

PENGARUH EKSTRAK JAHE (*Zingiber officinale L*) PADA KADAR GLIKOGEN HATI TIKUS DENGAN HIPERGLIKEMIA

Nenny Triastuti ¹⁾, Achmad Basori ²⁾, Sunarni Zakaria ²⁾

1) ¹⁾ Dosen Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Surabaya - Indonesia

²⁾ Departemen Farmakologi dan Terapi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga Surabaya –
Indonesia

Submitted : Agustus 2016

/ Accepted : October 2016

/ Published : Januari 2017

ABSTRACT

This study aims to prove the effect of ginger extract on rat liver glycogen levels in hyperglycemic. The design of this study is the post-test only control group design with independent variables (free) include a high-fat diet, injections of streptozotocin, the ethanol extract of ginger doses of 300, 400, 500 mg / kg and the dependent variable (dependent) include blood glucose levels (GTTO II), glycogen levels. Based on this study, the results of different test GTTO end shows significant differences between negative control group and a positive control, a positive control and P1. Besides, also, there is a significant difference between P1 to P2. This suggests that, dosing higher ginger extract can increase the amount of glycogen levels to near normal. Effect of ginger extract on levels of glycogen in the liver of mice were exposed to a high-fat diet and STZ. (QM 2017;01:14-22)

Keywords : High Fat Diet, STZ, Ginger Extract, liver glycogen levels

Correspondence to : nennytriastuti38@gmail.com

ABSTRAK

Penelitian ini bertujuan untuk membuktikan pengaruh ekstrak jahe pada tingkat glikogen hati tikus dengan hiperglikemia. Desain penelitian ini adalah *post-test only control group* dengan variabel independen (bebas) meliputi diet tinggi lemak, suntikan streptozotocin, ekstrak etanol dosis jahe 300, 400, 500 mg / kg dan variabel dependen (tergantung) meliputi kadar glukosa darah (GTTO II), tingkat glikogen. Berdasarkan penelitian ini, hasil uji beda GTTO akhir menunjukkan perbedaan yang signifikan antara kelompok kontrol negatif dan kontrol positif, kontrol positif dan P1. Selain itu, juga, ada perbedaan yang signifikan antara P1 ke P2. Hal ini menunjukkan bahwa, dosis ekstrak jahe yang lebih tinggi dapat meningkatkan jumlah tingkat glikogen mendekati normal. Pengaruh ekstrak jahe pada kadar glikogen dalam hati tikus terjadi pada diet tinggi lemak dan STZ. (QM 2017;01:14-22)

Kata kunci : diet tinggi lemak, STZ, ekstrak jahe, kadar glikogen hati

Korespondensi : nennytriastuti38@gmail.com

PENDAHULUAN

Jahe (*Zingiber Officinale L*) adalah tanaman yang mempunyai peran penting dalam kesehatan karena memiliki aktivitas sebagai antidiabetes, antibakterial, antiobesitas, antitumor, *gastro-protective effect* dan *hepato-protective activity* (Son, MJ. *et al.* 2014). Adeniyi dan Adegoke (2014) melaporkan bahwa 6-gingerol yang terdapat pada jahe memiliki efek antidiabetik. Efek antidiabetik jahe diketahui dari penurunan kadar glukosa darah puasa tikus yang diberikan streptozotocin. Selain dari kadar glukosa darah, efek antidiabetik jahe dapat diketahui dari pemeriksaan kadar glikogen hepar. Kadar glikogen hepar pada pasien Diabetes Melitus mengalami penurunan karena aktivitas enzim glikogen sintase yang rendah (Adeniyi PO *et al.* 2014). Pemberian jahe dapat meningkatkan sekresi insulin, sehingga dapat menghambat glukoneogenesis dan glikogenolisis. Dengan demikian jahe dapat menurunkan kadar glukosa darah pasien Diabetes Melitus. Obat-obat hipoglikemik yang ada memiliki efek samping jangka panjang sehingga dibutuhkan obat hipoglikemik baru dengan efek samping yang minimal (Jafri SA *et al.* 2011). Jahe merupakan salah satu tanaman yang mempunyai potensi antidiabetik sehingga dapat dijadikan sebagai terapi alternatif pada Diabetes melitus.

Diabetes melitus (DM) merupakan gangguan metabolisme dengan angka kejadian yang semakin tinggi dan memiliki komplikasi yang serius. Jumlah penderita DM di dunia pada tahun 1980 sebesar 108 juta jiwa dan pada

tahun 2014 meningkat menjadi 422 juta jiwa. Prevalensi DM banyak ditemukan pada negara berkembang dan dapat menimbulkan komplikasi berupa kebutaan, gagal ginjal, serangan jantung dan stroke. Profil negara Indonesia tahun 2015 berdasarkan data WHO menunjukkan bahwa angka kejadian DM sebesar 6%, dan belum mengalami penurunan sejak tahun 2000 (ADA 2016). Salah satu tipe Diabetes yang banyak ditemui di dunia adalah DM tipe 2. Tipe ini terjadi karena obesitas dan pola hidup dengan aktifitas fisik yang kurang. DM tipe 2 memberikan tanda penyakit yang lebih sedikit bila dibandingkan dengan DM tipe 1 sehingga diagnosis DM tipe 2 dapat ditegakkan beberapa tahun setelah awal penyakit dan sudah timbul komplikasi.

Berbagai penelitian telah dilakukan untuk membuktikan pengaruh jahe terhadap Diabetes Melitus. (Jafri *et al.* 2010) melaporkan bahwa pemberian ekstrak jahe pada tikus yang di injeksi aloxan dapat menurunkan level glukosa darah. Pemberian ekstrak jahe dengan dosis 500mg/kgBB peroral selama 60 hari pada tikus yang diinduksi streptozotocin mampu memberikan efek hipoglikemik (Abdullah 2012). Pemberian ekstrak jahe dengan dosis 400 mg/kgBB peroral selama 4 minggu dapat meningkatkan kadar insulin serum pada tikus yang diinduksi dengan streptozotocin dan diet tinggi lemak (Adeniyi PO *et al.* 2014). Efek hipoglikemik suatu tanaman dapat dinilai dengan melakukan pengukuran glikogen hepar. Hal ini dibuktikan oleh penelitian tentang efek hipoglikemik tanaman sambung nyawa yang dapat meningkatkan aktivitas

enzim glikogen sintase kinase dan kadar glikogen hepar. Glikogen adalah polimer molekul glukosa yang berperan sebagai cadangan energi. Pasien yang menderita Diabetes Melitus mengalami gangguan pada aktivitas enzim glikogen sintase. Enzim glikogen sintase pada pasien DM mengalami penurunan sehingga kadar glikogen menurun. Kadar glikogen mempunyai peran dalam pemantauan pemberian terapi pada DM. Efek hipoglikemik jahe terhadap kadar glikogen hepar belum dapat dijelaskan (Shulman GI 2012).

Penelitian ini dilakukan untuk menganalisis efek pemberian ekstrak jahe terhadap kadar glikogen hepar. Penelitian ini menggunakan tikus wistar jantan sebagai model Diabetes Melitus. Induksi Diabetes Melitus tipe 2 dilakukan dengan cara pemberian diet tinggi lemak selama 63 hari yang dikombinasikan dengan pemberian streptozotocin pada hari ke 29 dengan dosis 27,5 mg/kgBB secara intraperitoneal. Ekstrak jahe diberikan dalam 3 dosis yaitu 300 mg/kgBB/hari, 400 mg/kgBB/hari, dan 500 mg/kgBB/hari selama 28 hari dan akan dibandingkan dengan kelompok kontrol positif (tikus yang di induksi Diabetes Melitus) dan kelompok kontrol negatif (tikus normal). Pengambilan darah tikus dilakukan pada akhir penelitian untuk pemeriksaan glukosa darah. Tikus dikorbankan dan dilakukan pengambilan hepar untuk pemeriksaan kadar glikogen dengan menggunakan metode PAS (*Periodic Acid Schiff*).

METODE PENELITIAN

Penelitian yang dilakukan adalah penelitian eksperimental laboratorium dengan rancangan penelitian *the post test only control group design*. Dilakukan randomisasi dan dibagi menjadi 5 kelompok : (1) kelompok kontrol negatif, (2) kelompok positif, (3) kelompok perlakuan I, (4) kelompok perlakuan II dan (5) kelompok perlakuan III. Kelompok kontrol negatif diberi diet standar, sedangkan kelompok lainnya diberi diet tinggi lemak hingga hari ke-63 (9 minggu).

Pada hari ke-29, kelompok kontrol negatif diberi perlakuan sisipan suntikan plasebo secara intraperitoneal, sedangkan kelompok lainnya diberi perlakuan sisipan suntikan streptozotocin dengan dosis 27,5 mg/kgBB dalam pelarut dapar sitrat secara intraperitoneal. Cara induksi hewan coba menjadi model diabetes melitus tipe 2 adalah mengacu pada penelitian yang dilakukan oleh Sukalingam K (2013). Hasil penelitian tersebut terbukti secara signifikan menaikkan kadar glukosa darah dan menurunkan sinyal insulin di sel otot tikus (Sukalingam K 2013). Pasca pemberian suntikan streptozotocin, untuk menghindari efek samping dan resiko terjadinya sudden hypoglycemic maka diberikan larutan sukrosa atau dekstrosa 10% sepanjang malam (Badreldin 2008).

Pada hari ke-36 dilakukan tes pembebanan glukosa 2 mg/grBB pada semua kelompok setelah dipuaskan 8 jam sebelumnya, kemudian dilakukan pemeriksaan kadar glukosa darah 1 jam setelah pembebanan glukosa (GTTO I) pada semua kelompok.

Pada hari ke-36 ini diharapkan semua hewan coba pada kelompok perlakuan (P1 – P3) telah berhasil diinduksi hiperglikemia, oleh karena itu pada kelompok kontrol negatif (KN) apabila ditemukan hewan coba dengan kadar glukosa darah (GTTO I) 140 mg/dl dan pada kelompok perlakuan (P1 – P3) apabila ditemukan hewan coba dengan kadar glukosa darah (GTTO I) 140 mg/dl maka dilakukan eksklusi. Pemberian ekstrak etanol jahe diberikan pada kelompok P1, P2 dan P3 pada hari ke-36 sampai dengan hari ke-63 (selama 28 hari) dengan dosis masing – masing 300 mg/kgBB, 400 mg/kgBB, dan 500 mg/kgBB. Pada hari ke-64 dilakukan kembali tes pembebanan glukosa 2 mg/grBB pada semua kelompok setelah dipuaskan 8 jam sebelumnya sebelumnya, kemudian dilakukan pemeriksaan kadar glukosa darah 1 jam setelah pembebanan glukosa (GTTO II) pada semua kelompok.

Setelah dilakukan pemeriksaan GTTO II, semua hewan coba dikorbankan dengan cara dilakukan anestesi dengan menggunakan ketamine HCl dengan dosis 44 – 60 mg/kgBB secara intramuskular, setelah teranestesi kemudian dilakukan insisi di dinding abdomen untuk mengambil organ hepar. Sisa tubuh hewan coba dimusnahkan dengan cara dibakar, segera setelah pengorbanan dan pengambilan organ hepar untuk kepentingan pemeriksaan kadar glikogen.

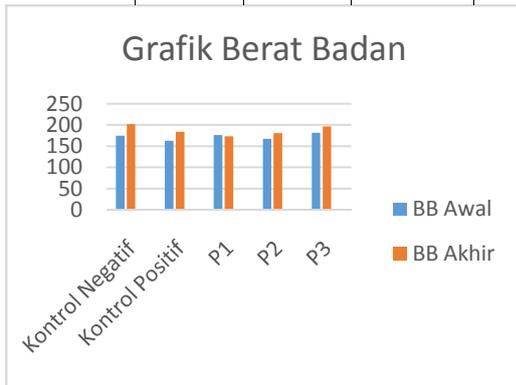
Data kadar glukosa darah GTTO I dan II, dan glikogen yang terkumpul dilakukan coding, editing, transfer / entry, cleaning data, selanjutnya data dikelompokkan berdasarkan

variabel penelitian dan disajikan dalam bentuk tabel distribusi frekuensi, tabel silang dan atau grafik.

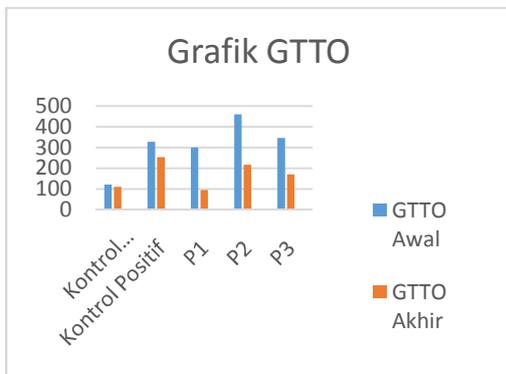
Sebelum dilakukan uji beda, data kadar glukosa darah, glikogen diuji normalitas terlebih dahulu dengan Saphiro-Wilk dan diuji homogenitas dengan uji Varians Levene's (nilai kemaknaan $p > 0,05$). Apabila data berdistribusi normal dan memiliki varians yang homogen, uji beda antar kelompok sampel untuk masing – masing variabel dengan menggunakan uji varians satu arah (one way ANOVA). Tingkat kesalahan yaitu sebesar 5% (nilai kemaknaan $p < 0,05$). Jika terdapat perbedaan yang bermakna, maka untuk mengetahui beda antar kelompok sampel (analisis post hoc) digunakan uji LSD (Least Significant Difference) atau Uji Beda Nyata Terkecil. Apabila data berdistribusi tidak normal dan tidak homogen atau data berdistribusi tidak normal tetapi homogen atau data berdistribusi normal tetapi tidak homogen, maka uji beda dilakukan dengan menggunakan Kruskal-Wallis. Jika terdapat perbedaan yang bermakna, maka untuk mengetahui beda antar kelompok sampel (analisis post hoc) digunakan uji Mann – Whitney.

Berat badan di ukur pada awal peneli-tian dan akhir penelitian. Sedangkan GTTO adalah kadar glukosa darah ti-kus 1 jam setelah pembebanan glukosa per oral dengan dosis 2 mg per gram BB tikus pada hari ke 64. Sebelum pembebanan glukosa, tikus dipuaskan selama 8 jam dengan nilai rerata sebagai berikut :

Kelompok	BB Awal (gram)	BB Akhir (gram)	GTTO Awal (mg/dL)	GTTO Akhir (mg/dL)
Kontrol(-)	174,83	202	121,17	110
Kontrol(+)	162,33	184	327,5	253,67
P1	176,17	172,83	299,67	95,67
P2	167,5	180,67	459,5	217,17
P3	181,67	196,17	346,33	170,33



Grafik 1. Berat badan rerata setiap kelompok coba (Triastuti N, 2016)



Grafik 2. GTTO setiap kelompok coba (Triastuti N, 2016)

Uji normalitas dilakukan dengan uji *Saphiro-Wilk* ($\alpha = 0,05$). Hasil uji normalitas GTTO akhir (Tabel 5.1), $p = 0,001$ sehingga tidak memenuhi uji normalitas data, maka untuk melihat perbedaan rata-rata dari kadar GTTO akhir pada masing-masing kelompok tersebut dilakukan dengan uji *Kruskal Willis*.

Tabel 5.1. Hasil uji normalitas *Saphiro-Wilk* GTTO akhir (Triastuti N, 2016)

Variabel	n	P
GTTO akhir	30	0,001

Tabel 5.2. Hasil uji homogenitas GTTO akhir (Triastuti N, 2016).

Variabel	N	P
GTTO akhir	30	0,001

Tabel 5.3. Hasil uji komparasi *Kruskal-Wallis* GTTO akhir. (Triastuti N, 2016)

Variabel	N	P
GTTO akhir (5 kelompok)	30	0,001

Hasil uji *Kruskal Wallis* pada GTTO akhir, terdapat perbedaan yang bermakna, sehingga dilanjutkan dengan uji *Post Hoc* yaitu uji *Mann-Whitney* ($p = 0,001$).

Hasil uji *Mann-Whitney* untuk variabel GTTO akhir (Tabel 5.4) menunjukkan bahwa terdapat perbedaan bermakna antara kelompok kontrol negatif dan kontrol positif ($p = 0,002$), kelompok kontrol positif dan P1 ($p = 0,04$), kelompok P1 dan P2 ($p = 0,04$)

Tabel 5.4. Hasil uji *Mann-Whitney* GTTO akhir. (Triastuti N, 2016)

Kelompok	terhadap	p
KN	KP	0,002*
KP	P1	0,04*
P1	P2	0,04*

*Terdapat perbedaan bermakna antar kelompok ($p < 0,05$).

PEMBAHASAN

Jahe (*Zingiber Officinale*) adalah tanaman yang mempunyai peran penting dalam kesehatan karena memiliki aktivitas sebagai antidiabetes, antibakterial, antiobesitas, antitumor, *gastro-protective effect* dan *hepato-protective activity* (Akhani SP *et al.* 2004). Pemberian jahe dapat meningkatkan sekresi insulin, sehingga dapat menghambat glukoneogenesis dan glikogenolisis. Dengan demikian jahe dapat menurunkan kadar glukosa darah pasien Diabetes Mellitus. Jahe merupakan salah satu tanaman yang mempunyai potensi antidiabetik sehingga dapat dijadikan sebagai terapi alternatif pada Diabetes Mellitus. Diberikan pada hari ke 36 – 63 (selama 28 hari) pada kelompok P1,P2 dan P3 dengan dosis masing-masing 300mg/kgBB, 400mg/kgBB dan 500mg/kgBB.

Pada penelitian ini metode ekstraksi yang digunakan adalah metode maserasi karena proses maserasi sangat menguntungkan dalam isolasi senyawa bahan alam dan mudah dilakukan dengan peralatan sederhana. Metode maserasi juga dapat mengurangi kemungkinan terdegradasinya senyawa yang diinginkan akibat proses ekstraksi karena termasuk dalam metode ekstraksi dingin yang tidak menggunakan panas. Maserasi dilakukan dengan cara merendam simplisia selama beberapa waktu dalam suatu wadah dengan menggunakan pelarut.

Hasil penelitian Wu C *et al.* (2006), menunjukkan bahwa metode maserasi adalah metode ekstraksi terbaik dengan skor rata-rata 3,71 dari skala 5 dibandingkan tiga metode

ekstraksi yang lain yaitu metode *headspace*, destilasi vakum dan *Licken Nickerson*. Pengaruh suhu tinggi yang memungkinkan senyawa-senyawa metabolit sekunder terdegradasi dapat dihindari dengan menggunakan metode maserasi, karena metode ini tidak menggunakan suhu panas. Kekurangan dari metode maserasi yaitu memerlukan waktu yang lama untuk menentukan pelarut organik yang tepat, dengan titik didih tinggi agar tidak mudah menguap serta dapat melarutkan senyawa yang akan diisolasi dengan baik (Wu C, *et al.* 2006). Pada proses pembuatan ekstrak sediaan obat herbal dibutuhkan suatu pelarut yang tepat agar senyawa yang diinginkan dari bahan ekstrak dapat terambil dengan baik. Pelarut-pelarut tersebut ada yang bersifat polar dan non polar. Metode maserasi umumnya menggunakan pelarut non air atau pelarut non-polar. Pelarut yang digunakan untuk pembuatan ekstrak etanol jahe adalah etanol 95% .

Berdasarkan hasil penelitian dari Pessin (2010), penggunaan pelarut etanol 95% untuk ekstraksi dapat menghasilkan total rendemen yang lebih banyak, jumlah sisa pelarut yang lebih sedikit, nilai efisiensi yang lebih besar, membutuhkan waktu pemisahan yang lebih singkat (5 jam) dibandingkan dengan yang dihasilkan oleh aquades (Pessin JE 2010). Pelarut yang digunakan dalam proses ekstraksi sebaiknya adalah pelarut yang tidak toksik dan ramah lingkungan. Efek toksik suatu pelarut tersebut dilihat dari kemampuan *Lethal Concentration* 50 (LC_{50}). Selain lebih efisien

dan ekonomis, pelarut etanol 95% memiliki LC_{50} yang lebih baik. Hasil penelitian Asha (2011), nilai LC_{50} ekstrak etanol 96% lebih rendah yaitu sebesar 89,9762 $\mu\text{g/mL}$ dibandingkan dengan ekstrak etanol 80% yaitu sebesar 120,6776 $\mu\text{g/mL}$ (Asha B 2011).

Kadar Glikogen

Pemeriksaan jumlah kadar glikogen dalam hepar tikus dimaksudkan untuk mengetahui efek pemberian ekstrak jahe pada tikus yang dipaparkan diet tinggi lemak dan STZ. Berbagai penelitian telah dilakukan untuk membuktikan pengaruh jahe terhadap Diabetes Mellitus. Jafri *et al.* (2010) melaporkan bahwa pemberian ekstrak jahe pada tikus yang di injeksi aloxan dapat menurunkan level glukosa darah. Pemberian ekstrak jahe dengan dosis 500mg/kgBB peroral selama 60 hari pada tikus yang diinduksi streptozotocin mampu memberikan efek hipoglikemik (Abdulrazaq, NB. 2012). Pemberian ekstrak jahe ginger dengan dosis 400 mg/kgBB peroral selama 4 minggu dapat meningkatkan kadar insulin serum pada tikus yang diinduksi dengan streptozotocin dan diet tinggi lemak (Adeniyi PO 2014). Efek hipoglikemik suatu tanaman dapat dinilai dengan melakukan pengukuran glikogen hepar. Hal ini dibuktikan oleh penelitian tentang efek hipoglikemik tanaman sambung nyawa yang dapat meningkatkan aktivitas enzim glikogen sintase kinase dan kadar glikogen hepar. Glikogen adalah polimer molekul glukosa yang berperan sebagai cadangan energi. Pasien yang menderita Diabetes Mellitus mengalami gangguan pada

aktivitas enzim glikogen sintase. Enzim glikogen sintase pada pasien DM mengalami penurunan sehingga kadar glikogen menurun. Kadar glikogen mempunyai peran dalam pemantauan pemberian terapi pada DM.

Berdasarkan hasil penelitian ini, hasil uji beda GTTO akhir menunjukkan perbedaan bermakna antara kelompok kontrol negatif dan kontrol positif, kontrol positif dan P1. Disamping itu juga, terdapat perbedaan yang bermakna antara P1 dengan P2. Hal ini menunjukkan bahwa, pemberian dosis ekstrak jahe yang lebih tinggi dapat meningkatkan jumlah kadar glikogen sehingga mendekati normal.

Penelitian Al Amin, *et al* (2006) dalam Meigs, JB. (2007) mempelajari potensi hipoglikemik jahe pada tikus yang telah diinduksi diabetes, dengan memberikan jahe segar sebanyak 500 mg/kg setiap hari selama 7 minggu. Hasil penelitian menunjukkan bahwa dosis tersebut signifikan efektif menurunkan level serum glukosa, kolesterol dan triasilgliserol. Shaw, JE. *et al* (2010) meneliti pengaruh pemberian jahe sebagai antiglikemik, menurunkan lemak darah dan sebagai agen antioksidan untuk diabetes tipe 2 (Shaw, JE *et al.* 2010). Pada suatu studi memberikan jahe dengan dosis 100, 200 dan 400 mg/kgBB selama 6 minggu pada tikus yang diinduksi diet tinggi lemak. Hasil penelitian tersebut menunjukkan bahwa pada kelompok yang mendapat perlakuan jahe terdapat penurunan kadar glukosa darah yang signifikan dibandingkan dengan kelompok kontrol (Nammi, Sreemantula, and Roufogalis. 2009).

Beberapa studi in vitro menunjukkan bahwa ekstrak jahe dan [8]-gingerol dapat meningkatkan pengambilan glukosa dan translokasi GLUT4 pada L6 myotube (Yagasaki, 2014). [6]-gingerol juga terbukti meningkatkan *threonine172 phosphorylated AMPK α* di dalam L6 myotube. [6]-gingerol juga meningkatkan konsentrasi ion Ca^{2+} selama 1 menit di intraselular yang tergantung pada kenaikan dosis jahe di L6 myotubes, di mana Ca^{2+} akan merangsang *Ca²⁺/calmodulin-dependent protein kinase kinase (CAMKK)*, yang pada akhirnya membantu regulasi AMPK. Mekanisme lainnya dari jahe juga terbukti meningkatkan adiponektin oleh 6-shogaol dan 6-gingerol. Aktivitas PPAR- juga dapat ditingkatkan oleh 6-shogaol, tetapi tidak oleh 6-gingerol. Hal tersebut menunjukkan bahwa jahe berperan terhadap peningkatan pengambilan glukosa dan perbaikan sensitivitas insulin di jaringan perifer (Roufogalis 2014).

Pada penelitian secara in vitro, akar jahe dan komponen yang terkandung di dalamnya, gingerols dan shogaols, dapat menghambat sintesis beberapa sitokin pro-inflammatory termasuk IL-1, TNF- dan IL-8 yang berhubungan dengan penghambatan enzim pada sintesis prostaglandin dan leukotrien. Suatu hipotesis yang menyebutkan bahwa jahe mempunyai manfaat pada penderita diabetes dengan inflamasi kronis derajat ringan. Hiperglikemia yang kronis meningkatkan kadar biomarker inflamasi pada sirkulasi seperti IL-6 (IL6), *tumor necrosis factor*- (TNF-) dan *C-reactive protein* (CRP). TNF-

dan IL-6, merupakan sitokin utama yang menginisiasi respon inflamasi dan menyebabkan produksi CRP sebagai penanda fase akut. Banyak kejadian yang menunjukkan bahwa inflamasi derajat ringan, yang merupakan ciri khas diabetes melitus tipe 2, berperan penting dalam patogenesis pada komplikasi sekunder seperti atherothrombosis (Sukalingam, K *et al.* 2013).

KESIMPULAN DAN SARAN

Simpulan dari penelitian ini adalah : ada pengaruh pemberian ekstrak jahe terhadap kadar glikogen di hepar tikus yang dipaparkan diet tinggi lemak dan STZ.

Saran dari penelitian ini adalah perlu pemeriksaan enzim glikogen sintase pada penelitian lebih lanjut.

REFERENSI

- ADA. (2016) Standards of Medical Care in Diabetes – 2016. *American Diabetes Association*.39, pp.1–112. Available from <http://doi.org/10.2337/dc14-S014> [accessed 01 March 2012].
- Abdulrazaq, NB., Cho, MM., Win, N., Zaman, R. and Rahman, MT. (2012) Beneficial effects of ginger (*Zingiber officinale*) on carbohydrate metabolism in streptozotocin-induced diabetic rats. *British J of Nutrition*. 108(7) pp.1194-1201.
- Adeniyi, PO and Sanusi, RA. (2014) Effect of ginger (*Zingiber officinale*) extracts on blood glucose in normal and streptozotocin-induced diabetic rats. *Int J of Clinical Nutrition*. 2(2), pp.32-35.
- Akhani, SP., Vishwakarma, SL. and Goyal, RK. (2004) Anti-diabetic activity of *Zingiber officinale* in streptozotocin-induced type I diabetic

- rats. *J Pharm Pharmacol.* 56, pp.101–105.
- Al-Amin, ZM., Thomson, M., Al Qattan, KK., Peltonen-Shalaby, R. and Ali, M. (2006) Anti diabetic and hypoglycemic properties of ginger (*Zingiber officinale*) in streptozotocin-induced diabetic rats. *British J of Nutrition.* 96, pp.660-666.
- Asha, B., Krishnamurthy, KH. and Devaru, S. (2011). Evaluation of anti hyperglycaemic activity of *Zingiber officinale* (Ginger) in albino rats. *J Chem Pharm Res.* 3, pp.452–456.
- Badreldin, HA., Gerald, B., Musbah, OT. et al. (2008) ‘Some phytochemical, pharmacolo-gical and toxicological pro-perties of ginger (*Zingiber officinale* L)’: a review of recent research. *Food Chem Toxicol.* 46, pp.409–420.
- Cheng, D. (2012) Prevalence, Predisposition and Prevention of Type II Diabetes. *Nutrition & Metabolism.* 2, pp.29. [accessed 01 March 2012].
- Jafri, S.A., Abass, S. and Qasim, M. (2011) Hypoglycemic effect of Ginger (*Zingiber officinale*) in alloxan-induced diabetic rats (*Rattus norvegicus*). *Pakistan Veteri-nary J.* 31(2), pp.160-162.
- Meigs, JB. (2007) *Association of Oxidative Stress, Insulin Resistance, and Diabetes Risk Phenotypes.* *Diabetes Care.* 30(10).[accessed 01 March 2012]
- Pessin, JE., Saltiel, AR. (2010) Signaling Pathways in Insulin Action: Molecular Targets of Insulin Resistance. *J Clin Invest.* 106(2) .[accessed 01 March 2012].
- Shaw, JE., Sicree, RA., Zimmet, PZ. (2010) Global Estimates of The Prevalence of Diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes Research and Clinical Practice;* 87, p.4-14. [accessed 01 March 2012].
- Shulman, GI. (2012) Insulin Resistance. *J Clin Invest.* 106(2). [accessed 01 March 2012].
- Son, MJ., Miura, Y. and Kazum, Y. (2014) Mechanism of anti diabetic effect of gingerol in cultured cultured cells and obese diabetic model mice Cytotechnology. *Diabetes Research and Clinical Practice.* 87, pp.15-20. [accessed 01 March 2012].
- Sukalingam K., Ganesan K. and Gani SB. (2013) Hypoglycemic effect of 6-gingerol, an active principle of ginger in streptozotocin-induced diabetic rats. *J Pharmaco and Toxicol Studies.* 1(2), pp.23-30.
- Wu, C., Khan, SA., Peng, LJ. and Lange, AJ. (2006) Roles for fructose-2,6-bisphosphate in the control of fuel metabolism beyond its allosteric effects on glycolytic and gluconeogenic enzymes. *Adv. Enzyme Regul.* 46 (1) pp.72-78