

## Efek suplementasi $\beta$ -carotene terhadap kolesterol total, trigliserida dan malondialdehid pada tikus *sprague dawley* yang diabet

Devi Ermawati<sup>1</sup>, Banundari Rachmawati<sup>2</sup>, Nyoman Suci W.<sup>2</sup>

### ABSTRACT

**Backgrounds :** diabetes mellitus (DM) is associated with increased total cholesterol and triglyceride, also well characterized by increased malondialdehyde production.  $\beta$ -carotene has antioxidant activity, glycemic and lipid control.

**Objective :** to analyze the effect of  $\beta$ -carotene on total cholesterol, triglyceride and MDA on diabetic *Rattus norvegicus sprague dawley*.

**Methods :** thirty rats were randomly divided into 5 groups : 1 (STZ), 2 (STZ+ $\beta$ -carotene 1 mg/kg BW), 3 (STZ+ $\beta$ -carotene 10 mg/kg BW), 4 (STZ+ $\beta$ -carotene 20 mg/kg BW), 5 (normal). Streptozotocin induced intraperitoneal 40 mg/kg BW.  $\beta$ -carotene was given by nasogastric tube on alternate days within thirty days. Blood glucose level was measured by GOD-PAP, total cholesterol by CHOD-PAP, triglyceride by GPO and MDA by ELISA with TBARS methods. Hypothesis test used one way anova then followed by post hoc bonferroni to analyze the efficient dose effect.

**Results :** there was a significant difference of total cholesterol ( $p=0.002$ ) after  $\beta$ -carotene 10 mg/kg BW supplementation on alternate days within 30 days orally.  $\beta$ -carotene 10 mg/kg BW was the most efficient dose to lowering total cholesterol. There were significant differences of triglyceride ( $p=0.0001$ ) and MDA ( $p=0.0001$ ) after  $\beta$ -carotene 1, mg/kg BW, 10 mg/kg BW and 20 mg/kg BW supplementation on alternate days within 30 days orally.  $\beta$ -carotene 10 mg/kg BW was the most efficient dose to lowering triglyceride, while 20 mg/kg BW to lowering MDA.

**Conclusion :**  $\beta$ -carotene 10 mg/kg BW is the most efficient dose to lowering total cholesterol and triglyceride.  $\beta$ -carotene 20 mg/kg BW is the most efficient dose to lowering MDA.

**Key words :**  $\beta$ -carotene, total cholesterol, triglyceride, malondiadehyde, diabetic

### ABSTRAK

**Latar Belakang :** diabetes mellitus (DM) berkaitan dengan peningkatan kadar kolesterol total dan trigliserida, serta ditandai dengan peningkatan produksi malondialdehid.  $\beta$ -carotene mempunyai aktifitas antioksidan, kontrol glikemik dan kontrol lipid.

**Tujuan :** membuktikan pengaruh pemberian  $\beta$ -carotene terhadap penurunan kadar kolesterol total, trigliserida dan MDA pada tikus jantan *Rattus norvegicus sprague dawley* diabetik.

**Metode :** tiga puluh ekor tikus dibagi acak menjadi 5 kelompok : 1 (stz), 2 (stz+ $\beta$ -carotene 1 mg/kg BB), 3 (stz+ $\beta$ -carotene 10 mg/kg BB), 4 (stz+ $\beta$ -carotene 20 mg/kg BB), 5 (normal). Induksi streptozotocin 40 mg/kg BB intraperitoneal.  $\beta$ -carotene diberikan melalui sonde dua hari sekali dalam 30 hari. Pemeriksaan kadar glukosa darah dengan metode GOD-PAP, kolesterol total menggunakan CHOD-PAP, trigliserida menggunakan GPO dan MDA dengan metode TBARS. Uji hipotesis penurunan kadar kolesterol total, trigliserida dan MDA setelah perlakuan suplementasi  $\beta$ -carotene diuji dengan one way anova dan dilanjutkan dengan post hoc bonferroni untuk menganalisa dosis yang paling efektif dan efisien.

**Hasil :** terdapat perbedaan dengan bermakna pada kadar kolesterol total ( $p=0,002$ ) setelah pemberian  $\beta$ -carotene 10 mg/kg BB melalui sonde dua hari sekali dalam 30 hari. Dosis  $\beta$ -carotene 10 mg/kg BB yang paling efektif dan efisien untuk menurunkan kadar kolesterol total dibandingkan dosis lainnya. Terdapat perbedaan dengan bermakna pada kadar trigliserida ( $p=0,0001$ ) dan MDA ( $p=0,0001$ ). Dosis  $\beta$ -carotene 10 mg/kg BB yang paling efektif dan efisien untuk menurunkan kadar trigliserida, sedangkan dosis  $\beta$ -carotene 20 mg/kg BB yang paling efektif dan efisien untuk menurunkan kadar MDA dibandingkan dosis lainnya.

**Simpulan :** dosis  $\beta$ -carotene 10 mg/kg BB lebih efektif dan efisien untuk menurunkan kadar kolesterol total dan trigliserida dibandingkan dosis lainnya. Dosis  $\beta$ -carotene 20 mg/kg BB lebih efektif dan efisien untuk menurunkan kadar MDA dibandingkan dosis lainnya.

**Kata kunci :**  $\beta$ -carotene, kolesterol total, trigliserida, MDA, diabetik

### PENDAHULUAN

Salah satu akibat dari gangguan metabolisme pada

diabetes mellitus yaitu hiperkolesterolemia, sehingga penderita diabetes mellitus selain memerlukan kontrol glikemik, juga memerlukan kontrol lipid darah.<sup>1</sup> Glukosa yang berlebihan akan merusak pembuluh darah. Glukosa tidak dapat diproses menjadi energi, sehingga energi diproduksi dari sumber lain yaitu dari lemak dan protein. Akibat yang ditimbulkan dari hal

<sup>1</sup> Program Studi D-IV Gizi Klinik, Jurusan Kesehatan, Politeknik Negeri Jember, Indonesia

<sup>2</sup> Bagian Patologi Klinik Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro, Indonesia

tersebut yaitu kolesterol yang terbentuk pada rantai metabolisme lemak dan protein bertambah. Pengaturan metabolisme lipid juga dipengaruhi oleh insulin, dalam metabolisme lipoprotein di jaringan adiposa. Prevalensi hiperkolesterolemia pada diabetes mellitus yaitu 20-90%.<sup>2</sup>

Hiperglikemia pada diabetes mellitus menyebabkan kenaikan radikal bebas. Proses autooksidasi pada hiperglikemi memicu pembentukan radikal bebas. Radikal bebas dapat merusak membran sel, menjadi lipid peroksida atau *malondialdehyde* (MDA) dan dapat mengakibatkan kerusakan sistem membran sel dan kematian sel.<sup>3</sup>

$\beta$ -carotene sebagai antioksidan dapat melindungi sel  $\beta$ -pankreas dari *cytotoxicity* akibat stres oksidatif yang terjadi pada diabetes mellitus.<sup>4</sup> Suplementasi  $\beta$ -carotene 20 mg/kg berat badan pada tikus diabetik secara signifikan mengurangi kadar *reactive oxygen species* (ROS) dan meningkatkan enzim antioksidan.<sup>5</sup> Profil lipid kelompok yang diberikan diet  $\beta$ -carotene 7,2 mg/kg diet lebih rendah daripada kelompok control.<sup>6</sup> Pemberian oral  $\beta$ -carotene 10 mg/kg BB, vitamin C 10 mg/kg BB, vitamin E 40 mg/kg berat badan dapat meningkatkan status antioksidan dan mengurangi stres oksidatif.<sup>7</sup> Hasil berbagai penelitian tersebut menunjukkan bahwa  $\beta$ -carotene mempunyai aktifitas antioksidan. Dosis  $\beta$ -carotene 0,3 mg i.p secara optimal dapat memperbaiki kerusakan histologi pankreas dibandingkan dosis 0,1 mg i.p pada tikus diabetik.<sup>8</sup>

Tujuan dari penelitian ini yaitu untuk membuktikan dosis yang efisien dari pemberian dosis bertingkat  $\beta$ -carotene 1 mg/kg BB, 10 mg/kg BB dan 20 mg/kg BB melalui sonde 2 hari sekali dalam 30 hari terhadap penurunan kadar kolesterol total, trigliserida dan MDA pada tikus jantan *Rattus norvegicus sprague dawley* diabetik.

**METODE DAN BAHAN**

Rancangan penelitian yang digunakan dalam penelitian ini adalah *randomized pre and post test controlled group design*. Hewan percobaan yang digunakan dalam penelitian ini adalah tikus *Rattus norvegicus sprague dawley* jantan yang dibagi secara dalam 5 kelompok. Kelompok 1 (STZ), kelompok 2 (STZ +  $\beta$ -carotene 1 mg/kg BB), kelompok 3 (STZ +  $\beta$ -carotene 10 mg/kg BB), kelompok 4 (STZ +  $\beta$ -carotene 20 mg/kg BB), kelompok 5 (normal).

Hewan coba dikondisikan dalam keadaan diabetik dengan cara diinduksi STZ *intraperitoneal* dengan dosis 40 mg/kg berat badan.<sup>9</sup> Hewan coba dikategorikan sudah dalam keadaan diabetik apabila kadar glukosa darah > 200 mg/dl. Hewan coba tikus jantan *Rattus norvegicus sprague dawley* berusia 8-12

minggu diperoleh dari LPPT unit 4 Universitas Gajah Mada.

Tikus dipelihara dalam kandang terpisah dengan temperatur 25±3°C dan tingkat kelembaban 50±5%. Tikus diberikan pakan standart *comfeed ADII* dan minum *ad libitum* dengan akses bebas. Semua prosedur pemeliharaan dan perlakuan penelitian disesuaikan dengan etika penelitian hewan coba.

Tikus yang digunakan dalam penelitian ini tidak sedang mendapatkan perlakuan dari penelitian lain. Berat badan ditimbang sebagai data dasar selanjutnya dibagi secara acak menjadi 5 kelompok yaitu kelompok 1 (kelompok yang diinduksi STZ), kelompok 2 (kelompok yang diinduksi STZ 4mg/kg BB dan mendapatkan suplementasi  $\beta$ -carotene 1 mg/kg BB), kelompok 3 (kelompok yang diinduksi STZ 40 mg/kg BB dan diberi suplementasi  $\beta$ -carotene 10 mg/kg BB), kelompok 4 (kelompok yang diinduksi STZ 40 mg/kg BB dan diberi suplementasi  $\beta$ -carotene 20 mg/kg BB) dan kelompok 5 (kelompok yang tidak diinduksi STZ dan tidak diberi suplementasi  $\beta$ -carotene).

*Streptozotocin* diberikan secara *intraperitoneal single dose* dan pemberian suplementasi  $\beta$ -carotene 1 mg/kg BB, 10 mg/kg BB dan 20 mg/kg BB diberikan secara sonde 2 hari sekali dalam 30 hari. Pengukuran kadar kolesterol total, trigliserida dan MDA (*pre test*) dilakukan setelah tikus menjadi diabetik. Berat badan ditimbang setiap hari. Pengukuran kadar kolesterol total, trigliserida dan MDA (*post test*) dilakukan pada hari ke-31 setelah perlakuan.

**HASIL**

Penurunan kadar kolesterol total, trigliserida dan MDA pada tikus jantan *Rattus norvegicus sprague dawley* diabetik setelah diberi  $\beta$ -carotene dosis bertingkat  $\beta$ -carotene 1 mg/kg BB, 10 mg/kg BB dan 20 mg/kg BB melalui sonde 2 hari sekali dalam 30 hari adalah sebagai berikut :

Tabel 1. Rerata kadar kolesterol total darah dan perubahannya (mg/dl)

Kel	Sebelum Perlakuan	Setelah Perlakuan	Delta	p
1	146,1±16,2	149,5±15,7	3,4	0,291
2	146,9± 5,1	139,7± 4,6	-7,2	0,016
3	135,5± 7,5	114,6± 6,3	-20,9	0,006
4	130,1± 9,9	123,6± 6,4	-6,5	0,275
5	84,8± 7,6	83,9± 7,8	-0,9	0,486

Tabel 1 menunjukkan bahwa terdapat penurunan kadar kolesterol total pada kelompok 2 dan 3.

Tabel 2. Rerata kadar trigliserida dan perubahannya (mg/dl)

Kel	Sebelum perlakuan	Setelah perlakuan	Delta	<i>p</i>
1	111,2±15,2	121,2±12,5	10,0	0,234
2	105,0± 8,3	72,9±10,1	-32,1	0,012
3	105,8± 6,7	63,5± 8,2	-42,3	0,0001
4	114,5± 8,8	69,7± 6,4	-44,8	0,0001
5	63,0± 3,2	61,4±11,2	-1,6	0,753

Tabel 2 menunjukkan bahwa terdapat penurunan kadar trigliserida pada kelompok 2, 3 dan 4.

Tabel 3. Rerata kadar MDA dan perubahannya (nmol/ml)

Kel	Sebelum perlakuan	Setelah perlakuan	Delta	<i>p</i>
1	5,4±0,2	5,6±0,1	0,2	0,133
2	5,4±0,2	4,6±0,1	-0,8	0,009
3	5,2±0,3	4,3±0,6	-0,9	0,028
4	5,1±0,1	3,5±0,7	-1,6	0,003
5	2,7±0,2	2,6±0,1	-0,1	0,160

Tabel 3 menunjukkan bahwa terdapat penurunan kadar MDA pada kelompok 2, 3 dan 4. Pemberian  $\beta$ -carotene dapat menurunkan kadar kolesterol total, trigliserida dan MDA, selanjutnya untuk menentukan dosis yang paling efisien dilakukan uji lanjutan *post hoc* (Tabel 4)

Hasil uji lanjutan *post hoc bonferroni* pada Tabel 4 menunjukkan bahwa dosis yang paling efisien untuk menurunkan kadarkolesterol total yaitu dosis  $\beta$ -carotene 10 mg/kg BB.

Tabel 4. *Post hoc bonferroni multiple comparison*  $\beta$ -carotene terhadap penurunan kadar kolesterol total antar kelompok

<i>Post hoc</i> antar kelompok	Rerata penurunan	<i>p</i>	
1	2	-10,5	0,697
	3	-24,2	0,002
	4	-9,8	0,764
2	3	-13,6	0,174
	4	-0,7	1,000
3	4	-14,3	0,096

*p anova* : 0,002

Tabel 5. *Post hoc bonferroni*  $\beta$ -carotene *multiple comparison* terhadap penurunan kadar trigliserida antar kelompok

<i>Post hoc</i> antar kelompok	Rerata penurunan	<i>p</i>	
1	2	-42,0	0,0001
	3	-52,1	0,0001
	4	-54,6	0,0001
2	3	-10,0	1,0000
	4	-12,5	1,0000
3	4	-2,5	1,0000

*p anova*: 0,0001

Hasil uji lanjutan *post hoc bonferroni* pada Tabel 5 menunjukkan bahwa dosis yang paling efisien untuk menurunkan kadar trigliserida yaitu dosis  $\beta$ -carotene 10 mg/kg BB.

Tabel 6. *Post hoc bonferroni*  $\beta$ -carotene *multiple comparison* terhadap penurunan kadar MDA antar kelompok

<i>Post hoc</i> antar kelompok	Rerata penurunan	<i>p</i>	
1	2	-0,98	0,012
	3	-1,09	0,003
	4	-1,81	0,0001
2	3	-0,10	1,000
	4	-0,83	0,033
3	4	-0,72	0,066

*p anova* : 0,002

Hasil uji lanjutan *post hoc bonferroni* pada Tabel 6 menunjukkan bahwa dosis yang paling efisien untuk menurunkan kadar MDA yaitu dosis  $\beta$ -carotene 20 mg/kg BB.

## PEMBAHASAN

Induksi STZ pada hewan coba dapat mengakibatkan hiperglikemia, hiperlipemia dan peningkatan lipid peroksidasi.<sup>10</sup> Hiperlipemia yang terjadi setelah injeksi STZ disebabkan karena terjadi peningkatan absorpsi lipid di usus, perubahan peningkatan (abnormal) aktivitas *a-cholesterol acyltransferase* (ACAT) di usus kecil. Kekurangan atau defisiensi insulin mengakibatkan metabolisme asam lemak yang berlebihan. Peningkatan kadar asam lemak bebas akan meningkatkan sekresi *very low density lipoprotein* (VLDL) yang disertai dengan trigliserid dan kolesterol.<sup>11</sup>

Peningkatan kadar glukosa darah dan kolesterol total pada kondisi diabetik akan mengakibatkan *lipotoxic* (lipotoksitas) yang mengakibatkan akumulasi lipid dalam sel beta sehingga dapat

memicu apoptosis sel beta. *Long chain acyl-CoA* intraseluler dapat mengaktivasi isoform PKC yang dapat mengakibatkan fosforilasi *serine/threonine* pada molekul *insulin receptor substrate* (IRS) di dalam sel beta, memicu degradasi IRS-2 dan mengakibatkan apoptosis sel beta.<sup>12</sup>

Keadaan hiperglikemia akan memicu terjadinya radikal bebas dan peroksidasi lipid. Hal ini dikarenakan oleh radikal bebas bereaksi dengan *polyunsaturated fatty acid* (PUFA), dimana PUFA memiliki ikatan rangkap berganda diantara *methylene bridges* (CH<sub>2</sub>-).<sup>13</sup> Hiperglikemia yang berkepanjangan pada diabetes mellitus akan memicu penumpukan radikal bebas yang bersifat toksik. Mekanisme terbentuknya radikal bebas yang diakibatkan oleh hiperglikemia antara lain melalui jalur AGEs, poliol, PKC, *hexosamine* dan ROS.<sup>14</sup>

Radikal bebas yang dihasilkan dapat menyebabkan kerusakan seluruh membran biologis dengan cara merusak protein, lipid, asam nukleat, dan gliko-konjugat. Peroksidasi lipid merupakan proses oksidasi asam lipid tidak jenuh berantai panjang PUFA pada membran sel yang menghasilkan radikal peroksida, hidroperoksida dan produk aldehida seperti MDA. Oleh karena itu kadar MDA dapat digunakan sebagai salah satu parameter mengukur peroksidasi lipid dan kerusakan oksidatif.<sup>7</sup>

Pemberian  $\beta$ -carotene dapat menekan *lipid peroxide*, sehingga *lipotoxic* dapat dicegah dan keadaan dislipidemia dapat dikontrol.<sup>15</sup> Diabetes mellitus berkaitan dengan kelainan metabolisme lipid. Hiperlipemia pada diabetes mellitus tergantung pada lamanya kekurangan insulin, resistensi insulin, obesitas, diet dan penyebab lain dari hiperlipemia. Diabetes mellitus dengan hiperlipemia dan ketidaknormalan lipoprotein berasal dari interaksi stres oksidatif dan radikal bebas yang mengarah pada peningkatan peroksidasi lipid dalam plasma, jaringan dan membran, sehingga menyebabkan kerusakan jaringan. Peroksidasi lipid secara kronis mengakibatkan penumpukan radikal bebas yang dapat mengakibatkan etiopatogenesis dan komplikasi pada diabetes mellitus.<sup>16</sup>

$\beta$ -Carotene selain dapat digunakan sebagai kontrol glikemik juga dapat digunakan sebagai kontrol lipid.<sup>6</sup>  $\beta$ -Carotene sebagai antioksidan dapat menghambat oksidasi lipoprotein sehingga komplikasi dan kerusakan sel akibat hiperglikemia dapat dihindari.<sup>17</sup>

Insulin dapat mempengaruhi pengaturan metabolisme lipid yaitu pada metabolisme lipoprotein di jaringan adipose. Insulin menghambat lipolisis dan mengaktifkan lipoprotein lipase sehingga dapat meningkatkan katabolisme lipoprotein kaya *trylyceride* dalam menghambat produksi *very low*

*density lipoprotein* (VLDL). Insulin meningkatkan *clearance low density lipoprotein* (LDL) dengan cara merangsang aktifitas reseptor Apo B/E (reseptor LDL) dan meningkatkan degradasi LDL. Insulin juga berperan pada metabolisme *high density lipoprotein* (HDL) dengan cara mengaktifkan *lecithin-cholesterol acyltranse* (LCAT) dan meningkatkan aktivitas lipase di hepar. Insulin memicu lipogenesis dengan cara meningkatkan transport glukosa ke dalam sel sehingga mengakibatkan peningkatan ketersediaan piruvat untuk sintesis asam lemak dan gliserol.<sup>18</sup>

$\beta$ -carotene mempunyai efek glikemik yang dapat digunakan sebagai kontrol glikemik dan trigliserida. Proses penyerapan lemak terjadi di usus halus oleh membran sel. Lemak yang diserap di usus halus akan mengalami esterifikasi membentuk kilomikron. Kilomikron selanjutnya akan dilepaskan ke dalam sirkulasi darah melalui saluran limfe. Metabolisme lipid pada jaringan adiposa meliputi proses lipogenesis (sintesis lipid) pada jaringan adiposa, triasilgliserol disuplai dari hati dan usus dalam bentuk lipoprotein, VLDL dan kilomikron.<sup>19</sup>

Asam lemak dari lipoprotein dilepaskan oleh lipoprotein lipase yang berlokasi pada permukaan sel-sel endotelial pembuluh kapiler darah. Asam lemak kemudian diubah menjadi triasilgliserol. Oleh karena itu dengan pemberian  $\beta$ -Carotene dapat membantu memperbaiki kontrol glikemik dan respon insulin untuk menurunkan kadar trigliserida pada keadaan diabetik.<sup>20</sup>

$\beta$ -Carotene mempunyai aktifitas sebagai anti oksidan yang dapat mengontrol radikal bebas dengan cara menangkap *singlet oxygen* (<sup>1</sup>O<sub>2</sub>) dan mengimbangi produksi radikal peroksida. Hasil dari reaksi  $\beta$ -carotene menangkap radikal bebas yaitu oksigen dan triplet exitasi karotenoid.<sup>21</sup>

$\beta$ -carotene dapat meningkatkan status anti oksidan pada penderita diabetes mellitus tipe-2.  $\beta$ -carotene bersifat antioksidan dan dapat mengimbangi penumpukan radikal bebas pada keadaan hiperglikemia atau diabetes mellitus. Hiperglikemia dalam jangka panjang akan menyebabkan peningkatan produksi radikal bebas dari glukosa, glikosilasi auto-oksidasi dan protein. Peningkatan dan penumpukan radikal bebas akan mengurangi status antioksidan endogen, sehingga dengan pemberian  $\beta$ -carotene sebagai antioksidan eksogen dapat meningkatkan status antioksidan dalam tubuh untuk menghambat produksi radikal bebas yang berlebihan. Pemberian antioksidan pada diabetes mellitus juga mempunyai fungsi agar tidak terjadi komplikasi lebih lanjut.<sup>22</sup>

Dosis 10 mg/kg BB pada tikus dikonversikan ke dosis manusia, setara dengan 1,6 mg/kg BB pada manusia. Aplikasi dosis  $\beta$ -carotene pada manusia

dengan berat badan 50 kg membutuhkan 80 mg  $\beta$ -carotene. Kebutuhan 80 mg  $\beta$ -carotene bisa didapatkan dari kandungan  $\beta$ -carotene pada 1 kg wortel untuk 2 hari sekali.

## SIMPULAN

Dosis  $\beta$ -carotene 10 mg / kg BB adalah dosis yang paling efisien untuk menurunkan kolesterol total dan trigliserida. Dosis yang paling efisien untuk menurunkan kadar MDA yaitu dosis  $\beta$ -carotene 20 mg/kg BB.

## DAFTAR PUSTAKA

- American Diabetes Association (ADA). 2011. Standart of Medical Care of Diabetes : Medical Nutrition Therapy
- Johansen JS, Harris AK, Rhycky D., Ergul A. Oxidative Stress and The Use of Antioxidant in Diabetes : Linking Basic Science to Clinical Practise. *Cardiovascular Diabetology* 2005;4 (5) : 1-11
- Hanachi P, Rashid Haidari M., Lattifah A.L. Investigation of Lipid Profiles and Lipid Peroxidation in Patients with Type 2 Diabetes. *European Journal of Scientific Research* 2009; 28 (1): 6-12
- Furusho, T., E. Kataoka, T. Yasuhara, M. Wada and S. Innami. Administration of Beta-Carotene Suppresses Lipid Peroxidation in Tissues and Improves The Glucose Tolerance Ability of Streptozotocin-induced Diabetic Rats. *Int Journal Vitamin Nature Res* 2002; 72: 71-76
- Thyagaraju BM, Shrilata B, Muralidhara. Oral Supplementation of  $\beta$ -Carotene Significantly Ameliorates Testicular Oxidative Stress in The Streptozotocin-Diabetic Rat. *International Journal of Fertility and Sterility* 2008; 2(2):74-81
- Seo JS, Lee KS, Jang JH, Quan Z, Kyung MY Yang M, Burri BJ. The Effect of Dietary Supplementation of  $\beta$ -carotene on Lipid Metabolism in STZ Induced Diabetic Rats. *Nutrition Research*. 2004; 24: 1011-21
- Sharma M, Katyal T, Grewal G, Behera D, Budhiraja RD. Effect of Antioxidants such as  $\beta$ -carotene, vitamin C and vitamin E on Oxidative Stress, Thermal Hyperalgesia and Cold Allodynia in STZ Induced Diabetic Rats. *Journal of Pharmacology*. 2009; 6 (2)
- Attia A. Histologi and Electrone Microscopic Studies of The Effect of  $\beta$  Carotene on The Pancreas of Streptozotocin (STZ) Induced Diabetic Rats. *Pakistan Journal of Biological Sciences*. 2009;12 (4) : 301-14
- Banundari R. Pengaruh pemberian folat terhadap kadar homosistein, *Nitric Oxyde* dan status retinopati diabetik (studi ekperimental pada tikus Sprague Dawley). Disertasi Program Doktor Universitas Diponegoro Semarang. 2012.
- Dhirgo, A. Hubungan konsentrasi malondialdehida, glukosa dan kolesterol pada tikus putih yang diinjeksi dengan *streptozotocin*. *Journal Sain Veteriner*. 2008; Vol.26 No.2
- Vander Geer P, Wiley S, Pawson T. Re-engineering The Target Specificity of The Insulin Receptor by Modification of a PTB Domain Binding Site. *Oncogene*. 1999; 18 (20) : 3071-5
- Trivedi NA, Mazumder, B., Shatt, JD., Hemavathi, KG. Effect of Shilajit on Blood Glucose and Lipid Profile in Alloxan-induced Diabetic Rats. *Indian J Pharmacol*. 2004; 36(6) : 373-6
- Muller, F.L., Lustgarten, M.S., Jang Y., Richardson, A, Van Remmen H. Trends in Oxidative Agging Theories. *Free Radic Biol Med*. 2007; 43: 477-503
- Romeo GR, Lee J, Shoelson SE. Metabolic Syndrome, Insulin Resistance and Roles of Inflammation : Mechanisms and Therapeutic Targets. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2012; 32 (8) : 177-83
- Silva PS, Cavallerano JD, Sun JK, Lloyd M. Aiello LM, Aiello LP. Diabetic Retinopathy: Effect of Medications on Onset and Progression: Agents for Lipid Control. Faculty and Disclosures CME. 2011.
- Andallu B, Kumar AVV, Varadacharyulu N Ch. Lipid Abnormalities in Streptozotocin-Diabetes : Ameliorates by *Morus indica* L. Cv Suguna leaves. *Int Journal Diabetes Dev Ctries*. 2009;29 (3) : 123-28
- Ali M, Al Shamma G, Hashim H. Beta Carotene, Glycemic Control and Dyslipidemia in Type 2 Diabetes Mellitus. *Journal Faculty Medicine Baghdad*. 2006; 48:435-41
- Verges B. Insulin sensitivity and Lipids. *Diabetes Metab*. 2001; (27) : 223-7
- Ahmed et al. BMC Complementary and Alternative Medicine. Biomedcentral. 2013; 13: 10
- Guyton AC and Hall JE. Textbook of Medical Physiology 11<sup>th</sup> ed. Philadelphia-PA-USA. 2006.

21. Stahl W, Sies H. Antioxidant Activity of Carotenoids. *Molecular Aspects of Medicine* 2003; 24 : 345-51
22. Levy Y, Zaltberg H, Ben-Amots A, Kanter Y, Aviram M. Beta Carotene Affects Antioxidant Status in Non-insulin dependent diabetes mellitus. *Pathophysiology*. 1999; 6 : 157-61