

STUDI EFEKTIVITAS KEFIR BENING DAN MENIRAN (*Philanthus niruri*) TERHADAP PENURUNAN KADAR GLUKOSA DARAH PADA HEWAN TIKUS WISTAR HIPERGLIKEMIA DIINDUKSI STREPTOZOTOCIN

Judiono¹; Soeharyo Hadisaputro²; RRJ Djokomoeljanto²; Budi Laksono¹ dan Theophilus W¹

¹Graduate Program in Medical Science Program, Diponegoro University, Semarang

²Faculty of Medicine Diponegoro University, Semarang

ABSTRACT

EFFECTIVITY STUDY OF PLAIN KEFIR AND MENIRAN (PHILANTUS NIRURI) ON BLOOD GLUCOSE LEVELS ON HYPERGLYCEMIA WISTAR RATS INDUCED STREPTOZOTOCIN

Traditional medicines and functional foods used for diabetes therapy increased in Indonesia. Bioactive components play an important role in decreasing blood glucose. The study aims to prove the effectiveness of plain kefir and Meniran (*Philanthus niruri*) to decrease blood glucose levels in *wistar* rats with streptozotocin-induced hyperglycemia. The study design was randomized pre – post test control group. A number of 60 male rats aged 2.5-3 months, 150-250 g were made hyperglycemia by induced streptozotocin (STZ) 40 mg / kg berat badan. The hyperglycemic rats were grouped into: (1) treated with 0.76 UI insulin /day, (2) treated with 3.6 mL plain kefir /day, (3) treated 2.7 mL meniran / day, (4) positive control group of hyperglycemic rats, and (5) negative control group (*standard diet ad libitum*). The rats were given feed refers to the AIN 93. Fasting glucose levels before and after treatment were measured by Super (*Glucocard II*) enzymatic method. The results showed that body weight increased in all treatments, except *meniran*, however the increments were not differ significantly. Changes in body weight of insulin group were 13.800 ± 16.104 g, kefir treatment amounted to 13.812 ± 21.294 , and *meniran* increased about 18.394 ± 16.225 . Changes in blood glucose in the insulin group about -118.571 ± 55.815 mg/dL, kefir treatment at -102.875 ± 60.454 , while *meniran* group $-66,625 \pm 37,784$. In contrast, the positive control group tended to increase glucose levels. Conclusion *In vitro*, plain kefir and *meniran* potentially lowered blood glucose levels. However, kefir showed lowered glucose level better than *meniran*. Further research needs to study bio-molecular mechanisms of the decline in the future.

Key words: diabetes mellitus, *meniran*, plain kefir, streptozotocin (STZ), hyperglycemic rat

PENDAHULUAN

Diabetes melitus merupakan penyakit penyebab kesakitan dan kematian diurutkan keempat di dunia, termasuk di Indonesia. Penanganan diabetes yang tepat akan menjamin kualitas hidup penderitanya. Kebanyakan tanaman herbal dengan komponen hipoglikemik dipergunakan untuk penanganan dan pengobatan diabetes, ketika obat oral dianggap belum optimal dalam penanganannya.

Tanaman herbal dan pangan fungsional telah lama masuk dalam sistem pengobatan tradisional yang dianut nenek moyang kita. WHO merekomendasi penggunaan obat tradisional termasuk herbal dalam pemeliharaan kesehatan masyarakat, baik pencegahan dan pengobatan penyakit, terutama untuk penyakit kronis, penyakit degeneratif dan kanker. WHO juga mendukung upaya-upaya dalam peningkatan keamanan dan khasiat dari obat tradisional¹. Penggunaan obat tradisional

secara umum dinilai lebih aman daripada penggunaan obat modern. Hal ini disebabkan karena obat tradisional memiliki efek samping yang relatif lebih sedikit daripada obat modern.²

Peningkatan biaya pengobatan merupakan salah satu alternatif yang menyebabkan komponen pangan dan herbal hipoglikemik menjadi pilihan obyek penelitian di semua negara. *Meniran* (*Philanthus niruri*) selama ini dipergunakan dalam pengobatan penurunan panas, menambah daya tahan (*immunomodulator*), ternyata juga memiliki efek hipoglikemik. Tanaman ini memiliki zat bioaktif berupa *saponins*, *flavonoids*, *tannins*, *alkaloids*. Berbagai penelitian menunjukkan zat ini memiliki kemampuan hipoglikemik.

Kefir bening merupakan pangan fungsional berpotensi dalam pengobatan penyakit degeneratif. Kefir memiliki komponen bioaktif immunomodulasi, eksopolisakarida, antioksidan³ Produk probiotik selama ini berperan immunomodulasi, ternyata mampu

memberikan efek hipoglikemik⁴, namun potensi hipoglikemik belum diketahui mekanisme kerja yang sesungguhnya. Permasalahan ketepatan takaran dalam penggunaan obat tradisional memang belum banyak didukung oleh data hasil penelitian. Peracikan secara tradisional menggunakan takaran sejumput, segenggam ataupun seruas yang sulit ditentukan ketepatannya.⁵ Penelitian ini bertujuan membuktikan pengaruh kefir bening dan meniran (*Philanthus niruri*) terhadap penurunan kadar glukosa darah pada hewan tikus wistar diinduksi dengan *streptozotocin*.

METODE PENELITIAN

Penelitian eksperimental dengan **Randomized Pre – Post test Control Group Design**. Subyek penelitian adalah 60 tikus wistar jantan dibuat hiperglikemia berusia 2.5-3 bulan dan 150-250 grBB. Tikus wistar dibuat hiperglikemia dengan cara diinduksi sebesar 40 mg/kgBB STZ. Tikus coba dikelompokkan menjadi: (1) kelompok dengan perlakuan insulin 0,76 UI/hari, (2) kelompok dengan perlakuan kefir bening 3,6 mL/hari, (3) kelompok hewan hiperglikemia dengan perlakuan meniran 2,7 mL/hari, (4) kelompok kontrol positif hewan hiperglikemia, dan (5) kelompok kontrol negatif (pakan baku *ad libitum*). Meniran dikeringkan dan distilasi dengan pengenceran air sesuai dosis yang diperlukan dalam penelitian. Kefir bening terbuat dari susu skim difermentasi dengan inokulum komersial. Hewan diberikan pakan mengacu AIN 93. Kadar glukosa puasa

diukur dengan *Super (Glucocard II)*. Data diolah secara elektronik. Data disajikan dalam bentuk analisa univariat (*mean*, simpang baku), bivariat (*dependent t-test*). *Ethical clearance* penelitian diperoleh dari Komite Etik Kedokteran dan Kesehatan Universitas Diponegoro.

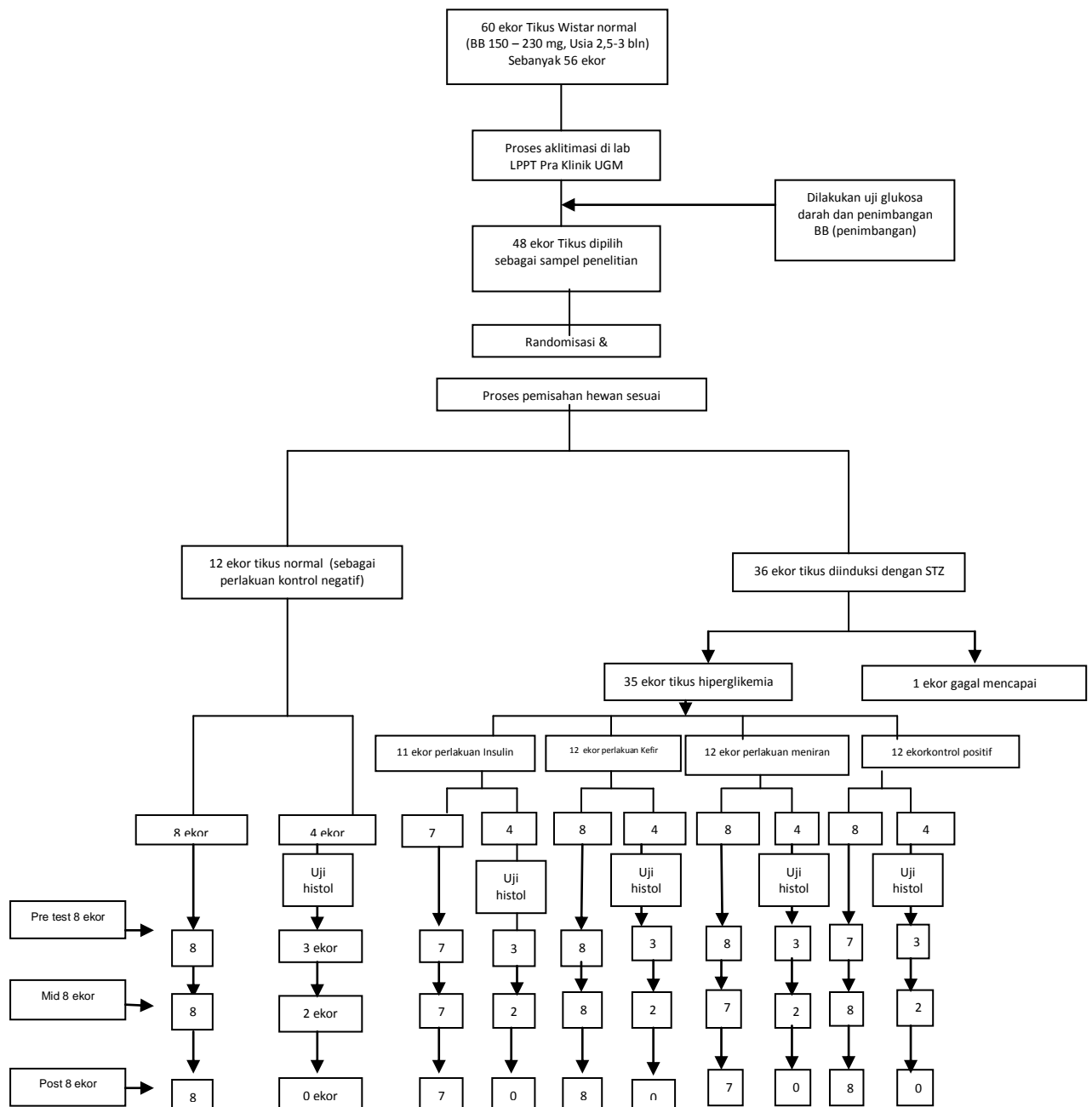
HASIL

Rangkuman laporan tahapan penelitian pada hewan **Consolidated Report of Trial** (Consort) penelitian. Perubahan berat badan dan glukosa darah selama penelitian disajikan pada Tabel 1. Berat badan hewan normal diperoleh rerata dan standar deviasi sebesar 169.878±12.525, glukosa darah puasa diperoleh rerata dan standar deviasi sebesar 98.550±12.504. Setelah diinduksi STZ pada hari ke 3, diperoleh sebesar 181.240±17.234. Kadar glukosa puasa hewan normal diperoleh sebesar 98.550±12.504, setelah dilakukan induksi terjadi perubahan sebesar 232.433±101.126. Sehingga proses induksi telah memberikan peningkatan kadar glukosa darah, disamping itu tanda-tanda lain hewan mengalami peningkatan urinari (*poliuri*), makan terus (*polipagi*), minum (*olidipsi*). Berat badan hewan selama proses juga ditemukan naik.

Ada beberapa jenis perlakuan intervensi dalam penelitian. Jenis perlakuan meliputi pemberian insulin dosis 0,76 UI/hr, kefir 3,6 cc/hr, control positif pemberian induksi STZ dan control negative hewan keadaan normal. Gambaran perubahan hewan coba selama intervensi disajikan pada Tabel 2.

Tabel 1
Karakteristik Hewan Penelitian Tikus Wistar menurut BB dan Glukosa Darah

Kelompok perlakuan	Mean ± SD	Median	Min	Max	p
Data Dasar					
BB (gr)	169.878 ± 12.525	170.5000	150.00	200.00	0.200
Glukosa darah	98.550±12.504	98.000	74.00	123.00	0.200
Induksi STZ					
BB (gr)	181.240±17.234	180.500	142.80	216.80	0.01
Glukosa darah	232.433±101.126	207.00	77.00	434.00	0.01



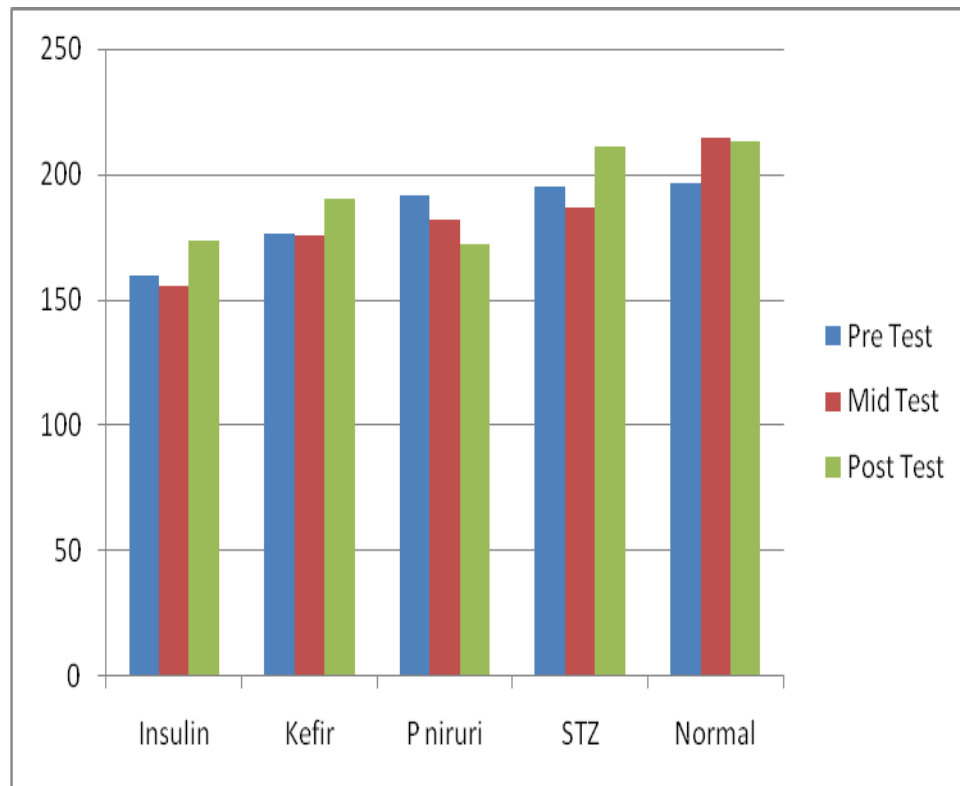
Gambar 1
Rangkuman Laporan Tahapan Penelitian pada Hewan *Consolidated Report of Trial (Consort)*

Tabel 2
Gambaran Perubahan Berat Badan dan Glukosa Darah Hewan Coba Selama Penelitian

Kelompok perlakuan	Mean \pm SD	Median	Min	Max	p
Pre Test					
Insulin					
BB (gr)	159,800 \pm 12,20	156,800	142,800	179,800	0.200
Glukosa darah	286,857 \pm 73,183	277,000	201,000	376,000	0.200
Kefir					
BB (gr)	176,437 \pm 9,581	175,350	162,000	189,200	0.01
Glukosa darah	234,000 \pm 61,115	201,500	200,000	334,000	0.01
Philanthus niruri					
BB (gr)	191.4750+14,210	192.000	165.90	211.60	0,200
Glukosa darah	228.2500+62.3853	204.500	201.00	382.00	0,000
STZ (Kontrol positif)					
BB (gr)	195,617 \pm 15,772	197,800	167,800	268,000	0,200
Glukosa darah	263,857 \pm 61,669	239,000	239,000	210,000	0,000
Normal (Kontrol negatif)					
BB (gr)	196,775 \pm 10,857	197,650	181,200	210,100	0.01
Glukosa darah	92,722 \pm 6,616	93,500	82,000	99,00	0.01
Mid Test					
Insulin					
BB (gr)	155,857 \pm 14,288	157,100	141,300	179,800	0.200
Glukosa darah	192,571 \pm 67,245	218,000	101,000	285,000	0.200
Kefir					
BB (gr)	175,700 \pm 7,286	172,050	167,200	187,600	0.01
Glukosa darah	147,750 \pm 52,616	153,500	83,000	219,000	0.01
Philanthus niruri					
BB (Gr)	182.325+16.333	182.400	150.20	208.100	0.200
Glukosa darah	172,000+49,326	183,500	96,00	253,00	0,035
STZ (Kontrol positif)					
BB (gr)	187,014 \pm 15,757	190,500	159,700	201,100	0.01
Glukosa darah	316,571 \pm 98,291	284,000	199,000	498,000	0.01
Normal (Kontrol negatif)					
BB (gr)	214,800 \pm 12,901	220,300	193,800	227,300	0.01
Glukosa darah	93,650 \pm 9,006	92,500	84,000	111,000	0.01
Post Test					
Insulin					
BB (gr)	173,600 \pm 24,588	169,500	144,500	18,600	0.200
Glukosa darah	168,285 \pm 53,300	180,000	97,000	247,000	0.200
Kefir					
BB (gr)	190,250 \pm 20,954	190,600	160,900	220,000	0.01
Glukosa darah	131,125 \pm 53,594	124,000	74,000	221,000	0.01
Philanthus niruri					
BB (Gr)	207,700+31,617	212,100	143,400	240,800	0,200
Glukosa	161,625+61,553	158,194	97,00	288,00	0,200
STZ (Kontrol positif)					
BB (gr)	211,300 \pm 32,621	214,900	166,200	263,800	0.01
Glukosa darah	290,857 \pm 99,778	280,000	159,000	441,000	0.01
Normal (Kontrol negatif)					
BB (gr)	219,987 \pm 12,802	216,100	191,900	229,600	0.01
Glukosa darah	89,375 \pm 5,289	89,500	80,000	96,000	0.01

Berdasarkan hasil pengamatan terlihat bahwa BB hewan mengalami perubahan yang fluktuatif, yakni pada perlakuan insulin dan STZ, hasil mid test terlihat menurun ditengah pelaksanaan intervensi dan kembali meningkat

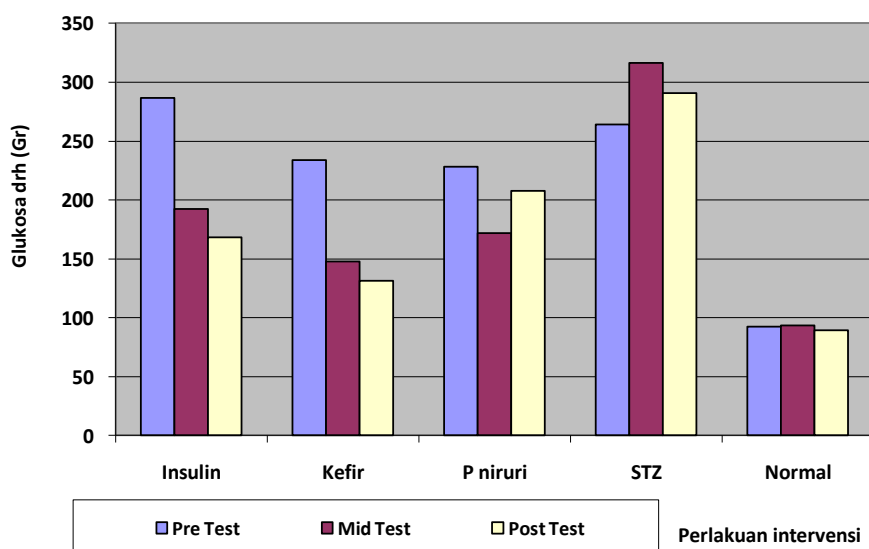
pada pengamatan akhir (*post test*). Adapun pada kelompok *philanthus niruri* cenderung BB menurun. Gambaran perubahan BB tersajikan pada Grafik 1.



Grafik 1
Gambaran Perubahan Berat Badan pada Hewan Coba

Nilai ekstrim kadar glukosa darah ditemukan pada hewan coba control positif (STZ), terlihat ada terjadinya peningkatan dari waktu ke waktu, hingga puncaknya sebesar 441,000 mg/dL, hal ini berbanding balik pada kelompok perlakuan insulin, kefir dan *philanthus niruri* yang cenderung menurun. Untuk perlakuan *philanthus niruri*, meskipun mengalami penurunan namun ada gejala peningkatan kembali kadar glukosa darah di akhir penelitian. Uraian lengkap data perubahan kadar glukosa darah disajikan pada table dibawah ini.

Berdasarkan Grafik 2, kadar glukosa darah pada kelompok perlakuan insulin, kefir dan *philanthus niruri* diketahui mengalami penurunan dibandingkan sebelum diberikan intervensi, sebaliknya pada kelompok kontrol positif dengan STZ kadar glukosa cenderung meningkat hingga mencapai rerata dan standar deviasi pada mid term test sebesar 316,571+98,291 dan berlanjut menurun di akhir penelitian sebesar 290,857+99,778, adapun untuk kelompok kontrol negatif, hewan normal didapati kadar glukosa tidak berubah. Data hasil pengamatan terhadap delta perubahan berat badan disajikan pada Tabel 3.



Grafik 2
Gambaran Perubahan Glukosa Darah pada Hewan Coba

Berdasarkan Tabel 3, pada perlakuan insulin diperoleh nilai delta perubahan BB dengan rerata dan standar deviasi sebesar $13,800 \pm 16,104$ gr, perlakuan kefir sebesar $13,812 \pm 21,294$. Perlakuan *philanthus niruri* dengan rerata dan standar deviasi sebesar $16,225 \pm 18,394$. Untuk uji homogenitas dengan uji statistik *Shapiro Wilk* dengan tingkat kemaknaan $p < 0,05$, diperoleh nilai p hitung pada kisaran sebesar 0,165 s/d 0,954, dimana $p > 0,05$ yang berarti bahwa data berada dalam

sebaran normal. Berdasarkan hasil uji statistik untuk melihat perlakuan yang paling memberikan efek peningkatan BB, dilakukan uji anova dengan tingkat kemaknaan $p < 0,05$, diperoleh nilai p hitung $p = 0,996$ dimana $p > 0,05$, sehingga perbedaan perubahan berat badan hewan perlakuan tidak berbeda secara signifikan.

Hasil pengamatan terhadap terjadinya delta perubahan berat badan disajikan pada Tabel 4.

Tabel 3
Perubahan Berat Badan Hewan Coba menurut Perlakuan Intervensi

Kelompok perlakuan	Mean \pm SD	Median	Min	Max	p
Insulin	$13,800 \pm 16,104$	15,400	-8,20	38,80	0,925
Kefir	$13,812 \pm 21,294$	15,300	-16,90	47,10	0,870
Philanthus niruri	$16,225 \pm 18,394$	18,050	-22,50	34,80	0,165
STZ (Kontrol positif)	$16,014 \pm 18,158$	17,00	-8,00	47,00	0,778
Normal (Kontrol negatif)	$16,212 \pm 6,138$	16,300	6,80	24,70	0,954

Tabel 4
Perubahan Kadar Glukosa Darah Hewan Coba menurut Perlakuan Intervensi

Kelompok perlakuan	Mean \pm SD	Median	Min	Max	p
Insulin	-118.571 \pm 55.815	-103.00	-200.00	-70.00	0,027
Kefir	-102.875 \pm 60.454	-117.500	-170.00	18.00	0,304
Philanthus niruri	-66.625 \pm 37.784	-63.00	-120.00	15.00	0,200
STZ (Kontrol positif)	12.714 \pm 97.236	50.00	-165.00	100.00	0,050
Normal (Kontrol negatif)	-3.125 \pm 3.271	-2.500	-10.00	11.00	0,223

Berdasarkan data tersebut di atas, pada kelompok perlakuan insulin diperoleh nilai delta perubahan glukosa darah dengan rerata dan standar deviasi sebesar -118.571 \pm 55.815, perlakuan kefir sebesar -102.875 \pm 60.454, perlakuan *philanthus niruri* dengan nilai rerata dan standar deviasi sebesar -66,625 \pm 37,784. Untuk melihat homogenitas dengan uji statistic *Shapiro Wilk* dengan tingkat kemaknaan $p < 0,05$, diperoleh nilai p hitung pada kisaran sebesar 0,223 s/d 0,304, di mana diperoleh $p > 0,05$, yang berarti bahwa data berada dalam sebaran normal untuk data perlakuan kefir, *philanthus* dan kontrol negatif. Untuk melihat perbedaan kadar glukosa darah dilakukan uji statistik anova dengan tingkat kemaknaan $p < 0,05$, diperoleh nilai p sebesar 0,000, di mana $p < 0,05$ berarti terdapat perbedaan penurunan kadar glukosa darah secara signifikan. Adapun untuk melihat perlakuan mana yang paling berbeda dilanjutkan dengan uji Duncan Multi Range Test (DMRT) dengan tingkat kemaknaan $p < 0,05$, diperoleh nilai p hitung = 0,860, dimana $p > 0,05$ sehingga dikatakan semua perlakuan berbeda dalam penurunan kadar glukosa darah.

BAHASAN

Berat Badan

Berdasarkan pengamatan terhadap BB ditemukan mengalami kenaikan disemua perlakuan, kecuali perlakuan *philanthus niruri*, meskipun demikian kenaikannya tidak berbeda secara signifikan. Penurunan pada perlakuan *philanthus* kemungkinan terkait dengan citarasa pahit yang ada pada produk ekstraknya. *Philanthus niruri* umumnya memiliki bioaktif pangan seperti *Alkaloids*, *flavonoids* and *saponins*⁷. Komponen ini diketahui berasa pahit

dan sepat, rasa ini diperkirakan mempengaruhi nafsu makan hewan coba. Pada perlakuan kefir terjadi kenaikan yang relatif kecil, kemungkinan sebagai efek *immunomodulasi* probiotik yang ada didalam kefir. Hal ini dimungkinkan probiotik memperbaiki makroflora usus, sehingga penyerapan lebih optimal.⁸

Glukosa darah

Kadar glukosa darah pada kelompok perlakuan insulin, kefir dan *philanthus niruri* diketahui mengalami penurunan dibandingkan sebelum diberikan intervensi, sebaliknya pada kelompok kontrol positif dengan STZ kadar glukosa cenderung meningkat. Untuk melihat ada tidaknya perbedaan kadar glukosa darah dilakukan uji statistik anova dengan tingkat kemaknaan $p < 0,05$, diperoleh F hitung sebesar 8,585 dan nilai p sebesar 0,000, dimana $p < 0,05$ berarti terdapat perbedaan penurunan kadar glukosa darah secara signifikan. Hasil uji Duncan Multi Range Test (DMRT) dengan tingkat kemaknaan $p < 0,05$, diperoleh nilai p hitung = 0,860, dimana $p > 0,05$, sehingga dikatakan semua perlakuan berbeda dalam penurunan kadar glukosa darah. Insulin merupakan obat antidiabetik yang hingga saat ini diketahui sangat baik dalam penurunan glukosa darah.⁹ Kalangan medis telah mengisyaratkan insulin sebagai terapi yang akurat yang perlu di berikan kepada pasien diabetes selain OHO baik yang akut maupun kronis.¹⁰

Pengaruh *Philanthus niruri* dan Kefir dalam penurunan Glukosa darah

Philanthus niruri

Pegunaan obat tradisional sebagai alternatif dalam pengobatan diabetes terlihat

mengalami kecenderungan meningkat. Obat tradisional umum telah dipakai di masyarakat lain *philanthus*, mahkota dewa, limbo dan pangan fungsional kefir bening. *Philanthus niruri* ini pada dosis 150 mg/kgBB terbukti menurunkan glukosa darah, penurunan ini didukung juga didukung oleh hasil penelitian Husen (2004)¹¹ dan Nwanjo (2007) mempergunakan dosis 120 mg/kgBB dan 250 mg/kgBB. *Philanthus niruri* juga menurunkan kadar glukosa darah ewan coba IDDM dan NIDDM dengan ekstraksi alkohol, mekanisme yang terjadi komponen bioaktif menurunkan profil lipid dan meningkat antioksidan tubuh.^{12,13} Menurunnya profil lipid yang diikuti peningkatan antioksidan tubuh dalam berbagai teori sangat positif dapat mencegah terjadinya radikal bebas yang memicu sitokin pro inflamasi IL1, IL6 dan TNF alpha pada penderita diabetes.

Philanthus diketahui memiliki bioaktif pangan seperti *Alkaloids, flavonoids and saponins* Compound 1 was elucidated as 2,3,5,6-tetrahydroxybenzyl acetate. Compound 2, 2,4,5-trihydroxy-3-(4,6,7-trihydroxy-3-oxo-1,3-dihydroisobenzofuran-5-yl)-benzoic acid methyl ester, *corilagin*.¹⁴ Berbagai penelitian memberikan penjelasan bahwa komponen pangan tersebut memiliki kemampuan sebagai antidiabetik.

Kefir Bening

Penggunaan kefir bening sebagai terapi diabetes masih belum populer di Indonesia. Penggunaan kefir diketahui mampu menurunkan glukosa darah dimasyarakat. (Hadisaputro, S., 2008), namun sayangnya mekanisme penurunannya masih belum ditemukan secara biomolekuler. Kefir yang merupakan bahan pangan fungsional memiliki keunggulan bioaktif *eksopolisakarida*, peptida dan *immunomodulasi*. Kemampuan menurunkan kadar glukosa darah dimungkinkan melalui jalur *eksopolisakarida* yang merangsang glukosa terlepas melalui insulin sehingga dilepaskan insulin. *Eksopolisakarida* merupakan bioaktif yang menyerupai jenis karbohidrat kompleks.

SIMPULAN DAN REKOMENDASI

Philanthus niruri dan kefir bening meningkatkan berat badan relatif rendah dan

menurunkan kadar glukosa darah puasa pada penelitian *in vitro*. Kefir bening memiliki kemampuan menurunkan glukosa darah lebih baik. Potensi hipoglikemiknya dan mekanismenya sangat menarik untuk dilakukan penelitian biomolekuler pada masa mendatang.

RUJUKAN

1. WHO, 2003, Traditional medicine, <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs134/en/>, diakses Januari 2006.
2. Hadisaputro, Suharyo., Ig. Riwanto, Hertanto W.S, Ani M, Judiono, Budi Laksono, Theo Watugully. Pengobatan tradisional yang mempergunakan herbal di masyarakat pada penyakit infeksi HIV/AIDS, Diabetes Melitus dan Kanker Paru. Semarang: Universitas Diponegoro, 2008.
3. Lopitz-Otsoa, Fernando., Aitor Rementeria, Natalia Elgezabal, Javier Garaizar. Kefir: A symbiotic yeasts-bacteria community with alleged healthy capabilities. *Rev Iberoam Micol* 2006, 23: 67-74
4. Cho, Eun., et al. Hypoglycemic effects of exopolysaccharides produced by mycelial cultures of two different mushrooms *Tremella fuciformis* and *Phellinus baumii*. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 2007,75(6). p1257-1265
5. Oktora Ruma K.S, Lusua. Pemanfaatan obat tradisional dengan pertimbangan manfaat dan keamanannya. *Majalah Ilmu Kefarmasian* 2006,III(1), p 1 - 7
6. (Reeves, Philip G, et al 1993).
7. Nwanjo, H. Studies On The Effect Of Aqueous Extract Of *Phyllanthus Niruri* Leaf On Plasma Glucose Level And Some Hepatospecific Markers In Diabetic Wistar Rats. *The Internet Journal of Laboratory Medicine* 2007, 2(2).
8. Yadav, Hariom, Shalini Jain, P.R. Sinha. Effect of Dahi Containing *Lactococcus lactis* on the Progression of Diabetes Induced by High-Fructose Diet in Rats. *Journal of Bioscience, Biotechnology, Biochemistry* 2006, 70 (5): p 1225 – 1258
9. Ahren, Bo., Gerald J. Taborsky, Jr. Beta-Cell Function and Insulin Secretion. *Ellenberg & Rifkin's Diabetes Mellitus*, sixth edition. Editor: Daniel Porte, Jr., Robert S.

- Sherwin, Alain Baron. USA: The McGraw-Hill Companies, s.a.
10. Djokomoeljanto, R. Insulin: Berperan sentral dalam Diabetes Melitus. Dalam: Insulin Perannya pada pengelolaan Diabetes Melitus. Editor R. Djokomoeljanto, Darmono, Tony Suhartono. Badan Penerbit Semarang: Universitas Diponegoro, 1999.p 1-16.
 11. Husen, Rafidah., Azimahtol Hawariah Lope Pihie, Meenakshii Nallappan, 2004. Screening for antihyperglycaemic activity in several local herbs of Malaysia. *Journal of Ethnopharmacology* 95 (2004) 205–208
 12. Bavarva, Jasmin H., A.V.R.L. Narasimhacharya. 2007. Comparative Antidiabetic, Hypolipidemic, and Antioxidant Properties of *Phyllanthus niruri* in Normal and Diabetic Rats. *Pharmaceutical Biology* 2007, Vol. 45, No. 7, pp. 569–574
 13. Khanna, A.K., F. Rizvi, R. Chander. 2002. Lipid lowering activity of *Phyllanthus niruri* in hyperlipemic rats. *Journal of Ethnopharmacology* 82 (2002) 19_22
 14. Wei, Wan-Xing., Yuan-Jiang Pan, Hong Zhang. 2004. TWO NEW COMPOUNDS FROM *Phyllanthus niruri*. *Chemistry of Natural Compounds*, Vol. 40, No. 5, 2004
 15. Lwanga, S.K., S Lemeshow . Sample Size Determination in Health Studies V. 2.00. World Health Organization. 1996-1998.
 16. Sabir, S.M., J.B.T. Rocha. 2008. Water-extractable phytochemicals from *Phyllanthus niruri* exhibit distinct in vitro antioxidant and in vivo hepatoprotective activity against paracetamol-induced liver damage in mice *Food Chemistry* 111 (2008) 845–851
 17. Balai Besar Penelitian dan Pengembangan Pascapanen (Balitbang). Kefir, Susu Fermentasi dengan Rasa Menyegarkan. *Warta Penelitian dan Pengembangan*, 29,(2), 2007: 1- 10
 18. Brown, Amy C., Ana Valiere. Probiotics and Medical Nutrition Therapy, *Nutr Clin Care*. 2004 ; 7(2): 56–68.
 19. Brownlee, M.A. Radical explanation for glucose- induce β cell dysfunction. *Clin invest* 112, 2003: 1788-1790
 20. Chen, Hsi-Chia., Sheng-Yao Wang, Ming-Ju Chen. Microbiological study of lactic acid bacteria in kefir grains by culture-dependent and culture-independent methods. *Food Microbiology* 25 (2008): 492-501.
 21. Cheng, Alice Y.Y, Bernard Zinman. Principles of insulin therapy. *Joslin's Diabetes Melitus* 14 edition, Editor C. Ronald Khan, et al. S.I: s.n, 2005. p 659-668.
 22. Chun-Yu Louie, Jimmy. Dietary glycemic index and glycemic load among children aged 10 to 12 years: Many Rivers Diabetes Prevention Project. Sydney: The University of Sydney, NSW Centre for Public Health Nutrition, s.a.
 23. de Moreno, de LaBlanc A, et al. Effects of milk fermented by *L. helveticus* R389 on immune cell associated to mammary glands in normal & a breast cancer model. *Immunology Journal* 2005, 210(5); p349-358.
 24. De Vrese, M., B Keller, C.A Barth. Enhancement of intestinal hydrolysis of lactose by microbial β -galactosidase (EC 3.2.1.2.3) of kefir. *British of Nutrition* 1992, 62: p 67-75
 25. Inayati, lis. Pengaruh ekstrak etanol bahan mahkotadewa (*Phaleria macrocarpa* (scheff) terhadap kadar MDA tikus diabetes melitus yang diinduksi dengan alloxan. *Medika Kartika* 2004, 2(2), p 69-80.
 26. Karine T, Douglas L.S. Kefir milk enhances intestinal immunity in Young but not old rat. *Journal of Nutritional*. 2001. (www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?itool=abstractplus&db=pubmed&cmd=ret/2/13/2007)
 27. Kasriadi, Andang. Kefir, Warisan Islam untuk Kesehatan Dunia. Jakarta: PT. Gramedia Pustaka Utama, 2002. hal 1 – 50.
 28. Khan, Steven E. The importance of β cell failure in the development and progression of type 2 diabetes. *J. Clin Endocrinology Metabolism* 2001,86 (9): p4047-4058.
 29. Khazrai, Y.M., S Manfrini and P. Pozzilli. Diet and diabetes: prevention and control. Functional foods, cardiovascular disease and`diabetes. England: Woodhead Publishing Limited, 2004 : p126 – 140.
 30. Kim WH, Lee JW, Suh JH et al. Exposure to chronic hig glucose induce β cell

- apoptosis through decrease interaction of glucokinase with mitochondria. *Diabetes*, 2005, 54: 2602-2611.
31. Kloppel G, Gepts W, Veld PA. Morphology of the pancreas in Normal and Diabetic State. *International Textbook of Diabetes Mellitus*. Ed. Viberti, G., Ferranini, M., Home, P. New York: John Wiley & Sons, 1992. p 223-252.
 32. Koya, Daisuke, Kazuyuki Hayashi, et al. Effect of antioxidants in diabetes-induced oxidative stress in the glomeruli of diabetic rats. *J. Am Soc. Nephrology* 2003, 14: pS250-S253.
 33. Lenzen, S. The mechanisms of alloxan and streptozotocin-induced diabetes. *Diabetologia* 2008, (51) : p216 – 226
 34. Tiwari, Ashok K. Antioxidants: New-generation therapeutic base for treatment of polygenic disorder. *Current Science* 2004, (86) 8. p1092-1102
 35. Tiwari, Ashok K., J. Madhusudana Rao. Diabetes mellitus and multiple therapeutic approaches of phytochemicals: Present status and future prospects. *Current Science* 2002, 83(1), p1-9
 36. Urdaneta, Elena; et al. Intestinal Beneficial effects of kefir-supplemented diet in rats. *Nutrition research*. Revised 17 July 2007. www.elsevier.com/locate/nutres
 37. Venderola, Gabriel., et al. Effects of kefir fractions on innate immunity. *Immunobiology Journal* 2006, 211(3); p149-156.
 38. Vinderola, Gabriel., et al. Immunomodulating capacity kefir. *Journal Dairy Res* 2005: 72(20); p195-202. (www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=retrieve&doptabstract=2/23/2007)
 39. WHO. Prevalence of diabetes worldwide. 2008. http://www.who.int/diabetes/facts/world_figures/en/
 40. Yadav. Hariom, Shalini Jain, P.R Sinha. Production of free fatty acids and conjugated linoleic acid in probiotic dahi containing *L acidophilus* & *L. casei* during fermentation & storage. *International Dairy Journal* 2007, 17: p1006-1010.
 41. Yusi L, Siti Utami. Pengaruh pemberian kefir terhadap kadar glukosa darah pasien rawat jalan di RS Al Islam Bandung. *Karya Ilmiah*. Bandung: Jurusan Gizi Politeknik Kesehatan Bandung, 2005.