



**UNIVERSITAS
MUHAMMADIYAH
BANDUNG**
Islamic Technopreneur University

JSTE

Journal of Science, Technology,
and Entrepreneurship

Profil Gula Darah Mencit Jantan (Mus Musculus) Hiperglikemia Paska Pemberian Oral Yogurt Dengan Gula 0% Dan 18%

Wulan Pertiwi¹, Haryanto^{2*}, Nisa Ihsani³, Linda Pertiwi⁴

Universitas Muhammadiyah Bandung

Jl. Soekarno-Hatta No. 752 Cipadung Bandung Jawa Barat 40614

e-mail: ¹wulanpertiwi@umbandung.ac.id, ^{2*}haryanto@umbandung.ac.id, ³nisaihsani@umbandung.ac.id,

⁴lindapertiwi666@gmail.com

Abstrak

Yogurt merupakan salah satu produk fermentasi yang telah diketahui dapat menurunkan kadar gula darah pada penderita diabetes tipe 2. Akan tetapi, penambahan gula pada yogurt dikhawatirkan dapat menurunkan efektivitas yogurt dalam memperbaiki kadar gula darah. Pengaruh pemberian yogurt dengan penambahan gula perlu dianalisis lebih lanjut pada kondisi hiperglikemia. Penelitian ini bertujuan untuk membandingkan profil gula darah mencit setelah pemberian yogurt dengan kadar penambahan gula 0% dan 18% secara oral pasca induksi aloksan. Mencit diinjeksikan dengan aloksan 200 mg/kg BB melalui subkutan untuk menginduksi hiperglikemia. Setelah itu, yogurt dengan penambahan gula 0% dan 18% diberikan secara oral kepada dua kelompok perlakuan mencit. Pengukuran kadar gula darah dilakukan sebelum perlakuan, hari ke-3 pasca injeksi aloksan, dan hari ke-5, 10 serta 15 pasca pemberian yogurt. Hasil pengukuran gula darah pada mencit hiperglikemia menunjukkan adanya penurunan kadar gula darah, tetapi tidak signifikan pada kadar gula 0% (T4) maupun 18% (T5) ($p > 0,05$).

Kata kunci: gula darah, aloksan, yogurt, hiperglikemia, fermentasi

Abstract

Yogurt is known as a fermented beverage that can reduce blood sugar levels in type 2 diabetic patients. However, the added sugar in yogurt has the possibility to decrease the activity of yogurt to modulate sugar metabolism. The effect of added sugar in yogurt has to be analyzed in hyperglycemia conditions. This research was conducted to determine the blood sugar level of mice that were administrated orally with yogurt containing 0% and 18% sugar after alloxan injection. Mice were injected with alloxan at a 200 mg/kg body weight subcutaneously to induce hyperglycemia. Then, yogurt containing 0% and 18% sugar was administrated into the two different groups of mice. The blood sugar level was measured before alloxan injection, 3 days after alloxan injection, and at the 5th, 10th and 15th days after yogurt administration. The result showed that the blood level of hyperglycemia mice was not significantly decreased after being treated with yogurt containing 0% (T4) and 18% (T5) sugar ($p > 0,05$).

Keywords: blood pressure, alloxan, yogurt, hyperglycemic, fermentation

1. PENDAHULUAN

Diabetes melitus adalah penyakit gangguan metabolisme kronis yang ditandai dengan kadar gula darah berlebih (hiperglikemia) disertai dengan dengan kegagalan metabolisme lemak, protein, dan karbohidrat sehingga berdampak buruk pada sintesis insulin dalam pankreas [1]. Diabetes melitus dikategorikan menjadi dua tipe, yaitu: tipe 1 dan 2. Diabetes melitus tipe I dikenal sebagai insulin dependent diabetes mellitus (IDDM) yang ditandai dengan ketidakmampuan pankreas mensintesis insulin akibat kerusakan pada struktur dan fungsi sel beta pankreas. Sementara diabetes melitus tipe 2 atau non insulin dependent diabetes mellitus (NIDDM) ditandai dengan gangguan resistensi insulin [2][3].

Jumlah penderita diabetes melitus Indonesia pada tahun 2019 dilaporkan sebanyak 10,7 juta. Indonesia menempati urutan ke-7 teratas di dunia [4]. Prevalensi diabetes melitus di Indonesia berdasarkan diagnosis dokter pada umur lebih dari 15 tahun adalah 2% [5].

Terapi pengobatan diabetes melitus umumnya dilakukan dengan pemberian obat. Obat-obatan yang beredar seperti: metformin, sulfonilurea, pioglitazone gliptin (penghambat DPP-4), penghambat SGLT-2, agonis GLP-1, dan acarbose. Namun demikian, konsumsi obat rutin dengan jangka lama dapat memberi efek samping yang merugikan tubuh [6].

Probiotik merupakan mikroorganisme hidup yang jika diberikan dalam jumlah memadai, dapat memberikan manfaat kesehatan bagi inangnya [7]. Bakteri probiotik dapat ditemukan dalam susu maupun makanan dan minuman fermentasi, seperti yogurt, tempe, kefir, dan juga dalam bentuk suplemen. Yogurt merupakan produk fermentasi yang telah diketahui dapat menurunkan kadar hiperglikemia pada hewan percobaan [8][9]. Minuman ini berbahan dasar susu hasil pasteurisasi yang difermentasi oleh kelompok bakteri asam laktat [10]. Kandungan asam laktat pada yogurt memiliki nilai terapi biomedikal. Asam laktat berfungsi dalam menjaga intoleransi laktosa [11]. Penelitian tentang mikrobiota usus (gut microbiome) menunjukkan bahwa komunitas bakteri usus terlibat dan berkontribusi dalam perkembangan diabetes melitus tipe 2 (DMT2), selain faktor genetik dan lingkungan [12],[13].

Probiotik yang mengandung *Lactobacillus casei* dan *Lactobacillus acidophilus* menunda perkembangan intoleransi glukosa, hiperinsulinemia, dan hiperglikemia melalui pengurangan stress oksidatif pada hewan coba [14]. Probiotik berkontribusi pada penurunan kadar gula darah pada penderita DMT2 melalui penurunan level lipopolisakarida (LPS), supresi reaksi imun dan, stress oksidatif, peningkatan Short Chain Fatty Acid (SCFA), peningkatan Glucagon Like Peptide (GLP-1), sekresi insulinotropic polypeptides, dan peningkatan konsentrasi Glucose Transporter Type 4 (GLUT 4) [15]. Namun demikian, keberadaan gula dalam yogurt dikhawatirkan dapat menurunkan efektivitas yogurt dalam menurunkan kadar gula dalam darah. Oleh karena itu, pada penelitian ini dilakukan pengukuran kadar gula darah pada mencit hiperglikemia setelah pemberian yogurt yang mengandung gula. Penelitian ini ditujukan untuk membandingkan profil gula darah mencit setelah pemberian yogurt dengan kadar penambahan gula 0% dan 18% secara oral pasca induksi aloksan.

2. METODE PENELITIAN

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah mencit jantan umur 8-10 minggu ($22,32 \pm 3,30$ g). Mus musculus Swiss diperoleh dari Laboratorium Biologi, Fakultas Sains dan Teknologi, Universitas Muhammadiyah Bandung. Pada penelitian ini juga digunakan aloksan merk Sigma, NaCl fisiologis, pakan mencit merk Hy Provit N95, air, dan sekam gabah. Yogurt diperoleh dari produsen di Jatinangor Kabupaten Sumedang Jawa Barat yang mengolah susu sapi langsung dari peternakan menjadi yogurt. Susu dipasteurisasi pada suhu 82°C. Susu hasil pasteurisasi ditambahkan starter bakteri *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus bulgaricus*, dan *Streptococcus thermophilus*. Inkubasi dilakukan selama 8 jam dengan suhu awal inkubasi 42°C dan suhu akhir inkubasi adalah 37°C. Pada penelitian ini digunakan dua jenis yogurt, yaitu yogurt tanpa gula (konsentrasi gula 0%) dan yogurt dengan kadar gula 18% (w/v). Peralatan yang digunakan meliputi; kandang berventilasi dengan dimensi 30x30x30 cm³, timbangan, GlucoDr blood glucose test meter dan strip pengukur merk Allmedicus, dan spuit injeksi.

Penelitian dilakukan dengan metode eksperimental dengan Rancangan Acak Lengkap (RAL). Sebelum pemberian perlakuan dilakukan pengukuran berat badan dan pengambilan gula darah. Setelah itu, mencit diinjeksi dengan NaCl fisiologis untuk kelompok T1 dan T2. Sementara kelompok T3, T4, dan T5 diinjeksikan dengan aloksan 200 mg/kg BB melalui subkutan dengan metode Bukhari et al. (2015) [11] dan diukur kadar gula darahnya pada hari ke-3 pasca injeksi. Setelah itu, kelompok T1 dan T3 diberikan air mineral secara oral, T2 dan T4 diberi yogurt dengan kadar gula 0%, dan T5 diberi yogurt dengan kadar gula 18% selama 15 hari. Dengan demikian, kelompok T1 adalah kontrol negatif perlakuan pemberian zat secara oral, T2 adalah kelompok mencit sehat yang diberi yogurt 0%, T3 adalah kelompok mencit hiperglikemia, T4 adalah kelompok mencit hiperglikemia yang diberi yogurt dengan kadar gula 0%, dan T5 adalah kelompok mencit hiperglikemia yang diberi yogurt dengan kadar gula 18%. Masing-masing taraf perlakuan diulang sebanyak 5 sampel mencit. Volume larutan yang diberikan masing-masing sebanyak 0,3 mL. Pengukuran kadar gula darah mencit dilakukan ada hari ke-5,10 dan

15 hari paska injeksi aloksan melalui ekor. Data profil gula dianalisis dengan aplikasi SPSS 21.0 menggunakan Uji One Way ANOVA, dengan uji lanjut Tuckey HSD.

3. HASIL DAN PEMBAHASAN

Profil darah mencit

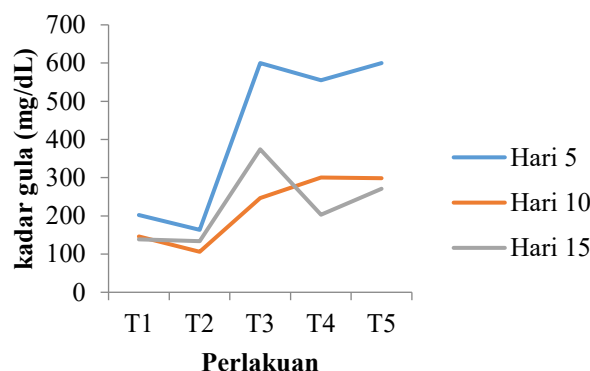
Kadar gula darah sebelum perlakuan berkisar 66-168 mg/dl ($128,52 \pm 28,58$ mg/dl). Kadar gula 3 hari paska induksi aloksan dosis 200 mg/kgBB menunjukkan mencit mengalami hiperglikemia dengan kadar gula berkisar 376-600 mg/dl ($503,00 \pm 116,71$ mg/dl). Secara lengkap kadar gula darah sebelum dan setelah induksi aloksan tersaji pada Tabel 1.

Tabel 1. Kadar gula darah sebelum perlakuan kadar gula darah mencit sebelum dan paska induksi aloksan dosis 200mg/kgBB

Perlakuan	Sebelum injeksi aloksan (mg/dL)	T1, T2 paska injeksi NaCl, dan T3, T4, T5 paska injeksi aloksan (mg/dL)
T1	$134,2 \pm 30,27^A$	$147,2 \pm 32,61^A$
T2	$127,6 \pm 44,41^A$	$140,0 \pm 44,15^A$
T3	$130,6 \pm 6,48^A$	$509,0 \pm 74,18^B$
T4	$130,6 \pm 20,09^A$	$465,8 \pm 165,76^B$
T5	$119,6 \pm 36,45^A$	$535,4 \pm 97,92^B$

Keterangan: huruf apostrop yang berbeda menunjukkan signifikan pada uji Tukey HSD $\alpha:0,05$.

Efek yogurt belum nampak pada hari ke-5. Pada hari ke-5 merupakan puncak hiperglikemianya. Kelompok T3 dan T5 banyak mencit dengan kadar gula >600 (diatas ambang batas alat). Pada hari 5-9 menunjukkan banyaknya volume urin sampai sekam basah total. Pada kondisi ini sekam diganti tiap harinya. Pada hari 10, mencit yang yang dioral yogurt memberika performa terbaiknya (T2). T3 ,T4 T5 belum menunjukkan respon baik. Pada pengamatan hari 15, penurunan tajam pada T4 (Gambar 1).



Gambar 1. Profil kadar gula darah mencit hiperglikemia yang diberi oral yogurt paska induksi aloksan pada hari ke-5, 10 dan 15.

Pada penelitian ini, mencit yang diinduksi aloksan mg/kg BB menyebabkan hiperglikemia. Dosis injeksi intraperitoneal 150 mg/kg BB mampu menginduksi mencit hiperglikemia [16]. Mencit yang diinjeksi aloksan 100 mg/kg BB juga dilaporkan efektif menginduksi hiperglikemia dan injeksi dosis 400 mg/kgBB pada mencit menunjukkan hasil 100% mati paska 7 hari [17]. Pada penelitian ini, perlakuan T3 menunjukkan mencit yang paling banyak mengeluarkan urin. Gradasi banyak urin yang dikeluarkan yaitu T3, T5 dan T4, akan tetapi T2 dan T1 menunjukkan urin yang normal. Selain itu dijumpai pada T3, T4, dan T5 menunjukkan pakan 4 gr/ ekoranya tidak habis dimakan. Selain itu, mencit pada T3, T4, T5 tidak selincah performanya dibandingkan T1 dan T2. Menurut Campbell et al., 2010, pengeluaran urin yang meningkat secara volume dan encer secara abnormal disebut dengan diuresis. Gejala ini disebut dengan diabetes insipidus, yang mana menyebabkan dehidrasi dan ketidakseimbangan zat terlarut akibat urin yang banyak dan encer [18].

Hiperglikemia yang terjadi pada penderita diabetes melitus menyebabkan terjadinya glikasi protein, autooksidasi glukosa, dan aktivasi jalur metabolisme poliol yang selanjutnya mempercepat pembentukan Reactive Oxygen Spesies (ROS). Aloksan menginduksi reactive oxygen species (ROS)

dalam reaksi redoks menghasilkan produk asam dialurat atau yang disebut dengan autoksidasi. Autoksidasi menghasilkan radikal superoksida, hidrogen peroksida dan radikal hidroksil. Radikal hidroksil ini yang mengakibatkan kematian sel beta pankreas [19]. Aloksan bereaksi dengan cara merusak substansi esensial yang berada di dalam sel beta pankreas sehingga menyebabkan berkurangnya granula-granula pembawa insulin di dalam sel beta pankreas. Sel beta pankreas mensintesis hormon insulin yang memicu pengambilan glukosa dari darah, sehingga menurunkan konsentrasi glukosa darah sampai titik setelan (mencapai homeostasis) [18]. Aloksan secara spesifik menghambat sekresi insulin yaitu menghambat sensor glukokinase pada sel beta pankreas. Dalam hal ini aloksan menyebabkan keadaan diabetes tergantung insulin [19].

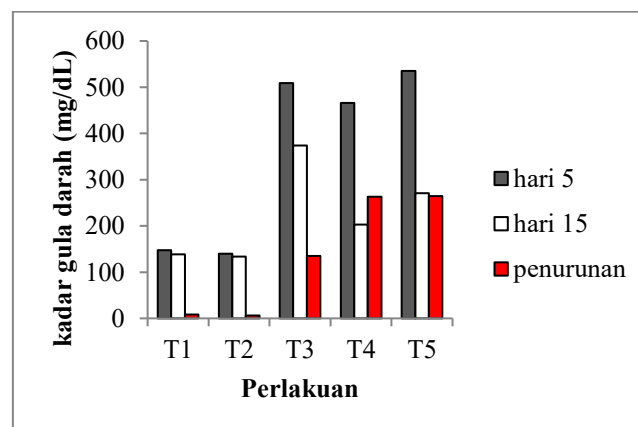
Berdasarkan hasil uji HSD, gula darah pada T1, T2, dan T4 menunjukkan hasil yang sama, akan tetapi berbeda dengan T3. Pada T4 kadar gula menurun tajam atau bisa dikatakan yogurt 0% gula memiliki kemampuan relatif menurunkan hiperglikemia. Kadar gula darah tertinggi terdapat pada T3 (Tabel 2).

Tabel 2. Profil gula darah mencit hiperglikemia yang diberi oral yogurt paska 15 hari induksi aloksan

Perlakuan	Kadar gula darah (mg/dL)
T1	138,6±17,70 ^A
T2	133,8±24,56 ^A
T3	374,25±97,93 ^{BC}
T4	202,8±59,93 ^A
T5	270,8± 116,90 ^{AC}

Keterangan: huruf apostrop yang berbeda menunjukkan signifikan pada uji Tukey HSD $\alpha:0,05$.

Pemberian oral yogurt kadar gula 0% (T4) menunjukkan kemampuan paling tinggi dalam menurunkan kadar hiperglikemia, disusul oleh pemberian oral yogurt kadar gula 18% (T5) akan tetapi pada mencit hiperglikemia tanpa pemberian yogurt menunjukkan penurunan kadar gula yang lebih rendah (T3). Pemberian oral yogurt kadar gula 0% (T2) menunjukkan kadar gula yang stabil dan tidak menunjukkan hipoglikemia atau hiperglikemia (Gambar 2).



Gambar 2. Profil gula darah mencit hiperglikemia paska injeksi yang diberi oral yogurt selama 15 hari pemeliharaan

Berdasarkan hasil penelitian yogurt kadar gula 0% dan 18 % selama 15 hari mampu menurunkan hiperglikemia mencit hasil ini serupa pada penelitian Dewi et al., 2019 yaitu mencit hiperglikemia induksi aloksan 150 mg/kg bb mencit secara intraperitoneal dengan oral yogurt 200 gram/kg bb/hari dan 400 gram/kg bb/hari selama 3 minggu mampu menurunkan hiperglikemia [20]. Penurunan hiperglikemia juga dijumpai pada penelitian Wardani dan Pahriyani, 2018 menunjukkan bahwa pemberian yogurt pada spesies hamster [21]. Selain itu dalam penelitian Rahmawati et al., 2017 yogurt selama 2 minggu juga dilaporkan mampu menurunkan kadar gula darah pada spesies tikus [22].

Berat mencit pada T1 dan T2 relatif meningkat dan stabil setiap pengambilan data. Berat mencit pada T3, T4 dan T5 cenderung meningkat pada hari ke-5 dan menurun pada hari 15. Bobot mencit dapat dilihat pada Tabel 3.

Tabel 3. Bobot mencit selama pemeliharaan

Perlakuan	Hari 0 (g)	Hari 5(g)	Hari 10(g)	Hari 15(g)
T1	23,00 ± 2,74	32,60±3,65	34,80±3,49	32,40±2,97
T2	23,80 ± 5,45	29,40±3,65	29,60±5,41	29,60±5,55
T3	20,80±3,63	24,50±3,70	25,25±3,59	24,00±4,08
T4	21,80±1,92	23,80±3,35	23,00±4,30	21,80±4,02
T5	22,20±2,17	24,20±4,15	22,60±2,51	21,20±3,27

Berdasarkan penelitian pemberian yogurt dapat menurunkan kadar gula darah karena terdapat kandungan probiotik seperti *Lactobacillus achidophillus* dan *Bifidobacterium lactis* yang dapat memberikan pengaruh positif terhadap status DM tipe 2. Hal ini disebabkan karena probiotik dapat memberikan efek antidiabetik dan menekan stress oksidatif. Bakteri *Lactobacillus achidophillus* dan *Bifidobacterium lactis* tersebut terdapat dalam yogurt. Yogurt merupakan produk pangan yang berasal dari susu sapi yang difermentasi menggunakan bakteri *Lactobacillus bulgaricus* dan *Streptococcus thermophilus*. Kedua bakteri ini yang akan memfermentasi laktosa menjadi bakteri asam laktat. *Lactobacillus achidophillus* dan *Bifidobacterium lactis* yang berpengaruh positif terhadap DM tipe 2 [23]. Bakteri ini dapat merangsang produksi insulinotropic polypeptides dan glucagon-like peptide-1 yang berfungsi untuk meningkatkan uptake glukosa [24].

4. KESIMPULAN

Berdasarkan hasil dan pembahasan dapat disimpulkan bahwa pemberian oral yogurt mampu menurunkan kadar gula pada mencit hiperglikemia hasil induksi aloksan pada hari ke-15, tetapi tidak signifikan pada kadar gula 0% (T4) maupun 18% (T5).

DAFTAR PUSTAKA

- [1] W. H. O. WHO, "Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications : report of a WHO consultation. Part 1, Diagnosis and classification of diabetes mellitus," 1999. [Online]. Available: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/66040>.
- [2] Y. Lin and Z. Sun, "Current views on type 2 diabetes," *J. Endocrinol.*, vol. 204, no. 1, pp. 1–11, 2010.
- [3] Fatimah, "Diabetes melitus tipe 2," *J. Major.*, vol. 4, no. 5, pp. 93–101, 2015.
- [4] P. Saeedi, "Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition," *Diabetes Res. Clin. Pract.*, vol. 157, pp. 1–10, 2019.
- [5] Kementrian kesehatan RI, "Hasil utama riskesdas 2018," 2018.
- [6] R. C. Sihotang, R. Ramadhani, and D. L. Tahapary, "Efikasi dan keamanan obat anti diabetik oral pada pasien diabetes melitus tipe 2 dengan penyakit ginjal kronik," *J. Penyakit Dalam Indones.*, vol. 5, no. 3, pp. 150–155, 2015.
- [7] P. Bastani, F. Akbarzadeh, A. Homayouni, and M.K.L. Javadi, "Health benefits of probiotic consumption," *Microbes Food Heal.* Published online 2016.
- [8] R. D. Eslami, A. Tanomad, J. Hallajzadeh, and A. Ariana, "Effect of *Lactobacillus delbrueckii* on blood sugar in diabetic mice," *Int. J. Med. Lab.*, vol. 3, no. 3, pp. 198–204, 2016.
- [9] P. P. Sari, N. M, A. Hasan, Sayuti, Sugito, and Amiruddin, "*Lactobacillus casei* fermented milk as a treatment for diabetes in mice (*Mus musculus*)," *J. Med. Vet.*, vol.

- 11, no. 1, pp. 15–19, 2017.
- [10] P. Chen *et al.*, “Screening for potential a new probiotic properties and α glucosidase inhibitory activity,” *Food Control.*, vol. 35, pp. 62–75, 2014.
 - [11] I. P. Kaur, A. Kuhad, A. Garg, and K. Chopra, “Probiotics: delineation of prophylactic and therapeutic benefits,” *J. Med. Food*, vol. 12, no. 2, pp. 219–35, 2009.
 - [12] R.A. DeFronzo, E. Ferrannini, L. Groop, “Type 2 diabetes mellitus,” *Nat Rev Dis Prim.*, vol. 1:pp.1-23, 2015.
 - [13] J.L. Han, H.L. Lin. “Intestinal microbiota and type 2 diabetes: From mechanism insights to therapeutic perspective, ” *World J Gastroenterol.*, vol. 20, no. 47, pp. 17737-17745, 2014.
 - [14] H. Panwar, H.M. Rashmi, V.K. Batish, S. Grover. “Probiotics as potential biotherapeutics in the management of type 2 diabetes - prospects and perspectives,”*Diabetes Metab Res Rev.*, vol. 29, no. 2, pp. 103-112, 2013.
 - [15] D. Jainata, B. I. Utama, Desmawati. “Pengaruh probiotik dalam menurunkan kadar gula darah pada penderita diabetes melitus tipe 2 : Sebuah Tinjauan Sistematis,” *Jurnal Ilmu Kesehatan Indonesia*. Vol.2 no. 4. pp. 312-320, 2021.
 - [16] S.T.M. Oshkondali, E. Mahmoudy, F.T. Samira, A. Alacrouk, K.M. Abu, A. Rashed, A.E. Zuhur, R. Almesai. “Alloxan Dose Optimization to Induce Diabetes in Albino Mice and The Determination of The Induced Diabetes Type,” *Saudi J Med Pharm Sc.*, vol. 5, no. 10, pp. 813-816, 2019.
 - [17] S. S. I. Bukhari, M. H. Abbasi, and M. K. . Khan, “Dose optimization of Alloxan for diabetes in albino mice,” *Biol.*, vol. 61, no. 2, pp. 301–305, 2015.
 - [18] N.A Campbell, J.B. Reece, L.A. Urry, M/ L/ Cain, S.A. Wasserman, P.V. Minorsky and R.B. Jackson. *Biologi Jilid 3*. Jakarta: Erlangga. 2008.
 - [19] S. Lenzen. “The Mechanisms of Alloxan and Streptozotocin-induced Diabetes,” *Diabetologia*. vol. 51, pp. 216–226, 2008.
 - [20] I.P. Dewi, R. Septriani, Verawaty, D.Mulyani. “Daya antihiperglikemia yogurt pada mencit putih jantan,”. *Katalisator*. vol. no.2, pp. 72-78, 2019.
 - [21] E. Wardani, A. Pahriyani. “Aktivitas yogurt kacang komak (*Lablab purpureus* (L) Sweet) sebagai antihiperglikemia,” *Jurnal Jamu Indonesia.*, vol. 3, no. 1, pp. 18-25, 2018.
 - [22] F.C. Rahmawati, K. Djamiatun, N. Suci. “Pengaruh yogurt sinbiotik pisang terhadap kadar glukosa dan insulin tikus sindrom metabolik,” *Jurnal gizi klinik indonesia*. vol. 4, no. 1, pp. 10-18, 2017.
 - [23] Khamisyi, A. E. “Biological study on the effect of pumpkin seeds and zinc on reproductive potential of male rats,”. *The 5th Arab and 2nd International Annual Scientific Conference on : Arab International Annual Scientific Conference*, 2385(89), 2010.
 - [24] H. Al-Salami , Butt G, Fawcett JP. Tucker IG, Golocorbin-Kon S, Mikov M. “Probiotic treatment reduces blood glucose levels and increases systematic absorption of gliclazide in diabetic rats,” *Eur J Drug Metab Pharmacokinet.*, vol. 33, pp. 101-6, 2008.