

# Kadar Serum Lipid Model Tikus Wistar Diabetik Dengan Terapi Ekstrak Kunyit Putih

**Fiska Maya Wardhani, Fachrul Azmi Tanjung**

*Fakultas Kedokteran, Universitas Prima Indonesia, Indonesia*

## **Abstrak**

**Pendahuluan:** Diabetes dan obesitas adalah masalah kesehatan yang dapat mempengaruhi kehidupan manusia dari segi kesehatan, sosial dan ekonomi. Komplikasi yang diakibatkan oleh diabetes diantaranya adalah gangguan metabolisme dan nefropati diabetikum. Rimpang kunyit putih (*Curcuma zedoaria*) memiliki manfaat diantaranya sebagai antioksidan, antiinflamasi, antiproliferasi, antikanker, dan antimikroba. Tujuan: Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh ekstrak rimpang kunyit putih terhadap lipid darah pada tikus wistar dengan nefropati diabetikum.

**Metode:** Penelitian ini adalah penelitian eksperimental dengan rancangan the post-test only control group design. Penelitian dilakukan di Laboratorium Farmakologi Fakultas Farmasi USU, Laboratorium Histologi Fakultas Kedokteran USU, dan Laboratorium Biomolekuler Fakultas Kedokteran UNPRI pada bulan April-Juli 2020.

**Hasil:** Tikus putih jantan galur wistar dibagi menjadi enam kelompok; yaitu kelompok kontrol normal (P1), kelompok kontrol negatif (P2), kelompok kontrol positif (P3), tiga kelompok perlakuan dengan kunyit putih masing-masing dengan dosis P4=100, P5=200, P6=400 mg/kgBB yang sebelumnya telah diberi diinduksi aloksan. Data dianalisis menggunakan uji One Way Anova. Terdapat perbedaan yang signifikan pada ekstrak dengan dosis 100mg/kgbb dibandingkan dengan kelompok yang lain.

**Kesimpulan:** Dapat disimpulkan ekstrak kunyit putih dapat menstabilkan kadar kolesterol dan trigliserida serum pada tikus model diabetes nefropati.

**Kata Kunci:** Diabetes Mellitus, Kolesterol, Kunyit Putih, Trigliserida

## ***Lipid Serum Levels In Diabetic Wistar Rats After Treatment Of White Turmeric Extract***

*Fiska Maya Wardhani, Fachrul Azmi Tanjung*

*Faculty of Medicine, Prima Indonesia University, Indonesia*

### ***Abstract***

***Introduction:*** Diabetes and obesity are health problems that affect human life from health, social and economic perspective. Complications caused by diabetes are metabolic problems and lead to diabetic nephropathy. White turmeric rhizome (*Curcuma zedoaria*) has benefits including antioxidant, anti-inflammatory, anti-proliferative, anticancer, and antimicrobial. ***Objective:*** This study is to determine the effect of white turmeric rhizome extract on blood lipids in Wistar rats with diabetic nephropathy.

***Methods:*** This research is an experimental study with post-test only control group design, and took place in Pharmacological Laboratory of Pharmacy Faculty, Histological Laboratory of Medical Faculty of Universitas Sumatera Utara and Biomolecular Laboratory of Universitas Prima Indonesia on April until September 2020.

***Results:*** Wistar male white rats were divided into six groups; namely the normal control group (P1), the negative control group (P2), the positive control group (P3), and three groups treated with white turmeric each with dose of P4 = 100, P5 = 200, P6 = 400 mg / kgBW which previously induced by alloxan. Data was analyzed using One Way Anova test, which has significance in group given 100 mg/BW white turmeric extract.

***Conclusions:*** In conclusion, white turmeric extract can be used to stabilize serum cholesterol and triglyceride levels in diabetic nephropathy rats.

***Keywords:*** Cholesterol, Diabetes Mellitus, Triglycerides, White Turmeric

## **Pendahuluan**

Masyarakat mempunyai pilihan sendiri untuk merubah pola hidup mereka dengan cara *back to nature* saat ini. Sehingga tanaman obat menjadi suatu pilihan dalam pengobatan mereka. Pada penelitian sebelumnya tanaman obat ini memiliki fungsi perlindungan terhadap ginjal dan akan menjadi era baru dalam dunia pengobatan untuk mengatasi gagal ginjal akut.<sup>1</sup> *Curcuma zedoaria* dikenal sebagai kunyit putih, *zedoaria* atau *gajutsu*, termasuk dalam keluarga *Zingiberaceae*. Tanaman ini berasal dari Bangladesh, Srilanka, dan India, dan juga banyak dibudidayakan di Cina, Jepang, Brasil, Nepal, dan Thailand.<sup>2</sup>

Menurunkan kadar gula darah merupakan tujuan utama dalam pengobatan Diabetes Melitus Hiperglikemia adalah gejala yang terjadi pada diabetes mellitus dimana

metabolisme karbohidrat terganggu.<sup>3</sup> Risiko yang terjadinya diabetes adalah usia, jenis kelamin, ras, dan lingkungan. Prevalensi kejadian Diabetes mellitus menurut International Diabetes Federasion adalah 8,39%.<sup>4</sup>

Menurut Wijaya (1995), gangguan metabolisme karbohidrat, protein dan lemak disebabkan oleh penurunan sekresi insulin dalam penyakit diabetes. Lemak darah terdiri dari kolesterol, trigliserida, fosfolipid, dan asam lemak bebas dimana dengan adanya penurunan insulin akan mengakibatkan peningkatan *Hormone Sensitive Lipase* (HSL), penurunan *Lipoprotein Lipase* (LPL). Kadar *Low Density Lipoprotein* (LDL) akan ikut meningkat seiring dengan gangguan metabolisme lemak juga terjadi kerusakan hepar akibat peningkatan trigliserida. Radikal bebas dalam tubuh akan meningkat seiring dengan peningkatan glukosa darah dan LDL, sehing-

ga pemberian antioksidan eksternal dianjurkan untuk membantu tubuh menghilangkan radikal bebas.<sup>5</sup>

Penurunan radikal bebas akan melindungi pancreas dari kerusakan sel  $\beta$  pankreas, sehingga sekresi insulin meningkat. Peningkatan sekresi insulin dapat memperbaiki lipolysis dalam tubuh kembali normal dengan hasil penurunan kadar LDL dan trigliserida, yang mana dapat mengurangi kerusakan pada hepar lebih lanjut. Kurkumin memiliki antioksidan bifungsional karena kemampuannya bereaksi secara langsung dengan reaktif spesies dan dapat membantu meningkatkan regulasi berbagai protein sitoprotektif dan antioksidan dalam tubuh. Mekanisme kerja dari senyawa fenol dalam struktur kurkumin menjelaskan kemampuannya dalam reaksi oksidasi (ROS) dan reaksi nitrogen (RNS) dimana terapi kurkumin (merangsang superoksidase dismutase sebagai antioksidan).<sup>2</sup>

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui apakah kurkumin yang terkandung dalam ekstrak kunyit putih (*Curcuma zedoaria*) memiliki efek perlindungan dan pengobatan terhadap ginjal dan kadar kolesterol serta trigliserida darah pada tikus (*Rattus norvegicus*) model diabetes mellitus tipe 2 hasil induksi aloksan.<sup>6</sup>

## Metode

Penelitian ini menggunakan post control group only design, dengan sampel diambil secara random sampling technique. Kegiatan penelitian dilakukan di Laboratorium Farmakologi Fakultas Farmasi, Laboratorium Histologi Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara, dan Laboratorium Biomolekuler Universitas Prima Indonesia pada bulan April-Juli 2020. Penelitian ini telah mendapatkan pernyataan layak etik dari KEPK Universitas Prima Indonesia dengan No: 024/KEPK/UNPRI/V/2020.

Persiapan hewan coba tikus Wistar jantan dipelihara di Laboratorium Farmakologi Fakultas Farmasi USU dan diberi kode 1 sampai 30. Sampel sebanyak 30 ekor tikus jantan yang dikelompokkan secara acak men-

jadi enam kelompok, setiap kelompok terdiri atas 5 ekor tikus. Perlakuan pada masing-masing kelompok adalah sebagai berikut: kelompok kontrol normal (P1), kelompok kontrol negatif (P2), kelompok kontrol positif (P3), kelompok perlakuan (P4, P5, P6) yang diberi ekstrak etanol rimpang kunyit putih masing-masing 100, 200, 400 mg/kgBB.

Pembuatan hewan model diabetes mellitus seminggu paska adaptasi, dilakukan pengukuran kadar gula darah dengan menggunakan glukometer pada semua kelompok perlakuan. Pemberian injeksi aloksan pada kelompok P2, P3, P4, P5 dan P6 dengan dosis 200 mg/kgBB selama tiga hari berturut-turut, injeksi dilakukan dengan rute intraperitoneal (IP). Kadar gula darah normal pada tikus adalah 65,97 - 97,89mg/dL (Retnaningsih et al., 2003) dan kadar kolesterol total darah tikus 10-54 mg/dL. Hasil pengukuran pada tikus model diabetes mellitus tipe 2 pada penelitian ini terjadi kenaikan kadar gula darah > 500 mg/dL, maka dipastikan bahwa sampel tikus tersebut telah menderita diabetes mellitus pada hari ke-3 setelah pemberian aloksan.<sup>7</sup>

Penurunan glukosa darah pada semua kelompok perlakuan dihitung pada hari ke-3, ke-6, ke-9, ke-12, ke-15. Kadar kolesterol dan lipid serum dilakukan pengukuran pada hari ke-15, tikus dikurbankan (euthanasia) menggunakan eter. Sebanyak 2-3 mililiter darah diambil secara intrakardiak. Serum kemudian dilakukan pengukuran secara Enzymatic Endpoint Method dengan spektrofotometri, pembacaan absorbansi dilakukan dengan cara ke dalam kuvet. Tindakan pembedahan dilakukan untuk pembuatan preparat histopatologi ginjal dengan pewarnaan *Hematoxylin Eosin* (HE) diamati dibawah mikroskop cahaya pada lima pandang yang berbeda dengan pembesaran 100x dan 400x.

Data yang diperoleh dari keseluruhan kelompok kontrol dan kelompok perlakuan dilakukan uji normalitas dan menggunakan Shapiro Wilk dilanjutkan dengan uji analisis varian (ANOVA) dengan bantuan perangkat lunak program *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) 25.00 for Windows.

## Hasil

Pada penelitian ini ekstrak kunyit putih digunakan sebagai anti oksidan dan anti proliferasi pada kondisi diabetes nefropati untuk meningkatkan sensitifitas insulin dan memperbaiki metabolisme lipid sehingga dapat menjadi pengobatan alternatif untuk hiperglikemia dengan hyperlipidemia.<sup>8</sup> Sebelum perlakuan, tikus dipuasakan selama 12 jam untuk menjaga agar kadar glukosa darah, kolesterol dan trigliserida darah stabil. Hal ini sesuai dengan pernyataan Heryani (2016), bahwa sebelum pengambilan darah tikus dipuasakan 10-14 jam agar tidak terdapat perubahan kadar glukosa dan kolesterol total darah karena asupan makanan.<sup>9</sup>

Kondisi diabetik pada penelitian ini diinduksi dengan pemberian aloksan dikarenakan aloksan memiliki sifat merusak hampir semua sel beta pankreas sehingga menyerupai kondisi hiperglikemik penderita diabetes tipe 2. Keadaan hiperglikemik dicapai dalam waktu 3 (tiga) hari setelah injeksi aloksan hal ini sesuai dengan pernyataan Dharmayudha et.,al 2013 bahwa diabetes dapat diinduksi oleh aloksan dalam waktu 24-48 jam setelah induksi.<sup>10</sup>

Hasil analisa pengaruh masing-masing perlakuan dari sebelum hingga akhir masa

pengamatan dapat dilihat pada Tabel 1 bahwa terdapat peningkatan KGD yang signifikan pada masing-masing kelompok perlakuan setelah proses induksi. Kecuali pada kelompok normal tidak dilakukan pengukuran KGD setelah induksi. Selain itu pada masing-masing kelompok perlakuan menunjukkan penurunan kadar gula darah yang signifikan. Namun, pada kelompok Na-CMC penurunan gula darah baru terjadi setelah 6 hari pemberian Na-CMC berbeda dengan kelompok yang diberi glibenklamid dan ekstrak.

Sementara itu, pada kelompok normal didapati perubahan yang signifikan pada KGD pada masing-masing waktu pengukuran. Hal ini menunjukkan bahwa pemberian alkson sebagai induksi mampu meningkatkan kadar gula darah hewan coba untuk digunakan sebagai hewan coba diabetes dan pemberian perlakuan secara signifikan mempengaruhi KGD dari tikus, terutama pada tikus-tikus yang diberikan ekstrak dan glibenklamid dimana dalam 3 hari pemberian ekstrak sudah mampu menurunkan KGD tikus. Kemudian analisa dilanjutkan untuk menilai perbedaan kadar gula darah tikus dari masing-masing kelompok perlakuan pada masing-masing periode waktu pengamatan. Hasil analisa tersebut dapat dilihat pada Tabel 1.

**Tabel 1. Pengukuran Kadar Gula Darah Masing-Masing Kelompok Tikus Terhadap dari Masing-Masing Waktu Pengukuran**

Kelompok Perlakuan	Kadar Gula Darah (mg/dl)							Nilai P
	Sebelum Induksi	Setelah Induksi	Hari Ke-3	Hari Ke-6	Hari Ke-9	Hari Ke-12	Hari Ke-14	
Normal, Median (Range) *	100 (11)	NA	98 (12)	95 (8)	95 (7)	98 (2)	97 (5)	0.049
Na-CMC, Median (Range) **	89 (14)	600 (83)a	544 (128)	564 (75)b	517 (97) b	472 (108) b	404 (117) b	< 0.05
Glibenklamid, Median (Range)**	82 (34)	600 (188)a	466 (204) b	343 (180)b	247 (124)b	152 (48)b	97 (25)b	< 0.05
EEKP 100 mg/kgBB, Mean ± SD ***	96.4 ± 10.94	475.60 ± 169.95a	456.20 ± 73.47a	384.20 ± 85.77ab	285.00 ± 78.05ab	191.80 ± 29.07ab	118.00 ± 4.85ab	< 0.05
EEKP 200 mg/kgBB, Mean ± SD ***	92.00 ± 6.04	430.80 ± 120.86a	373.80 ± 137.44a	322.60 ± 104.83a	263.40 ± 81.49ab	183.00 ± 53.34ab	107.80 ± 8.23ab	< 0.05
EEKP 400 mg/kgBB, Median (Range) **	78 (13)	600 (239)a	51 (325)b	231 (296)b	178 (193)b	134 (82)b	88 (12)b	< 0.05

Keterangan: NA= Not Available. \* Nilai P diperoleh dari Friedman Test tanpa memasukkan KGD setelah induksi ke dalam model analisa. \*\* Nilai P diperoleh dari Friedman Test dengan memasukkan KGD setelah induksi ke dalam model analisa. \*\*\*Nilai P diperoleh dari Uji Repeated Anova. aTerdapat perbedaan yang signifikan jika dibandingkan dengan KGD sebelum induksi bTerdapat perbedaan yang signifikan jika dibandingkan dengan KGD setelah induksi

Penurunan kadar gula darah yang signifikan dijumpai pada kelompok yang diberi ekstrak dosis tertinggi setelah hari ke-3, bahkan lebih rendah daripada kadar gula darah kelompok yang diberi glibenklamid. Penurunan tersebut diikuti pada hari ke-6 pada kelompok-kelompok lain yang berikan ekstrak dengan dosis yang berbeda, hal ini terus terjadi hingga hari ke-14. Menariknya, kadar gula darah pada hari ke-14 menunjukkan bahwa kelompok yang diberikan ekstrak dengan dosis tertinggi cenderung lebih rendah daripada kadar gula darah tikus yang diberikan glibenklamid. Sementara itu, pada kelompok yang diberikan ekstrak dosis terendah pada hari ke-14 tidak menurunkan kadar gula yang signifikan jika dibandingkan dengan kelompok yang diberikan glibenklamid, namun penurunan kadar gula darah pada ekstrak dosis terendah tersebut menunjukkan penurunan jika dibandingkan dengan kelompok yang hanya diberikan Na-CMC (Tabel 2).

lainnya. Kelompok perlakuan EEKP 100 mg/kg mengalami penurunan kadar gula darah sekitar 5.83% sedangkan kelompok perlakuan EEKP 200 mg/kg mengalami penurunan sebesar 27.96%, kelompok perlakuan EEKP 400 mg/kg memiliki persentase penurunan kadar gula yang paling baik yaitu 40.77%.

Perbandingan kadar kolestrol total pada masing-masing kelompok perlakuan dimana rata-rata kadar kolestrol total adalah paling tinggi dijumpai pada kelompok normal. Namun, rata-rata kadar kolestrol total paling rendah dijumpai pada kelompok perlakuan yang diberikan EEKP dengan dosis 100 mg/kgbb. Di sisi lain, kelompok yang diberi glibenklamid tidak menunjukkan penurunan yang signifikan kadar kolestrol total jika dibandingkan dengan kelompok perlakuan.

Perbandingan kadar trigleserida paling tinggi dijumpai pada kelompok perlakuan EEKP dosis 400 mg/kgbb, sedangkan pada kelompok perlakuan lainnya (100, 200 mg/

**Tabel 2. Perbandingan Kadar Gula Darah pada Masing-Masing Kelompok Perlakuan pada setiap Waktu Pengukuran**

Kadar Gula Darah	Kelompok Perlakuan						Nilai P
	Normal	Na-CMC	Glibenklamid	EEKP 100 mg/kgbb	EEKP 200 mg/kgbb	EEKP 400 mg/kgbb	
Sebelum Induksi	100 (11)	89 (14)	82 (34)	101 (28)	90 (15)	78 (13) <sup>ab</sup>	0.012
Sesudah Induksi	-	600 (83)	600 (188)	565 (392)	423 (309) <sup>b</sup>	600 (239)	0.220
Hari Ke-3	98 (12)	544 (128) <sup>a</sup>	466 (204) <sup>a</sup>	443 (186) <sup>a</sup>	349 (359) <sup>a</sup>	351 (325) <sup>ab</sup>	0.002
Hari Ke-6	95 (8)	564 (75) <sup>a</sup>	343 (180) <sup>ab</sup>	396 (228) <sup>ab</sup>	292 (266) <sup>ab</sup>	231 (296) <sup>ab</sup>	0.001
Hari Ke-9	95 (5)	517 (97) <sup>a</sup>	247 (124) <sup>ab</sup>	296 (182) <sup>ab</sup>	266 (218) <sup>ab</sup>	178 (193) <sup>b</sup>	0.001
Hari Ke-12	98 (2)	472 (108) <sup>a</sup>	152 (48) <sup>ab</sup>	182 (64) <sup>ab</sup>	187 (144) <sup>ab</sup>	134 (82) <sup>b</sup>	< 0.05
Hari Ke-14	97 (5)	404 (117) <sup>a</sup>	97 (25) <sup>b</sup>	118 (12) <sup>abc</sup>	105 (18) <sup>ab</sup>	88 (12) <sup>b</sup>	< 0.05

<sup>a</sup>Terdapat perbedaan yang signifikan jika dibandingkan dengan Kelompok Normal

<sup>b</sup>Terdapat perbedaan yang signifikan jika dibandingkan dengan Kelompok Na-CMC

<sup>c</sup>Terdapat perbedaan yang signifikan jika dibandingkan dengan Kelompok Glibenklamid

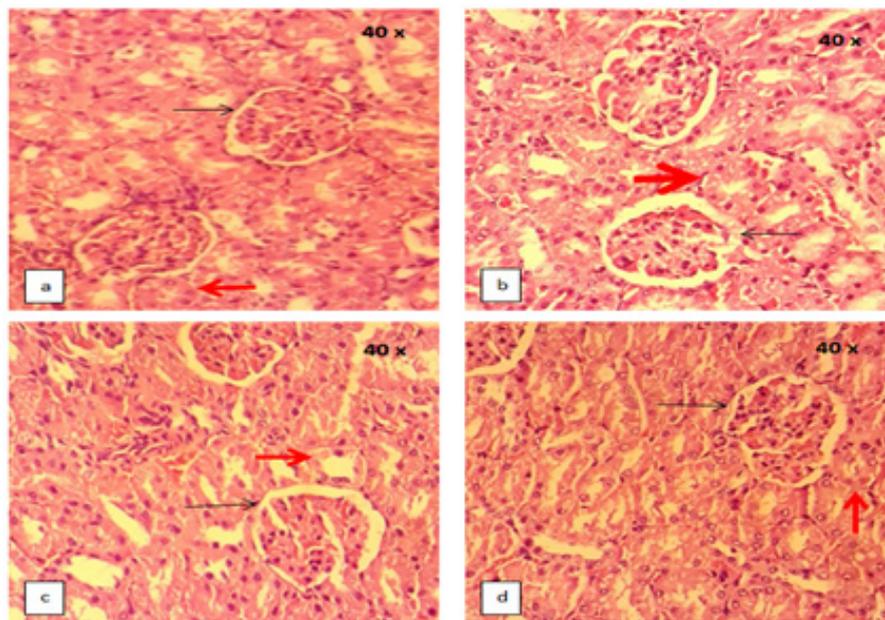
Pola penurunan kadar gula darah tersebut dapat dilihat pada Tabel 2, dapat dilihat bahwa seiring dengan semakin meningkatnya waktu pemberian ekstrak pada berbagai dosis, kadar gula darah akan terus menurun mendekati normal. Berbeda dengan kelompok yang diberi Na-CMC, meskipun terjadi penurunan kadar gula darah namun laju penurunan kadar gula darah tidak sebaik kelompok yang

kgbb) kadar trigliserida mengalami penurunan sejalan dengan penurunan dosis EEKP. Namun pada kelompok normal dan kelompok glibenklamid, kadar trigliserida masih lebih rendah dibandingkan dengan kelompok EEKP 400 mg/kgbb.

Hasil histopatologi ginjal (Gambar 1) pada kelompok perlakuan dengan dosis 400 mg/kgbb menunjukkan gambaran histopatologi

dibandingkan dengan kelompok dengan dosis 100, 200 mg/kgbb dan kelompok yang hanya diberi CMC.

Gangguan metabolisme lipid pada diabetes dapat menyebabkan peningkatan kadar kolesterol dan trigliserida. Peningkatan ini dapat disebabkan oleh beberapa faktor seperti ambi-



*Gambar 1. Gambaran histopatologi glomerulus pada nefropati diabetikum, (a) gambaran normal glomerulus, (b) kapsula bowman mengalami pelebaran lumen pada kelompok kontrol negatif, (c,d) lumen kapsula bowman sedikit mengalami distensi, pada kelompok dengan terapi ekstrak dosis 100mg/BB dan terapi ekstrak 200 mg/BB*

## Diskusi

Keadaan hiperglikemi dapat menyebabkan resistensi insulin dan gangguan metabolisme lipid. Hasil penelitian dengan spektrofotometri menunjukkan adanya penurunan kadar gula darah yang signifikan pada EEKP dengan dosis 400 mg/kgbb yaitu  $88 \text{ mg/dl} \pm \text{SD } 12.00$ . Hal ini menyatakan bahwa senyawa aktif polifenol yang terkandung di dalam tanaman dapat bekerja sebagai antioksidan, menghambat hidrolisis karbohidrat dan absorpsi glukosa, meregenerasi sel beta sehingga meningkatkan pelepasan insulin dan menghambat enzim reduktase aldose.<sup>11</sup> Aktivitas antidiabetes dari senyawa flavonoid dapat meregenerasi sel beta pankreas dan mampu berperan menangkap radikal bebas.<sup>12</sup>

Adanya penurunan kadar kolesterol total dan trigliserida menunjukkan bahwa pemberian EEKP 100 mg/kgbb secara efektif dapat menurunkan kolesterol ( $23.28 \text{ mg/dl} \pm \text{SD } 16.96$ ) dan trigliserida ( $8.38 \text{ mg/dl} \pm \text{SD } 6.72$ ) pada tikus dengan diabetik nefropati.

lan lipoprotein yang mengandung kolesterol oleh reseptor, seperti reseptor LDL, ambilan kolesterol bebas dari lipoprotein pada membrane sel, sintesis kolesterol, dan hidrolisis ester kolesterol oleh enzim ester kolesterol hidrolase.<sup>13</sup>

Salah satu komplikasi yang dari penyakit diabetes adalah gangguan fungsi ginjal yang dapat berakhir dengan keadaan nefropati dan gagal ginjal. Pada penelitian sebelumnya ekstrak kunyit putih dapat melindungi ginjal dari tembaga yang merupakan makromolekul yang dalam jumlah besar dapat menyebabkan nefrotoksik. Dari hasil penelitian ini terlihat ada perbedaan signifikan gambaran histologi glomerulus dan tubulus ginjal yang lebih baik pada kelompok yang diberi dosis 200 mg/kgbb dibanding kedua kelompok perlakuan yang lain.<sup>14</sup>

Peningkatan gula darah secara kronik dapat meningkatkan produksi radikal bebas dalam tubuh sehingga memiliki pengaruh menyebabkan nefropati diabetikum. Hasil penelitian sebelumnya menunjukkan kurkumin

dalam *Curcuma longa* memberikan perubahan yang signifikan terhadap fungsi ginjal dan stress oksidatif pada model percobaan tikus wistar dengan diabetes.<sup>15</sup>

## Kesimpulan

Dari hasil penelitian didapatkan bahwa ekstrak kunyit putih dapat menurunkan kadar serum kolesterol dan trigliserida pada tikus dengan nefropati diabetikum, dosis ekstrak kunyit putih 100mg/kgbb menunjukkan perbedaan yang signifikan terhadap kadar kolesterol dan trigliserida serum dibandingkan dengan kelompok dengan dosis 200, 400 mg/kgbb dan glibenklamid. Namun dari hasil histopatologi dosis ekstrak kunyit putih 200 mg/kgBB menunjukkan gambaran glomerulus dan tubulus ginjal yang lebih baik.

## Acknowledgment

Terimakasih kepada kepada Kementerian Riset Dan Teknologi / Badan Riset Dan Inovasi Nasional (RISTEK-BRIN) yang telah mendanai penelitian ini sehingga dapat terselesaikan dengan tepat waktu dan kepada Universitas Prima Indonesia yang selalu memberikan dukungan dan motivasi kepada para dosennya dalam penelitian.

## Daftar Pustaka

1. Sofiana PM. *Curcuma zedoaria*: Its Chemical Substance and The Pharmacological Benefits [Internet]. Vol. 3, J MAJORITY |. [cited 2021 Jun 13]. Available from: <http://juke.kedokteran.unila.ac.id/index.php/majority/article/view/483>
2. Trujillo J, Chirino YI, Molina-Jijón E, Andérica-Romero AC, Tapia E, Pedraza-Chaverri J. Renoprotective effect of the antioxidant curcumin: Recent findings. *Redox Biol.* 2013;1(1):448–56.
3. Setyoadi S, Utami YW, Yuliatun L. Jus brokoli menurunkan kadar low density lipoprotein darah pada tikus model diabetes melitus. *J Kedokt Brawijaya.* 2014;28(1):26–9.
4. Fall T, Hamlin HH, Hedhammar Å, Kämpe O, Egenvall A. Diabetes mellitus in a population of 180,000 insured dogs: incidence, survival, and breed distribution. *J Vet Intern Med.* 2007;21(6):1209–16.
5. Žourek M, Kyselová P, Mudra J, Krčma M, Jankovec Z, Lacigová S, et al. The relationship between glycemia, insulin and oxidative stress in hereditary hypertriglyceridemic rat. *Physiol Res.* 2008;57(4):531–8.
6. Pratiwi H, Winarso D, Handoyo N. Effect of turmeric ethanol extract (*Curcuma Longa L.*) on low density lipoprotein level and liver histopathology image in type 1 diabetes mellitus rat model induced by Streptozotocin. *J Ilmu dan Teknol Has Ternak.* 2016;11(1):1–7.
7. Retnaningsih C, Noor Z, Marsono Y. Evaluasi pakan tinggi protein kedelai pada sel beta ( $\beta$ ) pankreas tikus diabetes. In: *Prosiding Seminar Tahunan Nasional dan Pertemuan Tahunan Perhimpunan Ahli Teknologi Pangan Indonesia Yogyakarta tanggal. 2003.* p. 22–3.
8. Oh YS, Bae GD, Baek DJ, Park E-Y, Jun H-S. Fatty acid-induced lipotoxicity in pancreatic beta-cells during development of type 2 diabetes. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2018;9:384.
9. Heryani R. Pengaruh Ekstrak Buah Naga Merah Terhadap Profil Lipid Darah Tikus Putih Hiperlipidemia. *J Ipteks Terap.* 2016;10(1):26–34.
10. Dharmayudha AAGO, Anthara DMS, Anthara MS. Identifikasi golongan senyawa kimia ekstrak etanol buah pare (*Momordica charantia*) dan pengaruhnya terhadap penurunan kadar glukosa darah tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi aloksan. *Bul Vet Udayana.* 2013;5(2).
11. Widowati W. Potensi antioksidan sebagai antidiabetes. *Maranatha J Med Heal.* 2008;7(2):149640.
12. Lugasi A. The role of antioxidant phytonutrients in the prevention of diseases. *Acta Biol Szeged.* 2003;47(1–4):119–25.
13. Rivellese AA, Iovine C, Ciano O, Costagliola L, Galasso R, Riccardi G, et al. Nutrient determinants of postprandial triglyceride response in a population-based sample of type II diabetic patients. *Eur J Clin Nutr.* 2006;60(10):1168–73.
14. Wardhani FM, Chiuman L, Ginting CN, Ginting SF, Nasution AN. Efek Ekstrak Kunyit Putih (*Curcuma Zedoaria*) Sebagai Nefroprotektor Pada Tikus Putih Jantan Galur Wis-

- tar yang Diinduksi Tembaga. *J Indones Med Assoc.* 2019;69(8):258–66.
15. Sharma S, Kulkarni SK, Chopra K. Curcumin, the active principle of turmeric (*Curcuma longa*), ameliorates diabetic nephropathy in rats. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2006;33(10):940–5.

