

## PENGARUH PEMBERIAN VITAMIN E TERHADAP KADAR MALONDIALDEHIDA (MDA) SERUM TIKUS PUTIH (*Rattus norvegicus*) DIABETES MELITUS

### *The Effect of Vitamin E to Malondialdehyde (MDA) Serum Level in Diabetes Mellitus Induced White Rat (*Rattus norvegicus*)*

Bella Vera<sup>1</sup>, Dasrul<sup>2</sup>, Al Azhar<sup>3</sup>, T. Fadrial Karmil<sup>4</sup>, Ginta Riady<sup>2</sup>, Mustafa Sabri<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Program Studi Pendidikan Dokter Hewan Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Syiah Kuala

<sup>2</sup>Laboratorium Reproduksi Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Syiah Kuala

<sup>3</sup>Laboratorium Biokimia Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Syiah Kuala

<sup>4</sup>Laboratorium Klinik Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Syiah Kuala

<sup>5</sup>Laboratorium Anatomi Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Syiah Kuala

E-mail: [bellavera24@yahoo.co.id](mailto:bellavera24@yahoo.co.id)

#### ABSTRAK

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh vitamin E terhadap kadar MDA serum tikus putih (*Rattus norvegicus*) diabetes melitus. Penelitian ini menggunakan rancangan acak lengkap (RAL). Sebanyak 25 ekor tikus dibagi secara acak menjadi 5 kelompok: kelompok kontrol negatif yaitu tikus non-diabetes (KN), kelompok kontrol positif yaitu tikus diabetes tanpa diberi vitamin E (KP), tikus diabetes yang diberi vitamin E dosis 50 IU/kgbb/hr (P<sub>1</sub>), 100 IU/kgbb/hr (P<sub>2</sub>), dan 150 IU/kgbb/hr (P<sub>3</sub>) selama 28 hari. Selama penelitian tikus diberi pakan dan air minum secara *ad libitum*. Pada hari ke-29, dilakukan pengkoleksian serum darah untuk pemeriksaan kadar MDA secara spektrofotometri. Data yang diperoleh dianalisis menggunakan analisis varian (ANOVA) dan dilanjutkan dengan uji Duncan. Hasil penelitian menunjukkan rata-rata ( $\pm$ SD) kadar MDA serum adalah  $13,44 \pm 3,15 \mu\text{mol/l}$  (KN),  $22,18 \pm 6,44 \mu\text{mol/l}$  (KP),  $19,01 \pm 5,25 \mu\text{mol/l}$  (P<sub>1</sub>),  $14,86 \pm 4,11 \mu\text{mol/l}$  (P<sub>2</sub>), dan  $12,25 \pm 2,45 \mu\text{mol/l}$  (P<sub>3</sub>). Hasil penelitian menunjukkan bahwa pemberian vitamin E dapat menurunkan kadar MDA serum. Pemberian vitamin E dosis 150 IU/kgbb/hari lebih baik dibandingkan dengan dosis 100 IU/kgbb/hari dan 50 IU/kgbb/hari dalam menurunkan kadar MDA serum. Kesimpulan dari penelitian ini adalah pemberian vitamin E dapat menurunkan kadar MDA serum tikus putih diabetes melitus.

**Kata kunci :** diabetes, MDA serum, dan vitamin E.

#### ABSTRACT

*The aim of this study was to determine the effect of vitamin E on serum MDA level in white rat (*Rattus norvegicus*) diabetes mellitus. This study used a complete randomized design (CRD). 25 rats were divided randomly into 5 groups: negative control group in which the rats were non-diabetes (KN), positive control group in which the rats diabetes rats without E vitamin (KP), diabetes rats given vitamin E with the doses of 50 IU/kgbw/day (P<sub>1</sub>), 100 IU/kgbw/day (P<sub>2</sub>), and 150 IU/kgbw/day (P<sub>3</sub>) for 28 days. During the study, rat were fed with food and water in *ad libitum*. On the 29th day, the collection of blood serum was done to check the MDA level using the spectrophotometer. Acquired data were analysed by using Analysis of Variance (ANOVA) then proceed with Duncan test. The result showed the mean ( $\pm$ SD) of MDA serum level was  $13,44 \pm 3,15 \mu\text{mol/l}$  (KN),  $22,18 \pm 6,44 \mu\text{mol/l}$  (KP),  $19,01 \pm 5,25 \mu\text{mol/l}$  (P<sub>1</sub>),  $14,86 \pm 4,11 \mu\text{mol/l}$  (P<sub>2</sub>), dan  $12,25 \pm 2,45 \mu\text{mol/l}$  (P<sub>3</sub>). The results of the study showed that feeding of vitamin E could reduce serum MDA levels. The feeding of vitamin E 150 IU/kgbw/day was better than 100 IU/kgbw/day and 50 IU/kgbw/day in lowering serum MDA levels. The conclusion of the study showed that feeding of vitamin E can decrease the MDA serum level in diabetes mellitus.*

**Keywords :** diabetes, serum MDA, and vitamin E.

#### PENDAHULUAN

##### Latar Belakang

Diabetes melitus (DM) adalah suatu penyakit metabolik yang ditandai dengan hiperglikemia. Hiperglikemia adalah peningkatan kadar glukosa dalam sirkulasi darah yang terjadi akibat kurangnya sekresi insulin, resistensi insulin terhadap sel, ataupun keduanya (Kunwar dan Priyadarsini, 2011). Terjadinya hiperglikemia dapat mengakibatkan peningkatan produksi radikal bebas ataupun *reactive oxygen species* (ROS) seperti superoksida (O<sub>2</sub><sup>-</sup>), radikal hidroksil (OH<sup>-</sup>), dan hidrogen peroksida (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) (Bartosikova dkk., 2003; Soviana dkk., 2014). ROS adalah senyawa oksigen yang tidak stabil dan sangat reaktif disebabkan karena mengandung satu elektron yang tidak berpasangan pada orbital terluarnya (Maslachah dkk.,

2008), ROS cenderung menarik elektron dari molekul-molekul penting disekitarnya seperti dari protein, lipid, dan DNA (Yang dkk., 2002).

Keberadaan ROS di dalam tubuh secara fisiologis dapat dinetralisir dengan mekanisme pertahanan endogen yang bekerja sebagai anti radikal bebas. Mekanisme pertahanan terhadap radikal ini melalui produksi suatu zat yang disebut antioksidan (Suryohudoyo, 2000). Pada kondisi hiperglikemia, peningkatan produksi ROS yang melebihi kapasitas pertahanan enzim antioksidan sel menyebabkan terjadinya stres oksidatif yang diiringi dengan terjadinya disfungsi dan kerusakan pada sel jaringan (Palmeira dkk., 2001). Peningkatan produksi ROS menyebabkan kerusakan sel pada bagian lipid membrane yang dikenal dengan reaksi peroksidasi lipid. Peningkatan ROS pada membran sel meningkatkan terbentuknya malondialdehida (MDA) (Hendromartono, 2000). MDA merupakan produk hasil peroksidasi lipid oleh radikal bebas dalam tubuh yang menjadi salah satu indikator untuk menentukan stres oksidatif dalam tubuh dan merupakan biomarker stres oksidatif (Jeyabalan dan Caritis, 2006).

Untuk mengetahui keadaan stres oksidatif pada pasien DM, telah dilakukan beberapa penelitian yang memeriksa kadar MDA serum dan didapatkan peningkatan kadar MDA serum pada kelompok DM dibandingkan dengan kelompok non DM (Mahboob dkk., 2005). Jumlah MDA yang terdeteksi menggambarkan banyaknya peroksidasi lipid yang terjadi (Grotto dkk, 2009).

Pada kondisi stres oksidatif, produksi ROS yang tinggi akan meningkatkan aktivitas enzim antioksidan untuk menetralkan ROS sehingga jumlahnya dalam tubuh menjadi berkurang (Stiphanuk, 2000). Oleh karena itu, dibutuhkan suplemen antioksidan dari luar seperti obat, makanan atau minuman (Astuti dkk., 2008).

Vitamin E adalah vitamin yang larut dalam lemak terdiri atas dua isomer, yaitu tokoferol dan tokotrienol (Stolzenberg-Solomon dkk., 2009). Vitamin E sebagai antioksidan eksogen memiliki kemampuan memutuskan reaksi rantai radikal (Valko dkk., 2007), sehingga dapat menghambat ROS dan stres oksidatif (Rafiqhi dkk., 2013). Hasil penelitian Jusup (2014) membuktikan bahwa pemberian vitamin E 50 IU/kgbb/hr pada mencit yang stres oksidatif dapat menurunkan kadar MDA secara signifikan.

Berdasarkan uraian latar belakang tersebut, maka diperlukan suatu penelitian yang mengkaji tentang pengaruh pemberian vitamin E terhadap kadar MDA serum tikus putih (*Rattus norvegicus*) diabetes melitus.

## MATERIAL DAN METODE

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental laboratorium dengan desain penelitian *Post Test Only Control Group Design*, dengan menggunakan rancangan acak lengkap (RAL). Sampel yang digunakan pada penelitian ini adalah tikus putih (*Rattus norvegicus*) strain Wistar sebanyak 25 ekor, berjenis kelamin jantan, dalam keadaan sehat, berumur 3-4 bulan dengan bobot badan antara 150-200 gram yang diperoleh dari Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Syiah Kuala, Banda Aceh. Tikus-tikus tersebut diadaptasikan selama 7 hari dan ditempatkan dalam kandang yang dirancang khusus ber dinding triplek dan kawat kasa, alas sekam padi serta diperlengkapi dengan tempat air minum dan pakan. Setelah masa adaptasi selesai semua tikus tersebut dibagi secara acak menjadi 5 kelompok perlakuan, masing-masing perlakuan terdiri dari 5 ekor tikus. Pembagian kelompok perlakuan dilakukan secara acak menggunakan sistem *lottery* (undian).

Kelompok 1 sebagai kontrol negatif (KN), kelompok 2 sebagai kontrol positif (KP), kelompok 3 sebagai perlakuan 1 (P1), kelompok 4 sebagai perlakuan 2 (P2), dan kelompok 5 sebagai perlakuan 3 (P3). Masing-masing perlakuan diulangi sebanyak lima kali. Selama perlakuan semua tikus putih diberi pakan ransum standar sebanyak 10% dari bobot badan dan minum secara *ad libitum*. Berat badan dan aktivitas tikus putih terus diperhatikan agar tikus dapat bergerak aktif sehingga tidak ada sampel yang dikeluarkan.

Alat-alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah spektrofotometer (Turner SP-870), *vortex mixer* (Thermolyne), sentrifus (seri Biofuge 15, Heracus Sepatech), mikroskop, *blood glucose test meter* (GlucoDr), hemositometer, timbangan digital, minor set bedah, *water bath*, sonde lambung, pipet mikro, tabung reaksi, objek gelas, spuit steril, cawan petri, gelas arloji, dan kandang tikus yang dilengkapi dengan peralatan makan dan minum. Bahan-bahan yang digunakan adalah aloksan, vitamin E, larutan alkohol 70%, kloroform 10%, larutan NaCl 0,3%, larutan NaCl 0,9%, aquades, HCl 1N, Na-Thio, dan TBA 0,67%.

Pembuatan tikus diabetes menggunakan induksi aloksan dosis 120 mg/kgbb dosis tunggal secara intraperitoneal. Setelah 7 hari, dilakukan pengukuran kadar glukosa darah puasa sebelum pemberian vitamin E dengan metode tes strip menggunakan alat GlucoDr atau *Blood Glucose Test Meter*. Tikus putih dinyatakan menderita diabetes melitus apabila kadar glukosa darah puasa melebihi 126 mg/dL (Mansjoer, 2008). Vitamin E diberikan menggunakan sonde lambung selama 28 hari. Pada hari ke-29 setelah pemberian vitamin E, dilakukan pengambilan sampel darah melalui sinus orbitalis. Darah didiamkan hingga terbentuk serum, kemudian dikoleksi untuk pengukuran kadar MDA serum.

Pemeriksaan kadar MDA serum dilakukan di Laboratorium Fisiologi Hewan Institut Pertanian Bogor, Jawa Barat. Pengukuran kadar MDA serum menggunakan metode Thiobarbituric Acid Reactive Substance (TBARS). Uji dimulai dengan menambahkan 100  $\mu$ L serum dengan 1 ml NaCl 0,9%, lalu disentrifus pada kecepatan 8.000 rpm selama 20 menit. Kemudian ditambahkan 550  $\mu$ L akuades, dan 100  $\mu$ L TBA. Setelah dihomogenkan dengan vorteks, ditambahkan 250  $\mu$ l HCL 1N dan divorteks kembali. Selanjutnya ditambahkan 100  $\mu$ L Na-Thio, dihomogenkan dengan disentrifus pada kecepatan 500 rpm selama 15 menit. Supernatan yang terbentuk dipindahkan pada microtube baru. Setelah itu, dipanaskan dalam *water bath* 100°C selama 30 menit. Absorbansi diukur dengan spektrofotometer UV-1601 pada panjang gelombang 535 nm (Janero, 2001).

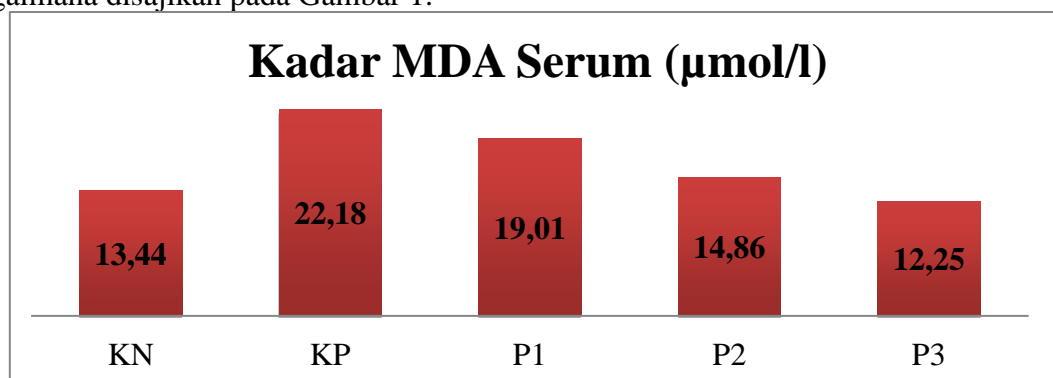
### Analisis Data

Data yang diperoleh berupa kadar MDA serum dianalisis dengan menggunakan analisis varian (ANOVA) pola satu arah. Perbedaan antar perlakuan dianalisis dengan uji lanjutan berganda Duncan. Analisis statistik dilakukan dengan bantuan program *Software Statistical Product and Solutions (SPSS) 16.0 for Windows*.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

### Kadar Malondialdehida (MDA) Serum Tikus Putih

Malondialdehida (MDA) merupakan senyawa hasil peroksidasi lipid yang umumnya digunakan sebagai indikator terjadinya stres oksidatif. Hasil pemeriksaan kadar MDA serum didapatkan kadar MDA serum tikus putih pada berbagai kelompok perlakuan sebagaimana disajikan pada Gambar 1.



**Gambar 1.** Histogram kadar MDA serum tikus putih DM dan pemberian vitamin E berbagai tingkat dosis

Berdasarkan Gambar 1 diatas menunjukkan adanya perbedaan rata-rata kadar MDA serum yang nyata antar kelompok perlakuan ( $P < 0,05$ ). Pada kelompok kontrol negatif (KN) adalah  $13,44 \pm 3,15 \mu\text{mol/l}$ , kemudian mengalami peningkatan menjadi  $22,18 \pm 6,44 \mu\text{mol/l}$  pada kelompok perlakuan tikus yang diinduksi aloksan (KP), kemudian turun kembali pada kelompok tikus yang diinduksi aloksan dan vitamin E dengan dosis 50 IU/kgbb/hr (P1), 100 IU/kgbb (P2) dan 150 IU/kgbb (P3), secara berturut-turut adalah  $19,01 \pm 5,25 \mu\text{mol/l}$ ,  $14,86 \pm 4,11 \mu\text{mol/l}$  dan  $12,25 \pm 2,45 \mu\text{mol/l}$ .

Hasil ini membuktikan bahwa tikus putih DM yang diinduksi aloksan dapat meningkatkan kadar MDA serum. Sedangkan pemberian vitamin E dosis 50 – 150 IU/kgbb/hr pada tikus putih DM yang diinduksi aloksan dapat menurunkan kadar MDA serum. Pemberian vitamin E dosis 150 IU/kgbb/hr paling efektif dalam menurunkan kadar MDA serum tikus putih DM yang diinduksi aloksan.

Meningkatnya kadar MDA serum darah tikus putih pada kelompok perlakuan DM yang diinduksi aloksan (KP) pada penelitian ini kemungkinan disebabkan terjadinya peningkatan ROS dalam sirkulasi. Hasil ini sejalan dengan hasil penelitian yang dilaporkan oleh beberapa peneliti sebelumnya bahwa induksi aloksan dapat menyebabkan hiperglikemia dan berperan penting dalam peningkatan produksi ROS dan peroksidasi lipid yang berlebihan pada tingkat jaringan (Foote dkk., 2002; Suparman, 2012). Lebih lanjut Suarsana dkk. (2011) menyatakan tingginya kadar glukosa darah meningkatkan pembentukan ROS, melalui reaksi oksidasi reduksi sehingga mendorong lebih banyak donor elektron NADH dan FADH<sub>2</sub> masuk ke dalam rantai transport elektron. Peningkatan laju transport elektron turut berkontribusi dalam peningkatan pembentukan anion superoksida (O<sub>2</sub><sup>-</sup>) salah satu unsur ROS sehingga terjadi stress oksidatif (Aitken dan Roman, 2008). Stres oksidatif yang terjadi pada kondisi hiperglikemia berasal dari peningkatan produksi ROS di mitokondria melalui mekanisme autooksidasi glukosa, glikasi non-enzimatik, aktivasi protein kinase C (PKC), aktivasi hexosamine pathway enzimatik (Evans dkk., 2002; Tang dkk., 2012), rendahnya konsentrasi antioksidan di jaringan, serta gangguan aktivitas pertahanan antioksidan enzimatik seperti SOD, GPx dan CAT (Poitot dan Robertson, 2008).

Pada kondisi hiperglikemik, peningkatan produksi ROS yang melebihi kapasitas antioksidan sel menyebabkan peningkatan stres oksidatif yang diiringi dengan terjadinya peroksidasi lipid pada membran sel sehingga akan meningkatkan MDA sebagai hasil peroksidasi lipid (Maslachah dkk., 2008; Soviana dkk., 2014) serta kerusakan pada sel jaringan (Palmeira dkk., 2001; Kumar dkk., 2005; Maslachah dkk., 2008; Suparman, 2012). Telah dilaporkan bahwa MDA secara sistemik memiliki hubungan parameter metabolik pada subjek diabetes tipe I dan II. Pasien dengan kontrol metabolik yang buruk, akan menunjukkan konsentrasi MDA plasma tertinggi, berbeda secara signifikan dengan kelompok pasien kontrol metabolik yang lebih baik (Nakhjavani dkk., 2010). Lebih lanjut beliau juga menjelaskan bahwa peningkatan kadar MDA secara sangat signifikan berkorelasi dengan lamanya pasien menderita DM.

Hasil penelitian ini juga memperlihatkan bahwa pada kelompok perlakuan pemberian vitamin E terjadi penurunan kadar MDA serum. Penurunan kadar MDA serum seiring dengan peningkatan dosis yang diberikan. Rata-rata kadar MDA pada kelompok KP adalah  $22,18 \pm 6,44 \mu\text{mol/l}$  turun menjadi  $19,01 \pm 5,25 \mu\text{mol/l}$  pada kelompok P1,  $14,86 \pm 4,11 \mu\text{mol/l}$  pada kelompok P2 dan  $12,25 \pm 2,45 \mu\text{mol/l}$  pada kelompok P3. Hal ini terjadi karena peran aktif vitamin E sebagai antioksidan dalam mencegah terjadinya peroksidasi lipid pada membran sel. Hasil ini didukung dengan laporan studi oleh Jain dan Palmer (1997), bahwa pada kondisi DM pemberian vitamin E dapat menghambat stres oksidatif sehingga menekan produksi MDA.

Mekanisme vitamin E mampu menekan MDA diperkirakan terjadi melalui efek antioksidan primer ini sebagai scavenger radikal bebas dan memutus reaksi berantai dengan radikal peroksil dengan cara menyumbangkan satu atom dan bersama-sama enzim SOD,

sehingga mampu memperlambat dan mencegah berlangsungnya reaksi peroksidasi lipid yang pada akhirnya akan menekan produk MDA (Winarsi, 2005). Demikian juga Mayes (1995), menyatakan bahwa vitamin E mempunyai afinitas terhadap pemutusan reaksi rantai radikal dengan cara memindahkan hidrogen fenolat kepada radikal peroksil dari asam lemak tak jenuh ganda yang telah mengalami peroksidasi, kemudian radikal fenoksi bereaksi dengan radikal bebas peroksil selanjutnya.

Pemberian vitamin E dapat menurunkan kadar MDA serum seperti yang terlihat pada kelompok tikus DM yang diberi vitamin E dosis 50 – 150 IU/kgbb/hr, terlihat adanya penurunan MDA serum mendekati jumlah normal (KN). Sejalan dengan hasil penelitian Jusup (2014), menunjukkan bahwa pemberian vitamin E dengan dosis 50 IU/kgbb/hr yang stres oksidatif dapat menurunkan kadar MDA secara signifikan. Hal ini membuktikan bahwa pemberian vitamin E dapat mencegah terjadinya peroksidasi lipid yang dievaluasi melalui kadar MDA serum.

## PENUTUP

### Kesimpulan

Berdasarkan hasil pengujian yang telah dilakukan dapat diambil kesimpulan bahwa pemberian vitamin E dapat menurunkan kadar MDA serum tikus putih (*Rattus norvegicus*) diabetes melitus. Pemberian vitamin E dosis 150 IU/kgbb/hari lebih baik dibandingkan dengan dosis 100 IU/kgbb/hari dan 50 IU/kgbb/hari dalam menurunkan kadar MDA serum.

### Saran

Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut dengan menambah jumlah sampel tikus dan dikandangkan secara individu untuk hasil yang lebih baik terhadap penurunan kadar MDA serum.

## DAFTAR PUSTAKA

- Aitken, R. J. and S. D. Roman. 2008. Antioxidant System and Oxidative Stress in The Testes. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 1(1): 15-24.
- Astuti, S., D. Muchtadi, M. Astawan, B. Purwantara, dan T. Wresdiyati. 2008. Kadar peroksidasi lipid dan aktivitas *superoksida dismutase* (SOD) testis tikus yang diberi tepung kedelai kaya isoflavon, seng (Zn) dan vitamin E. *Majalah Kedokteran Bandung*. 4 (2): 59-66.
- Bartosikova, L., J. Necas, V. Suchy, R. Kubinova, D. Vasela, L. Benes, T. Bartosik, J. Illek, J. Salplachta, J. Klusakova, L. Bartosova, V. Strnadova, P. Frana, and J. Franova. 2003. Monitoring of antioxidative effect of morine in aloxan-induced diabetes melitus in the laboratory rat. *Acta Vet. BRNO*. 72: 191-200.
- Evans, J.L., I.D. Goldfine, B.A. Maddux, and G.M. Grodsky. 2002. Oxidative stress: a unifying hypothesis of diabetes. *Endocrine Review*. 23(5): 599-622.
- Foot, R.H., C.C. Brockett, and M.T. Kaproth, 2002. Motility and fertility of bull sperm in whole milk extender containing antioxidants. *Anim Reprod Sci*. 71(1-2): 1323.
- Grotto, D., L.S. Maria, J. Valentini, C. Paniz, and G.S.S.C. Garcia. 2009. Importance of the lipid peroxidation biomarkers and methodological aspects FOR malondialdehyde quantification. *Quim. Nova*. 32(1): 169-174.
- Hendromartono, S. 2000. Peran radikal bebas terhadap komplikasi vaskuler. *Majalah Penyakit Dalam Udayana* 1:8992.
- Jain, S.K. and M. Palmer. 1997. The effect of oxygen radicals metabolites and vitamin E on glycosylation of proteins. *Free Radical Biology & Medicine*. 22(4): 593-596.
- Janero, D.R. 2001. Malondiadehid and Thiobarbaturic Acid Activity as Diagnosis Indices of Lipid Peroxidation Tissue Injury. *Free Radical Biology & Medicine*. 9: 515-540.

- Jeyabalan, A. and S.N. Caritis. 2006. Antioxidant and the prevention of preeclampsia-unresolved issues. *The New England Journal of Medicine*. 354(17): 1841-1843.
- Jusup, I. 2014. Pengaruh Vitamin E Dan Olahraga Terhadap Stres Oksidatif: Studi Pada Mencit Yang Terpapar Minyak Goreng Berulang. *JNH*. 2 (3).
- Kumar, E.K., A. Ramesh, and R. Kasiviswanath. 2005. *Hypoglycemic and Antihyperglycemic Effect of Gmelina asiatica Linn. In normal and in alloxan Induced Diabetic Rats*. Andhra Pradesh, Departement of Pharmaceutical Sciences.
- Kunwar, A. and K.I. Priyadarsini. 2011. Review: Free radicals, oxidative stress and importance of antioxidants in human health. *Journal of Medical & Allied Sci*. 1(2): 53-60.
- Mahboob, M., M.F. Rahman, and Gover. 2005. Serum Lipid Peroxidation and Antioxidant Enzyme Levels in Male and Female Diabetic Patients. *Singapore Med J*. 46(7): 322-324.
- Mansjoer, A. 2008. *Kapita Selekt Kedokteran*. Jilid 2. Edisi 3. Jakarta: Media Aesculapius FKUI.
- Maslachah, L., R. Sugihartuti, dan R. Kurniasanti. 2008. Hambatan Produksi Reactive Oxygen Species Radikal Superoksida (O<sub>2</sub> .-) oleh Antioksidan Vitamin E ( $\alpha$ -tocopherol) pada Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) yang Menerima Stressor Renjatan Listrik. *Media Kedokteran Hewan*. 24 (1): 21-26.
- Mayes, P.A. 1995. *Struktur dan Fungsi . Vitamin yang Larut Dalam Lemak*. In: *Biokimia Harper*. Editor: D. H. Ronardy dan J.Oswari. Jakarta: EGC.
- Nakhjavani, M., A. Esteghamati, S. Nowroozi, F. Asgarani, A. Rashidi, and O. Khalilzadeh. 2010. Type 2 diabetes mellitus duration: an independent predictor of serum malondialdehyde levels. *Singapore Med J*. 51(7): 582.
- Palmeira, C.M., D.L. Santos, R. Seica, A.J. Moreno, dan M.S. Santos. 2001. Enhanced Mitochondrial Testicular Antioxidant Capacity in Goto-Kakizaki Diabetic Rats: Role of Coenzyme Q. *Am J Physiol Cell Physiol*. 281: 1023–1028.
- Poitot, V. and R.P. Robertson. 2008. Glucotoxicity: fuel excess and beta cell dysfunction. *Endocrine Reviews*. 29(3): 351-366.
- Rafiqhi, Z., A. Shiva, S. Arab, and R.M. Yusuf. 2013. Association of dietary vitamin C and E intake antioxidant enzymes in type 2 diabetes mellitus patients. *Global Journal of Health Science*. 5(3): 183-187.
- Soviana, E., R. Banundari, dan S.W. Nyoman. 2014. Pengaruh suplementasi  $\beta$ -carotene terhadap kadar glukosa darah dan kadar malondialdehida pada tikus *sprague dawley* yang diinduksi *streptozotocin*. *Jurnal Gizi Indonesia*. 2(2): 41-46.
- Stiphanuk, M.H. 2000. *Biochemical and physiological aspects of human nutrition*. New York.
- Stolzenberg-Solomon, R.Z., S. Sheffler-Collins, S. Weinstein, D.H. Garabrant, S. Mannisto, P. Taylor, dkk. 2009. Vitamin E intake,  $\alpha$ -tocopherol status, and pancreatic cancer in a cohort of male smokers. *Am J Clin Nutr*. 89:584–591.
- Suarsana, I.N., I.H. Utama, I.G. Agung dan A. Suartini. 2011. Pengaruh hiperglikemia dan vitamin E pada kadar malonaldehida dan enzim antioksidan intrasel jaringan pankreas tikus. *Majalah Kedokteran Bandung*. 43(2):72-6.
- Suparman, E. 2012. Kadar Lipid Peroksida pada Kehamilan Normotensi dan Preeklampsia. *Majalah Obstetri & Ginekologi*. 20: 65-71.
- Suryohudoyo, P. 2000. *Oksidan, antioksidan dan radikal bebas*. *Kapita Selekt Ilmu Kedokteran Molekular*. Jakarta: Info Medika.
- Tang, W.H., K.A. Martin, and J. Hwa. 2012. Aldose Reductase, Oxidative Stress, and Diabetic Mellitus. *Frontiers in Pharmacology: Experimental Pharmacology and Drug Discovery*. 3 (87).

- Valko M., D. Leibfritz, J. Moncol, M.T.D. Cronin, M. Mazur, and J. Telser. 2007. Review: Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *The International Journal Biochemistry and Cell Biology*. 39:44–84.
- Winarsi, H. 2005. Efek suplementasi ekstrak protein kecambah kedelai terhadap kadar IL-1 beta penderita diabetes tipe 2. *J. Teknol dan Industri Pangan*. 21(1):6–10.
- Yang, J., H. Lin, and J. Mau 2002. *Antioxidant properties of several comercial mushrooms. Food Chemistry*. 77:229–235.