

# Efek Pemberian Kefir Susu Kambing Madu pada Gambaran Histopatologi Pankreas dan Fungsi Ginjal pada Tikus Diabetes

## Effects of Honey Goat Milk Kefir on Pancreatic Histopathology and Renal Function in Diabetic Rats

Amelia Luthfiyah Mulyadewi<sup>1</sup>, Ibnu Malkan Bakhrol Ilmi<sup>1\*</sup>, Angga Hardiansyah<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Program Studi S-1 Ilmu Gizi, Fakultas Kesehatan, Universitas Pembangunan Nasional "Veteran" Jakarta, Jalan RS. Fatmawati Raya, Pd. Labu, Kota Jakarta Selatan, Daerah Khusus Ibukota Jakarta, 12450, INDONESIA

<sup>2</sup>Program Studi Gizi, Fakultas Psikologi Kesehatan, UIN Walisongo, Jl. Prof. Dr. Hamka, Kota Semarang, Jawa Tengah, 50185, INDONESIA

### INFO ARTIKEL

Received: 17-09-2024

Accepted: 31-12-2024

Published online: 31-12-2024

### \*Koresponden:

Ibnu Malkan Bakhrol Ilmi

[ibnuilmi@upnvj.ac.id](mailto:ibnuilmi@upnvj.ac.id)



DOI:

10.20473/amnt.v8i3SP.2024.412-421

### Tersedia secara online:

[https://e-](https://e-journal.unair.ac.id/AMNT)

[journal.unair.ac.id/AMNT](https://e-journal.unair.ac.id/AMNT)

### Kata Kunci:

Diabetes, Kefir, Madu, Ginjal, Pankreas

### ABSTRAK

**Latar Belakang:** Diabetes menjadi penyakit yang semakin umum terjadi. Diabetes melitus tipe 2 merupakan penyakit metabolik kronis yang dapat menyebabkan kerusakan pankreas dan gangguan fungsi ginjal. Salah satu upaya pencegahan dan pengobatan diabetes melitus tipe 2 melalui pangan fungsional. Kefir susu kambing dengan penambahan madu memiliki sifat antidiabetes dan antioksidan yang diyakini memiliki potensi untuk menangani kerusakan pankreas dan gangguan fungsi ginjal.

**Tujuan:** Mengevaluasi efek pemberian kefir susu kambing dengan penambahan madu pada gambaran histopatologi pankreas dan fungsi ginjal pada tikus diabetes.

**Metode:** Penelitian *true experimental* yang dilakukan pada 42 tikus *Sprague-Dawley* jantan usia 6-8 minggu dibagi menjadi 6 kelompok perlakuan: Tikus Sehat(KS); Tikus DM(KN); quercetin(K1); metformin(K2); Kefir(P1); Preventif(P2). Tikus model diabetes dikondisikan dengan pemberian *HFD* dan injeksi *streptozotosin*. Pemberian kefir secara oral diberikan 1,8 ml/200g BB/hari selama 21 hari pada kelompok KK dan KP. Fungsi ginjal dianalisis dengan *pre-post test* melalui pengukuran kadar BUN dan kreatinin, sementara pemeriksaan gambaran histopatologi dievaluasi pada akhir penelitian. Uji *Kruskal-Wallis* dan Uji lanjut *Mann-Whitney* digunakan untuk menganalisis data.

**Hasil:** Tikus P1 memiliki kadar Kreatinin  $0,57 \pm 0,07$  mg/dL; BUN  $27,56 \pm 6,22$  mg/dL; Jumlah Sel Beta 104,2; Luas Pulau 170,26. Kadar BUN ( $p$ -value=0,083), Kreatinin ( $p$ -value=0,016), Luas Pulau Langerhans ( $p$ -value=0,026). Kreatinin Tikus P1 berbeda signifikan dengan KN ( $p$ -value<0,05).

**Kesimpulan:** Pemberian kefir susu kambing dengan penambahan madu pada tikus diabetes melitus tipe 2 menunjukkan efek menguntungkan terhadap kadar BUN, kreatinin, dan gambaran histopatologi pankreas seperti diberikan metformin.

### PENDAHULUAN

Menurut *International Diabetes Federation* (IDF) pada tahun 2021 melaporkan bahwa 10,5% atau sebanyak 537 juta jiwa di seluruh dunia menderita diabetes. Indonesia sendiri menduduki peringkat ke-5 negara kasus diabetes tertinggi, dengan jumlah 19,5 juta jiwa. Dimana, 73,3% dari kejadian diabetes di Indonesia merupakan *undiagnosed diabetes*. Jika dibandingkan dengan 1 dekade sebelumnya, kasus diabetes di Indonesia meningkat pesat sebesar 12,2 juta. Kasus diabetes melitus didominasi oleh diabetes melitus tipe 2<sup>1</sup>. Menurut Survei Kesehatan Indonesia tahun 2023, tercatat 11,7% penduduk Indonesia yang berusia di atas 15 tahun menderita diabetes berdasarkan hasil pemeriksaan gula darah. Dimana, berdasarkan diagnosis dokter sekitar 50% diantaranya merupakan diabetes tipe 2<sup>2</sup>. Diabetes melitus tipe 2 memiliki karakteristik

hiperglikemia yang disebabkan oleh resistensi insulin, disfungsi sel  $\beta$  pankreas, maupun kombinasi keduanya. Pada kejadian resistensi insulin sel – sel tubuh tidak mampu untuk merespon insulin secara penuh yang mengakibatkan kondisi hiperglikemia. Resistensi insulin berdampak pada peningkatan produksi glukosa di hati yang disertai dengan penurunan penyerapan glukosa di otot, hati, dan jaringan adiposa yang menyebabkan sel  $\beta$  pankreas bekerja lebih keras yang berdampak pada penurunan fungsi sel  $\beta$  yang pada akhirnya menyebabkan disfungsi sel  $\beta$  pankreas<sup>3</sup>. Perubahan histologi pankreas terlihat pada kondisi diabetes melitus tipe 2, struktur pankreas mengalami hiperatrofi hingga merubah ukuran jaringan eksokrin pankreas<sup>4</sup>.

Menurut WHO, diabetes dapat secara progresif menyebabkan kerusakan pada hati, mata, pembuluh darah, saraf, dan ginjal. Kondisi diabetes yang kontrol

glikemiknya buruk dapat menimbulkan komplikasi, salah satunya gagal ginjal<sup>5</sup>. Hal ini dibuktikan dengan adanya hubungan antara kondisi diabetes dengan penurunan fungsi ginjal. Pada kondisi hiperglikemia, di mana kadar gula darah yang tinggi dapat merusak dinding pembuluh darah ginjal. Hiperglikemia juga berperan dalam pembentukan aterosklerosis, yang menyebabkan penyempitan lumen pembuluh darah dan penurunan aliran darah. Akibatnya, suplai darah ke ginjal berkurang, mengganggu proses filtrasi di glomerulus dan menurunkan fungsi ginjal<sup>6,7</sup>. Penurunan fungsi ini ditandai dengan meningkatnya kadar ureum dan kreatinin dalam darah. Hal tersebut juga didukung oleh perubahan histologi organ ginjal yang terjadi pada hewan model<sup>8</sup>. Bukti klinis menunjukkan bahwa upaya pencegahan dan penundaan pada penderita diabetes melitus tipe 2 beserta komplikasinya dengan mengonsumsi pangan fungsional yang memiliki pengaruh pada kontrol glikemik, tekanan darah, antioksidan, mikrobiota usus, dan menekan produksi sitokin pro-inflamasi selama diabetes<sup>9</sup>.

Kefir merupakan produk fermentasi susu tradisional yang populer. Kefir dibuat berbagai jenis susu seperti, sapi kambing, unta, kerbau, atau kuda<sup>10</sup>. Di Indonesia, susu sapi merupakan bahan dasar yang umum dalam pembuatan kefir namun susu kambing bisa menjadi alternatif selain susu sapi dimana susu kambing memiliki beberapa perbedaan lainnya dibandingkan dengan susu sapi, susu kambing memiliki sifat alergi yang lebih rendah, lebih mudah dicerna, serta lebih tinggi kandungan asam lemak rantai pendek dan sedang<sup>11,12</sup>. Satu porsi kefir susu kambing (200 ml) mengandung 7,18 gram protein, 4,04 gram lemak, 456 mg kalsium, 4,96 gram zat besi, dan 0,26 mikrogram vitamin B12<sup>13</sup>. Bukti penelitian telah membuktikan bahwa kefir susu kambing sebagai antidiabetes yang sekaligus dapat meningkatkan fungsi serta membantu melindungi sel pankreas<sup>14,15</sup>. Meskipun memiliki manfaat bagi tubuh, konsumsi susu kambing masih terbatas dikarenakan rasa khas yang menurunkan daya terima masyarakat<sup>16,12</sup>. Maka dari itu, guna meningkatkan daya terima masyarakat pada produk kefir susu kambing, salah satu inovasi yang dilakukan adalah dengan penambahan madu sebagai pemanis alami. Hal ini terbukti bahwa penambahan madu randu dapat memperbaiki daya terima responden terhadap rasa kefir. Selain dapat memperbaiki dari segi rasa, madu randu juga memberikan kenaikan aktivitas antioksidan pada kefir susu kambing secara signifikan<sup>17</sup>. Pada pasien diabetes melitus tipe 2, konsumsi madu dosis rendah menghasilkan respons glikemik yang lebih rendah dibandingkan dengan konsumsi glukosa<sup>18</sup>. Madu sebagai agen antidiabetes berpotensi menurunkan kadar gula darah dan mengurangi efek buruk pada berbagai organ

tubuh yang disebabkan oleh komplikasi diabetes<sup>19,20</sup>. Dengan hal tersebut, penelitian ini bertujuan untuk menganalisis potensi kefir susu kambing dengan penambahan madu sebagai produk pangan terhadap fungsi ginjal dan gambaran histopatologi pankreas pada kondisi diabetes melitus tipe 2.

## METODE

### Desain Penelitian

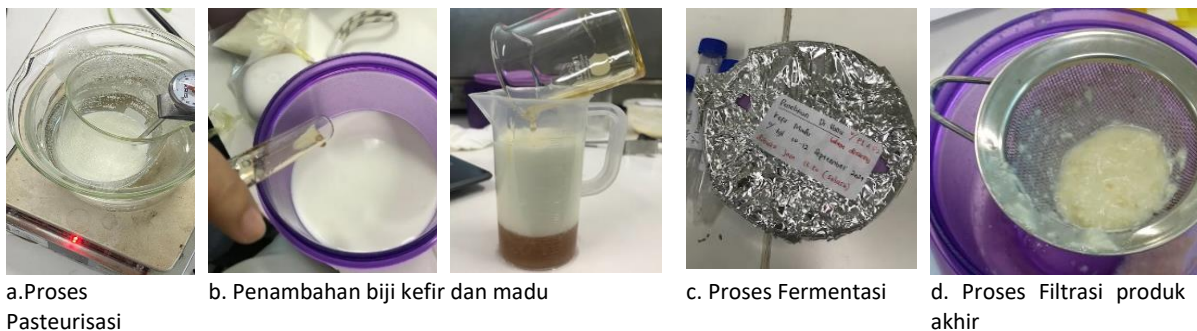
Penelitian ini menggunakan *true eksperimental* dengan *Randomized Control Design*. Penelitian ini dilaksanakan pada bulan Juli hingga November 2024. Penelitian ini dilaksanakan di fasilitas penelitian iRATco *Laboratorium Group* dengan persetujuan dari Komite Etik Penelitian Kesehatan untuk Hewan Percobaan (tanggal 15 Juli 2024 dan nomor persetujuan (041/KEPK/UNPRI/VII2024) di Komisi Etik Penelitian Kesehatan (KEPK) Universitas Prima Indonesia.

### Alat dan Bahan

Alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah termometer makanan, neraca analitik, gelas beaker, gelas ukur 5ml, *tube* 15ml, pengaduk kayu, saringan makanan, *hotplat*, *aluminium foil*, *freezer*, *feeding tube*, kandang tikus, tempat makan dan minum tikus, spektrofotometer. Bahan yang digunakan dalam penelitian adalah susu kambing, madu bunga randu, biji kefir, *Streptozotocin* (STZ) 40mg, *Metformin*, *Quercetin*, pakan diet rodensia standar, pakan *High Fat Diet* dengan kadar lemak 50%, masing – masing pakan diformulasikan oleh iRATco *Laboratorium* dengan acuan AIN93. Alat yang digunakan dalam pengujian BUN dan kreatinin adalah *micropipet*, *microplate*, *pipet*, dan *spectrofotometer*. Bahan yang digunakan dalam pengujian BUN dan kreatinin adalah *reagen*, *ureum kit*, serta *creatinine kit*. *Tissue processing*, *paraffin dispensing*, kaset, *slide*, *cover glass*, *mikrotome*, *jar*, *inkubator mikropipet*, *mikrotube*, *slide box* merupakan alat yang digunakan untuk menguji Histopatologi Pankreas dan Ginjal. Alkohol bertingkat (70%, 80%,90%, 95%, 100%), *xylene*, *Aquades*, *hematoksin* dan *eosin*, *paraffin* yang dibutuhkan sebagai bahan dalam uji Histopatologi Pankreas dan Ginjal.

### Pembuatan Kefir Madu

Susu kambing dipasteurisasi pada suhu 72°C selama 15 detik. Setelah itu susu kambing didinginkan hingga suhu ruang ( $\pm 27^{\circ}\text{C}$ ). Berikutnya, susu kambing ditambahkan biji kefir dan madu sesuai dengan formulasi yang telah ditentukan. Setelah itu kefir madu randu difermentasi pada suhu ruang ( $\pm 25-27^{\circ}\text{C}$ ) dalam kurun waktu 24 jam. Sesudahnya, biji kefir disaring dari produk akhir kefir yang akan digunakan sebagai bahan eksperimen<sup>13,17</sup>.



**Gambar 1.** Alat, Bahan, dan Proses

**Prosedur Penelitian**

Tikus putih galur *Sprague Dawley* jantan berusia 6-8 minggu dengan berat badan 120-150 gram, disediakan oleh Laboratorium iRatco. Penelitian ini membagi tikus – tikus menjadi 6 kelompok perlakuan : Tikus Sehat (KS); Tikus Diabetes Melitus (KN); Tikus DM + quercetin (K1); Tikus DM + metformin (K2); Tikus DM + Kefir (P1); Tikus Kelompok Preventif (P2). Total tikus dalam penelitian berjumlah 42 ekor, dimana tiap kelompok sebanyak 7 ekor dengan mengacu pada jumlah minimal tikus 5 ekor dan penambahan 2 ekor di tiap kelompok untuk mengantisipasi adanya *drop out*<sup>21,22</sup>. Setiap kandang penelitian berisi 3-4 ekor tikus dengan sistem kandang *individually ventilated* dengan suhu 22 (±3°C) dengan kelembaban berkisar 50-60%. Siklus pencahayaan diatur dengan 12 jam terang dan 12 jam gelap. Pemberian pakan dan minum diberikan secara *ad libitum*. Jenis pakan yang diberikan berupa pakan *rodentia* standar (18% *crude protein*, ≥3,5% lemak, dan ≥5,5% serat kasar) yang diformulasikan oleh Laboratorium iRATco dengan acuan AIN 93.

Proses aklimatisasi atau penyesuaian tikus sebagai hewan uji dari kandang karantina ke kandang penelitian selama 7 hari<sup>23</sup>. Hewan uji Kelompok Kontrol (KN, K1, K2, dan P1) diberi pakan *High Fat Diet* dengan kadar lemak sebesar 50% dan kelompok preventif (P2) mulai diberikan produk kefir madu 1,8 ml/200 g BB selama 4 minggu. Pada akhir minggu ke-4, kelompok tikus (KN, K1, K2, dan P1) dikondisikan seperti Diabetes Melitus Tipe 2 dengan diinduksi STZ dosis 40mg/kg BB hingga mencapai gula darah ≥200 mg/dL. Tikus yang sudah dikondisikan Diabetes Melitus 2 selanjutnya diintervensi sesuai dengan kelompok perlakuan. Kelompok Tikus (P1 dan P2) diberikan kefir 1,8 ml/200 g BB<sup>24,25</sup>, kelompok tikus DM + quercetin (K1) diberikan dosis 15 mg/Kg BB<sup>26,25</sup>, kelompok tikus DM + metformin (K2) diberikan dosis 62,5 mg/Kg BB<sup>25</sup> masing – masing kelompok diintervensi selama 21 hari. Kelompok Tikus Sehat tidak diberi intervensi.

**Pengujian Fungsi Ginjal**

Penilaian kerusakan ginjal dilakukan dengan variabel BUN dan kreatinin. Analisis kadar BUN dan

kreatinin diperoleh dari sampel darah yang diambil secara *sinus retro orbital*. Prosedur pengujian kadar BUN diawali dengan mempersiapkan Alat (Tube stand, tube 50 ml, serological pipet, stopwatch, spectrophotometer, vorter mixer, dan microtube) serta bahan berupa reagent urea glory daignostics cat : GD-UR100. Tahap selanjutnya dengan menyiapkan reagent (working reagent) yakni menyampurkan 4 mL R1 + 1 mL R2. Berikutnya, masukan working reagent sebanyak 1mL dan Sampel / Standard sebanyak 10 µL kedalam microtube, lalu nyalakan stopwatch dan baca pada detik ke-30 dan detik ke-90 pada gelombang 340 nm. Prosedur pengujian kadar kreatinin dalam serum atau plasma dilakukan dengan mempersiapkan Alat (Tube stand, tube 50 ml, serological pipet, stopwatch, spectrophotometer, vorter mixer, dan microtube) serta bahan berupa reagent creatinine glory daignostics cat : GD-CR100. Tahap selanjutnya dengan menyiapkan reagent (working reagent) yakni dengan menyampurkan 1:1 (R1+R2). Berikutnya, masukan working reagent sebanyak 1mL dan Sampel sebanyak 10 µL kedalam microtube, lalu nyalakan stopwatch dan baca pada detik ke-30 dan detik ke-90 pada gelombang 510 nm<sup>27,28</sup>.

### Histopatologi Pankreas dan Ginjal

Penilaian kerusakan struktur ginjal dan pankreas melalui analisis histopatologi organ diawali dengan prosedur *trimming*, yaitu pemotongan jaringan yang telah difiksasi dalam larutan BNF 10% lalu dimasukkan ke dalam kaset berlabel, kemudian dilanjutkan dengan proses dehidrasi menggunakan *tissue processor* dengan perendaman bertingkat pada alkohol (70%, 80%, 96%, 100%) masing-masing selama 2 jam. Setelah itu, jaringan *diclearing* menggunakan xylen (I, II, III) masing-masing 45 menit, lalu dimasukkan ke larutan parafin untuk dicetak hingga terbentuk blok parafin yang dipotong setebal 3-5 µm. Selanjutnya, dilakukan pewarnaan Hematoksin-Eosin (HE) yang dimulai dengan deparafinisasi di inkubator 57°C selama 15-30 menit, diikuti perendaman larutan xylen (I-IV) masing-masing 5 menit. Rehidrasi dilakukan dengan perendaman alkohol bertingkat dari

tinggi ke rendah (100%, 95%, 90%, 85%, 80%, dan 70%) masing-masing 5 menit, kemudian dimasukkan ke aquades selama 5 menit. Pewarnaan dilakukan dengan hematoksin selama 5 menit, pencucian air mengalir 5 menit, selanjutnya dimasukan kedalam larutan eosin selama 5 menit, dan kembali dimasukkan ke aquades selama 5 menit. Setelah itu, jaringan didehidrasi ulang dengan alkohol bertingkat rendah ke tinggi (70%-100%), diikuti *clearing* dengan xilen (I-III) masing-masing 5 menit. Terakhir, *mounting* dilakukan dengan pemberian entelan pada slide dan penutupan dengan cover glass. Penilaian kerusakan jaringan ginjal dilakukan melalui pengamatan deskriptif dan analisa jaringan pankreas dilakukan dengan pengukuran luas dan perhitungan jumlah pulau langerhans yang diamati di bawah mikroskop dengan pembesaran 400x dan dianalisis secara kuantitatif dengan bantuan *software ImageJ* (NIH.gov)<sup>29</sup>.

### Analisis Data

Analisis data kreatinin dan BUN, jumlah dan luas pulau *Langerhans* diolah dengan *software* analitik. Uji normalitas data dilakukan menggunakan metode *Shaphiro-Wilk*, sementara uji homogenitas dilakukan dengan Uji *Levene's*. Uji *one-way ANOVA* digunakan untuk menganalisis perbedaan antar kelompok data kreatinin, urea, dan jumlah dan luas β pankreas. Uji *Kruskal-Wallis* digunakan sebagai alternatif jika data tidak terdistribusi normal. Kelompok dengan perbedaan signifikan diidentifikasi dengan Uji *Duncan* setelah Uji *one-way ANOVA* atau Uji *post hoc Mann-Whitney* setelah Uji *Kruskal-Wallis* digunakan<sup>30</sup>.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

### Pengkondisian Tikus Diabetes

Tikus dikondisikan untuk mengalami hiperglikemia melalui pemberian pakan tinggi lemak (*high-fat diet*) dan injeksi *streptozotocin* (STZ). Setelah proses pengkondisian selama 30 hari, diperoleh tikus dengan gangguan fungsi ginjal yang dilampirkan oleh data biokimia berikut:

**Tabel 1.** Rerata Hasil PreTest BUN dan Kreatinin Darah

Kelompok	BUN (mg/dl)	Kreatinin (mg/dl)
KS	22,48 ± 2,75 <sup>a</sup>	0,69 ± 0,07 <sup>a</sup>
KN	27,56 ± 3,31 <sup>a</sup>	0,63 ± 0,11 <sup>a</sup>
K1	25,25 ± 6,08 <sup>a</sup>	0,59 ± 0,07 <sup>a</sup>
K2	21,00 ± 4,39 <sup>a</sup>	0,66 ± 0,09 <sup>a</sup>
P1	27,51 ± 7,46 <sup>a</sup>	0,69 ± 0,07 <sup>a</sup>
P2	20,44 ± 4,30 <sup>a</sup>	0,64 ± 0,03 <sup>a</sup>

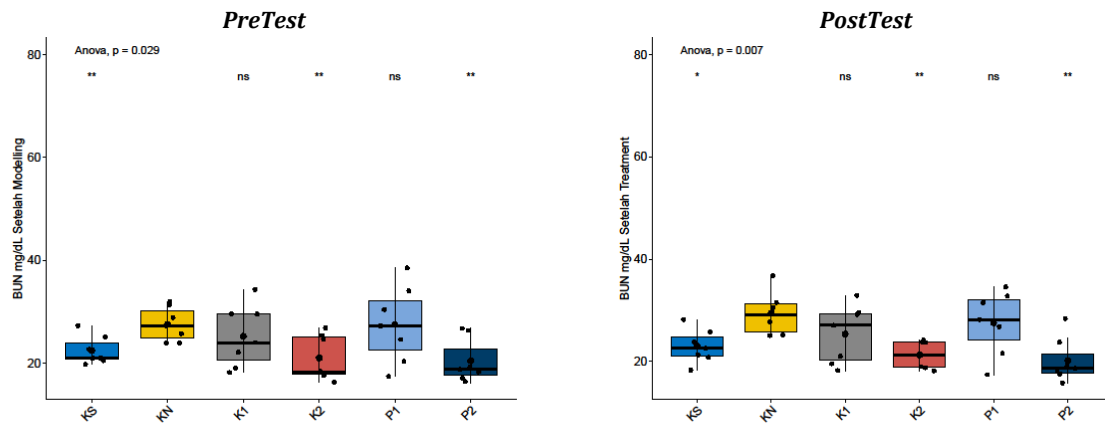
Rerata kadar BUN pada kelompok tikus KS, K1, K2, dan P2 berkisar pada *range* normal, sedangkan kelompok tikus KN dan P1 memiliki rerata >26,4 mg/dL. Dimana kadar normal BUN pada tikus *sprague dawley* sebesar 11,7-26,4 mg/dL<sup>31,32</sup>. Pengujian *Kruskal Wallis* menunjukkan *p-value* 0,069, dimana (*p-value*>0,05) yang berarti tidak ada perbedaan nilai pre test BUN antara keenam kelompok perlakuan. Tabel di atas juga menunjukkan kadar kreatinin seluruh kelompok tikus termasuk kedalam kategori normal. Dimana, kadar kreatinin normal memiliki rentang 0,5-0,83 mg/dL<sup>31,32</sup>. Pretest Kreatinin, diperoleh *p-value* sebesar 0,137. Nilai

(*p-value* > 0,05). Maka, dapat disimpulkan bahwa tidak ada perbedaan nilai pretest Kreatinin antara keenam kelompok. Pada saat pengukuran pre-test, seluruh sampel (n=42) berada dalam kondisi lengkap. Namun, selama periode intervensi terdapat 2 sampel yang mengalami *drop out* (mati), sehingga jumlah sampel pada *post test* menjadi (n=40). Pada kondisi diabetes, hiperglikemia kronis dapat berkembang menjadi komplikasi nefropati diabetik yang ditandai dengan kerusakan struktur glomerulus akibat kadar gula darah tinggi yang terus menurun. Hiperglikemia dapat menimbulkan produksi AGEs dan jalur inflamasi yang

dapat menyebabkan penebalan membran dasar glomerulus dan mengganggu GFR. Akibatnya, fungsi ginjal menurun yang ditandai dengan peningkatan kadar

kreatinin dan ureum dalam darah<sup>6,33</sup>.

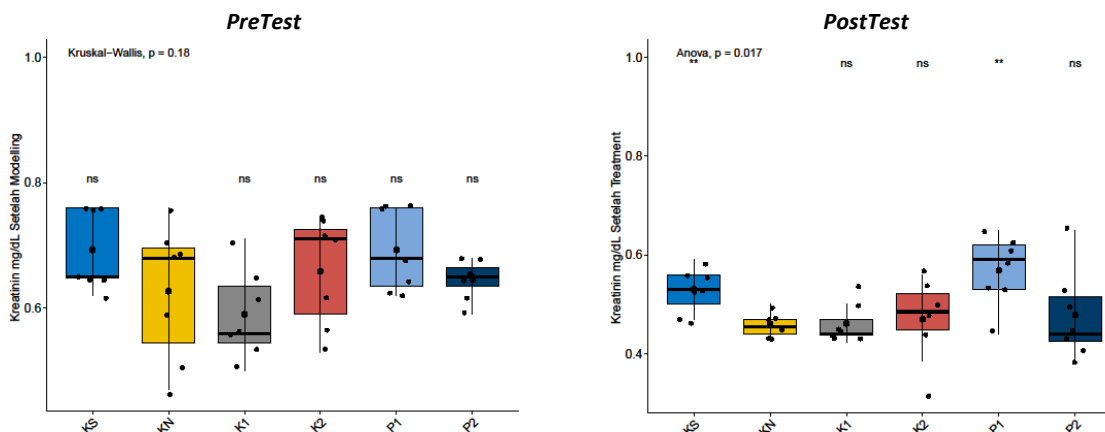
### Kadar BUN dan Kreatinin Setelah Intervensi



Gambar 2. Kadar BUN sebelum dan sesudah intervensi selama 21 hari

Berdasarkan grafik Pre Test, terdapat perbedaan kadar BUN pada kelompok K1, K2 dan P2 yang lebih rendah dibandingkan dengan KN. Grafik Post Test menunjukkan bahwa KS ( $22,9 \pm 0,04$  mg/dL), K1 ( $25,36 \pm 5,72$  mg/dL), K2 ( $21,26 \pm 2,88$  mg/dL), P1 ( $27,56 \pm 6,22$  mg/dL) dan P2 ( $20,19 \pm 4,36$  mg/dL) memiliki BUN yang lebih rendah dibandingkan dengan KN ( $29,46 \pm 4,50$

mg/dL). Kelompok KN menunjukkan perbedaan signifikan dengan K2 dengan nilai  $p$ -value 0,004 ( $p$ -value<0,05). Selain itu, perbedaan signifikan juga ditemukan antara kelompok KN dan P2 dengan  $p$ -value 0,010 ( $p$ -value<0,05). Sementara itu, tidak ada perbedaan signifikan antara kelompok P1 dengan KN, nilai  $p$ -value 0,830 ( $p$ -value>0,05).

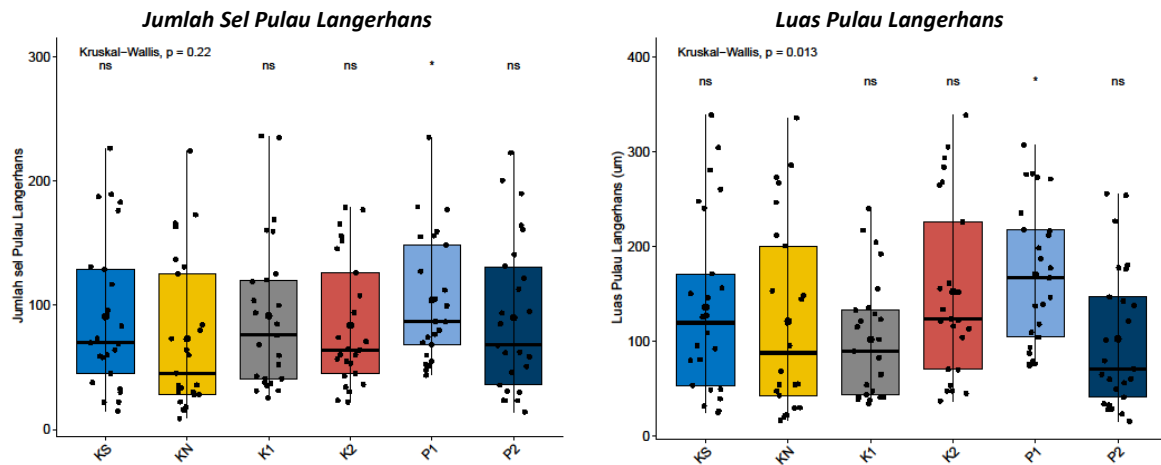


Gambar 3. Kadar Kreatinin sebelum dan sesudah intervensi selama 21 hari

Grafik Pre Test Kreatinin menunjukkan bahwa setiap kelompok memiliki rerata kadar kreatinin dalam rentang yang normal. Dimana data tersebut tidak menunjukkan adanya perbedaan signifikan antar kelompok. Grafik kreatinin setelah intervensi menunjukkan kelompok P1 ( $0,57 \pm 0,07$  mg/dL) dalam rentang normal dan lebih tinggi dibandingkan dengan KN ( $0,46 \pm 0,02$  mg/dL). Dimana, terdapat perbedaan signifikan antara kelompok KN dan P1 dengan  $p$ -value

0,016 ( $p$ -value <0,05). Perbedaan yang signifikan juga ditemukan antara kelompok K1 ( $0,46 \pm 0,04$  mg/dL) dan P1 dengan  $p$ -value 0,011 ( $p$ -value<0,05). Pada kelompok K2 ( $0,47 \pm 0,08$  mg/dL) dan P1 tidak ditemukan perbedaan signifikan dengan  $p$ -value 0,052 ( $p$ -value>0,05).

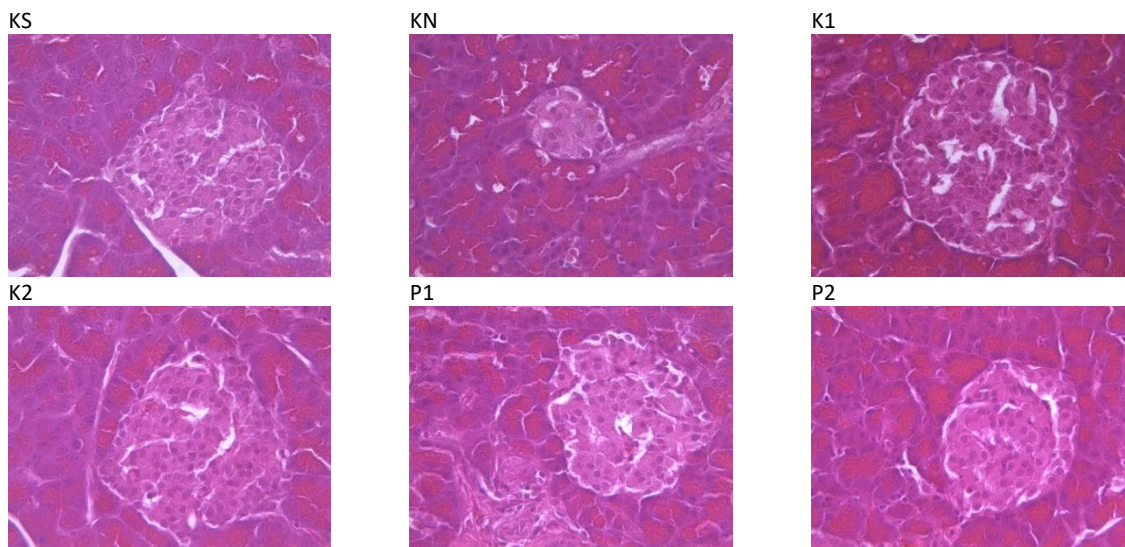
### Histopatologi Pankreas



**Gambar 4.** Jumlah Sel dan Luas Pulau Langerhans

Berdasarkan grafik, Jumlah Sel Pulau Langerhans kelompok P1 lebih banyak dibandingkan kelompok KN, dimana rerata jumlah sel pankreas dalam Kelompok KN berjumlah 73,04, sedangkan pada Kelompok P1 berjumlah 104,2. Namun, berdasarkan uji *Kruskal-Wallis* didapatkan hasil nilai *p-value* sebesar 0,222 (*p-value*>0,05)

yang dapat disimpulkan bahwa tidak ada perbedaan jumlah sel pankreas secara signifikan antara keenam kelompok. Lain hal nya dengan Jumlah Sel Beta, Luas Pulau Langerhans menunjukkan bahwa Kelompok P1 berbeda secara signifikan, dimana *p-value* sebesar 0,013 (*p-value* <0.05) terhadap kelompok KN.

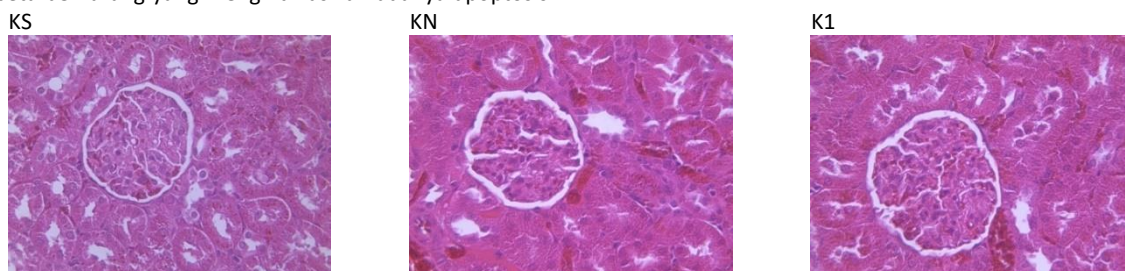


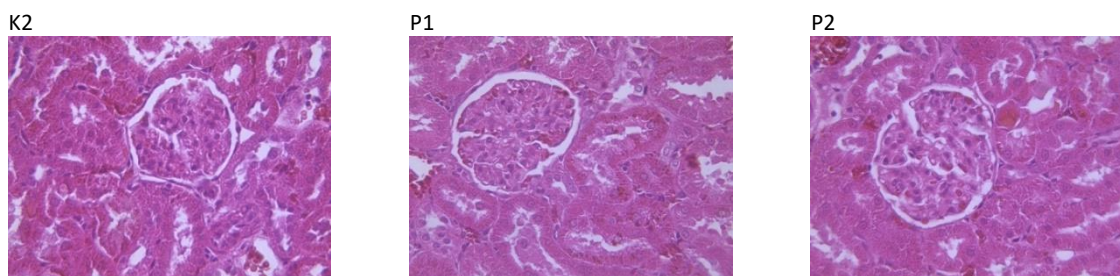
**Gambar 5.** Histopatologi Sel Pankreas

Gambar KS merupakan jaringan pankreas yang normal, tidak terdapat tanda – tanda inflamasi atau degenerasi. Tidak ada kerusakan jaringan. KN menunjukkan kerusakan sel β Pankreas dengan ukuran Pulau Langerhans mengecil yang mengindikasikan sel beta berkurang yang mengindikasikan adanya apoptosis

sel. Gambar P1 menunjukkan bahwa pemberian kefir memiliki memperbaiki kondisi pulau langerhans. Dimana, terlihat luasan pulau Langerhans yang meluas.

**Histopatologi Ginjal**





**Gambar 6.** Histopatologi Ginjal

Pengamatan histopatologi ginjal menunjukkan bahwa tidak ditemukan kelainan pada ginjal. Dimana, glomerulus dan tubulus normal. Tidak ada peradangan pada jaringan dan tidak ada juga nekrosis pada seluruh kelompok. Hal ini dapat terjadi akibat dosis dan durasi pengkondisian, yang mengakibatkan tidak terjadinya perubahan yang signifikan pada struktur jaringan ginjal Kelompok Negatif dibandingkan dengan kelompok lainnya, sehingga hasil pemeriksaan histopatologi pada setiap kelompok menunjukkan kesamaan. Kerusakan dengan gejala ringan pada ginjal mulai muncul setelah 4 hingga 6 minggu masa pengembangan model diabetes<sup>34</sup>. Hasil penelitian lain menunjukkan histopatologi ginjal pada tikus model diabetes menunjukkan perubahan glomerulus yang semakin membesar yang menandakan hiperfiltrasi glomerulus. Dimana, pada kondisi Diabetes Melitus menunjukkan dilatasi ruang glomerulus. Selain itu, keadaan Diabetes menunjukkan kerusakan tubular hingga kerusakan epitel yang dapat mengganggu kinerja ginjal dalam menyaring produk limbah secara efektif<sup>14</sup>.

Pada penelitian lain, pemberian kefir terbukti mampu memengaruhi fungsi ginjal. Penelitian yang dilakukan Kahraman et al. pada kelompok tikus yang diberi kefir selama 35 hari, terdapat perbedaan BUN dan kreatinin darah yang lebih rendah secara signifikan pada kelompok tikus diabetes. Kefir telah terbukti dapat menurunkan kadar glukosa darah puasa (FBG) pada tikus diabetes. Glukosa darah yang lebih rendah dapat menyebabkan berkurangnya produksi urea dan kreatinin<sup>14</sup>. Perubahan juga terjadi pada pemeriksaan histologi ginjal. Dimana, pada kelompok tikus diabetes yang diberi kefir terdapat penurunan pembentukan *cast* pada struktur tubulus yang disertai dengan perbaikan epitel ginjal. Hasil histopatologi ginjal penelitian ini tidak sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Kahraman et al, lama waktu pengkondisian dan intervensi bisa mempengaruhi hasil penelitian. Serupa dengan penelitian sebelumnya, Punaro et al melakukan penelitian untuk menilai fungsi ginjal. Temuan dari penelitian mereka menunjukkan kelompok tikus diabetes yang diberi kefir mengalami penurunan signifikan dibandingkan dengan kelompok tikus diabetes yang tidak diberi kefir. Lain dengan variabel BUN, hasil yang berbeda ditemukan pada kreatinin plasma, dimana tidak ditemukan perbedaan yang signifikan antara kelompok kelompok tikus diabetes yang diberi kefir dengan kelompok tikus diabetes tanpa perlakuan kefir<sup>35</sup>. Perbedaan hasil dari beberapa studi sebelumnya bisa disebabkan oleh kualitas kefir<sup>14</sup>. Dimana Kahraman et al menggunakan produk kefir komersial sedangkan Punaro et al menggunakan kefir dibuat secara tradisional.

Selain kefir, telah banyak penelitian terkait pemberian madu sebagai agen dalam memperbaiki fungsi ginjal. Dalam penelitian yang dilakukan Koodathil et al pemberian madu pahit dengan dosis tinggi (200 mg/kg dan 400 mg/kg BB) mampu menurunkan kadar ureum dan kreatinin darah pada tikus diabetes yang diinduksi dengan *streptozotocin-nicotinamide*<sup>36</sup>. Selaras dengan penelitian lain, terdapat penurunan signifikan kadar kreatinin tikus diabetes yang diberi madu selama 56 hari dibandingkan dengan tikus diabetes tanpa diberi madu<sup>37</sup>. Kelompok tikus diabetes yang hanya diberi madu (*Tualang honey*) menunjukkan beberapa perbaikan kadar urea dan kreatinin. Namun, hasilnya tidak sekuat kombinasi madu dengan obat antidiabetes seperti metformin dan glibenclamide<sup>38</sup>.

Pada penelitian yang dilakukan terdapat perbedaan histopatologi pankreas Kelompok Negatif dengan Kelompok lainnya. Kerusakan sel  $\beta$  pankreas akibat induksi streptozotocin terjadi karena zat tersebut masuk melalui transporter glukosa-2 (GLUT-2) pada membran sel  $\beta$  pankreas. Induksi streptozotocin memicu pelepasan radikal bebas, yang meningkatkan stres oksidatif intraseluler. Radikal bebas seperti superoxide (O<sub>2</sub><sup>-</sup>) dapat merusak sel, menyebabkan kematian sel dan inflamasi akut pada jaringan pankreas<sup>39</sup>. Hal ini didukung oleh penelitian yang dilakukan oleh Nurliyani et al, Sel  $\beta$  pankreas yang sehat terlihat pulau Langerhans yang padat dan sel beta yang tinggi, sedangkan pada keadaan diabetes menunjukkan kerusakan struktur, dimana kepadatan pulau Langerhans berkurang dan sel beta juga berkurang signifikan. Namun, pada kelompok yang diberi kefir terdapat kenaikan jumlah rata-rata sel Langerhans dan sel  $\beta$  pada tikus diabetes yang diberi kefir susu kambing selama 35 hari<sup>15</sup>. Regenerasi sel  $\beta$  pankreas dipengaruhi oleh dosis pemberian produk yang terbukti dari penelitian yang dilakukan oleh Handayani et al, terdapat dosis 250 mg/kg BB, 500 mg/kg BB, dan 750 mg/kg BB. Dimana dosis 750 mg/kg BB merupakan dosis yang paling efektif dalam meregenerasi sel  $\beta$  pankreas<sup>40</sup>. Penelitian lainnya juga membuktikan madu pahit dosis tinggi serta madu manuka memiliki efek regeneratif berupa peningkatan ukuran pulau Langerhans dan jumlah sel  $\beta$  pankreas pada tikus diabetes<sup>36,41</sup>.

Kefir telah dikenal sebagai minuman probiotik<sup>42</sup>. Probiotik yang terkandung dalam kefir susu kambing seperti Bakteri Asam Laktat, Bakteri Asetat, dan ragi. Probiotik memerankan peranan penting pada proses fermentasi kefir yang berkontribusi pada hasil akhir kefir (rasa dan manfaat bagi kesehatan)<sup>43</sup>. Probiotik yang terkandung di pada kefir memiliki potensi dalam mengelola fungsi ginjal. *Lactobacillus* dan bakteri

penghasil SCFA (Asam Lemak Rantai Pendek) dapat meningkatkan sekresi peptida-1 seperti GLP-1 melalui peningkatan regulasi reseptor (GPR43 dan GPR41) di usus yang diaktivasi oleh SCFA. Proses ini tidak hanya meningkatkan GLP-1 tetapi juga meningkatkan kadar insulin dalam plasma yang berperan penting dalam mengatur gula darah. Probiotik berperan dalam memodulasi parameter metabolisme yang secara tidak langsung berhubungan pada fungsi ginjal dengan penurunan Trigliserida (TG), Kolesterol Total (TC), kolesterol lipoprotein densitas rendah (LDL-C). Dengan meningkatkan penanda metabolisme ini, probiotik dapat mengurangi stres metabolik yang ditimbulkan diabetes pada ginjal<sup>44</sup>. Kefir juga menunjukkan aktivitas anti-inflamasi nya dengan menurunkan inflamasi dengan menurunkan kadar proinflamasi IL1 dan IL6 pada tikus Wistar hiperglikemik. Disaat yang bersamaan kefir mampu meningkatkan sitokin anti-inflamasi (IL-10) dan membantu menyeimbangkan respon imun dan mengurangi peradangan<sup>45</sup>. Madu memiliki berbagai senyawa antioksidan (fenol, flavonol, dan flavon) yang dapat melindungi ginjal dari radikal bebas<sup>46,47</sup>. Madu memiliki peran dalam melindungi dan meregenerasi sel  $\beta$  pankreas dengan beberapa mekanisme. Sifat antioksidan dan anti-inflamasi dalam madu membantu menurunkan stres oksidatif yang merupakan penyebab utama kerusakan sel beta pankreas. Madu juga menunjukkan potensi untuk meningkatkan regenerasi sel  $\beta$  pankreas melalui peningkatan ekspresi faktor transkripsi seperti, MAFA, PDX-1, INS-1 dan INS-2 yang memiliki peran dalam proliferasi, diferensiasi, produksi insulin, dan sekresi sel  $\beta$  pankreas<sup>41,48</sup>.

Penelitian ini memiliki kelebihan dengan menggunakan berbagai parameter seperti kadar BUN, Kreatinin serta histopatologi guna memberikan gambaran menyeluruh mengenai efek kefir dengan penambahan madu terhadap fungsi ginjal. Namun, penelitian ini juga memiliki beberapa kekurangan. Adanya sampel yang *drop out* pada saat post test berpotensi memengaruhi perhitungan statistik. Selain itu, durasi pengkondisian dan intervensi mungkin belum cukup untuk melihat efek pada organ ginjal. Uji statistik yang lebih mendalam juga perlu dilakukan pada data histopatologi ginjal untuk memberikan gambaran yang lebih jelas mengenai efek intervensi terhadap perubahan morfologi jaringan ginjal.

## KESIMPULAN

Riset utama Kefir susu kambing dengan penambahan madu memiliki potensi sebagai agen preventif (P2) karena berhasil mempertahankan kadar BUN dalam rentang normal. Pemberian kefir dengan penambahan madu juga menunjukkan hasil sebagai agen kuratif dalam memperbaiki fungsi ginjal yang dibuktikan dari menurunkan kadar kreatinin dibandingkan dengan kelompok negatif dan menunjukkan efektivitas yang lebih baik dibandingkan quercetin (K1) dalam menurunkan kreatinin, karena mampu menurunkan kadar kreatinin namun masih dalam rentang normal, tidak seperti quercetin. Pemberian kefir dengan penambahan madu juga mampu memperbaiki sel beta pankreas dan luas pulau pankreas.

## ACKNOWLEDGEMENT

Terima kasih kepada UPN "Veteran" Jakarta yang telah memberikan pendanaan hibah sehingga penelitian dapat diselesaikan. Penulis juga berterima kasih kepada para editor dan reviewer jurnal atas masukan dan saran dalam penyempurnaan naskah ini.

## KONFLIK KEPENTINGAN DAN SUMBER PENDANAAN

Semua penulis tidak memiliki konflik kepentingan terhadap artikel ini. Penelitian ini didanai oleh DRTPM KEMENDIKBUD dan Lembaga Penelitian dan Pengabdian Universitas Pembangunan Nasional "Veteran" Jakarta dengan nomor kontrak 002/UN.61.4/PD-PFR/2024.

## KONTRIBUSI PENULIS

ALM: *conceptualization, methodology, formal analysis*; IMBI: *conceptualization, methodology, supervision, validation, resources & Funding Acquisition, writing-review & editing, dan supervision*; AH: *resources & Funding Acquisition dan supervision*.

## REFERENSI

1. IDF. *IDF Diabetes Atlas 2021 \_ IDF Diabetes Atlas. IDF official website* (2021).
2. BADAN KEBIJAKAN PEMBANGUNAN KESEHATAN. *Survei Kesehatan Indonesia (SKI)*. (2023).
3. Galicia-Garcia, U. et al. Pathophysiology of Type 2 Diabetes Mellitus. *Int. J. Mol. Sci.* **21**, 6275 (2020)<https://doi.org/10.3390/ijms21176275>.
4. Wickramasinghe, A. S. D., Attanayake, A. P., Wijesiri, T. W., Peiris, H. H. & Mudduwa, L. K. B. Pancreatic and Hepatic Histopathology of High-Fat Diet Fed Streptozotocin-induced Wistar Rat model of type 2 diabetes mellitus. *Ceylon J. Sci.* **53**, 235–242 (2024)<https://doi.org/10.4038/cjs.v53i2.8274>.
5. WHO. Diabetes. [https://www.who.int/health-topics/diabetes#tab=tab\\_1](https://www.who.int/health-topics/diabetes#tab=tab_1).
6. Chutani, A. & Pande, S. Correlation of serum creatinine and urea with glycemic index and duration of diabetes in Type 1 and Type 2 diabetes mellitus: A comparative study. *Natl. J. Physiol. Pharm. Pharmacol.* **7**, 1 (2017)<https://doi.org/10.5455/njppp.2017.7.0515606052017>.
7. Rachmad, B. & Setyawati, R. Gambaran Kadar Kreatinin Dan Ureum Pada Penderita Diabetes Mellitus. *J. Med. Lab.* **2**, 37–45 (2023)<https://doi.org/10.57213/medlab.v2i2.194>.
8. Al-Mahmood, S. M. et al. A comprehensive study of chronic diabetes complications in streptozotocin-induced diabetic rat. *Makara J. Heal. Res.* **20**, (2016)<https://doi.org/10.7454/msk.v20i2.5889>.
9. Alkhatib, A. et al. Functional foods and lifestyle approaches for diabetes prevention and management. *Nutrients* **9**, 1–18 (2017)<https://doi.org/10.3390/nu9121310>.
10. Mohamed A. Farag, Suzan A. Jomaa, A. A. E.-W. & El-Seedi, H. R. The Many Faces of Kefir Fermented Dairy Products : *Nutrients* **12**, 346 (2020).
11. Dos Santos, W. M., Guimarães Gomes, A. C., De



- Caldas Nobre, M. S., D. S. & Pereira, Á. M., Dos Santos Pereira, E. V., Dos Santos, K. M. O., et al. Goat milk as a natural source of bioactive compounds and strategies to enhance the amount of these beneficial components. *Int. Dairy J. (Int. Dairy J.)* **137**, (2023).
12. Andrada, E., Marquez, A., Russo, M., Gauffin-Cano, P. & Medina, R. Fermented goat milk as a functional food for obesity prevention or treatment: a narrative review. *Front. Food Sci. Technol.* **3**, 1–6 (2024)<https://doi.org/10.3389/frfst.2023.1329037>.
13. Hardiansyah, A. IDENTIFIKASI NILAI GIZI DAN POTENSI MANFAAT KEFIR SUSU KAMBING KALIGESING. *J. Nutr. Coll.* **9**, 87–93 (2020).
14. Kahraman, M., Ertekin, Y. H. & Satman, İ. The Effects of Kefir on Kidney Tissues and Functions in Diabetic Rats. *Probiotics Antimicrob. Proteins* **13**, 375–382 (2021)<https://doi.org/10.1007/s12602-020-09698-9>.
15. Nurliyani, Harmayani, E. & Sunarti. Antidiabetic Potential of Kefir Combination from Goat Milk and Soy Milk in Rats Induced with Streptozotocin-Nicotinamide. *Korean J. Food Sci. Anim. Resour.* **35**, 847–858 (2015)<https://doi.org/10.5851/kosfa.2015.35.6.847>.
16. Chen, L., Bagnicka, E., Chen, H., dan Shu, G. Health potential of fermented goat dairy products: composition comparison with fermented cow milk, probiotics selection, health benefits and mechanisms.itle. *Food Funct. (Food Funct.)* **14**, 3423–3436 (2023).
17. Hardiansyah, A. & Kusuma, H. H. Optimalisasi Kualitas Organoleptik Dan Aktivitas Antioksidan Kefir Susu Kambing Dengan Penambahan Madu Lokal Bunga Randu. *J. Nutr. Coll.* **11**, 278–284 (2022)<https://doi.org/10.14710/jnc.v11i4.34506>.
18. Nazir, L. et al. Comparison of glycaemic response to honey and glucose in type 2 diabetes. *J. Pak. Med. Assoc.* **64**, 2–5 (2014).
19. Bobiş, O., Dezmiorean, D. S. & Moise, A. R. Honey and Diabetes: The Importance of Natural Simple Sugars in Diet for Preventing and Treating Different Type of Diabetes. *Oxid. Med. Cell. Longev.* **2018**, (2018)<https://doi.org/10.1155/2018/4757893>.
20. Kunaedi, A., Aprianty, S. & Falya, Y. PENGARUH MADU HUTAN TERHADAP KADAR GULA DARAH MENCIT PUTIH (Musmusculus) JANTAN YANG DIINDUKSI ALOKSAN. *J. Pharmacopolium* **6**, 1–7 (2024)<https://doi.org/10.36465/jop.v6i2.1208>.
21. WHO. General Guidelines for Methodologies on Research and Evaluation of Traditional Medicine World Health Organization. 1–73 (2000).
22. Zaki, I., Johan, A. & W, N. S. Pengaruh pemberian jus mangga terhadap profil lipid dan malondialdehyde pada tikus yang diberi minyak jelantah. *J. Gizi Indones. (The Indones. J. Nutr.)* **3**, 108–115 (2016)<https://doi.org/10.14710/jgi.3.2.108-115>.
23. Guo, X. xuan, Wang, Y., Wang, K., Ji, B. ping & Zhou, F. Stability of a type 2 diabetes rat model induced by high-fat diet feeding with low-dose streptozotocin injection. *J. Zhejiang Univ. Sci. B* **19**, 559–569 (2018)<https://doi.org/10.1631/jzus.B1700254>.
24. Moroti, C., Souza Magri, L., De Rezende Costa, M., Cavallini, D. C. U. & Sivieri, K. Effect of the consumption of a new symbiotic shake on glycemia and cholesterol levels in elderly people with type 2 diabetes mellitus. *Lipids Health Dis.* **11**, 1–8 (2012)<https://doi.org/10.1186/1476-511X-11-29>.
25. Firdaus. Peran ekstrak nutrasetikal galohgor untuk mengatasi resistensi insulin pada tikus diabetes yang diinduksi streptozotocin (stz) firdaus. (2016).
26. Edremitlioglu, M., Andic, M. F. & Korkut, O. Quercetin, a powerful antioxidant bioflavonoid, prevents oxidative damage in different tissues of long-term diabetic rats. *Balkan Med. J.* **29**, 49–55 (2012)<https://doi.org/10.5152/balkanmedj.2011.002>.
27. Ratnaningtyas, N. I. & Ekowati, N. Perdanawati AL, Ratnaningtyas NI, Hernayanti. Potensi Ekstrak Etil Asetat Coprinus comatus terhadap Kadar Ureum dan Kreatinin pada Tikus Putih Model Diabetes. *Jurnal Ilmiah Biologi Unsoed.* 2021;3(3):132-141. ... *J. Ilm. Biol. ...* **3**, 96–104 (2021).
28. Dai, K. L. Hubungan Kadar Glukosa terhadap Perubahan Kadar Asam Urat, Ureum, dan Kreatinin Serum Penderita Diabetes Melitus Tipe 2 di Malang Raya. (Universitas Islam Malang, 2020).
29. Rafe, M. A. S. R., Gaina, C. D. & Ndaong, N. A. Gambaran Histopatologi Ginjal Tikus Putih (Rattus norvegicus) Jantan yang Diberi Infusa Pare Lokal Pulau Timor. *J. Vet. Nusant.* **3**, 61–73 (2019).
30. Nugroho, P. S. *Analisis Data Penelitian Bidang Kesehatan*. (Gosyen Publishing, Sleman, 2020).
31. Han, Z.-Z. et al. Reference Data of the Main Physiological Parameters in Control Sprague-Dawley Rats from Pre-clinical Toxicity Studies. *Lab. Anim. Res.* **26**, 153 (2010)<https://doi.org/10.5625/lar.2010.26.2.153>.
32. Cahyani, E. D. et al. In vivo nephroprotective effect of herbal plants towards gentamicin-induced nephrotoxicity: A literature review. *J. Ilm. Farm.* **18**, 178–191 (2022)<https://doi.org/10.20885/jif.vol18.iss2.art17>.
33. Hasabi, I. S., Kardkal, B. L. & Bande, U. S. the Role of Duration of Diabetes in the Development of Nephropathy. *J. Evid. Based Med. Healthc.* **4**, 6017–6021 (2017)<https://doi.org/10.18410/jebmh/2017/1212>.
34. Sulistyoningrum, E. Model Hewan Coba untuk Studi Pralini Diabetes Mellitus dan Komplikasi pada Ginjal serta Luka Diabetik. **2**, 174–186 (2024)<https://doi.org/10.20885/bikkm.vol2.iss2>.

- art9.
35. Punaro, G. R. *et al.* Kefir administration reduced progression of renal injury in STZ-diabetic rats by lowering oxidative stress. *Nitric Oxide - Biol. Chem.* **37**, 53–60 (2014)<https://doi.org/10.1016/j.niox.2013.12.012>.
36. Koodathil, J., Venkatachalam, G. & Bhaskaran, K. In vitro and in vivo antidiabetic activity of bitter honey in streptozotocin-nicotinamide-induced diabetic Wistar rats. *J. Med. Life* **2023**, 91–100 (2023)<https://doi.org/10.25122/jml-2022-0099>.
37. Obia, O., Odum, J. & Chuemere, A. Nephroprotective and Antihyperlipidemic Activity of Honey in Alloxan Induced Diabetic Wistar Rats. *Int. J. Biochem. Res. Rev.* **22**, 1–7 (2018)<https://doi.org/10.9734/ijbcr/2018/41585>.
38. Erejuwa, O. O. *et al.* Glibenclamide or metformin combined with honey improves glycemic control in streptozotocin-induced diabetic rats. *Int. J. Biol. Sci.* **7**, 244–252 (2011)<https://doi.org/10.7150/ijbs.7.244>.
39. Beandrade, M. U., Amelia, R. & ... Gambaran Histologi Pankreas Tikus dengan Diabetes Melitus Tipe 2 yang Diberikan Tablet Kedelai Detam II. *J. Kedokt. dan ...* 240–248 (2022).
40. Handayani, T. W. *et al.* PENGARUH KEFIR EKSTRAK BUNGA ROSELLA TERHADAP HISTOPATOLOGI PANKREAS TIKUS PUTIH JANTAN YANG DIINDUKSI STREPTOZOTOCIN. (2022).
41. Iftikhar, A. *et al.* Pancreatic regenerative potential of manuka honey evidenced through pancreatic histology and levels of transcription factors in diabetic rat model. *Heliyon* **9**, e20017 (2023)<https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e20017>.
42. Rosa, D. D. *et al.* Milk kefir: Nutritional, microbiological and health benefits. *Nutr. Res. Rev.* **30**, 82–96 (2017)<https://doi.org/10.1017/S0954422416000275>.
43. Sulmiyati, Said, N. S., Fahrodi, D. U., Malaka, R. & Maruddin, F. The physicochemical, microbiology, and sensory characteristics of Kefir Goat Milk with different levels of Kefir Grain. *Trop. Anim. Sci. J.* **42**, 152–158 (2019)<https://doi.org/10.5398/tasj.2019.42.2.152>.
44. Wang, Y. *et al.* Composite probiotics alleviate type 2 diabetes by regulating intestinal microbiota and inducing GLP-1 secretion in db/db mice. *Biomed. Pharmacother.* **125**, 109914 (2020)<https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.109914>.
45. Hadisaputro, S., Djokomoeljanto, R. R., Judiono & Soesatyo, M. H. N. E. The effects of oral plain kefir supplementation on proinflammatory cytokine properties of the hyperglycemia Wistar rats induced by streptozotocin. *Acta Med. Indones.* **44**, 100–104 (2012).
46. Imtara, H., Al-Waili, N., Bakour, M., Al-Waili, W. & Lyoussi, B. Evaluation of antioxidant, diuretic, and wound healing effect of Tulkarm honey and its effect on kidney function in rats. *Vet. World* **11**, 1491–1499 (2018)<https://doi.org/10.14202/vetworld.2018.1491-1499>.
47. El-Haskoury, R. *et al.* Diuretic activity of carob (*Ceratonia siliqua* L.) honey: Comparison with furosemide. *African J. Tradit. Complement. Altern. Med.* **12**, 128–133 (2015)<https://doi.org/10.4314/ajtcam.v12i4.19>.
48. Kawamori, D. *et al.* Oxidative Stress Induces Nucleo-Cytoplasmic Translocation of Pancreatic Transcription Factor PDX-1 Through Activation of c-Jun NH2-terminal Kinase. *Diabetes* **52**, 2896–2904 (2003)<https://doi.org/10.2337/diabetes.52.12.2896>.