

**PENGARUH EKSTRAK KUNIR PUTIH (*Curcuma zedoaria*) TERHADAP
KADAR GAMMA GLUTAMYL TRANSFERASE (GGT)
Studi Eksperimental pada Tikus Putih Jantan Galur Wistar
Model Diabetes Melitus**

Skripsi

untuk memenuhi sebagai persyaratan
mencapai gelar Sarjana Kedokteran



Disusun Oleh :

Marshanda Hasna Pramesti

30102100124

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS ISLAM SULTAN AGUNG
SEMARANG**

2024

SKRIPSI

**PENGARUH EKSTRAK KUNIR PUTIH (*Curcuma zedoaria*) TERHADAP
KADAR GAMMA GLUTAMYL TRANSFERASE (GGT)
Studi Eksperimental pada Tikus Putih Jantan Galur Wistar
Model Diabetes Melitus**

Yang dipersiapkan dan disusun oleh :

Marshanda Hasna Pramesti

30102100124

Telah dipertahankan di depan Dewan Penguji
pada tanggal 13 November 2024
dan dinyatakan telah memenuhi syarat

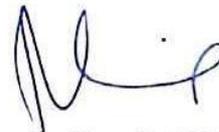
Susunan Tim Penguji

Pembimbing I,

Anggota Tim Penguji,



dr. Sampurna, M.Kes



dr. Nurina Tyagita, M.Biomed

Pembimbing II,



dr. Bagas Widiyanto, M.Biomed



Dr. Rita Kartika Sari, SKM., M.Kes

Semarang, 13 November 2024

Fakultas Kedokteran

Universitas Islam Sultan Agung

Dekan,



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

SURAT PERNYATAAN

Yang bertanda di bawah ini :

Nama : Marshanda Hasna Pramesti

NIM : 30102100124

Dengan ini menyatakan bahwa skripsi yang berjudul :

“PENGARUH EKSTRAK KUNIR PUTIH (CURUCUMA ZEDOARIA) TERHADAP KADAR *GAMMA GLUTAMYL TRANSFERASE* (GGT) Studi Eksperimental pada Tikus Jantan Galur Wistar yang 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 dengan aturan yang berlaku.

Semarang, 11 November 2024



Marshanda Hasna Pramesti

PRAKATA

Assalamualaikum wr.wb

Alhamdulillahirobbil'alamin puji syukur kehadiran Allah SWT atas anugrah dan rahmat-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini berjudul **“PENGARUH EKSTRAK KUNIR PUTIH TERHADAP KADAR *GAMMA GLUTAMYL TRANSFERASE* (GGT) Studi Eksperimental pada Tikus Putih Jantan Galur Wistar Model Diabetes Melitus”** dengan tepat waktu. Skripsi ini disusun sebagai salah satu syarat untuk mencapai gelar Sarjana Kedokteran di Universitas Islam Sultan Agung Semarang.

Terselesainya penyusunan skripsi ini tidak lepas dari doa, dukungan, dan bantuan dari berbagai pihak. Oleh karena itu, pada kesempatan ini penulis ingin menyampaikan ucapan terimakasih kepada:

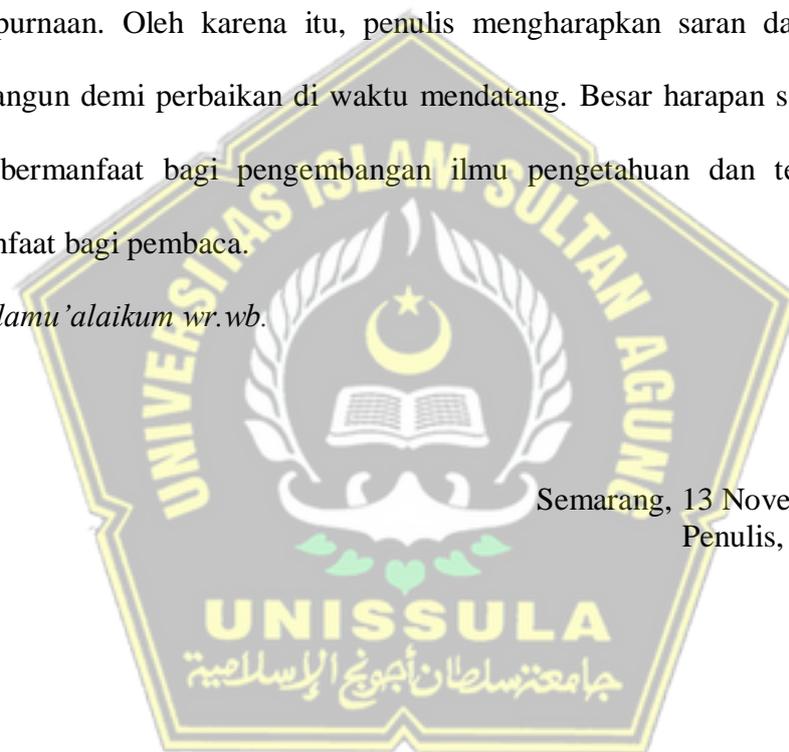
1. Dr. dr. H Setyo Trisnadi, Sp. KF., S.H. selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang.
2. dr. Sampurna, M.kes. selaku Dosen Pembimbing I dan dr. Bagas Widiyanto, M.Biomed selaku Dosen Pembimbing II yang telah memberikan bimbingan, daran, dan dorongan sehingga penyusunan skripsi ini dapat terselesaikan.
3. dr. Nurina Tyagita, M.Biomed. selaku Dosen Penguji I dan Dr. Rita Kartika Sari, S.KM, M.Kes selaku Dosen Penguji II yang telah meluangkan waktu, pikiran, ilmu, serta kesabarannya dalam memberikan masukan 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, Mardiyanto dan Uswati Hasanah serta Surya Purbarini yang saya sayangi dan saya cintai yang telah memberikan doa, semangat, serta dukungan moral dan spiritual selama penyusunan skripsi ini.
6. Kedua kakak saya Marlinda R dan Fariz Usmar A, terimakasih atas doa dan motivasinya. Semoga Allah memudahkan segala urusan kalian.
7. Sahabat kelompok skripsi saya Gradis Amalia, Aliya Syukur W, Nurdiana Maulia, Muna Dasa A dan Hesa Haidar R yang selalu berjuang bersama dari awal penyusunan proposal, proses penelitian hingga selesai dalam pengerjaan skripsi ini.
8. Asisten Laboratorium Patologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang.
9. Sahabat-sahabat yang selalu ada buat saya, Neva Callysta Tanaya S, Maulida Zaharani V, Jilly Ermalianta P, Clara Diva A, Shindy Meian Putri N, Shendy Meian N dan Salwa Annovi yang telah memberikan semangat, kebersamaan saya dalam preklinik dan memberi motivasi dan dukungan mental secara penuh selama penyusunan skripsi ini.
10. Sahabat SMA Ayu Shofi F, Prastiwi Dinar L, Aulia Zahra N dan Annisa Hartami saya yang selalu ada buat saya yang telah memberikan semangat, motivasi dan dukungan mental secara langsung maupun tidak langsung selama penyusunan skripsi ini.

11. Teman-teman saya diluar FK, Abu, Rio, Wardah, Vito dan Rezi yang sudah membantu menemani dan memberikan semangat dalam penyelesaian skripsi ini.
12. Serta pihak yang tidak dapat saya sebutkan satu per satu yang telah membantu dalam penyelesaian skripsi ini baik secara langsung ataupun tidak langsung.

Penulis menyadari bahwa penyusunan skripsi ini masih jauh dari kesempurnaan. Oleh karena itu, penulis mengharapkan saran dan kritik yang membangun demi perbaikan di waktu mendatang. Besar harapan saya skripsi ini dapat bermanfaat bagi pengembangan ilmu pengetahuan dan teknologi serta bermanfaat bagi pembaca.

Wassalamu'alaikum wr.wb.



Semarang, 13 November 2024
Penulis,

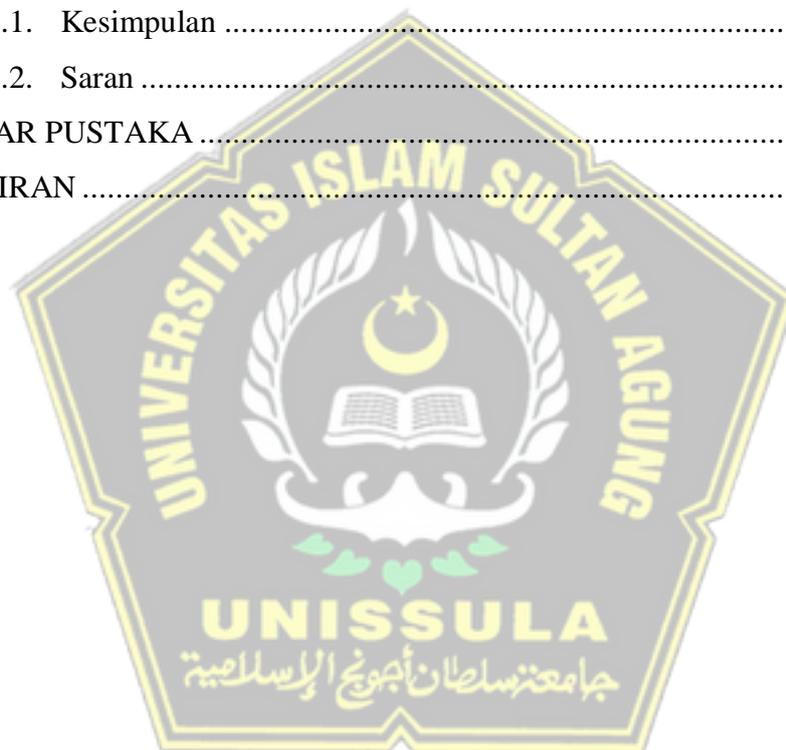
Marshanda Hasna Pramesti

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PENGESAHAN	Error! Bookmark not defined.
SURAT PERNYATAAN.....	iii
PRAKATA	iv
DAFTAR ISI	vii
DAFTAR SINGKATAN	x
DAFTAR TABEL	xii
DAFTAR GAMBAR	xiii
DAFTAR LAMPIRAN.....	xiv
INTISARI.....	xv
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1. Latar Belakang	1
1.2. Rumusan Masalah.....	4
1.3. Tujuan Penelitian.....	4
1.3.1. Tujuan Umum	4
1.3.2. Tujuan Khusus	4
1.4. Manfaat Penelitian.....	5
1.4.1. Manfaat Teoritis.....	5
1.4.2. Manfaat Praktis	6
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	7
2.1. <i>Gamma Glutamyl Transferase</i>	7
2.1.1. Definisi	7
2.1.2. Karakteristik.....	7
2.1.3. Metabolisme GGT.....	8
2.1.4. Metode Pemeriksaan	10
2.1.5. Faktor yang Memengaruhi Peningkatan Kadar GGT	10
2.2. Kunir Putih.....	12
2.2.1. Taksonomi	12
2.2.2. Morfologi.....	13

2.2.3.	Kandungan	14
2.2.4.	Potensi	14
2.3.	Induksi Streptozotocin dan Niacinamid	16
2.3.1.	Streptozotocin	16
2.3.2.	Niacinamid	18
2.3.3.	Mekanisme Hiperglikemia pada Cedera Hepar	19
2.4.	Tikus Putih Jantan Galur Wistar	25
2.5.	Hubungan Ekstrak Kunir Putih terhadap kadar GGT	26
2.6.	Kerangka Teori	31
2.7.	Kerangka Konsep	32
2.8.	Hipotesis	32
BAB III	METODE PENELITIAN	33
3.1.	Jenis Penelitian dan Rancangan Penelitian	33
3.2.	Variabel dan Definisi operasional	34
3.2.1.	Variabel Penelitian	34
3.2.2.	Definisi Operasional	34
3.3.	Populasi dan Sampel	35
3.3.1.	Populasi	35
3.3.2.	Sampel	35
3.4.	Instrumen dan Bahan Penelitian	37
3.4.1.	Instrumen Penelitian	37
3.4.2.	Bahan Penelitian	37
3.5.	Cara Penelitian	38
3.5.1.	Pengajuan <i>Etichal Clearence</i>	38
3.5.2.	Pembuatan Ekstrak Kunir Putih	38
3.5.3.	Pemberian STZ-NA terhadap Hewan Uji Coba	39
3.5.4.	Dosis Penelitian	39
3.5.5.	Pemberian Perlakuan	40
3.6.	Prosedur Pengambilan Darah Tikus	41
3.7.	Pemeriksaan Kadar GGT	42
3.8.	Tempat dan Waktu Penelitian	42

3.8.1. Tempat Penelitian.....	43
3.8.2. Waktu Penelitian	43
3.9. Alur Penelitian.....	44
3.10. Analisis Data	45
BAB IV HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN	46
4.1. Hasil Penelitian.....	46
4.2. Pembahasan.....	49
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN.....	53
5.1. Kesimpulan	53
5.2. Saran	54
DAFTAR PUSTAKA	55
LAMPIRAN	59



DAFTAR SINGKATAN

AGE	: <i>Advanced Glycation End-production</i>
c-JNK	: <i>C-Jun N-Terminal Kinases</i>
COX-1	: Siklooksigenase 1
COX-2	: Siklooksigenase 2
DM	: Diabetes Melitus
EGR-1	: <i>Exhaust Gas Recirculation 1</i>
Enos	: <i>Endothelial nitric oxide synthase</i>
GAPDH	: <i>Gliseraldehid-3-fosfat dehidrogenase</i>
GGT	: <i>Gamma Glutamyl Transferase</i>
GLUT 2	: <i>Glucose Transpoter 2</i>
GSH	: Glutation
IL-18	: Interleukin 18
IL-1 β	: Interleukin 1 beta
IL-6	: Interleukin 6
iNOS	: <i>Inducible nitric oxide synthase</i>
LDH	: Laktat dehidrogenase
MAPK	: <i>Mitogen Activated Protein Kinase</i>
MCP-1	: <i>Monocyte Chemotactic Protein 1</i>
NA	: <i>Niacinamide</i>
NAD ⁺	: <i>Nicotinamide Adenin Dinucleotide</i>
NADPH	: <i>Nicotinamide Adenin Dinucleotide Phosphate</i>
NAFLD	: <i>Non-alcoholic Fatty Liver Disease</i>
NASH	: <i>Non-alcoholic Steatohepatitis</i>
NF- $\kappa\beta$: <i>Nuclear Factor Kappa-Light-Chain-Enhancer of Activated B cells</i>
NO	: <i>Nitric oxide</i>
OONO-	: <i>Oksidan peroxynitrite</i>
PARP-1	: Polinuklear Polimerase 1
PKC	: Protein Kinase-C
ROS	: <i>Reactive Oxygen Species</i>

SOD : Superoxide
STZ : *Streptozotocin*
TNF- γ : *Tumor Necrosis Factor-alfa*
TRPM2 : *Transient Reseceptor Potensial melastatin 2*



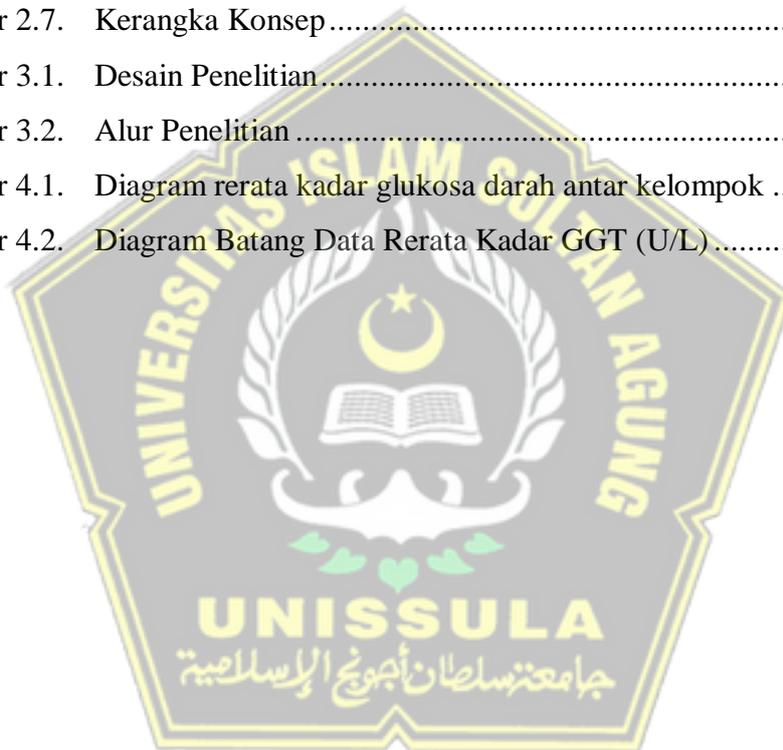
DAFTAR TABEL

Tabel 4.1. Hasil Analisa Uji Normalitas, Homogenitas, <i>One Way Anova</i>	48
Tabel 4.2. Hasil Analisis Statistik Kadar GGT Antar kelompok Uji.	49



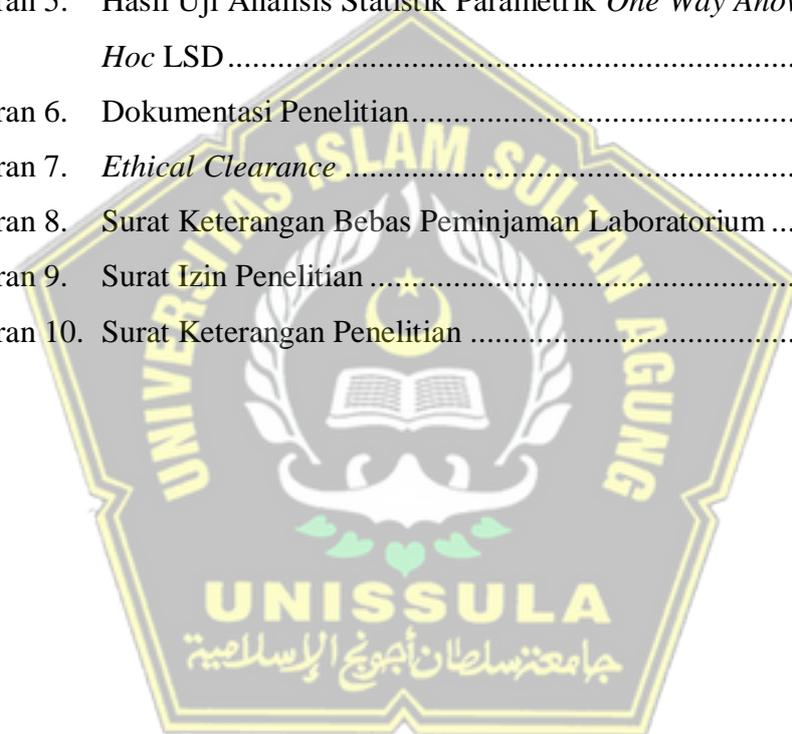
DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1.	Metabolisme pada GGT	8
Gambar 2.2.	Tanaman Kunir Putih	13
Gambar 2.3.	Struktur <i>Streptozotocin</i>	18
Gambar 2.4.	Struktur Nicotinamid.....	18
Gambar 2.5.	Mekanisme hiperglikemia pada vascular	20
Gambar 2.6.	Kerangka Teori	31
Gambar 2.7.	Kerangka Konsep.....	32
Gambar 3.1.	Desain Penelitian.....	33
Gambar 3.2.	Alur Penelitian	44
Gambar 4.1.	Diagram rerata kadar glukosa darah antar kelompok	47
Gambar 4.2.	Diagram Batang Data Rerata Kadar GGT (U/L)	48



DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1.	Hasil Perhitungan Kadar glukosa dan Kadar GGT	59
Lampiran 2.	Berat Badan Tikus (gram)	60
Lampiran 3.	Hasil Perhitungan Rata-Rata Kadar GGT dan Standar Deviasi dengan Uji Deskriptif	61
Lampiran 4.	Hasil Analisis Uji Normalitas dan Homogenitas Data Kadar GGT dengan <i>Saphiro-Wilk</i> dan <i>Levene Test</i>	63
Lampiran 5.	Hasil Uji Analisis Statistik Parametrik <i>One Way Anova</i> dan <i>Post Hoc LSD</i>	64
Lampiran 6.	Dokumentasi Penelitian	65
Lampiran 7.	<i>Ethical Clearance</i>	67
Lampiran 8.	Surat Keterangan Bebas Peminjaman Laboratorium	68
Lampiran 9.	Surat Izin Penelitian	69
Lampiran 10.	Surat Keterangan Penelitian	70



INTISARI

Diabetes melitus dapat mengalami komplikasi hingga kerusakan pada hepar yang dapat ditandai dengan peningkatan kadar GGT melalui proses inflamasi dengan induksi STZ-NA dengan cara mengaktivasi jalur NF- κ B. Tanaman kunir putih (*Curcuma zedoaria*) mengandung kurkumin dan flavonoid yang berpotensi sebagai antiinflamasi dan antioksidan. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh ekstrak kunir putih terhadap kadar GGT pada tikus putih jantan galur wistar yang diinduksi STZ-NA.

Jenis penelitian eksperimental dengan rancangan *post test only control group design* dengan sampel 28 ekor tikus jantan galur wistar, dibagi menjadi 4 kelompok secara acak. K1 (kelompok normal), K2 (kelompok sakit dengan induksi STZ-NA), K3 (kelompok perlakuan 1 dengan diberikan ekstrak kunir putih 9 mg/200gBB), K4 (kelompok perlakuan 2 dengan diberikan ekstrak kunir putih 18 mg/200gBB). Setelah itu dilakukan pemeriksaan kadar GGT menggunakan *Automatic Spectrophotometer Unit*. Data dianalisis menggunakan uji *One Way Anova*, dilanjutkan dengan uji *Post Hoc LSD*.

Hasil rerata kadar GGT paling tinggi pada K2 (21,72±0,70 U/L), diikuti dengan K3 (14,31±0,59 U/L), K4 (12,99±0,54 U/L) dan K1 (11,57±0,79 U/L) K4 dibandingkan dengan K2 menunjukkan adanya perbedaan signifikan. Rerata kadar GGT K4 dibandingkan dengan K3 lebih rendah K4. Hasil uji normalitas data dan uji homogenitas ($p>0,05$), *One Way Anova* didapatkan beda signifikan 0,001. Uji *Post Hoc LSD* menunjukkan adanya perbedaan signifikan rerata kadar GGT pada semua kelompok.

Pemberian ekstrak kunir putih berpengaruh terhadap kadar GGT pada tikus putih jantan galur wistar model DM yang diinduksi dengan STZ-NA.

Kata kunci: DM, kadar GGT, Induksi STZ-NA

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Hiperglikemia atau peningkatan kadar glukosa darah merupakan ciri khas dari Diabetes Melitus (DM) yang menjadi salah satu dari gangguan sindrom metabolik. Gula darah tinggi terjadi ketika tubuh tidak memproduksi cukup insulin atau ketika insulin tidak bekerja sebagaimana mestinya (Prawitasari, 2019). DM yang berlangsung lama akan mengakibatkan kerusakan jaringan salah satunya pada organ hepar melalui peningkatan asam lemak yang berlebih di dalam sel hepar serta melalui proses inflamasi yang akan menimbulkan stres oksidatif dan mengakibatkan terjadinya peningkatan *Reactive Oxygen Species* (ROS) proses inflamasi yang terjadi terus-menerus di hepar dapat terjadi melalui peningkatan sitokin pro-inflamasi, termasuk *interleukin-6* (IL-6), *tumor necrosis factor- α* (TNF- α), *interleukin-1 β* (IL-1 β), *interleukin-18* (IL-18), dan *transforming growth factor- β 1* (TGF- β 1) (Slb-c & Jember, 2020).

Sel hepar yang mengalami kerusakan dapat ditandai dengan peningkatan kadar *Gamma Glutamyl Transferase* (GGT) (Gumay, 2020). Penelitian telah menunjukkan bahwa respons multi-seluler diinduksi oleh pembentukan fibrosis streptozotocine. Kerusakan dan kematian sel-sel hati mungkin menjadi penyebab respons ini. (Ramadan *et al.*, 2022). Ekstrak kunir putih yang memiliki kandungan kurkumin dapat memberikan efek sebagai antiinflamasi dan menurunkan kadar gula dalam darah melalui penghambatan

Nuclear Factor-Kappa Beta (NF- κ B) (Xu *et al.*, 2018). Kunir putih (*Curcuma zedoaria*) yang memiliki potensi sebagai anti inflamasi terhadap perbaikan kadar GGT yang merupakan penanda cedera hepar belum banyak dilakukan penelitian.

Insiden diabetes melitus telah meningkat lebih dari empat kali lipat dalam beberapa tahun terakhir, dan penyakit ini sekarang menjadi krisis kesehatan global. Data dari *International Diabetes Federation* (IDF) menunjukkan bahwa satu dari setiap sepuluh orang akan didiagnosis menderita diabetes pada tahun 2035, dan pandemi global penyakit ini dapat terjadi pada saat itu. Di antara negara-negara di dunia dengan prevalensi diabetes terbesar. Indonesia berada di urutan kedelapan, dengan 10,7 juta orang yang terkena dampaknya (6,2% dari total populasi). Menurut proyeksi, jumlah penderita diabetes di Indonesia diperkirakan akan mencapai 21,3 juta orang pada tahun 2030, dan jumlahnya terus meningkat setiap tahunnya. (Mutaqqin *et al.*, 2021). Penderita diabetes melitus yang tidak ditangani dengan baik dapat menyebabkan akumulasi sel lemak berlebih di hepar sehingga mengakibatkan perlemakan atau dapat disebut *Non-Alcoholic Fatty Liver Disease* (NAFLD). Kerusakan hepar bisa berkembang menjadi *Non-Alcoholic Steatohepatitis* (NASH) yang menjadi sirosis hati (Muthmainah *et al.*, 2021). Salah satu penanda untuk mengetahui fungsi hepar adalah *Gamma Glutamyl Transferase* (GGT) yang meningkat (Gumay, 2020).

Asia merupakan salah satu benua yang banyak ditemukan tanaman

herbal salah satunya di Indonesia adalah kunir putih. Kunir putih mengandung flavonoid kurkumin, sulfur, gumresin, tanin, dan sejumlah komponen bermanfaat lainnya, menurut Farmasetika dkk. (2022). Wardhani dan rekannya menunjukkan bahwa kadar gula darah rendah secara signifikan berkurang dengan ekstrak kunir putih dengan dosis 400 miligram per kilogram berat badan. Histologi hati tikus Wistar jantan yang telah diberikan dosis besar CuSO₄ pentahidrat menunjukkan efek hepatoprotektif ketika diberikan dosis 1000 mg ekstrak kunir putih (Sari & Ginting, 2022).

Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa pengobatan selama 30 hari dengan 100 mg/kgBB kurkumin menurunkan kadar glukosa pada tikus diabetes; namun, efek ini tidak signifikan secara statistik jika dibandingkan dengan kelompok kontrol yang tidak menerima kurkumin (Wardhani *et al.*, 2022). Penelitian sebelumnya membuktikan bahwa kurkumin memiliki efek antiinflamasi dan hepatoprotektif. Kurkumin, bahan utama dalam kunyit, memberikan efek antiinflamasi dengan mengurangi aktivitas NF- κ B, protein yang mengontrol sintesis siklooksigenase-2. (COX-2) (Xu *et al.*, 2018). NF- κ B yang terhambat dapat memberikan efek peningkatan apoptosis miofibroblas hati melalui penghambatan ekspresi *c-Jun NH2 terminal Kinase* (*c-JNK*) sehingga terjadi regresi fibrosis. Selain itu, kurkumin memiliki efek sebagai hepatoprotektif yang menghambat saluran *transient receptor* potensial melastatin 2 (TRPM2) dengan cara memulihkan Ca²⁺, mengurangi stres oksidatif, dan menurunkan risiko NASH (Xu *et al.*, 2018). Kurkumin sebagai salah satu pengobatan diabetes menjadi strategi penting untuk

mengurangi komplikasi diabetes khususnya di organ hepar, perbaikan sel hepar dapat dilihat dengan kadar GGT yang menurun.

Kunir putih memiliki kandungan kurkumin yang memiliki efek sebagai antiinflamasi dan anti diabetes yang mampu menurunkan prevalensi DM sekaligus memperbaiki kerusakan sel hepar akibat komplikasi DM. Oleh karena itu, peneliti tertarik untuk mengetahui pengaruh pemberian ekstrak kunir putih terhadap kadar GGT pada tikus putih jantan galur wistar yang diinduksi *Streptozotocin* dan *Niacinamid*.

1.2. Rumusan Masalah

Apakah pengaruh ekstrak kunir putih (*Curcuma zedoaria*) terhadap kadar GGT (*Gamma Glutamyl Transferase*) pada tikus putih jantan galur wistar model diabetes melitus?

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh ekstrak kunir putih (*Curcuma zedoaria*) terhadap kadar GGT pada tikus jantan galur wistar model diabetes melitus.

1.3.2. Tujuan Khusus

1.3.2.1. Untuk mengetahui rerata kadar GGT pada tikus putih jantan galur wistar yang hanya diberikan pakan standar.

1.3.2.2. Untuk mengetahui rerata kadar GGT pada tikus putih jantan

galur wistar model diabetes melitus serta diberikan pakan standar.

1.3.2.3. Untuk mengetahui rerata kadar GGT pada tikus putih jantan galur wistar model diabetes melitus pada kelompok perlakuan I, yaitu yang mendapatkan ekstrak kunir putih 9 mg/200gBB/hari.

1.3.2.4. Untuk mengetahui rerata kadar GGT pada tikus putih jantan galur wistar model diabetes melitus pada kelompok perlakuan II, yaitu yang mendapatkan ekstrak kunir putih 18 mg/200gBB/hari.

1.3.2.5. Untuk mengetahui dan menganalisis perbedaan rerata kadar GGT antar kelompok penelitian.

1.4. Manfaat Penelitian

1.4.1. Manfaat Teoritis

Tujuan utama dari penelitian ini adalah untuk mengetahui bagaimana ekstrak kunir putih (*Curcuma zedoaria*) mempengaruhi kadar GGT pada tikus Wistar jantan, sejenis tikus yang digunakan untuk meniru diabetes melitus.

1.4.2. Manfaat Praktis

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi kepadamasyarakat tentang manfaat ekstrak kunir putih yang dapat berperan sebagai anti inflamasi serta anti diabetes untuk mengatasi komplikasi akibat inflamasi pada penderita diabetes melitus.



BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. *Gamma Glutamyl Transferase*

2.1.1. Definisi

Gamma glutamyl transferase (GGT) adalah protein glikosilasi yang terletak pada permukaan luar membran plasma dan memiliki peran dalam homeostasis *glutathione* (Noack & Miossec, 2017). *Glutathione* merupakan antioksidan seluler yang penting, yang terkait erat dengan peradangan jaringan dan stres oksidatif serta memiliki peran yang sangat penting dalam perkembangan dari resistensi insulin (Furiyani *et al.*, 2019). GGT adalah enzim mikrosomal yang bertanggung jawab atas transfer gugus glutamil dari peptida gamma glutamil ke peptida lain. GGT mengkatalisis sintesis protein dan transportasi transmembran dan melawan stres oksidatif dengan menyediakan sistein untuk regenerasi *glutathione* intraseluler. GGT merupakan penanda yang sensitif dan spesifik untuk cedera pada hepatoseluler (Newton *et al.*, 2021).

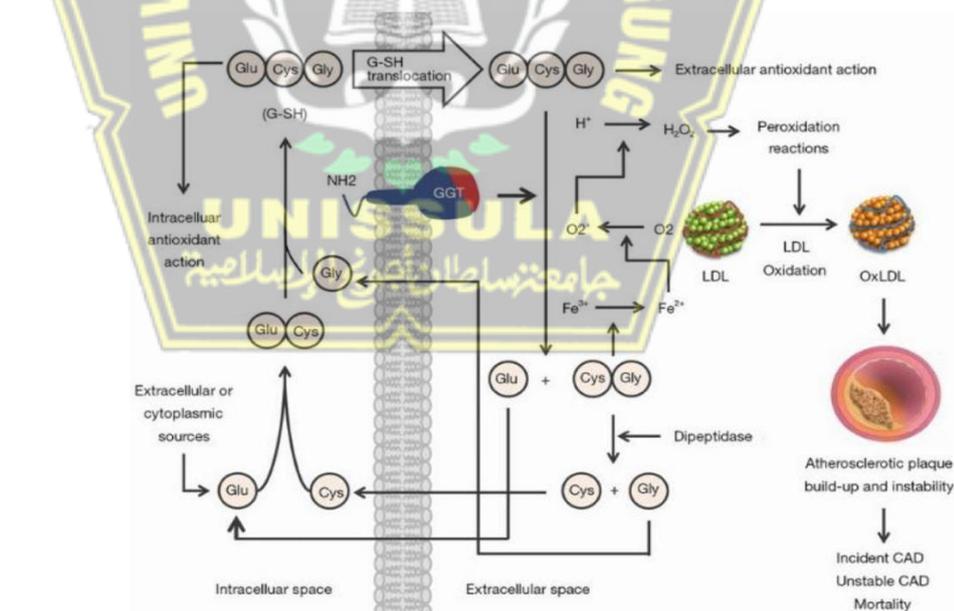
2.1.2. Karakteristik

GGT adalah protein yang ditemukan di banyak jaringan dan dapat digunakan untuk mendiagnosis penyakit hepatobilier karena merupakan penanda disfungsi hati (Gumay, 2020). Ekspresi GGT akan menjadi lebih kuat ketika terkena oksidan, oleh karena itu

peningkatan aktivitas GGT menjadi suatu penanda dari stres oksidatif (Pangalela *et al.*, 2020). Meskipun kisaran normal untuk kadar GGT manusia adalah 10-66 U/L, nilai referensi untuk pria di bawah 66 U/L dan untuk wanita di bawah 39 U/L. (Santi & Wimpy, 2023).

2.1.3. Metabolisme GGT

GGT merupakan senyawa glikoprotein yang disintesis dari 569 asam amino tunggal (Gumay, 2020). Aktivitas enzim GGT yang berlimpah terlihat pada kolangiosit, hepatosit, dan tubulus proksimal ginjal. Enzim GGT diterjemahkan oleh tujuh gen GGT yang terletak pada kromosom. Subunit kecil dan besar diproduksi ketika enzim mengalami pembelahan autoproteolitik. (Gumay, 2020).



Gambar 2.1. Metabolisme pada GGT
(Gumay, 2020)

GGT memiliki membran sel dengan ujung terminal yang

mengandung subunit besar, dengan segmen transmembran hidrofobik di bagian intraseluler dan bagian yang aktif pada ekstraseluler. Enzim ini terlibat dalam pemecahan dan bertanggung jawab atas katabolisme *glutathione* (GSH) (Gumay, 2020). Pertama, glutathione yang tereduksi dan teroksidasi mengalami hidrolisis ikatan gamma-glutamil. Setelah itu, glutamat, sistein (sistin), dan glisin dibelah. Situs aktif enzim GGT, yang terletak di luar sel, bertanggung jawab untuk menghidrolisis molekul tripeptida glutathione. Menurut penelitian tahun 2020 oleh Corti dkk., enzim GGT akan menghidrolisis tripeptida menjadi dipeptida sistein dan glisin dan satu glutamat.

Glutathione synthase (GGT) adalah enzim penting yang membantu menjaga asam amino seperti glutamat dapat diakses untuk sintesis glutathione seluler, di antara banyak peran penting lainnya. (Gumay, 2020). Siklus GGT terdiri dari enam reaksi yang dikatalisis secara enzimatik yang mempertahankan homeostasis *glutathione*. Dalam siklus gamma-glutamil, cacat genetik yang diturunkan dijelaskan dalam empat enzim: *γ -glu-cysH Synthetase* (*γ -GC synthetase*), *GSH synthetase*, *5-oxoprolinase* dan *γ -glutamyl transpeptidase*. Manusia ada setidaknya delapan gen GGT atau pseudogen yang telah diidentifikasi, yang mana hanya GGT 1 dan GGT 5 yang menghasilkan protein fungsional (Corti *et al.*, 2020). Ekspresi gen GGT manusia terletak dalam kromosom 22q11, sedangkan ekspresi gen GGT tikus terletak dalam kromosom 10

(Gumay, 2020).

2.1.4. Metode Pemeriksaan

Pemeriksaan GGT berdasarkan *International Federation of Clinical Chemistry* (IFCC) yaitu menggunakan metode kinetik kolorimetri. Prinsip metode kinetik menggunakan substrat L *gamma-glutamyl-p-nitroanilide* dengan akseptor *glycylglycine* (Pangalela *et al.*, 2020). Alat yang digunakan dalam pemeriksaan GGT adalah spektrofotometer dengan panjang gelombang 405 nm dan bahan yang digunakan yaitu menggunakan serum darah (Raharjo & Santoso, 2017). Untuk mengambil darah dari tikus, tabung mikropipiler dimasukkan ke dalam vena *ophthalmicus medialis*. Ukuran sampel darah mencapai satu mililiter, dan dua lobus terbesar dari hati dipilih untuk dianalisis. Serum tikus dianalisis menggunakan prosedur standar Cobas 6000 IFCC untuk mengukur kadar GGT. (Pangalela *et al.*, 2020).

2.1.5. Faktor yang Memengaruhi Peningkatan Kadar GGT

2.1.5.1. Inflamasi

Inflamasi atau peradangan diawali dengan stres oksidatif, yang menyebabkan peningkatan enzim GGT. Peningkatan enzim GGT membantu menghasilkan membentuk *glutathione* ekstrasel, sehingga kebutuhan *glutathione* intrasel tercukupi (Elahiekh *et al.*, 2014).

Pernyataan tersebut didukung oleh (Andreas, 2014) bahwa GGT berperan dalam perubahan leukotrin C4 menjadi leukotrin D4 untuk resistensi terhadap mediator inflamasi yang membutuhkan *glutathione* seperti pada virus, bahan kimia, obat-obatan penginduksi sitokrom P450.

2.1.5.2. Penyakit perlemakan hati alkoholik

Perlemakan hati alkoholik adalah penyakit hati belemak yang disebabkan oleh asupan atau konsumsi alkohol yang berlebihan sehingga menimbulkan penumpukan trigliserida. Penyakit perlemakan hati alkoholik dapat menyebabkan kadar enzim GGT meningkat sebanyak 3 kali lipat di atas normal dalam waktu 24 jam setelah konsumsi alkohol dan tetap meningkat hingga 3 minggu setelah berhenti mengonsumsi alkohol (Sirivole & Eturi, 2014). Penelitian (Sirivole & Eturi, 2014) terhadap 60 pasien 36 pasien laki-laki dan 24 pasien perempuan dengan usia 35-47 tahun dengan cedera hati terkait konsumsi alkohol. Hasil dari penelitian tersebut, menunjukkan adanya peningkatan kadar GGT secara signifikan dibanding ALP, SGOT dan SGPT.

2.1.5.3. Penyakit perlemakan hati non-alkoholik

Obesitas sentral, dislipidemia, hipertensi, dan diabetes mellitus tipe 2 membentuk sekelompok penyakit yang

dikenal sebagai sindrom metabolik. Gangguan-gangguan ini terkait dengan penyakit hati berlemak non-alkohol. Sindrom metabolik dapat meningkatkan kejadian penyakit jantung akibat aterosklerosis (Elahiekh *et al.*, 2014). Aterosklerosis adalah pengerasan, penyempitan dan penebalan pembuluh darah yang ditandai adanya penumpukan lemak atau plak pada dinding arteri. Plak terbentuk akibat oksidasi LDL (*low density lipoprotein*) yang sangat tinggi, sehingga menyebabkan aktivitas oksidasi lipid. Oksidasi lipid terjadi oleh akibat radikal bebas dari anion super oksida dan hidrogen peroksida melalui perubahan Fe III menjadi Fe II. Anion superoksida dan hidrogen peroksida memicu pembentukan sistein dan glisin sehingga terjadi peningkatan enzim GGT (Ndrepepa *et al.*, 2018).

2.1.5.4. Kanker

Kanker dapat disebabkan oleh stres oksidatif kronis. Kanker seperti karsinoma hepatoseluler, kanker paru-paru dan kanker prostat merupakan salah satu faktor yang mempengaruhi kadar GGT. (Andreas, 2014).

2.2. Kunir Putih

2.2.1. Taksonomi

Kunir putih memiliki suatu tingkatan ilmiah sebagai berikut ini

: (Hartono & Batubara, 2011).



Gambar 2.2. Tanaman Kunir Putih
(Kanani, 2017)

Kingdom : *Plantae*
 Divisi : *Tracheophyta*
 Kelas : *Magnoliopsida*
 Bangsa : *Zingiberales*
 Famili : *Zingiberaceae*
 Genus : *Curcuma*
 Spesies : *Curcuma zedoaria*

2.2.2. Morfologi

Masyarakat Indonesia secara luas menanam satu set rimpang yang dikenal sebagai kunir putih, yang secara teknis dikenal sebagai *Curcuma zedoaria*. Untuk menumbuhkan tunas dan akar baru dari setiap bagian tanaman, tanaman kunir putih memiliki batang yang menjulang ke atas tanah. Satu helai daun kunir putih ini berbentuk lonjong dan memiliki ujung yang lancip. Pangkal daunnya tidak membulat dan dihiasi dengan tulang daun menyirip yang halus.

Berdiri di ketinggian sekitar 2 meter, Kunir Putih adalah tanaman yang montok dan hijau dengan garis-garis ungu. Kunir putih mempunyai batang semu dan lunak (Nurul Azizah Rahmawati & Bertha Rusdi, 2023).

2.2.3. Kandungan

Curcuma zedoaria, atau kunyit putih, adalah rempah-rempah yang mengandung sejumlah zat kimia yang berbeda. Di antara zat-zat ini adalah alkaloid, gom, minyak atsiri, sulfur, kurkuminoid, dan flavonoid. (Febrialfiyan *et al.*, 2022). Kunir putih memiliki senyawa metabolik sekunder seperti alkaloid, tanin, saponin, kuinon, steroid, triterpenoid dan polifenol (Wahidah *et al.*, 2021).

2.2.4. Potensi

Berikut ini merupakan beberapa aktivasi farmakologi dari rimpang kunir putih (*Curcuma zedoaria*) :

1. Aktivitas antiinflamasi

Kurkumin merupakan kandungan yang terdapat pada kunir putih yang dan memberikan efek antiinflamasi dengan cara menekan jalur sinyal NF- κ B, sehingga mencegah peradangan. Kurkumin dapat menurunkan dan menghambat kadar faktor sitokin inflamasi seperti serum IL-1, IL-6, dan TNF- α (Zheng *et al.*, 2018). Kandungan flavonoid pada kunir putih memiliki peranan sebagai aktivitas antiinflamasi. Flavonoid bekerja dengan

cara menghambat prostaglandin dengan menghambat jalur COX-1 dan COX-2 dan enzim lipooksigenase. Flavonoid juga dapat menghambat enzim siklooksigenase dan lipooksigenase sehingga menghambat dari mediator inflamasi (Nuryanto *et al.*, 2023).

2. Aktivitas antioksidan

Karena kandungan kurkumin dan flavonoidnya yang tinggi, kunir putih merupakan antioksidan yang efektif. Produksi radikal bebas oksigen dapat dihambat dan sistem pertahanan antioksidan dapat diperkuat berdasarkan karakteristik ini. Kunir putih mengaktifkan enzim antioksidan, seperti katalase, *glutation peroksidase* dan *superoksidase*, *guaiacol peroksidase*, dan *superoksida dismutase* (SOD) (Nuryanto *et al.*, 2023). Kunir putih memiliki kandungan kurkumin yang mampu berperan dalam mengumpulkan radikal bebas alami sesuai dengan struktur kimia dan memiliki potensi antioksidan. Hal ini menunjukkan bahwa ekspresi dari katalase atau SOD dapat memulihkan sebagian disfungsi kontraktilitas mitokondria pada tikus diabetes (Zheng *et al.*, 2018).

3. Aktivitas antibakteri

Sejumlah senyawa, termasuk minyak atsiri, flavonoid, alkaloid, resin, dan lainnya, membentuk kunir putih. Ekstrak kunir putih 75% dapat menghambat dari pertumbuhan *enterococci* pada

kategori aktivitas antibakteri lemah. Ekstra kunir putih memiliki aktivitas melawan terhadap bakteri gram *negative* maupun gram positif (Nuryanto *et al.*, 2023).

4. Aktivitas anti kanker

Perkembangan kanker dapat terjadi ketika pembelahan sel menjadi tidak terkendali. Jaringan di sekitarnya juga dapat terinfeksi penyakit ini. Kunir putih mempunyai aktivitas anti kanker. Isolasi fraksi aktif kunir putih mengarah pada identifikasi campuran ima senyawa murni, yaitu cruzelenone, neocurudione, sterol, alimol, cederone, dan cardion. Alismol dan curzerenone secara signifikan menekan proliferasi sel kanker manusia, yang diatur oleh apoptosis melalui jalur persinyalan *caspase-3* (Nuryanto *et al.*, 2023).

5. Aktivitas anti-hepatotoksisitas

Kandungan kurkumin pada kunir putih berperan sebagai antihepatotokprotektor dengan memiliki aktivitas yaitu dengan cara melindungi aktivitas enzimatik CYP 2E1 (Nuryanto *et al.*, 2023).

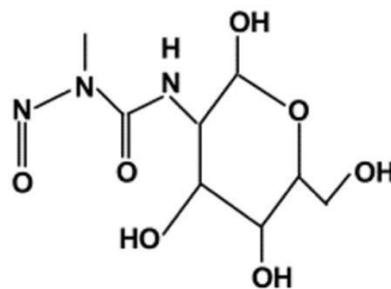
2.3. Induksi Streptozotocin dan Niacinamid

2.3.1. Streptozotocin

Salah satu obat yang digunakan untuk menginduksi diabetes melitus pada tikus dan hewan percobaan adalah streptozotocin, yang

lebih sering dikenal sebagai STZ. Membran sel β pankreas dapat ditembus oleh STZ melalui transporter glukosa 2 (GLUT 2). Nekrosis sel dan hiperglikemia akibat penurunan kadar insulin adalah hasil dari efek berbahaya STZ pada sel β pankreas. Radikal bebas yang sangat reaktif dihasilkan oleh STZ dan berpotensi merusak membran sel, protein, dan asam deoksiribonukleat (DNA). (Munjiati, 2021).

Glukosa dapat diubah menjadi triasilgliserol di hepar melalui jalur lipogenesis *de novo*. Peningkatan lipolisis adalah salah satu akibat dari hipoinsulinemia, yaitu peningkatan jumlah hormon glukagon. Akibatnya jumlah asam lemak bebas dalam aliran darah meningkat dan asam lemak bebas tersebut dibawa ke hati. Oksidasi glukosa dan akumulasi asam lemak dalam hati menghasilkan spesies oksigen reaktif (ROS), yang pada gilirannya menyebabkan peradangan dan kerusakan pada hepatosit. Kerusakan pada hepar sendiri dapat diketahui dengan pemeriksaan fungsi dan morfologi hepar (Hazlehurst *et al.*, 2016).

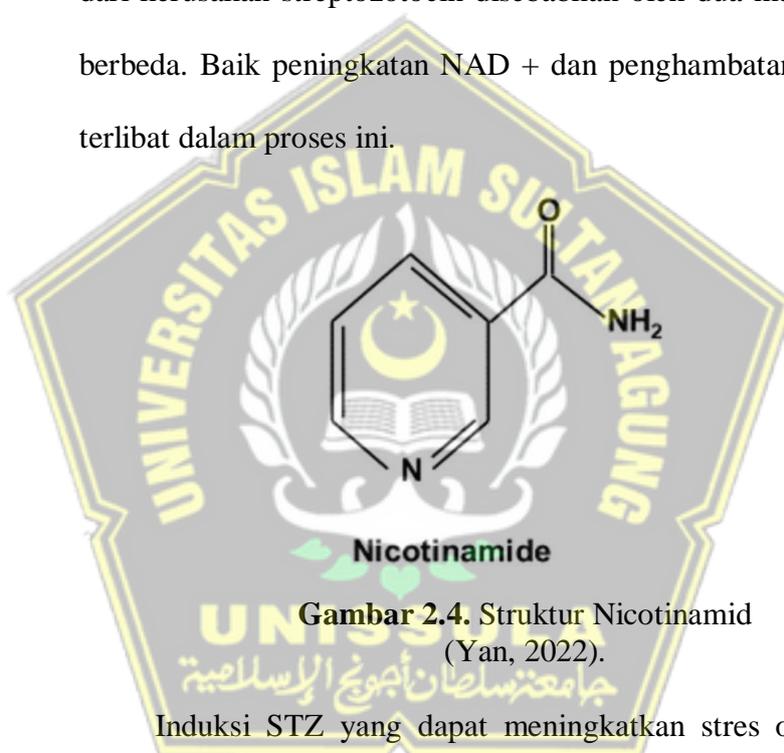


Streptozotocin (STZ)

Gambar 2.3. Struktur *Streptozotocin*
(Yan, 2022).

2.3.2. Niacinamid

Vitamin B3 amida termasuk nikotinamida dan piridin-3-karboksamida. Setelah meninjau penelitian yang ada, disimpulkan bahwa kemampuan nikotinamida untuk melindungi sel β pankreas dari kerusakan streptozotocin disebabkan oleh dua mekanisme yang berbeda. Baik peningkatan NAD⁺ dan penghambatan NH PARP-1 terlibat dalam proses ini.



Gambar 2.4. Struktur Nicotinamid
(Yan, 2022).

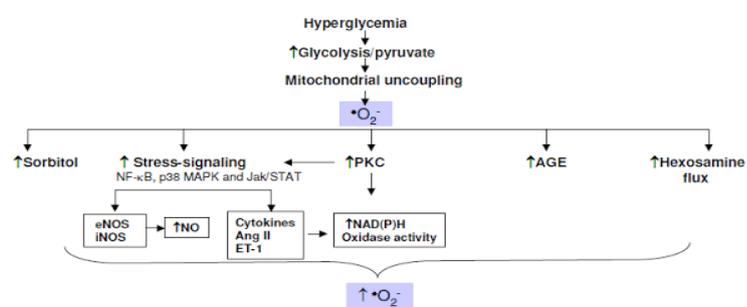
Induksi STZ yang dapat meningkatkan stres oksidatif dapat merusak sel β pankreas. Sedangkan NA yang berfungsi sebagai antioksidan yang melindungi sel β dari efek sitotoksik STZ. Kombinasi dari keduanya cocok digunakan sebagai bahan induksi pada hewan coba yang akan digunakan untuk menguji efek antidiabetik dari bahan-bahan alami. Dibandingkan dengan STZ-NA, induksi STZ saja pada hewan coba model DM dapat mengakibatkan beberapa efek samping di antaranya menurunkan sensitivitas glukosa, kebutuhan

induksi jangka panjang, dan yang terpenting adalah kerusakan di organ lain seperti hepar dan ginjal. (Muthmainah *et al.*, 2021).

2.3.3. Mekanisme Hiperglikemia pada Cedera Hepar

Peningkatan kadar glukosa darah akibat resistensi insulin adalah sebab terjadinya keadaan yaitu hiperglikemia. Hiperglikemia dapat terjadi ketika organ yang sensitif terhadap insulin, seperti hati, tidak dapat menggunakan glukosa dengan baik karena resistensi insulin. Kondisi stres oksidatif membuat banyak mekanisme molekuler dan seluler dari banyak penyakit yang terkena dampak negatif. ROS didefinisikan sebagai penurunan aktivitas pertahanan antioksidan dan peningkatan produksi radikal bebas. Hal ini dapat terjadi jika kondisi stres oksidatif meningkat. Beberapa penelitian telah menunjukkan bahwa peningkatan pembentukan radikal bebas dan penurunan kapasitas antioksidan berhubungan dengan stres oksidatif yang diinduksi hiperglikemia pada diabetes melitus yang pada akhirnya meningkatkan kematian sel endotel (Prawitasari, 2019). Kondisi hiperglikemia terdapat empat mekanisme yang mempengaruhi mekanisme ROS menginduksi kerusakan jaringan. Proses ini termasuk peningkatan sintesis AGE intraseluler, peningkatan ekspresi reseptor AGE, peningkatan rute polio, dan aktivasi protein kinase-C (PKC).

1. Aktivasi *protein kinase C* (PKC)



Gambar 2.5. Mekanisme hiperglikemia pada vascular (Slb-c & Jember, 2020).

Produksi superoksida yang berlebihan dalam mitokondria dan oksida nitrat (NO) didorong oleh hiperglikemia, yang pada gilirannya menginduksi sintase oksida nitrat (iNOS) dan sintase oksida nitrat endotel (eNOS). Produksi oksida nitrat dirangsang oleh kedua mekanisme ini. Protein kinase C (PKC) dapat membantu mengeluarkan NF- κ B dan mengaktifkan serta mendorong ekspresi berlebih dari enzim NAD (P) H pada saat yang bersamaan. Sejumlah besar superoksida akan dihasilkan oleh NAD (P) H. Peningkatan NO diperlukan untuk produksi superoksida yang berlebihan, yang pada gilirannya mengarah pada pembentukan oksidan kuat peroksinitrit, yang dapat merusak DNA. Aktivasi polinuklear polimerase (PARP) mengikuti kerusakan DNA, yang pada gilirannya menyebabkan disfungsi endotel dan penurunan aktivitas gliseraldehid-3-fosfat dehidrogenase (GAPDH), yang keduanya berkontribusi pada komplikasi diabetes melitus.

Endothelial nitric oxide synthase (eNOS) menggunakan nicotinamide adenine dinucleotide phosphate (NADPH) untuk menghubungkan L-arginin dan oksigen molekuler (O₂), menghasilkan nitric oxide (NO), suatu bahan kimia yang membantu menjaga kelenturan pembuluh darah. Ketidakseimbangan redoks yang meningkat (karena peningkatan NADH/NADPH) dan penurunan ketersediaan BH₄ (karena oksidasi) terjadi pada DM, yang menyebabkan 'ketidakseimbangan' produksi NO. Dalam kondisi ini, oksigen akan mengalami transfer elektron untuk menghasilkan superoksida (O₂⁻). Selain itu, disfungsi endotel dan stres oksidatif keduanya diperburuk ketika superoksida yang tidak berpasangan membentuk, bereaksi dengan, dan mengonsumsi NO, yang mengarah pada pembentukan oksidan peroksinitrit (OONO⁻). (Prawitasari, 2019).

2. Peningkatan aktivitas jalur polyol

Kadar gula darah yang tinggi atau yang disebut hiperglikemia, enzim aldosa reduktase diaktifkan, dan glukosa diubah menjadi sorbitol dengan menggunakan Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate (NADPH). Setelah itu, enzim sorbitol dehidrogenase menggunakan kofaktor yang disebut

Nicotinamide Adenine Dinucleotide (NAD⁺) untuk mengubah glukosa menjadi fruktosa. Fosforilasi fruktosa menjadi fruktosa-3-fosfat diperlukan untuk sintesis Produk Akhir Glikasi Lanjutan (AGE). Pembentukan AGE adalah hasil dari proses ini. Penelitian yang dilakukan pada tahun 2020 oleh Slb-c dan Jember menunjukkan bahwa stres oksidatif diinduksi melalui jalur poliol. Glutation (GSH) adalah antioksidan yang mengikat spesies oksigen reaktif (ROS), dan regenerasinya bergantung pada NADPH, yang pada gilirannya diproduksi oleh glukosa.

3. Peningkatan pembentukan AGE intraseluler

AGEs, terbentuk memerlukan dua hal yaitu gugus karbonil reaktif dari gula (seperti glukosa, fruktosa, gliseraldehida, atau senyawa karbonil) dan gugus amino bebas dari protein. Reaksi ini sebagian besar menghasilkan basa Schiff yang tidak stabil. Basa Schiff diubah menjadi produk Amadori yang lebih stabil dengan penyusunan ulang secara spontan. Produk Amadori mengalami serangkaian peristiwa kimiawi yang meliputi dehidrogenasi dan oksidasi, yang pada akhirnya mengarah pada produksi senyawa yang tidak dapat diubah yang disebut AGE. Hipoglikemia, hiperlipidemia, dan peningkatan stres oksidatif adalah beberapa kondisi yang dapat mempercepat pembentukan AGEs, Slb-c& Jember, 2020)

4. Peningkatan ekspresi reseptor AGE

Satu jenis imunoglobulin yang disebut reseptor AGE (RAGE), yang dapat berikatan dengan AGE. Enzim AGE dan RAGE yang berkaitan dengan reseptornya, enzim ini akan mengaktifkan sejumlah jalur sinyal intrinsik, termasuk mitogen-activated protein kinase (MAPK) dan NADPH oksidase. Jalur NF- κ B, EGR-1, dan berbagai faktor transkripsi lainnya meningkat ketika jalur pensinyalan intrinsik ini diaktifkan. Produksi proteolisis oleh jalur-jalur ini pada akhirnya meningkatkan jumlah protein yang teroksidasi, rusak, peradangan, dan perkembangan ROS yang semuanya dapat memengaruhi fungsi metabolisme seluler (Slb-c & Jember, 2020). ROS menginduksi stres oksidatif yang diketahui dapat menyebabkan berbagai macam penyakit. Penurunan jumlah DNA mitokondria dapat diakibatkan oleh peningkatan pembentukan ROS dalam mitokondria. Mitokondria mengandung fosfolipid, yang meliputi asam lemak tak jenuh dengan dua rantai. Sintesis lipid peroksidase dapat terjadi karena asam lemak tak jenuh yang memiliki ikatan rangkap yang rentan terhadap kerusakan oksidatif.

Peroksidasi komponen membran mitokondria, terutama asam dekosaheksaenoik komponen penting untuk perakitan fisiologis kompleks mitokondria selanjutnya dapat merusak rantai transpor elektron, (Slb-c&Jember 2020). Hal ini, pada akhirnya mengurangi jumlah sintesis ATP dan produksi ROS. Homeostasis

sel terganggu ketika aldehida dibentuk oleh peroksidasi asam lemak tak jenuh. Selain mempengaruhi kadar glutathione dalam hati senyawa-senyawa ini mempengaruhi jalur sintesis nukleotida dan protein. Senyawa ini dapat meningkatkan produksi sitokin yang mendorong peradangan, seperti TNF- α , IL-6, IL-8, dan MCP-1 (Slb-c&Jember 2020). TNF- α merupakan mediator yang mendorong peradangan yang terdapat dalam jaringan lemak. Perkembangan resistensi insulin dapat terjadi tidak terkendali, aktivitas tirosin kinase reseptor insulin dihambat dan autofosforilasi reseptor insulin berkurang. Hal ini juga dapat menyebabkan perubahan fungsi sel β , peningkatan asam lemak yang bersirkulasi, penurunan GLUT, dan peningkatan kadar trigliserida. Produksi dari TNF- α yang berlebihan di jaringan adiposa akan memicu terjadinya proses inflamasi, kematian hepatosit, dan fibrosis pada hepar (Slb-c & Jember, 2020).

Penelitian sebelumnya telah menunjukkan hubungan antara peningkatan kematian sel endotel secara *in vitro* dan *in vivo* dan stres oksidatif yang disebabkan oleh hiperglikemia pada diabetes melitus serta menunjukkan bahwa proses ini terkait dengan produksi radikal bebas dan berkurangnya fungsi antioksidan. Ekspresi berlebih dari enzim NAD(P)H disebabkan oleh aktivasi PKC dan NF- κ B. Jumlah ion superoksida yang dihasilkan oleh NAD(P)H cukup tinggi. Kombinasi dari melimpahnya

superoksida dan peningkatan kadar oksida nitrat (NO) dapat menghasilkan oksidan peroksinitrit yang kuat yang dapat merusak DNA.

Kerusakan DNA mengaktifkan enzim *polinuklear polimerase* (PARP) sehingga aktivitas gliseraldehid-3-fosfatase dehidrogenase (GAPDH) menurun dan terjadi disfungsi endotel kedua faktor ini berkontribusi pada komplikasi diabetes melitus. (Prawitasari, 2019). Penderita Diabetes Melitus yang tidak terkontrol dapat mengalami penumpukan lemak yang berlebih di hepar yang disebut dengan kondisi *Non-Alcoholic Fatty Liver Disease* (NAFLD). Kerusakan hepar jangka panjang dapat menyebabkan kelanjutan menjadi *non-alcoholic steatohepatitis* (NASH) yang ditandai dengan adanya inflamasi dan nekrosis jaringan hepar (Muthmainah *et al.*, 2021).

2.4. Tikus Putih Jantan Galur Wistar

Hewan uji adalah hewan yang dirawat dan dikembangbiakkan dengan tujuan pengembangan dan penelitian dalam berbagai skala ilmu pengetahuan dan penelitian. Sebelum dilakukan penerapan pada manusia, perlu dilakukan pengujian terhadap hewan coba. Hewan coba yang dipilih harus memiliki kompetensi sesuai dengan fisiologis manusia, seperti tikus galur wistar (*Rattus norvegicus*) (Munjiati, 2021). Tikus galur wistar (*Rattus norvegicus*) merupakan hewan yang digunakan dalam penelitian karena

mudah didapat, penanganan mudah dan memiliki kemiripan fisiologis dengan manusia. Tikus ini juga merupakan model non genetik yang memiliki kesamaan dengan patogenesis dengan kondisi manusia. Berat badan tikus wistar yang digunakan mendekati kurang lebih 200 gram untuk meminimalkan penyimpanan hasil penelitian. Jenis kelamin yang digunakan adalah jantan karena tikus wistar betina kurang sensitif terhadap zat yang toksik terhadap sel β pankreas dari tikus wistar jantan. Tikus galur wistar memiliki taksonomi sebagai berikut (Kartika *et al.*, 2013) :

Kingdom : *Animal*
 Filum : *Chordata*
 Kelas : *Mamalia*
 Ordo : *Rodentia*
 Famili : *Muridae*
 Genus : *Rattus*
 Spesies : *Rattus norvegicus*

2.5. Hubungan Ekstrak Kunir Putih terhadap kadar GGT

Induksi STZ-NA menyebabkan kondisi hiperglikemia dan hipoinsulinemia pada tikus. STZ-NA akan masuk ke dalam sel β pankreas melalui jalur protein GLUT-2, yang menyebabkan alkilasi DNA. Kemampuan ion Ca^{2+} untuk menginduksi depolarisasi mitokondria memungkinkannya lebih mudah masuk ke dalam sitoplasma sel β . Kondisi hiperglikemia makan akan lebih banyak terjadi akumulasi glukosa di hepar, glukosa pada hepar juga dapat diubah menjadi triasilgliserol melalui jalur

lipogenesis *de novo*. Keadaan hipoinsulinemia menyebabkan peningkatan hormon glukagon yang meningkatkan lipolisis, sehingga terjadi peningkatan jumlah asam lemak bebas di dalam aliran darah yang kemudian akan dikirim ke hepar. Akumulasi asam lemak dan glukosa di hepar akan dioksidasi untuk menghasilkan ROS yang akan menyebabkan kerusakan hepatosit dan steatosis (Hazlehurst *et al.*, 2016).

Kondisi hiperglikemia menyebabkan terjadinya kerusakan jaringan melalui berbagai mekanisme, termasuk dari aktivasi jalur poliol. Aktivasi dan reduksi glukosa menjadi sorbitol dilakukan oleh enzim aldosa reduktase, yang menggunakan NADPH sebagai kofaktor. Sorbitol dehidrogenase adalah enzim yang mengoksidasi sorbitol menjadi fruktosa dengan bantuan NAD⁺. Produksi fruktosa melibatkan pembentukan AGE. (Slb-c & Jember, 2020).

Jalur poliol menginduksi stres oksidatif melalui NADPH yang diinduksi glukosa untuk regenerasi glutathion (GSH), yang berikatan dengan ROS yang akan merusak DNA dan membran mitokondria. (Slb-c & Jember, 2020). Lebih lanjut, jalur pensinyalan NF- κ B dapat diaktifkan oleh hiperglikemia, yang pada gilirannya dapat mengaktifkan jalur intrinsik lainnya, salah satunya adalah protein kinase-C (PKC). Hal ini memungkinkan ekspresi enzim NADPH yang berlebihan, yang pada gilirannya menghasilkan sejumlah besar superoksida.

Ketika kadar superoksida sangat tinggi dan kadar NO juga meningkat, oksidan peroksinitrit terbentuk. Pemecahan protein, yang dikenal sebagai proteolisis, difasilitasi oleh mekanisme ini. Mungkin terdapat lebih banyak

protein yang teroksidasi dan rusak jika terjadi peradangan karena peningkatan spesies oksigen reaktif (ROS) dapat terjadi. Oleh karena itu, ada kemungkinan metabolisme sel akan terpengaruh. 2019, menurut Prawitasari.

Jalur MAPK intrinsik dapat diaktifkan oleh hiperglikemia, yang dapat mengakibatkan peningkatan regulasi sitokin pro-inflamasi seperti TNF- α , IL-6, IL-8, dan MCP-1. Jaringan adiposa mengandung mediator pro-inflamasi tumor necrosis factor-alpha (TNF- α). Ini menyebabkan resistensi insulin melalui autofosforilasi reseptor insulin, selama masih ada. Hal ini akan menyebabkan kadar kolesterol dalam sirkulasi meningkat dan kadar GLUT menurun, yang keduanya akan menurunkan aktivitas reseptor insulin tirosin kinase. Produksi TNF- α yang berlebihan pada jaringan adiposa akan memicu terjadinya proses inflamasi yang menyebabkan kematian hepatosit dan fibrosis pada hepar. Hiperglikemia dapat menyebabkan terjadinya cedera pada hepar melalui beberapa mekanisme yang telah disebutkan di atas termasuk dengan aktivasi pada jalur persinyalan intrinsik poliol-sorbitol, PKC dan MAPK. Aktivasi jalur ini menyebabkan terjadi peningkatan dari sitokin pro inflamasi, proteolisis dan produksi ROS yang akan merusak DNA dan membran mitokondria. Sel hepatosit akan terjadi kematian, inflamasi dan fibrosis hepar. Keadaan tersebut akan menyebabkan enzim GGT yang berperan sebagai marker kerusakan hepar akan keluar menuju sirkulasi dan akan menyebabkan peningkatan.

Serum GGT yang meningkat dianggap sebagai penanda pengganti disfungsi hati atau konsumsi alkohol. Selain itu, kadar GGT yang tinggi

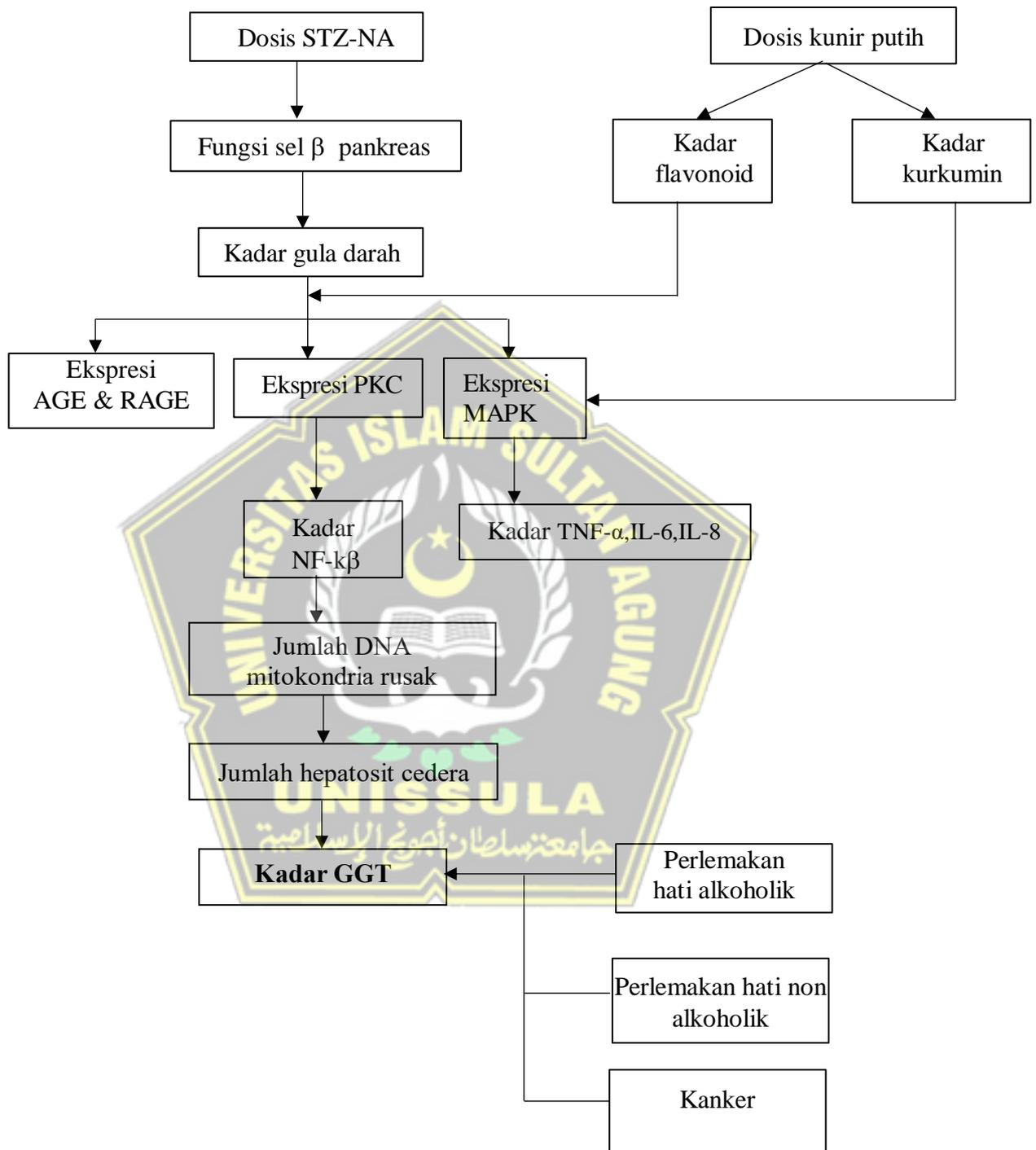
dianggap sebagai indikator sindrom metabolik dan berhubungan dengan penyakit perlemakan hati, obesitas, resistensi insulin, dan diabetes tipe. 2. (Park *et al.*, 2022). GGT secara signifikan berkontribusi terhadap aktivitas oksidatif. *Glutathione* (GSH) adalah antioksidan penting dan kegagalannya mengakibatkan gangguan vasodilatasi yang dimediasi endotel akibat peningkatan radikal bebas. Stres oksidatif yang terjadi karena pertahanan antioksidan yang tidak mencukupi dan homeostasis glukosa dan lipid yang tidak teratur, dengan pembuluh darah yang terdapat gangguan, akan terjadi peradangan dan menyebabkan disfungsi endotel. Disfungsi endotel berhubungan dengan aterosclerosis dan penyakit mikrovaskuler. (Gumay, 2020).

Kunir putih mengandung kurkumin dan flavonoid. Kandungan flavonoid memiliki peran sebagai antiinflamasi dan antioksidan, serta berperan sebagai peomotor apoptosis sel melalui jalur MAPK, mencegah kerusakan DNA dan menghambat pembentukan dari sitokin pro-inflamasi. Flavonoid juga dapat memblokir jalur intrinsik PKC yang menghasilkan NF- κ B agar mencegah terjadinya inflamasi yang berkelanjutan yang akan menyebabkan kerusakan pada jaringan hepar. Selain itu, flavonoid juga dapat menghambat jalur poliol-sorbitol mencegah berkembangnya dari pembentukan stres oksidatif. Kurkumin dapat menghambat peningkatan sitokin pro inflamasi melalui jalur intrinsik MAPK yang dapat menyebabkan terjadinya inflamasi pada hepar (Zheng *et al.*, 2018). Kurkumin dan flavonoid yang terdapat pada kunir putih memiliki peran dalam menghambat proses

inflamasi dan memperbaiki kerusakan sel hepatosit. Kandungan kunir putih dapat menurunkan kadar enzim GGT sebagai penanda kerusakan pada hepar.

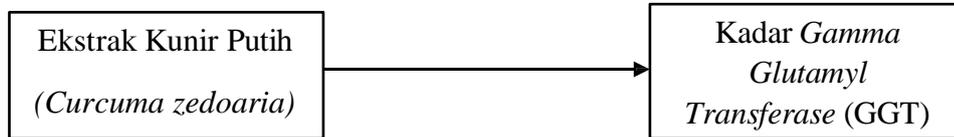


2.6. Kerangka Teori



Gambar 2.6. Kerangka Teori

2.7. Kerangka Konsep



Gambar 2.7. Kerangka Konsep

2.8. Hipotesis

Ekstrak kunir putih (*Curcuma zedoaria*) berpengaruh terhadap kadar GGT pada tikus putih jantan galur wistar model diabetes melitus.

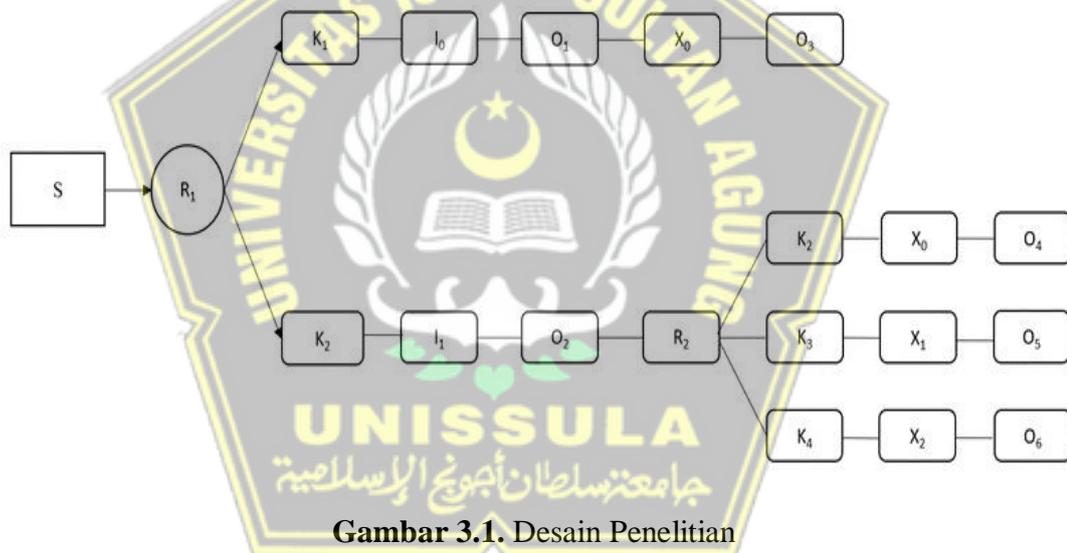


BAB III

METODE PENELITIAN

3.1. Jenis Penelitian dan Rancangan Penelitian

Jenis penelitian yang dipilih dengan menggunakan jenis penelitian laboratorik eksperimental dengan rancangan penelitian “*post test only control group design*”. Penelitian eksperimen akan melihat pengaruh pemberian ekstrak kunir putih terhadap kadar GGT pada tikus putih jantan galur wistar yang diinduksi STZ-NA.



Gambar 3.1. Desain Penelitian

Keterangan:

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

R1 : Randomisasi 1

R2 : Randomisasi 2

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.

- X0 : Pemberian pakan, minum standar dan induksi STZ-NA+ pakan standar tanpa pemberian ekstrak kunir putih selama 7 hari.
- X1 : Pemberian pakan, minum standar dan induksi STZ-NA+ pakan standar + ekstrak kunir putih 9 mg/200gBB selama 30 hari.
- X1 : Pemberian pakan, minum standar dan induksi STZ-NA+ pakan standar + ekstrak kunir putih 18 mg/200gBB selama 30 hari.
- O1 : Pengukuran kelompok 1 setelah 7 hari tanpa pemberian intervensi.
- O2 : Pengukuran kelompok 2 setelah 7 hari tanpa pemberian intervensi.
- O3 : Pengukuran kelompok 1 setelah 30 hari.
- O4 : Pengukuran kelompok 2 setelah 30 hari.
- O5 : Pengukuran kelompok 3 setelah 30 hari.
- O6 : Pengukuran kelompok 4 setelah 30 hari.
- I0 : Tanpa induksi STZ-NA, tetapi hanya diberi pakan dan minum standar.
- I1 : Tikus dengan induksi STZ 45 mg/kgBB dan NA 110 mg/kgBB serta diberi pakan standar.

3.2. Variabel dan Definisi operasional

3.2.1. Variabel Penelitian

3.2.1.1. Variabel Bebas

Ekstrak kunir putih (*Curcuma zedoaria*)

3.2.1.2. Variabel Tergantung

Kadar *Gamma Glutamyl Transferase* (GGT)

3.2.2. Definisi Operasional

3.2.2.1. Ekstrak Kunir Putih

Ekstrak kunir putih adalah hasil ekstraksi kunir putih (*Curcuma zedoaria*) yang diperoleh melalui proses ekstraksi dengan pelarut etanol 97% yang diberikan ke hewan coba

secara per oral menggunakan sonde. Pemberian kunir putih diberikan sebanyak 1x selama 30 hari setiap pagi.

Skala : Ordinal

3.2.2.2. Kadar *Gamma Glutamyl Transferase*

Kadar GGT merupakan enzim yang banyak ditemukan pada organ hepar, yang digunakan sebagai parameter penanda terjadinya kerusakan hepar. Kadar GGT dalam darah dinyatakan dalam satuan U/L dan sampel darah diambil melalui vena oftalmikus hewan coba. Pengukuran dilakukan di Laboratorium dengan menggunakan alat *Spectrophotometer* dengan cara mencampurkan sampel serum darah hewan coba dengan reagen GGT.

Skala: Rasio

3.3. Populasi dan Sampel

3.3.1. Populasi

Tikus yang digunakan dalam penelitian ini adalah tikus wistar jantan (*Rattus norvegicus*) yang dipelihara di laboratorium gizi di Pusat Studi Pangan dan Gizi (PSPG) Universitas Gadjah Mada.

3.3.2. Sampel

Besar sampel penelitian ini diambil secara acak sesuai standar yang ditetapkan menggunakan rumus Federer dikarenakan penelitian ini merupakan penelitian eksperimental. Perhitungan berdasarkan rumus berikut:

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

Keterangan:

K : jumlah kelompok

r : jumlah sampel kelompok

$$(4-1) (r-) > 15$$

$$3x (r-1) > 15$$

$$3r > 18$$

$$r > 6 \text{ (sampel)}$$

Sebanyak 28 ekor tikus yang memenuhi persyaratan berikut akan diperlukan untuk percobaan, dengan satu ekor tikus tambahan ditambahkan ke setiap kelompok untuk memastikan tidak ada tindak lanjut:

a. Kriteria Inklusi sebagai berikut :

1. Galur tikus : Tikus Putih Galur Wistar
2. Jenis kelamin : Jantan
3. Umur : 2 bulan
4. Berat badan. : 150-200 gram

b. Kriteria Eksklusi sebagai berikut :

1. Pernah digunakan untuk eksperimen lain
2. Memiliki kelainan anatomis dan tidak bergerak aktif
3. Terdapat cacat maupun luka
4. Tikus yang GDS < 200 setelah diinduksi STZ-NA

c. Kriteria *drop out* sebagai berikut :

1. Tikus yang mati selama perlakuan

3.4. Instrumen dan Bahan Penelitian

3.4.1. Instrumen Penelitian

Instrumen penelitian yang digunakan sebagai berikut :

1. Kandang hewan coba serta tempat pakan dan minum
2. Timbangan hewan dan timbangan analitik
3. Sonde oral
4. Kapas steril
5. Rak dan tabung reaksi
6. Tabung endroff
7. Rak kuvet dan kuvet
8. Mikropipet dengan *yellow tip* dan *blue tip*
9. *Cryotube* 2ml
10. Mikrohematokrit untuk mengambil sampel darah tikus
11. Sentrifuge
12. *Stopwatch*
13. Alat-alat gelas laboratorium (gelas ukur, gelas beker, dll)
14. Pisau
15. Maserator
16. Penguap vakum / *rotatory evaporator*
17. *Automatic Spectrophotometer Unit*

3.4.2. Bahan Penelitian

Bahan yang digunakan sebagai berikut :

1. Hewan coba

2. Ekstrak kunir putih yang sudah dibuat dan siap digunakan
3. Pakan standar
4. *Streptozotocin* dan *Niacinamid*
5. Aquades
6. GGT reagen kit
7. Etanol 97 %

3.5. Cara Penelitian

3.5.1. Pengajuan *Etichal Clearence*

Komisi bioetika untuk penelitian kedokteran dan kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang telah berkonsultasi untuk memberikan izin penelitian.

3.5.2. Pembuatan Ekstrak Kunir Putih

Kunir putih, yang secara ilmiah dikenal sebagai *Curcuma zedoaria*, dimaserasi dalam blender. Proses maserasi digunakan untuk membuat ekstrak kunir putih dengan menggunakan etanol 97%. Sebelum penyulingan, sebanyak sepuluh kali berat serbuk kunir putih dihilangkan. Sebuah wadah diisi dengan 1000 gram serbuk kunir putih dan 75 bagian, atau 7,5 liter, etanol 97%. Setelah direndam selama 5 hari dengan pengadukan konstan dan perlindungan cahaya, bubuk kunir putih disaring. Residu kunir putih yang telah disaring direndam kembali selama dua hari dalam 2,5 liter etanol 97% sebelum disaring kembali. Gunakan rotary evaporator untuk menggabungkan hasil

saringan dan konsentrat, dan Anda akan mendapatkan ekstrak yang hampir kental. Menguapkan ekstrak yang hampir kental dalam penangas air akan menghasilkan sampel yang kental (Mutaqqin *et al.*, 2021).

3.5.3. Pemberian STZ-NA terhadap Hewan Uji Coba

Penelitian ini dilakukan menggunakan tikus putih jantan galur wistar (*Rattus norvegicus*) sebanyak 28 ekor yang berusia 2 bulan dengan berat badan 150-200 gram. Tikus diaklimatisasi sebelum diinduksi selama 7 hari dengan lingkungan sekitar, sebelum perlakuan di puasa kan 1 malam dengan tetap diberikan minum dan ditempatkan dikandang tikus yang sudah disiapkan agar sehat dan dapat menyesuaikan kriteria penelitian. Perlakuan induksi STZ-NA dilakukan dengan proses awal injeksi NA dan dilanjutkan injeksi STZ 15 menit setelahnya secara intraperitoneal (Setyawati, 2023). Induksi STZ-NA dilakukan pada hari ke 8 setelah 7 hari diaklimatisasikan.

3.5.4. Dosis Penelitian

3.5.4.1. Penetapan Dosis Ekstrak Kunir Putih

Berikut jumlah besaran dosis ekstrak kunir putih yang diberikan pada hewan coba :

1. Besaran dosis ekstrak kunir putih, pertama 500 mg/KgBB/hari

→ Faktor konversi 0,018 gram

Hitung dosis 500 mg/KgBB x 0,018 gram

= 9 mg/200gBB

2. Besaran dosis ekstrak kunir putih, kedua 1000 mg/KgBB/hari

→ Faktor konversi 0,018 gram

Hitung dosis 1000 mg/KgBB x 0,018 gram

= 18 mg/200gBB

3.5.4.2. Penetapan Dosis STZ-NA

Pemberian induksi NA bertujuan untuk menghindari tikus menjadi DM tipe 1. Pemberian STZ diberikan setelah 15 menit dari pemberian NA. Pemberian induksi NA dilakukan dengan dosis sebanyak 110 mg/kgBB dan dilanjutkan pemberian STZ sebanyak 45 mg/kgBB.

3.5.5. 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 + akuades namun tidak mendapatkan ekstrak kunir putih pada hari ke-12 hingga hari ke-39.
3. K3 : kelompok uji perlakuan 1, diinduksi STZ-NA, diberikan pakan standar + akuades dengan pemberian ekstrak kunir putih dosis 9 mg/200gBB tikus pada hari ke-12 hingga hari ke-39.
4. K4 : kelompok uji perlakuan 2, diinduksi STZ-NA, diberikan

pakan standar + akuades dengan pemberian ekstrak kunir putih dosis 18 mg/200gBB tikus pada hari ke-12 hingga hari ke-39.

3.6. Prosedur Pengambilan Darah Tikus

Prosedur pengambilan sampel dilakukan sebagai berikut :

1. Alat dan bahan pengambilan sampel darah dan preparasi serum seperti mikro hematokrit tube atau tabung kapiler, tabung eppendorf, kapas steril, *sentrifuge*, mikro pipet, mikro tip dan *cryotube* 2 ml disiapkan terlebih dahulu.
2. Pada tiap kaki tikus diberikan label sebelah kanan dan tabung penampung sampel darah secara berurutan menurut urutan pengambilan sampel darah.
3. Tabung kapiler ditusukkan dalam vena opftalmikus yang terletak di pleksus retro-orbital.
4. Tabung kapiler diputar secara perlahan hingga darah keluar dan ditampung sebanyak 0,5 cc dalam tabung eppendorf yang diberi label.
5. Setelah darah cukup, mikrohematokrit atau tabung kapiler dicabut kemudian dibersihkan dengan alkohol swab pada sisa darah yang ada disudt bola mata.
6. darah harus didiamkan pada suhu 25 derajat Celcius selama 30 menit sebelum dapat menggumpal.
7. Sentrifugasi digunakan selama 15 menit pada suhu 14°C dengan kecepatan 2000 rpm untuk menghasilkan serum darah.
8. Setelah disentrifuge, serum merupakan lapisan paling atas berwarna kuning diambil menggunakan mikro pipet secara perlahan agar endapan

sel darah tidak ikut diambil.

9. Serum dimasukkan ke dalam *cryotube* 2 ml yang sudah diberikan label.
(Sulistyowati, 2023).

3.7. Pemeriksaan Kadar GGT

Cara pemeriksaan kadar GGT sebagai berikut :

1. Alat dan bahan yang digunakan berupa serum, reagen 1 GGT, reagen 2 GGT, tabung reaksi, *yellow tip*, *blue tip*, kuvet, dan spektrofotometer (*Automatic Spectrometer Unit*).
2. Spektrofotometer dengan metode kinetik disiapkan dengan Panjang gelombang 340 nm, factor-1768, *temperature* dalam alat 37°C, dan dilakukan *auto-zero* dengan aquades.
3. Reagen GGT siap pakai dibuat terlebih dahulu dengan mencampurkan 5 bagian reagen 1 GGT dengan 1 bagian reagen 2 GGT, dan dihomogenkan.
4. 100µL serum darah diambil dengan pipet dan dimasukkan ke dalam tabung reaksi, ditambahkan 1000 µL reagen siap pakai GGT yang dibuat, dan larutan dihomogenkan.
5. Larutan diinkubasi selama 1 menit dalam suhu ruangan.
6. Larutan dipindahkan ke kuvet dan kuvet dimasukkan ke dalam spektrofotometer.
7. Angka yang ditampilkan pada monitor spektrofotometer merupakan kadar GGT hewan uji.

3.8. Tempat dan Waktu Penelitian

3.8.1. Tempat Penelitian

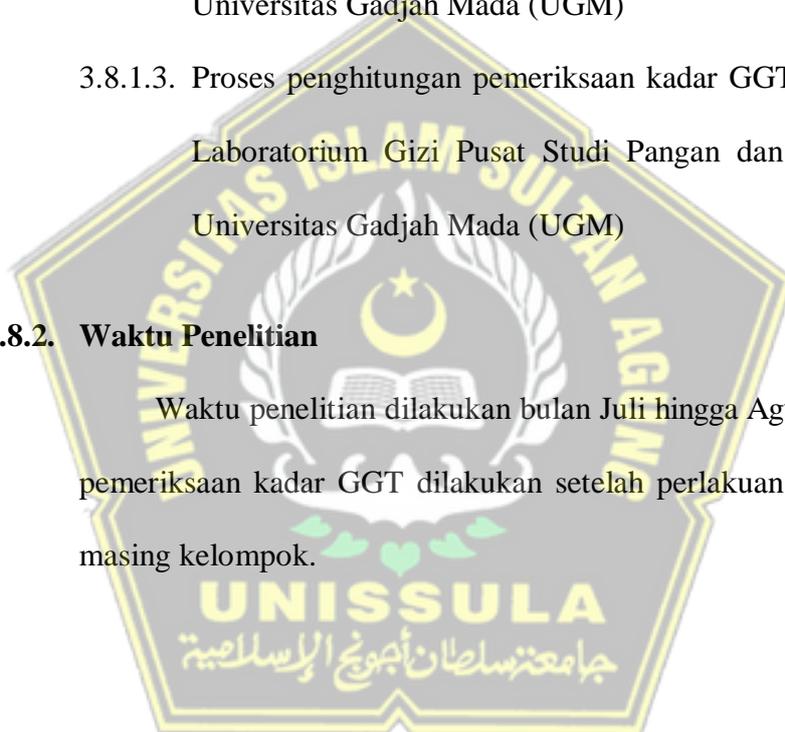
3.8.1.1. Perlakuan pada hewan coba (tikus) dilakukan di Laboratorium Gizi Pusat Studi Pangan dan Gizi (PSPG) Universitas Gadjah Mada (UGM)

3.8.1.2. Proses pembuatan ekstrak kunir putih dilakukan di Laboratorium Gizi Pusat Studi Pangan dan Gizi (PSPG) Universitas Gadjah Mada (UGM)

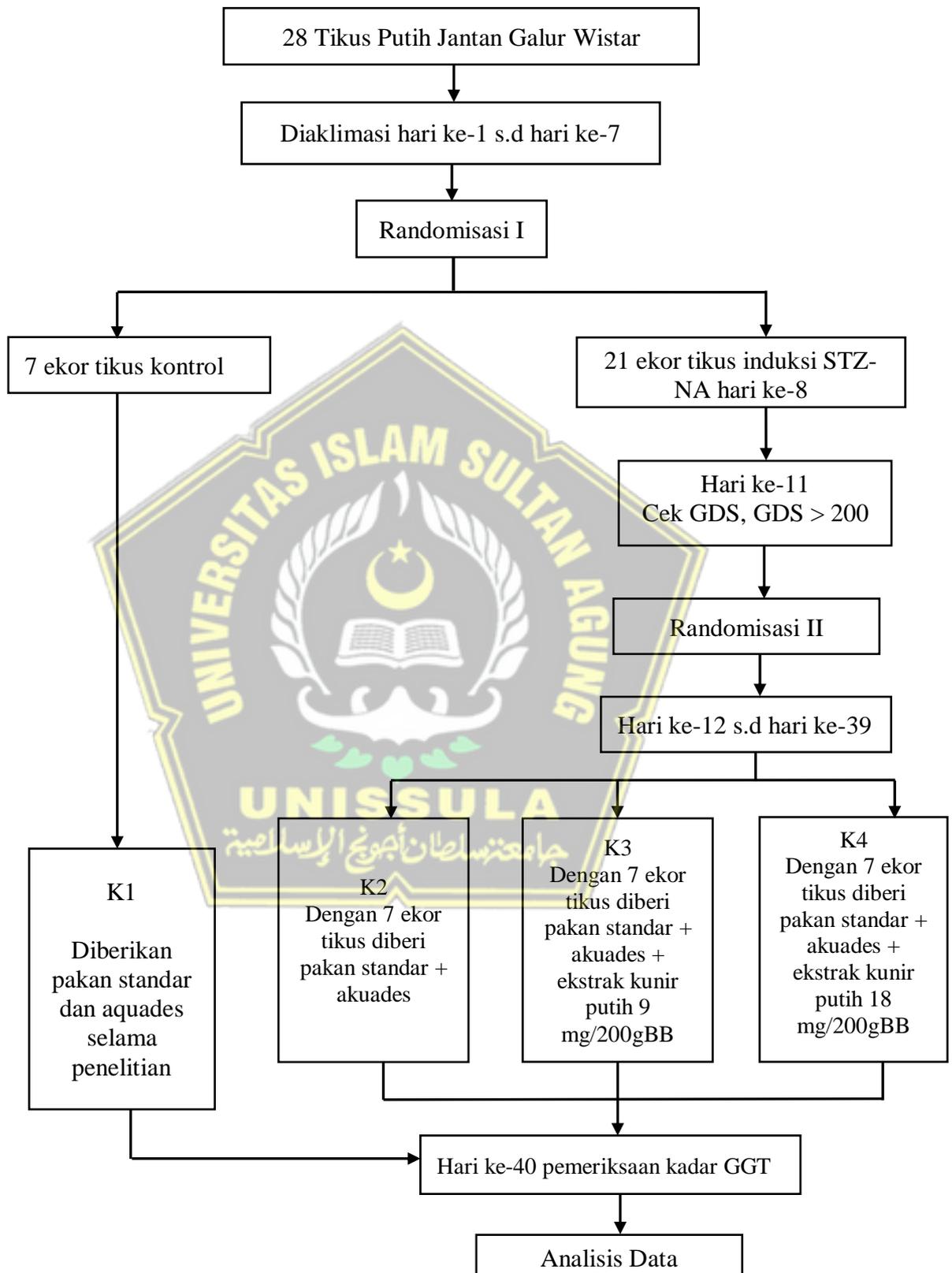
3.8.1.3. Proses penghitungan pemeriksaan kadar GGT dilakukan di Laboratorium Gizi Pusat Studi Pangan dan Gizi (PSPG) Universitas Gadjah Mada (UGM)

3.8.2. Waktu Penelitian

Waktu penelitian dilakukan bulan Juli hingga Agustus 2024 dan pemeriksaan kadar GGT dilakukan setelah perlakuan pada masing-masing kelompok.



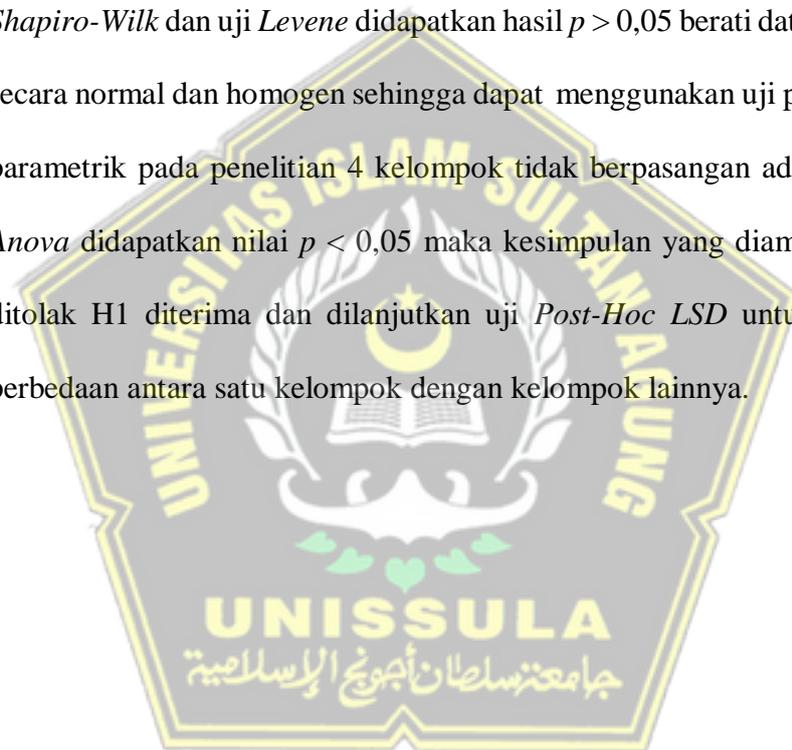
3.9. Alur Penelitian



Gambar 3.2. Alur Penelitian

3.10. Analisis Data

Data didapatkan dengan melakukan penghitungan kadar GGT dengan alat *Automatic Spectrophotometer Unit*. Uji diawali dengan uji parametrik *Shapiro-Wilk* dan uji *Levene* yang dipilih untuk mengetahui dari normalitas persebaran dan homogenitas data serta karena jumlah sampel <30 dan skala data dari variable GGT adalah rasio maka kedua uji tersebut dipilih. Uji *Shapiro-Wilk* dan uji *Levene* didapatkan hasil $p > 0,05$ berarti data berdistribusi secara normal dan homogen sehingga dapat menggunakan uji parametrik. Uji parametrik pada penelitian 4 kelompok tidak berpasangan adalah *One Way Anova* didapatkan nilai $p < 0,05$ maka kesimpulan yang diambil adalah H_0 ditolak H_1 diterima dan dilanjutkan uji *Post-Hoc LSD* untuk mengetahui perbedaan antara satu kelompok dengan kelompok lainnya.



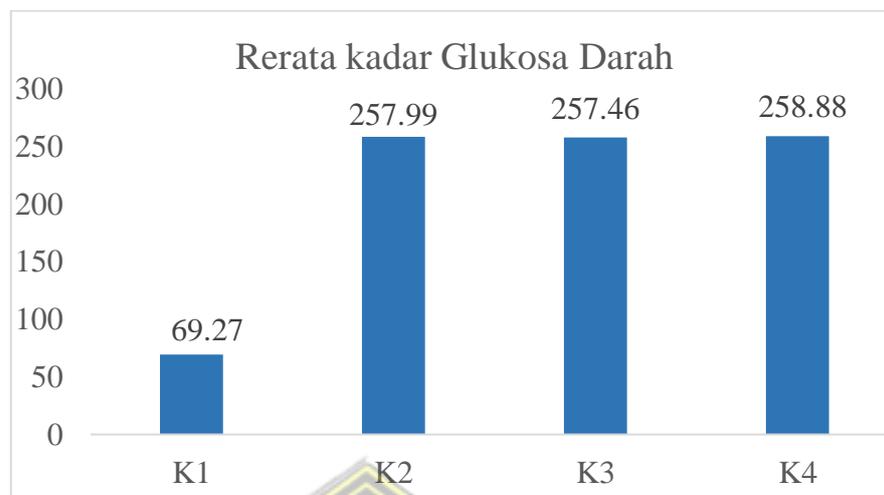
BAB IV

HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN

4.1. Hasil Penelitian

Penelitian dilakukan selama 40 hari bertujuan untuk mengetahui potensi efek antiinflamasi dan antioksidan dari ekstrak kunir putih terhadap kadar GGT pada tikus putih jantan yang diinduksi STZ-NA di Laboratorium Pusat Studi Pangan dan Gizi (PSPG) Universitas Gadjah Mada Yogyakarta. Penelitian ini melibatkan 28 ekor tikus putih jantan galur wistar yang secara acak dibagi menjadi empat kelompok. Desain penelitian ini merupakan penelitian eksperimental dengan rancangan menggunakan *Post Test Only-Control Group Design*.

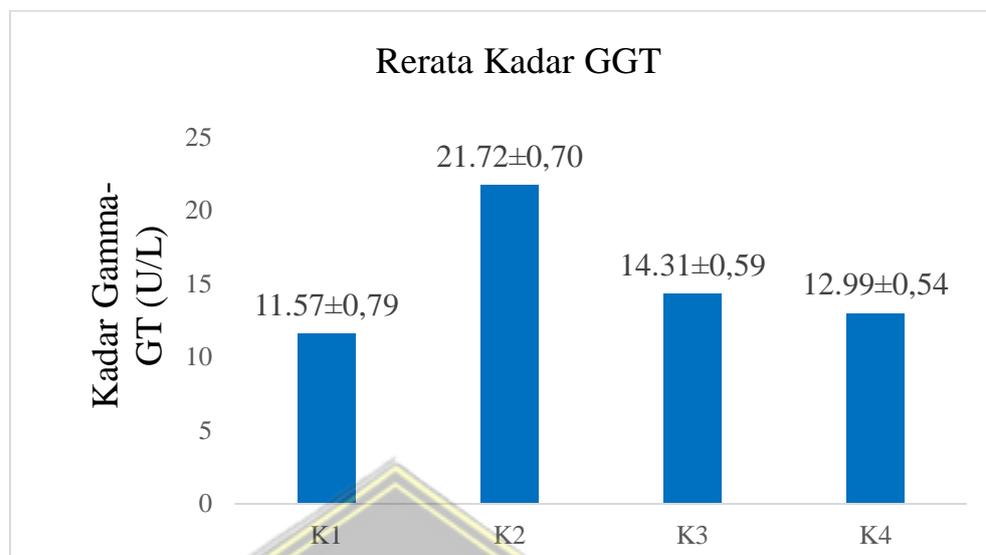
Penelitian diawali dari tikus dengan model DM dibuat dengan diberikan induksi STZ-NA secara intraperitoneal sebelum dilakukan pengukuran kadar GGT. Hari ke-11 dilakukan pengukuran glukosa darah sewaktu (GDS) untuk melihat tikus sudah dalam keadaan hiperglikemia. Rerata kadar glukosa pada K2 sebesar 257,99 mg/dl, pada K3 didapatkan kadar glukosa sebesar 257,46 mg/dl dan K4 memiliki kadar glukosa yang lebih tinggi yaitu dengan rerata 258,88 mg/dl. Rerata kadar glukosa pada K1 sebesar 69,27 mg/dl dan sebagai kelompok normal. Kadar GDS pasca induksi STZ-NA terlihat pada Gambar 4.1.



Gambar 4.1. Diagram rerata kadar glukosa darah antar kelompok

Rerata kadar glukosa pada model tikus DM telah didapatkan selanjutnya dilakukan perlakuan dengan pemberian ekstrak kunir putih pada K3 dengan dosis 9 mg/200gBB dan pada kelompok K4 dengan dosis 18 mg/200gBB. Ekstrak kunir putih diberikan selama 28 hari.

Hari ke-40 setelah diberikan perlakuan pada setiap kelompok dilakukan pengambilan darah melalui vena optalmikus dan pengukuran kadar GGT setiap kelompok dengan metode spektrofotometri menggunakan alat *automatic spectrophotometer*. Hasil pemeriksaan kadar GGT pada setiap kelompok dapat dilihat pada Gambar 4.2.



Gambar 4.2. Diagram Batang Data Rerata Kadar GGT (U/L)

Rerata kadar GGT pada Gambar 4.2 memperlihatkan kadar GGT tertinggi pada K2 dengan rerata sebesar (21,72±0,70 U/L). Rerata kadar GGT pada urutan kedua adalah K3 yang diberi ekstrak kunir putih 9mg/200gBB/hari menunjukkan hasil (14,31 ± 0,59 U/L) dan rerata kadar GGT urutan ketiga adalah K4 dengan pemberian ekstrak kunir putih 18mg/200gBB/hari didapatkan rerata (12,99±0,54 U/L). Kadar GGT pada urutan keempat adalah K1 yang memiliki rerata kadar GGT paling rendah yaitu (11,57 ± 0,79 U/L).

Tabel 4.1. Hasil Analisa Uji Normalitas, Homogenitas, One Way Anova

Kelompok	Normalitas	Homogenitas	One Way Anova
K1	0,482*	0,398**	0,000
K2	0,607*		
K3	0,099*		
K4	0,086*		

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

Hasil uji normalitas pada tiap kelompok terpenuhi ($p>0,05$) dengan varian data homogen ($p>0,05$), selanjutnya dilakukan uji parametrik *One Way*

Anova yang didapatkan nilai $p = 0,000$ ($p < 0,05$), dapat disimpulkan bahwa terdapat perbedaan yang signifikan pada rerata kadar GGT keempat kelompok penelitian. Analisis lanjut dilakukan untuk mengetahui perbedaan rerata kadar GGT antar kelompok dengan uji analisis *post hoc LSD*.

Tabel 4.2. Hasil Analisis Statistik Kadar GGT Antar kelompok Uji.

Kadar GGT	K1	K2	K3	K4
K1	-	0,001*	0,001*	0,001*
K2		-	0,001*	0,001*
K3			-	0,001*
K4				-

Keterangan : *Terdapat perbedaan rerata kadar GGT yang signifikan ($p < 0,05$) pada semua pasangan kelompok.

Hasil uji *Post Hoc* pada tabel 4.2 menunjukkan ada perbedaan signifikan rerata kadar GGT pada seluruh pasangan kelompok penelitian ($p < 0,05$). K3 dan K4 mempunyai nilai p sebesar 0,001 ($p < 0,05$) terhadap K2 yang menunjukkan perbedaan rerata kadar GGT antar kelompok tersebut berbeda signifikan.

4.2. Pembahasan

Pemberian induksi STZ 45 mg/kg dan induksi NA 110mg/kg yang diberikan dalam satu kali pemberian kepada hewan uji coba pada hari ke-8 menyebabkan tikus mengalami kondisi hiperglikemi. Hal tersebut dibuktikan data pada K2, K3 dan K4 memiliki rerata kadar glukosa yang lebih tinggi apabila dibandingkan dengan K1 sebagai kelompok normal. Kondisi tersebut menunjukkan bahwa induksi STZ-NA terbukti dapat menyebabkan peningkatan kadar glukosa darah. Hal ini sejalan dengan apa yang ditemukan oleh Arozal *et al* (2019) Glukosa transporter-2 (GLUT2) yang ada di

membran plasma sel β dan sel hepatosit, dapat ditembus oleh STZ-NA untuk menginduksi DM, yang pada gilirannya dapat menimbulkan disfungsi sel β pankreas. Arozal *et al* (2019) menemukan bahwa STZ-NA merusak jaringan adiposa, meningkatkan stres oksidatif, meningkatkan peradangan, dan disfungsi sel endotel. Pemberian induksi STZ membuat kadar GSH akan turun drastis yang akhirnya dapat menyebabkan gangguan membran plasma dan nekrosis sel dan memicu pelepasan GGT ke dalam aliran darah. Kerentanan yang lebih tinggi dari sel β pankreas terhadap ROS disebabkan oleh ketiadaan dari katalase dan glutathion peroksidase. Tandi *et al* (2017) menemukan bahwa induksi STZ-NA pada dosis berbahaya meningkatkan kadar GGT karena peningkatan ROS merusak sel hepatosit.

Hasil perbandingan rerata GGT antara K1 dan K2 memperlihatkan rerata kadar GGT K2 lebih tinggi dengan adanya perbedaan signifikan ($p < 0,05$). Kadar GGT pada K3 dan K4 mengalami penurunan dibandingkan dengan K2 setelah diberikan ekstrak kunir putih, didapatkan rerata kadar GGT kelompok perlakuan lebih rendah dan berbeda secara statistik ($p < 0,05$). Hal ini membuktikan ekstrak kunir putih pada penelitian ini memiliki potensi sebagai antiinflamasi dan antioksidan. (Xu *et al* 2018) menyatakan bahwa ekstrak kunir putih memiliki kandungan kurkumin, flavonoid, dan tanin. Kurkumin melalui jalur MAPK bertindak sebagai pendorong dari apoptosis sel dengan menghambat peningkatan sitokin proinflamasi dan dapat mencegah kerusakan DNA yang berperan mencegah inflamasi. Flavonoid dapat menghambat jalur intrinsik PKC yang menghasilkan NF- κ B yang

mencegah kerusakan jaringan hepar dengan menghambat jalur poliol-sorbitol yang menyebabkan terbentuknya stres oksidatif sehingga memicu terjadinya cedera pada hepar (Xu *et al.*, 2018). Peran kurkumin dan flavonoid pada kunir putih dapat menghambat proses inflamasi dan dapat berperan sebagai antioksidan serta memperbaiki kerusakan sel hepar melalui penurunan kadar GGT. (Adrianto & Herowati, 2023).

Hasil perbandingan K3 dan K4 yang lebih rendah kadar GGT adalah K4, dibandingkan dengan K2 yang hanya diinduksi STZ-NA menunjukkan adanya perbedaan yang signifikan. Perbandingan rerata kadar GGT pada K3 dibandingkan dengan K4 memiliki rerata kadar GGT lebih rendah, karena dosis ekstrak kunir putih yang digunakan lebih besar tetapi hasil rerata kadar GGT belum bisa menyerupai rerata kadar GGT pada K1.

Kadar GGT yang lebih rendah pada dosis ekstrak kunir putih yang semakin tinggi disebabkan karena dosis 18 mg/200gBB memiliki kadar kurkumin dan flavonoid yang lebih tinggi dibandingkan dengan dosis lainnya. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa dosis yang lebih besar dari ekstrak kunir putih menghasilkan kadar GGT rerata yang lebih rendah, yang menunjukkan bahwa ekstrak kunir putih memberikan efek lebih baik pada penurunan kadar GGT tikus putih Jantan galur wistar dengan kondisi DM tersebut bergantung pada dosis.

Penelitian ini diharapkan dapat dijadikan penelitian pendahulu tentang ekstrak kunir putih yang mengandung kurkumin dan flavonoid sebagai komponen yang dapat menurunkan kadar GGT, sebagai alternatif lain bagi

masyarakat untuk menurunkan tingkat komplikasi akibat DM. Keterbatasan dalam penelitian ini yaitu belum optimalnya pemberian dosis ekstrak kunir putih sehingga hasil kadar GGT pada kelompok perlakuan belum sama dengan hasil kadar GGT pada kelompok normal. Keterbatasan lain dari penelitian ini adalah tidak dilakukan uji kandungan ekstrak kunir putih sehingga perlu dilakukan uji fitokimia untuk mengetahui presentase paling aktif pengaruhnya terhadap penurunan kadar GGT yang terjadi. Keterbatasan lain perlu dilakukan konfirmasi histopatologi untuk mengetahui adanya cedera hepar.



BAB V

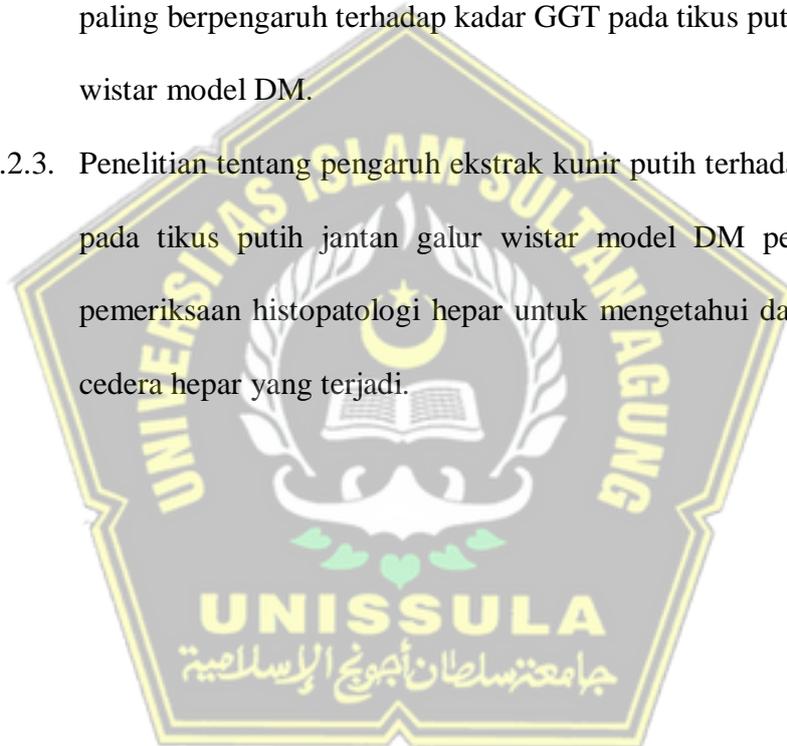
KESIMPULAN DAN SARAN

5.1. Kesimpulan

- 5.1.1. Ekstrak kunir putih berpengaruh terhadap kadar GGT pada tikus jantan galur wistar yang diinduksi STZ-NA.
- 5.1.2. Rerata kadar GGT pada tikus jantan galur wistar yang hanya mendapat pakan standar adalah sebesar $11,57 \pm 0,79$ U/L.
- 5.1.3. Rerata kadar GGT pada tikus jantan galur wistar model diabetes melitus adalah sebesar $21,72 \pm 0,70$ U/L.
- 5.1.4. Rerata kadar GGT pada tikus jantan galur wistar model diabetes melitus dan diberikan perlakuan I yaitu diberikan ekstrak kunir putih 9 mg/200gBB/hari adalah sebesar $14,31 \pm 0,59$ U/L.
- 5.1.5. Rerata kadar GGT pada tikus jantan galur wistar model diabetes melitus dan diberikan perlakuan II yaitu diberikan ekstrak kunir putih 18 mg/200gBB/hari adalah sebesar $12,99 \pm 0,54$ U/L.
- 5.1.6. Hasil pada analisis statistik antara kelompok penelitian didapatkan perbedaan yang signifikan ($p < 0,05$).

5.2. Saran

- 5.2.1. Penelitian tentang optimalisasi dosis perlu dilakukan untuk mengetahui pengaruh ekstrak kunir putih terhadap kadar GGT pada tikus putih jantan galur wistar model DM
- 5.2.2. Penelitian tentang uji kandungan ekstrak kunir putih seperti uji fitokimia perlu dilakukan untuk mengetahui presentase senyawa yang paling berpengaruh terhadap kadar GGT pada tikus putih jantan galur wistar model DM.
- 5.2.3. Penelitian tentang pengaruh ekstrak kunir putih terhadap kadar GGT pada tikus putih jantan galur wistar model DM perlu dilakukan pemeriksaan histopatologi hepar untuk mengetahui dan memastikan cedera hepar yang terjadi.



DAFTAR PUSTAKA

- Andreas, E. H. (2014). Gamma-Glutamyltransferase Sebagai Biomarker Risiko Penyakit Kardiovaskuler. *Cdk*, 41(11), 817.
- Corti, A., Belcastro, E., Dominici, S., Maellaro, E., & Pompella, A. (2020). The dark side of Gamma-Glutamyltransferase (GGT): Pathogenic Effects Of An Antioxidant enzyme. In *Free Radical Biology and Medicine* (Vol. 160). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2020.09.005>
- Dini., C.D.T. (2020). Efek Ekstrak Daun Kelor (*Moringa oleifera*) terhadap Kadar SGOT dan SGPT Tikus Model Diabetes yang diinduksi *Streptozotocin*.
- Elahiekh, H. a, Aljafari, A. S., & Abdrabo, A. E. a. (2014). *Levels of Highly Sensitive C- Reactive Protein and Gamma-Glutamyl transferase in Sudanese Patients with Metabolic Disorders*.4(6), 212–215. <https://doi.org/10.5923/j.ajmms.20140406.03>
- Sagita, N. D., Sopyan, I., Hadisaputri, Y.E.(2022). Kunir Putih (*Curcuma zedoaria* Rocs.): Formulasi, Kandungan Kimia dan Aktivitas Biologi
- Febrialfiyan, S. E., Fitriyati, L., & Kiromah, N. Z. W. (2022). Kombinasi Ekstrak Etanol Rimpang Kunir Putih (*Curcuma Mangga* Val.) Dan Daun Mangga Arumanis (*Mangifera Indica*. L. Var. Arumanis) Dalam Menghambat Bakteri *Staphylococcus Aureus*. *Jurnal Farmasi Klinik Dan Sains*, 2(2), 55. <https://doi.org/10.26753/Jfks.V2i2.938>
- Furiyani, F., Syafril, S., & Nst, B. (2019). Hubungan Kadar Serum Gamma-Glutamyl Transferase Dengan Profil Lipid Pada Diabetes Melitus-Tipe 2 (DM-2) Terkontrol Dan Tidak Terkontrol Di Rumah Sakit Umum Pusat Haji, Adam Malik Medan, Indonesia. *Intisari Sains Medis*,10(3),487–491. <https://doi.org/10.15562/ism.v10i3.426>
- Gumay, B. S. (2020). Penggunaan Klinis Aktivitas Enzim Gamma-Glutamyl Transferase (GGT) Plasma dan Potensinya sebagai Biomarker untuk Berbagai Penyakit Clinical Use of Plasma Gamma-Glutamyl Transferase (GGT) Enzyme Activities and Their Potency as Biomarkers for Various Di. *Medical Journal Of Lampung University*, 9(1), 167–173.
- Hartono, M., & Batubara, I. (2011). *Potensi Temu Puti H (Curcuma Zedoaria) Sebagai Anti Bakteri Dan Kandungan Senyawa Ki Mi A Potential Of Temu Putih (Curcuma Zedoaria) As An Antibacterial And The Content Of Chemical Compounds Metode*. 203–212.
- Hazlehurst, J. M., Woods, C., Marjot, T., Cobbold, J. F., & Tomlinson, J. W. (2016). Non-Alcoholic Fatty Liver Disease And Diabetes.*Metabolism: Clinical*

And Experimental, 65(8), 1096–1108.
<https://doi.org/10.1016/j.metabol.2016.01.001>

- Kanani, N. (2017). Pengaruh Temperatur Terhadap Nilai Sun Protecting Factor (Spf) Pada Ekstrak kunir putih Sebagai Bahan Pembuat Tabir Surya Menggunakan Pelarut Etil Asetat Dan Metanol. *Jurnal Integrasi Proses*, 6(3), 143–147. <https://doi.org/10.36055/jip.v6i3.1450>
- Kartika, A. A., Siregar, H. C. H., & Fuah, A. M. (2013). Strategi Pengembangan Usaha Ternak Tikus (*Rattus Norvegicus*) Dan Mencit (*Mus Musculus*) Di Fakultas Peternakan Ipb. *Jurnal Ilmu Produksi Dan Teknologi Hasil Peternakan*, 01(3), 147.
- Newton, K. P., Lavine, J. E., Wilson, L., Behling, C., Vos, M. B., Molleston, J. P., Rosenthal, P., Miloh, T., Fishbein, M. H., Jain, A. K., Murray, K. F., & Schwimmer, J. B. (2021). Alanine Aminotransferase and Gamma-Glutamyl Transpeptidase Predict Histologic Improvement in Pediatric Nonalcoholic Steatohepatitis. *Hepatology*, 73(3), 937-951 <https://doi.org/10.1002/hep.31317>
- Munjiati, N. E. (2021). Pengaruh Pemberian Streptozotocin Dosis Tunggal terhadap Kadar Glukosa Tikus Wistar (*Rattus norvegicus*). *Meditory : The Journal of Medical Laboratory*, 9(1), 62–67. <https://doi.org/10.33992/m.v9i1.1330>
- Mutaqqin, Z., Arts, T. M., & Hadi, L. (2021). Efek Ekstrak *Curcuma Zedoaria* terhadap Gula Darah dengan Model Tikus Diabetes Tipe-2. *JIMKesmas. Jurnal Ilmiah Mahasiswa Kesehatan Masyarakat*, 6(2), 56–67.
- Muthmainah, Nurwati, I., Handayani, S., Saptiwi, B., & Ma'rufah, S. (2021). Isolat Biji Mahoni (*Swietenia macrophylla* King) Memperbaiki Gambaran Histopatologi Hepar Tikus Model DM Tipe 2. *Smart Medical Journal*, 4(2), 73–82. <https://doi.org/10.13057/smj.v4i2>
- Ndrepepa, G., Collieran, R., & Kastrati, A. (2018). Gamma-Glutamyl Transferase And The Risk Of Atherosclerosis And Coronary Heart Disease. *Clinica Chimica Acta*, 476(November 2017), 130–138. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2017.11.026>
- Noack, M., & Miossec, P. (2017). Selected Cytokine Pathways In Rheumatoid Arthritis. *Seminars In Immunopathology*, 39(4), 365–383. <https://doi.org/10.1007/s00281-017-0619-z>
- Nurul Azizah Rahmawati, & Bertha Rusdi. (2023). Studi Literatur Efek Farmakologi Rimpang Temukunir putih (*Curcuma Zedoaria*). *Jurnal Riset Farmasi*, 31–36. <https://doi.org/10.29313/jrf.v3i1.2692>
- Nuryanto, Y. D., Faizah, A. K., & Rachmat, E. (2023). Studi Fitokimia dan

Farmakologi Temu Putih (*Curcuma zedoaria*). *Journal Of Pharmacy Science and Technology*, 4(1), 17–23.

Pangalela, A. A., Weta, I. W., & Maker, I. I. (2020). Astaxanthin Menghambat Perlemakan Hati Dan Peningkatan Kadar Serum Gamma-Glutamyltransferase Pada Tikus Wistar Jantan Yang Diberi Minyak. Hal 46-55 P -Issn : 2597-4297 Volume 3 No . *Indonesian Journal Of Clinical Nutrition Physician*, 3(1), 46–55.

Park, J., Han, K., Kim, H., Cho, J., Yoon, K., & Kyoung, M. (2022). *Paparan Kumulatif Tingkat γ -Glutamyl Transferase Tinggi dan Risiko Diabetes : Sebuah Studi Berbasis Populasi Nasional*. 60, 272–280.

Prawitasari, D. S. (2019). Diabetes Melitus dan Antioksidan. *KELUWIH: Jurnal Kesehatan Dan Kedokteran*, 1(1), 48–52. <https://doi.org/10.24123/kesdok.v1i1.2496>

Raharjo, L. H., & Santoso, H. T. A. L. (2017). Mangosten Skin Extracts Decrease The Activity of The Gamma-Glutamyltransferase (α -GT) Serum On The Cigarette Exposure. *Jurnal Ilmiah Kedokteran Wijaya Kusuma*, 3(1), 29. <https://doi.org/10.30742/jikw.v3i1.39>

Ramadan, M. A., Lusiantari, R., & Pramaningtyas, M. D. (2022). *Derajat Fibrosis dan Skor Nafld pada Hepar Tikus Diabetes melitus Tipe 2 Remaja*. 9. <https://doi.org/10.32539/JKK.V9I1.15315>

Santi, S., & Wimpy, W. (2023). Pengaruh Kadar Etanol Darah Terhadap Kadar Gamma Glutamyl Transferase (GGT) pada Pekerja Pembuatan Etanol di Desa Ngombakan Polokarto. *Jurnal Surya Medika*, 9(1), 283–288. <https://doi.org/10.33084/jsm.v9i1.5196>

Sari, S., & Ginting, S. F. (2022). *Pengaruh Ekstrak Etanol kunir putih (Curcuma Zedoaria) Sebagai Hepatoprotector Pada Tikus Jantan Yang Diinduksi Cuso4 Pentahydrate*. 3(6), 747–753.

Seo, Y.-H., & Shin, H.-Y. (2021). Relationship between hs-CRP and HbA1c in Diabetes melitus Patients . *Chonnam Medical Journal*, 57(1), 62.

Setyawati, I. (2023). Ekstrak Etanol Biji Kluwih (*Artocarpus camansi*) Sebagai Agen Antihiperqlikemia Pada Tikus Model Diabetes. *Jurnal Multidisiplin Indonesia*, 2(6), 1341–1348. <https://doi.org/10.58344/jmi.v2i6.289>

Sirivole, M., & Eturi, S. (2014). Alcoholic Hepatitis Specific to Gamma glutamyl Transferase In Patients Admitted To Mgm Hospital, Warangal District, Andhra Pradesh. *International Refereed Journal of Engineering and Science (IRJES) ISSN (Online)*, 3(4), 2319–183.

Sulistiyowati, D. (2023). *Pengaruh Ekstrak Sambiloto Terhadap Kadar Serum*

Glutamate Oxaloacetate Transaminase (SGOT) (Uji Eksperimental pada Tikus Putih Jantan Galur Wistar yang Diinduksi Paracetamol).

- Wahidah, S. W., Fadhilah, K. N., Nahhar, H., Afifah, S. N., & Gunarti, N. S. (2021). Uji Skrining Fitokimia Dari Amilum Familia Zingiberaceae. *Jurnal Buana Farma*, 1(2), 5–8. <https://doi.org/10.36805/jbf.v1i2.105>
- Wardhani, F. M., Ong, G. F., Virgoh, L., Lubis, A., & Nasution, M. H. (2022). Uji Toksisitas Akut Ekstrakkunir putih Terhadap Kadar Gula Darah Dan Kolesterol. *Jurnal Kedokteran Dan Kesehatan : Publikasi Ilmiah Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya*, 9(3), 345–350. <https://doi.org/10.32539/jkk.v9i3.19028>
- Xu, X. Y., Meng, X., Li, S., Gan, R. Y., Li, Y., & Li, H. Bin. (2018). Bioactivity, Health Benefits, And Related Molecular Mechanisms Of Curcumin: Current Progress, Challenges, And Perspectives. *Nutrients*, 10(10). <https://doi.org/10.3390/nu10101553>
- Yan, L. J. (2022). The Nicotinamide/Streptozotocin Rodent Model of Type 2 Diabetes: Renal Pathophysiology and Redox Imbalance Features. *Biomolecules*, 12(9). <https://doi.org/10.3390/biom12091225>
- Zheng, J., Cheng, J., Zheng, S., Feng, Q., & Xiao, X. (2018). Curcumin, A Polyphenolic Curcuminoid With Its Protective Effects And Molecular Mechanisms In Diabetes And Diabetic Cardiomyopathy. *Frontiers In Pharmacology*, 9(May), 1–10. <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.00472>

