

**PENGARUH EKSTRAK KUNIR PUTIH (*CURCUMA ZEDOARIA*)
TERHADAP KADAR ALPHA FETOPROTEIN**

Studi Eksperimental pada Tikus Putih Jantan Galur Wistar Model

Diabetes Melitus

Skripsi

Untuk memenuhi sebagian persyaratan
mencapai gelar Sarjana Kedokteran



Diajukan oleh :

Aliya Syukur Widyasari

30102100017

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS ISLAM SULTAN AGUNG

SEMARANG

2024

LEMBAR PENGESAHAN

**PENGARUH EKSTRAK KUNIR PUTIH (*CURCUMA ZEDOARIA*) TERHADAP
KADAR ALPHA FETOPROTEIN
(Studi Eksperimental pada Tikus Putih Jantan Galur Wistar Model
Diabetes Melitus)**

Yang dipersiapkan dan disusun oleh :

Aliya Syukur Widyasari

30102100017

Telah dipertahankan di depan Dewan Penguji pada tanggal 7 November 2024 dan
dinyatakan telah memenuhi syarat

Susunan Tim Penguji

Pembimbing I



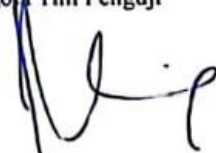
dr. Sampurna, M.Kes

Pembimbing II



dr. Bagas Widiyanto, M.Biomed

Anggota Tim Penguji



dr. Nurina Tyagita, M.Biomed



Dr. Rita Kartika Sari, SKM, M.Kes

Semarang, 7 November 2024

Fakultas Kedokteran

Universitas Islam Sultan Agung

Dekan



Dr. dr. H. Setyo Trisnadi, Sp.KF, S.H

SURAT PERNYATAAN

Yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : Aliya Syukur Widyasari

NIM : 30102100017

Dengan ini menyatakan bahwa skripsi yang berjudul :

**“PENGARUH EKSTRAK KUNIR PUTIH (*CURCUMA ZEDORIA*)
TERHADAP KADAR *ALPHA FETOPROTEIN* (Studi Eksperimental pada
Tikus Putih Jantan Galur Wistar Model Diabetes Melitus)”**

Adalah benar hasil karya saya dan penuh kesadaran bahwa saya tidak melakukan tindakan plagiasi atau mengambil alih seluruh atau sebagian besar skripsi orang lain tanpa menyebutkan sumbernya. Jika saya terbukti melakukan tindakan plagiasi, saya bersedia menerima sanksi sesuai dengan aturan yang berlaku.

Semarang, 4 November 2024



Aliya Syukur Widyasari

PRAKATA

Alhamdulillahirabbilalamin, puji syukur kehadiran Allah SWT atas anugerah, rahmat, dan hidayah-Nya, penulis dapat menyelesaikan skripsi dengan judul **“PENGARUH EKSTRAK KUNIR PUTIH (CURCUMA ZEDOARIA) TERHADAP KADAR ALPHA FETOPROTEIN (Studi Eksperimental pada Tikus Putih Jantan Galur Wistar Model Diabetes Melitus)”**

Skripsi ini disusun sebagai salah satu syarat untuk mencapai gelar sarjana kedokteran di Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang. Penulis menyadari banyak keterbatasan dalam menyelesaikan skripsi ini. Oleh karena itu, penulis ingin menyampaikan ucapan terima kasih kepada :

1. Dr. dr. Setyo, S.H, Sp.KF., selaku dekan Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang.
2. dr. Sampurna, M.Kes selaku Dosen Pembimbing I dan dr. Bagas Widiyanto, M.Biomed selaku Pembimbing II yang telah memberikan bimbingan, saran dan dorongan sehingga penyusunan skripsi ini dapat terselesaikan.
3. dr. Nurina Tyagita, M.Biomed selaku Dosen Penguji I dan Dr. Rita Kartika Sari, SKM., M.Kes selaku Dosen Penguji II yang telah meluangkan waktu, pikiran, serta ilmu dalam penyempurnaan skripsi ini.
4. Kepala Bagian Pusat Studi Pangan dan Gizi Universitas Gadjah Mada serta staff dan jajarannya yang telah membantu dan menyediakan tempat untuk penelitian ini dari awal hingga selesai

5. Orang tua saya Bapak Dr. Sudar, S.H. M.Hum, Ibu dr. Kurniasih, dan kakak saya dr. Aulia Syukur Hapsari yang sudah menjadi rumah terbaik saya yang bukan hanya sekadar tanah dan bangunan.
6. Teman bimbingan saya (Hesa, Marshanda, Nurdiana, Muna, dan Gradis) yang selalu kompak dan memberikan dorongan untuk segera dalam penyusunan skripsi ini.
7. Sahabat seperjuangan saya (Amara, Felia, Ragita, Hanin, Nimas, Bumi) dalam memberikan dukungan serta motivasi kepada penulis dalam menyelesaikan skripsi ini.
8. Asisten Laboratorium Anatomi yang senantiasa memberikan motivasi dan memberikan semangat kepada penulis dalam menyelesaikan skripsi ini.

Dalam pembuatan skripsi ini, penulis menyadari masih banyak kekurangan yang dimiliki. Penulis memohon maaf atas segala kekurangan dan kesalahan yang mungkin pernah dibuat. Besar harapan penulis skripsi ini dapat bermanfaat bagi penulis maupun pembaca serta dalam mengembangkan ilmu kedokteran.

Semarang, 4 November 2024

Aliya Syukur Widyasari

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
LEMBAR PERSETUJUAN	ii
SURAT PERNYATAAN	iii
PRAKATA.....	iv
DAFTAR ISI.....	vi
DAFTAR GAMBAR.....	ix
DAFTAR TABEL.....	x
DAFTAR LAMPIRAN.....	xi
INTISARI	xii
DAFTAR SINGKATAN	xiii
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1. Latar Belakang.....	1
1.2. Rumusan Masalah	3
1.3. Tujuan Penelitian.....	3
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	5
2.1. <i>Alpha Fetoprotein</i>	5
2.1.1. Definisi <i>Alpha Fetoprotein</i>	5
2.1.2. Karakteristik <i>Alpha Fetoprotein</i>	6
2.1.3. Metode Pemeriksaan <i>Alpha Fetoprotein</i>	7
2.1.4. Faktor yang Memengaruhi Kadar <i>Alpha Fetoprotein</i>	8
2.2. Kunir Putih	9
2.2.1. Toksonomi Kunir Putih.....	9
2.2.2. Morfologi Kunir Putih.....	9
2.2.3. Kandungan Kunir Putih.....	10
2.2.4. Potensi Kandungan Kunir Putih.....	11
2.3. Induksi <i>Streptozotocine</i> dan <i>Niacinamide</i>	12
2.3.1. <i>Streptozotocine</i>	12
2.3.2. <i>Niacinamide</i>	12
2.3.3. Mekanisme Diabetes Melitus menyebabkan Cedera Hepar	13
2.4. Tikus Putih Jantan Galur Wistar.....	15
2.5. Hubungan Ekstrak Kunir Putih dengan <i>Alpha Fetoprotein</i> pada Tikus Putih Jantan Galur Wistar yang Diinduksi <i>Streptozotocine</i> dan <i>Niacinamide</i>	16

2.6.	Kerangka Teori	19
2.7.	Kerangka Konsep	19
2.8.	Hipotesis	20
BAB III METODE PENELITIAN		21
3.1.	Jenis Penelitian dan Rancangan Penelitian.....	21
3.2.	Variabel Penelitian dan Definisi Operasional.....	22
3.2.1.	Variabel.....	22
3.2.2.	Definisi Operasional.....	23
3.3.	Subjek Penelitian	23
3.3.1.	Subjek Uji Penelitian.....	23
3.3.2.	Besar Subjek Uji	24
3.3.3.	Kriteria Inklusi	24
3.3.4.	Kriteria Eksklusi.....	24
3.3.5.	Kriteria <i>Drop Out</i>	25
3.4.	Alat dan Bahan Penelitian	25
3.4.1.	Alat.....	25
3.4.2.	Bahan.....	26
3.5.	Cara Penelitian.....	26
3.5.1.	Pengajuan <i>Ethical Clearance</i>	26
3.5.2.	Cara Pembuatan Serbuk Kunir Putih	26
3.5.3.	Pembuatan <i>Streptozotocine</i> dan <i>Niacinamide</i>	27
3.5.4.	Dosis Penelitian.....	27
3.5.5.	Prosedur Penelitian.....	28
3.5.6.	Pemberian Perlakuan.....	29
3.5.7.	Cara Pengambilan Darah.....	30
3.5.8.	Cara Pemeriksaan Kadar <i>Alpha Fetoprotein</i>	30
3.6.	Tempat dan Waktu Penelitian.....	31
3.7.	Alur Penelitian.....	32
3.8.	Analisa Hasil	33
BAB IV HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN.....		34
4.1.	Hasil Penelitian.....	34
4.2.	Pembahasan	37
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN		41
5.1	Kesimpulan	41

5.1	Saran.....	42
DAFTAR PUSTAKA		43
LAMPIRAN.....		46



DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1. Pembentukan Alpha Fetoprotein	5
Gambar 2.2. Kunir Putih	9
Gambar 2.3. DM menyebabkan cedera pada hepar	13
Gambar 2.4 Kerangka Teori.....	19
Gambar 2.5 Kerangka Konsep	19
Gambar 3.1 Desain Penelitian.....	21
Gambar 3.2 Alur Penelitian.....	32
Gambar 4.1 Diagram rerata kadar glukosa darah antar kelompok.....	34
Gambar 4.2 Diagram rerata kadar AFP antar kelompok.....	35



DAFTAR TABEL

Tabel 4.1. Hasil Analis Uji One Way Annova.....	35
Tabel 4.2. Hasil analisis statistik kadar AFP antar kelompok uji	36



DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Hasil Perhitungan Glukosa dan Kadar AFP.....	46
Lampiran 2. Hasil Perhitungan Rerata Glukosa dan Kadar AFP.....	46
Lampiran 3. Pengujian Normalitas Data Kadar AFP Keempat Kelompok.....	47
Lampiran 4. Uji Deskripsi, Homogenitas, dan Perbedaan Kadar AFP Keempat Kelompok Uji.....	47
Lampiran 5. Post Hoc Test.....	49
Lampiran 6. Proses Penelitian.....	50
Lampiran 7. Ethical Clearance.....	51
Lampiran 8. Surat Keterangan Bebas Penelitian.....	52
Lampiran 9. Surat Ijin Penelitian.....	53
Lampiran 10. Surat Bukti Selesai Penelitian.....	54
Lampiran 11. Form Pengantar Ujian Hasil.....	54
Lampiran 12. Surat Keterangan Pelaksanaan Ujian Hasil.....	56



INTISARI

Diabetes melitus yang berlangsung secara kronis dapat berisiko merusak jaringan hepar akibat adanya stress oksidatif. Kadar *alpha fetoprotein* yang tinggi dapat menjadi penanda adanya kerusakan hepar. Kunir putih (*Curcuma zedoaria*) memiliki kandungan kurkumin, flavonoid, *diferuloylmethane* yang berperan sebagai antiinflamasi dan antioksidan. Penelitian ini bertujuan mengetahui pengaruh ekstrak kunir putih terhadap kadar AFP pada tikus model Diabetes Melitus.

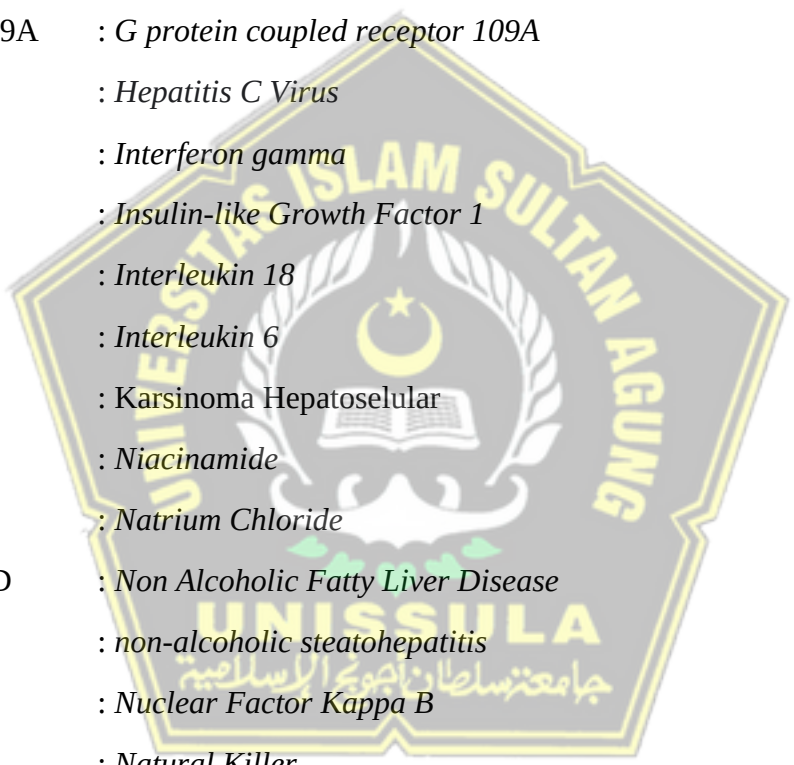
Penelitian eksperimental dengan desain *post test* dan menggunakan 28 ekor tikus putih jantan galur wistar yang dibagi menjadi 4 kelompok. Kelompok normal (K1), kelompok DM (K2) diinjeksi dengan *niacinamide* 45 mg/kgBB dan *streptozotocine* 110 mg/kgBB. Kelompok K3 dan K4 selain diinduksi STZ-NA, masing-masing diberi ekstrak kunir putih 9 dan 18 mg/200gBB selama 30 hari. Kemudian dilakukan pengukuran kadar AFP dengan *automatic spectofotometer* dari sampel darah yang diambil melalui sinus orbitalis. Penelitian ini dilakukan dengan uji *Anova* dan dilanjutkan uji *Post Hoc LSD*.

Rerata kadar AFP di K1 $47,26 \pm 1,90$ g/dl, K2 $86,45 \pm 1,53$ g/dl, K3 $67,54 \pm 1,59$ g/dl, K4 $54,35 \pm 2,74$ g/dl. Hasil analisis uji *Anova* didapatkan nilai $p = 0,001$ menunjukkan terdapat perbedaan bermakna dari seluruh kelompok uji. Hasil uji *post hoc LSD* menunjukkan perbedaan bermakna ($p < 0,05$) disetiap perbandingan pasangan kelompok. Kadar AFP K4 secara signifikan lebih rendah daripada K2 dan K3.

Ekstrak kunir putih berpengaruh terhadap peningkatan kadar *alpha fetoprotein* pada tikus putih jantan galur wistar model diabetes melitus.

Kata Kunci : Diabetes melitus, kadar AFP, kunir putih

DAFTAR SINGKATAN



AFP	: <i>Alpha Fetoprotein</i>
cAMP	: <i>Cyclic Adenosine Monophosphate</i>
DM	: <i>Diabetes Melitus</i>
DNA	: <i>Deoxyribonucleic Acid</i>
GDS	: <i>Gula Darah Sewaktu</i>
GLUT 2	: <i>Glucose Transporter 2</i>
GPR109A	: <i>G protein coupled receptor 109A</i>
HCV	: <i>Hepatitis C Virus</i>
IFN- γ	: <i>Interferon gamma</i>
IGF-1	: <i>Insulin-like Growth Factor 1</i>
IL-18	: <i>Interleukin 18</i>
IL-6	: <i>Interleukin 6</i>
KHS	: <i>Karsinoma Hepatoselular</i>
NA	: <i>Niacinamide</i>
NaCl	: <i>Natrium Chloride</i>
NAFLD	: <i>Non Alcoholic Fatty Liver Disease</i>
NASH	: <i>non-alcoholic steatohepatitis</i>
NF- κ B	: <i>Nuclear Factor Kappa B</i>
NK	: <i>Natural Killer</i>
OAD	: <i>Obat Anti Diabetes</i>
PKC	: <i>Protein Kinase C</i>
RISKESDAS	: <i>Riset Kesehatan Dasar</i>
ROS	: <i>Reactive Oxidation Species</i>
STZ	: <i>Streptozotocine</i>
TNF- α	: <i>Tumour Necrosis Factor alpha</i>

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Diabetes melitus merupakan salah satu penyakit kronik yang bila tidak ditangani dengan baik dapat memicu timbulnya komplikasi, salah satunya kerusakan hepar. Kerusakan ini dipicu oleh adanya resistensi insulin yang menginduksi proses glukoneogenesis, peningkatan stres oksidatif dan aktivasi sel inflamatorik pada sel hepar, kemudian memicu terjadinya *Non Alcoholic Fatty Liver Disease* (NAFLD) serta berakhir menjadi karsinoma hepatoseluler (KHS) apabila berlangsung secara kronis (Ramadan *et al.*, 2022). Salah satu biomarker terjadinya KHS dapat dideteksi dengan adanya peningkatan kadar *alpha fetoprotein* (AFP). Penanganan kasus diabetes melitus (DM) dapat dikelola dengan pemberian obat anti diabetes (OAD) atau pemilihan bahan alam yang terdapat bahan aktif agar tidak terjadi komplikasi organ yang semakin masif (Soeters *et al.*, 2019). Kunir putih (*Curcuma zedoaria*) memiliki kandungan senyawa kimia berupa flavonoid, *diferuloylmethane*, alkaloid, tannin, dan curcumin yang terbukti dapat berperan sebagai antihiperglikemi dan antiinflamasi (Asthariq, 2020; Simorangkir, 2020). Beberapa penelitian mengenai peranan kunir putih sebagai antiinflamasi hanya membahas mengenai kerusakan hepar akibat obat-obatan dan infiltrasi patogen seperti virus pada kasus hepatitis B (Hidayat *et al.*, 2024). Potensi kunir putih sebagai anti inflamasi pada penderita diabetes melitus belum banyak dilakukan penelitian.

Diabetes melitus menjadi salah satu penyakit kronik tersering dengan angka morbiditas dan mortalitas yang tinggi serta masih menjadi masalah besar kesehatan di dunia. Prevalensi DM tipe II sekitar 80% terjadi pada negara-negara berkembang salah satunya di Indonesia (Saputri, 2020). Data Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS) pada 2018 menyatakan bahwa angka kejadian diabetes melitus di Indonesia dalam kurun waktu 5 tahun mengalami peningkatan yaitu dari tahun 2013 yang sebesar 6,9% menjadi 10,9% di tahun 2018 (Kemenkes RI, 2019). Studi epidemiologi menyatakan bahwa penderita DM memiliki 2-3 kali lipat lebih tinggi berisiko terkena karsinoma hepatoselular (KHS). Prevalensi penyakit KHS pada pasien DM sebesar 11,4% pada tahun 2017 di dunia (Xu li *et al.*, 2017).

Kunir putih merupakan salah satu jenis tanaman rempah yang memiliki kandungan antihiperglikemi, antioksidan, dan antiinflamasi. Penelitian Hans (2020) membuktikan bahwa kunir putih mampu berperan sebagai antiinflamasi melalui kandungan kurkuminoid yang menekan *nuclear factor kappa B (NF-κB)* sehingga peningkatan aktivasi transkripsi gen sitokin proinflamasi dapat dihambat (Hans, 2020). Kurkuminoid pada kunir putih juga mampu berperan sebagai hepatoprotektor (Yustinianus *et al.*, 2019). Kandungan berupa flavonoid pada kunir putih juga berperan sebagai antiinflamasi dengan cara penghambatan beberapa mediator inflamasi pada jalur fosfolipase A2 (Novaliana, 2022). Flavonoid juga terbukti mampu menurunkan kadar glukosa darah melalui produksi IGF-1 (Tyagita *et al.*, 2021). Selain itu, kunir putih mampu menjadi salah satu pengobatan kanker

karena kemampuan sitotoksik yang kuat terhadap limfoblastoid pada sel limfosit pasien-pasien penderita penyakit keganasan berupa kanker (Hadisaputri, 2020).

Berdasarkan uraian diatas kandungan kunir putih berupa flavonoid dan kurkuminoid memiliki potensi sebagai anti inflamasi pada penyakit diabetes melitus. Oleh karena itu, peneliti tertarik untuk mengetahui pengaruh ekstrak kunir putih terhadap kadar *alpha fetoprotein* pada tikus putih jantan galur wistar model diabetes melitus.

1.2. Rumusan Masalah

“Apakah terdapat pengaruh ekstrak kunir putih terhadap kadar *alpha fetoprotein* pada tikus putih jantan galur wistar model diabetes melitus?”

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Umum

Mengetahui pengaruh ekstrak kunir putih terhadap kadar *alpha fetoprotein* pada tikus putih jantan galur wistar model diabetes melitus.

1.3.2. Khusus

1.3.2.1. Mengetahui rerata kadar *alpha fetoprotein* pada tikus putih jantan galur wistar yang hanya diberikan pakan standar (kelompok normal).

1.3.2.2. Mengetahui rerata kadar *alpha fetoprotein* pada tikus putih jantan galur wistar model diabetes melitus serta diberikan pakan standar (kelompok kontrol negatif).

1.3.2.3. Mengetahui rerata kadar *alpha fetoprotein* pada tikus putih jantan galur wistar model diabetes melitus dengan mendapat ekstrak kunir putih dosis 9 mg/200gBB/hari serta diberikan pakan standar (kelompok perlakuan 1).

1.3.2.4. Mengetahui rerata kadar *alpha fetoprotein* pada tikus putih jantan galur wistar model diabetes melitus dengan mendapat ekstrak kunir putih dosis 18 mg/200gBB/hari serta diberikan pakan standar (kelompok perlakuan 2).

1.3.2.5. Menganalisis dan mengetahui rerata perbedaan antar kelompok.

1.4. Manfaat Penelitian

1.4.1. Manfaat Teoritis

Penelitian ini diharapkan mampu memberikan informasi pengetahuan penelitian awal tentang pengaruh ekstrak kunir putih terhadap kadar *alpha fetoprotein* pada tikus putih jantan galur wistar model diabetes melitus.

1.4.2. Manfaat Praktis

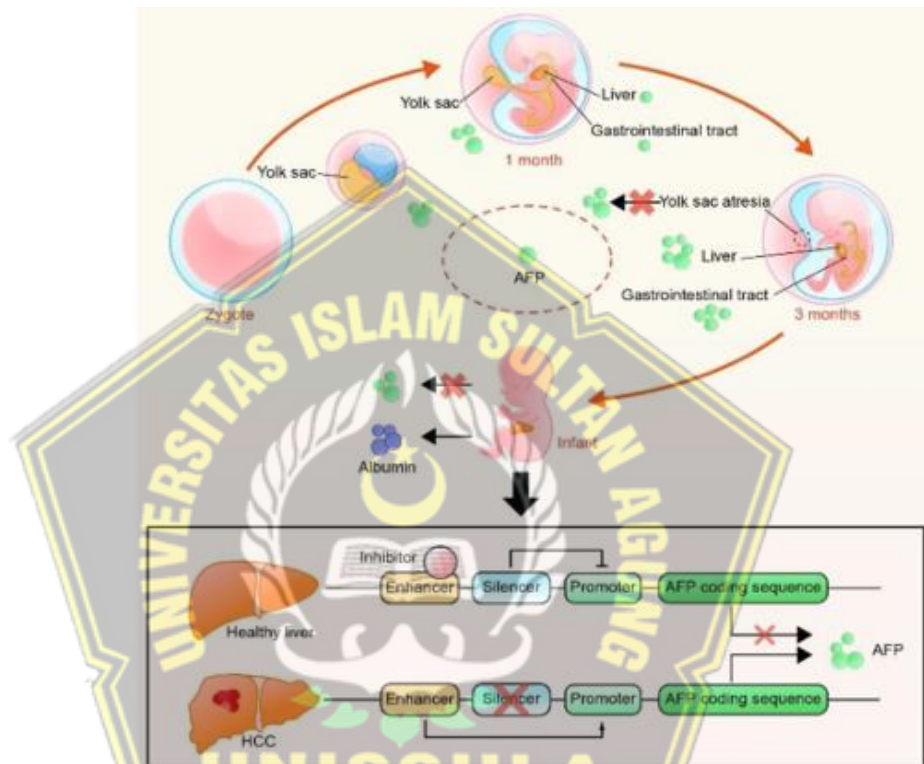
Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi kepada masyarakat mengenai potensi kunir putih sebagai anti inflamasi pada hepar terhadap kasus diabetes melitus.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. *Alpha Fetoprotein*

2.1.1. Definisi *Alpha Fetoprotein*



Gambar 2.1. Pembentukan *Alpha Fetoprotein* (Hu *et al.*,2021)

Alpha fetoprotein (AFP) adalah protein serum yang diproduksi oleh hepatosit fetal, sel *yolk sac* dan sedikit dari saluran gastrointestinal fetal. AFP memiliki berat molekul 69 kDa dengan waktu paruhnya yaitu 4-5 hari (Liu *et al.*, 2024). AFP merupakan biomarker pemeriksaan pada hepar yang dapat digunakan untuk mendeteksi kondisi keganasan yaitu karsinoma hepatoselular (KHS).

2.1.2. Karakteristik *Alpha Fetoprotein*

AFP merupakan salah satu dari empat anggota gen albumin yang membentuk kluster multi-gen dan terdapat 3 isoform utama yang ditentukan afinitasnya terhadap lektin, contohnya AFP-L1, AFP-L2 dan AFP-L3. Isoform L3 dikaitkan dengan perkembangan karsinoma hepatoselular pada populasi berisiko tinggi seperti hepatitis B kronis, hepatitis C kronis dan sirosis hati. Daya ikat tembaga, nikel, dan asam lemak serta bilirubin oleh AFP kurang baik dibandingkan albumin serum. Hanya sebagian kecil (kurang dari 2%) AFP manusia yang dapat mengikat estrogen (Galle *et al.*, 2019; *European Molecular Biology Laboratory*, 2023; Adigun *et al.*, 2024).

AFP dapat mengatur pertumbuhan sel neoplastic dan sel normal. Proliferasi tumor oleh AFP bergantung kepada jalur siklik AMP-protein kinase A dan inisiasi masuknya ion kalsium (Ca^{2+}). Hal tersebut dapat meningkatkan sintesis DNA dan proliferasi tumor yang dimediasi oleh aktivitas cAMP dan protease A intraseluler. Selain itu AFP berperan dalam penekanan respon imun terhadap sel neoplasma (anti-tumor). AFP dapat berinteraksi dengan makrofag dan menghambat sifat anti-fagositik yang dimiliki makrofag serta membunuh aktivitas Sel NK (*Natural Killer*) dan limfosit T (Galle *et al.*, 2019).

2.1.3. Metode Pemeriksaan *Alpha Fetoprotein*

Kadar serum pemeriksaan *alpha fetoprotein* memiliki tingkat spesifisitas 76-94% dan sensitivitas 39-65% (Aprilicia *et al.*, 2021). Nilai normal AFP dalam tubuh manusia yaitu saat kadarnya <20 ng/mL. Apabila terjadi suatu peningkatan dari ambang batas nilai normal tersebut maka dapat dicurigai adanya suatu keganasan yang mengarah pada karsinoma hepatoselular (Kilci *et al.*, 2023).

Awal mula, AFP diidentifikasi dengan elektroforesis protein serum janin dan ibu. AFP merupakan fraksi tambahan yang terdapat pada janin antara albumin dan protein $\beta 1$. Fraksi tambahan tersebut tidak terdapat pada protein serum ibu (Galle *et al.*, 2019)

AFP dapat diidentifikasi dari plasma darah. Sampel yang dapat diambil yaitu darah vena. AFP diukur dengan menggunakan *immunoassay*. Sistem ini menggunakan label enzim fluoresen dan *chemiluminescent*. AFP L3% diukur menggunakan instrument berbasis mikrofluida yang memanfaatkan teknik imunokimia dan elektroforesis (Adigun *et al.*, 2024).

Peningkatan kadar AFP diidentifikasi sebagai faktor risiko perkembangan karsinoma hepatoseluler dan berpotensi untuk menyaring populasi yang berisiko. Peningkatan kadar AFP juga dikaitkan dengan prognosis yang lebih buruk pada pasien karsinoma hepatoselular (Galle *et al.*, 2019).

2.1.4. Faktor yang Memengaruhi Kadar *Alpha Fetoprotein*

AFP cenderung lebih tinggi akurasinya pada pasien non-infeksi HCV dibandingkan pasien dengan infeksi HCV. Hal tersebut dikarenakan pada infeksi HCV sering terjadi peningkatan kadar AFP tanpa adanya karsinoma hepatoselular (KHS). Penerapan batas kadar AFP yang berbeda pada pasien dengan positif HCV dan negatif HCV dapat mengurangi perbedaan akurasi AFP (Gopal *et al.*, 2019).

Ras juga dapat mempengaruhi sensitivitas dari *alpha fetoprotein*. Ras *African-American* memiliki sensitivitas lebih rendah terhadap KHS dibandingkan ras lainnya. Hal ini berkorelasi dengan data epidemiologi yang menunjukkan tingkat kejadian non-KHS lebih tinggi pada orang kulit hitam dibandingkan dengan pasien Kaukasia (Gopal *et al.*, 2019).

Cedera hepar dapat meningkatkan risiko peningkatan kadar AFP. AFP meningkat selama regenerasi hepatosit. Kerusakan hepatosit akibat karbon tetraklorida atau hepatektomi parsial menunjukkan bahwa hepatosit dewasa menjadi lebih regeneratif dan produksi setelah cedera (Kandasamy dan Biju, 2020).

2.2. Kunir Putih

2.2.1. Toksonomi Kunir Putih

Taksonomi terkait tumbuhan kunir putih diklasifikasikan sebagai berikut :

Kingdom : *Plantae*
Subkingdom : *Tracheobionta*
Super divisi : *Spermatophyta*
Divisi : *Magnoliophyta*
Kelas : *Liliopsida*
Sub kelas : *Zingiberidae*
Ordo : *Zingiberales*
Family : *Zingiberaceae*
Genus : *Curcuma L.*
Spesies : *Curcuma zedoaria*

2.2.2. Morfologi Kunir Putih



Gambar 2.2. Kunir Putih (Anand dan Bhuktar, 2019)

Kunir putih (*Curcuma zedoaria*) merupakan salah satu tanaman herbal yang banyak tumbuh di Indonesia. Tanaman ini memiliki batang semu dan lunak yang menjalar di dalam permukaan tanah membentuk suatu rimpang berwarna kehijauan, serta membentuk suatu tunas dan akar baru dari ruas setiap rimpangnya. Kedalaman rimpang kunir putih dalam tanah sekitar 15 cm. Kunir putih memiliki daun yang berbentuk lonjong, pangkal tumpul dengan ujung runcing, bertangkai pendek, serta tulang daun menyirip. Tanaman kunir putih dapat tumbuh mencapai tinggi sekitar 2 meter (Sagita *et al.*, 2022).

2.2.3. Kandungan Kunir Putih

Kunir putih merupakan salah satu tanaman herbal yang sering digunakan sebagai pengobatan tradisional. Hal ini dikarenakan kunir putih memiliki berbagai macam kandungan yang bermanfaat seperti kurkuminoid, flavonoid, resin, alkaloid, terpen, dan minyak atsiri yang terdapat pada bagian rimpangnya. Rimpang kunir putih juga memiliki kandungan antioksidan alami yaitu *diferuloylmethane*. Selain itu, kunir putih memiliki kandungan berupa astringensia, saponin, glikosida, dan steroid (Astahriq, 2020). Kandungan senyawa etanol berupa polifenol, *neocurdione*, *curzerenone*, *alismol*, *zederone* dan campuran sterol juga terdapat pada kunir putih (Sagita *et al.*, 2022).

2.2.4. Potensi Kandungan Kunir Putih

Senyawa aktif yang terdapat dalam kunir putih memiliki berbagai peranan yaitu sebagai anti inflamasi, anti mikroba, antioksidan serta anti kanker. Kandungan flavonoid pada kunir putih dapat berperan sebagai anti inflamasi dengan cara menghambat fosfolipase A2 yang berperan sebagai mediator inflamasi pada jalur metabolisme asam arakidonat. Kunir putih juga memiliki kandungan berupa curcumin yang berpotensi sebagai anti-inflamasi dengan menurunkan regulasi protein kinase C (PKC) melalui penghambatan fosforilasi *phosphatidylserine* (Simorangkir, 2020). Kadar PKC yang menurun berdampak pada penurunan aktivasi *nuclear factor kappa B* (NF- κ B) sebagai faktor transkripsi aktivasi gen proinflamasi dalam pembuluh darah. Semakin sedikit kadar PKC maka jumlah sitokin proinflamasi yang beredar dalam tubuh akan semakin berkurang (Kalma, 2019). Kandungan minyak atsiri dan etanol pada bagian rimpang kunir putih mampu menghambat bakteri *Staphylococcus aureus*, *Bacillus cereus*, *Epinephelus coioides*, dan *Streptococcus viridans*. Pada bagian rimpang kunir putih terdapat diferuloylmethane yang berpotensi sebagai antioksidan alami dalam menangkal peningkatan radikal bebas. Kandungan *cuzerenone*, *isocurcumenol* dan *alismol* mampu menekan proliferasi sel kanker dalam tubuh manusia. Minyak atsiri

pada kunir putih juga mampu memberikan efek sitotoksik pada sel kanker (Sagita *et al.*, 2022).

2.3. Induksi *Streptozotocine* dan *Niacinamide*

2.3.1. *Streptozotocine*

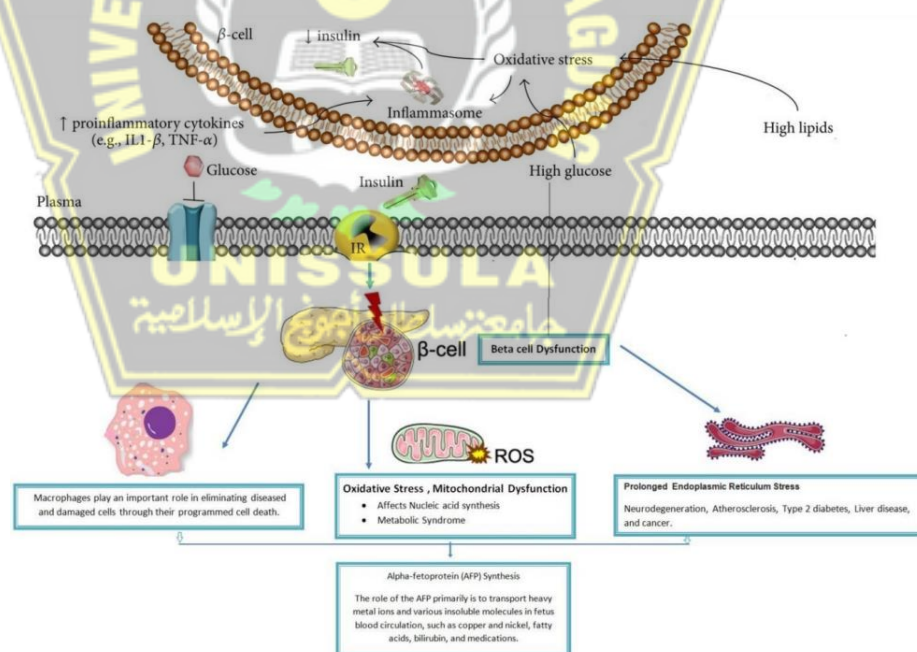
Streptozotocine merupakan salah satu senyawa yang digunakan untuk menginduksi terjadinya kondisi diabetes melitus. *Streptozotocine* memiliki kandungan *deoxy-glukosa* yang memiliki tingkat afinitas cukup tinggi dengan GLUT 2 yang banyak berada pada membran plasma sel β pankreas (Azizah *et.al.*, 2023). Mekanisme yang dilakukan oleh *streptozotocine* yaitu dengan bantuan *glucose transporter 2* (GLUT 2) akan memasuki sel β pankreas. Senyawa *streptozotocine* akan memberikan efek sitotoksik pada sel β pancreas sehingga berdampak pada disfungsi sel pancreas yang berujung pada kematian sel. Dampak yang ditimbulkan dari kondisi tersebut adalah terjadi peningkatan kadar insulin dan kadar glukosa dalam darah dari rentang nilai normalnya. (Tandi *et.al.*, 2019). Selain menyebabkan kondisi hiperglikemi, induksi *streptozotocine* selama 30 hari terbukti dapat meningkatkan stress oksidatif yang menimbulkan kerusakan pada organ hepar (Yazdi, *et.al.* 2019).

2.3.2. *Niacinamide*

Niacinamide adalah salah satu senyawa yang berperan dalam menstimulasi sekresi dari *adiponectin* pada jaringan adiposit. Kadar

niacinamide yang meningkat dalam tubuh menyebabkan terjadinya penurunan kadar adiponektin. Kadar adiponektin yang rendah akan menyebabkan penurunan sensitivitas insulin sehingga berdampak pada kondisi hiperglikemia (Morakinyo *et al.*, 2019). *Niacinamide* dapat menghambat sekresi insulin melalui jalur *G protein coupled receptor* (GPR109A). *Niacinamide* yang menginduksi sel-sel pankreas dapat mengakibatkan disfungsi dari sekresi insulin (Zhang *et al.*, 2022). Selain itu, induksi *niacinamide* selama 30 hari terbukti dapat menimbulkan kerusakan pada organ hepar (Leung, *et al.*, 2018)

2.3.3. Mekanisme Diabetes Melitus menyebabkan Cedera Hepar



Gambar 2.3. DM menyebabkan cedera pada hepar (Narasimman, 2022)

Diabetes melitus merupakan salah satu penyakit pada metabolisme tubuh yang ditandai dengan kadar glukosa yang tinggi

dalam darah. Diabetes melitus digolongkan menjadi 2 jenis yaitu DM tipe I dan DM tipe II. Diabetes melitus tipe I disebabkan oleh adanya kerusakan pada sel β pankreas sehingga insulin tidak diproduksi dalam tubuh, sedangkan DM tipe II disebabkan oleh kondisi resistensi insulin (Ceriana *et al.*, 2022). Sebagian besar tingkat kejadian kasus DM disebabkan oleh DM tipe 2 yaitu sebesar 90% (Galicia-Garcia *et al.*, 2020).

Diabetes melitus yang berlangsung lama berpotensi terjadi kerusakan pada organ hepar. Hal ini terjadi karena saat terjadi kondisi resistensi insulin atau gangguan pengambilan glukosa oleh jaringan, maka tubuh akan melakukan mekanisme kompensasi dengan cara meningkatkan proses lipolisis. Produk hasil pemecahan lemak tersebut digunakan dalam proses glukoneogenesis untuk pemenuhan glukosa dalam tubuh. Proses tersebut yang berlangsung terus menerus tanpa terkendali maka akan menyebabkan akumulasi lemak pada hepar yang menimbulkan suatu kondisi yaitu perlemakan hati atau *non alcoholic fatty liver disease* (NAFLD) (Yatmasari *et.al.*, 2021). Terjadinya NAFLD dapat meningkatkan kadar *Reactive Oxidation Species* (ROS) yang menyebabkan terjadinya stress oksidatif serta memicu peningkatan sekresi sitokin pro inflamasi seperti *IL-18*, *IL-6*, *TNF- α* , dan *IFN- γ* (Simanjuntak dan Zulham, 2020). Kadar sitokin inflamasi yang meningkat akan bersifat sitotoksik sehingga akan menimbulkan kerusakan pada

hepar sehingga tingkatan beralih menjadi *non-alcoholic steatohepatitis* (NASH). Penderita DM yang sudah mencapai kondisi NASH akan memicu terjadinya sirosis hepar hingga suatu keganasan yang disebut karsinoma hepatoselular (KHS). Hal ini selaras dengan penelitian yang menyatakan bahwa penyakit keganasan kanker hati rentan terjadi pada pasien-pasien dengan komorbid penyakit diabetes melitus (Satriyo *et al.*, 2022). Selain itu, seseorang yang mengalami kondisi perlemakan hati akan memiliki kecenderungan berkembang mengalami sirosis hepar sekitar 10-29% dan akan berkembang menjadi suatu karsinoma hepatoselular sekitar 4-27% (Aprilicia *et al.*, 2021).

2.4. Tikus Putih Jantan Galur Wistar

Tikus merupakan salah satu hewan yang sering digunakan sebagai objek penelitian. Tikus putih jantan galur wistar (*Rattus norvegicus*) memiliki taksonomi yaitu :

Kingdom : *Animalia*
 Filum : *Chordata*
 Kelas : *Mamalia*
 Ordo : *Rodentia*
 Famili : *Murinae*
 Genus : *Rattus*
 Spesies : *Rattus norvegicus*

Tikus memiliki perbedaan karakteristik yang lebih unggul daripada dengan mencit. Hal ini dinilai dari tingkat kecerdasan yang lebih baik, durasi waktu perkembangbiakannya lebih singkat, lebih mudah dalam masa pemeliharaan dan proporsi tubuh yang lebih besar (Rollando *et al.*, 2022). Apabila dinilai berdasarkan gendernya, tikus jantan dinilai lebih baik digunakan sebagai objek penelitian dibandingkan dengan tikus betina karena mekanisme hormonnya relatif lebih stabil sehingga tidak banyak mengganggu metabolisme dalam tubuh tikus jantan (Putri *et al.*, 2019). Kadar hormon seks pada tikus betina yaitu hormon estrogen relatif lebih meningkat sehingga memicu peningkatan efek inflamasi yang lebih masif. Terkait masa pemeliharaannya, tikus putih jantan galur wistar memiliki tingkat ketenangan yang lebih stabil. Tikus tersebut tidak mudah mengalami kecemasan berarti yang mempengaruhi dari kondisi kehidupannya. Secara genetik tikus putih jantan galur wistar memiliki sifat karakteristik yang tidak jauh berbeda dengan manusia karena terdapat sekitar 98% persamaan berdasarkan organisasi DNA dan kesamaan gennya (Rejeki *et al.*, 2019).

2.5. Hubungan Ekstrak Kunir Putih dengan *Alpha Fetoprotein* pada Tikus Putih Jantan Galur Wistar yang Diinduksi *Streptozotocine* dan *Niacinamide*

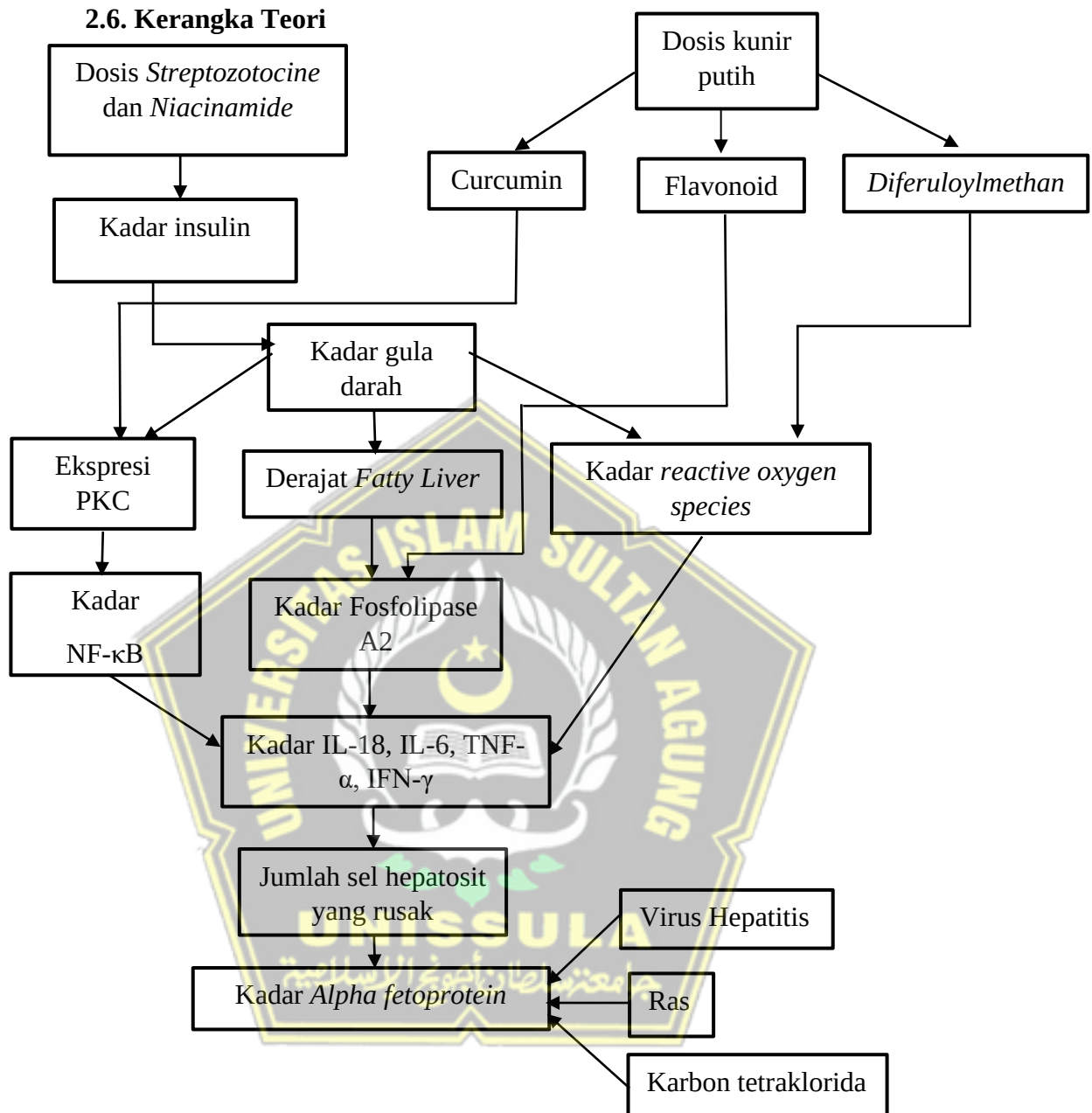
Diabetes melitus sering disebabkan karena kondisi resistensi insulin yang terjadi pada tubuh sehingga mengakibatkan kondisi hiperglikemi. Peningkatan kadar glukosa dalam darah tersebut menyebabkan terjadinya peningkatan kadar protein kinase C, peningkatan kadar *fatty liver*, dan

peningkatan kadar *reactive oxygen species*. Peningkatan kadar protein kinase C menyebabkan peningkatan *nuclear factor kappa B* (NF- κ B) yang berperan sebagai factor transkripsi aktivasi gen sitokin proinflamasi (Sajan *et al.*, 2020). Resistensi insulin menyebabkan pemenuhan kebutuhan glukosa untuk metabolisme dalam suatu sel dan jaringan tidak dapat terpenuhi dengan baik sehingga tubuh akan mengompensasi dengan meningkatkan kerjanya untuk proses lipolisis. Proses lipolisis secara terus-menerus menyebabkan terjadinya akumulasi lemak pada hepar (*fatty liver*) yang mengarah pada kondisi perlemakan hepar (NAFLD) (Yatmasari *et al.*, 2021). *Fatty liver* yang meningkat akan berdampak pada peningkatan fosfolipase A2 yang berperan mengubah fosfolipid untuk mengaktivasi jalur asam arakidonat. Stimulasi jalur asam arakidonat menyebabkan aktivasi sel-sel inflamatorik. Selain itu, kondisi hiperglikemi menyebabkan terjadinya peningkatan kadar *reactive oxygen species* (ROS) yang berdampak pada kondisi stres metabolik (Jubaidi *et al.*, 2022). Apabila tubuh mengalami stres metabolik secara terus-menerus maka akan mengakibatkan terjadinya peningkatan kadar sitokin-sitokin pro inflamasi yang beredar di dalam tubuh. Aktivasi protein kinase C, fosfolipase A2, dan kondisi stres metabolik menyebabkan terjadinya peningkatan sitokin pro inflamasi seperti *IL-18*, *IL-6*, *TNF- α* , dan *IFN- γ* yang akan memicu terjadinya inflamasi pada hepar (Simanjuntak dan Zulham, 2020).

Inflamasi pada hepar yang berlangsung terus menerus akan menimbulkan suatu cedera pada hepar sehingga hepar akan mengompensasi

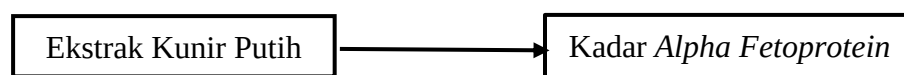
dengan melakukan proses regenerasi sel. Regenerasi hepatosit yang terjadi tanpa terkendali akan meningkatkan kadar AFP. *Alpha fetoprotein* berperan dalam penekanan respon imun terhadap sel neoplasma (anti-tumor). AFP dapat berinteraksi dengan makrofag dan menghambat sifat anti-fagositik yang dimiliki makrofag serta membunuh aktivitas Sel NK (*Natural Killer*) dan limfosit T (Galle *et al.*, 2019). Peningkatan AFP secara signifikan akan berisiko terjadinya kondisi keganasan berupa karsinoma hepatoselular.

Kunir putih memiliki kandungan berupa flavonoid, *diferuloylmethane* dan curcumin yang berperan sebagai anti inflamasi dan antioksidan. Curcumin sebagai anti inflamasi bekerja dengan cara menurunkan regulasi protein kinase C (PKC) sehingga dapat menekan aktivasi *nuclear factor kappa B* (NF- κ B) (Simorangkir, 2020). Apabila kadar NF- κ B rendah maka akan menurunkan sekresi sitokin pro inflamasi karena NF- κ B merupakan faktor transkripsi yang menstimulasi gen-gen proinflamasi (Kalma, 2019). Kunir putih juga memiliki kandungan berupa *diferuloylmethane* sebagai antioksidan alami untuk mengatasi peningkatan kadar radikal bebas (ROS) sehingga kondisi stres oksidatif yang meningkatkan sel inflamasi dalam tubuh dapat dicegah. Selain itu, kandungan flavonoid pada kunir putih mampu berperan sebagai anti inflamasi dengan cara menghambat jalur fosfolipase A2 sebagai jalur yang mengaktivasi mediator inflamasi pada metabolisme asam arakidonat. Apabila jalur aktivasi fosfolipase A2 ditekan maka proses-proses inflamasi yang memicu kerusakan organ hepar dapat dihambat.



Gambar 2.4 Kerangka Teori

2.7. Kerangka Konsep



Gambar 2.5 Kerangka Konsep

2.8.Hipotesis

Ekstrak kunir putih berpengaruh terhadap kadar *alpha fetoprotein* pada tikus putih jantan galur wistar model diabetes melitus.

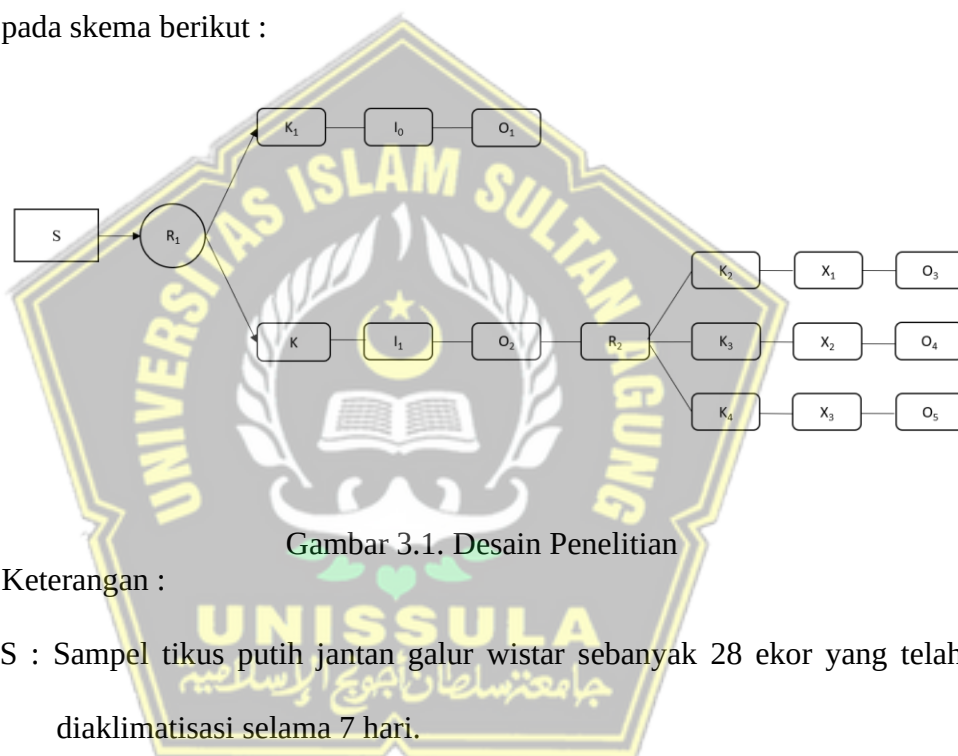


BAB III

METODE PENELITIAN

3.1. Jenis Penelitian dan Rancangan Penelitian

Penelitian ini adalah penelitian eksperimental menggunakan hewan coba dengan desain *post test control group design* terhadap 28 ekor tikus putih jantan galur wistar yang kemudian dibagi menjadi 4 kelompok seperti pada skema berikut :



Gambar 3.1. Desain Penelitian

Keterangan :

S : Sampel tikus putih jantan galur wistar sebanyak 28 ekor yang telah diaklimatisasi selama 7 hari.

R₁ : Randomisasi 1.

K₁ : Kelompok 1 sebagai kelompok normal

K₂ : Kelompok 2 sebagai kelompok kontrol negatif.

K₃ : Kelompok 3 sebagai kelompok perlakuan 1.

K₄ : Kelompok 4 sebagai kelompok perlakuan 2.

I₀ : Tanpa induksi *streptozotocine* dan *niacinamide*, tetapi hanya diberi pakan dan minum standar.

I₁ : Tikus dengan induksi *streptozotocine* 45 mg/kgBB dan *niacinamide* 110 mg/kgBB serta diberi pakan standar.

O₁ : Pengukuran kelompok 1 tanpa pemberian intervensi.

O₂ : Pengukuran kelompok DM setelah 3 hari pemberian intervensi.

R₂ : Randomisasi kedua.

X₁ : Pemberian pakan dan minum standar serta pemberian induksi *streptozotocine* dan *niacinamide* tanpa pemberian ekstrak kunir putih.

X₂ : Pemberian pakan dan minum standar serta pemberian induksi *streptozotocine* dan *niacinamide* dengan pemberian ekstrak kunir putih dosis 9 mg/200gBB selama 30 hari.

X₃ : Pemberian pakan dan minum standar serta pemberian induksi *streptozotocine* dan *niacinamide* dengan pemberian ekstrak kunir putih dosis 18 mg/200gBB selama 30 hari.

O₃ : Pengukuran kelompok 2 setelah 40 hari.

O₄ : Pengukuran kelompok 3 setelah 40 hari.

O₅ : Pengukuran kelompok 4 setelah 40 hari.

3.2. Variabel Penelitian dan Definisi Operasional

3.2.1. Variabel

3.2.1.1. Variabel Bebas

Ekstrak Kunir Putih (*Curcuma zedoria*)

3.2.1.2. Variabel Tergantung

Kadar *Alpha Fetoprotein*

3.2.2. Definisi Operasional

3.2.2.1. Ekstrak Kunir Putih

Ekstrak kunir putih didapat melalui proses ekstraksi dengan metode maserasi yang ditambahkan pelarut etanol 95%. Dosis pemberian kunir putih berlandaskan dari penelitian sebelumnya yaitu 9 mg/200gBB dan 18 mg/200gBB dan ditambahkan akuades hangat. Air seduhan kunir putih diberikan pada tikus model diabetes setiap pagi sebanyak 1 kali selama 30 hari secara peroral menggunakan sonde.

Skala data : Ordinal

3.2.2.2. Kadar *Alpha Fetoprotein*

Kadar *alpha fetoprotein* diambil pada darah tikus melalui vena opthalmicus di sudut bola mata tikus pada hari ke-30 setelah induksi STZ-NA. Pengukuran kadar AFP dilakukan dengan alat *automatic spektrofotometer* di Laboratorium PSPG UGM Yogyakarta. Hasil kadar AFP dinyatakan dalam satuan g/dL.

Skala data : Rasio

3.3. Subjek Penelitian

3.3.1. Subjek Uji Penelitian

Subjek uji yang digunakan pada penelitian ini adalah tikus putih jantan galur wistar yang diperoleh dari Laboratorium Pusat Studi Pangan dan Gizi Universitas Gadjah Mada Yogyakarta.

3.3.2. Besar Subjek Uji

Besar sampel pada penelitian ini ditentukan dengan menggunakan rumus federer dikarenakan penelitian ini merupakan penelitian eksperimental. Perhitungan berdasarkan berikut :

$$(K-1) \times (r-1) \geq 15$$

Keterangan :

K : jumlah kelompok

r : jumlah sampel kelompok

$$(4-1) \times (r-1) \geq 15$$

$$3 \times (r-1) \geq 15$$

$$3r \geq 18$$

$$r \geq 6 \rightarrow 6 \text{ sampel}$$

Dari perhitungan rumus Federer didapatkan hasil 6. Sehingga Jumlah sampel yang dibutuhkan pada penelitian ini yaitu 6 ekor tikus putih jantan galur wistar pada setiap kelompok dan ditambahkan 1 ekor untuk menghindari kemungkinan *lost to follow up*, maka total tikus yang dibutuhkan sebanyak 28 ekor tikus yang selanjutnya akan dibagi dalam 4 kelompok perlakuan secara acak.

3.3.3. Kriteria Inklusi

- Tikus putih jantan galur wistar berumur 2 bulan
- Berat badan tikus 150-200 gram

3.3.4. Kriteria Eksklusi

- Sudah pernah digunakan untuk eksperimental yang lain.

- Memiliki kelainan anatomis dan tidak bergerak secara aktif
- Terdapat cacat maupun luka.
- Tikus yang GDS < 200 setelah diinduksi STZ-NA

3.3.5. Kriteria *Drop Out*

- Tikus mati selama penelitian

3.4. Alat dan Bahan Penelitian

3.4.1. Alat

1. Kandang hewan coba serta tempat pakan dan minum
2. Timbangan hewan
3. Timbangan analitik
4. Plat aluminium
5. *Moisture balance*
6. Pinset dan kuas
7. *Rotatory evaporator*
8. *Water bath*
9. *Oven memmert*
10. *Drying oven*
11. Sonde oral
12. Spuit 1cc dan 3cc
13. Mikrohematokrit
14. Mikropipet
15. Mikrotube 1,5ml
16. *Polymerase tube*

17. Kertas saring
18. Alat-alat gelas laboratorium (gelas ukur, gelas beker, dll)
19. Spektrofotometer

3.4.2. Bahan

1. Pakan standar
2. Sampel darah
3. *Streptozotocine*
4. *Niacinamide*
5. Reagen *alpha fetoprotein*
6. Akuades (air)
7. Ekstrak Kunir Putih
8. Hewan coba

3.5. Cara Penelitian

3.5.1. Pengajuan *Ethical Clearance*

Ethical clearance yang digunakan untuk penelitian didapatkan dari Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang.

3.5.2. Cara Pembuatan Serbuk Kunir Putih

Proses pembuatan ekstrak kunir putih menggunakan metode maserasi. Masing-masing bubuk kunir putih ditimbang sebanyak 300g dilarutkan dengan pelarut etanol 97% sebanyak 1500 ml dan dimasukkan dalam erlenmayer 2 liter. Campuran serbuk kunir putih dengan pelarut kemudian dimaserasi selama 2x24 jam. Larutan yang

didapat kemudian dievaporasi menggunakan *rotatory evaporator* dengan tujuan menguapkan pelarut yang bercampur dengan bahan saat proses ekstraksi (Izza and Ikhda, 2020).

3.5.3. Pembuatan *Streptozotocine* dan *Niacinamide*

Niacinamide dan *Streptozotocine* ditimbang dan dilarutkan dengan larutan fisiologis NaCL 0,9% lalu diinduksikan pada tikus putih jantan galur wistar melalui intraperitoneal.

3.5.4. Dosis Penelitian

3.5.4.1. Dosis Ekstrak Kunir Putih

Dosis pemberian ekstrak kunir putih berlandasan dari penelitian sebelumnya yaitu 500 mg/kgBB/hari pada kelompok perlakuan 1 dan 1000 mg/kgBB/hari pada kelompok perlakuan 2 terbukti mampu berperan sebagai antiinflamasi dan antitumor yang optimum (Ullah et.al, 2021).

a. Dosis kelompok perlakuan 1

- Faktor konversi : 0,018
- Dosis manusia : 500 mg
- Dosis untuk tikus 200 gram = dosis manusia x faktor konversi

$$\rightarrow 500 \text{ mg} \times 0,018 = 9 \text{ mg}/200\text{gBB}$$

b. Dosis kelompok perlakuan 2

- Faktor konversi : 0,018
- Dosis manusia : 1.000 mg

- Dosis untuk tikus 200 gram = dosis manusia x faktor konversi

$$\rightarrow 1.000 \text{ mg} \times 0,018 = 18 \text{ mg/200gBB}$$

3.5.4.2. Dosis STZ dan NA

Pemberian induksi *niacinamide* pada tikus putih jantan galur wistar memiliki tujuan untuk mencegah tikus tersebut berada pada kondisi diabetes mellitus tipe 1. Selanjutnya ditunggu selama 15 menit dan dilanjutkan untuk pemberian induksi *streptozotocine*. Dosis pemberian induksi NA sebanyak 110 mg/kgBB (Ullah *et al.*, 2021) dan dosis pemberian STZ sebanyak 45 mg/kgBB (Jung *et al.*, 2022).

3.5.5. Prosedur Penelitian

Tikus putih jantan galur wistar dipilih secara acak 28 ekor. Tikus diaklimatisasi selama 7 hari dengan lingkungan dan diberikan pakan standar serta akuades supaya tidak mengalami stress dan mati. Kemudian tikus dirandomisasi I menjadi 2 kelompok. Setiap 1 kelompok berisi 7 ekor tikus putih jantan galur wistar yang diberikan pakan standar dan air minum sampai akhir penelitian. Pada kelompok 1 (K1) sebagai kelompok normal terdapat 7 ekor tikus yang hanya diberikan pakan standar dan akuades selama masa penelitian. Kemudian pada kelompok berikutnya berisi 21 ekor tikus yang diinduksi dengan NA 110 mg/kgBB ditunggu selama 15 menit dan dilanjutkan STZ 45 mg/kgBB yang diberikan pada hari ke-7

selama 3 hari. Selanjutnya, dilakukan pengecekan kadar GDS pada hari ke-10. Dinilai hiperglikemi apabila $GDS > 200$. Kemudian dilakukan randomisasi II menjadi 3 kelompok pada K2, K3, dan K4. Pada kelompok K2 menjadi kelompok kontrol negatif dengan hanya diberikan induksi STZ-NA, pakan standar, dan akuades tanpa pemberian ekstrak kunir putih. Kelompok K3 sebagai kelompok perlakuan 1 diberikan induksi STZ-NA, pakan standar, dan akuades dengan pemberian ekstrak kunir putih dosis 9 mg/200gBB. Kelompok K4 sebagai kelompok perlakuan 2 diberikan induksi STZ-NA, pakan standar, dan akuades dengan pemberian ekstrak kunir putih dosis 18 mg/200gBB. Ekstrak kunir putih diberikan pada kedua kelompok perlakuan tersebut setiap pagi sebanyak 1 kali selama 30 hari. Kemudian pada hari ke-40 seluruh kelompok tikus diperiksa terkait fungsi hatinya. Pada penelitian ini diperiksa menggunakan parameter kadar *alpha fetoprotein* (AFP) untuk menilai cedera hati akibat inflamasi pada DM yang kronis.

3.5.6. Pemberian Perlakuan

1. K1 : kelompok uji kontrol normal, tikus putih jantan galur wistar diberi pakan standar dan akuades sepanjang penelitian.
2. K2 : kelompok uji kontrol negatif diinduksi STZ-NA, diberikan pakan standar + aquades namun tidak mendapatkan ekstrak kunir putih pada hari ke-10 hingga hari ke-40.

3. K3 : kelompok perlakuan I diinduksi STZ-NA, diberikan pakan standar + aquades dengan pemberian ekstrak kunir putih dosis 9 mg/200gBB tikus pada hari ke-10 hingga hari ke 40.

4. K4 : kelompok perlakuan II diinduksi STZ-NA, diberikan pakan standar + aquades dengan mendapatkan ekstrak kunir putih dosis 18 mg/200gBB tikus pada hari ke-10 hingga hari ke 40.

3.5.7. Cara Pengambilan Darah

Pengambilan sampel darah dilakukan pada vena *opthalmicus* di sudut bola mata tikus dengan cara memasukkan tabung mikrohematokrit dan memutar perlahan sampai darah keluar hingga sebanyak 1 ml. Sisa darah di sekitar sudut bola mata tikus dibersihkan menggunakan kasa steril. Kemudian darah tersebut didiamkan selama 30 menit hingga membeku dan dilanjutkan *sentrifuge* dengan kecepatan 3500-4000 rpm selama 15 menit hingga terpisah 2 lapisan antara serum dan supernatan.

3.5.8. Cara Pemeriksaan Kadar *Alpha Fetoprotein*

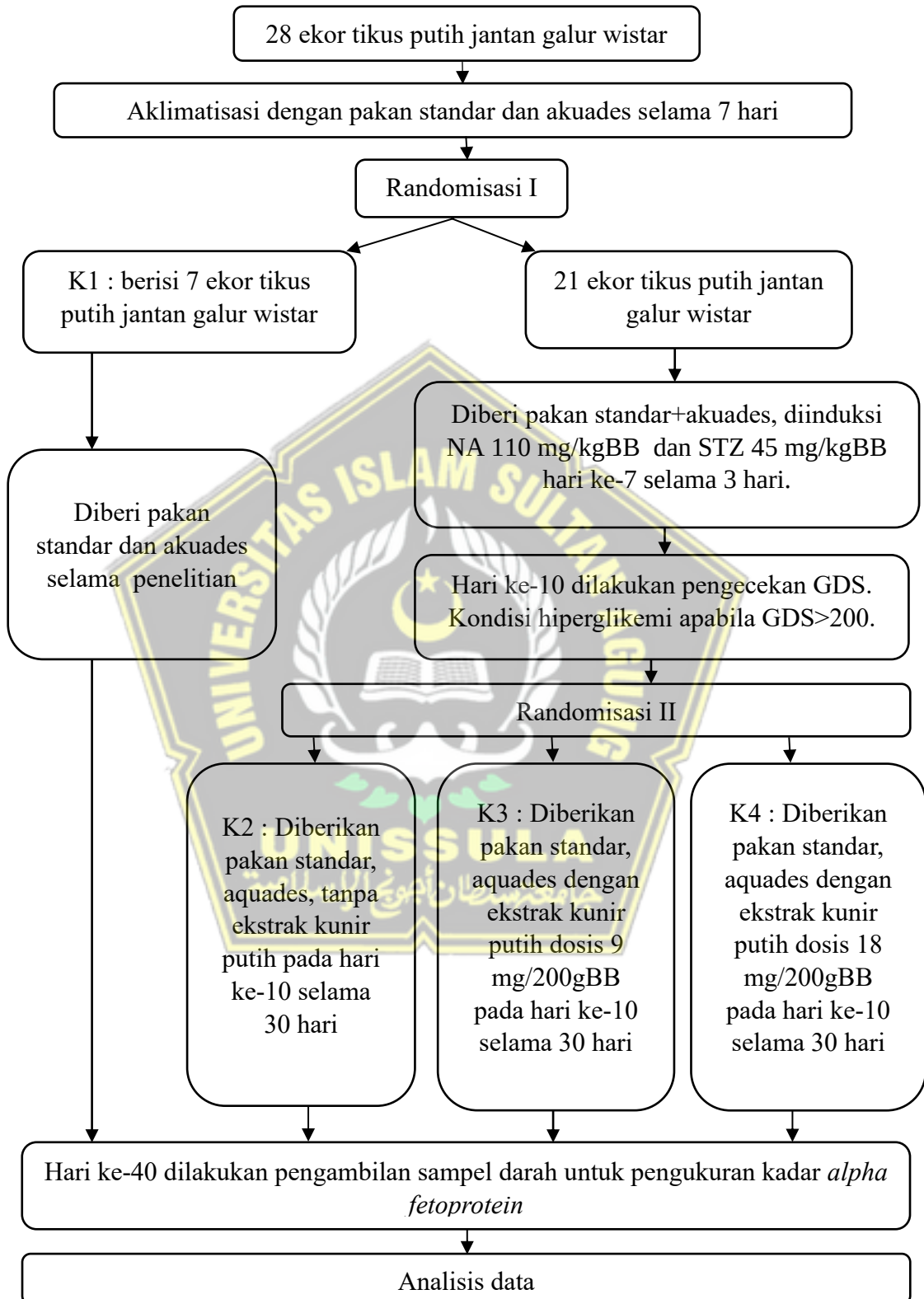
Sampel serum darah tikus putih jantan galur wistar diambil sebanyak 100 μ L dengan menggunakan mikropipet ditambahkan larutan dapar TE 1x (1ml EDTA dan 10ml tris HCL-pH). Kemudian dihomogenkan dan diinkubasi selama 10 menit pada suhu 25-30°C. Selanjutnya diukur dengan alat *automatic spektrofotometer* UV 1200-1201 (Puspitaningrum, 2020).

3.6. Tempat dan Waktu Penelitian

Perlakuan pada hewan coba dan proses perhitungan kadar AFP dilakukan di Laboratorium Pusat Studi Pangan dan Gizi UGM Yogyakarta. Penelitian dilakukan selama 40 hari pada bulan Juli sampai September 2024.



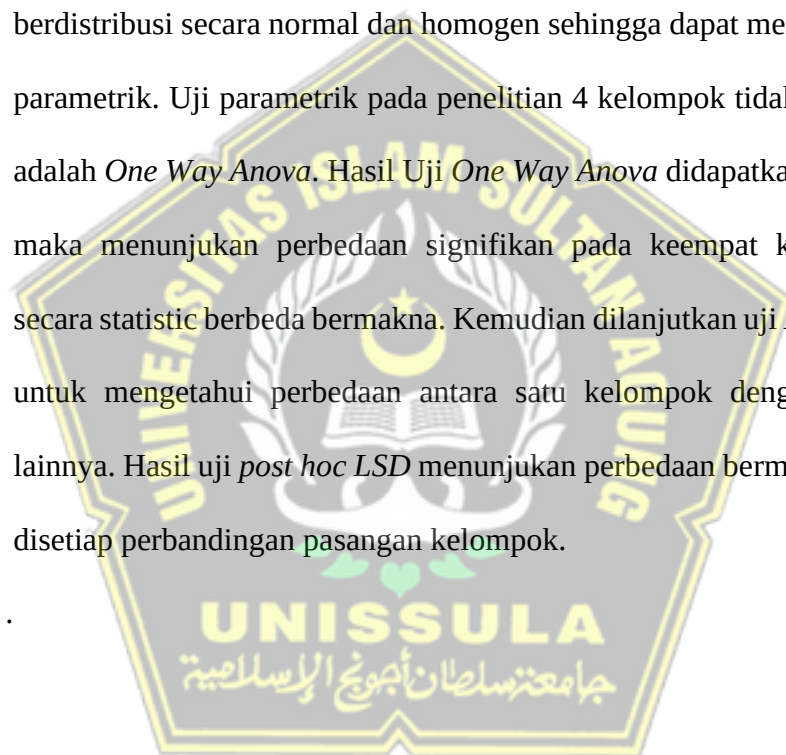
3.7. Alur Penelitian



Gambar 3.2. Alur Penelitian

3.8. Analisa Hasil

Penghitungan data hasil kadar *alpha fetoprotein* menggunakan alat spektrofotometer. Uji normalitas data menggunakan uji *Shapiro-Wilk* dan uji homogenitas data menggunakan *Levene's test* karena sampel berjumlah <30 dan skala data variabel *alpha fetoprotein* adalah rasio. Uji *Shapiro-Wilk* dan *Lavene's test* menghasilkan nilai $p > 0,05$ berarti data berdistribusi secara normal dan homogen sehingga dapat menggunakan uji parametrik. Uji parametrik pada penelitian 4 kelompok tidak berpasangan adalah *One Way Anova*. Hasil Uji *One Way Anova* didapatkan nilai $p < 0,05$ maka menunjukkan perbedaan signifikan pada keempat kelompok dan secara statistik berbeda bermakna. Kemudian dilanjutkan uji *Post-Hoc LSD* untuk mengetahui perbedaan antara satu kelompok dengan kelompok lainnya. Hasil uji *post hoc LSD* menunjukkan perbedaan bermakna ($p < 0,05$) disetiap perbandingan pasangan kelompok.

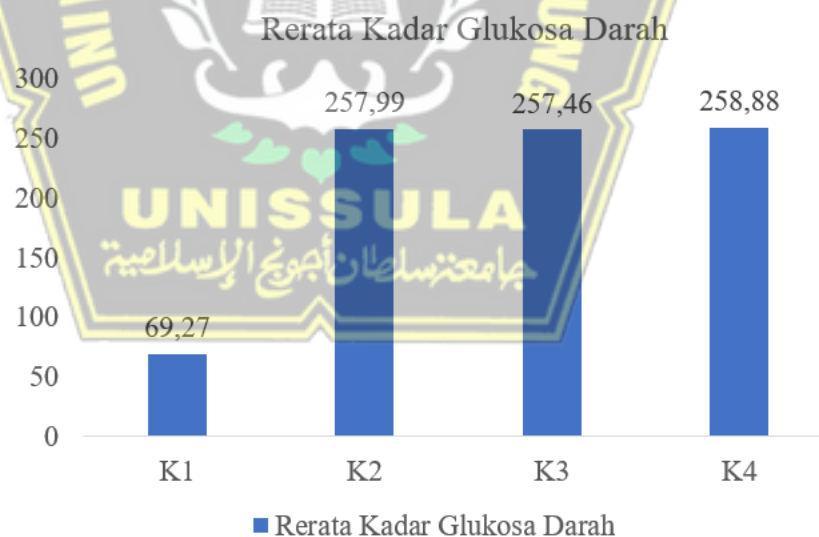


BAB IV

HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN

4.1. Hasil Penelitian

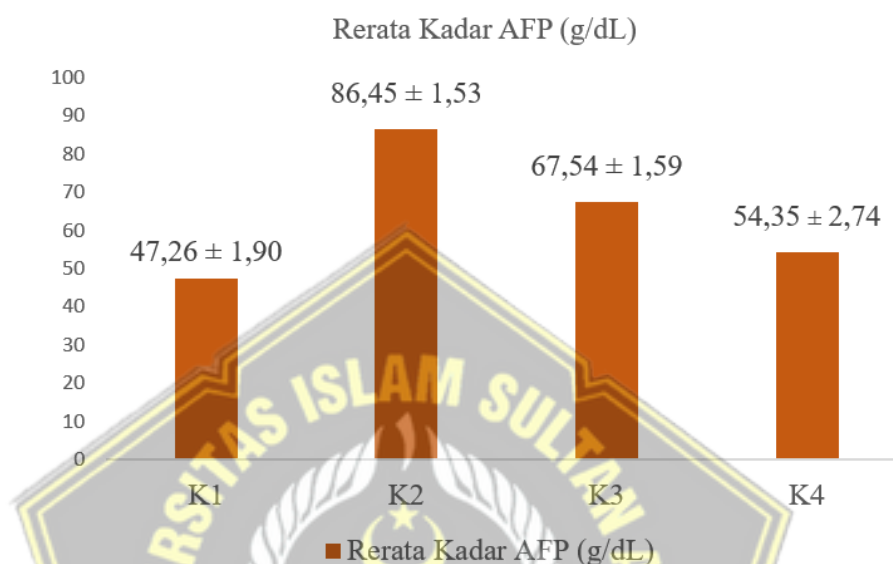
Penelitian dilakukan di Laboratorium Pusat Studi Pangan dan Gizi UGM Yogyakarta. Sampel yang digunakan dalam penelitian ini sejumlah 28 ekor tikus putih jantan galur wistar yang dibagi menjadi 4 kelompok secara acak masing-masing terdiri dari 7 ekor tikus. Kelompok 1 sebagai kelompok normal, kelompok 2 sebagai kelompok uji kontrol negatif, kelompok 3 sebagai kelompok perlakuan I, dan kelompok 4 sebagai kelompok perlakuan II. Selama proses penelitian tidak terdapat tikus yang mati sehingga jumlah tikus dari awal penelitian hingga akhir tetap berjumlah 28 ekor tikus.



Gambar 4.1 Diagram rerata kadar glukosa darah antar kelompok

Penelitian diawali dengan pemberian induksi STZ-NA sebelum dilakukan pengukuran kadar AFP. Induksi STZ-NA yang diberikan menyebabkan tikus mengalami kondisi hiperglikemi. Hal tersebut

dibuktikan data pada kelompok K2, K3 dan K4 memiliki rerata kadar glukosa yang lebih tinggi apabila dibandingkan dengan kelompok K1 sebagai kelompok normal.



Gambar 4.2 Diagram rerata kadar AFP antar kelompok

Pengukuran kadar alpha fetoprotein dilakukan pada hari ke-40 dengan menggunakan alat spectofotometer. Hasil penelitian dari keempat kelompok tersebut didapatkan rerata kadar AFP tertinggi terdapat pada kelompok kontrol negatif (K2) yang diinduksi STZ-NA tanpa diberikan ekstrak kunir putih yaitu 86,45 g/dL. Urutan kedua adalah kelompok perlakuan 1 (K3) yang diberikan ekstrak kunir putih dosis 9 mg/200gBB menunjukkan data rerata kadar AFP 67,54 g/dL. Urutan ketiga adalah kelompok perlakuan 2 (K4) yang diberikan ekstrak kunir putih dosis 18 mg/200gBB sejumlah 54,35 g/dL. Urutan keempat yaitu kelompok normal (K1) yang memiliki rerata kadar AFP terendah sejumlah 47,26 g/dL.

Tabel 4.1. Hasil Analisis Uji *One Way Anova*

Kelompok	<i>p-value</i>		
	Normalitas	Homogenitas	<i>One Way Anova</i>
K1	0,456*	0,193**	0,001 [^]
K2	0,481*		
K3	0,139*		
K4	0,308*		

Keterangan : * = distribusi data normal, ** = varian data homogen,

[^] = perbedaan bermakna

Hasil uji normalitas dan homogenitas menunjukkan nilai $p > 0,05$ yang menunjukkan bahwa data kadar AFP terdistribusi normal dan homogen pada seluruh kelompok sehingga dapat memenuhi syarat menggunakan uji parametrik.

Hasil uji *One Way Anova* yaitu nilai $p = 0,001$ ($p < 0,05$). Hasil tersebut menunjukkan bahwa terdapat perbedaan bermakna terkait rerata kadar AFP seluruh kelompok. Uji *Post Hoc. LSD* dilakukan untuk mengetahui perbedaan kadar AFP antar kelompok.

Tabel 4.2. Hasil analisis statistik kadar AFP antar kelompok uji

Kadar AFP	K1	K2	K3	K4
K1		0,001*	0,001*	0,001*
K2			0,001*	0,001*
K3				0,001*
K4				

Keterangan : * = perbedaan bermakna

Hasil uji *post hoc LSD* menunjukkan perbedaan bermakna ($p < 0,05$) disetiap perbandingan pasangan kelompok.

4.2. Pembahasan

Pemberian induksi STZ-NA menyebabkan tikus mengalami kondisi hiperglikemi. Hal tersebut dibuktikan data pada kelompok K2, K3 dan K4 memiliki rerata kadar glukosa yang lebih tinggi apabila dibandingkan dengan kelompok K1 sebagai kelompok normal. Kondisi tersebut menunjukkan bahwa induksi STZ-NA terbukti dapat menyebabkan peningkatan kadar glukosa darah. Hasil penelitian ini sesuai dengan hasil penelitian yang menyatakan bahwa induksi streptozotocine mampu menyebabkan disfungsi sel pankreas sebagai penghasil insulin sehingga berdampak pada peningkatan kadar glukosa darah (Tandi et.al., 2019). Selain itu, induksi niacinamide juga memberikan efek peningkatan kadar glukosa darah dengan cara menghambat sekresi insulin melalui jalur G protein coupled receptor (GPR109A). Ketika insulin dihambat maka pengaturan glukosa dalam darah tidak dapat terkendali sehingga dapat meningkatkan kadar glukosa dalam darah (Zhang et.al., 2022).

Penelitian dengan pemberian induksi streptozotocine 45 mg/kgBB dan niacinamide 110 mg/kgBB berpengaruh terhadap peningkatan kadar glukosa darah dan proses inflamasi hepar yang ditandai dengan meningkatnya kadar alpha fetoprotein sebagai salah satu biomarker kerusakan organ hepar. Hal ini dibuktikan dengan perbandingan data rerata kadar AFP K1 lebih rendah dibandingkan dengan K2 dan secara statistik berbeda bermakna. Kondisi tersebut sesuai dengan sebuah hasil penelitian bahwa induksi streptozotocine dan niacinamide mampu meningkatkan

terjadinya inflamasi pada organ hepar (Yazdi, et.al. 2019). Kerusakan hepar yang disebabkan oleh induksi STZ-NA terjadi karena pada kondisi resistensi insulin tubuh akan mengompensasi dengan meningkatkan mekanisme lipolisis untuk pemenuhan glukosa darah. Hasil lipolisis terus terakumulasi pada hepar menyebabkan kondisi perlemakan hepar (NAFLD) (Yatmasari et.al., 2021). NAFLD dapat memicu terjadinya peningkatan kadar ROS yang berdampak pada kondisi stres oksidatif dan memicu peningkatan sekresi sitokin pro inflamasi (Simanjuntak dan Zulham, 2020). Apabila kondisi tersebut terus berlangsung maka akan memicu terjadinya inflamasi hepar yang mengarah pada kondisi karsinoma hepatoselular. Hal ini ditandai dengan terjadinya peningkatan kadar AFP sebagai biomarker inflamasi hepar (Satriyo et.al., 2022).

Kelompok tikus putih jantan galur wistar model diabetes melitus yang diberikan ekstrak kunir putih mampu menurunkan kadar AFP sebagai salah satu biomarker kerusakan organ hepar. Ekstrak kunir putih yang diberikan dengan dosis 9 mg/200gBB pada K3 dan 18 mg/200gBB pada K4 mampu menangani peningkatan kadar AFP pada penderita DM meskipun masih belum mencapai nilai normal. Hal ini terlihat pada perbandingan data rerata kadar AFP K3 dengan K1 dan K4 dengan K1 menunjukkan bahwa rerata kadar AFP lebih rendah pada K1 dan secara statistik berbeda bermakna.

Kelompok tikus DM yang diberikan ekstrak kunir putih memiliki rerata kadar AFP yang lebih rendah dibandingkan pada kelompok yang

tanpa diberikan ekstrak kunir putih. Hal ini dibuktikan pada perbandingan data hasil kelompok K3 lebih rendah dibanding K2 serta perbandingan kelompok K4 lebih rendah dibandingkan K2 dengan perbedaan keduanya bermakna. Data hasil penelitian tersebut sesuai dengan hasil penelitian sebelumnya bahwa kunir putih mampu menurunkan regulasi protein kinase C yang mampu menekan aktivasi nuclear factor kappa B (NF- κ B) (Simorangkir, 2020). NF- κ B berperan sebagai faktor transkripsi yang menstimulasi sitokin-sitokin proinflamasi (Kalma, 2019). Apabila NF- κ B mampu ditekan regulasinya maka tidak menyebabkan peningkatan kadar sitokin proinflamasi yang memicu terjadinya inflamasi pada organ hepar. Selain itu, kunir putih juga memiliki kandungan flavonoid sebagai penghambat jalur fosfolipase A2 melalui jalur asam arakidonat yang mengaktivasi mediator inflamasi (Novaliana, 2022). Jika jalur tersebut dapat dihambat maka peningkatan kadar AFP yang disebabkan oleh aktivasi proses inflamasi pada organ hepar dapat dicegah.

Kelompok tikus putih jantan galur wistar yang diberikan ekstrak kunir putih dosis 18 mg/200gBB pada K4 memiliki kadar AFP lebih rendah apabila dibandingkan dengan K3 yang diberikan dosis 9 mg/200gBB dan perbedaan keduanya bermakna. Hal tersebut menunjukkan ekstrak kunir putih dengan dosis 18mg/200gBB memberikan efek lebih baik pada penurunan kadar AFP tikus putih jantan galur wistar kondisi diabetes melitus.

Hasil penelitian ini membuktikan bahwa ekstrak kunir putih memiliki efek untuk menurunkan kadar *alpha fetoprotein* sehingga dapat menurunkan risiko kerusakan pada organ hepar yang berdampak pada kondisi karsinoma hepatoselular. Keterbatasan pada penelitian ini yaitu belum memberikan hasil penurunan kadar AFP sesuai dengan kelompok normal, belum dapat menggambarkan kondisi hepar mengalami proses inflamasi dan belum dapat mengetahui pengaruh kandungan ekstrak kunir putih secara spesifik.



BAB V

KESIMPULAN DAN SARAN

5.1 Kesimpulan

- 5.1.1 Ekstrak kunir putih berpengaruh terhadap kadar *alpha fetoprotein* pada tikus putih jantan galur wistar model diabetes melitus.
- 5.1.2 Rerata kadar *alpha fetoprotein* pada tikus putih jantan galur wistar yang hanya diberikan pakan standar (kelompok normal) adalah 47,26 g/dL.
- 5.1.3 Rerata kadar *alpha fetoprotein* pada tikus putih jantan galur wistar model diabetes melitus serta diberikan pakan standar (kelompok kontrol negatif) adalah 86,45 g/dL.
- 5.1.4 Rerata kadar *alpha fetoprotein* pada tikus putih jantan galur wistar model diabetes melitus dengan mendapat ekstrak kunir putih dosis 9 mg/200gBB/hari serta diberikan pakan standar (kelompok perlakuan 1) adalah 67,54 g/dL.
- 5.1.5 Rerata kadar *alpha fetoprotein* pada tikus putih jantan galur wistar model diabetes melitus dengan mendapat ekstrak kunir putih dosis 18 mg/200gBB/hari serta diberikan pakan standar (kelompok perlakuan 2) adalah 54,35 g/dL.
- 5.1.6 Hasil analisis statistik antar kelompok memiliki perbedaan bermakna.

5.1 Saran

- 5.2.1 Penelitian tentang pengaruh ekstrak kunir putih terhadap kadar AFP perlu dilakukan penambahan variasi dosis.
- 5.2.2 Penelitian tentang pengaruh ekstrak kunir putih terhadap kadar AFP perlu dilakukan pemeriksaan histopatologi hepar untuk memastikan kondisi inflamasi yang terjadi.
- 5.2.3 Penelitian tentang pengaruh ekstrak kunir putih terhadap kadar AFP perlu dilakukan uji fitokimia untuk meneliti pengaruh kandungan ekstrak kunir putih secara spesifik.



DAFTAR PUSTAKA

- Adigun *et.al.* 2024. Alpha-Fetoprotein Analysis. National Library Of Medicine. Diakses Pada Tanggal 19 Mei 2024 Melalui Laman <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430750/?Report=Printable>
- Anand, Jadhao dan Bhuktar Anil. 2019. *Phytochemical Screening of Rhizome Extract of Curcuma Zedoaria (Christm) Roscoe By HRLC-MS Technique. International Journal of Life Sciences*. Vol. 13 No. 53.
- Aprilicia, Gita. 2021. *Comparative Evaluation Of Alpha-F Aluation Of Alpha-Fetoprotein Serum Otein Serum Inhepatocellular Carcinoma Patients With Non-Viral Etiology*. Jurnal Penyakit Dalam Indonesia. Vol. 2 No. 1.
- Asthariq *et.al.* 2020. Efek Ekstrak Curcuma Zedoaria Terhadap Gula Darah dengan Model Tikus Diabetes Tipe 2. Jurnal Ilmiah Kesehatan Masyarakat Vol.5 No.4
- Azizah *Et.Al.* 2023. Pengaruh Pemberian Zat Aktif Flavonoid Terhadap Gambaran Histopatologi Pankreas Tikus Diabetes Melitus dan Tinjauannya Dalam Pandangan Islam. Cerdika: Jurnal Ilmiah Indonesia Vol.3 No.2.
- Ceriana *Et Al.* 2022. Hiperemi Dan Hemoragi Pada Hati Mencit Diabetes yang Diberi Ekstrak Etanol Kulit Buah Rambai. Jurnal Riset Rumpun Ilmu Kesehatan (JURRIKES) Vol.1, No.2
- European Molecular Biology Laboratory. 2023. *Alpha-Fetoprotein*. Diakses Pada Tanggal 19 Mei 2024 Melalui Laman <https://www.uniprot.org/uniprotkb/P02771/entry>
- Galicia *Et.Al.* 2020. *Patophysiology Of Type 2 Diabetes Melitus*. *Int J Mol Sci*.
- Galle *Et.Al.* 2019. Biology And Significance Of Alpha-Fetoprotein In Hepatocellular Carcinoma. Wiley Journal Publishing. Vol 29 Hlm 2214-2229 DOI L 10.1111/Liv.14223
- Gopal *Et.Al.* 2014. *Factor That Affect Accuracy Of Alpha-Fetoprotein Test In Detection Of Hepatocellular Carcinoma In Patinets With Cirrrhosis*. *Clinical Gastroenterology And Hepatology Journal*. Vol. 5 No 12 Hlm 870-877
- Hidayat *Et.Al.* 2024. Formulasi Ekstrak Tanaman Dengan Khasiat Sebagai Hepatoprotektor. Jurnal Keseharan Republik Indonesia. Vol. 1 No.5.
- Hu, Xin, Ronggao C, Qiang Wei, Dan Xiao X. 2021. *The Landscape Of Alpha Fetoprotein In Hepatocellular Carcinoma*. *International Journal Of Biological Science*. 18(2) Hlm. 536-551. Doi: 10.7150/Ijbps.64537
- Jubaidi *Et.Al.* 2022. *The Role Of PKC-MAPK Signalling Pathways In The Development Of Hyperglycemia-Induced Cardiovascular Complications*. *International Journal Of Molecular Sciences. Journal Sciences* Vol. 5 No.2.

- Kalma. 2018. Studi Kadar C-Reactive Protein (CRP) Pada Penderita Diabetes Melitus Tipe 2. *Jurnal Media Analisis Kesehatan*, Vol. 1, Edisi 1.
- Kandamasy Et.Al. 2020. *Alpha-Fetoprotein: A Molecular Bootstrap For Hepatocellular Carcinoma. International Journal Of Molecular And Immune Oncology*. Vol 5 No 3 Hlm 92-95.
- Kilci Et.Al. 2023. *Parameters Predicting Microvascular Invasion And Poor Differentiation In Hepatocellular Carcinoma Patients With Normal Alpha-Fetoprotein Level Before Liver Transplantation*.
- Leung Et.Al. 2018. *Niacin-Induced Anicteric Microvesicular Steatotic Acute Liver Failure. Hepatology Communications*, Vol. 2, No. 11.
- Liu Et.Al., 2024. *Structural Characteristics of Alpha fetoprotein, Including N-Glycosylation, Metal Ion And Fatty Acid Binding Sites. Journal Communications Biology*. Vol.3 No. 1
- Narasimman, Venkatesan dan Radha Saraswathy. 2022. *Association of Alpha-fetoprotein with Metabolic Syndrome. Journal of Pharmaceutical*. Volume 13. No. 1
- Nurkhasanah Et.Al. 2023. *Antioksidan dan Stress Oksidatif*. UAD Press.
- Putri Et.Al. 2019. Pengaruh Sereal Berbahan Sagu dan Moringa Oleifera Terhadap Kadar Glukosa Darah Tikus yang Diinduksi Aloksan. *Jurnal Bioteknologi & Biosains Indonesia*. Volume 6 Nomor 2.
- Rachmayanti At.Al. 2017. Hubungan Asupan Niasin dengan Kadar Glukosa Darah Puasa Pada Wanita 30-55 Tahun di Kota Semarang. *Journal of Nutrition College*. Volume 6, Nomor 3.
- Rahmawati, Nurul. 2023. Efek Farmakologi Rimpang Temu Kunyit Putih (*Curcuma Zedoaria*). *Jurnal Riset Farmasi*. Vol. 3. No. 1
- Ramadan et al. 2022. Derajat Fibrosis Dan Skor Nafld pada Hepar Tikus Diabetes Melitus Tipe 2 Remaja. *Jurnal Kedokteran dan Kesehatan: Publikasi Ilmiah Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya* Volume 9, No1.
- Rejeki et al. 2018. *Ovariektomi pada Tikus Dan Mencit*. Airlangga University Press.
- Rollando et al. 2022. Efek Afrodisiaka Dari Ekstrak Batang Bajakah Kalalawit (*Uncaria Gambir Roxb.*) Terhadap Tikus Jantan Galur Wistar (*Rattus Novergicus*). *Jurnal Pharmascience*, Vol. 9, No. 2.
- Sajan et al. 2020. *Roles Of Hepatic Atypical Protein Kinase C Hyperactivity And Hyperinsulinemia In Insulin-Resistant Forms of Obesity and Type 2 Diabetes Melitus*. *Journal Biology*. Vol. 2 No. 2.
- Saputri, Ririn. 2020. *Komplikasi Sistemik pada Pasien Diabetes Melitus Tipe 2*. *Jurnal Ilmiah Kesehatan Sandi Husada*. Vol 11, No, 1

- Satriyo Et.Al. 2022. *Differences of ALT-AST Level and Snail Gene Expression Between Patients with Metastasis and Non-Metastasis Colorectal Cancer*. Jurnal Kedokteran dan Kesehatan Indonesia. Vol. 5 No.2.
- Simorangkir, Hans. 2020. Mikroenkapsulasi Kombinasi Curcumin pada Kunyit (Curcuma Longa) dan Epigallocatechin-3-Gallate (EGCG) pada Daun Teh Hijau (Camellia Sinensis): Inovasi Terapi Pencegahan Diabetik Retinopati pada Penderita Diabetes Melitus Tipe 2. *Scientific Medical Journal*. Vol 1 No.2
- Tandi Et.Al. 2019. Uji Ekstrak Etanol Daun Kemangi Terhadap Kadar Glukosa Darah dan Gambaran Histopatologi Pankreas Tikus yang Diinduksi Streptozotocine. *Biologi Journal*. Vol. 5 No. 1
- Tyagita, Nurina Et.Al. 2021. *Superiority Of Purple Okra (Abelmoschus Esculentus) To Green Okra In Insulin Resistance And Pancreatic B Cell Improvement In Diabetic Rats*. *Folia Medica Journal*. Vol. 63 No. 1
- Ullah Et.Al. 2021. *Evaluation Of Antinociceptive, In-Vivo & In-Vitro Anti-Inflammatory Activity Of Ethanolic Extract Of Curcuma Zedoaria Rhizome*. *BMC Complementary And Alternative Medicine*. Medica Journal. Vol.1 No.2.
- Xu Li Et.Al. 2017. Diabetes Melitus And Risk of Hepatocellular Carcinoma. *Biomed Research International*. Vol. 3 No. 2.
- Yatmasari Et.Al. 2021. Potensi Teripang Emas (*Stichopus Hermanii*) Terhadap Perubahan Histopatologi Hati pada Tikus dengan Induksi Streptozotocine. *Surabaya Biomedical Journal*. Vol. 1, No. 1
- Yazdi Et.Al. 2019. *Liver Dysfunction And Oxidative Stress In Streptozotocine-Induced Diabetic Rats: Protective Role Of Artemisia Turanica*. *Journal of Pharmacopuncture*. Vol. 1 No.2.
- Yustinianus, R. R., Wunas, J., Rifai, Y., & Ramli, N. (2019). Curcumin Content in Extract of Some Rhizomes From Zingiberaceae Family. *Journal of Pharmaceutical And Medicinal Sciences*, 4(1), 15–19.
- Zhang Et.Al. 2020. *The Threshold Of Alpha-Fetoprotein (AFP) For The Diagnosis Of Hepatocellular Carcinoma: A Systematic Review And Meta-Analysis*. *Plos One* 15(2):
- Zhang Et.Al. 2022. *Niacin Exacerbates B Cell Lipotoxicity in Diet-Induced Obesity Mice Through Upregulation Of GPR109A And PPARG2: Inhibition by Incretin Drugs*. *Frontiers In Endocrinology*. Vol. 3, No. 1.