

**SYSTEMATIC REVIEW: PENGARUH PEMBERIAN
PROPOLIS TERHADAP KADAR INTERLEUKIN-1
BETA (IL-1 BETA) PADA PENYAKIT DIABETES
MELLITUS TIPE-2**

NASKAH PUBLIKASI



**Disusun oleh:
Risna Irawati
1611304084**

**PROGRAM STUDI SARJANA TERAPAN
TEKNOLOGI LABORATORIUM MEDIS
FAKULTAS ILMU KESEHATAN
UNIVERSITAS 'AISYIYAH
YOGYAKARTA
2020**

**SYSTEMATIC REVIEW: PENGARUH PEMBERIAN PROPOLIS
TERHADAP KADAR INTERLEUKIN-1 BETA (IL-1 BETA) PADA
PENYAKIT DIABETES MELLITUS TIPE 2**

NASKAH PUBLIKASI

**Disusun oleh:
RISNA IRAWATI
1611304084**

Telah Memenuhi Persyaratan dan Disetujui Mengikuti Ujian Skripsi
pada Program Analis Kesehatan
Fakultas Ilmu Kesehatan
di Universitas 'Aisyiyah Yogyakarta

Oleh:

Pembimbing : FARIDA NOOR IRFANI, S.Si., M.Biomed
05 September 2020 08:20:11



SYSTEMATIC REVIEW: PENGARUH PEMBERIAN PROPOLIS TERHADAP KADAR INTERLEUKIN-1 BETA (IL-1 BETA) PADA PENYAKIT DIABETES MELLITUS TIPE-2

Risna Irawati²⁾, Farida Noor Irfani³⁾

ABSTRAK

Latar Belakang: Diabetes mellitus tipe-2 (DM tipe-2) merupakan salah satu penyakit tidak menular yang menjadi penyebab utama kematian didunia mencapai 90- 95% kasus dibandingkan jenis diabetes yang lain. Tingginya kadar interleukin-1 beta (IL-1 beta) menunjukkan peningkatan inflamasi pada penyakit DM tipe-2 sehingga diperlukan adanya alternatif pengobatan yang dapat menekan respon imun tersebut salah satunya dengan propolis sebagai anti-inflamasi dan anti-oksidan. **Tujuan Penelitian:** Mengetahui pengaruh pemberian propolis terhadap kadar IL-1 beta pada penyakit DM tipe-2. **Metode Penelitian:** Pencarian literatur dilakukan melalui tiga *database* yaitu *Google Scholar*, PubMed dan *Science Direct* dengan metode PICO. Jurnal yang digunakan pada penelitian ini memiliki ketentuan sepuluh tahun terakhir (2010-2020) dengan jenis penelitian eksperimental dan kajian pustaka. **Hasil Penelitian:** Hasil penelusuran literatur diperoleh sepuluh jurnal yang menunjukkan bahwa kadar glukosa darah dan insulin mengalami penurunan setelah pemberian propolis. Pada kelompok DM tipe-2 dengan pemberian jenis propolis yang berbeda menunjukkan kadar IL-1 beta yang lebih rendah dibandingkan kelompok tanpa perlakuan. Selain itu, perlakuan dengan pemberian propolis pada subjek tikus menunjukkan kadar IL-1 beta yang lebih tinggi dibandingkan pada subjek manusia. **Simpulan:** Terdapat penurunan kadar IL-1 beta pada penyakit DM tipe-2 setelah pemberian propolis namun tidak spesifik yang menunjukkan bahwa zat tersebut dapat berperan sebagai imunomodulator. **Saran:** Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut terkait modifikasi dosis dan waktu pemberian propolis untuk mengetahui efek immunosupresor tersebut terhadap sitokin pro-inflamasi lainnya pada penayakit DM tipe-2.

Kata kunci : Diabetes Mellitus Tipe-2, Interleukin-1 beta, Propolis

Kepustakaan : 47 Referensi (2010-2020)

¹⁾ Judul skripsi

²⁾ Mahasiswa Program Studi Teknologi Laboratorium Medis, Fakultas Ilmu Kesehatan, Universitas 'Aisyiyah Yogyakarta

³⁾ Dosen Program Studi Teknologi Laboratorium Medis, Fakultas Ilmu Kesehatan, Universitas 'Aisyiyah Yogyakarta

A SYSTEMATIC REVIEW:
**EFFECTS OF PROPOLIS ADMINISTRATION
ON INTERLEUKIN-1 BETA (IL-1 BETA) LEVELS
IN TYPE-2 DIABETES MELLITUS)¹⁾**

Risna Irawati²⁾, Farida Noor Irfani³⁾

ABSTRACT

Background: Type-2 diabetes mellitus (DM type-2) is one of the world's leading causes of death, accounting for 90 - 95% of cases compared to other types of diabetes. A high level of interleukin-1 beta (IL-1 beta) indicates an increase in inflammation in DM type-2 disease so that an alternative treatment that can suppress the immune response is needed. One of which is propolis as an anti-inflammatory and anti-oxidant. **Research Objective:** To find out the effect of propolis administration on IL-1 beta levels in type-2 DM disease. **Research Method:** A literature search was carried out through three databases, namely *Google Scholar*, *PubMed*, and *Science Direct*, with a PICO method. The provision of journals used in this study was that the journals were issued in the last ten years (2010-2020) with experimental and library studies research types. **Research Result:** The literature research obtained ten journals showing that blood glucose and insulin levels decreased after propolis administration. In the type-2 DM group with different types of propolis administration, they showed lower levels of IL-1 beta than the group that did not get the treatment. In addition, treatment with propolis in mouse subjects showed higher levels of IL-1 beta than in human subjects. **Conclusion:** There was a decrease in il-1 beta levels in type-2 DM disease after propolis administration, but it was not explicitly indicating that the substance could act as an immunomodulator. **Suggestion:** More research is needed regarding the dose modification and propolis administration time to determine the effect of the immunosuppressant on other pro-inflammatory cytokines in type-2 DM disease.

Keywords : Type-2 Diabetes Mellitus, Interleukin-1 Beta, Propolis

References : 47 References (2010-2020)

¹⁾ Title

²⁾ Student of Medical Laboratory Technology, Faculty of Health Sciences, Universitas 'Aisyiyah Yogyakarta

³⁾ Lecturer of Medical Laboratory Technology, Faculty of Health Sciences, Universitas 'Aisyiyah Yogyakarta

PENDAHULUAN

Penyebab utama kematian di dunia disebabkan oleh penyakit tidak menular, salah satunya adalah diabetes mellitus. Penyakit tersebut terjadi akibat gangguan metabolisme karbohidrat, lemak, dan protein berupa kekurangan secara *absolute* ataupun *relative* dari adanya sekresi insulin (Buraerah, 2010). Diabetes mellitus terbagi menjadi beberapa tipe meliputi diabetes mellitus tipe-1 (DM tipe-1), diabetes mellitus tipe-2 (DM tipe-2), diabetes mellitus gestasional, dan diabetes jenis lainnya. DM tipe-2 merupakan gangguan metabolisme dengan prevalensi terbanyak dibandingkan jenis diabetes lain mencapai 90-95% kasus (Indonesian Diabetes Federation, 2013). Adapun penyebab dari DM tipe-2 adalah sel-sel target dari insulin sebagai hormon yang mengatur kadar glukosa darah tidak mampu merespon secara normal sehingga menyebabkan terjadinya resistensi (Teixeria, 2011; Bennet, 2008).

Adanya inflamasi yang disebabkan karena DM tipe-2 mengakibatkan terjadinya produksi sitokin yang berlebihan dalam tubuh. Sitokin merupakan protein yang diproduksi oleh leukosit dan bertindak sebagai pengatur pertahanan tubuh. Salah satu jenis dari sitokin adalah interleukin-1 Beta (IL-1 Beta) yang diproduksi oleh berbagai sel terutama sel makrofag dan teraktivasi oleh substansi-substansi mikroba, kompleks imun atau sitokin-sitokin lain. IL-1 Beta

merupakan mediator penting dalam proses inflamasi yang memiliki efek metabolisme (Shita, 2015).

Sebagai penyakit autoimun DM tipe-2 membutuhkan penanganan komprehensif, salah satunya dengan penggunaan bahan alami yang dapat meningkatkan daya tahan tubuh. Propolis sebagai salah satu bahan yang berasal dari alam memiliki manfaat tinggi sebagai upaya peningkatan sistem imun. Kandungan yang terdapat di dalam propolis adalah vitamin, mineral, enzim serta senyawa fenolik dan flavonoid (Jose, 2011). Selain itu, *Caffeic Acid Phenetyl Esther* (CAPE) juga terdapat didalam propolis yang memiliki aktivitas dalam meningkatkan sistem imun (Wu J *et al*, 2011). Propolis sebagai zat resin yang dikumpulkan oleh lebah madu dari cairan pepohonan memiliki potensi sebagai anti-bakteri, anti-virus, anti- fungi, anti-oksidan, anti-inflamasi, anti-kanker serta imunomodulator (Omene *et al*, 2013). Imunomodulator merupakan substansi yang mampu memodifikasi aktivitas dari sistem imun dengan meningkatkan atau menekan respon imun melalui suatu mekanisme tertentu (Yadav *et al*, 2015). Kandungan yang terdapat di dalam propolis dapat dimanfaatkan sebagai imunomodulator dalam menekan produksi sitokin pro-inflamasi, salah satunya adalah IL-1 Beta pada penyakit DM tipe-2. Oleh karena itu, penelitian ini dilakukan untuk melihat pengaruh pemberian propolis terhadap kadar IL-1 Beta pada penyakit DM tipe-2.

METODE PENELITIAN

Metode penelitian yang digunakan yaitu *systematic review* menggunakan teknik kualitatif (meta-sintesis) dengan pendekatan meta-agregasi. Meta-agregasi adalah suatu metode yang digunakan dalam merangkum hasil penelitian kualitatif dalam menyajikan fakta yang komprehensif dan berimbang kepada penentu kebijakan.

Pengambilan data hasil penelitian dilakukan dengan metode *systematic review* melalui pencarian jurnal di

dalam *database Google Scholar, Science Direct, dan PubMed*. Penelitian *systematic review* ini menggunakan sumber berupa data sekunder sebanyak 10 jurnal yang dipublikasikan dalam kurun waktu 10 tahun terakhir (2010-2020). Pengumpulan data dilakukan dengan menggunakan metode pencarian PICO (*Population/ Patient/ Problem, Intervention, Comparison, Outcome*) yang digunakan sebagai acuan kata kunci pencarian pada *search engine*.

Tabel 3.1 Pencarian Literatur Jurnal Metode PICO

Populasi (P)	Intervensi (I)	Pembanding (C)	Hasil (O)
Type 2 Diabetes Mellitus	Propolis	-	Interleukin-1 Beta

HASIL DAN PEMBAHASAN

A. HASIL PENELITIAN

Berdasarkan metode penelusuran yang dilakukan, diperoleh jurnal ilmiah sebanyak 4.987 buah dengan PICO. Setelah dilakukan seleksi berdasar kriteria inklusi dan eksklusi, terdapat sepuluh jurnal yang relevan dengan masalah dan tujuan penelitian ini.

B. PEMBAHASAN

Pengaruh Propolis Dalam Metabolisme Glukosa Pada Penyakit Diabetes Mellitus Tipe 2

Metabolisme glukosa terjadi di dalam tubuh karena adanya bantuan dari hormon insulin. Hormon tersebut mampu mengurangi kadar glukosa darah dengan meningkatkan pemanfaatan, penyimpanan dan konversi metabolik simpanan glukosa. Karbohidrat akan diserap sebagai monosakarida di dalam duodenum dan jejunum usus halus. Glukosa dan galaktosa kemudian

masuk ke dalam aliran darah dan melewati mikrovili secara transport aktif dan fruktosa dengan cara difusi. Hasil dari pencernaan sukrosa dan laktosa berupa fruktosa dan galaktosa kemudian akan diubah oleh sel-sel hati menjadi glukosa. Penyerapan karbohidrat yang terjadi dipengaruhi oleh hormon insulin yang meningkatkan transport glukosa ke sel-sel jaringan yang kemudian akan dibawa kehati dan disebarluaskan keseluruhan jaringan tubuh (Triana & Salim, 2017). Kadar normal glukosa darah berkisar antara 80-110 mg/dL. Terdapat perbedaan kadar glukosa normal antara manusia dan tikus. Hewan coba yang paling sering digunakan dalam penelitian tersebut memiliki kadar glukosa darah normal sebesar 50-109 mg/dL (Prisilia, 2015). DM tipe-2 terjadi karena tubuh tidak memiliki kemampuan yang cukup untuk merespon insulin.

Propolis merupakan bahan resin alami yang diproduksi oleh lebah madu dari berbagai sumber tanaman. Bahan tersebut telah dikenal memiliki banyak manfaat dalam dunia kesehatan karena berbagai kandungan yang terdapat di dalamnya. Adapaun manfaat dari propolis adalah sebagai anti-inflamasi dan anti-oksidan pada penyakit DM tipe-2. Adanya inflamasi pada penyakit tersebut diakibatkan oleh munculnya resistensi insulin atau ketidakmampuan sel dalam memanfaatkan insulin dengan baik. Terdapat beberapa penelitian yang telah dilakukan terkait efek propolis terhadap DM tipe-2 membuktikan bahwa zat tersebut dapat berperan sebagai alternatif dalam penanganan gangguan metabolik.

Hal ini didukung oleh penelitian yang dilakukan oleh Zakerkish, *et al*

(2018) menyatakan bahwa kadar glukosa pasien DM tipe-2 mengalami penurunan setelah pemberian propolis dibandingkan dengan kelompok perlakuan. Hasil penelitian tersebut juga didukung oleh Gao, *et al* (2018) yang menunjukkan pula adanya penurunan kadar glukosa darah setelah pemberian propolis. Adanya kandungan anti-oksidan di dalam propolis mampu meningkatkan sensitivitas reseptor insulin pada sel otot dan hati sehingga hormon tersebut dapat diserap oleh sel-sel target sehingga dapat menekan kadar glukosa darah (Prisilia, 2015).

Beberapa hasil dari penelitian yang berkaitan dengan efek propolis terhadap metabolisme glukosa pada penyakit DM tipe-2 telah dirangkum dalam tabel berikut:

Tabel 4.1 Efek Propolis Pada Metabolisme Glukosa dan Insulin

No	Parameter	Waktu	Kontrol	Propolis	Ref
1	Glukosa (mmol/L)	18 minggu	8.4 ± 2.4	9.3 ± 2.6	3
2.	Insulin (µIU/ml)	18 minggu	13,7 ± 4.1	11.9 ± 4.4	6
	Glukosa (mmol/L)		8.3 ± 2.4	8.7 ± 2.8	
	Insulin (µIU/ml)		8.4 ± 2.4	8.5 ± 2.0	
3.	Glukosa (mmol/L)	90 hari	1.2 ± 0.3	1.1 ± 0.3	9
			9.43 ± 2.75	9.81 ± 2.68	
			9.96 ± 2.97	9.51 ± 2.94	
	Insulin (µIU/ml)		14.71 ± 12.77	14.3 ± 15.43	
			15.46 ± 13.71	7.61 ± 6.69	
4.	Glukosa	90 hari		Tidak berubah	8

5.	Insulin Glukosa (mmol/L)	3 minggu	6.06 ± 0.26	Meningkat 6.41 ± 0.54	2
----	--------------------------------	----------	-------------	--------------------------	---

nutrisi, gaya hidup, stress, dan usia. Selain itu rentang waktu pemberian propolis kepada subjek penelitian yang terbatas juga dapat mempengaruhi hasil (Prisilia, 2015).

Propolis Sebagai Anti-Inflamasi dan Anti-Oksidan Pada Penyakit Diabetes Mellitus Tipe 2

Resistensi insulin dapat terjadi karena banyak faktor, salah satu adalah obesitas. Pada keadaan obesitas, resistensi insulin terjadi pada hati dan otot karena adanya peningkatan produksi asam lemak bebas yang nantinya saling berkompetisi dengan glukosa untuk dapat berikatan dengan reseptor insulin.

Mekanisme tersebut terjadi karena adanya kompetisi antara asam lemak dan glukosa untuk dapat berikatan dengan reseptor insulin. Oksidasi asam lemak akan menyebabkan terjadinya peningkatan asetil koA mitokondria serta inaktivasi enzim *piruvat dehidrogenase*. Hal tersebut dapat menginduksi penambahan asam sitrat intraselular yang dapat menghambat akumulasi *fosfofruktokinase dan glukosa-6 phosphat* sehingga menimbulkan akumulasi glukosa intraselular serta mengurangi penggunaan glukosa dari ekstra sel. Resistensi insulin dapat menyebabkan terjadinya kegagalan fosforilasi kompleks *Insulin Receptor Substrat (IRS)*, turunnya *translokasi glucose transporter-4 (GLUT-4)* serta turunnya efektivitas oksidasi glukosa sehingga tidak dapat masuk

Beberapa penelitian menunjukkan perbedaan hasil terkait dengan efek propolis terhadap penurunan kadar glukosa darah. Penelitian Zhao, *et al* (2016) menunjukkan bahwa kadar glukosa darah lebih tinggi pada kelompok dengan perlakuan pemberian propolis, sedangkan untuk kadar insulin justru lebih rendah. Hasil penelitian yang berbeda ditunjukkan oleh Kitamura, *et al* (2019) yang menyatakan bahwa terjadi peningkatan kadar insulin setelah pemberian propolis seperti halnya dengan penelitian Aral, *et al* (2014). Peningkatan kadar glukosa darah setelah pemberian propolis dapat disebabkan oleh pengaruh beberapa faktor risiko yang menyertai DM tipe-2. Adapun faktor risiko DM tipe-2 antara lain asupan ke dalam sel. Hal tersebut memunculkan kondisi hiperglikemia pada DM tipe-2 (Sulistyoningrum, 2010)

Kandungan yang terdapat di dalam propolis seperti flavonoid dan fenolik berperan sebagai immunodulator, yaitu suatu substansi yang mampu memodifikasi sistem imun baik menekan ataupun meningkatkan respon imun melalui mekanisme tertentu. Efek anti-oksidan pada flavonoid mampu memaksimalkan aktivitas penurunan radikal bebas dengan mengaktifkan enzim anti-oksidan tubuh seperti *Glutation Peroksidase (GSH)* (Abdelghany, 2012). Selain kedua kandungan tersebut, propolis

tersusun pula dari 50% resin, 30% lilin, 10% minyak esensial, 5% serbuk sari, dan 5% zat lain. Kandungan kimia di dalam propolis terdiri dari senyawa polifenol, *aldehyde*, *quinine sequiterpene*, kumara, asam amino, dan steroid. Kadar dari tiap komponen propolis berbeda tergantung dari letak geografis dari lebah penghasil zat (Haririet al,2011).

Penelitian Gao, *et al* (2018) menunjukkan hasil berupa kadar polifenol dalam propolis China sebesar 212.4 ± 24.2 mg/L dan total flavonoid sebesar 64.1 ± 15.4 mg/L. Penelitian lain juga menunjukkan hasil pada jenis *Brazilian green propolis* memiliki kadar polifenol mencapai 209.9 ± 16.9 mmol/L sehingga mampu memberikan efek anti-oksidan pada tikus yang diinduksi diabetes (Zhao *et al*, 2016). Propolis sebagai anti-inflmasi dan anti-oksidan juga ditunjukkan oleh penelitian Aral, *et al* (2014) bahwa propolis menunjukkan efek modulasi inang karena kandungan di dalamnya yang berperan sebagai anti-inflamasi sehingga propolis dapat digunakan sebagai alternatif pengobatan. Propolis berperan pula dalam peningkatan level anti-oksidan di dalam tubuh melalui aktivitas enzim *Glutation peroksidase* (GSH), *catalase* (CAT), dan *Superoksida dismutase* (SOD). Flavonoid merupakan senyawa anti-oksidan tinggi yang mampu meningkatkan ekspresi insulin dan menghambat glukosa-6 fosfatase pada hati sehingga mampu menurunkan kadar glukosa darah (Hariri *et al*, 2011).

Pengaruh Propolis Terhadap Kadar Interleukin-1 Beta Serta Faktor Resiko Diabetes Mellitus Tipe 2

IL-1 Beta merupakan sitokin proinflamasi yang memiliki peranan penting dalam peradangan kronis. Tingginya kadar sitokin proinflamasi merupakan penanda dari peradangan kronis pada DM tipe-2. Banyaknya kandungan yang terdapat didalam propolis seperti flavonoid dan fenolik mampu berperan dalam menurunkan kadar sitokin proinflamasi tersebut. Perbedaan kandungan yang terdapat di dalam propolis ditentukan oleh sumber tanaman yang bervariasi sesuai dengan letak geografis seperti Brazil dan China. Beberapa penelitian menunjukkan hasil yang bervariasi pada efek propolis terhadap kadar IL-1 Beta.

Propolis dengan beberapa komponennya memiliki peranan aktif dalam merespon sekresi sitokin proinflamasi termasuk IL-1 Beta. Pada penelitian yang dilakukan oleh Gao, *et al* (2018) menunjukkan bahwa kadar flavonoid pada propolis China lebih tinggi dari *Brazilian green propolis*, yaitu 163.65 mg/g dan 98.46 mg/g. Hal tersebut menunjukkan bahwa letak geografis dari lebah penghasil sangat menentukan kadar komposisi penyusun propolis. Hal serupa juga ditunjukkan oleh penelitian yang dilakukan oleh Zakerkish, *et al* (2019), dengan pemberian 1000 mg propolis Iran mampu menurunkan kadar IL--1 Beta meskipun tidak signifikan. Hasil penelitian Gao, *et al* (2018) juga menunjukkan penurunan kadar IL-1 Beta pada kelompok perlakuan propolis.

Berbeda halnya dengan hasil penelitian yang dilakukan oleh Zhao,

et al (2016) yang menggunakan *Brazilian green propolis* sebagai zat anti-inflamasi menunjukkan hasil terjadi peningkatan terhadap kadar IL-1 Beta setelah pemberian propolis. Hasil yang sama juga ditunjukkan oleh penelitian Sharkawi, *et al* (2016) dan Nna, *et al* (2018), yakni terjadi penurunan anti-oksidas namun mediator proinflamasi seperti IL-1 Beta justru meningkat secara signifikan. Perbedaan hasil tersebut dapat terjadi

akibat adanya beda perlakuan pada propolis meskipun jenisnya. Salah satu faktor yang mempengaruhi hasil tersebut adalah perbedaan konsentrasi dari propolis yang digunakan. Semakin tinggi konsentrasi suatu zat maka efek yang ditimbulkan juga akan semakin besar (Hilaria & Uhe, 2014). Pengaruh pemberian propolis terhadap kadar IL-1 Beta telah dirangkum dalam tabel berikut :

Tabel 4.2 Efek Propolis Pada IL-1 Beta

No	Jenis propolis	Kontrol	Propolis	Ref
1	<i>Brazilian green propolis</i> (pg/ml)	18.7 ± 3.5	22.0 ± 4.5	3
2	<i>Chinese propolis</i> (pg/ml)	18.7 ± 3.5	18.6 ± 3.8	6
3	<i>Brazilian propolis</i> (pg/ml)		17.36	10
4	<i>Iranian propolis</i>	I= 23.72 ± 13.42 II= 25,27 ± 14.25	I= 34.84 ± 32.74 II= 29.3 ± 26.66	9
5	<i>Iranian propolis</i>	I= 45.3 ± 12.8 II= 48.7 ± 7.3	Meningkat 40.5 ± 8.1	8 2
6	Taiwan propolis		Menurun	7
7	Malaysian propolis		Menngkat	5

Berdasarkan tabel diatas terdapat perbedaan kadar IL-1 Beta antara kelompok kontrol dan kelompok perlakuan berdasarkan jenis propolis yang digunakan. Hasil penelitian Zhao, *et al* (2016) menunjukkan bahwa pada jenis propolis *Brazilian green propolis* didapatkan kadar IL-1 Beta pada kontrol yaitu 18.7 ± 3.5 pg/ml lebih tinggi dari kelompok perlakuan yaitu 22.0 ± 4.5 pg/ml. Penggunaan zat penginduksi yang sama juga terdapat dalam penelitian Shang, *et al* (2020) dengan hasil kadar interleukin setelah pemberian propolis *Brazilian*

green propolis yaitu sebesar 17.36pg/ml.

Hasil berbeda ditunjukkan pada penggunaan jenis *Chinese propolis* yang dilakukan oleh Gao, *et al* (2018) yang menunjukkan bahwa kadar IL-1 Beta pada kelompok perlakuan mengalami penurunan tidak signifikan (18.7± 3.5 pg/ml) dibandingkan dengan kelompok kontrol (18.6 ± 3.8 pg/ml). Hal tersebut serupa dengan penelitian yang dilakukan oleh Chen, *et al* (2018) yang menunjukkan penurunan terhadap kadar IL-1 Beta setelah pemberian propolis dari jenis *Taiwan*

propolis. Penelitian menggunakan jenis *Iranian propolis* menunjukkan hasil yang berbeda pada penelitian yang dilakukan Zakerkish, *et al* (2019), yakni pada kelompok kontrol kadar IL-1 Beta sebesar 23.72 ± 13.42 pg/ml dan meningkat setelah Sembilan puluh hari mencapai 25.27 ± 14.25 pg/ml. Hasil tersebut berbeda dengan kelompok yang diberi propolis sebelum perlakuan yang memiliki kadar 34.84 ± 32.74 pg/ml dan setelah pemberian propolis selama sembilan puluh hari kadar tersebut turun menjadi 29.3 ± 25.66 pg/ml. Penelitian dengan menggunakan zat yang sama (*Iranian propolis*) dilakukan pula oleh Kitamura, *et al* (2019) yang menunjukkan hasil berupa peningkatan kadar IL-1 Beta setelah pemberian propolis. Hasil tersebut juga tunjukkan oleh Nna, *et al* (2018) bahwa pemberian propolis jenis *Malaysian propolis* dapat meningkatkan kadar IL-1 Beta setelah setelah perlakuan selama 7 hari. Efektivitas yang ditimbulkan berbeda tergantung pada jenis propolis yang digunakan.

Perbandingan Kadar Interleukin-1 Beta Pada Manusia Dan Tikus Setelah Pemberian Propolis Pada Penyakit Diabetes Mellitus Tipe 2

Kadar IL-1 Beta menunjukkan hasil yang bervariasi sesuai dengan dosis zat penginduksi. Penelitian dengan subjek manusia memiliki kerumitan tinggi karena banyaknya parameter yang harus dikontrol saat pemberian perlakuan. Oleh karena itu, tikus seringkali digunakan sebagai subjek penelitian karena memiliki karakteristik yang hampir sama dengan manusia. Penelitian yang dilakukan dengan

menggunakan tikus lebih mudah terkontrol baik dari pemberian makanan hingga aktivitas fisik yang akan berpengaruh terhadap hasil penelitian. Penelitian Husna, *et al* (2019) menunjukkan bahwa tikus merupakan hewan coba yang paling sering digunakan karena memiliki masa hidup yang *relative* singkat, jinak serta memiliki riwayat kesehatan dan genetik yang telah diketahui sebelumnya. Tikus memiliki ukuran yang cukup besar sehingga mudah untuk dilakukan pembedahan. Selain itu, genom hewan tersebut memiliki susunan yang homolog dengan manusia sehingga dapat mempresentasikan fenotip yang mirip terkait pada manusia.

Penelitian yang dilakukan untuk menilai efek dari pemberian propolis terhadap kadar IL-1 Beta pada manusia menggunakan subjek pasien yang telah menderita DM tipe-2 dan langsung mendapatkan perlakuan dengan pemberian propolis. Berbeda halnya bila subjek penelitian berupa tikus, maka harus diberi zat penginduksi DM tipe-2 terlebih dahulu. Adapun zat penginduksi yang paling sering digunakan untuk DM tipe-2 adalah *Streptozotocin* atau yang biasa disingkat STZ.

Reaksi yang terjadi antara STZ terhadap sel beta pankreas berupa perubahan karakteristik insulin dan konsentrasi glukosa yang dapat mengakibatkan terjadinya hiperglikemia serta penurunan kadar di dalam darah. STZ yang masuk ke sel beta pankreas melalui transport glukosa (GLUT2) akan menyebabkan penurunan ekspresi pada reseptor tersebut. Hal ini dapat mengakibatkan turunnya sensitivitas

reseptor insulin perifer sehingga akan berdampak pada peningkatan resistensi insulin serta kadar glukosa darah. STZ dapat mempengaruhi kadar glukosa darah dengan 3 mekanisme yaitu:

- a. Hilangnya respon insulin pada tahap pertama yang mengakibatkan sekresi hormon tersebut melambat hingga gagal mengendalikan kenaikan gula darah prandial dalam waktu normal.
- b. Turunnya tingkat sensitivitas insulin sebagai respon terhadap glukosa sehingga dapat

menyebabkan hiperglikemia.

- c. Ketidakmampuan dalam memberikan stimulasi terhadap respon insulin secara wajar (Firdaus,2016).

Efek toksik yang ditimbulkan oleh STZ lebih selektif terhadap sel beta pankreas karena struktur kimianya berikatan dengan gugus glukosa. Akibatnya, sel beta pankreas akan lebih aktif dalam pengambilan zat gula tersebut (Husna *et al*, 2019). Perbedaan kadar IL-1 Beta pada subjek manusia dan tikus terdapat dalam Tabel 4.5 berikut:

Tabel 4.3 Perbedaan Kadar IL-1 Beta Pada Subjek Manusia dan Tikus

Agen	Dosis	Indikator DM	Kadar IL-1 Beta	Ref
Manusia	900 mg/ hari		I=18.7 ± 3.5 II= 22.0 ± 4.5	3
Manusia	900 mg/ hari		I= 18.7 ± 3.5 II= 18.6 ± 3.8	6
Manusia	500 mg/hari	≥ 200 mg/dl	I= 25,27 ± 14.25 II= 29.3 ± 26.66	9
Tikus	100-200 mg/kg	Stz = 60 – 200 mg/kg	Mengalami peningkatan	8
Tikus	100 mg/kg	Stz=50 mg/kg	I= 48.7 ± 7.3 II= 40.5 ± 8.1	2
Tikus	183.9 mg/kg	Stz=15 mg/kg	Mengalami penurunan	7
Tikus	100 mg/kg	Stz=60 mg/kg	Mengalami Peningkatan	5

Berdasarkan tabel diatas diketahui bahwa terdapat perbedaan kadar IL-1 Beta pada subjek manusia dan tikus. Penelitian Zhao, *et al* (2016) menunjukkan bahwa kadar IL-1 Beta yang diperoleh sebesar 22.0 ± 4.5 pg/ml pada subjek manusia. Pada penelitian dengan subjek manusia juga diperoleh kadar IL-1 beta sebesar 18.6 ± 3.8 pg/ml (Gao *et al*, 2018) dan 29.3 ± 26.66

pg/ml (Zakerkish, *et al* 2019). Perbedaan kadar IL-1 Beta pada beberapa penelitian yang menggunakan subjek manusia dapat dipengaruhi oleh beberapa faktor seperti tinggi rendahnya inflamasi yang terjadi pada setiap individu dalam kelompok penelitian dan dosis maupun lama waktu perlakuan dari masing-masing peneliti.

Penelitian Aral, *et al* (2014)

menunjukkan bahwa kadar IL-1 beta mengalami penurunan dibandingkan sebelum perlakuan, yakni sebesar 40.5 ± 8.1 pg/ml. Akan tetapi hal tersebut bertolak belakang dengan penelitian Kitamura, *et al* (2019) yang menunjukkan adanya peningkatan kadar IL-1 beta setelah pemberian propolis. Peningkatan kadar IL-1 beta juga diperoleh dari penelitian Sforcin & Bankova (2011) dan Nna, *et al* (2018) yang ditunjukkan setelah pemberian perlakuan masing-masing berupa propolis 500 mg/kg selama 2 minggu dan propolis 100 mg/kg selama 4 minggu. Perbedaan hasil tersebut dapat terjadi karena beberapa faktor seperti dosis STZ yang diinduksikan pada tikus, dosis bahan uji, dan lama waktuperlakuan.

Perbedaan kadar IL-1 Beta pada manusia dan tikus dapat terjadi karena perbedaan tingkat inflamasi yang dialami oleh masing-masing subjek penelitian. Inflamasi yang terjadi pada manusia disebabkan oleh adanya resistensi insulin yang kemudian mendorong adanya peningkatan produksi IL-1 beta pada DM tipe-2, sedangkan pada tikus inflamasi terjadi akibat dari pemberian zat STZ. Zat tersebut cukup stabil dalam larutan baik sebelum maupun setelah penyuntikan pada hewan coba. Selain itu, model hewan yang di induksi STZ memiliki kemiripan dengan beberapa komplikasi akut dan kronis yang dijumpai pada penderita diabetes mellitus pada manusia (Husna *et al*, 2019). Tingginya tingkat inflamasi pada tikus tergantung dari dosis STZ yang diberikan dan pencapaian indikator bahwa tikus tersebut sudah dapat dikatakan mengalami inflamasi

akibat DM tipe-2.

Kadar Interleukin-1 Beta Berdasarkan Jenis Kelamin, Usia, Dosis dan Lama Perlakuan

Sebagai gangguan metabolik yang banyak menjangkiti manusia di dunia, penyakit DM tipe-2 tidak mengenal jenis kelamin maupun usia penderitanya. Dalam hal jenis kelamin, perempuan lebih berisiko terkena DM tipe-2 karena kecenderungan untuk tidak dapat mengontrol asupan makanan dan rendahnya aktivitas fisik dibandingkan dengan laki-laki. Hal tersebut terdapat pula pada penelitian Trisnawati & setyorogo (2013) yang menunjukkan bahwa perempuan lebih berisiko tinggi terhadap DM tipe-2. Penelitian Gao, *et al* (2018) menunjukkan kadar glukosa darah pada laki-laki dalam kelompok kontrol yaitu 8.3 ± 2.5 mmol/L dan setelah pemberian propolis menjadi 8.6 ± 2.2 mmol/L. Kadar glukosa darah pada perempuan dalam kelompok kontrol yaitu 8.4 ± 2.3 mmol/L lalu menjadi 9.4 ± 3.1 mmol/L setelah pemberian propolis. Penelitian tentang pengaruh propolis pada DM tipe-2 terhadap kadar IL-1 beta juga dibatasi oleh jenis kelamin. Hal ini dapat dilihat pada penelitian oleh Gao *et al* (2018) yang menunjukkan terjadinya penurunan kadar IL-1 beta pada kelompok laki-laki dengan perlakuan propolis (18.3 ± 4.5 pg/ml) dibandingkan kontrol (19.2 ± 3.0 pg/ml). Pada perempuan, hasil menunjukkan bahwa kadar IL-1 beta pada kelompok perlakuan justru mengalami peningkatan dibandingkan kelompok kontrol. Berdasarkan hal tersebut, maka perbedaan kadar sitokin dalam tubuh sangat dipengaruhi oleh aktivitas

fisik dan juga jenis kelamin. Aktivitas fisik yang dilakukan oleh pria cenderung lebih berat jika dibandingkan perempuan sehingga proses metabolisme glukosa yang terjadi akan semakin besar. Aktivitas fisik juga merupakan faktor risiko dari DM tipe-2 karena glukosa akan diubah menjadi energi saat individu melakukan aktivitas. Adapun aktivitas fisik dapat meningkatkan insulin sehingga kadar glukosa darah akan berkurang. Berdasarkan hasil penelitian yang dilakukan oleh Trisnawati & Setyorogo (2013) menunjukkan bahwa terdapat hubungan yang signifikan antara aktivitas fisik dengan kejadian DM tipe-2.

Usia merupakan salah satu faktor risiko utama yang mempengaruhi seseorang untuk terkena DM tipe-2. Orang dengan usia lanjut memiliki risiko yang lebih tinggi dibandingkan dengan usia yang lebih muda. Hal tersebut didukung dengan adanya penelitian Trisnawati & Setyorogo (2013) yang menunjukkan bahwa kejadian diabetes mellitus dan usia memiliki hubungan yang signifikan. Hasil penelitian menunjukkan bahwa kelompok usia <45 tahun memiliki risiko yang lebih rendah sebanyak 72% dibandingkan kelompok usia >45 tahun. Hal tersebut disebabkan karena pada usia >45 tahun mulai terjadi peningkatan intoleransi glukosa. Selain itu, terjadinya penurunan aktivitas mitokondria di sel-sel otot sebesar 35% juga sering terjadi pada individu usia lanjut. Penurunan tersebut berhubungan dengan terjadinya peningkatan kadar lemak di otot sebesar 30% yang menyebabkan terjadinya resistensi

insulin. Penelitian Betteng, *et al* (2014) juga menunjukkan bahwa usia >40 tahun memiliki risiko yang lebih tinggi untuk terkena DM tipe-2 karena pada umumnya pada usia tersebut tubuh mulai mengalami perubahan drastis terutama terkait kemampuan dalam merespon insulin.

Selain usia, faktor risiko yang lain yang dapat mempengaruhi terjadinya DM tipe-2 adalah terkait riwayat kesehatan keluarga yang dapat diwariskan dari orang tua ke keturunannya. Risiko DM tipe-2 lebih tinggi 10-30% diwariskan dari garis keturunan ibu dibandingkan dengan ayah. Hal tersebut disebabkan oleh kemampuan pewarisan gen saat dalam kandungan lebih besar dari maternal dibandingkan paternal (Trisnawati & Setyorogo, 2013).

Faktor risiko lain pada kejadian DM tipe-2 adalah indeks massa tubuh (IMT) yang memiliki hubungan signifikan dengan DM tipe-2. Risiko paling besar ditunjukkan oleh kelompok dengan obesitas yang memiliki nilai odds 7.14 kali lipat akibat kurangnya aktivitas fisik dan konsumsi berlebih pada karbohidrat, lemak, dan protein (Trisnawati & Setyorogo, 2013). Selain IMT, stress juga merupakan faktor risiko kejadian DM tipe-2 dan memiliki hubungan yang signifikan antara keduanya. Hal tersebut dikarenakan adanya produksi hormon kortisol yang berlebihan pada saat individu mengalami stress. Akibatnya, seseorang akan mengalami gangguan tidur, depresi hingga penurunan tekanan darah sehingga tubuh menjadi lemas dan nafsu makan berlebih (Trisnawati & Setyorogo, 2013). Penelitian tersebut juga menunjukkan faktor risiko lain

seperti individu dengan hipertensi memiliki tingkat risiko lebih besar dibandingkan individu sehat yang ditunjukkan dengan nilai odds 6.85 kali lipat. Selain hipertensi, kadar kolesterol yang tinggi juga memiliki hubungan yang signifikan terhadap DM tipe-2 karena meningkatnya asam lemak bebas sehingga dapat mengakibatkan terjadinya lipotoksitas yang dapat menyebabkan terjadinya kerusakan sel beta pankreas.

Propolis sebagai zat alam yang bersifat immunosupresor dapat dimanfaatkan untuk menekan kadar IL-1 beta. Penurunan kadar tersebut sangat dipengaruhi oleh dosis propolis dan lama waktu perlakuan. Kedua faktor tersebut akan menimbulkan efek yang beragam pada setiap subjek penelitian. Pada manusia, dosis dan lama waktu perlakuan yang dibutuhkan lebih besar dibandingkan dengan kelompok perlakuan berupa tikus. Penelitian yang dilakukan dengan subjek manusia yang diberi perlakuan propolis dengan dosis 900 mg selama 18 minggu menunjukkan hasil peningkatan kadar IL-1 Beta dari 18.7 ± 3.5 pg/ml menjadi 22.0 ± 4.5 pg/ml (Zhao *et al*, 2016), sedangkan pada penelitian yang dilakukan oleh Gao, *et al* (2018) dengan dosis dan lama waktu perlakuan yang sama justru menunjukkan adanya penurunan terhadap kadar IL-1 Beta dari 18.7 ± 3.5 pg/ml menjadi 18.6 ± 3.8 pg/ml. Kadar IL-1 Beta pada manusia setelah pemberian propolis dengan dosis 500 mg menunjukkan penurunan pada kelompok perlakuan yaitu dari 34.84 ± 32.74 pg/ml menjadi 29.3 ± 25.66 pg/ml dan

terdapat perbedaan hasil terhadap kelompok kontrol tanpa perlakuan yang mengalami peningkatan kadar IL-1 Beta dari 23.72 ± 13.42 pg/ml menjadi 25.27 ± 14.25 pg/ml (Zakerkish *et al*, 2019). Penelitian dengan subjek tikus menunjukkan adanya peningkatan kadar IL-1 beta setelah pemberian propolis sebanyak 100-200 mg dapat meningkatkan kadar IL-1 Beta (Kitamura *et al*, 2019). Penelitian lain menggunakan subjek penelitian berupa tikus yang diberi perlakuan propolis dengan dosis 100 mg menunjukkan hasil sebagai berikut: kelompok kontrol normal kadar IL-1 Beta sebesar 45.3 ± 12.8 pg/ml dan pada kelompok kontrol dengan diabetes yaitu 48.7 ± 7.3 pg/ml dan mengalami penurunan setelah pemberian propolis menjadi 40.5 ± 8.1 pg/ml (Aral *et al*, 2014). Jadi, perbedaan dosis dan waktu perlakuan dapat mempengaruhi kadar IL-1 beta pada subjek yang berbeda.

SIMPULAN DAN SARAN

SIMPULAN

Penelitian yang dilakukan terhadap “Pengaruh Pemberian Propolis Terhadap Kadar Interleukin-1 Beta (IL-1 Beta) Pada Penyakit Diabetes Mellitus Tipe 2” menunjukkan hasil penurunan kadar interleukin-1 Beta namun tidak secara signifikan. Perbedaan kadar yang didapatkan dipengaruhi oleh jenis propolis, dosis dan lama waktu perlakuan serta tingkat inflamasi yang berbeda pada setiap subjek penelitian.

SARAN

1. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai pengaruh yang ditimbulkan dari setiap jenis propolis

yang digunakan berdasarkan tingkat inflamasi pada penyakit diabetes mellitus tipe 2.

2. Perlu dilakukan penelitian dengan perlakuan pemberian propolis pada variasi dosis dan waktu yang beragam guna menilai efektivitas serta toksisitas dari perlakuan tersebut.

3. Perlu dilakukan penelitian mengenai efek yang ditimbulkan oleh pemberian propolis sebagai immunomodulator terhadap penyakit diabetes mellitus tipe 2.

DAFTAR PUSTAKA

- Abdelghany., Khedr., Bukari & Header. (2012). Hepatorenal Protective Effect Of Yoghurt Pillared With Propolis On Normal and Hyperglycemic Rats. *Journal Of Home Economics*, 23 (3): 1-21.
- Aral, C A., Kesim, S., Greenwel, H., Kara, M., Cetin, A & Yakan, B. (2014). Alveolar Bone Protective and Hypoglycemic Effects of Systemic Propolis Treatment In Experimental Periodontitis and Diabetes Mellitus. *Journal Of Medicinal Food*, 00 (0): 1-7.
- Bennett, P. (2008). Epidemiology Of Type 2 Diabetes Militus. In *Leroithet.Al, Diabetes Militus Fundamental And Clinical Text*. Philadhelphia: Lippincott Willam Dan Wukin S, 43 (1): 544-7.
- Betteng, R., Pangemanan, D & Mayulu, N. (2014). Analisis Faktor Resiko Penyebab Terjadinya Diabetes Mellitus Tipe 2 Pada Wanita Usia Produktif Dipuskesmas Wawonasa. *Jurnal e-Biomedik*, 2 (2).
- Buraerah, H. (2010). Analisis Faktor Resiko Diabetes Melitus Tipe 2 Di Puskesmas Tanrutedong. Sidenreng Rappan. *Jurnal Ilmiah Nasional* 2010.
- Chan, E.C., Cheung, K.W & Sze, D. (2013). The Immunomodulatory & Anticancer Properties of Propolis. *Clinical Reviews in Allergy Immunologi*, 44 (3): 262-273.
- Chen, L H *et al.* (2018). Taiwanese Green Propolis Ethanol Extract Delays The Progression Of Type 2 Diabetes Mellitus In Rats Treated With Streptozotocin/High-Fat Diet. *Nutrients*, 10:503.
- Fatimah, R. (2015). Diabetes Melitus Tipe 2. *J Majority*, 4 (5) February 2015.
- Firdaus., Rimbawan., Marliyati, S A & Roosita, K. (2016). Model Tikus Diabetes Yang Diinduksi Streptozotocin-Sukrosa Untuk Pendekatan Penelitian Diabetes Mellitus Gestasional. *Jurnal MKMI*, 12 (1).
- Gan, S D & Patel, K R. (2013). Enzyme Immunoassay and Enzyme-Linked Immunosorbent Assay. *Journal of Investigative Dermatology*, 133.
- Gao, W *et al.* (2018). 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*, 9:101-111.

- Hariri., Eldin., Hozaiifa & Elnour. (2011). Glycemic Control and Anti-Osteophatic Effect Of Propolis In Diabetic Rats. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Target And Therapy*, 4: 377-384.
- Hilaria, M & Uhe, A L. (2014). Pengaruh Konsentrasi Ekstrak Propolis Terhadap Efek Penyembuhan Luka Bakar Pada Kulit Punggung Kelinci *Newzealand. Jurnal Info Kesehatan*, 13 (2).
- Husna, F., Suyatna, F D., Arozal, W & Purwaningsih, E H. (2019). Model Hewan Coba Pada Penelitian Diabetes. *Pharmaceutical Sciences and Research*, 6 (3): 131-141.
- International Diabetes Federation. (2013). Diabetes Atlas: Impact On The Individual. *Jurnal Berkala Epidemiologi*, 5 (2): 240-252.
- Jose, M. S & Vassya B. (2011). Propolis: Is There a Potential For The Development Of New Drugs?. *Jurnal Ethnopharmacol*, 133 (2): 253-60.
- Kitamura, H. (2019). Effects of Propolis Extract and Propolis-Derived Compounds On Obesity and Diabetes: Knowledge From Cellular and Animal Models. *Molecules*, 24: 4394.
- Nna, V U., Bakar, A B & Mohamed, M. (2018). Malaysian Propolis, Metformin and Their Combination, Exert Hepatoprotective Effect In Streptozotocin-Induced Diabetic Rats. *Life Sciences*, 15939.
- Omene C., Kalac M., Wu J., Marchi E., Frenkel K., & O'connor OA. (2013). Propolis And Its Active Component, *Caffeic Acid Phenethyl Ester* (CAPE). Modulate Breast Cancer Therapeutic Targets Via An Epigenetically Mediated Mechanism Of Action. *Jurnal Cancer Sci Ther*, 5 (10): 334-342.
- Prisilia, N P. (2015). Pengaruh Pemberian Ekstrak Propolis Terhadap Kadar Glukosa Darah Tikus Wistar Jantan Setelah Dipapar *Sidestream Cigarette Smoke*. *Skripsi* Bagian Biomedik Fakultas Kedokteran Gigi Uniersitas Jember. Jember.
- Sharkawi, H., Annes, M & Dyke, E V. (2016). Propolis Improves Periodontal Status and Glyemic Control In Subject With Type 2 Diabetes Mellitus and Chronic Periodontitis: A Randomized Clinical Trial. *Journal Of Periodontology*, 10:1902
- Sforcin, J. M & Bankova, V. (2011). Propolis: Is There a Potential For The Development Of New Drugs?. *Jurnal Ethnopharmacol*, 133: 253-260.
- Shang, H *et al.* (2020). Effect of Propolis Supplementation On C-Reactive Protein Levels and Other Inflammatory Factors: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trial. *Journal of King Saud University*, 32: 1694-1701
- Shita, A. (2015). Perubahan Level TNF- α Dan IL-1 Pada Kondisi Diabetes Melitus. *Prosiding Dentistry Scientific Meeting*

- Fakultas Gigi Universitas
Jember 2015.
- Teixeria, L. (2011). Regular Physical Exercise Training Assists In Preventing Type 2 Diabetes Development: Focus On Its Antioxidant And Anti-Inflammatory Properties. *Biomed Central Cardiovascular Diabetology*, 10 (2): 1-15.
- Triana, L & Salim, M. (2017). Perbedaan Kadar Glukosa Darah 2 Jam Post Prandial. *Jurnal Laboratorium Khatulistiwa*, 1(1): 51-57.
- Trisnawati, S K & Setyorogo, S. (2013). Faktor Risiko Kejadian Diabetes Melitus Tipe II Dipuskesmas Kecamatan Cengkareng Jakarta Barat Tahun 2012. *Jurnal Ilmiah Kesehatan*, 5 (1).
- Wu, J., Omene, C., Karkoszka, J., Bosland, M., Eckard, J & Klein, CB. (2011). *Caffeic Acid Phenethyl Ester* (CAPE), Derived From A Honey Bee Product Propolis, Exhibits a Diversity Of Anti-Tumor Effects In Preclinical Models Of Human Breast Cancer. *Cancer Lett*, 308 (1): 43-53.
- Yadav, SK., Nagarhatna, P. K. M & Yadav, C. K. (2015). Research Article of Evaluation of Immunomodulatory Activity of *Dalbergia Latifolia* on Swiss Albino Mice. *LOSR- JPBS*, 10 (3): 58-64.
- Zakerkish, M *et al.* (2019). 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 Report*, 9:7289.
- Zhao, L *et al.* (2016). Brazilian Green Propolis Improves Antioxidant Function In Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *International Journal Of Environmental Research And Public Health*, 13:498.