Serum Tikus Wistar Jantan (*Rattus norvegicus*) Model Hiperglikemia

Iga Ramadani Hervias^{*}, Ariani Ratri Dewi^{**}, Dini Sri Damayanti^{**}

^{*}Mahasiswa Fakultas Kedokteran Kedokteran Universitas Islam Malang

^{**}Staff Pengajar Fakultas Kedokteran Kedokteran Universitas Islam Malang

E-mail: igaramadani11@gmail.com

ABSTRACT

Introduction: Chronic inflammatory induced by chronic hyperglycemia are the causes of Diabetes Mellitus. High blood glucose levels or hyperglycemia can induce elevated serum levels of IL-1 β . Combination of sambiloto, salam leaves, cinnamon and temulawak roots has been used traditionally to lower blood sugar level. Tawangmangu clinic of herbal also use this formula.

Methods: *In vivo* experimental laboratory study to describe the effect of herbal combinations on the decrease in serum levels of IL-1 β in hyperglycemia rats model with control group post test only design using male Wistar rats was conducted. Hyperglycemia was induced using streptozotocin (25mg/kgBW) and high fructose diet 10%. Infusa of this combination were administered through gastric sondage for 30 days after hyperglycemia state was achieved (fasting blood glucose $\geq$ 126 g/dL). Sample was divided into 5 groups KN (n=5) KP (n=5), KP 1 (dose 125 mg/kgb.wt, n=5), KP 2 (dose 250 mg/kgb.wt, n=5) KP 3 (dose 500 mg/kgb.wt, n=5). Serum IL-1 β levels analyzed by ELISA kit Rat IL-1 β . Data then analyzed using ANOVA with significance set to $p \leq 0,05$.

Result: Serum level of IL-1 β was reduced in all treatment groups and treatment group 3 showed greatest decrease. However, ANOVA analysis showed no significant differences compared to control groups ($p > 0,05$).

Conclusions: Combination of sambiloto, salam leaves, cinnamon and temulawak roots give no effect to serum level of IL-1 β in hyperglycemic rats.

Keyword: hyperglycemia, combination of Sambiloto, Salam Leaves, Cinnamon and Temulawak Roots, streptozotocin, IL-1 β

PENDAHULUAN

Diabetes melitus merupakan gangguan metabolik akibat tingginya kadar gula darah dalam tubuh atau hiperglikemia yang banyak terjadi di dunia termasuk Indonesia. Data Riskesdas 2013 menunjukkan prevalensi diabetes di Indonesia terutama pada usia 15 tahun keatas atau *Adult Onset Diabetes* adalah sebesar 176.689.336 orang, data tersebut mengalami peningkatan hampir sebanyak dua kali lipat dibandingkan tahun 2007¹.

Diabetes terjadi akibat penurunan kadar hormon insulin dalam tubuh baik dari segi jumlah maupun aktivitasnya. Diabetes melitus terbagi atas DM tipe 1 dan DM tipe 2. Diabetes tipe 1 (DM T-1) banyak merupakan *juvenile onset diabetes* yang terjadi akibat pankreas tidak dapat memproduksi insulin secara cukup. Diabetes tipe 2 (DM T-2) yang lebih sering terjadi pada dewasa atau *adult onset diabetes* terjadi akibat kinerja insulin tidak efektif atau resistensi insulin. Kondisi tersebut mengakibatkan peningkatan kadar glukosa dalam darah atau hiperglikemia¹.

Peningkatan kadar glukosa dalam darah mengakibatkan peningkatan produksi

Advance Glycosylation End products (AGE's) pada pankreas. Kadar AGE's yang tinggi berperan terhadap produksi ROS (*Reactive Oxygen Species*) dan meningkatkan produksi sitokin pro inflamasi, salah satunya IL-1 β ². Peningkatan IL-1 β berperan penting dalam proses kerusakan berbagai organ termasuk sel beta pankreas dan jantung^{3,4}.

Di Indonesia jamu merupakan obat tradisional yang telah luas digunakan sebagai alternatif pengobatan. Data dari Rikesdas pada 2010 menunjukkan tingginya pengguna jamu di Indonesia, yakni sebesar 59,12 %. Salah satu aplikatif penggunaan jamu di Indonesia adalah sebagai pengobatan diabetes melitus. Jamu dipilih sebagai alternatif karena dipercaya lebih aman dibandingkan obat anti hiperglikemia kimiawi. Obat anti hiperglikemia kimiawi yang digunakan dalam jangka panjang memiliki efek samping seperti misalnya gangguan pencernaan⁵. Penelitian menyebutkan kombinasi tanaman herba yang biasa dipergunakan untuk mengobati hiperglikemia adalah sambiloto, kayu manis, daun salam dan rimpang temulawak. Kombinasi sambiloto, kayu manis, daun salam dan

ripang temulawak telah digunakan di Klinik Saintifikasi Jamu B2P2TOOT Tawangmangu sebagai pengobatan antihiperglikemia⁶. Beberapa penelitian terpisah menunjukkan bahwa ada potensi sambiloto, kayu manis, daun salam dan ripang temulawak sebagai antioksidan yang mampu menurunkan jumlah ROS. Daun salam, kayu manis dan sambiloto ditemukan memiliki kadar saponin dan flavonoid yang tinggi^{7,8,9}. Rimpang temulawak selain memiliki efek sebagai antioksidan juga memiliki efek sebagai *immunomodulator* dan menghambat proses glikoneogenesis melalui kandungan kurkuminoid sebagai zat aktifnya^{10,11,12}.

Berdasarkan data mengenai tingginya tingkat prevalensi diabetes melitus yang terjadi akibat kondisi hiperglikemia dan efek samping yang ditimbulkan oleh obat antihiperglikemia, minimnya penelitian kombinasi sambiloto, kayu manis, daun salam dan ripang temulawak sebagai antioksidan dan antidiabetik, serta belum adanya penelitian mengenai efek kombinasi sambiloto, daun salam, kayu manis dan rimpang temulawak terhadap kadar IL-1 β serum maka peneliti berpendapat bahwa perlu adanya uji *in vivo* kombinasi sambiloto, kayu manis, daun salam dan ripang temulawak sebagai antioksidan dan antidiabetik melalui pengukuran IL-1 β serum tikus Wistar jantan model Hiperglikemia.

METODE

Penelitian ini menggunakan metode eksperimental laboratorium secara *in vivo*, dengan desain penelitian *control group post test only design*. dan bertujuan menguji potensi pemberian ekstrak daun sambiloto, daun salam, kayu manis, dan rimpang temulawak pada tikus model hiperglikemia terhadap kadar IL-1 β serum tikus Wistar jantan.

Penelitian ini dilaksanakan di *Animal House* dan Laboratorium Terpadu Fakultas Kedokteran Universitas Islam Malang, dan Laboratorium Faal Fakultas Universitas Brawijaya Malang. Penelitian ini berlangsung mulai bulan Januari 2018 hingga Juli 2018. Penelitian ini telah disetujui secara etik oleh Komisi Etik Penelitian Universitas Brawijaya dengan nomor 856-KEP-UB pada tanggal 5 Desember 2017.

Sampel Penelitian dan Pengelompokan Sampel

Tikus Wistar jantan (*Rattus norvegicus*) berusia 2-3 bulan dengan berat badan 120-200 gram, diaklimatisasi selama 14 hari, serta diberi makan dan minum standart laboratorium. Pengelompokan sampel terbagi atas kelompok negatif (KN, n=5), kelompok positif (KP, n=5), kelompok perlakuan 1 (KP 1, n=5), kelompok perlakuan 2 (KP 2, n=5), kelompok perlakuan 3 (KP 3, n=5). Total hewan coba yang digunakan adalah sebanyak 25 ekor.

Induksi Hiperglikemia

Tikus model hiperglikemia didapatkan melalui induksi dengan *High Fructose Diet* (HFD) 10% selama 14 hari dan injeksi *Streptozotocin* (STZ) dosis rendah (25 mg/kgBB) *multiple dose*, dilarutkan dalam buffer sitrat dengan pH 4,5 0,05 M sebanyak 2 ml/dosis pada hari ke-15 secara intraperitoneal. Tikus dinyatakan hiperglikemia bila kadar glukosa darah puasa ≥ 126 g/dL¹³.

Pemberian Kombinasi Herba Sambiloto, Daun Salam, Kayu Manis dan Rimpang Temulawak

Pembuatan infusa dilakukan dengan cara merebus simplisia daun sambiloto 50 gram, daun salam 30 gram, kayu manis 10 gram, dan rimpang temulawak 30 gram merupakan dosis yang biasa digunakan oleh peracik jamu dilarutkan dalam 1200 ml air selama 10 menit pada suhu 90°C⁶ dengan pelarut air kemudian dievaporasi dengan suhu 80°C sampai 1/3 volume awal lalu dimasukkan di oven dengan suhu 45°C hingga menjadi ekstrak pasta. Ekstrak pasta dibagi untuk 3 kelompok perlakuan dengan dosis 125 mg/kgBB (KP 1), dosis 250 mg/kgBB (KP 2), dan dosis 500 mg/kgBB (KP 3) yang dalam pemberiannya dicampur dengan 1 cc air per sonde diberikan selama 30 hari.

Pengambilan Sampel Darah

Tikus difiksasi dalam posisi supinasi, kemudian dilakukan anestesi menggunakan ketamin intramuscular (IM) dengan dosis 40 mg/kgBB hingga terbius. Tikus dibedah secara vertikal mengikuti linea media dari abdomen menuju ke toraks dengan gunting sampai seluruhnya terbuka¹⁴. Darah diambil dari jantung tikus dengan spuit 5 cc, kemudian langsung dimasukkan ke dalam vacutainer tanpa anti koagulan (EDTA) untuk pemeriksaan serum. Vacutainer tanpa EDTA tersebut didiamkan selama 30 menit pada suhu kamar selanjutnya disentrifugasi selama 10 menit dengan kecepatan 4000 rpm.

Pemeriksaan Kadar IL-1 β Serum

Sampel darah yang telah diperoleh dilakukan pemeriksaan kadar IL-1 β menggunakan ELISA kit Rat IL-1 β Cat. No.: E0119Ra (*Bioassay Technology Laboratory*). Pembacaan OD (*Optical Density*) diukur dengan panjang gelombang 450 nm pada *Elisa reader*.

Teknik Analisis Data

Data yang diperoleh dilakukan uji normalitas dan homogenitas terlebih dahulu. Setelah data dinyatakan terdistribusi normal selanjutnya dilakukan uji statistik menggunakan metode *one way ANOVA*. Hasil dikatakan bermakna bila $p < 0,05$. Semua analisis

data dilakukan dengan memakai perangkat software statistik SPSS.

HASIL DAN ANALISIS DATA

Karakteristik Sampel

Karakteristik sampel penelitian dapat dilihat pada Tabel 1 menunjukkan gula darah puasa hewan

coba mengalami peningkatan dengan pemberian *high fructose diet* dan induksi STZ (mencapai target hiperglikemi yang diharapkan yaitu ≥ 126 g/dL) dan mengalami penurunan dengan pemberian infusa kombinasi kombinasi sambiloto, daun salam, kayu manis, dan rimpang temulawak terutama pada kelompok perlakuan 2 (dosis 250 mg/kgBB/hari)

Tabel 1 Karakteristik Sampel Penelitian.

Kelompok	Kontrol Normal (K N)	Kontrol Perlakuan (K P)	Kelompok Perlakuan 1 (K P 1)	Kelompok Perlakuan 2 (K P 2)	Kelompok Perlakuan 3 (K P 3)
Usia Awal (bulan)	2-3	2-3	2-3	2-3	2-3
Induksi HFD 10% (/hari)	-	+	+	+	+
Injeksi STZ (mg/kgBB)	-	25	25	25	25
Pemberian Ekstrak	-	-	Sonde (+)	Sonde (+)	Sonde (+)
Dosis Kombinasi Herbal	-	-	125 mg/kgBB	250 mg/kgBB	500 mg/kgBB
Lama Adaptasi	7 hari	7 hari	7 hari	7 hari	7 hari
Rerata BB Awal (gram)	216.40	156.20	165.80	228.40	173.40
Rerata BB Akhir (gram)	313.40	237.60	309.80	219.60	246.60
Δ BB	97	81	144	-8.8	73.2
Rerata BB Awal (gram)	216.40	156.20	165.80	228.40	173.40
Rerata GDP Sebelum Perlakuan	98.20 $\pm$ 14.72	169.00 $\pm$ 36.56	132.60 $\pm$ 2.90	281.20 $\pm$ 46.75	136.40 $\pm$ 6.13
Rerata GDP Setelah Perlakuan (Diukur Sebelum Pembedahan)	97.80 $\pm$ 3.15	107.60 $\pm$ 12.03	96.60 $\pm$ 4.90	167.40 $\pm$ 51.40	117.60 $\pm$ 17.80
Δ GDP (mg/dL)	-0.4 $\pm$ 11.57	-61.4 $\pm$ 24.53	-36 $\pm$ 2	-113.8 $\pm$ 4.65	-18.8 $\pm$ 11.67

Keterangan :

Data dalam mean $\pm$ SE; KN, Kelompok negatif; KP, Kelompok positif; KP 1, Kelompok hiperglikemia + pemberian infusa kombinasi sambiloto, daun salam, kayu manis, dan rimpang temulawak 125 mg/kgBB/hari; KP 2, Kelompok hiperglikemia + pemberian infusa kombinasi sambiloto, daun salam, kayu manis, dan rimpang temulawak 250 mg/kgBB/hari; KP 3, Kelompok hiperglikemia + pemberian infusa kombinasi sambiloto, daun salam, kayu manis, dan rimpang temulawak 500 mg/kgBB/hari.

Kadar IL-1 β

Tabel 2 Rerata Hasil Kadar IL-1 β

Kelompok	N	Rerata $\pm$ SE (pg/ml)
KN	5	2473.00 $\pm$ 65.22
KP	5	2517.00 $\pm$ 137.09
KP 1	5	2523.00 $\pm$ 166.47
KP 2	5	2227.00 $\pm$ 107.07
KP 3	5	2155.00 $\pm$ 64.42

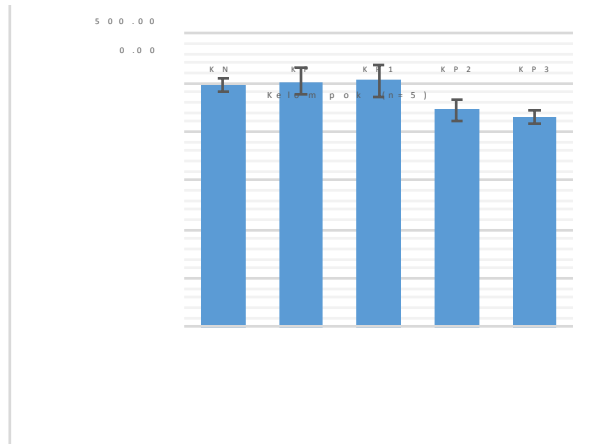
Keterangan : Data dalam mean $\pm$ SE; KN, Kelompok negatif; KP, Kelompok positif; KP 1, Kelompok hiperglikemia + pemberian infusa kombinasi sambiloto, daun salam, kayu manis, dan rimpang temulawak 125 mg/kgBB/hari; KP 2, Kelompok hiperglikemia + pemberian infusa kombinasi sambiloto, daun salam, kayu manis, dan rimpang temulawak 250 mg/kgBB/hari; KP 3, Kelompok hiperglikemia + pemberian infusa kombinasi sambiloto, daun salam, kayu manis, dan rimpang temulawak 500 mg/kgBB/hari.

Analisis rerata penelitian kadar IL-1 β Tikus Wistar jantan menunjukkan bahwa data tersebut terdistribusi normal dan homogen ($p > 0,05$) sehingga data tersebut dapat dianalisis secara *One Way ANOVA*.

Analisis *One Way ANOVA* didapatkan ($p > 0,05$) yang menunjukkan perbedaan tidak signifikan terhadap kadar IL-1 β Tikus Wistar jantan model Hiperglikemia.

Pada penelitian ini walaupun tidak terdapat perbedaan yang signifikan namun terdapat kecenderungan bahwa kadar IL-1 β kelompok positif (KP) lebih tinggi dibandingkan kelompok normal (KN) serta kadar IL-

1 β pada kelompok perlakuan 2 (KP 2) dan kelompok perlakuan 3 (KP 3) memiliki kecenderungan semakin menurun dibandingkan KP.



Gambar 1 Histogram kadar IL-1 β serum pada tikus model hiperglikemia yang diberikan infusa kombinasi sabiloto, daun salam, kayu manis, dan rimpang temulawak

Keterangan :

Gambar 1 menunjukkan hasil rata-rata kadar IL-1 β serum dalam mean $\pm$ SE. Tidak terdapat perbedaan signifikan pada tikus model hiperglikemia ($p > 0.05$); KN, kelompok negatif; KP, kelompok positif; KP1, kelompok perlakuan 1; KP2, kelompok perlakuan 2; KP3, kelompok perlakuan 3

PEMBAHASAN

Pengaruh Induksi STZ dan HFD terhadap Kadar IL-1 β Serum

Uji statistik tidak terdapat perbedaan yang signifikan antara kadar IL-1 β serum kelompok positif (KP) dengan kelompok normal (KN). Induksi STZ diharapkan akan menyebabkan kerusakan sel beta pankreas melalui mekanisme stress oksidatif. Adapun pemberian HFD diharapkan akan menyebabkan terjadinya peningkatan kadar glukosa darah melalui mekanisme resistensi insulin. Pemberian diet tinggi fruktosa dibuktikan menyebabkan ketidak seimbangan mikrobiota usus sehingga terjadi peningkatan jumlah koloni bakteri patogen di usus. Bakteri patogen akan menghasilkan lipopolisakarida (LPS) yang mampu dikenali dan mengaktifkan makrofag jaringan usus. Aktivasi tersebut menyebabkan peningkatan mediator inflamasi sehingga terjadi inflamasi ringan tetapi kronis. Inflamasi kronis akan menyebabkan kerusakan struktur membran epitel di usus sehingga terjadi kebocoran membran epitel usus. Hal ini berakibat terjadinya penyebaran inflamasi secara sistemik

melalui sistem portal. Inflamasi yang terjadi pada sel β pankreas akan menyebabkan terjadinya resistensi insulin, dimana terjadi fosforilasi asam amino serin dari IRS2. Proses ini mengakibatkan terjadinya penurunan sensitifitas reseptor terhadap insulin sehingga terjadi gangguan transport glukosa ke dalam sel dan terjadi kondisi hiperglikemia^{15,16,17}

Kondisi hiperglikemia akan berpengaruh terhadap sel-sel endotel pembuluh darah dan sel dendritik untuk meningkatkan produksi mediator inflamasi IL-1 β lebih banyak lagi^{18,19}. Pada keadaan normal, IL-1 β berfungsi sebagai sinyal komunikasi antar sel, perantara aktivasi sistem imun serta terlibat penting dalam proses hematopoiesis sehingga, dalam keadaan normal IL-1 β harus tetap ada¹⁸. Sementara itu, penelitian lain menyebutkan kadar IL-1 β serum pada tikus akan dipertahankan pada 31 pg/ml²⁰.

Peningkatan kadar IL-1 β pada kelompok KN diduga akibat adanya infeksi parasit berupa cacing yang bersarang pada liver, paru-paru, jantung dan ginjal hewan coba pada kelompok normal dan beberapa kelompok lainnya diduga juga berperan meningkatkan kadar IL-1 β . Infeksi *helminth* secara kronik pada hewan coba dapat mengakibatkan peningkatan IL-1 β ²¹. Proses perawatan yang kurang baik juga memungkinkan terjadinya infeksi pada binatang coba sehingga turut berperan dalam peningkatan kadar IL-1 β pada KN.

Kadar IL-1 β pada KP tidak berbeda signifikan dengan KN. Hal ini diduga akibat adanya perbaikan/regenerasi sel β pankreas. Perbaikan fungsi dari sel β pankreas akan berdampak pada peningkatan kadar insulin yang mampu mengendalikan kadar glukosa darah. Terkendalinya kadar glukosa darah akan menurunkan produksi AGEs sehingga turut menurunkan produksi IL-1 β ^{22,23}

Adanya perbaikan secara spontan pada tikus hiperglikemia (KP) diduga disebabkan dosis induksi STZ yang diberikan masih terlalu rendah, induksi fruktosa yang terlalu rendah dan lama pemberian induksi terlalu pendek. Dengan demikian kerusakan sel β pankreas yang ditimbulkan tidak terlalu berat. Dugaan ini diperkuat dengan hasil penelitian lain bahwa pemberian STZ dosis rendah (35 mg/kgBB) akan mengakibatkan kerusakan pada sel Langerhans pada 2-3 hari pertama. Kemudian akan mengalami perbaikan spontan secara bertahap dalam kurun waktu 12 minggu²⁴. Penelitian sebelumnya juga menyebutkan bahwa kombinasi fruktosa 46,5% dan lemak babi 25,7% selama 56 minggu serta STZ dosis

rendah (25 mg/kgBB) mampu meningkatkan glukosa darah secara signifikan²⁵. Penelitian berbeda juga menyebutkan penggunaan fruktosa 10% selama 11 minggu dan STZ 40 mg/kgBB mampu meningkatkan glukosa darah secara signifikan²⁵

Pengaruh Kombinasi Herba Sambiloto, Daun Salam, Kayu Manis dan Rimpang Temulawak terhadap Kadar IL-1 β Serum

Uji statistik didapatkan bahwa kadar IL-1 β pada KP1, KP2 dan KP3 tidak berbeda signifikan dibandingkan KP. Peneliti menduga bahwa adanya proses perbaikan secara spontan dari sel β pankreas, dosis induksi STZ yang kurang besar dan kurang lamanya pemberian induksi diet tinggi fruktosa menyebabkan inflamasi yang terjadi pada sel β pankreas juga sedikit. Induksi STZ dosis rendah yang dikombinasikan dengan pemberian diet tinggi fruktosa menggambarkan kondisi yang mirip dengan DM tipe 2 pada manusia²⁷. Hasil ini mendukung teori bahwa pada pasien dengan DM tipe 2 tidak didapatkan inflamasi yang masif pada sel β pankreas. Kerusakan sel β pankreas pada DM tipe 2 bukan diakibatkan oleh proses inflamasi tetapi karena resistensi insulin

Penelitian ini membuktikan bahwa pemberian infusa kombinasi sambiloto, daun salam, kayu manis dan rimpang temulawak dengan dosis 250 mg/kgBB dan 500 mg/kgBB pada tikus hiperglikemi dapat menurunkan kadar IL-1 β serum hingga sebesar 2227.00 $\pm$ 107.07 dan 2155.00 $\pm$ 64.42 atau 11,52% dan 14,38% dibanding kontrol positif. Dimana kadar gula darah puasa KP 2 menurun sebesar -113.8 $\pm$ 4.65 atau sekitar 40% dari sebelum pemberian infusa kombinasi sedangkan GDP KP 3 hanya menurun sebesar 13% setelah pemberian infusa. Penelitian lain mendapatkan bahwa kombinasi infusa sambiloto, daun salam, kayu manis dan rimpang temulawak dengan dosis 491,4 mg/200gBB selama 70 hari memberikan efek antihiperglikemia yang signifikan²⁸. Efek terapi obat akan berbanding lurus dengan dosis yang diberikan serta lama pemberian²⁹. Dosis yang lebih rendah serta waktu pemberian yang relatif lebih singkat diduga mengakibatkan hasil penelitian ini tidak didapatkan perbedaan yang signifikan

Penurunan kadar IL-1 β serum yang lebih besar pada KP 2 dan KP 3 diduga akibat kombinasi sambiloto, daun salam dan kayu manis mengandung flavonoid, quersetin, β -karoten, saponin yang dapat menghambat aktivitas ROS. Penghambatan proses oksidatif secara langsung oleh antioksidan tersebut berpotensi menurunkan proses inflamasi dan kadar IL-1 β serum tanpa melalui penurunan kadar gula darah¹². Namun, sebuah penelitian menyebutkan menyebutkan bahwa niasin pada daun salam berkerja sebagai penghambat aktivasi LPL. Sedangkan flavonoid yang terdapat pada sambiloto, kayu manis, daun salam dan

rim pang temulawak juga dapat berkerja meningkatkan aktivasi *Lipoprotein lipase* (LPL). LPL yang meningkat akan mengakibatkan penurunan kadar Lipoprotein. Lipoprotein yang menurun dalam darah akan mengakibatkan menurunkan aktivasi makrofag dan disfungsi sel endotel dan mengakibatkan penurunan IL-1 β ³⁰.

KESIMPULAN

1. Induksi STZ dosis rendah 25 mg/kgBB dan HFD 10% tidak menimbulkan perbedaan yang signifikan terhadap kadar IL-1 β serum tikus Wistar jantan.
2. Kombinasi infusa herba sambiloto, daun salam, kayu manis dan rimpang temulawak tidak menimbulkan perbedaan yang signifikan terhadap kadar IL-1 β serum tikus Wistar jantan model hiperglikemi, namun dosis 500 mg/kgBB memberikan penurunan yang paling besar.

SARAN

Melakukan penelitian lanjutan dengan meningkatkan kadar gula darah dalam waktu yang lebih lama, serta meningkatkan dosis dan atau memperpanjang masa pemberian infusa kombinasi herba sambiloto, daun salam, kayu manis dan rimpang temulawak

UCAPAN TERIMA KASIH

Ucapan terima kasih disampaikan kepada IOM dan Fakultas Kedokteran Universitas Islam Malang yang telah mendanai penelitian, dr. Dini Sri Damayanti, M.Kes dan dr. Ariani Ratri Dewi, Sp. M selaku dosen pembimbing serta tim penelitian yang telah membantu penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. KEMENKES. Infodatin Pusat Data dan Informasi Kesehatan RI. 2014. <http://www.depkes.go.id/resources/download/pusdatin/infodatin/infodatin-diabetes.pdf>. 17 Oktober 2016 (20:43)
2. Kumar, V.; A.K. Abbas., dan J.C., A ster. Buku Ajar Patologi Robbins. Edisi 9. Singapore. Elsevier. 2013
3. Maedler, K *et al.* Interleukin-1 Beta Targeted Therapy for Type 2 Diabetes. Expert Opinion on Biological Therapy. 2009. 9(9)
4. Lukens, J.R, *et al.* IL-1 Family Cytokines Trigger Sterile Inflammatory Disease. Front Immunol. 2012. 3(315)

5. PERKENI. Konsensus Pengelolaan dan Pencegahan Diabetes Melitus Tipe 2 Di Indonesia 2015. PB. PERKENI. 2015
6. Ahmad, F.A. Analisis Penggunaan Jamu Untuk Pengobatan Pada Pasien Di Klinik Saintifikasi Jamu Hortus Medicus Tawamangu Tahun 2012. Tesis. Jakarta. Fakultas Kesehatan Masyarakat Program Pasca Sarjana Ilmu Kesehatan Masyarakat Universitas Indonesia. 2012
7. Harismah .K., dan Chusniatun. Pemanfaatan Daun Salam (*eugenia polyantha*) sebagai Obat Herbal dan Rempah Penyedap Makanan. Warta LPM . 2016. 19(2): 110-118
8. Paramitha M.D., dan S.,Rahamanisa. Ekstrak Etanol Herba Sambiloto (*Andrographis paniculata*) sebagai Antidiabetik terhadap Mencit Wistar Terinduksi Aloksan, Majority. 2016. 5(5)
9. Hamidpour, R; M.Hamidpour.; S.Hamidpour., dan S.,Shahlari. Cinnamon from the selection of traditional applications to its novel effects on the inhibition of angiogenesis in cancer cells and prevention of Alzheimer's disease, and a series of functions such as antioxidant, anticholesterol, antidiabetes, antibacterial, antifungal, nematocidal, acaricidal, and repellent activities. Journal of Traditional and Complementary Medicine. Elsevier. 2015. 5: 66-70
10. Rosidi, A.; A. Khom san.; B. Setiawan.; H. Riyadi, dan D., Briawan. Potensi Temulawak (*Curcuma xanthorrhiza roxb*) Sebagai Antioksidan. Semarang. Universitas Muhammadiyah Semarang. 2014
11. Gautam S.C., Gao X, Dulchavsky S. Immunomodulation by curcumin. Advances in Experimental Medicine and Biology . 2007. 595:321-41
12. Kim, T.; J. Davis.; A.J. Zhang.; X. He., dan A.T.,Mathews, Curcumin Activates AMPK and Supresses Gluconeogenic Gene Expression in Hepatoma Cells, Biochemical and Biophysical Research Communication. 2009. 388:377-82
13. Furman., B.L., 2015, Streptozotocin-Induced Diabetic Model in Mice and Rats. Scotland, United Kingdom, Strthclyde Institute of Pharmacy and Biomedical Sciens
14. Nurdiana. Efek 17b-Estradiol terhadap densitas reseptor adrenergik- α 1D dan kontraktilitas otot polos pembuluh darah tikus. J Ked Brawijaya. 2008. 24(2):90- 6
15. Zhang., Y dan H., Zhang. 2013. Microbiota associated with type 2 diabetes and its related complication. Food Science and Human Welness.
16. Musso G.,et al. 2010 Obesity, Diabetes and Gut Microbiota. American Diabetes Association. 33(10)
17. Guo, H.; J.B.Callaway., dan J.P.Y.,Ting, 2015, Inflammasomes: Mechanism of Action, Role in Disease and Therapeutics, HHS Public Access, Volume 21(7): 677-687
18. Baratawidjaja, K.G, dan I., Rengganis, 2010, Immunologi Dasar, Edisi 10, Jakarta, Badan Penerbit Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia
19. Drazin, B., 2006. Molecular Mechanism of Insulin Resistance: Serin Phosphorylation of Insulin Reseptor Substrate-1 and Increased Expression of p85 Alpha: The Two Sides of Coin.
20. Agay., et al. Interleukin-6, TNF-alpha and Interleukin-1 beta Levels in Blood and Tissue in Severely Burned Rats. Europe Cytokine Netw . 2008. 19(1-7).
21. Zaiss, M.M et al. IL-1 β Supresses Innate IL-25 and IL-33 Production Maintains Helminth Chronicity. PLoS Pathology. 2013. 9(8)
22. Shinta, A.D.A., 2015, Perubahan Level TNF- α dan IL-1 Pada Kondisi Diabetes Mellitus, Jember, Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Jember
23. Setiasih, N.E., dan N.N.W., Susari, 2016, Peningkatan Produksi Radikal Bebas Pada Kasus Diabetes Melitus, Denpasar, Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Udayana
24. Zulkarnain, 2013. Perubahan Kadar Glukosa Darah Puasa Pada Tikus *Sprague Dawley* yang Diinduksi Streptozotocin Dosis Rendah, Jurnal Kedokteran Syiah Kuala. 2013. 3: 71-76
25. Barriere, D.A et al. Combination of High-Fat/High-Fructose Diet and Low Dose Streptozotocin to Model Long Term Type 2 Diabetes
26. Wilson., R.D dan Shahidul Islam. Fructose-fed streptozotocin- injected rat: an alternative model for type 2 diabetes. Institute of Phamacology Polish Academy of Sciences. 2012
27. Nugroho, et al., 2015. Kadar NF-K β Pankreas Tikus Model Type 2 Diabetes dengan Pemberian Tepung Susu Sapi. Indonesian Journal of Human Nutrition. 2(2).
28. Rachmawati et al. The Effect of Cobination Medicial Plants Infusion on Blood Glucose, Cholesterol, and Triglyceride Levels in Hyperglycemia *Sparague Dawley* Rats. Health Sciens Journal of Indonesia. 2015. 6(2)
29. Bagus et al. Potensi Dekok Daun Pulutan (*Urena lobata*) Terhadap Kadar Trigleserida (TG) dan Kolestrol Total (KT) Serum Tikus Model Diabetes Melitus Tipe 2 (DM T-2). Jurnal Kedokteran Komunitas. 2015. 3(1)
30. Widyawati, T., 2007, Aspek Farmakologi Sambiloto (*Andrographis paniculata* Nees), Majalah Kedokteran Nusantara, Volume 40(3): 216-222