

Pemberian Hormon Melatonin Tidak Menurunkan Kadar Gula Darah Puasa Tetapi Menurunkan Glycated Albumin Dan Meningkatkan Jumlah Sel Beta Pankreas Pada Tikus Jantan Wistar (*Rattus Norvegicus*) penderita Diabetes

Giving Melatonin Hormones Does Not Decrease Fasting Blood Sugar Levels But Reduces Glycated Albumin And Increases the Number of Pancreatic Beta Cells in Wistar Rats Male (*Rattus Norvegicus*) with diabetics

Emilia Kasturi Lukito

Program Magister Biomedik, Fakultas Kedokteran, Universitas Udayana
Email: emiliakasturi@hotmail.com

ABSTRAK

Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui peran melatonin dalam menurunkan gula darah, *glycated albumin* dan meningkatkan sel β pankreas pada tikus (*rattus norvegicus*) jantan Wistar diabetes. Penelitian ini adalah penelitian eksperimental dengan menggunakan *completely randomized posttest only control group design* yang dilakukan selama 15 hari, menggunakan 36 ekor tikus (*Rattus norvegicus*) jantan wistar dewasa umur 10-12 minggu, berat 180-200 gram yang dibagi dalam 2 kelompok masing-masing berjumlah 18 ekor, satu kelompok yang diberi plasebo aquabidest (P0) dan satu kelompok perlakuan yang diberi melatonin 10mg/kg BB (P1). Hasil penelitian menunjukkan bahwa tidak terdapat perbedaan rerata kadar gula darah puasa yang signifikan antara kelompok kontrol dan perlakuan (180 ± 28.1 mg/dl and 163.33 ± 27.23 mg/dl, $p > 0,05$). Kadar *glycated albumin* pada kelompok kontrol adalah $43,92 \pm 15,1$ ng/ml, lebih tinggi dibandingkan kelompok perlakuan yaitu $33,25 \pm 13,94$ ng/ml ($p < 0,05$). Jumlah sel β pankreas pada kelompok kontrol adalah $54,07 \pm 11,70$ dan kelompok perlakuan adalah $91,66 \pm 12,82$ ($p < 0,05$). **Simpulan:** Disimpulkan bahwa pemberian melatonin tidak bermakna dalam penurunan gula darah puasa tetapi bermakna dalam penurunan *glycated albumin* dan peningkatan sel β pankreas. Melatonin perlu diteliti lebih lanjut pada manusia untuk penentuan efektivitas dan dosis yang sesuai pada manusia

Kata kunci: Melatonin, Diabetes Melitus, glukosa puasa, *glycated albumin*, sel β pankreas

ABSTRACT

The purpose of this study was to determine the role of melatonin to decrease the level of blood sugar, *glycated albumin* and improve pancreatic β cells of diabetic rat. This study was an experimental study using a *completely randomized control group design*, conducted over a period of 15 days, using 36 male wistar rats (*Rattus norvegicus*) of age 10-12 weeks, weight 180-200 grams divided into 2 groups, each consisting of 18 rats. The control group was given aquabidest placebo (P0), whereas the treatment group was given 10 mg / kg (P1) of melatonin. The results showed no significant difference in the average fasting blood glucose levels between the control and treatment groups (180 ± 28.1 mg/dl and 163.33 ± 27.23 mg/dl respectively, $p > 0,05$). Levels of *glycated albumin* in the control group were 43.92 ± 15.1 ng/ml and treatment group 33.25 ± 13.94 ng/ml ($p < 0,05$). The number of pancreatic β cells in the control group was 54.07 ± 11.70 and the treatment group was 91.66 ± 12.82 ($p < 0,05$). **Conclusion:** It was concluded that administration of melatonin was not significant in the reduction of fasting blood glucose however, it is significant in decreasing the level of *glycated albumin* and increasing the

number of pancreatic β cells. Melatonin needs to be further investigated in humans to determine its effectiveness and appropriate dosage in humans.

Keywords: Melatonin, Diabetes Mellitus, fasting glucose, glycated albumin, pancreatic β cells.

PENDAHULUAN

Berbagai penelitian epidemiologi menunjukkan adanya kecenderungan peningkatan angka insidensi dan prevalensi DM tipe 2 di berbagai penjuru dunia. Diabetes melitus adalah suatu penyakit kronis, yang disebabkan adanya kelainan metabolisme karbohidrat, lemak dan protein. Di mana glukosa darah tidak dapat digunakan dengan baik dan menumpuk dalam pembuluh darah karena karena penurunan progresif fungsi sel β pankreas dan resistensi insulin kronis. Paparan glukosa konsentrasi tinggi menyebabkan peningkatan apoptosis sel β pulau Langerhans pankreas (Butler, *et al.*, 2012). Kerusakan sel β pankreas dapat disebabkan oleh banyak faktor, diantaranya faktor genetik, infeksi, nutrisi, radikal bebas (stres oksidatif) dan zat diabetogenik (Suarsana *et al.*, 2010). Paparan kronis terhadap glukosa yang tinggi dapat secara langsung meningkatkan intraselluler ROS yang akan memicu stress oksidatif yang mengakibatkan apoptosis sehingga terjadi penurunan massa sel β pankreas dan menurunkan fungsi mitokondria untuk melepaskan ATP sehingga akan mengganggu sekresi insulin (Martin *et al.*, 2014)

Diabetes mellitus ditandai dengan sekumpulan gejala karena gangguan metabolik dengan gejala hiperglikemia yang terjadi karena kelainan sekresi insulin, kerja insulin atau kedua-duanya. Tipe diabetes yang paling banyak dialami adalah *non-insulin dependent diabetes mellitus* (NIDDM/Type 2), yang disebabkan oleh kegagalan sekresi insulin oleh sel beta pankreas dan resistensi insulin di tingkat perifer. Peningkatan glukosa darah sewaktu ataupun glukosa darah puasa adalah indikator yang dapat digunakan untuk mendeteksi adanya penyakit diabetes (Bhat *et al.*, 2011). Sedangkan *Glycated Albumin* (GA) mencerminkan rata-rata glukosa darah 2-4 minggu sebelum pengukuran, yang tidak dipengaruhi oleh gangguan metabolisme hemoglobin. GA diukur melalui reaksi oksidasi non enzimatis antara albumin yang berikatan dengan glukosa. (Koga and Kasayama, 2010)

Pentatalaksanaan *diabetes mellitus* selalu dimulai dengan pendekatan non farmakologis. Bila dengan langkah-langkah tersebut sasaran pengendalian diabetes belum tercapai, maka dilanjutkan dengan terapi farmakologis (Perkeni, 2011).

Melatonin memiliki sifat antioksidan kuat dan anti inflamasi (Inarrea *et al.*, 2012; Mauriz *et al.*, 2012). Melatonin adalah hormon utama yang dihasilkan oleh kelenjar pineal, sekresinya diatur oleh siklus siang dan malam yang dikenal sebagai irama sirkadian (Zawilska *et al.*, 2009). Hubungan antara melatonin dan interaksi insulin juga berhubungan dengan modulasi dari katekolamin dan norepinefrin mempunyai peranan penting pada metabolisme glukosa (Peschke *et al.*, 2013). Studi interaksi antara melatonin dan insulin mengungkapkan adanya hubungan terbalik antara peningkatan kadar melatonin menyebabkan turunnya regulasi sekresi insulin dan sebaliknya (Zawilska *et al.*, 2009; Peschke *et al.*, 2013). Beberapa penelitian menunjukkan bahwa pineal gland mempunyai efek penekanan terhadap aktivitas produksi insulin dari sel β pankreas, dan sebaliknya, peningkatan insulin level menunjukkan efek inhibisi dari sintesis melatonin pada kelenjar pineal (Peschke *et al.*, 2013; Sharma *et al.*, 2015).

Melatonin *in vivo* adalah antioksidan yang sangat poten, karena dapat dengan mudah melalui *blood brain barrier* dan sebagai *direct free radical scavenger* dari gugus hidroksi radikal (OH), *hydrogen perokside*, *nitrit oxide*, *peroxynitrite anion*, *peroxynitrous acid* dan *hipochlorous acid*, berperan sebagai pelindung ROS dan RNS. Melatonin disebut sebagai antioksidan terminal karena tidak mengalami siklus *redoks* (Tan *et al.*, 2007). Penelitian tentang hormon melatonin dalam meningkatkan sel β pankreas, homeostatis glukosa, efek antioksidannya yang kuat serta dapat meningkatkan CREB melalui proses *phosphorilasi* dapat dilakukan mengingat fungsinya bagi kesehatan dan *anti-aging medicine* serta efek samping yang sangat minimal, dan lebarnya range dosis

melatonin yang digunakan sehingga relatif aman bagi kesehatan (Sharma *et al.*, 2015).

METODE PENELITIAN

Penelitian eksperimental ini menggunakan rancangan *posttest only control group design* (Federer, 2008). Subjek yang digunakan dalam penelitian ini adalah tikus (*Rattus norvegicus*), galur Wistar, dewasa (umur 2-3 bulan), jenis kelamin jantan, berat badan 180-200 gr, kondisi diabetes dengan kadar glukosa darah puasa ≥ 135 mg/dL. Pada penelitian ini jumlah sampel dihitung dengan rumus Federer (2008) dan didapatkan total tikus yang diperlukan dalam penelitian ini adalah 36 ekor. Variabel dalam penelitian ini meliputi variabel bebas (hormon melatonin dari *LifeExtension*[®]), variabel tergantung (kadar glukosa darah puasa, glycated albumin dan jumlah sel β pankreas), dan variabel kendali (strain tikus, jenis kelamin tikus, umur tikus dan berat badan tikus).

Semua tikus diadaptasikan selama 7 hari terlebih dahulu sebelum diberi perlakuan pada hari ke-8. Pada hari ke 8, semua kelompok tikus kemudian dipuasakan selama 8 jam, lalu diberi suntikan streptozotocin dosis tunggal 8

mg per ekor secara intraperitoneal yang sebelumnya diberikan Nicotinamide 24 mg/200 gr BB tikus dengan tujuan untuk membuat keadaan menyerupai diabetes mellitus (DM) tipe 2, dengan kadar glukosa darah puasa ≥ 135 mg/dL (Szudelski, 2012). Setelah 3 hari, semua tikus diambil darahnya 1ml melalui *medial canthus* sinus orbitalis, untuk kemudian diukur kadar glukosa darah puasa *post* penyuntikan Streptozotocin. Tikus yang diinduksi jadi diabetes dengan kadar glukosa darah puasa ≥ 135 mg/dL kemudian dibagi menjadi 2 kelompok, masing-masing 18 ekor. Kelompok pertama yaitu kelompok kontrol negatif (P0) diberi makanan standar, minuman secara *ad libitum*, dan diberikan *aquadest* 1cc secara sonde, sebagai plasebo selama 15 hari. Kelompok kedua diberi makanan standar, minuman secara *ad libitum*, dan diberikan hormon melatonin sebanyak 2mg yang dilarutkan di dalam air dengan cara sonde sebanyak 2mg/200 gr BB yang dilarutkan di dalam air selama 15 hari. Setelah 15 hari, semua tikus diambil serum darahnya untuk diperiksa kadar glukosa darah puasa dan *Glycated Albumin*, dan di *euthanasia* untuk koleksi organ pankreas.



Gambar 1. Pelaksanaan Penelitian. (A) Perlakuan *force feeding* melatonin, (B) pemeriksaan glukosa darah, (C) injeksi ketamin untuk *euthanasia*, (D) proses pembedahan untuk koleksi pankreas.

Kadar glukosa darah puasa diperiksa dengan menggunakan metode *glucose oxidase*. Kadar *Glycated Albumin* diukur dengan menggunakan metode ELIZA dari Boehringer Mannheim Kit. Jumlah sel β pankreas diperiksa secara mikroskopis dengan pewarnaan Immunohistokimia menggunakan *antibody monoclonal insulin* (Wresdiyati *et al.*, 2008). Data yang didapatkan dianalisis sebagai berikut (Yount, 2006): (1) Uji Normalitas data dengan Uji *Saphiro-Wilk*, (2) Uji homogenitas dengan menggunakan *Levene's Test for Equality of Variance*, (3) Analisis Komparasi: Karena data gula darah puasa dan *glycated albumin* berdistribusi normal (nilai $p \geq 0,05$),

maka uji komparabilitas antara kelompok menggunakan *T independence test* antar kelompok. Pada data jumlah sel β pankreas tidak normal maka data ditransformasi, ternyata tetap tidak normal maka dilakukan uji *U Mann Whitney*.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Distribusi dan Varian Data Hasil Penelitian

Dengan menggunakan *Shapiro-Wilk*, hasil uji normalitas gula darah puasa dan *glycated albumin* pada kelompok kontrol berdistribusi normal ($p > 0,05$) dan jumlah sel β pankreas pada kelompok kontrol berdistribusi normal sedangkan pada perlakuan tidak berdistribusi normal ($p < 0,05$) (Tabel 1).

Tabel 1. Hasil Uji Normalitas Data

Kelompok/Variabel	N	p	Ket.
Kontrol			
Gula Darah Puasa	18	0,190	Normal
Glycated Albumin	18	0,935	Normal
Jumlah Sel β Pankreas	18	0,394	Normal
Perlakuan			
Gula Darah Puasa	18	0,140	Normal
Glycated Albumin	18	0,057	Normal
Jumlah Sel β Pankreas	18	0,048	Tidak Normal

Uji homogenitas hasil kadar gula darah puasa, *glycated albumin* dan jumlah sel β pankreas menggunakan *Levene's Test*. Hasil

uji homogenitas masing-masing kelompok memiliki varian data yang homogen ($p > 0,05$) (Tabel 2).

Tabel 2. Hasil Uji Homogenitas Data

Variabel	F	p	Ket.
Gula Darah Puasa	0,079	0,780	Homogen
Glycated Albumin	0,950	0,337	Homogen
Jumlah Sel β Pankreas	0,004	0,947	Homogen

Perbedaan rerata terhadap kadar gula darah puasa dan *glycated albumin* antar kelompok perlakuan diuji menggunakan *Independent Sample T Test* karena data berdistribusi normal dan memiliki varian data yang homogen. Sedangkan perbedaan rerata jumlah sel β pankreas diuji menggunakan *U Mann Whitney Test* karena data tidak berdistribusi normal (Tabel 3).

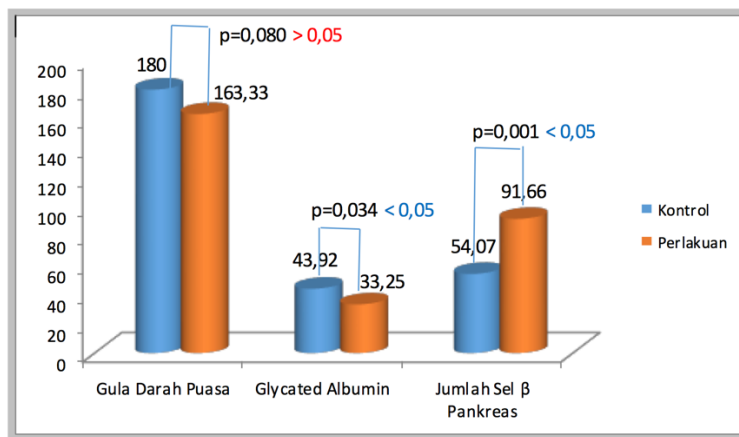
Melatonin terhadap Gula Darah Puasa Pada Tikus Diabetes Mellitus

Pada penelitian ini, kadar gula darah pada kelompok kontrol tikus diabetes yang

diberikan melatonin 10 mg/kg BB secara oral selama 15 hari adalah $180 \pm 28,1$ mg/dl dan kelompok perlakuan adalah $163,33 \pm 27,23$ mg/dl. Terdapat penurunan angka GDP pada penelitian, tetapi secara statistik analisis kemaknaan menggunakan *Independent Sample T Test* menunjukkan nilai p sebesar 0,080 ($p > 0,05$) yang berarti tidak terdapat perbedaan rerata kadar gula darah puasa yang signifikan antara kelompok kontrol dan perlakuan (Tabel 3, Gambar 2).

Tabel 3. Perbedaan Nilai Variabel antar Kelompok

Kelompok Subjek	Rerata		t/z	p
	Kontrol	Perlakuan		
Gula Darah Puasa (mg/dl)	180±28,1	163,33±27,23	1,804	0,080
Glycated Albumin (ng/ml)	43,92±15,1	33,25±13,94	2,203	0,034
Sel β Pankreas	54,07±11,70	91,66±12,82	-4,841	0,001

**Gambar 2. Grafik Perbedaan nilai Variabel antar Kelompok Perlakuan**

Secara teori, melatonin mengaktifkan penggunaan glukosa pada tingkat otot sehingga efek *hypoglikemia perifer* karena transformasi dengan GLUT 4 dari intraselluler melalui aktivasi IP3 kinase yang menghambat jalur signal cAMP sehingga meningkatkan fungsi reseptor insulin sehingga menurunkan kadar glukosa (Mulder *et al.*, 2009). Reseptor melatonin MT1, memodulasi homeostatis glukosa pada tikus sehingga merangsang insulin untuk pengambilan glukosa. (Sharma *et al.*, 2015).

Yang diharapkan peneliti terjadi penurunan glukosa darah puasa pada tikus, namun dari penelitian ini penurunan kadar glukosa puasa tidak bermakna pada tikus putih wistar diabetes yang diberikan 10 mg/kg BB melatonin. Hal ini mungkin disebabkan oleh karena faktor diet dari tikus yang *ad libitum* sehingga ketika dilakukan puasa 8 jam, tikus sudah puasa lebih dari 8 jam. Keadaan ini (puasa yang lebih dari 8 jam) menyebabkan hipoglikemia dan konsentrasi insulin yang rendah dalam darah sehingga akan merangsang efek metabolik glukagon dan hormon katabolik lainnya dan akan terjadi proses pemecahan karbohidrat, protein dan lemak. Proses ini juga menyebabkan pemecahan glikogen pada hati sehingga gula darah perifer

akan meningkat (*gluconeogenesis*) (Han *et al.*, 2016).

Ketika puasa, insulin dalam darah rendah, timbunan gula dalam hati (glikogen) akan diubah menjadi glukosa kembali dan dikeluarkan ke aliran darah menuju ke sel-sel tubuh (*glikolisis/gluconeogenesis*) (Tandra, 2014).

Patofisiologi hipoglikemi akibat stress diperkirakan mencerminkan resistensi insulin sementara ditambah dengan defisiensi insulin relative pada saat konsentrasi insulin plasma yang tidak memadai sehingga di kompensasi menjadi peningkatan glukosa dalam plasma. Resistensi insulin didorong oleh respon stress dan kelebihan hormon kontra regulasi (glukagon, kortisol, katekolamin) yang menyebabkan peningkatan *gluconeogenesis* hati dan menurunkan regulasi *insulin mediated GLUT 4 glucose transporter* (Plummer *et al.*, 2016). Ketika sekresi insulin menurun, produksi glukosa hepatic meningkat, menyebabkan peningkatan kadar glukosa preprandial (puasa) (Han *et al.*, 2016).

Melatonin terhadap Glycated Albumin Pada Tikus Diabetes Mellitus

Berbeda dengan kadar gula puasa, uji perbandingan antara kedua kelompok sesudah perlakuan pemberian melatonin 10mg/kg BB

mengalami penurunan. Kadar *glycated albumin* pada kelompok kontrol adalah $43,92 \pm 15,1$ ng/ml dan kelompok perlakuan adalah $33,25 \pm 13,94$ ng/ml. Analisis kemaknaan menggunakan *Independent Sample T Test* menunjukkan nilai p sebesar 0,034 ($p < 0,05$). Jadi terdapat perbedaan *glycated albumin* yang signifikan antara kelompok kontrol dan perlakuan (Tabel 3, Gambar 2).

Hal ini dapat diterangkan sebagai berikut, *Glycated Albumin* (GA) adalah biomarker potensial reaksi oksidasi non enzimatis antara glukosa dan albumin yang menggambarkan kadar rata-rata glukosa darah 2-4 minggu sebelum pengukuran.

GA lebih baik dari HbA1C karena merekam fluktuasi dan perubahan status glikemik yang lebih cepat dan nyata serta tidak dipengaruhi oleh metabolisme *haemoglobin*, anemia, kehamilan, penggunaan insulin dan tidak dipengaruhi oleh kadar protein serum. Yang dihitung adalah ratio antara kadar albumin glikat dengan total albumin serum. Sehingga dapat digunakan sebagai penanda glikemia jangka pendek (Koga dan Kayama, 2010)

Masa paruh albumin serum lebih pendek dibandingkan eritrosit, hal ini menyebabkan perubahan kadar GA lebih cepat ketika terjadi perubahan status kontrol glukosa dalam waktu singkat (Pu *et al.*, 2007)

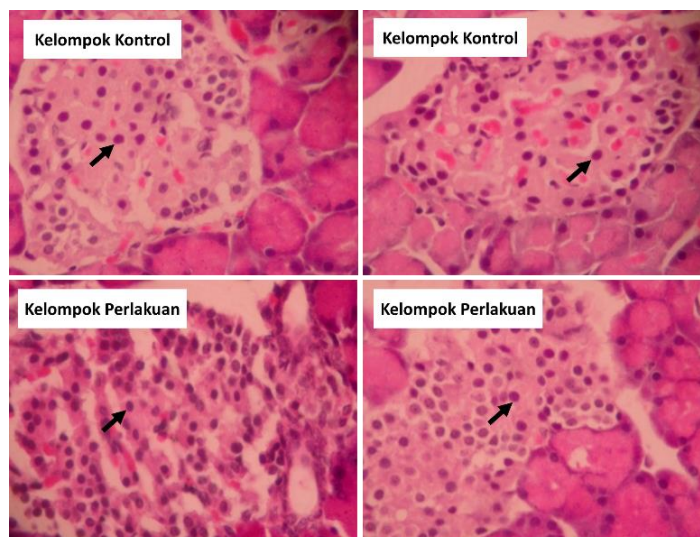
Kondisi hiperglikemia pada DM dapat meningkatkan konsentrasi radikal bebas dalam tubuh, melalui beberapa jalur auto oksidasi

glukosa, jalur glikosilasi protein, dan jalur aktivasi poliol. Pada jalur poliol, glukosa diubah jadi sorbitol dengan bantuan enzim aldose reductase, selain itu terjadi *Advance Glicosylation End Products* (AGEs) dan terbentuk radikal bebas sehingga terjadi kerusakan sel sel β pancreas. Efek anti oksidan dari melatonin bermanfaat dalam pencegahan komplikasi hiperglikemia akibat terbentuknya AGEs (Song *et al.*, 2013)

Melatonin juga menghambat aktivitas enzim *alfa glukosidase* dan meningkatkan metabolisme *Calcium* sehingga menyebabkan peningkatan sekresi insulin. Efek antioksidan dari melatonin dapat mengikat radikal bebas yang dihasilkan oleh proses oksidasi sehingga jumlah ROS dan NO berkurang. Sehingga kemungkinan kadar glukosanya dapat menjadi lebih rendah (Nayak *et al.*, 2007).

Melatonin terhadap sel β Pankreas Pada Tikus Diabetes Mellitus

Berdasarkan hasil pemeriksaan histopatologi pankreas dari tikus yang diinduksi diabetes menunjukkan adanya peningkatan jumlah sel β pankreas yang signifikan antara kelompok kontrol dan perlakuan (Gambar 3). Jumlah sel β pankreas pada kelompok kontrol adalah $54,07 \pm 11,70$ dan kelompok perlakuan adalah $91,66 \pm 12,82$. Analisis kemaknaan menggunakan *U Mann Whitney Test* menunjukkan nilai p sebesar 0,001 ($p < 0,05$) (Tabel 3, Gambar 2).



Gambar 3. Histopatologi Pulau Langerhans Pankreas dengan Pewarnaan Immunohistokimia (Perbesaran 400x)

Melatonin merupakan hormon yang melatonin mempunyai pengaruh terhadap pulau mempengaruhi ritme sirkadian dimana reseptor Langerhans terhadap insulin atau glukagon.

Glukosa mengalami *glikolisis* dan *fosforilasi* dalam sel β pankreas sehingga menyebabkan pengeluaran insulin (Peschke *et al.*, 2013). Sistem sirkadian internal menginduksi intoleransi glukosa dan resistensi insulin yang dapat dipulihkan dengan suplementasi melatonin. (Mulder *et al.*, 2009)

Pada waktu transkripsi untuk transpot glukosa pankreas dan hati, melatonin bekerja melalui 3 jalur, yaitu jalur cAMP-, cGMP-, dan IP3-*signaling pathway*. Membran reseptor MT-1 melatonin yang berpasangan dengan Gi protein menurunkan produksi cAMP pada sel β pankreas yang berakibat penurunan sekresi insulin. Melatonin juga mengaktifkan membran reseptor MT-2 yang akan menghambat messenger reseptor cGMP kedua sehingga terjadi penurunan sekresi insulin. Melatonin melalui reseptor MT-2 mengaktifkan IP₃ *pathway*, kemudian melalui IP₃ *pathway* akan meningkatkan Ca^{2+} pada sel, yang menyebabkan terjadinya sekresi insulin oleh sel β pankreas. Hypothesis ini didukung oleh sifat melatonin sebagai anti oksidan yang kuat. (Sharma *et al.*, 2015)

Keadaan hiperglikemia pada DM dapat meningkatkan konsentrasi radikal bebas dalam tubuh, melalui beberapa jalur auto oksidasi glukosa, jalur glikosilasi protein, dan jalur aktivasi poliol. Pada jalur poliol, glukosa diubah jadi sorbitol dengan bantuan enzim aldose reductase, selain itu terjadi *Advance Glucosylation End Products* (AGEs) dan terbentuk radikal bebas sehingga terjadi kerusakan sel sel β pankreas.

Efek antioksidan dari melatonin menghambat apoptosis dari sel β pankreas dan meregenerasi pertumbuhan dari sel-sel pulau Langerhans (Halliwell *et al.* 2007; Garelnabi *et al.*, 2008).

Manfaat Melatonin dalam Anti Aging Medicine

Kadar gula yang berlebih menyebabkan *stress oksidatif* dan menyebabkan kerusakan pada sel dan jaringan pankreas. Pankreas kehilangan kemampuan untuk menghasilkan insulin yang berkualitas, menyebabkan insulin resisten dan akhirnya kehilangan kemampuan untuk menghasilkan insulin.

Melatonin merupakan salah satu hormon tubuh yang dipengaruhi oleh sinar terutama berperan sebagai pengatur irama sirkadian tubuh dan berperan sebagai antioksidan kuat dapat dengan mudah melalui *blood brain barrier* (Tan *et al.*, 2007) bersifat stabil dan bekerja secara langsung sebagai antioksidan dengan menangkap

radikal bebas dan menetralkannya, hal ini yang membedakan dengan antioksidan lain. (Halliwell *et al.*, 2007)

Melatonin meningkatkan kerja antioksidan alami seperti katalase, glutathion peroksidase dan Superoksida dismutase. SOD merupakan enzim yang terdapat dalam tubuh secara alami, baik didalam sitosol, mitokondria dan ekstraselluler. Dimana pada keadaan diabetes, terjadi penurunan kadar antioksidan yang membuat apoptosis sel dan regenerasi sel terhambat. Peningkatan aktivitas antioksidan SOD oleh melatonin akan membantu tubuh untuk mempertahankan fungsinya dan beregenerasi dengan baik. (Pham Huy *et al.*, 2008)

SIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian ini dapat disimpulkan sebagai berikut:

1. Pemberian melatonin tidak menurunkan secara bermakna kadar gula darah puasa pada tikus diabetes.
2. Pemberian melatonin dapat menurunkan *glycated albumin* pada tikus putih jantan Wistar diabetes.
3. Pemberian melatonin dapat meningkatkan jumlah sel β pankreas pada tikus diabetes.

DAFTAR PUSTAKA

- Bhat M, Kothiwale SK, Tirmale AR, Bhargava SY, Joshi BN. (2011). Antidiabetic Properties of *Azadirachta indica* and *Bougainvillea spectabilis*: In Vivo Studies in Murine Diabetes Model. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2011:561625.
- Butler, A.E., Janson, J., Bonner-Weir, S., Ritzel, R., Rizza, R. A., and Butler, P. C. (2012). β -cell deficit and increased β -cell apoptosis in humans with type 2 diabetes. *Diabetes*. 52(1):102-10
- Federer, W. (2008). *Statistic and society, Data collection and interpretation*. Edisi ke-2. New York: Macel Dekker.
- Garelnabi, M. O., Brown, W. V. and Le, N. A. (2008). Evaluation of a Novel Colorimetric Assay For Free Oxygen Radicals as Marker of Oxidative Stress. *Clinical Biochemistry*. 41 (14-15), 1250-1254.
- Halliwell, B., and Gutteridge, J.M.C. (2007). *Free Radicals in Biology and Medicine*. Fourth Edition. New York. USA. Oxford University Press.
- Han H-S, Kang G, Kim JS, Choi BH, Koo S-H. (2016). Regulation of glucose metabolism

- from a liver-centric perspective. *Experimental & Molecular Medicine*. 48(3):e218-.
- Inarrea, P., Casanova, A., and Cadenas, E. (2012). Melatonin and Steroid Hormones Activate Intermembrane Cu,Zn Superoxide Dismutase by Means of Mitochondrial Cytochrom P450. *Free Radicals in Biology and Medicine*. 50(11): 1575-1581.
- Koga, M. and Kasayama, M. (2010). Clinical impact of glycated albumin as another glycemic control marker. *Endocrine Journal*; 57(9): 751-762.
- Martin, M.A., Fernandez-Millan, E., Ramos S., Bravo, L., and Goya, L. (2014). Cocoa flavonoid epicatechin protects pancreatic beta cell viability and function against oxidative stress. *Mol Nutr Food Res*. 58(3):447-56.
- Mauriz, J. L., Collado, P. S., Veneroso, C. Reiter, R. J., and Gonzales-Gallego, J. (2012). A Review of the Molecular Aspects of Melatonin's Anti-Inflammatory Actions: Recent Insights and New Perspectives. *J Pineal Res*. 54(1):1-14.
- Mulder H, Nagorny CL, Lyssenko V, Groop L. (2009). Melatonin receptors in pancreatic islets: good morning to a novel type 2 diabetes gene. *Diabetologia*. 52(7):1240-9.
- Nayak, S. K., T. Jegla, and S. Panda. (2007). Role of a Novel Photopigment, Melanopsin, in Behavioral Adaptation to light. *Cell Mol Life Sci* 64:144.
- Perkeni. (2011). Konsensus Pengendalian dan Pencegahan Diabetes Mellitus Tipe 2 di Indonesia 2011. Available at: www.perkeni.org. Accessed 07/13/2017.
- Peschke E, Bähr I, Mühlbauer E. (2013). Melatonin and pancreatic islets: interrelationships between melatonin, insulin and glucagon. *Int J Mol Sci*. 14(4):6981-7015.
- Pham-Huy, L.A.P., He, H., and Pham-Huy, C. (2008). Free Radicals, Antioxidants in Disease and Health. *International Journal of Biomedical Sciences*, 4:89-96
- Plummer MP, Finnis ME, Phillips LK, Kar P, Bihari S, Biradar V, Moodie S, Horowitz M, Shaw JE, Deane AM. 2016. Stress Induced Hyperglycemia and the Subsequent Risk of Type 2 Diabetes in Survivors of Critical Illness. *PLoS One*. 11(11):e0165923.
- Pu, L.J., Lu, L., Shen, W.F., Zhang, Q., Zhang, R.Y., Zhang, J.S. (2007). Increased serum glycated albumin level is associated with the presence and severity of coronary artery disease in type 2 diabetic patients. *Circ J*. 71: 1067-1073.
- Sharma, S., Singh, H., Ahmad, N., Mishra, P., and Tiwari, A. (2015). The role of melatonin in diabetes: therapeutic implications. *Arch Endocrinol Metab*. p. 391-399
- Song, M.Y., Song, S.O., Young, H.Y., Kun, H.Y., Kang, E.S., Cha, B.S., Lee, H.C., Kim, J.W., and Byung-Wan Lee. (2013). Glycated Albumin Causes Pancreatic β -Cells Dysfunction Through Autophagy Dysfunction. *Endocrinology*. p: 2626 –2639.
- Suarsana, I. N., Priosoeryanto, B., Bintang, M., Wresdiyati, T. (2010). Profil Glukosa Darah dan Ultrastruktur Sel Beta Pankreas Tikus yang Diinduksi Senyawa Aloksan. *JITV*, 15(2): 118-123.
- Szkudelski, T. (2012). Streptozotocin-Nicotinamide Induced Diabetes in Rat. Characteristics of the Experimental Model. *Experimental Biology and Medicine*. 237: 481-490.
- Tan, D. X., Manchester LC, Terron MP, Flores LJ, and Reiter RJ. (2007). One molecule, many derivatives: a never-ending interaction of melatonin with reactive oxygen and reactive-nitrogen species? *Journal of pineal research*, 2007b; 42: 28-42.
- Tandra, H. (2014). Strategi Mengalahkan Komplikasi Diabetes. Jakarta: Penerbit PT Gramedia
- Yount, W. R. (2006). *Research Design and Statistical Analysis in Christian Ministry 4th Edition*. USA. Unit 13: 1-11.
- Zawilska, J. B., Skene, D. J., and Arendt, J. (2009). Physiology and Pharmacology of Melatonin in Relation to Biological Rhythms. *Pharmacological Reports*, 61(3): 383-410.