

Pengaruh Propolis Terhadap IL-6 Pada Diabetes Melitus Tipe 2: A Literature Review

Nazula Rahma Shafriani¹

¹Fakultas Ilmu Kesehatan Universitas 'Aisyiyah Yogyakarta

Email: nazula.rahma@unisayogya.ac.id

ABSTRACT

Type-2 diabetes is a metabolic disease characterized by an increase in blood sugar levels due to decreased insulin secretion by pancreatic beta cells, or inappropriate insulin action. The pathophysiology of type-2 diabetes is related to inflammatory mechanisms caused by an increase in proinflammatory cytokines such as IL-6. Propolis has an anti-inflammatory role that can influence type 2 diabetes. To determine the effect of propolis as an anti-inflammatory to the IL-6 cytokines in type 2 Diabetes Mellitus A Literature review by searching electronic databases on Pubmed, ProQuest, and Google Scholar with the keywords "propolis or bee propolis and IL-6 levels or interleukin-6 levels and diabetes type-2 or type-2 diabetes" published in 2010-2020. Based on the search results, 9 journals were found. These articles consist of 5 experimental articles and 4 RCT articles. Five databases reported a decrease in IL-6 levels and three journals stated that there was an increase in IL-6 levels in the type-2 diabetes group after being given propolis. One journal reported no significant difference. Variations in propolis administration and time in IL-6 measurements affected the tendency to decrease IL-6 levels in type 2 diabetes patients. The active components in propolis were influenced by differences in plant resources, collection season, bee species, and solvents used in the extraction. IL-6 levels in the type-2 diabetes group tended to decrease after propolis administration compared to the type-2 diabetes group without propolis administration. IL-6 levels in the type-2 diabetes group increased after propolis administration because IL-6 helps improve chronic inflammation associated with type-2 diabetes.

Key words: *Propolis, IL-6, Type-2 Diabetes*

ABSTRAK

Diabetes Melitus (DM) tipe-2 merupakan penyakit metabolik yang ditandai dengan peningkatan kadar gula darah akibat penurunan sekresi insulin oleh sel beta pankreas, atau kerja insulin yang tidak sesuai. Patofisiologi DM berkaitan dengan mekanisme inflamasi atau peradangan yang disebabkan peningkatan sitokin proinflamasi seperti IL-6. Propolis memiliki peran sebagai anti inflamasi yang dapat memberikan pengaruh terhadap DM tipe 2. Mengetahui pengaruh pemberian propolis sebagai anti inflamasi terhadap sitokin IL-6 penderita Diabetes Melitus Tipe 2. *Literature review* dengan penelusuran database elektronik pada Pubmed, *ProQuest* dan *Google Scholar* dengan kata kunci "*propolis or bee propolis and IL-6 levels or interleukin-6 levels and diabetes type-2 or type-2 diabetes*" yang dipublikasikan tahun 2010-2020. Berdasarkan hasil penelusuran artikel diperoleh 9 jurnal yang sesuai. Artikel-artikel ini terdiri 5 artikel eksperimental dan 4 artikel dengan RCT. Lima database melaporkan terjadi penurunan kadar IL-6 dan tiga jurnal menyatakan terjadi peningkatan kadar IL-6 pada kelompok DM tipe 2 setelah diberikan propolis. Satu jurnal melaporkan tidak ada perbedaan signifikan. Variasi pemberian propolis dan waktu dalam pengukuran IL-6 mempengaruhi kecenderungan penurunan kadar IL-6 pada penderita DM tipe 2. Komponen aktif pada propolis yang digunakan dipengaruhi perbedaan sumber daya tanaman, musim pengumpulan, spesies lebah, dan pelarut yang digunakan dalam ekstraksi. Kadar IL-6 pada kelompok DM tipe-2 cenderung akan menurun setelah pemberian propolis dibandingkan kelompok DM tipe-2 tanpa pemberian propolis. Kadar IL-6 pada kelompok DM tipe-2 meningkat setelah pemberian propolis disebabkan IL-6 membantu memperbaiki inflamasi kronik yang berkaitan dengan DM tipe 2.

Kata Kunci: *Propolis, IL-6, Diabetes Melitus Tipe-2*

PENDAHULUAN

Diabetes Melitus (DM) merupakan penyakit metabolik dengan karakteristik hiperglikemia yang terjadi karena kelainan kerja insulin, kelainan sekresi insulin, atau kedua-duanya. Diabetes Melitus bukan penyakit menular dan prevalensinya semakin meningkat dari tahun ke tahun. Penyakit ini merupakan penyumbang angka kematian terbanyak di Indonesia. Lima tertinggi penyakit tidak menular penyebab kematian di Indonesia adalah stroke, hipertensi, diabetes, kanker, dan penyakit paru obstruktif kronis.¹

Diabetes Melitus tipe 2 adalah yang terbanyak diantara tipe-tipe DM lainnya, oleh karena itu diperlukan upaya pengendalian DM tipe 2, terutama melalui upaya pencegahan dan penanggulangan faktor risikonya.² Diabetes Melitus tipe 2 merupakan suatu penyakit metabolik yang karakteristiknya ditandai dengan peningkatan kadar gula darah akibat penurunan sekresi insulin oleh sel beta pankreas, atau kerja insulin yang tidak sesuai.³

Patofisiologi diabetes melitus berkaitan dengan mekanisme inflamasi. Inflamasi atau peradangan disebabkan oleh peningkatan sitokin proinflamasi.⁴ Sitokin proinflamasi disekresikan oleh sel imunokompeten sebagai tanggapan terhadap infeksi. Umumnya, DM tipe 1 dan 2 ditandai dengan peningkatan interleukin (IL) IL-6, IL-8, IL-1, dan TNF- dalam darah penderita DM.⁵

Propolis sering dinyatakan sebagai obat tradisional indonesia dengan potensi tinggi menyembuhkan diabetes, menunjukkan bahwa propolis kemungkinan menurunkan kadar gula darah melalui pengaturan homesotasis dengan meningkatkan jumlah Sel T. ⁶ Kebanyakan produksi sitokin proinflamasi diaktivasi dan diatur oleh sel T. Propolis mengandung antimikroba dan antiinflamasi yang kemungkinan berkontribusi mengatur homeostasis imun Propolis dapat memstimulasi sel beta pankreas untuk memproduksi insulin secara in vitro. Senyawa bioaktif propolis yaitu vitamin, asam amino, aldehid fenol, polifenol dan flavonoid yang memberikan sinyal transduksi selama transkripsi dan translasi dan secara umum dapat memacu produksi insulin.⁷ Pemberian propolis dengan dosis 100 dan 200 mg/kg dapat menekan ekspresi sitokin proinflamasi seperti menurunkan ekspresi TNF- dan IFN- .⁸ Berdasarkan uraian tersebut, tujuan penelitian ini untuk mengetahui pengaruh pemberian propolis sebagai anti inflamasi terhadap sitokin IL-6 penderita Diabetes Melitus Tipe 2.

METODE

Strategi pencarian

Penelitian ini termasuk ke dalam jenis *literature review*. Penelusuran dilakukan menggunakan database artikel yang bersumber dari Pubmed, *ProQuest* dan *Google Scholar* dengan kata kunci tiap variabel yang telah dipilih. Penelusuran dilakukan pada

bulan Oktober-November 2020. Tipe *study* yang direview adalah semua jenis penelitian berbahasa Indonesia dan Inggris yang berkaitan dengan peranan propolis pada Diabetes Melitus Tipe 2. Pencarian terbatas mulai dari tahun 2010 hingga tahun 2020 yang diakses *fulltext* dalam format pdf. Penelusuran literatur dilakukan dengan menggunakan kata kunci “*propolis or bee propolis and IL-6 levels or interleukin-6 levels and diabetes type-2 or type-2 diabetes.*”

Kriteria pemilihan artikel

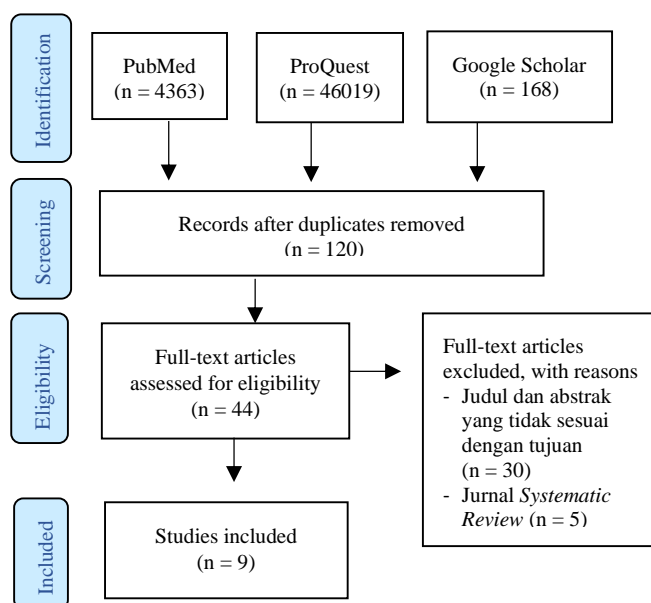
Penentuan kriteria inklusi dan eksklusi perlu dilakukan dalam upaya seleksi literatur dan sebagai batasan ruang lingkup penelitian agar literatur yang diperoleh sesuai dengan tujuan penelitian dan menjawab pertanyaan dari rumusan masalah penelitian. Kriteria inklusi pada penelitian *literature review* ini yaitu: (1) literatur berbahasa Indonesia dan berbahasa inggris, (2) literatur diterbitkan dalam rentang waktu 2010-2020, (3) Jenis studi eksperimental, *Randomized Control Trial* (RCT), *Clinical Trial*, *Comparative Study* dan *cross sectional study*, (4) dapat diakses *full text*.

Kriteria eksklusi : (1) jenis studi *systematic review*, *literature review* (2) literatur yang terduplikasi. Literatur yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi lalu dianalisis dan dibandingkan antara literatur yang lainnya, kemudian dibahas, dan disimpulkan.

HASIL

Berdasarkan hasil penelusuran artikel dari database jurnal ProQuest, PubMed, dan Google

Scholar dengan keywords “*propolis or bee propolis and IL-6 levels or interleukin-6 levels and diabetes type-2 or type-2 diabetes*” diperoleh 9 Jurnal yang sesuai dengan tujuan *literature review*. Artikel-artikel ini terdiri 5 artikel eksperimental dan 4 artikel dengan RCT. Data disajikan dalam Gambar 1 berikut ini



Gambar 1. Alur seleksi artikel

Tabel 1. Hasil Sintesis Literature Review

No	Judul/ Penulis/ Tahun	Tujuan Penelitian	Jenis Penelitian	Pengumpulan Data	Populasi/ Jumlah Sampel	Hasil Penelitian
1.	<i>The Effect of Iranian Propolis on Glucose Metabolism, Lipid Profile, Insulin Resistance, Renal Function and Inflammatory Biomarkers in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus : A Randomized Double-Blind Clinical Trial/ Zakerkish et al./ 2019</i>	Mengevaluasi efek dari ekstrak Iranian Propolis terhadap metabolisme glukosa, profil lipid, resistensi insulin, fungsi ginjal dan hepar sebagai biomarker inflamasi pada pasien DM Tipe 2	RCT	Primer	100 pasien DM Tipe 2 Kelompok 1 = pasien DM Tipe 2 + Iranian propolis (1000 mg) 50 orang Kelompok 2 = pasien DM Tipe 2 + Placebo = 44 orang	Kadar IL-6 (pg/mL) sebelum intervensi (<i>pre-test</i>) 1= 32.88±44.61 2= 23.05±22.03 Kadar IL-6 (pg/mL) setelah intervensi selama 90 hari (<i>post-test</i>) 1= 24.4±23.68 2= 27.02±23.82 Nilai signifikansi antara kelompok propolis dan <i>placebo</i> setelah 90 hari adalah $p = 0.405$.
2.	<i>The Antidiabetic Activity of Nigella sativa and Propolis on Streptozotocin-Induced Diabetes and Nephropathy in Male Rats/ El Rabey, et al./ 2017</i>	Membandingkan efek dari <i>Nigella sativa</i> dan ekstrak metanol propolis terhadap tikus jantan yang diinduksi agen diabetik <i>streptozotocin</i> dan terapi diabetes neuropati.	Eksperimental	Primer	40 tikus (4 kelompok perlakuan) 1= kontrol negatif 2 = kontrol positif 3 = diabetes + <i>Nigella sativa</i> 20% 4 = diabetes + propolis 20%	Kadar IL-6 (pg/mL) 1 = 5.60±0.26 2= 24.48±0.89 3 = 11.90±0.34 4= 8.78±0.19 Nilai signifikansi antar kelompok $p < 0.05$
3.	<i>Evaluation of The Role of Propolis and Myrrah in Curing Hepatorenal Toxicity Induced by Diabetes in Mice/ Moustafa and Rahman/ 2016</i>	Mengevaluasi efek dari produk lebah madu (propolis) yang biasa digunakan dan produk herbal (myrrah) dalam	Eksperimental	Primer	42 tikus Swiss albino jantan 6 kelompok 1 = kontrol diabetes 2 = diabetes + ekstrak air propolis 100 mg/kg BW 3 = diabetes + Myrrha 100 mg/kg BW	Adanya peningkatan IL-6 pada hepar dan ginjal dan penurunan anti inflamasi IL-10 pada kelompok Diabetes dibandingkan kelompok kontrol Kelompok 2 dapat memulihkan tingkat mediator plasma yang

No	Judul/ Penulis/ Tahun	Tujuan Penelitian	Jenis Penelitian	Pengumpulan Data	Populasi/ Jumlah Sampel	Hasil Penelitian
		menyembuhkan komplikasi pada hati dan ginjal pada kelompok diabetes			4 = Diabetes + alloxan 120 mg/kg BW 5 = Diabetes + propolis + dosis aforementioned 6 = Diabetes + Myrrha + dosis aforementioned	hampir normal dibandingkan kelompok diabetes. Propolis secara efektif mencegah respon peradangan yang disebabkan oleh diabetes melalui penekanan pro-inflamasi sitokin (IL-6) dan aktivasi sitokin antiinflamasi (IL-10). Nilai signifikansi $p < 0.05$
4.	<i>Serum Antioxidant Parameters are Significantly Increased in Patients with Type-2 Diabetes Mellitus after Consumption of Chinese Propolis: A Randomized Controlled Trial Based on Fasting Serum Glucose Level/ Gao et al./ 2018</i>	Mengevaluasi efek Chinese propolis terhadap metabolisme glukosa, fungsi antioksidan, dan sitokin inflamasi pada pasien DM Tipe 2.	RCT	Primer	55 orang 1 = Diabetes + Chinese Propolis (900 mg/hari) 25 orang 2 = kelompok control 30 orang	Kadar IL-6 (pg/mL) 1 = 3.7 ± 1.2 2 = 3.1 ± 0.9 Nilai signifikansi $p = 0.0004$
5.	<i>Propolis Ethanol Extract Stimulates Cytokine and Chemokine Production through NF-κB Activation in C2C12 Myoblast/ Washio et al./ 2015</i>	Menilai efek stimulasi propolis terhadap myoblast	Eksperimental	Primer	Sel C2C12 diberikan dosis 100 ug/mL ekstrak etanol brazilian green propolis.	Ekspresi IL-6 MRNA meningkat lebih dari 40-fold pada myoblast C2C12. IL-6 pada medium sel kultur 12 jam setelah aplikasi secara signifikan meningkat pada sel yang diberikan propolis dibandingkan dengan <i>vehicle-treated ones</i> .
6.	<i>Propolis Modulates Inflammatory Mediators and Improves Histopathology in</i>	Menentukan efek propolis terhadap mediator imun dan jaringan histopatologi pada	Eksperimental	primer	24 tikus jantan albino 1 = Kontrol negatif 2 = Kontrol positif (L-Arginine (250 mg/100 g BW) yang diinduksi AP)	Kadar IL-6 (pg/ml) 1 = 39.02 ± 3.13 2 = $85.44 \pm 3.39^*$ 3 = 45.21 ± 2.05

No	Judul/ Penulis/ Tahun	Tujuan Penelitian	Jenis Penelitian	Pengumpulan Data	Populasi/ Jumlah Sampel	Hasil Penelitian
	<i>Male Rats With L-arginine-induced Acute Pancreatitis/ Al-Hariri et al./ 2019</i>	tikus <i>Acute Pancreatitis</i> (AP) yang diinduksi L-Arginin			3 = L-Arginine yang diinduksi AP + ekstrak alkohol Brazilian green propolis (100 mg/kg BW)	Signifikansi $p < 0.001$
7.	<i>Brazilian Green Propolis Improves Antioxidant Function in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus/ Zhao et al./ 2016</i>	Mengevaluasi potensi efek Brazilian green propolis terhadap metabolisme glukosa dan fungsi antioksidan pada pasien DM tipe 2	RCT	Primer	65 pasien DM tipe 2 1 = kelompok control 2 = kapsul Brazilian green propolis (900 mg/ hari selama 18 minggu)	Kadar IL-6 (pg/ml) 1 = 10.00 ± 5.0 2 = 18.1 ± 5.0 Signifikansi $p < 0.05$
8.	<i>Effect of Brazilian Green Propolis in Patients with Type 2 Diabetes: A double-blind Randomized Placebo-Controlled Study/ Fukuda, et al./ 2015</i>	Menilai efek pemberian propolis terhadap berbagai parameter pemeriksaan darah pada pasien DM tipe-2.	Randomized, double blind study (RCT)	Primer	80 orang (2 kelompok) I= diabetes + propolis 226.8 mg II= diabetes + <i>placebo</i>	Kadar IL-6 (pg/mL) sebelum intervensi (<i>pre-test</i>) I= 2.0 (1.3-2.8) II= 1.4 (1.0-2.3) Kadar IL-6 (pg/mL) setelah intervensi selama 56 hari (<i>post-test</i>) I= 1.6 (1.2-2.6) II= 1.6 (1.1-2.2) Nilai signifikansi antara kelompok propolis dan <i>placebo</i> setelah 56 hari adalah $p = 0.36$.
9.	<i>The Protective Effect of Brazilian Propolis against Glycation Stress in Mouse Skeletal Muscle/ Egawa et al./ 2019</i>	Menyelidiki efek protektif propolis Brasil, zat resin alami yang diproduksi oleh lebah madu, melawan stres glikasi pada otot rangka tikus	Eksperimental	Primer	Tikus 1 = diet normal + air minum 2 = Brazilian propolis (0.1%)-mengandung diet+air minum 3 = normal diet + methylglyoxal (MGO) 0.1% mengandung air minum 4 = Brazilian propolis (0.1%)-mengandung diet + MGO (0.1%)-mengandung air minum	Perlakuan MGO meningkatkan ekspresi IL-6 dan propolis ingestion menekan efek tersebut ($p = 0.036$)

PEMBAHASAN

Diabetes mellitus (DM) merupakan penyakit yang disebabkan oleh gangguan atau defisiensi produksi insulin oleh sel pankreas atau dapat terjadi oleh kurang responsifnya sel-sel tubuh terhadap insulin sehingga dianggap sebagai penyakit kronis yang menyebabkan gangguan metabolisme karbohidrat, lemak dan protein ditandai dengan glukosa hiperglikemia, urea, dan ketidakseimbangan nitrogen. Hal ini terjadi terutama karena kurangnya sekresi insulin atau resistensi insulin atau keduanya.⁹

Profil Lipid Penderita Diabetes Melitus Tipe 2

Prevalensi penderita diabetes melitus di seluruh dunia terus meningkat. Prevalensi global diabetes pada orang dewasa diestimasikan meningkat dari 6.4% (285 juta) orang menjadi 7.7% (439 juta) orang pada tahun 2030.¹⁰ Kelainan lipid yang dikaitkan dengan diabetes disebut dislipidemia. Gambaran dislipidemia pada penderita DM tipe 2 yang paling sering ditemukan adalah peningkatan kadar trigliserida dan penurunan kadar *High Density Level* (HDL).¹¹

Kadar kolesterol HDL, *Low Density Level* (LDL), dan trigliserida (TG) tidak terdapat perbedaan yang signifikan sebelum dan setelah 8 minggu perlakuan dengan nilai signifikansi $p > 0.05$ pada kelompok plasebo maupun kelompok yang diberikan Brazilian green Propolis. Kadar kolesterol HDL, LDL, dan TG (mg/dL) pada placebo awalnya (54.5 ± 16.4 ;

114.6 ± 29.1 ; dan 4.78 ± 0.36), sedangkan setelah 8 minggu kadar kolesterol HDL, LDL, dan TG (mg/dL) berturut turut yaitu (54.4 ± 16.5 ; 115.0 ± 27.0 ; dan 4.75 ± 0.38). Hasil serupa juga terdapat pada perlakuan sampel dengan pemberian propolis. Kadar kolesterol HDL, LDL, dan TG (mg/dL) sebelum perlakuan 8 minggu yaitu (59.7 ± 15.2 ; 108.5 ± 24.2 ; 4.70 ± 0.53) dan setelah 8 minggu diperoleh hasil kadar kolesterol HDL, LDL, dan TG (mg/dL) (59.3 ± 15.8 ; 107.6 ± 26.7 ; 4.63 ± 0.48) dengan *p value* 0.71; 0.68; dan 0.51.¹²

Penelitian Zakerkish *et al.* (2019)¹³ mendapatkan hasil yang tidak jauh berbeda dengan penelitian Fukuda *et al.* (2015).¹² Penelitian tersebut membagi kelompok plasebo dan dengan pemberian Iranian Propolis. Kadar kolesterol HDL, LDL, dan TG (mg/dL) yaitu (43.98 ± 10.21 ; 75.84 ± 26.2 ; 164.52 ± 121.46). Kadar kolesterol HDL, LDL, dan TG (mg/dL) pada kelompok dengan pemberian Iranian Propolis yaitu (44.66 ± 8.69 ; 71.73 ± 29.48 ; 162.8 ± 73.16) dengan *p value* berturut-turut (0.727; 0.458; dan 0.933). Namun, hasil berbeda ditunjukkan pada penelitian tersebut yaitu adanya perbedaan yang signifikan antara kelompok yang diberi Iranian propolis dengan plasebo. Kadar HDL pada plasebo yang awalnya 43.98 ± 10.21 , setelah 90 hari menjadi 44.21 ± 9.24 , sedangkan kadar HDL pada kelompok yang diberikan propolis mengalami peningkatan yang cukup besar yaitu dari 44.66 ± 8.69 menjadi 48.91 dengan *p value* = 0.024.

Setelah pemberian Iranian Propolis, rata-rata HDL-C meningkat signifikan jika dibandingkan dengan kelompok plasebo dengan *p value* 0.024. Kelompok propolis HDL-C meningkat 9,5% pada hari ke 90 dari 44.66 ± 8.69 menjadi 48.91 ± 9.32 mg/dL ($p < 0.0001$) dibandingkan dengan *baseline*.¹³ Propolis meningkatkan ekspresi protein hepar terhadap *ATP-binding cassette transporters* dari jaringan perifer dan pembentukan HDL.¹⁴ Pemberian Iranian Propolis meningkatkan HDL-C pada pasien DM Tipe 2. HDL-C merupakan lipopartikel penting yang memberikan perlawanan terhadap penyakit kardiovaskuler, mencegah oksidasi LDL, dan menetralkan efek atherogenik pada dinding arteri.¹⁵ Penelitian Fukuda *et al* (2015) dan Zakerkish *et al*, (2019) menunjukkan kadar profil lipid HDL yang tidak berbeda secara signifikan antara kelompok plasebo dengan kelompok yang diberikan propolis pada penderita DM tipe 2.

HOMA-IR dan Insulin

Kadar insulin bergantung pada efek sel pankreas terhadap kadar glukosa, sedangkan kadar glukosa diregulasi oleh produksi glukosa hepatis yang dimediasi insulin. Perhitungan ini diperoleh dari *Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance* (HOMA-IR). Nilai < 4.0 berarti normal dan nilai > 4.0 berarti terjadi resistensi insulin.¹⁶ Resistensi insulin digambarkan sebagai penurunan efek supresi insulin terhadap produksi glukosa hepatis.¹⁷ Resistensi insulin berperan dalam peningkatan kadar trigliserida plasma

untuk pembentukan VLDL yaitu aliran asam lemak dari jaringan adiposa ke hepar, ambilan VLDL sisa, IDL dan kilomikron oleh hepar serta lipogenesis *de novo*. Karakteristik dislipidemia pada resistensi insulin yaitu peningkatan produksi VLDL dan hipertrigliseridemia.¹⁸

Penelitian Fukuda *et al*. (2015)¹² pada kelompok kontrol menunjukkan adanya perubahan HOMA-IR dari 2.64 ± 1.39 pada *baseline* menjadi 2.73 ± 1.52 di minggu ke 8. Tidak jauh berbeda dengan kelompok kontrol, perubahan HOMA-IR pada kelompok propolis dari 2.34 ± 1.36 pada *baseline* menjadi 2.33 ± 1.56 di minggu ke 8. Rata-rata perbedaan HOMA-IR yang merupakan hasil primer antara data dasar (*baseline*) dan data pada minggu ke 8 setelah perlakuan tidak signifikan antara dua kelompok ($p = 0.62$). Setiap kelompok tidak menunjukkan perubahan yang signifikan pada HOMA-IR pada minggu ke-8 setelah pemberian propolis atau plasebo dibandingkan *baseline*. Kadar insulin ($\mu\text{IU/mL}$) pada kelompok propolis yaitu 6.94 ± 3.75 , sedangkan kelompok plasebo yaitu 7.74 ± 3.42 dengan *p value* 0.33 yang menunjukkan tidak ada perbedaan yang signifikan. Pemberian Brazilian green propolis 226.8 mg propolis/hari selama 8 minggu tidak meningkatkan metabolisme glukosa pada pasien DM Tipe 2. Propolis memerlukan durasi waktu yang lebih lama untuk meningkatkan metabolisme glukosa pada manusia serta dosis yang diberikan kemungkinan belum cukup untuk

mengetahui keefektifan dari propolis terhadap diabetes.¹²

Subjek pada kelompok propolis diberikan dosis kapsul Chinese propolis sebesar 900 mg/hari selama 18 minggu. menunjukkan tidak ada perbedaan signifikan pada metabolisme glukosa pada kelompok kontrol maupun kelompok propolis. Kelompok kontrol sebelum dan setelah 18 minggu, kadar insulinnya sama yaitu 1.2 ± 0.3 sedangkan kelompok propolis sebelum 18 minggu 1.1 ± 0.3 dan setelah 18 minggu yaitu 1.0 ± 0.2 .¹⁹

Sejalan dengan penelitian Fukuda *et al.* (2015) dan Gao *et al* (2018), Zhao *et al* (2016)²⁰ juga menunjukkan tidak ada perbedaan yang signifikan pada kadar insulin antara kelompok kontrol dengan kelompok propolis setelah pemberian dosis Brazilian green propolis sebesar 900 mg/hari selama 18 minggu. Brazilian green propolis dan Chinese propolis yang digunakan tidak signifikan meningkatkan metabolisme glukosa dengan dosis 228.6 mg/hari maupun dosis 900 mg/hari.

Kadar gula darah puasa dan insulin digunakan untuk menghitung HOMA-IR dan penilaian fungsi sel (HOMA-) menggunakan persamaan $HOMA-IR = \frac{\text{glukosa (mg/dL)} * \text{insulin puasa (}\mu\text{U/mL)}}{405}$. Pemberian dosis kapsul Iranian propolis pada kelompok propolis yaitu 500 mg 2x sehari, 30kcal/hari. Efek Iranian Propolis pada HOMA-IR kelompok pemberian propolis setelah 90 hari terjadi penurunan

yang signifikan dari 6.03 ± 6.55 menjadi 3.69 ± 2.62 dibandingkan dengan kelompok plasebo dari 6.05 ± 5.02 menjadi 6.91 ± 6.7 dengan *p value* 0.000.¹³

Berbeda dengan penelitian Fukuda *et al* (2015), Gao *et al* (2018) dan Zhao *et al* (2016), penelitian Zakerkish *et al* (2019) menunjukkan adanya perbedaan yang signifikan pada kadar insulin pada kelompok yang diberi Iranian propolis ($\mu\text{IU/mL}$) dengan kelompok kontrol dengan *p value* 0.000. Setelah 90 hari, pemberian Iranian propolis secara signifikan menurunkan kadar insulin, kadar glukosa dan meningkatkan sensitivitas insulin pada penderita DM tipe 2. Pemberian propolis dapat mengontrol glikemik sebagai akibat dari pengurangan penyerapan karbohidrat di usus, meningkatkan tingkat glikolisis dan pemanfaatan glukosa di hati, memicu pengambilan glukosa oleh jaringan perifer seperti sel otot rangka dengan mengaktifkan transporter glukosa sensitif insulin, dan penghambatan pelepasannya di sirkulasi dari hati.^{21,22,23} Ekstrak propolis memiliki efek penghambatan yang jauh lebih kuat pada α -glukosidase dan usus sukrase dibandingkan dengan inhibitor α -glukosidase sintesis seperti acarbose.²⁴

HOMA-IR dihitung untuk menilai efek Iranian propolis terhadap resistensi insulin pada pasien DM Tipe 2. Penelitian Zakerkish *et al* (2019) mengungkapkan bahwa suplementasi propolis menurunkan kadar glukosa darah postprandial dan

kadar insulin serum, serta menurunkan resistensi insulin pada pasien DM Tipe 2.

Kandungan ekstrak propolis

Propolis merupakan zat resin alami yang dikumpulkan oleh lebah madu *Apis mellifera* dari berbagai sumber tumbuhan. Lebah menggunakan propolis sebagai bahan bangunan dan isolasi untuk melindungi sarangnya. Propolis secara tradisional digunakan dalam pengobatan herbal, terapi pelengkap sejak 3,000 SM di Mesir dan telah menjadi salah satu pangan fungsional paling populer di seluruh dunia. Propolis telah dinyatakan memiliki beberapa sifat biologis termasuk aktivitas antikanker, antioksidan, dan anti-inflamasi. Keragaman jenis tumbuhan yang digunakan lebah sebagai sumber resin untuk produksi propolis menentukan keragaman kimianya menurut wilayah.^{25,26}

Propolis berasal dari berbagai area produksi dengan kandungan yang berbeda-beda jumlahnya. Brazilian propolis mengandung sejumlah senyawa fenolik seperti artemisin C, asam p-kumarat, dan kaempferida dan telah menjadi suplemen kesehatan yang populer karena banyak sifat biologisnya. Kandungan Brazilian Propolis dari ekstrak etanol per 100 g mengandung karbohidrat (4.2 g), protein (0.7 g), lemak (47 g), mineral (0.4 g) dan kalori (758 kcal).²⁶

China menghasilkan jumlah propolis terbesar dan telah menjadi salah satu pengeksport propolis mentah terbesar. Jika dibandingkan dengan propolis

yang dikumpulkan dari daerah lain, Chinese propolis memiliki banyak khasiat yang bermanfaat. Konsentrasi flavonoid pada ekstrak etanol Chinese propolis yaitu Rutin (18.8 ± 0.1 mg/g), Myricetin (15.4 ± 0.2), Quercetin (19.7 ± 0.3), Kaempferol (3.7 ± 0.1), Apigenin (3.5 ± 0.1), Pinocembrin (84.6 ± 0.2), Chrysin (33.5 ± 0.1), dan Galangin (29.1 ± 0.2).²⁵

Unsur kimia propolis sangat bervariasi tergantung dari wilayah geografis dan sumber tumbuhannya. Jenis poplar (*Populus* sp.) pada Chinese propolis ditandai dengan flavonoid dalam jumlah tinggi (termasuk flavon, flavonol, flavanon dan dihidroflavonol) dan fenolat lainnya (terutama asam sinamat dan esternya).²⁷ Spektrum aktivitas farmakologis propolis dipengaruhi oleh sumber daya tanaman, musim pengumpulan, spesies lebah, dan pelarut yang digunakan dalam ekstraksi akan mempengaruhi penyusun kimia propolis.^{27,28}

Analisis fitokimia pada propolis jenis Poplar mengandung banyak jenis flavonoid secara relatif, jumlah yang tinggi seperti pinocembrin (84.6 ± 0.2 mg/g ekstrak), chrysin (33.5 ± 0.1 mg/g ekstrak) dan galangin (29.1 ± 0.2 mg/g ekstrak) adalah tiga dari flavonoid yang paling melimpah disajikan dalam *ethanol extract of Chinese propolis* (EECP).²⁵

Propolis merupakan produk sarang lebah yang kaya akan senyawa fenolik. Sejumlah penelitian telah menunjukkan bahwa ekstrak etanol propolis (PEE) memberikan berbagai efek biologis, termasuk efek

tumoricidal, imunomodulator, dan antidiabetes. Komposisi kimia dari ekstrak etanol Brazilian Green Propolis: p-Coumaric acid (19.3%), Artepilin C (10.3%), Baccharin (3.6%), Drupanin (1.5%).²⁹

Efek pemberian propolis terhadap IL-6 penderita DM Tipe 2

Brazilian propolis mewakili 10-15% dari produksi dunia. Brazil adalah produsen dunia ketiga setelah Rusia dan China.³⁰ Brazilian green propolis mendominasi dan mendapatkan preferensi di pasar propolis dunia. Penelitian yang dilakukan Fukuda *et al* (2015) menggunakan Brazilian Green propolis yang berkualitas tinggi. Meskipun data toksik untuk propolis terbatas, berbagai alergen telah diisolasi dari propolis tersebut seperti 3-methyl-2-butenyl caffeate, phenylethyl caffeate, benzyl caffeate, geranyl caffeate, benzyl alcohol benzyl cinnamate, methyl cinnamate, ferulic acid dan tectochrysin.³¹ Pemberian Brazilian Green propolis sebanyak 228.6 mg per hari selama 8 minggu terhadap kadar IL-6 pada kelompok propolis tidak menunjukkan perbedaan yang signifikan dibandingkan kelompok plasebo.¹²

Egawa *et al*, (2019) dalam penelitiannya untuk mengevaluasi efek propolis terhadap respon inflamasi yaitu dengan mengukur *extensor digitorum longus* (EDL) dan otot soleus. Penelitian ini bertujuan menguji efek Brazilian Green propolis terhadap stress glikasi pada otot rangka. Subjek mencit juga diberikan

methylglyoxal (MGO), prekursor *advanced glycation end product* (AGEs) selama 20 minggu dan diamati efek Brazilian green propolis pada pengurangan stress tersebut. Otot EDL dengan two-way ANOVA menunjukkan efek yang signifikan terhadap ekspresi IL-6. Pemberian MGO cenderung meningkatkan ekspresi mRNA IL-6, dan konsumsi propolis menekan efek pada pemberian MGO pada mencit dengan ($p = 0.036$). Sedangkan pada otot soleus, tidak ada perubahan signifikan pada ekspresi mRNA IL-6 (MGO, $p = 0.80$; propolis, $p = 0.34$). Brazilian green propolis dapat mencegah induksi IL-6 yang diberikan MGO. Konsisten dengan hasil ini, penelitian sebelumnya telah menunjukkan bahwa propolis menghambat produksi IL-6 pada makrofag murine.³²

Efek propolis dapat menurunkan sitokin pro inflamasi IL-6 dengan p value < 0.005 yaitu pada kelompok kontrol negatif (39.02 ± 3.13), kelompok kontrol positif (85.44 ± 3.39) dan kelompok yang diberikan propolis (45.21 ± 2.05). Propolis secara signifikan juga menurunkan skor patologis total dan tingkat edema, kemungkinan besar karena aksi anti-inflamasi propolis dan / atau senyawa aktifnya. Propolis yang diberikan adalah Brazilian green propolis dengan dosis 100 mg/kg BW selama tujuh hari ke mencit jantan galur wistar.²³

Zhao *et al*. (2016) melaporkan hasil yang berbeda dengan penelitian Egawa *et al* (2019), Fukuda *et al* (2015), dan Al Hariri *et al* (2019). Pemberian

Brazilian green propolis mengakibatkan penurunan TNF- yang cukup besar pada pasien DM tipe 2, sedangkan kadar IL-6 secara signifikan meningkat. Hal ini karena ada beberapa komponen aktif dalam propolis yang aktif merangsang sekresi beberapa sitokin seperti IL-1, tetapi efek pro-inflamasi yang dihasilkan dari peningkatan produksi IL-1 mungkin dapat diatasi oleh efek anti-Inflamasi IL-6 yang juga meningkat.²⁰ TNF- dan IL-6 merupakan sitokin pro-inflamasi karena berperan penting dalam inflamasi kronik.³³ yang ditunjukkan dengan peningkatan kadar sitokin inflamasi pada pasien DM tipe 2. IL-6 efektif dalam menekan inflamasi dalam beberapa model hewan dan mekanismenya yang mungkin terkait dengan penghambatan produksi TNF- serta pelepasan reseptor TNF- terlarut dalam sirkulasi. IL-6 juga dianggap sebagai sitokin anti-inflamasi pada keadaan tertentu.³⁴

Nigella sativa dan propolis yang digunakan pada penelitian berasal dari Jeddah, Saudi Arabia. *N. sativa* dan propolis dibuat menjadi ekstrak methanol. Sebanyak 40 tikus jantan albino dibagi ke dalam 4 kelompok. Kelompok pertama (G1) diberi streptozotocin (STZ) untuk menginduksi tikus diabetes, yang bertindak sebagai agen diabetogenik yang dimediasi oleh reaktif spesies oksigen³⁵ kelompok kedua (G2) diberi makanan basal diet normal, kelompok ketiga (G3) diberikan ekstrak methanol *N. sativa*, dan kelompok keempat (G4) diberikan ekstrak

methanol propolis. Efek pemberian tikus diabetes dengan ekstrak metanol *N. sativa* dan propolis selama 4 minggu terhadap interleukin-6 (IL-6) dalam serum dan homogenasi jaringan ginjal menunjukkan peningkatan nilai rata-rata IL-6 kelompok kontrol positif diabetes (G2) secara signifikan ($p < 0.001$).

Produksi sitokin proinflamasi meningkat pada pasien diabetes, termasuk adipositokin seperti interleukin-6 (IL-6) yang merupakan kofaktor untuk sintesis imunoglobulin dan penanda umum peradangan.³⁶ Setelah tikus diabetes tersebut diberikan ekstrak metanol *N. sativa* dan propolis pada kelompok G3 dan G4 terjadi penurunan kadar IL-6 yang signifikan ($p < 0.001$) dibandingkan dengan kelompok kontrol positif. Pemberian propolis pada tikus diabetes lebih efektif daripada pemberian *N. Sativa*.³⁷

Kadar sitokin pro inflamasi IL-6 pada liver dan ginjal pada tikus kelompok diabetes terjadi peningkatan daripada kelompok tikus normal.³⁸ Pemberian ekstrak propolis memulihkan kadar mediator plasma ke kadar mendekati normal dibandingkan kelompok diabetes. Pemberian propolis dapat secara efektif mencegah respons inflamasi pada diabetes melalui penekanan sitokin pro inflamasi IL-6. Pemberian propolis menghambat produksi sitokin melalui sel imun. Propolis yang digunakan berasal dari *California Gold Nutrition Company*, USA. Sebanyak 42 mencit jantan albino galur Swiss digunakan sebagai subjek pada penelitian. Mencit tersebut dibagi ke

dalam 5 kelompok. Kelompok yang diberikan propolis mendapat dosis 100 mg/kg berat badan selama 7 hari.³⁸

Penelitian Gao et al, 2018 menunjukkan bahwa setelah pemberian Chinese propolis dengan dosis 900 mg/hari pada pasien DM tipe 2 selama 18 minggu, terjadi peningkatan kadar IL-6 secara signifikan dengan (*p values* 0.004) pada kelompok Chinese propolis (3.7 ± 1.2) dibandingkan kelompok kontrol (3.1 ± 0.9). Hal ini karena aksi stimulasi propolis terhadap sekresi IL-6. Peningkatan IL-6 membantu memperbaiki inflamasi kronik level rendah berkaitan dengan DM tipe 2. Kadar IL-6 meningkat pada perempuan maupun laki-laki pada kelompok yang diberikan propolis dengan *p value* < 0.05. Penelitian Gao et al (2018) yang menggunakan Chinese propolis melaporkan hasil yang sama dengan penelitian Zhao et al (2016) yang menggunakan Brazilian green propolis. Zhao et al (2016) dan Gao et al (2018) sama-sama memberikan jumlah dosis 900 mg per hari kepada pasien DM tipe 2 selama 18 minggu.

Penelitian Zakerkish et al, (2019) menunjukkan bahwa tidak ada perbedaan yang signifikan pada kadar serum IL-6 pada kelompok yang diberikan Iranian propolis dengan placebo setelah 90 hari. Kadar IL-6 pada kelompok propolis awal (32.88 ± 44.61) dan kadar IL-6 pada kelompok placebo (23.05 ± 22.03). Kadar IL-6 pada kelompok propolis setelah 90 hari (24.4 ± 23.68) dan kadar IL-6 pada kelompok placebo (27.02 ± 23.82) dengan *p values*

0.405. Namun, propolis Iranian menunjukkan bahwa 90 hari pemberian propolis mencegah kerusakan fungsi ginjal pada pasien diabetes.

Kesimpulan

Kandungan Brazilian green, Chinese, maupun Iranian propolis berbeda-beda yang disebabkan perbedaan sumber daya tanaman, musim pengumpulan, spesies lebah, dan pelarut yang digunakan dalam ekstraksi akan mempengaruhi penyusun kimia propolis. Kandungan propolis yang diberikan kepada kelompok DM Tipe 2 akan mempengaruhi terhadap kadar sitokin IL-6. Kadar IL-6 pada kelompok DM tipe-2 lebih tinggi daripada kelompok normal. Kadar IL-6 pada kelompok DM tipe-2 cenderung akan menurun setelah pemberian propolis dibandingkan kelompok DM tipe-2 tanpa pemberian propolis. Kadar IL-6 pada kelompok DM tipe-2 meningkat setelah pemberian propolis disebabkan IL-6 membantu memperbaiki inflamasi kronik yang berkaitan dengan DM tipe 2.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terima kasih kepada LPPM UNISA yang telah memberikan dana untuk penelitian ini.

Daftar Pustaka

1. Kementerian Kesehatan RI, 2013. Profil Kesehatan Indonesia 2010. Jakarta: Kemenkes RI.
2. Aritrina P, Marzuki A, Mangerangi F. Analisis Kadar Low Density Lipoprotein sebagai Faktor Risiko Komplikasi pada Pasien Diabetes Melitus Tipe 2. *Jurnal Universitas Halu Oleo*. 2016; 4(1) 291-296.

3. Departemen Kesehatan RI, 2008. Pedoman Pengendalian Diabetes Melitus dan Penyakit Metabolik.
4. Dandona P, Aljada A, Bandyopadhyay A. Inflammation: the link between insulin resistance, obesity and diabetes. *Trends Immunol.* 2004; 25:4–7.
5. Frances D.E, Ingaramo P.I, Ronco M.T, Carnovale C.E. Diabetes, an inflammatory process : Oxidative Stress and TNF-alpha involved in hepatic complication. *J. Biomedical Science and Engineering.* 2013; 6: 645-653.
6. Rifa'i M, Widodo N. Significance of propolis administration for homeostasis of CD4+CD25+ immunoregulatory T cells controlling hyperglycemia. *Spingerplus.* 2014; 3: 526.
7. Rifa'i, M. Studies on the therapeutic effect of propolis in streptozotocin-induced diabetic mice. The 7th International Conference on Global Resource Conservation. *AIP Conference Proceedings.* 2017, 1844(1): 1-6.
8. Ningsih F.N, Rifa'i M. Propolis Action in Controlling Activated T Cell Producing TNF-alfa and IFN gamma in Diabetic Mice. *Turkish Journal of Immunology.* 201; 5(2): 36-44.
9. Boddupalli A, Kumanan R, Elumalai A, Eswaraiah M.C, Veldi N, & Pendem N. A Twelve-Monthly Review on AntiDiabetic Plants: Jan-Dec, 2011. *International Research Journal of Pharmacy.* 2012; 3: 77–80.
10. Shaw J.E, Sicree R.A, Zimmet P.Z. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes Research and Clinical Practice.* 2010; 87: 4-14.
11. Josten S, Mutmainnah, Hardjoeno. Profil Lipid Penderita Diabetes Mellitus Tipe 2. *Indonesian Journal of Clinical Pathology and Medical Laboratory.* 2006; 13(1): 20-22.
12. Fukuda T, Fukui M, Tanaka M, Senmaru T, Iwase H, Yamazaki M, Aoi W, Inui T, Nakamura N, Marunaka Y. Effect of Brazilian green propolis in patients with type 2 diabetes: A double-blind randomized placebo-controlled study. *Biomedical reports.* 2015; 3: 355-360
13. Zakerkish M, Jenabi M, Zaeemzadeh N, Hemmati, A.A, Neisi N. The Effect of Iranian Propolis on Glucose Metabolism, Lipid Profile, Insulin Resistance, Renal Function and Inflammatory Biomarkers in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Randomized Double-Blind Clinical Trial. *Scientific Reports.* 2019; 9(7289): 1-12.
14. Y. Yu, Y. Si, G. Song, T. Luo, J. Wang, and S. Qin, "Ethanol extract of propolis promotes reverse cholesterol transport and the expression of ATP-binding cassette transporter A1 and G1 in mice," *Lipids.* 2011; 46(9): 805–811.
15. Mujica V, Orrego R, Perez J, Romero P, Ovalle P, Zuniga-Hernandez J, Arredondo M, Leiva E. The Role of Propolis in Oxidative Stress and Lipid Metabolism: A Randomized Controlled Trial. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine.* 2017; 1-11.
16. Sutjahjo A. Adiponektin High Molecular Weight Dan Kekakuan Vaskular Di Penyakit Diabetes Melitus Tipe 2 Terkait Gabungan Glimepiride Metformin Dosis Tetap. *Indonesian Journal of Clinical Pathology and Medical Laboratory.* 2015; 21(2): 120–124.
17. Singh B, Saxena A. Surrogate Markers of Insulin Resistance: A Review. *World J Diabetes.* 2010; 1:36-47.
18. Scheller J, Chalaris A, Schmidt-Arras D, Rose-John S. The pro- and anti-inflammatory properties of the cytokine interleukin-6. *Biochim. Biophys. Acta.* 2011; 1813: 878–888.
19. Gao W, Pu L, Wei J, Yao Z, Wang Y, Shi T, Jiao C, Guo C. Serum Antioxidant Parameters are Significantly Increased in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus after Consumption of Chinese Propolis: A Randomized Controlled Trial Based on Fasting Serum Glucose Level. *Diabetes Ther.* 2018; 9: 101-111.
20. Zhao L, Pu L, Wei J, Li J, Wu J, Xin Z, Gao W, Guo C. Brazilian Green Propolis Improves Antioxidant Function in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *International Journal of Environmental Research and Public Health.* 2016; 13(498): 1-9
21. Matsui T, Ebuchi S, Fujise T, Abesundara K. J. M, Doi S, Yamada H, Matsumoto K. Strong antihyperglycemic effects of water-soluble fraction of brazilian propolis and its bioactive constituent, 3,4,5-tri-o-cafeoylquinic acid. *Biol Pharm ull.* 2004; 27(11): 1797–1803.
22. Sameni H.R, Ramhormozi P, Bandegi A.R, Taherian A.A, Mirmohammadkhani M, Safari M. Effects of ethanol extract of propolis on histopathological changes and anti-oxidant defense of kidney in a rat model for type 1 diabetes mellitus. *J Diabetes Investig.* 2016; 7(4): 506–513.
23. Al Hariri M.T. Propolis and its direct and indirect hypoglycemic effect. *Journal of Family and Community Medicine.* 2011; 18 (3): 152-154.
24. Zhang H, Wang G, Beta T, Dong J. Inhibitory properties of aqueous ethanol extracts of propolis on alpha-glucosidase. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2015; 1-7.
25. Wang, K., Ping, S., Huang, S., Hu, L., Xuan, H., Zhang C, Hu F. Molecular Mechanism Underlying the In Vitro Anti-Inflammatory Effects of a Flavonoid-Rich Ethanol Extract from Chinese Propolis (Poplar Type). *Evidence-Based*

- Complementary and Alternative Medicine*. 2013; 1-11.
26. Egawa T, Ohno Y, Yokoyama S, Yokokawa T, Tsuda S, Goto K, Hayashi T. The Protective Effect of Brazilian Propolis against Glycation Stress in Mouse Skeletal Muscle. *Foods*. 2019; 8(439): 1-13.
 27. Bankova V. Chemical diversity of propolis and the problem of standardization. *Journal of Ethnopharmacology*. 2005; 100(1): 114–117.
 28. Popova M.P, Bankova V.S, Bogdanov S, Tsvetkova I, Naydenski C, Marcuzzan G.L, Sabatini A.G. Chemical characteristics of poplar type propolis of different geographic origin. *Apidologie*. 2007; 38 (3): 306–311.
 29. Washio K, Kobayashi M, Saito N, Amagasa M, Kitamura H. Propolis Ethanol Extract Stimulates Cytokine and Chemokine Production through NF-Kb Activation in C2C12 Myoblast. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. 2015; 1-7.
 30. Paviani L.C, Dariva C, Marcucci M.C, and Cabral F.A. Super critical carbon dioxide selectivity to fractionate phenolic compounds from the dry ethanolic extract of propolis. *J Food Process Eng*. 2010; 33: 15-27
 31. Gardana C, Simonetti P. Evaluation of allergens in propolis by ultra-performance liquid chromatography/tandem mass spectrometry. *Rapid Commun Mass Spectrom*. 2011; 25: 1675-1682.
 32. Bachiega T.F, Orsatti C.L, Pagliarone AC, Sforzin, J.M. The effects of propolis and its isolated compounds on cytokine production by murine macrophages. *Phytother. Res*. 26: 1308–1313.
 33. Margetic, S. Inflammation and haemostasis. 2012. *Biochem. Med*. 2012; 22(1): 49–62.
 34. Scherer T, Lindtner C, O'hare J, Hackl M, Zielinski E, Freudenthaler A, Baumgartner-Parzer S, Tödter K, Heeren J, Krššák M, Scheja L, Fürnsinn C, Buettner C. Insulin Regulates Hepatic Triglyceride Secretion and Lipid Content via Signaling in the Brain. *Diabetes*. 2016; 65:1511-1520.
 35. Szkudelski T. The mechanism of alloxan and streptozotocin action in B cells of the rat pancreas. *Physiological Research*. 2001; 50(6): 537–546.
 36. Gonzalez-Quintela A, Alende R, Gude F, Campos L.M, Fernandez-Merino C, Vidal C. Serum levels of immunoglobulins (IgG, IgA, IgM) in a general adult population and their relationship with alcohol consumption, smoking and common metabolic abnormalities. *Clinical and Experimental Immunology*. 2008; 151(1): 42–50.
 37. El Rabey H.A, Al-Seen M.N, Bakhawain A.S. The Antidiabetic Activity of Nigella sativa and Propolis on Streptozotocin-Induced Diabetes and Diabetic Nephropathy in Male Rats. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. 2017; 1-14.
 38. Moustafa B.G, Rahman A.M.A. Evaluation of The Role of Propolis and Myrrah in Curing Hepatorenal Toxicity Induced By Diabetes in Mice. *The Egyptian Society of Experimental Biology*. 2016; 12 (1): 93-103.