

ISBN 978-623-7911-33-3

# Manfaat Ekstrak Kunyit Dalam Menurunkan Enzim Amilase Pankreas



Manfaat Ekstrak Kunyit Dalam Menurunkan Enzim Amilase Pankreas



Penulis:  
dr. Fiont, M.Biomed

Editor:  
dr. Liena, M.Biomed



**Manfaat Ekstrak Kunyit dalam Menurunkan Enzim Amilase Pankreas**

Penulis

dr.Fioni, M.Biomed

Editor

dr.Liena, M.Biomed

ISBN

**978-623-7911-33-3**

Cover

Johannes Bastira Ginting, MKM

Penerbit

Unpri Press

**ANGGOTA IKAPI**

Redaksi

Jl. Belanga No 1. Simp. Ayahanda, Medan

Cetakan Pertama

Hak Cipta di lindungi Undang-undang

Dilarang memperbanyak karya tulis ini dalam bentuk dan dengan cara apapun tanpa ijin dari penerbit

## KATA PENGANTAR

Puji dan syukur penulis panjatkan kepada Tuhan Yang Maha Esa atas segala karunia dan rahmat yang telah diberikan, sehingga penulisan buku monograf ini dapat diselesaikan.

Buku monograf dengan judul **Manfaat Ekstrak Kunyit dalam Menurunkan Ezim Amilase Pankreas**, berisi tentang pengujian efektivitas ekstrak ethanol kunyit dalam menurunkan kadar enzim amilase pada pankreas penderita diabetes melitus, yang dilakukan uji coba pada tikus wistar, yang diharapkan nantinya menjadi salah satu obat herbal medicine yang dapat dikonsumsi oleh masyarakat.

Penulis menyadari masih banyak kekurangan dalam penulisan monograf ini, oleh karenanya kritik, saran dan masukan untuk penyempurnaan buku sangat penulis harapkan.

Penulis mengucapkan terima kasih yang setinggi-tingginya kepada semua yang memberi dukungan, motivasi, dorongan dan semangat untuk dapat terbitnya monograf ini semoga Tuhan YME membalas dengan balasan yang lebih baik.

Penulis

dr. Fioni, M.Biomed

## DAFTAR ISI

Redaksi .....		i
Kata Pengantar .....		ii
Daftar Isi .....		iii
Daftar Gambar .....		v
Daftar Tabel .....		vi
<b>BAB I</b>	<b>Kunyit (<i>Curcuma Longa Linn</i>)</b>	
	1.1 Kunyit ( <i>Curcuma Longa Linn</i> ).....	1
	1.2 Klasifikasi Tumbuhan .....	3
	1.2.1 Uraian Tumbuhan .....	3
	1.2.2 Komponen Kimia Kunyit .....	4
	1.2.3 Manfaat Kunyit .....	6
	1.2.4 Tingkat Keamanan Penggunaan Kunyit .....	6
<b>BAB II</b>	<b>Vitamin E</b>	
	2.1 Pendahuluan.....	7
	2.2 Sifat Kimia Vitamin E.....	8
	2.3 Fungsi Hayati Vitamin E pada Tumbuhan dan Mamalia .....	10
	2.4 Fungsi Khusus dari Tokotrienol.....	14
<b>BAB III</b>	<b>Pankreas</b>	
	3.1 Anatomi Pankreas.....	16
	3.2 Fisiologi Pankreas.....	18
	3.3 Histologi Pankreas .....	21
	3.4 Biosintesa dan sekresi insulin .....	22
	3.5 Metabolisme dan efek dari insulin.....	23
	3.6 Mekanisme aksi dari Insulin reseptor .....	23
	3.7 <i>Glucose transporters</i> .....	24
	3.8 <i>Insulin preparations</i> .....	25
<b>BAB IV</b>	<b>Diabetes Melitus</b>	
	4.1 Pendahuluan.....	26
	4.2 Tes Gula Darah .....	27
	4.3 Pemeriksaan HbA1c .....	28
<b>BAB V</b>	<b>Patofisiologi Peradangan Pankreas</b>	
	5.1 Pendahuluan.....	33
	5.2 Diagnosa Pankreatitis .....	34
	a. Serum Amylase .....	35
	b. Serum Lipase .....	37
	c. Combined testing (pemeriksaan gabungan)	38
<b>BAB VI</b>	<b>Doxorubicin (DOX)</b>	
	6.1 Pendahuluan.....	40
	6.2 Doxorubicin sebagai agen therapeutic .....	43
	6.3 Dox-Mediated Toxicity pada Pankreas .....	44
<b>BAB VII</b>	<b>Efektifitas Ekstrak Kunyit dalam Menurunkan Enzim Amilase Pankreas.</b>	
	7.1 Pendahuluan.....	48
	7.2 Rumusan Masalah .....	53
	7.3 Tujuan Penelitian .....	54
	7.4 Manfaat Penelitian.....	54
	7.5 <i>State of Art</i> .....	55
	7.6 Metode Penelitian.....	56
	7.7 Hasil dan Pembahasan.....	58
	7.8 Kesimpulan dan Saran.....	78
Daftar Pustaka .....		vii

## DAFTAR GAMBAR

Gambar 1	Rimpang kunyit .....	6
Gambar 2	Tanaman dan Rimpang Kunyit .....	4
Gambar 3	Vitamin E .....	7
Gambar 4	Struktur Tokoferol dan Tokotrienol.....	9
Gambar 5	Pankreas.....	16
Gambar 6	Ilustrasi Diabetes Melitus .....	26
Gambar 7	Peradangan Pankreas.....	33
Gambar 8	Doxorubicin (DOX) .....	40
Gambar 9	Esktrak Kunyit .....	48
Gambar 10	Persen peningkatan kadar glukosa setiap kelompok perlakuan .....	63
Gambar 11	Kurva standart HbA1c.....	64
Gambar 12	Kadar HbA1c setiap kelompok perlakuan .....	67
Gambar 13	Kadar Amilase .....	69
Gambar 14	Kelompok Normal .....	73
Gambar 15	Kelompok Kontrol Negatif.....	73
Gambar 16	Kelompok Kontrol Positif .....	74
Gambar 17	Kelompok Perlakuan I.....	74
Gambar 18	Kelompok Perlakuan II .....	74
Gambar 19	Kelompok Perlakuan III .....	75

## DAFTAR TABEL

Tabel 1	Principal actions of insulin .....	24
Tabel 2	Insulin preparations .....	25
Tabel 3	Target Kadar Gula Darah.....	28
Tabel 4	<i>State Of The Art</i> .....	55
Tabel 5	Hasil skrining ekstrak etanol kunyit .....	58
Tabel 6	Data Pengukuran KGD .....	59
Tabel 7	Data Pengukuran KDD II .....	62
Tabel 8	Absorbansi HbA1c .....	64
Tabel 9	Konsentrasi HbA1c pada darah tikus .....	65
Tabel 10	Kadar Enzim Amylase.....	67

**BAB I**  
**KUNYIT**  
(*Curcuma longa linn*)



Gbr1. Rimbang Kunyit.  
Sumber <https://hellosehat.com>

**1.1 Kunyit (*Curcuma longa linn*).**

Kunyit merupakan salah satu jenis tanaman obat yang banyak memiliki manfaat dan banyak ditemukan di wilayah Indonesia. Kunyit merupakan jenis rumput – rumputan, tingginya sekitar 1 meter dan bunganya muncul dari puncak batang semu dengan panjang sekitar 10 – 15 cm dan berwarna putih. Umbi akarnya berwarna kuning tua, berbau wangi aromatis dan rasanya sedikit manis. Bagian utamanya dari tanaman kunyit adalah rimpangnya yang berada didalam tanah. Rimpangnya memiliki banyak cabang dan tumbuh menjalar, rimpang induk biasanya berbentuk elips dengan kulit luarnya berwarna jingga kekuning – kuningan (Hartati & Balitro., 2013).

Di antara *Curcuma* species, yang paling populer adalah *Curcuma longa*, *Curcuma aromatica* dan *Curcuma xanthorrhiza*. Konstituen utama dari spesies *Curcuma* adalah curcuminoids dan sesquiterpenes tipe bisabolane. Curcumin adalah unsur terpenting di antara curcuminoid alami yang ditemukan pada tanaman ini. Penelitian yang dipublikasikan telah menjelaskan efek biologis dan kimiawi kurkumin. Turunan curcumin telah dievaluasi untuk bioaktivitas dan hubungan struktur-aktivitas (SAR=Structure-activity relationships) (Itokawa et al, 2008).

Kunyit (*Tumeric / Curcuma longa Linn*) adalah salah satu spesies *Curcuma (Zingiberaceae)* dan merupakan tanaman rempah kaya senyawa bioaktif dengan sifat antioksidan yang sangat penting dan tumbuh subur di Indonesia, baik sebagai bahan untuk bumbu masakan, pewarna makanan, maupun sebagai bahan jamu atau obat tradisional. Dalam bidang pengobatan tradisional kunyit banyak digunakan sebagai bahan ramuan jamu, dan khasiat kunyit ini telah terbukti secara ilmiah sebagai agen antidiabetes, anti alzheimer, antiinflamasi, anti bakteri dan virus, antioksidan, antimikroba, gangguan pencernaan, hepatitis, penyakit kuning, efek anti aterosklerosis, dan antikanker.

Kurkumin adalah senyawa berwarna kuning yang ditemukan dalam rimpang kunyit, biasa ditemukan sebagai kurkuminoid yaitu campuran antara kurkumin, demetoksikurkumin dan

bisdemetoksikurkumin. Keistimewaan khasiat dan sifat fisika kimia yang menarik dari senyawa kurkumin, menjadikannya digunakan sebagai lead compound untuk pengembangan senyawa obat baru (Wanninger et al, 2015)

## 1.2 Klasifikasi Tumbuhan

Kunyit digambarkan sebagai *Curcuma longa* oleh Linnaeus dan posisi taksonominya adalah sebagai berikut (Winarto, 2004):

Kingdom	Plantae
Class	Liliopsida
Subclass	Commelinids
Order	Zingiberales
Family	Zingiberaceae
Subfamily	Zingiberoideae
Tribe	Zingibereae
Genus	Curcuma
Species	Curcuma longa

### 1.2.1 Uraian Tumbuhan

Habitus: Semak, tinggi  $\pm$  70 cm. Batang: Semu, tegak, bulat, membentuk rimpang, hijau kekuningan. Daun: Tunggal, lanset memanjang, helai daun 3-8, ujung dan pangkal runcing, tepi rata, panjang 20-40 cm, lebar 8-12,5 cm, pertulangan menyirip, hijau pucat. Bunga: Majemuk, berambut, bersisik, tangkai panjang 16-40 cm, mahkota panjang  $\pm$  3 cm, lebar  $\pm$  1,5 cm, kuning, kelopak silindris, bercangap tiga, tipis, ungu, pangkal daun pelindung pulih, ungu. Akar: Serabut, coklat muda (CCRC, 2012).



Gbr.2 Tanaman dan Rimpang Kunyit  
Sumber: <https://www.chilibeli.com/>

### 1.2.2 Komponen Kimia Kunyit

Kandungan kimia kunyit terdiri dari: 6,3 % protein, 5,1 % lemak, 3,5 % mineral, 69,4 % karbohidrat dan 13,1 % kelembaban. 34 % diketon fenolik, curcumin (diferuloylmethane) bertanggung jawab atas warna kuning, dan terdiri dari 94 % curcumin I, 6 % curcumin II dan 0,3 % curcumin III. Diketone fenolik lainnya demethoxycurcumin dan bis-demethoxycurcumin juga telah

diisolasi dari rimpang *Curcuma longa*. Kehadiran tumerone (a dan b), curdione, curzerenone, mono dan di-demethoxycurcumin telah dilaporkan dalam rimpang.

Minyak atsiri (5,8%) yang diperoleh dengan destilasi uap rimpang memiliki a-phellandrene (1%), sabinene (0,6%), cineol (1%), borneol (0,5%), zingiberene (25%) dan sesquiterpin (53%) (Reddy et al, 2011). Konstituen utama, curcumin (diferuloylmethane) adalah curcuminoid utama dan fraksi paling penting dari *C.longa* L. dan struktur kimianya, ditentukan oleh Roughley dan Whiting. Meleleh pada 176-177 ° C dan membentuk garam merah-coklat dengan alkali. Curcumin larut dalam etanol, alkali, keton, asam asetat dan kloroform; dan tidak larut dalam air. Dalam molekul kurkumin (C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>O<sub>6</sub>), rantai utamanya adalah alifatik, tidak jenuh, dan gugus aril dapat digantikan atau tidak. Dua curcuminoid lainnya adalah desmethoxycurcumin (C<sub>20</sub>H<sub>18</sub>O<sub>5</sub>) dan bis-desmethoxycurcumin (C<sub>19</sub>H<sub>16</sub>O<sub>4</sub>). Curcuminoids adalah polifenol dan bertanggung jawab atas warna kuning kunyit.

Kurkumin dapat ada setidaknya dalam dua bentuk tautomerik, keto dan enol. Bentuk enol lebih stabil secara energetik dalam fase padat dan dalam larutan. Curkumin dapat digunakan untuk kuantifikasi boron dalam metode kurkumin. Bereaksi dengan asam borat membentuk senyawa berwarna merah, yang dikenal sebagai rosocyanine. Sebagai bahan tambahan makanan, nomor E-nya adalah E100. Curcumin dapat mengikat dengan logam berat seperti kadmium dan timbal, sehingga mengurangi toksisitas logam-logam berat ini. Curcumin, konstituen aktif utamanya, sangat kuat dan antioksidan seperti vitamin C, E dan Beta-Karoten, menjadikan penggunaan kunyit pilihan konsumen untuk pencegahan kanker, perlindungan hati, perlindungan ginjal, anti-aging, aktivitas anti-inflamasi, anti-spasmodik dan fungsi analgetik (Reddy et al, 2011).

Tindakan anti-inflamasi kunyit kemungkinan karena kombinasi dari tiga sifat yang berbeda. Pertama, kunyit menurunkan produksi histamin yang menginduksi peradangan. Kedua, itu meningkatkan dan memperpanjang aksi hormon adrenal anti-inflamasi alami tubuh, kortisol, dan akhirnya, kunyit meningkatkan sirkulasi, sehingga membuang racun keluar dari sendi kecil di mana limbah seluler dan senyawa inflamasi sering terperangkap. Penelitian juga telah mengkonfirmasi manfaat pencernaan kunyit. Kunyit bertindak sebagai cholagogue, merangsang produksi empedu, dengan demikian, meningkatkan kemampuan tubuh untuk mencerna lemak, meningkatkan pencernaan dan menghilangkan racun dari hati (Reddy et al, 2011).

### 1.2.3 Manfaat Kunyit (*Curcuma Longa*)

*Curcuma Longa* dapat dipergunakan sebagai obat perlindungan terhadap ginjal (Marinda, 2014), antikanker, antioksidan, pengobatan terhadap osteoarthritis, sebagai pewarna alami pada makanan, antiinflamasi, antikolesterol, dan lain-lain (Itokawa et al, 2008),

### 1.2.4 Tingkat keamanan penggunaan kunyit

National Cancer Institute telah mengklarifikasikan tanaman kunyit tidak beracun, bahkan dengan dosis tinggi, sehingga diakui sebagai bahan yang aman (GRAS=Generally recognized as safe) (Itokawa et al, 2008).

## BAB II

### VITAMIN E



Gbr.3. Vitamin E  
Sumber: <https://www.idntimes.com/>

#### 2.1 Pendahuluan

Vitamin E pertama kali ditemukan oleh Evans dan Bishop pada tahun 1922 sebagai nutrisi yang esensial dalam fungsi reproduksi. Pada tahun 1950, Klaus Schwarz menempatkan vitamin E sebagai salah satu faktor dalam konteks sistem antioksidan seluler, bersama asam amino sulfur dan selenium. Relevansi vitamin E dalam hubungannya dengan mamalia sulit dibuktikan hingga pada akhir tahun 1950, Denham Harman mengemukakan teori radikal bebas terkait proses penuaan dan peroksidasi lipid. Teori ini merupakan konsep awal mengenai stres oksidatif dan peran penting vitamin E sebagai antioksidan dalam sistem hayati.

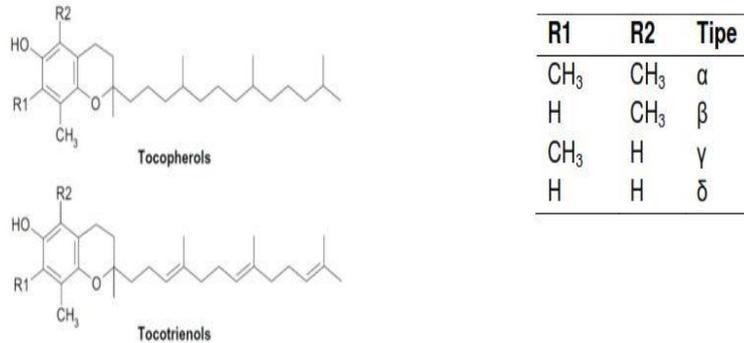
Vitamin E biasanya identik dengan vitamin untuk kesehatan dan kecantikan kulit. Akan tetapi sebetulnya vitamin E memiliki banyak manfaat yang sangat beragam. Zat gizi ini bahkan tergolong sebagai antioksidan yang memiliki sejumlah kelebihan bagi tubuh. Tanpa asupan vitamin E yang cukup, tubuh tidak dapat menjalankan fungsi penglihatan, reproduksi, bahkan otak dengan optimal.

#### 2.2 Sifat Kimia Vitamin E

Vitamin E adalah mikronutrien yang larut dalam lemak yang terdiri dari 8 senyawa kimia (Tocochromanols) : 4 tokoferol ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$ ) dan 4 tokotrienol ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$ ), yang semuanya merupakan antioksidan yang larut dalam membran yang kuat, dan menunjukkan aktivitas biologis d- $\alpha$ -tokoferol (Rizvi *et al*, 2014). Tokoferol alfa adalah bentuk yang paling aktif dan merupakan antioksidan dalam plasma dan jaringan sebagian besar manusia (Stolzenberg-Solomon RZ, et al, 2009).

Vitamin E merupakan suatu zat penyapu radikal bebas lipofilik dan antioksidan paling banyak di alam. Vitamin E terdiri dari struktur tokoferol, dengan berbagai gugus metil melekat padanya dan sebuah rantai sisi fitil. Di antara struktur tersebut  $\alpha$ -tokoferol adalah antioksidan yang paling kuat. Vitamin E berada di dalam lapisan fosfolipid membran sel dan berfungsi melindungi asam lemak

jenuh ganda dan komponen membran sel lain dari oksidasi radikal bebas dengan memutuskan rantai peroksidase lipid dengan cara menyumbangkan satu atom hidrogen dari gugus OH pada cincinnya ke radikal bebas, sehingga terbentuk radikal vitamin E yang stabil dan tidak merusak. Vitamin E berfungsi sebagai pelindung terhadap peroksidasi lipid di dalam membran (Suhartono et al. 2007).



Gambar 4. Struktur Tokoferol dan Tokotrienol. Jumlah dan posisi grup metil pada cincin kromanol α-, β-, γ-, dan δ tertera pada tabel (Sumber: Vasanthi et al., 2012)

Vitamin E merupakan salah satu vitamin yang larut dalam lemak. Nama lain dari vitamin E tokoferol, keaktifan vitamin E dalam beberapa senyawa tokoferol berbeda. Dikenal α-, β-, dan δ-tokoferol menunjukkan keaktifan vitamin E yang paling tinggi. Struktur kimia tokoferol adalah sebagai berikut. Alfa –tokoferol alam memutar bidang polarisasi ke kanan, sedangkan alfa-tokoferol buatan adalah reseмик DL. Tokoferol lainnya beta, gama, dan delta kurang penting karena potensi hayatinya rendah (Sudjadi dan Rohman, 2008).

Antioksidan vitamin E berfungsi untuk memutuskan reaksi rantai radikal dan berpotensi sebagai scavenger radikal peroksil. Antioksidan merupakan senyawa yang dapat menghambat reaksi oksidasi, dengan cara mengikat radikal bebas dan molekul yang sangat reaktif. Salah satu bentuk senyawa oksigen reaktif adalah radikal bebas, senyawa ini terbentuk di dalam tubuh dan dipicu oleh bermacam-macam faktor.

Jika lipid hidroperoksida dioksidasi menjadi radikal peroksil (ROO-), radikal ini bereaksi seribu kali lebih cepat dengan vitamin E dibandingkan dengan asam lemak tidak jenuh polyunsaturated fatty acids (PUFA). Hal ini disebabkan adanya gugus hidroksil fenolik pada cincin kromanol vitamin E bereaksi dengan radikal peroksil membentuk senyawa yang lebih stabil. Vitamin E efektif pengobatan Bronchopulmonary dysplasia (BPD) (Stone et al, 2018), dapat dipergunakan sebagai pencegahan efek samping radiasi, antivirus, anti tumor, anti kanker, menurunkan kolesterol, fungsi anti oksidan, (Singh et al, 2013).

### 2.3 Fungsi Hayati Vitamin E Pada Tumbuhan dan Mamalia

Vitamin E hanya disintesis oleh organisme fotosintetik, serta memiliki fungsi antioksidan yang serupa pada tumbuhan maupun pada mamalia. Hal ini sangat relevan dengan perspektif evolusioner berdasarkan penelitian terhadap 266 spesies. Vitamin E tersebar pada bagian yang berbeda pada tumbuhan, misalnya tokoferol terkandung pada kloroplas, vakuola, nukleus dari daun jawawut, serta mitokondria pada alga hijau. Salah satu isomer tokoferol, yaitu  $\alpha$ -T ditemukan dominan pada daun, sedangkan bagian lain, seperti biji, bunga, dan akar, dominan mengandung  $\gamma$ -T. Pada plastid, tokoferol terkandung pada lapisan selubung luar dan membran tilakoid yang merupakan permukaan polar kromanol hidrofilik. Kandungan tokoferol pada jaringan tumbuhan lebih tinggi jika dibandingkan tokotrienol. Tokotrienol terletak pada jaringan non-fotosintetik, misalnya pada biji sebagian besar tumbuhan monokotil dan sebagian kecil tumbuhan dikotil.

Pada tumbuhan, vitamin E berperan dalam mencegah peroksidasi lipid selama masa dormansi benih, perkecambahan, dan perkembangan awal benih. Dalam keadaan cekaman oksidatif, seperti paparan cahaya yang terlalu tinggi, produksi vitamin E meningkat untuk memproteksi membran lipid dari foto-oksidasi dan foto-sistem II dari foto-inaktivasi. Tiap isomer vitamin E memiliki peran masing-masing, misalnya  $\alpha$ -T berperan dalam kondisi oksidatif stres karena perubahan kadar mineral sedangkan  $\gamma$ -T meningkatkan fisiologi tumbuhan pada kondisi stres osmotik sorbitol. Studi terkini juga menunjukkan bahwa akumulasi  $\beta$ -T serta  $\alpha$ -T meningkatkan toleransi stres foto-oksidatif pada strain defisien xantofil dari *Chlamydomonas reinhardtii*.

Pada tingkat stres rendah, mekanisme proteksi antioksidan lain menyebabkan defisiensi parsial tokoferol. Efek yang paling nyata dari defisiensi tokoferol pada tumbuhan ialah dampak pada pembenihan, kematangan biji, ekspor karbohidrat, akumulasi antosianin pada daun, disertai hambatan pertumbuhan, penuaan dini, dan berkurangnya tingkat toleransi terhadap stres cahaya. Studi epidemiologi melaporkan bahwa asupan diet tinggi vitamin E berhubungan dengan berkurangnya resiko penyakit kardiovaskuler, sedangkan asupan diet antioksidan lain, seperti vitamin C dan  $\beta$ -karoten, tidak menunjukkan hal yang sama. Hal ini membuktikan bahwa vitamin E berperan lebih dari sekedar antioksidan biasa.

Oksidasi merupakan reaksi kimia yang menimbulkan radikal bebas, yaitu molekul yang memiliki satu atau lebih elektron bebas (tak berpasangan) yang sangat reaktif pada orbit atomik atau molekuler. Pada sistem hayati, radikal bebas disebut Reactive Oxygen Species (ROS) dan Reactive Nitrogen Species (RNS) yang dilepaskan selama proses metabolik. Pada konsentrasi rendah, ROS dan RNS memiliki fungsi vital pada aktivitas mutagenik dan serangan patogen, namun dalam konsentrasi tinggi menyebabkan stress nitrosatif serta degradasi oksidatif pada lemak, protein, dan DNA, yang mengakibatkan beberapa penyakit: diabetes, kardiovaskuler, dan kanker. Efek negatif dari ROS dan RNS dapat diminimalisir oleh antioksidan, misalnya vitamin E, vitamin C, karotenoid, antioksidan thiol, dan flavonoids. Fungsi vitamin E sebagai antioksidan chain-breaking yaitu mencegah reaksi radikal bebas dan disfungsi mitokondrial akibat stres oksidatif. Penggunaan model yang terdiri dari asam lemak bebas, asam lemak metil ester, atau substrat triasilgliserol murni menjadi pendekatan

utama dalam penelitian mengenai faktor yang mempengaruhi aktivitas antioksidan vitamin E. Sebagai antioksidan, vitamin E berperan pada regulasi sinyal seluler, proliferasi sel, dan ekspresi gen, serta memicu radikal peroksil lipid dengan menyumbangkan atom hidrogen, bereaksi dengan oksigen reaktif, serta spesies nitrogen. Mekanisme vitamin E dalam melindungi lipid dari oksidasi stres berbeda secara *in vivo* dan *in vitro*. Pada studi *in vivo*, misalnya,  $\alpha$ -T merupakan antioksidan chain-breaking larut lemak yang utama dan paling efisien. Tokoferoksil radikal dapat diubah menjadi tokoferol secara *in vivo*, sedangkan secara *in vitro* perubahan tersebut tidak terjadi.

Pengukuran aktivitas antioksidan secara *in vitro* maupun *in vivo* membuktikan bahwa tokotrienol memiliki aktivitas antioksidan lebih kuat dibandingkan tokoferol. Hal ini dikarenakan:

1. tokotrienol terdistribusi lebih banyak pada membran lipid,
2. interaksi lebih efisien dari cincin kromanol dengan radikal lipid,
3. efisiensi lebih tinggi dalam daur ulang kromanoksil radikal.

Berdasarkan penelitian pada sampel tikus,  $\alpha$ -T3 terbukti empat puluh kali lebih efektif dibandingkan  $\alpha$ T dalam proteksi membrane microsomal hati dan mitokondria otak terhadap peroksidasi lipid. Tokoferol dapat meningkatkan penyerapan tokotrienol dalam tubuh lebih dari dua kali lipat. Suplementasi gabungan  $\alpha$ -T dan  $\alpha$ -T3 mampu memproteksi tulang dari bahaya oksidatif dan mampu menjaga matriks tulang trofisme, serta menstimulasi formasi tulang trabekular. Efek ini berkaitan dengan fungsi antioksidan tokotrienol terhadap peningkatan transportasi dan penggunaan kalsium. Hal ini juga didukung oleh penelitian bahwa konsentrasi vitamin E pada plasma darah terbukti lebih rendah pada wanita osteoporosis, dibandingkan dengan wanita non-osteoporosis.

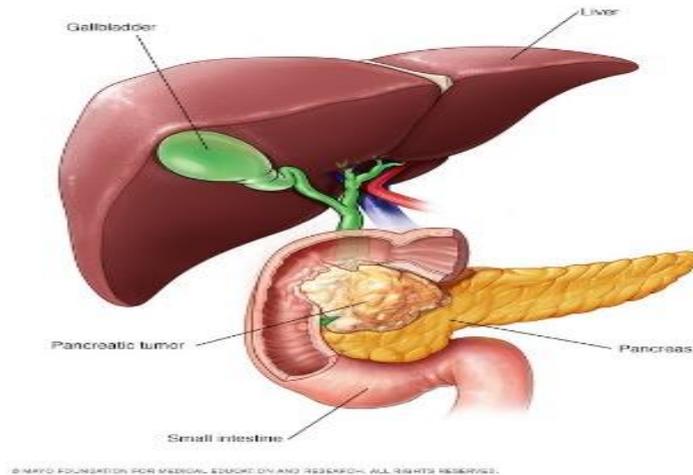
## 2.4 Fungsi Khusus dari Tokotrienol.

Salah satu sub grup dari vitamin E, yaitu tokotrienol, kurang mendapat perhatian dari para peneliti, hingga pada akhir tahun 1980 tokotrienol diketahui memiliki potesi menurunkan kolesterol serta berperan sebagai anti kanker. Diperkirakan hanya 1% dari semua literatur vitamin E dan penelitian selama 30 tahun terakhir yang membahas mengenai tokotrienol. Penelitian terkini menunjukkan bahwa tokotrienol memiliki potensi fungsi hayati lebih besar dari tokoferol, dan bioaktivitasnya sangat ditentukan oleh karakteristik struktural. Aktivitas antioksidatif tokotrienol berasal dari chain breaking property yang menetralkan radikal peroksidil dan alkosil selama peroksidasi lipid. Pada patogenesis suatu penyakit, bahaya oksidatif dapat terakumulasi selama beberapa tahun, hingga mengarah pada penurunan neuronal serta berimplikasi pada penyakit neurodegenerative seperti Huntington, Alzheimer, dan Parkinson. Hal ini terbukti pula melalui penelitian pada sampel tikus, bahwa neuro-degenerasi dapat dicegah dengan 250 nanomolar  $\alpha$ -T3, tetapi tidak dengan  $\alpha$ -T.  $\alpha$ -T3 memiliki kemampuan tinggi dalam mengkoordinasi transduksi sinyal dan sangat terkait dengan fungsi neuroprotektif tersebut.

Kelebihan lain dari tokotrienol yang tidak dimiliki tokoferol adalah kemampuan menurunkan kolesterol. Tokotrienol mengubah metabolisme steroid dan mendorong pengeluaran steroid dari usus, serta merangsang katabolisme kolesterol. Selain itu, tokotrienol memiliki aktivitas anti-inflamatori dan anti-angiogenik yang tidak dijumpai pada tokoferol. Observasi ini terkait dengan kadar plasma tokotrienol yang rendah pada beberapa studi, yang menunjukkan efek metabolik kuat dan peran yang vital dalam metabolisme tubuh. Kemampuan potensial lain dari tokotrienol yaitu menginduksi penahanan siklus sel, menahan adhesi molekul, menghambat faktor nuklear-KB, dan meregulasi c-Myc serta telomerase. Penelitian juga membuktikan bahwa kombinasi tokotrienol dengan obat anti-tumor menghasilkan respon sinergik secara signifikan dibandingkan dengan pemberian obat anti-tumor secara individual (misalnya pada penurunan resiko kanker payudara). Studi klinik lanjutan perlu dilakukan untuk mengonfirmasi penemuan bahwa tokotrienol berpotensi sebagai agen anti kanker yang dapat dikombinasikan dengan pengobatan untuk penyembuhan penderita kanker (Paulus Damar Bayu Murti, Abe Susanto, Ocky Karna Radjasa, 2008).

## BAB III

### PANKREAS



Gbr. 5 Pankreas

Sumber: <https://www.omni-hospitals.com/>

#### 3.1 Anatomi Pankreas

Pankreas adalah organ retroperitoneal besar yang terletak tepat di belakang dinding posterior kantung yang lebih rendah, di lantai kompartemen suprakolik rongga perut (Mahadevan, 2016). Daerah pancreas terdiri dari bagian kepala, tubuh, ekor dan bagian proses ucinasi. Ujung distal dari saluran empedu umum melewati kepala pancreas dan bergabung dengan saluran pancreas ketika memasuki usus. Karena saluran empedu melewati pancreas sebelum memasuki usus, penyakit seperti kanker di kepala pancreas atau pembengkakan atau perut pada kepala pancreas akibat pankreatitis dapat menghalangi system saluran empedu yang mengakibatkan jaundice pada penderita. Seperti terlihat pada (gambar 2.2), pancreas terletak jauh di perut dan dengan demikian biasanya terlindungi dari trauma. Namun kadang-kadang trauma parah yang mungkin terjadi dari setiur saat terjadinya kecelakaan mobil dapat menghancurkan pancreas terhadap kolom tulang belakang yang terletak tepat di belakang pancreas. Cedera seperti ini dapat menyebabkan pankreatitis (Pandol, 2015).

Pankreas menerima darah dari dua persediaan arteri utama. Karena suplai darah ganda, iskemia pada pankreas akibat obstruksi vaskular jarang terjadi. Darah vena yang keluar dari pankreas adalah melalui vena lien karena limpa berdekatan dengan ekor pankreas; vena ini bermuara ke vena porta yang membawa darah dari saluran GI (Gastro intestinal) ke hati. Penyakit seperti pankreatitis dan kanker pankreas dapat menyebabkan trombosis dan / atau penyumbatan pengurusan limpa dan pankreas. Dalam hal ini limpa menjadi membesar dengan darah menyebabkan pembesaran yang menghasilkan beberapa konsekuensi yang tidak diinginkan. Pankreas dihubungkan oleh sistem saraf yang mengandung neuron sensorik dan neuron efektor. Neuron sensorik berfungsi untuk persepsi nyeri sehingga penyakit pankreas menyebabkan rasa sakit yang signifikan sementara neuron efektor terlibat dalam mengatur sekresi pankreas eksokrin dan endokrin (Pandol, 2015).

### 3.2 Fisiologi Pankreas

Pankreas diklasifikasikan sebagai kelenjar heterokrin karena mengandung jaringan kelenjar endokrin dan eksokrin. Jaringan eksokrin membentuk sekitar 99% berat pankreas sementara jaringan endokrin membentuk 1% lainnya. Jaringan endokrin tersusun dalam banyak massa kecil yang dikenal sebagai asini. Acini adalah sekelompok kecil sel-sel eksokrin yang menyerupai raspberry yang mengelilingi saluran-saluran kecil. Sel-sel eksokrin dalam asini menghasilkan enzim pencernaan yang disekresikan dari sel dan memasuki saluran. Saluran-saluran dari banyak asini terhubung untuk membentuk saluran-saluran yang lebih besar dan lebih besar sampai produk-produk dari banyak asini mengalir ke dalam saluran pankreas yang besar.

Bagian endokrin pankreas terbuat dari kumpulan kecil sel yang disebut pulau Langerhans. Banyak kapiler berjalan melalui masing-masing pulau untuk membawa hormon ke seluruh tubuh. Ada 2 jenis utama sel endokrin yang membentuk pulau: sel alfa dan sel beta. Sel-sel alfa menghasilkan hormon glukagon, yang meningkatkan kadar glukosa darah. Sel beta menghasilkan hormon insulin, yang menurunkan kadar glukosa darah. Bagian eksokrin pankreas memainkan peran utama dalam pencernaan makanan. Lambung perlahan melepaskan makanan yang dicerna sebagian ke dalam duodenum sebagai cairan kental asam yang disebut chyme. Asini pankreas mengeluarkan jus pankreas untuk melengkapi pencernaan chyme di duodenum. Jus pankreas adalah campuran air, garam, bikarbonat, dan berbagai enzim pencernaan. Ion bikarbonat hadir dalam jus pankreas menetralkan asam dalam chyme untuk melindungi dinding usus dan untuk menciptakan lingkungan yang tepat untuk berfungsinya enzim pankreas. Enzim pankreas masing-masing mengkhususkan diri dalam mencerna senyawa spesifik yang ditemukan dalam chyme, antara lain, amilase, tripsin, lipase (Pandol, 2015).

Penting untuk menunjukkan bahwa ada hubungan yang erat antara endokrin (Pulau Langerhans) dan pankreas eksokrin, aliran darah dari pankreas endokrin memasuki kapiler jaringan eksokrin yang mengelilingi masing-masing pulau sebelum memasuki sirkulasi umum. Dengan demikian, jaringan pankreas eksokrin yang mengelilingi pulau terkena konsentrasi hormon yang sangat tinggi seperti insulin yang berasal dari pulau. Biasanya, hormon pulau mempromosikan fungsi kelenjar eksokrin termasuk pengaturan sintesis enzim pencernaan. Namun, pengaturan ini juga dapat merugikan pada pasien dengan diabetes menyumbang risiko yang lebih besar dari pankreatitis dan kanker pancreas. Fungsi pancreas antara lain, sebagai homeostasis glukosa darah, system pengaturan fungsi pankreas (Pandol, 2015).

System pengaturan fungsi pankreas, Pankreas memainkan peran penting dalam pengendalian homeostasis gizi yang terdiri dari dua bagian utama; pancreas eksokrin, yang melepaskan enzim pencernaan dan pancreas endokrin, yang melepaskan hormone-hormon seperti insulin, glucagon, polipeptida pancreas dan somatostatin serta mempertahankan homeostasis glukosa. Sel-sel dalam pankreas endokrin diatur dalam kelompok sel pankreas, pulau Langerhans. Di dalam pulau-pulau, sel-sel  $\beta$ , yang mengeluarkan insulin, adalah tipe sel yang dominan dan terdiri sekitar 70% dari sel-sel di dalam pulau. Sel-sel yang tersisa terdiri dari  $\alpha$ -sel yang mengeluarkan glukagon,  $\delta$ -sel yang mengeluarkan somatostatin, dan sel-sel yang mensekresi polipeptida pankreas. Fungsi utama pankreas

eksokrin adalah untuk membantu pencernaan dengan mengeluarkan enzim pencernaan dan bikarbonat ke dalam duodenum. Pankreas eksokrin hanya terdiri dari dua jenis sel utama, yaitu sel asinar yang mensintesis, menyimpan, dan mengeluarkan enzim pencernaan; dan sel-sel duktus yang mengeluarkan klorida dan bikarbonat (Babic dan Travagli, 2016).

Pankreas dikendalikan oleh sistem saraf otonom (ANS=Autonomic nervous system) dan sistem endokrin. ANS memiliki 2 divisi: simpatik dan parasimpatis dengan jalur terpisah. Saraf pembagian simpatik menjadi aktif selama situasi yang penuh tekanan, keadaan darurat, dan olahraga. Neuron simpatik merangsang sel alfa pankreas untuk melepaskan hormon glukagon ke dalam aliran darah. Glukagon merangsang hati untuk memulai pemecahan molekul penyimpanan energi glikogen menjadi molekul glukosa yang lebih kecil.

Glukosa kemudian dilepaskan ke aliran darah untuk organ, terutama jantung dan otot rangka, untuk digunakan sebagai energi. Saraf simpatik juga menghambat fungsi sel beta dan asini untuk mengurangi atau mencegah sekresi insulin dan jus pankreas. Penghambatan fungsi-fungsi ini menyediakan lebih banyak energi untuk bagian lain dari tubuh yang aktif dalam menghadapi situasi stres. Saraf dari divisi parasimpatis ANS menjadi aktif selama waktu istirahat dan selama pencernaan makanan. Saraf parasimpatis merangsang pelepasan insulin dan jus pankreas oleh pankreas. Jus pankreas membantu pencernaan makanan sementara insulin menyimpan glukosa yang dilepaskan dari makanan yang dicerna dalam sel-sel tubuh (Babic dan Travagli, 2016).

Pulau-pulau Langerhans adalah ovoid dengan koleksi sel  $76- \times 175\text{-}\mu\text{m}$ . Pulau-pulau tersebar di seluruh pankreas, meskipun mereka lebih banyak di bagian ekor (Tail) daripada di tubuh (Body) dan kepala (Head).  $\beta$ -pulau membentuk sekitar 2% dari volume kelenjar, sedangkan bagian eksokrin pankreas membentuk 80%, dan saluran dan pembuluh darah membentuk sisanya. Manusia memiliki 1 hingga 2 juta pulau. Masing-masing memiliki persediaan darah yang banyak; darah dari pulau-pulau kecil, seperti itu dari saluran pencernaan (beda dengan organ kelenjar endokrin lainnya), mengalir ke vena portal hepatic (Babic dan Travagli, 2016).

### 3.4 Biosintesa dan sekresi insulin

Insulin disintesis dalam retikulum endoplasma kasar sel B. Ini kemudian diangkut ke peralatan Golgi, di mana ia dikemas menjadi butiran yang terikat membran. Butiran-butiran ini bergerak ke membran plasma dengan proses yang melibatkan mikrotubulus, dan isinya dikeluarkan oleh eksositosis. Insulin kemudian melintasi lamina basal sel B dan kapiler di sekitarnya serta endotel kapiler yang difestrasi untuk mencapai aliran darah. Seperti hormon polipeptida lainnya dan protein terkait yang memasuki retikulum endoplasma, insulin disintesis sebagai bagian dari preprohormon yang lebih besar. Gen untuk insulin terletak pada lengan pendek kromosom 11 pada manusia. Ia memiliki dua intron dan tiga ekson.

Preproinsulin berasal dari retikulum endoplasma. Sisa molekul kemudian dilipat, dan ikatan disulfida dibentuk untuk membuat proinsulin. Segmen peptida yang menghubungkan rantai A dan B, peptida penghubung (C peptida), memfasilitasi pelipatan dan kemudian dilepaskan dalam butiran sebelum sekresi. Dua protease terlibat dalam pemrosesan proinsulin. Biasanya, 90-97% dari produk yang dilepaskan dari sel B adalah insulin bersama dengan jumlah peptida C yang sama. Sisanya sebagian besar proinsulin. C peptide dapat diukur dengan radioimmunoassay, dan levelnya dalam darah memberikan indeks fungsi sel B pada pasien yang menerima insulin eksogen (Pandol, 2015).

### 3.5 Metabolisme dan efek dari insulin

Waktu paruh insulin dalam sirkulasi pada manusia adalah sekitar 5 menit. Insulin mengikat reseptor insulin, dan beberapa diinternalisasi. Ini dihancurkan oleh protease dalam endosom yang dibentuk oleh proses endositosis. Efek fisiologis insulin sangat luas dan kompleks. Mereka mudah dibagi menjadi tindakan cepat, menengah, dan tertunda. Yang paling dikenal adalah efek hipoglikemik, tetapi ada efek tambahan pada asam amino dan transpor elektrolit, banyak enzim, dan pertumbuhan. Efek bersih dari hormon adalah penyimpanan karbohidrat, protein, dan lemak. Karena itu, insulin secara tepat disebut sebagai “hormon kelimpahan” (Kim, 2012).

### 3.6 Mekanisme aksi dari Insulin reseptor

Reseptor insulin ditemukan pada banyak sel berbeda dalam tubuh, termasuk sel-sel di mana insulin tidak meningkatkan penyerapan glukosa. Reseptor insulin, yang memiliki berat molekul sekitar 340.000, adalah tetramer yang terdiri dari dua subunit  $\alpha$  dan dua  $\beta$  glikoprotein. Semua ini disintesis pada mRNA tunggal dan kemudian dipisahkan secara proteolitik dan terikat satu sama lain dengan ikatan disulfida. Gen untuk reseptor insulin memiliki 22 ekson dan pada manusia terletak pada kromosom 19. Subunit  $\alpha$  mengikat insulin dan ekstraseluler, sedangkan subunit  $\beta$  merentang membran. Bagian intraseluler dari subunit  $\beta$  memiliki aktivitas tirosin kinase.

**Tabel 1 Principal actions of insulin**

No.	Principal actions of insulin
1.	<b>Rapid (seconds)</b> Increased transport of glucose, amino acids, and K <sup>+</sup> into insulin-sensitive cells
2.	<b>Intermediate (minutes)</b> Stimulation of protein synthesis Inhibition of protein degradation Activation of glycolytic enzymes and glycogen synthase Inhibition of phosphorylase and gluconeogenic enzymes
3.	<b>Delayed (hours)</b> Increase in mRNAs for lipogenic and other enzymes

### 3.7 Glucose transporters

Glukosa memasuki sel dengan difusi yang difasilitasi atau, di usus dan ginjal, oleh transpor aktif sekunder dengan  $\text{Na}^+$ . Dalam otot, adiposa, dan beberapa jaringan lain, insulin menstimulasi pemasukan glukosa ke dalam sel dengan meningkatkan jumlah transporter glukosa (GLUTs=Glucose transporters) dalam membran sel. GLUT yang bertanggung jawab untuk difusi glukosa yang difasilitasi melintasi membran sel adalah keluarga protein yang berkaitan erat yang menjangkau membran sel 12 kali dan memiliki terminal amino dan karboksil di dalam sel.

Tujuh GLUT yang berbeda, dinamai GLUT 1–7 sesuai urutan penemuan, telah dikarakterisasi. Mereka mengandung 492–524 residu asam amino dan afinitasnya terhadap glukosa bervariasi. Setiap transporter tampaknya telah berevolusi untuk tugas-tugas khusus. GLUT 4 adalah pengangkut dalam otot dan jaringan adiposa yang dirangsang oleh insulin. Sejumlah molekul GLUT 4 dipertahankan dalam vesikel di sitoplasma sel-sel yang peka terhadap insulin. Ketika reseptor insulin dari sel-sel ini diaktifkan, vesikel bergerak dengan cepat ke membran sel dan menyatu dengannya, memasukkan transporter ke dalam membran sel (Barret et al, 2012).

### 3.8 Insulin preparations

Penurunan maksimal glukosa plasma terjadi 30 menit setelah injeksi insulin intravena. Setelah pemberian subkutan, penurunan maksimal terjadi dalam 2-3 jam. Berbagai macam persiapan insulin sekarang tersedia secara komersial. Ini termasuk insulin yang telah dikomplekskan dengan protamin dan polipeptida lain untuk menunda penyerapan dan degradasi dan insulin sintetis di mana telah terjadi perubahan residu asam amino. Secara umum, mereka jatuh ke dalam tiga kategori: cepat, akting sedang, dan akting lama (24-36 jam) (Barrett et al, 2012).

Main types of insulin preparations				
Type	Onset	Peak	Duration	Comments
Rapid-acting insulin analogue	5-15 min	30-60 min	2-5 hr	Can be injected at the start of a meal
Short-acting (soluble/regular insulin)	30 min	1-3 hr	4-8 hr	Usually injected 15-30 minutes before a meal. Clear solution
Intermediate or long-acting insulin (isophane or zinc insulin)	1-2 hr (NPH, Lente)	4-8 hr	8-12 hr (NPH)	Used to control glucose levels between meals. May be combined with short-acting insulin
	2-3 hr (Ultralente)	4-8 hr	8-24 hr (Ultralente)	
Long-acting insulin analogue	30-60 min	No peak	16-24 hr	Usually taken once daily

© ABPI 2005

Tabel 2. Insulin preparations  
Sumber: <https://www.abpischools.org.uk/>

## BAB IV

### DIABETES MELITUS



Gbr6. Ilustrasi Diabetes Melitus  
Sumber: <https://helohehat.com/>

#### 4.1 Pendahuluan

Diabetes terkadang rumit oleh asidosis dan koma, dan pada diabetes yang sudah lama terjadi komplikasi tambahan terjadi. Ini termasuk penyakit mikrovaskuler, makrovaskuler, dan neuropatik. Abnormalitas mikrovaskular adalah jaringan parut proliferasif retina (*diabetic retinopathy*) yang menyebabkan kebutaan; dan penyakit ginjal (nefropati diabetik) yang menyebabkan gagal ginjal. Kelainan makrovaskuler disebabkan oleh percepatan aterosklerosis, yang sekunder akibat peningkatan LDL plasma. Hasilnya adalah peningkatan insiden stroke dan infark miokard. Kelainan neuropatik (neuropati diabetik) melibatkan sistem saraf otonom dan saraf tepi.

Neuropati ditambah insufisiensi sirkulasi aterosklerotik di ekstremitas dan penurunan resistensi terhadap infeksi dapat menyebabkan ulserasi kronis dan gangren, terutama di kaki. Penyebab utama dari komplikasi mikrovaskuler dan neuropatik adalah hiperglikemia kronis, dan kontrol ketat terhadap diabetes mengurangi kejadiannya. Hiperglikemia intraseluler mengaktifkan enzim aldose reductase. Ini meningkatkan pembentukan sorbitol dalam sel, yang pada gilirannya mengurangi seluler Na, K ATPase. Selain itu, glukosa intraseluler dapat dikonversi menjadi apa yang disebut produk Amadori, dan ini pada gilirannya dapat membentuk produk akhir glikosilasi canggih (AGEs), yang saling silang protein matriks. Ini merusak pembuluh darah. AGE juga mengganggu respons leukosit terhadap infeksi (Kim *et al*, 2012).

#### 4.2 Tes Gula Darah

Tes gula darah adalah prosedur yang mengukur jumlah gula, atau glukosa, dalam darah Anda. Dokter Anda dapat memesan tes ini untuk membantu mendiagnosis diabetes. Penderita diabetes juga dapat menggunakan tes ini untuk mengelola kondisi mereka. Tes gula darah memberikan hasil instan

dan memberi tahu Kita hal-hal berikut: Pola makan atau olahraga yang perlu diubah, bagaimana obat atau perawatan diabetes itu bekerja, jika kadar gula darah adalah tinggi atau rendah, tujuan pengobatan kita secara keseluruhan untuk diabetes dapat dikelola. (Prelipcean, 2018).

**Tabel 3. Target Kadar Gula Darah (Prelipcean, 2018)**

Time	People without diabetes	People with diabetes
before breakfast	under 70-99 mg/dL	80-130 mg/dL
before lunch, dinner, and snacks	under 70-99 mg/dL	80-130 mg/dL
two hours after eating	under 140 mg/dL	under 180 mg/dL

### 4.3 Pemeriksaan HbA1c (Lestari, 2018)

Pedoman dan rekomendasi untuk analisis laboratorium dalam diagnosis dan pengelolaan diabetes mellitus, pengukuran glukosa plasma adalah satu-satunya kriteria diagnostic untuk diabetes. Kontrol glikemik dipantau dengan mengukur glukosa menggunakan plasma pasien atau glukosa darah dengan meter dan analisis laboratorium hemoglobin terglikosilasi (HbA1c), yang merupakan cara yang paling akurat untuk menentukan tingginya kadar gula darah selama dua sampai tiga bulan terakhir dan HbA1c juga merupakan pemeriksaan tunggal terbaik untuk menilai resiko terhadap kerusakan jaringan yang disebabkan oleh tingginya kadar gula darah (Utomo et al, 2015). Selain pengukuran glukosa plasma vena, konsentrasi HbA1c dalam darah juga dapat digunakan diagnosis diabetes mellitus (Hye, 2016).

#### 1. Makna nilai HbA1c

Pemeriksaan HbA1c ini dapat menjadi indikator seseorang terkena penyakit diabetes. Nilai HbA1c terbagi menjadi 3 kategori, yaitu normal, prediabetes dan diabetes (Hye, 2016).

#### 2. Target nilai HbA1c.

Selain dapat mendiagnosis penyakit diabetes, HbA1c juga dapat digunakan dalam mengevaluasi apakah terapi sudah memenuhi target. Setiap orang akan memiliki target HbA1c yang berbeda. Hal ini tergantung dari riwayat diabetes dan kondisi umum seseorang. Sebaiknya diskusikan target nilai HbA1c terhadap dokter Anda. Penelitian menunjukkan, ketika nilai HbA1c dibawah 7% dapat menurunkan risiko terhadap komplikasi diabetes.

#### 3. Jangka waktu pemeriksaan HbA1c.

The American Diabetes Association merekomendasikan pada seseorang yang terkena diabetes yang telah dapat mencapai targetnya atau memiliki kadar gula darah yang stabil untuk dapat melakukan pemeriksaan HbA1c sebanyak 2 kali setahun. Dokter mungkin akan meminta Anda untuk memeriksakan hingga 4 kali dalam setahun (setiap 3 bulan) hingga kadar gula darah mencapai target. Namun dalam kondisi nilai HbA1c yang berada di yang sangat tinggi (diatas 10%), pemeriksaan HbA1c dilakukan setiap bulan. Pemeriksaan HbA1c tentunya akan

membantu dalam melihat hasil terapi, sehingga dalam dilakukan rencana perubahan terapi pada pasien diabetes dalam upaya melakukan penurunan risiko terhadap komplikasi diabetes jangka panjangnya. Sebagai catatan: dalam kondisi adanya kelainan seperti anemia, gangguan pada hemoglobin, riwayat transfusi dalam 2-3 bulan terakhir, atau kondisi-kondisi yang mempengaruhi usia sel darah merah dan gangguan fungsi ginjal, maka pemeriksaan ini tidak dapat digunakan dalam mendiagnosis atau mengevaluasi pengobatan.

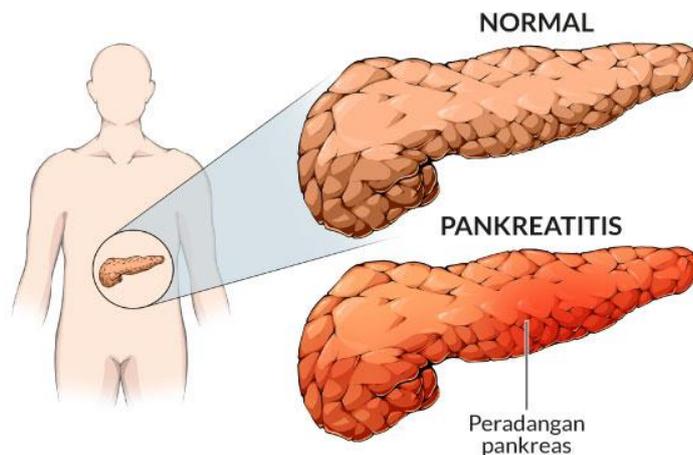
#### 4. Metode pemeriksaan

Terdapat beberapa metode yang sering digunakan dalam pemeriksaan kadar HbA1c, (Widijanti dan Ratulangi, 2011 ; Harefa, 2011) antara lain :

- Metode kromatografi pertukaran ion (Ion exchange chromatography).  
Prinsip dari metode ini adalah titik isoelektrik HbA1c lebih rendah dan lebih cepat bermigrasi dibandingkan komponen Hb lainnya. Apabila menggunakan metode ini harus dikontrol perubahan suhu reagen dan kolom, kekuatan ion dan pH dari buffer. Kelemahan dari metode ini adalah adanya interferensi variable dari hemoglobinopati, HbF dan carbamylated Hb (HbC) yang bisa memberikan hasil negative palsu. Keuntungan metode ini adalah dapat memeriksa kromatogram Hb varian dengan tingkat presisi yang tinggi.
- Metode HPLC (High performance liquid chromatography).  
Metode ini memiliki prinsip yang sama dengan Ion Exchange Chromatography, bisa diotomatisasi serta memiliki akurasi dan presisi yang baik sekali. Metode ini juga direkomendasikan menjadi metode referensi untuk pemeriksaan kadar HbA1c.
- Metode agar gel elektroforesisi.  
Metode ini memiliki yang berkorelasi dengan baik dengan HPL tetapi presisinya kurang dibandingkan HPLC. HbF memberikan hasil positif palsu tetapi kekuatan ion, pH, suhu, HbS dan HbC tidak banyak berpengaruh pada metode ini.
- Metode immunoassay (EIA).  
Prinsip dari metode ini adalah ikatan yang terjadi antara antibody dengan glukosa dan antara asam amino-4 dengan 10 N-terminal rantai  $\beta$ . Kelemahan dari metode ini adalah dipengaruhi oleh gangguan hemoglobinopati dengan asam amino lengkap pada sisi yang berikatan dan beberapa gangguan yang berasal dari HbF, sehingga metode ini hanya mampu mengukur HbA1c dan tidak dapat mengukur HbA1c yang labil maupun HbA1A dan HbA1B. keuntungan dari metode ini adalah tidak dipengaruhi oleh HbE dan HbD maupun carbamylated Hb, relative lebih mudah diimplementasikan pada berbagai format yang berbeda dan memiliki presisi yang baik.

- Metode affinity chromatography.  
Prinsip dari metode ini adalah glukosa yang terikat pada asam m-aminofenilboronat. Kelemahan dari metode ini adalah bukan hanya mengukur glikasi valin pada N-terminal rantai  $\beta$  tetapi juga glikasi rantai  $\beta$  pada bagian lain dan glikasi rantai  $\alpha$ , sehingga hasil pengukuran dengan metode ini lebih tinggi dari pada dengan metode HPLC. Keuntungan metode ini adalah non-glycated hemoglobin serta bentuk labil dari HbA1c tidak mengganggu penentuan Hb glikasi, tidak dipengaruhi suhu, presisi baik, HbF, HbS dan HbC hanya sedikit mempengaruhi metode ini.
- Metode analisis kimiawi dengan kolorimetri.  
Metode ini memerlukan waktu inkubasi yang lama yaitu sekitar 2 jam tetapi keuntungannya lebih spesifik karena tidak dipengaruhi oleh glycosylated ataupun glycosylated labil. Kerugiannya adalah waktu lama, sampel besar dan satuan pengukuran yang kurang dikenal oleh klinisi yaitu mmol/L.
- Metode spektrofotometri.  
Prinsip dari metode ini adalah penghilangan fraksi labil dari Hb dengan cara haemolyste kemudian ditambahkan agen penukar ion kationik. Kemudian dibaca dengan instrument spektrofotometer pada panjang gelombang 415 nm

## BAB V PATOLOGI PERADANGAN PANKREAS



Gbr 7. Peradangan Pankreas  
Sumber: <https://www.alodokter.com/>

### 5.1 Pendahuluan

Pankreatitis akut dapat menjadi tantangan diagnostik mengingat gejala tidak spesifik dan hasil investigasi sangat bervariasi. Diagnosis biasanya melibatkan kombinasi anamnesis dan pemeriksaan, investigasi laboratorium abnormal dan bukti radiologis peradangan pankreas. Peningkatan dalam serum amilase atau lipase adalah elemen kunci dalam diagnosis, tetapi perlu ditafsirkan dengan hati-hati. Mungkin ada penyebab potensial lain untuk peningkatan enzim ini. Sensitivitas tes juga dipengaruhi oleh waktu pengujian dan penyebab yang mendasari pankreatitis. Meskipun serum amilase adalah penanda diagnostik utama, serum lipase sekarang menjadi tes yang lebih disukai (Basnayake dan Ratnam, 2015).

### 5.2 Diagnosa Pankreatitis

Penyakit pankreatitis akut berbeda dengan pankreatitis kronis. Peradangan pada pankreatitis akut berlangsung secara tiba-tiba, sedangkan peradangan pada pankreatitis kronis berkembang secara perlahan selama bertahun-tahun. Pankreatitis diduga terjadi sebagai akibat dari aktivasi proenzim pankreas secara prematur dan intra-pankreas. Ini termasuk chymotrypsinogen, procolipase, phospholipase A2 dan proelastase. Proenzim disintesis oleh sel asinar dan disimpan dalam vesikel yang dikenal sebagai zymogen. Mereka dilepaskan ke dalam saluran pankreas dan diaktifkan pada batas sikat enterosit duodenum.

Mekanisme spesifik dimana berbagai etiologi pankreatitis menyebabkan aktivasi proenzim prematur ini tidak dipahami dengan baik. Tampaknya 'gangguan pencernaan' memulai respons peradangan lokal. Pelepasan mediator proinflamasi dan chemotactic, aktivasi makrofag dan masuknya

sel-sel inflamasi lainnya merusak pankreas. Komplikasi sistemik seperti bakteremia, sindrom gangguan pernapasan akut, dan sindrom respons inflamasi sistemik juga dapat terjadi jika berbagai mediator memasuki sirkulasi sistemik. Diagnosis pankreatitis akut biasanya memerlukan kombinasi temuan klinis, laboratorium, dan radiologis.

Sejumlah pedoman internasional telah menyarankan dua dari tiga fitur berikut diperlukan untuk diagnosis:



a) Serum amylase

Serum amilase disekresikan dalam isoform spesifik oleh kelenjar ludah (s-amilase) dan pankreas (p-isoamilase). Ini terutama bertindak untuk mencerna pati, glikogen dan polisakarida terkait. Hampir semua laboratorium saat ini mengukur total serum amilase sehingga hasilnya mencakup kedua isoenzim. Rentang referensi biasanya 20–300 U / L, tetapi berbeda dengan usia dan jenis kelamin. Ini juga bervariasi antar laboratorium meskipun ada upaya untuk mengadopsi metode referensi standar. Dalam penelitian yang menggunakan bukti radiologis sebagai 'standar emas' untuk pankreatitis akut, serum amilase memiliki sensitivitas 81-95%. Namun, ini tergantung pada definisi 'abnormal' dan nilai batas yang dipilih. Sebagian besar pedoman sekarang menyarankan konsentrasi amilase 2-4 kali batas atas normal optimal untuk akurasi diagnostik, tetapi ini dapat mengurangi sensitivitas tes serendah 60% .

Sensitivitas juga dipengaruhi oleh lainnya. faktor-faktor, termasuk waktu tes dan penyebab pankreatitis.

- Timing (Pengaturan waktu).

Pada pankreatitis akut, amilase dapat meningkat dengan cepat dalam 3-6 jam dari timbulnya gejala, dan dapat tetap meningkat hingga lima hari. Namun, ia memiliki paruh pendek 12 jam sehingga konsentrasi dapat menjadi normal dalam 24 jam. Ini secara signifikan mengurangi nilainya sebagai tes diagnostik yang relatif awal dalam perjalanan klinis.

- Penyebab pankreatitis.

Pada pankreatitis akibat hipertriglisieridemia, serum amilase dapat normal hingga 50% kasus. Hal ini disebabkan oleh gangguan pada pengujian oleh inhibitor yang bersirkulasi atau

hiperlipidemia itu sendiri. Sejumlah penelitian juga menunjukkan bahwa amilase mungkin kurang meningkat pada pankreatitis yang diinduksi alkohol dibandingkan dengan penyebab lain. Banyak kondisi dapat meningkatkan serum amilase sehingga tidak spesifik untuk pankreatitis. Kondisi-kondisi ini mencakup berbagai penyakit dan obat dalam dan luar perut. Makroamilasaemia adalah kondisi yang tidak biasa di mana amilase naik karena pembersihannya berkurang. Mengingat bahwa hingga 60% dari total serum amilase berasal dari sumber non-pankreas, pengukuran isoenzim pankreas dapat meningkatkan akurasi diagnostik pada pankreatitis akut. Namun, isoenzim ini juga meningkat di banyak penyebab hiperamilasaemia non-pankreas lainnya. Ada beberapa penelitian tentang apakah mengukur isoenzim secara signifikan meningkatkan akurasi diagnostik pankreatitis akut. Akibatnya, amilase pankreas tidak diukur secara rutin di sebagian besar laboratorium (Basnayake dan Ratnam, 2015).

b) Serum lipase.

Lipase sekarang telah menggantikan amilase sebagai tes biokimia pilihan pada pankreatitis akut.<sup>4</sup> Dengan peran penting dalam pencernaan lemak, konsentrasi jaringan lipase dalam pankreas 100 kali lipat lebih tinggi daripada jaringan lain seperti duodenum, perut, jaringan adiposa, dan paru-paru. Serum lipase biasanya meningkat 3-6 jam setelah timbulnya pankreatitis akut dan biasanya memuncak pada 24 jam. Tidak seperti amilase, ada reabsorpsi lipase yang signifikan dalam tubulus ginjal sehingga konsentrasi serum tetap meningkat selama 8-14 hari. Ini berarti jauh lebih berguna daripada amilase ketika presentasi klinis atau pengujian telah ditunda lebih dari 24 jam. Serum lipase juga memiliki sensitivitas lebih besar daripada amilase pada pasien dengan pankreatitis alkohol. Sejumlah penelitian menunjukkan sensitivitasnya adalah 85-100%. Ada sejumlah kondisi lain yang dapat meningkatkan lipase termasuk penyakit pankreas, kolesistitis, iskemia usus, gangguan ginjal dan keganasan. Namun, spesifisitas tes telah terbukti lebih tinggi dari pengujian amilase dalam beberapa penelitian. Tergantung pada cut-off, spesifisitas mungkin lebih tinggi dari 95%. Seperti serum amilase, ada beberapa variasi dalam rentang referensi untuk lipase, dan perdebatan tentang nilai batas optimal yang harus digunakan untuk mendiagnosis pankreatitis akut. Kebanyakan pedoman sekarang merekomendasikan 2-3 kali batas atas normal sebagai batas yang paling tepat (Basnayake dan Ratnam, 2015).

c) Combined testing (pemeriksaan gabungan).

Dalam praktek klinis tidak jarang untuk melibatkan pemeriksaan kombinasi amylase dan lipase. Sebagian besar pedoman tidak menganjurkan pendekatan ini karena peningkatan sensitivitas yang dicapai selama tes tunggal hanya marginal dan tidak hemat biaya. Rasio kedua enzim ini kadang-kadang berguna dalam menentukan penyebab pankreatitis.

Beberapa studi menunjukkan bahwa rasio lipase-amilase:

- Lebih dari 2-3: 1 lebih menunjukkan pankreatitis alcohol, sedangkan
- Rasio kurang dari 1:2 lebih mungkin terkait dengan batu empedu. Dalam eksaserbasi akut pankreatitis kronis, tidak ada enzim yang dapat meningkat. Besarnya peningkatan amylase dan lipase tidak memprediksi keparahan penyakit pada orang dewasa. Pengukuran harian yang sedang berlangsung tidak boleh digunakan sebagai panduan aktivitas atau resolusi penyakit.
- Protein C-reaktif serum (CRP) serum lebih besar dari 150 mg/L diukur 48 jam setelah timbulnya gejala adalah predictor laboratorium tunggal terbaik untuk tingkat keparahan penyakit, sementara sejumlah system penilaian yang merupakan gabungan dari kriteria klinis dan laboratorium juga dirancang untuk tujuan ini.
- Pada anak-anak, lipase mungkin terkait dengan tingkat keparahan. Satu studi pediatric Australia menemukan bahwa lipase lebih dari tujuh kali batas atas normal dalam 24 jam pertama dapat memprediksi pankreatitis akut yang parah (Basnayake dan Ratnam, 2015).

## BAB VI Doxorubicin (DOX).



Gbr 8. Doxorubicin (DOX)  
Sumber: <https://id.wikipedia.org/>

### 6.1 Pendahuluan

Doxorubicin (DOX) adalah salah satu agen antineoplastik yang paling efektif dan penting dalam penggunaan klinis, banyak digunakan untuk berbagai jenis kanker seperti pada kanker payudara, endometrium, ovarium, testikel, tiroid, hati, paru-paru, sarkoma pada jaringan halus, tumor padat dan beberapa kanker pada anak-anak, termasuk neuroblastoma, Ewing's sarcoma, rhabdomiosarkoma, osteosarcoma, termasuk keganasan hematologi. Namun penggunaan klinisnya sebagian besar dibatasi oleh potensi organotoksisitas tergantung dosis yang biasanya terjadi penghancuran homeostasis fisiologis dan mempengaruhi selain jantung dan ginjal, ada bukti bahwa toksisitas Dox juga meluas ke organ-organ lain seperti otot rangka, hati, pancreas dan otak. Sampai saat ini mekanisme pancreatotoksisitas yang diinduksi Dox masih belum sepenuhnya dipahami. Toksisitas umum ini tampaknya terkait dengan kerusakan struktural, molekuler dan fungsional jaringan mitokondria. Dan hal terpenting adalah belum ditemukan strategi terapi yang efisien yang tersedia untuk menangkal cedera jaringan pankreas yang diinduksi Doxorubicin (Ayla et al. 2011).

Antibiotik anthracyclines ini diisolasi dari *Streptomyces peucetius* var *caesius*, adalah obat antikanker yang paling luas digunakan. Anthracyclines memberikan kemampuan sitotoksik melalui empat mekanisme umum:

## Kemampuan Sitotoksik Anthracyclines



Inhibisi topoisomerase II



Mengikat dengan afinitas tinggi pada DNA melalui interkalasi, dengan terus menerus menghambat sintesis DNA dan RNA dan rantai DNA



Menghasilkan radikal bebas semiquinone dan radikal bebas oksigen melalui proses reduksi yang bergantung pada besi dan dimediasi oleh enzim.



a) Mengikat pada membrane selular untuk mengubah ion transpor (Ewer, 2010).

Pancreatoksitas adalah salah satu efek samping dari obat kemoterapi antibiotik antrasiklin Dox, yang menyebabkan ketidakseimbangan antara radikal oksigen bebas dan antioksidan. Gangguan pada sistem antioksidan yang telah ditunjukkan dengan peroksida lipid dan hasil oksidasi protein dengan cedera jaringan. Meskipun mekanisme pasti pancreatoksitas yang diinduksi Dox masih belum diketahui, diyakini bahwa toksisitas dapat dimediasi melalui pembentukan radikal bebas, kerusakan oksidatif yang bergantung pada besi makromolekul biologis, membrane LPO, dan oksidasi protein. Perubahan yang diinduksi Dox pada pankreas mengacu pada; pembatasan, segmental, penyebaran, kerusakan akibat proses inflamasi yang progresif, nekrosis, lesi fibrosa interstitial parenkim pancreas (biasanya disertai dengan stenosis dan pelebaran saluran pancreas, kalsifikasi pancreas, dan pembentukan formasi batu (Ni et al, 2014).

Interaksi antara doxorubisin dengan berbagai jalur apoptosis pada sel pancreas, yaitu doxorubisin menghasilkan ROS dan disosiasi enos menjadi monomer, pelepasan sitokrom C oksidase pada mitokondria, pembukaan saluran kalsium pada retikulum sarkoplasma yang mengaktifkan kalsineurin. Stres oksidatif yang ditimbulkan oleh doxorubisin, mengaktifkan sinyal apoptosis pada sel ginjal melalui jalur apoptosis ekstrinsik maupun intrinsiknya. Gambaran tentang semua jalur apoptosis yang terlibat dalam organotoksitas yang diinduksi doxorubisin dapat dilihat pada gambar yang menyatakan bahwa doxorubisin dapat menginduksi mekanisme apoptosis yang terjadi secara tidak langsung melibatkan produksi ROS dan stres oksidatif, dan apoptosis itu sendiri juga menghasilkan radikal bebas.

Produksi protein proapoptosis memiliki peran berbeda dalam proses ini. Protein ini sebagai pendamping molekuler, bertindak untuk menstabilkan protein yang terlibat dalam anti-apoptosis dan menandakan dapat mencegah defosforilasi, ubiquinasi, ekspresi berlebih dari heat shock protein (Octavia et al, 2012).

### 6.2 Doxorubicin sebagai agen therapeutic.

DOX adalah salah satu obat antineoplastik paling manjur yang diresepkan sendiri atau dalam kombinasi dengan agen lain, sisa senyawa kelasnya yang memiliki spektrum aktivitas terluas. Memang, DOX digunakan dalam pengobatan tumor padat dan keganasan hematologi, termasuk

payudara, saluran empedu, prostat, uterus, ovarium, tumor lambung dan hati, tumor padat masa kanak-kanak, osteosarkoma dan sarkoma jaringan lunak, sarkoma Kaposi, serta leukemia myeloblastik dan limfoblastik akut dan Tumor Wilms. Danesi et al,2002; Gruber et al, 2004; Breslow et al, 2004).

Banyak penelitian telah menghubungkan aktivitas antitumor DOX dengan kemampuannya untuk melakukan interkalasi ke dalam heliks DNA dan / atau mengikat secara kovalen dengan protein yang terlibat dalam replikasi dan transkripsi DNA. (Gambar 2.13) (Box, 2007). Interaksi tersebut menghasilkan penghambatan DNA, RNA, dan sintesis protein, yang pada akhirnya menyebabkan kematian sel (Cutts et al, 1996).

Baru-baru ini, Ashley dan Poulton (Ashley dan Poulton, 2009), menggunakan metode baru yang memanfaatkan pewarna DNA fluoresens PicoGreen, menemukan bahwa anthracyclines tidak hanya berinterkalasi menjadi DNA nuklir tetapi juga DNA mitokondria (mtDNA) (Carvalho et al, 2009).

Beberapa penelitian mengklasifikasikan DOX sebagai racun topoisomerase II. Kelompok enzim topoisomerase memodifikasi topologi DNA tanpa mengubah struktur dan urutannya dan mengkatalisasi penguraian DNA untuk transkripsi dan replikasi, yang melibatkan proses pembelahan satu untai dupleks DNA dan melewati dupleks kedua melalui pembelahan sementara ini. Intermediate yang terbentuk disebut 'kompleks cleavable'. DOX meracuni kompleks pembelahan, menghambat religasi duplex yang terpotong, lesi yang menghasilkan DNA double-strand break (DSB). Kegagalan untuk memperbaiki hasil DSB DNA dalam respon apoptosis (Carvalho et al, 2009).

### 6.3 Dox-Mediated Toxicity pada Pankreas

Doxorubicin sebelumnya terbukti menghambat sekresi insulin oleh pulau Langerhans secara in vitro pada dosis di bawah yang digunakan dalam terapi kemoterapi, menunjukkan kemungkinan itu menjadi target yang mungkin untuk diabetes yang diinduksi kemoterapi (Deleers and Goormaghtigh, 1985). Meskipun mekanisme toksisitas doxorubicin telah ditandai dalam berbagai jenis sel tumor (ditinjau secara luas dalam Gewirtz, 1999 dalam Tacar et al., 2013), mekanisme yang bertanggung jawab atas toksisitas doxorubicin di pulau atau sel  $\beta$ -sel pankreas tidak pernah ditentukan.

Doxorubicin dapat menjalani siklus redoks yang tergantung pada NADPH dengan sitokrom P450 reduktase dan mikrosom hati tikus dan sarkosom jantung, menunjukkan peran superoksida dan turunan intermediet oksigen reaktifnya seperti H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> dalam memediasi toksisitas doxorubicin dalam jaringan tersebut. Siklus redoks dari banyak senyawa termasuk quinone menadione didukung oleh insulin-mensekresi pankreas tikus garis  $\beta$ -sel INS-1 832/13 dan pulau-pulau murine terisolasi dari Langerhans, seperti yang telah ditunjukkan laboratorium kami sebelumnya.

Mekanisme signifikan kedua dari toksisitas yang dimediasi doxorubicin adalah melalui kerusakan DNA yang disebabkan oleh penghambatan aktivitas DNA dan topoisomerase, yang menghasilkan apoptosis. Kontribusi relatif dari mekanisme ini terhadap toksisitas dalam sel  $\beta$  mungkin berbeda (Heart et al, 2016). Doksorubisin juga diketahui menginduksi kerusakan DNA melalui penghambatan topoisomerase II dan ikatan silang DNA (Tacar et al., 2013). Ini menghasilkan aktivasi p53 dan, jika kerusakannya cukup, aktivasi jalur caspase selanjutnya dan induksi apoptosis.

Pekerjaan Heart et al, (2016) menunjukkan bahwa doxorubicin menginduksi ekspresi gen terkait kerusakan DNA baik dalam sel INS-1 832/13 dan di pulau Langerhans yang terisolasi. Doxorubicin juga menyebabkan peningkatan suhu yang diperlukan untuk melelehkan DNA sel utuh beruntai ganda, konsisten dengan induksi ikatan silang dan kerusakan DNA. Pekerjaan kami juga menunjukkan bahwa caspase 3/7 diinduksi oleh pengobatan doxorubicin di kedua sel INS-1 832/13 dan pulau Langerhans, dengan dosis yang lebih tinggi dari caspases yang diinduksi sebelumnya. Penghambatan aktivitas enzim caspase sebelumnya terbukti menghentikan sementara apoptosis pada CHO dan 293 sel dan garis sel myeloma (Tacar et al., 2013). Demikian pula, inhibitor caspase pan-spesifik Z-VAD-FMK untuk sementara melindungi sel-β dari sitotoksitas yang diinduksi oleh doxorubicin pada berbagai dosis, tetapi pada akhirnya tidak dapat memblokir kematian sel akibat doxorubicin, menunjukkan bahwa yang lain Jalur apoptosis independen caspase kemungkinan memainkan peran. Bersama-sama, data ini memberikan bukti kuat bahwa kerusakan DNA merupakan kontributor utama toksisitas dalam sel β, konsisten dengan laporan sebelumnya pada tipe sel lain (Heart et al, 2016).

Sekresi insulin yang distimulasi glukosa (GSIS= Glucose-stimulated insulin secretion) adalah ciri khas fungsi sel β pankreas. Doxorubicin sebelumnya terbukti mengurangi sekresi insulin dari pulau tikus Langerhans yang terisolasi ketika bersamaan dengan glukosa (11,1 mM dan 16,7 mM glukosa) dengan cara yang tergantung dosis selama 90 menit. Pada 1 μM doxorubicin, sekresi insulin berkurang menjadi ~90% pada 16,7 mM glukosa dan ~80% pada 11,1 mM glukosa.

Sebaliknya, Heart et al, (2016) menemukan bahwa pelepasan insulin yang diinduksi doxorubicin pada glukosa 3 mM dan 16 mM mencapai maksimum pada 6 jam, tetapi menurunkan indeks stimulasi glukosa (rasio antara sekresi pada stimulasi tinggi dan glukosa basal rendah), yang menentukan Respon sel sekresi β terhadap glukosa dan merupakan ukuran sebenarnya dari fungsionalitas sel β. Toksik lain diketahui menginduksi pelepasan insulin dari sel-β oleh, termasuk streptozotocin yang dikarakterisasi dengan baik. Pelepasan ini diduga disebabkan oleh kerusakan pada membran sel, menghasilkan pelepasan granula insulin yang non-fisiologis yang akhirnya diikuti oleh kematian sel. Gagasan ini konsisten dengan deteksi hilangnya integritas membran sebagai respons terhadap doxorubicin pada 1 μM (Heart et al, 2016).

## BAB VII

### Efektifitas Ekstrak Kunyit dalam Menurunkan Enzim Amilase Pankreas.



Sumber: <https://www.viva.co.id/>

#### 7.1 Pendahuluan

Diabetes Mellitus (DM) merupakan penyakit kronis serius yang terjadi baik ketika pankreas tidak menghasilkan cukup insulin (hormon yang mengatur glukosa darah) atau ketika tubuh tidak dapat secara efektif menggunakan insulin yang dihasilkannya (WHO, 2016). Secara global, tahun 2014 diperkirakan 422 juta orang dewasa hidup dengan diabetes dibandingkan dengan 108 juta pada tahun 1980. Perkiraan kejadian global (usia-standar) dari diabetes mellitus telah hampir dua kali lipat sejak 1980, naik dari 4,7% menjadi 8,5% dari populasi orang dewasa (WHO, 2016). kejadian yang paling umum dari diabetes mellitus adalah diabetes mellitus tipe dua (T2D), yang mempengaruhi sekitar 400 juta orang dan membebani kesehatan masyarakat karena berbagai komplikasi diabetes mellitus dan tidak memadainya terapi saat ini. Tipe dua diabetes melitus menampilkan dirinya sebagai hiperglikemia kronis dan diperkirakan merupakan hasil dari kegagalan progresif sel  $\beta$  pankreas di mana mereka tidak mengeluarkan insulin yang cukup untuk memenuhi tuntutan metabolisme (Delgado-Leon et al, 2018).

Perjalanan penyakit diabetes mellitus tipe dua selain dipengaruhi oleh pulau yang abnormal secara genetik, kenaikan berat badan, aktivitas fisik, diet tinggi lemak, obat-obatan, factor gaya hidup juga memegang peranan dalam perjalanan penyakit tipe dua diabetes. Abnormalitas ini dapat berupa berkurangnya massa sel pulau atau percepatan apoptosis. faktor gaya hidup terkait lainnya seperti kontaminan lingkungan. Ini termasuk, misalnya, paparan arsenik anorganik, yang menyebabkan risiko pengembangan diabetes tipe dua (Martin et al, 2017 dalam Delgado-Leon et al, 2018], paparan agen kemoterapi juga dikaitkan dengan peningkatan risiko diabetes tipe dua, penyakit yang ditandai oleh resistensi insulin perifer dan gangguan sekresi insulin yang distimulasi glukosa dari sel  $\beta$  pancreas (Heart et al, 2016).

Selain efek antitumoral doxorubicin dipergunakan untuk mengendalikan tumor primer dan metastasis, namun sering menghasilkan toksisitas pada jaringan normal, dan seringkali efek samping yang terkait lebih besar dari pada manfaat klinis dan memperburuk kualitas hidup pasien (Lamas et al, 2015).

Pankreas merupakan organ yang memiliki fungsi penting bagi tubuh, seperti mengatur metabolisme karbohidrat, protein, dan lemak, dengan empat polipeptida yang bersifat aktivitas regulasi ini dikeluarkan oleh pulau-pulau Langerhan di pancreas. Insulin dan glukagon yang merupakan dua hormon penting dalam hal metabolisme. Polipeptida ke tiga, somatostatin, berperan dalam regulasi sekresi sel-sel pulau Langerhan. Polipeptida ke empat, berkaitan dengan regulasi ion di usus. Insulin bersifat anabolik, meningkatkan penyimpanan glukosa, asam lemak, dan asam amino. Glukagon adalah katabolik, memobilisasi glukosa, asam lemak, dan asam amino dari penyimpanan ke dalam aliran darah. Dengan demikian, kedua hormon ini bersifat timbal balik dalam tindakan keseluruhannya dan secara resiprokal disekresikan dalam sebagian besar keadaan. Kelebihan insulin menyebabkan hipoglikemia, yang menyebabkan kejang dan koma. Defisiensi insulin, baik absolut maupun relatif, menyebabkan diabetes mellitus (peningkatan glukosa darah kronis), penyakit yang kompleks dan melemahkan yang jika tidak diobati pada akhirnya berakibat fatal. Kekurangan hormon glukagon dapat menyebabkan hipoglikemia, dan kelebihan glukagon membuat diabetes menjadi lebih buruk. Produksi somatostatin pankreas yang berlebih menyebabkan hiperglikemia dan manifestasi diabetes lainnya (Kim et al, 2015).

Paparan agen kemoterapi telah dikaitkan dengan peningkatan risiko diabetes tipe dua, penyakit yang ditandai oleh resistensi insulin perifer dan gangguan sekresi insulin yang distimulasi glukosa (GSIS=Glucose-stimulated insulin secretion) dari sel  $\beta$  pancreas (Heart et al, 2016).

Menemukan cara untuk memprediksi dan mencegah organotoksitas, terutama pankreatotoksitas akibat obat kanker menjadi yang terpenting dalam bidang kedokteran selama beberapa decade sebelumnya. Metode penilaian resiko telah diterapkan secara luas. Dalam praktek klinis, model resiko yang mengidentifikasi pasien beresiko mengalami kejadian penyakit DM (Diabetes mellitus) akibat penggunaan bahan obat-obatan, seperti doxorubicin. Makanan alami sebagai pencegahan primer pada penyakit ginjal perlu diprioritaskan (Heart et al, 2016).

Vitamin E yang merupakan nama umum untuk dua kelas molekul tocopherol dan tocotrienol adalah jenis antioksidan yang banyak dipakai, dan sangat efektif dalam membersihkan radikal bebas yang dihasilkan oleh paparan radiasi, sebagai pemecah yang kuat pada rantai lipid utama yang ditemukan dalam tubuh (Hadi et al, 2018), menghambat produksi molekul spesies oksigen reaktif (ROS) ketika lemak mengalami oksidasi dan selama penyebaran reaksi radikal bebas (Rizvi et al, 2014), meningkatkan keteraturan kemasan lipid membrane, sehingga memungkinkan mengemas membrane yang lebih ketat dan, pada gilirannya, stabilitas sel yang lebih besar, serta dibutuhkan untuk mempertahankan homeostasis otot rangka, meningkatkan perbaikan membrane dengan mencegah pembentukan fofo lipid teroksidasi yang secara teori dapat mengganggu peristiwa fusi membrane (Rizvi et al, 2014).

Kunyit (*Curcuma longa* Linn) yang merupakan keluarga Zingiberaceae, mengandung beberapa phytoconstituents yang termasuk dalam kategori alkaloid, glikosida, triterpenoid, sterol, termasuk tiga curcuminoid (curcumin): diferuloylmethane (konstituen utama dan yang bertanggung jawab untuk warna kuning cerahnya), demethoxycurcumin, dan juga bisdemethoxycurcumin. Curcuma ini populer dalam sistem pengobatan asli seperti ayurveda, siddha, unani dan homeopati untuk pengobatan dan pencegahan penyakit pada manusia.

Berbagai aktivitas biologis dan farmakologis dari curcumin telah diselidiki dan digunakan untuk antioksidan, antivirus, anti-inflamasi, antijamur, perlindungan terhadap hati, efek gastrointestinal, melarutkan batu empedu, antikarsinogenik, antimikroba, kardiovaskular, tonik untuk sistem pencernaan, untuk menghilangkan cacing dalam saluran cerna, meningkatkan system imun, antifertilitas, gangguan menstruasi, anti- diabetes melitus, hipolipidemik, perlindungan terhadap saluran kemih dan ginjal, anti pembekuan darah, meningkatkan nafsu makan, batuk, rematik, sinusitis dan sifat anti-HIV (Reddy et al, 2012). Curcuma longa dieksplorasi lebih lanjut untuk potensinya sebagai makanan fungsional untuk penyakit terkait pankreas. Karena itu, inisiatif diambil untuk mengevaluasi potensi pankreoprotektif rimpang curcuma longa linn (Devaraj et al, 2014).

Berdasarkan latar belakang Obat-obat kemoterapi selalu menyebabkan organotoksisitas demikian juga dengan penyakit diabetes tipe 2 yang juga merupakan salah satu ancaman kesehatan terbesar di masyarakat modern, berpotensi menyebabkan morbiditas dan mortalitas dini. Namun Vitamin E dan Curcuma longa dengan zat gizi yang terkandung memiliki efek antioksidan yang mampu melindungi tubuh (organoprotektif), maka peneliti terdorong untuk melakukan uji terhadap aktivitas pancreoprotektif ekstrak etanol kunyit (EEK) terhadap hewan percobaan dengan mengukur parameter biokimia kadar gula darah ad random, HbA1c, enzim amilase, serta melakukan studi histopatologi pankreas hewan percobaan.

## 7.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan rumusan diatas maka rumusan masalah dalam penelitian ini adalah:

1. Apakah ekstrak etanol kunyit (EEK) memiliki efektifitas menurunkan kadar enzim amilase pancreas dan menormalkan kadar gula darah sesaat.
2. Berapakah dosis efektif EEK yang mampu menurunkan kadar enzim amilase pancreas dan menormalkan kadar gula darah sesaat.
3. Apakah EEK dapat menurunkan KGD ad random, HbA1C, pada tikus jantan yang diinduksi doxorubicin.
4. Apakah EEK dapat menunjukkan gambaran histologi pankreas yang lebih bagus dibandingkan kelompok control positif Vitamin E pada tikus yang diinduksi doxorubicin.

## 7.3 Tujuan Penelitian

1. Untuk mengetahui ekstrak etanol kunyit (EEK) memiliki efektifitas menurunkan kadar enzim amilase pancreas dan menormalkan kadar gula darah sesaat.
2. Mengetahui jumlah dosis efektif EEK yang mampu menurunkan kadar enzim amilase pancreas dan menormalkan kadar gula darah sesaat.
3. Untuk mengetahui ekstrak etanol kunyit (EEK) dapat menurunkan KGD puasa, 2 jamPP, HbA1C, pada tikus jantan yang diinduksi doxorubicin.
4. Untuk mengetahui pengaruh pemberian EEK terhadap gambaran histologi hepar tikus yang diinduksi doxorubicin.
5. Mengetahui kandungan gizi pada EEK melalui pemeriksaan Fitokimia

## 7.4 Manfaat Penelitian

Manfaat dalam penelitian ini adalah:

1. Pengembangan ekstrak etanol kunyit (EEK) menjadi salah satu sediaan herbal terstandar dengan efektifitas menurunkan kadar enzim amilase pancreas dan menormalkan kadar gula darah sesaat.
2. Menambah inventaris tanaman obat yang berkhasiat sebagai menurunkan kadar enzim amilase pancreas dan menormalkan kadar gula darah sesaat.
3. Pengembangan Ekstrak etanol kunyit (EEK) menjadi salah satu sediaan herbal terstandar dengan efektifitas menurunkan kadar enzim amilase pancreas dan menormalkan kadar gula darah sesaat.
4. Mengetahui kandungan zat gizi EEK serta dosis efektif untuk dapat mengurangi kadar serum HbA1c.

## 7.5 State of The Art

Tabel 4. State Of The Art

No	Nama peneliti dan tahun	Variabel	Jenis penelitian	Hasil penelitian
1	Wongcharoen dan Phrommintikul, 2009	Cucumin Niacin	Anti radang	Sebagai agen antiinflamasi yang efektif
2	Osawa et al, 1995; Masuda et al, 2001 dalam Itokawa <i>et al</i> , 2008	Hidroksil fenolik Beta diketon	ANTIOKSIDAN	gugus hidroksil fenolik dan $\beta$ -diketon dalam satu molekul, yang memiliki kemampuan menjebak radikal khas dan aktivitas antioksidan pemecah rantai
3.	Marinda, 2014	Cucumin	Antioksidan Anti radang	Curcumin juga dapat meningkatkan glutathion s-transferase (GST) dan mampu menghambat beberapa factor proinflamasi seperti <i>nuclear factor -kB</i> (NF-kB) dan probiotik sitokin.
4.	ReddyA et al, 2011	curcumin	Anti inflamasi	

## 7.6 Metode Penelitian

Jenis penelitian ini adalah penelitian eksperimental yaitu untuk mengetahui pengaruh atau hubungan variabel bebas dengan variabel terikat. Variabel bebas adalah EEK (Ekstrak etanol kunyit), sedangkan variabel terikatnya adalah penurunan KGD puasa, KGD 2jPP, HbA1c.

#### 4.1.1 Waktu dan Tempat.

Penelitian ini dilakukan di Laboratorium Farmakologi Farmasi Universitas Sumatera Utara, pada bulan September 2019.

#### 4.1.2 Alat, bahan dan hewan percobaan.

Alat-alat yang digunakan adalah alat bedah, mikroskop, *syringe* 1 ml, *syringe* 3 ml, oral sonde, sentifuge, tube, neraca hewan, neraca analitik, *beaker glass*, mortar, stamper, spatula, kertas perkamen, labu ukur, spektrofotometer, kuvet, pipet mikro, mikrotom, penangas air, dan gelas objek, Glucometer + stik. Bahan-bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah EEBM, Doksorubisin, NaCl, formalin 10%, kloroform, CMC-Na, Tikus, Virgin coconut oil, reagen, paraffin cair, toluen, dan aseton, EEK (Ekstrak etanol kunyit).

Hewan percobaan, sebanyak 24 ekor tikus wistar (*Rattus norvegicus*) jantan dibeli dari pasar hewan jalan Bintang Medan. Tikus adalah sehat (aktif dan bisa makan). Sebelum melakukan riset, peneliti akan memohon persetujuan Ethical clearance pada komisi etik penelitian untuk riset yang melibatkan makhluk hidup sehingga penelitian ini layak dilakukan, dan hasil riset dapat dipertanggung jawabkan serta memenuhi syarat dipublikasikan ke jurnal-jurnal nasional maupun internasional. 3. Hewan yang digunakan pada penelitian ini adalah tikus jantan dengan bobot 150 – 200 g. Sebelum penelitian ini dimulai, hewan uji diaklimatisasi selama satu minggu dengan kondisi suhu ruangan (22-25°C), di bawah siklus 12 jam terang/gelap, diberi pelet dan air minum keran ad libitum (Rezq et al., 2010; Afriadi, 2010; Fatimah, 2009).

#### 4.1.3 Ekstrak Etanol kunyit (*Curcuma longa* Linn).

Rimpang kunyit dirajang dan dikeringkan pada lemari pengering selama 3 hari. Pembuatan ekstrak etanol kunyit (EEK) dilakukan secara maserasi dengan pelarut etanol 96%. Sebanyak 500 gam serbuk simplisia rimpang kunyit dimasukkan ke dalam wadah kaca, ditambahkan etanol 96% sebanyak 3,75 L, tutup, biarkan selama 5 hari terlindung dari cahaya sambil sering diaduk, serkai, peras, cuci ampas dengan cairan penyari secukupnya hingga diperoleh 4 L.

Pindahkan ke dalam bejana tertutup, biarkan di tempat sejuk, terlindung dari cahaya selama 2 hari. Dienaptuangkan atau disaring. Hasil yang diperoleh dipekatkan dengan Rotary Evaporator sampai sebagian besar pelarutnya menguap dan dilanjutkan proses penguapan di atas penangas air sampai diperoleh ekstrak kental (ekstrak etanol kunyit) (Depkes RI, 1979).

## 7.7 Hasil dan Pembahasan

### a. Skrining fitokimia ekstrak etanol kunyit

Hasil skrining fitokimia ekstrak etanol kunyit yang diperoleh menunjukkan adanya kandungan flavonoid, alkaloid, saponin, tanin, glikosida, steroid/ triterpenoid. Hasil skrining fitokimia ekstrak etanol kunyit dapat dilihat pada Tabel 5.

Tabel 5. Hasil skrining ekstrak etanol kunyit

No.	Skrining	Hasil
1.	Flavonoid	+
2.	Alkaloid	+
3.	Saponin	+
4.	Tanin	+
5.	Glikosida	+
6.	Steroid/triterpenoid	+

Ket: (+) = ada

(-) = tidak ada

### b. Hasil pengukuran kadar gula darah setelah pemberian doxorubisin.

Masing masing kelompok termasuk kelompok normal, kelompok kontrol positif, kelompok kontrol negatif, kelompok perlakuan I, kelompok perlakuan II, dan kelompok perlakuan III diberikan doxorubisin dengan dosis 5 mg/kgBB yang selanjutnya diberikan pada hari ke 7, 14, dan 21, dan dilakukan pengecekan KGD yang selanjutnya pada hari ke 5, 10, 15, dan 20. Hasil data tersebut dapat dilihat pada tabel dibawah ini:

Tabel 6. Data Pengukuran KGD pada hari ke 5, 10, 15, dan 20

No	Kelompok perlakuan	Kadar gula darah (mg/dl)				
		0	5	10	15	20
1	Kelompok Normal (Tidak diinduksi DOX)	70,68 ± 0,42	81,58 ± 1,98	80,08 ± 0,23	75,58 ± 1,95	74,97 ± 1,47
2	Kelompok Negatif ( DOX + CMC)	72,00 ± 1,13	255,42 ± 4,17	271,8 ± 3,31	289,033 ± 0,964	290,56 ± 11,81
3	Kelompok Positif ( DOX + Vitamin E)	73,5 ± 0,04	183,3 ± 4,44	178,26 ± 1,11	168,86 ± 0,94	85,49 ± 11,57
4	Kelompok perlakuan I (DOX + 100 mg/kgBB)	75,5 ± 0,86	237,22 ± 4,709	221,97 ± 2,12	209,14 ± 1,754	131,66 ± 8,22
5	Kelompok	73,26	193,01	183,517	166,71	99,25

perlakuan	II	±	± 4,11	± 2,11	± 4,21	± 4,19
(DOX + 300 mg/kgBB)		0,09				
6 Kelompok			71,27	183,92	175,73	154,907
perlakuan	III	±	± 4,09	± 3,37	± 3,64	± 3,14
(DOX + 500 mg/kgBB)		0,58				

Tabel 6 menunjukkan pemberian ekstrak etanol kunyit pada tikus yang diinduksi doxorubisin. Kelompok normal memiliki kadar gula darah yang paling rendah pada akhir penelitian hari ke 20 yaitu  $74,97 \pm 1,47$  mg/ml memiliki perbedaan yang signifikan ( $P < 0,05$ ) terhadap kelompok kontrol negatif, kelompok perlakuan I, kelompok perlakuan II, dan tidak memiliki perbedaan yang signifikan ( $P > 0,05$ ) dengan kelompok kontrol positive dan kelompok perlakuan III.

Kelompok kontrol negative memiliki kadar gula darah tertinggi yaitu  $290,56 \pm 11,81$  mg/ml memiliki perbedaan yang signifikan ( $P < 0,05$ ) dengan kelompok normal, kelompok kontrol positive, kelompok perlakuan I, kelompok perlakuan II, dan kelompok perlakuan III. Pada kelompok perlakuan pemberian ekstrak yaitu kelompok perlakuan III memiliki kadar gula darah yaitu  $74,516 \pm 3,14$  mg/ml memiliki perbedaan yang signifikan ( $P < 0,05$ ) dengan kelompok kontrol negative dan tidak memiliki perbedaan yang signifikan ( $P > 0,05$ ) dengan kelompok kontrol positif.

Dan pada kelompok pemberian ekstrak etanol kunyit menunjukkan terjadi penurunan kadar gula darah berbanding terbalik dengan peningkatan dosis ekstrak etanol kunyit. Berdasarkan pada penelusuran literatur terdapat banyak penelitian tentang aktivitas antikanker dan antioksidan pada rimpang kunyit. Pada penelitian sebelumnya (Izzati, 2010) telah dilakukan penelitian efek antioksidan dari isolasi senyawa fenolik dari rimpang kunyit putih (*Curcuma zedoaria* Rosc.) terhadap 1,1-diphenyl-2-picrylhidrazil (DPPH), diketahui bahwa rimpang kunyit putih (*Curcuma zedoaria* Rosc.) memiliki aktivitas antioksidan.

Flavonoid yang terdapat pada ekstrak etanol kunyit memiliki aktivitas antidiabetes. Dalam penelitian ini, radikal bebas yang dihasilkan oleh doxorubisin yaitu senyawa metabolit semiquinone memiliki aktivitas yang merugikan termasuk merusak pancreas sehingga dapat menyebabkan penurunan produksi insulin.

Senyawa ini merupakan turunan dari 2-fenil kromon atau 2-fenil benzopiron. Fungsi dari flavonoid dapat menyembuhkan radang karena senyawa ini mempunyai efek anti bakteri, anti-virus, antiseptik, antihistamin (Willaman, 1955), reduktor, antihipertensi (Nugahaningtyas et al, 2005), merangsang pembentukan estrogen (Robinson, 1955), antifungal dan insektisidal serta antidiabetes (Geissman, 1962).

Suatu tanaman dapat memiliki aktivitas antioksidan apabila mengandung senyawa yang mampu menangkal radikal bebas seperti fenol, flavonoid, dan karotenoid. Rimpang

kunyit putih (*Curcuma zedoaria* Rosc.) mempunyai kandungan senyawa kimia curcumin, zedoarin, gum, resin, pati, saponin, flavonoida, polifenol, dan minyak atsiri seperti cineol, camphene, zingiberene, borneol, dan camphor.

**Tabel 7. Data Pengukuran KGD II ada hari ke 5, 10, 15, dan 20**

No.	Kelompok perlakuan	Kadar gula darah (mg)		Peningkatan kadar glukosa (%)
		0	20	
1.	Kelompok Normal (Tidak diinduksi DOX)	70,68 ± 0,42	74,97 ± 1,47	5,6
2.	Kelompok Negatif ( DOX + CMC)	72,00 ± 1,13	290,56 ± 11,81	75,22
3.	Kelompok Positif ( DOX + Vitamin c)	73,5 ± 0,04	85,49 ± 11,57	14,02
4.	Kelompok perlakuan I (DOX + 100 mg/kgBB)	75,5 ± 0,86	131,66 ± 8,22	42,65
5.	Kelompok perlakuan II (DOX + 300 mg/kgBB)	73,26 ± 0,09	99,25 ± 4,19	26,18
6.	Kelompok perlakuan III (DOX + 500 mg/kgBB)	71,27 ± 0,58	74,516 ± 3,14	4,3

Rimpang kunyit mengandung 1-2,5% minyak menguap dengan komposisi utama seskuiterpen yaitu curcumin. Minyak menguap tersebut mengandung lebih dari 20 komponen seperti kurzerenon (zedoarin) yang merupakan komponen terbesar, kurzerena, pirokurkuzerenon, kurkumin, kurkumenon, epikurkumenol, kurkumol (kurkumenol), isokurkumenol, prokurkumenol, dehidrokurdon, furanodienon, isofuranodienon, furanodiena, zederon, dan kurdion. Minyak atsiri yang terdapat pada kunyit asli India juga mengandung 1,8-sineol (15,9%) dan germakron (9,0%) (Purkayastha et. al, 2006).



Gambar 10. Persen peningkatan kadar glukosa setiap kelompok perlakuan

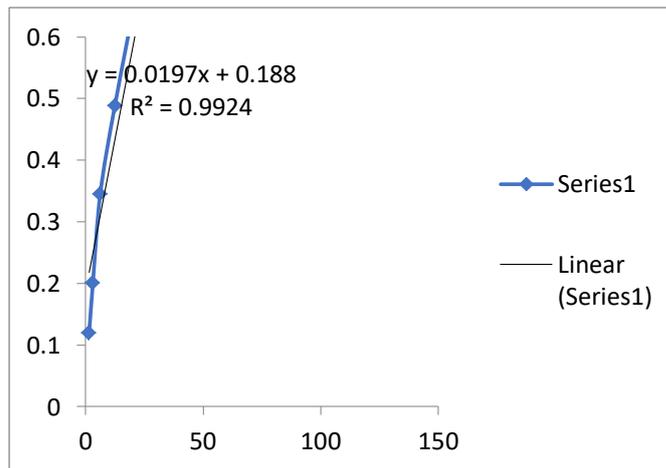
c. Hasil Kadar HbA1c

Pengukuran HbA1c dilakukan menggunakan Rat HbA1c Kit dengan metode ELISA, yang dibaca absorbansi dengan microplate reader pada panjang gelombang 450 nm. Metode ini berdasarkan pada prinsip pengukuran antigen atau antibodi yang baik secara relatif maupun kuantitatif. Kadar HbA1c diperoleh hasil dengan pengukuran absorbansi dengan adanya penambahan larutan standar 100 ng/ml; 50 ng/ml; 25 ng/ml; 12,5 ng/ml; 6,25 ng/ml; 3,125 ng/ml; 1,562 ng/ml. Nilai absorbansi setiap konsentrasi dapat dilihat pada Tabel 8 sebagai berikut:

Tabel 8. Absorbansi HbA1c

Konsentrasi standart HbA1c	Absorbansi (450nm)
1,526	0,120
3,125	0,201
6,25	0,345
12,5	0,489
25	0,736
50	1,221
100	2,118

Berdasarkan tabel tersebut diperoleh kurva standar seperti ditunjukkan pada Gambar 11.



**Gambar 11. Kurva standart HbA1c**

Kadar HbA1c dihitung dengan mensubstitusikan nilai absorbansi (y) sampel pada panjang gelombang 450 nm ke dalam persamaan garis regresi logaritma  $y = ax + b$ , yang diperoleh dari kurva standar HbA1c sehingga diperoleh nilai konsentrasi HbA1cnya (x). Hasil konsentrasi HbA1c kemudian dilakukan analisis statistika menggunakan One Way Analysis of Variance (ANOVA) didapatkan perbedaan hasil pengukuran yang signifikan ( $p < 0,05$ ) antar kelompok perlakuan. Hasil uji HbA1c pada plasma darah tikus dapat dilihat pada Tabel 9.

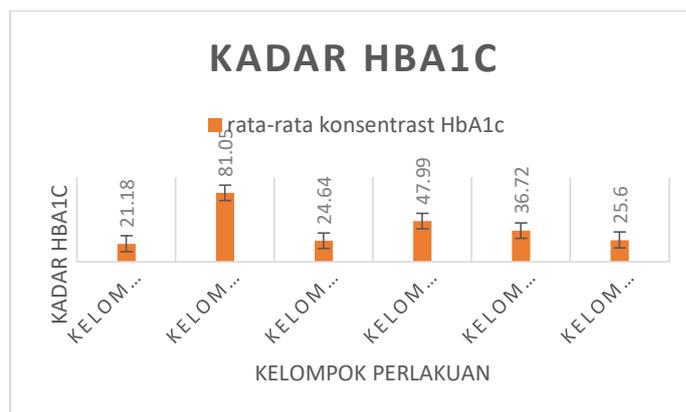
**Tabel 9. Konsentrasi HbA1c pada darah tikus**

Kelompok perlakuan	Rata-rata konsentrasi HbA1c ± SD (ng/ml)
Kelompok normal (CMC)	21,38 ± 0,69
Kelompok kontrol negatif (DOX+CMC)	76,36 ± 3,00
Kelompok kontrol positif (DOX+VitE)	27,31 ± 1,32
Kelompok perlakuan I (DOX + 100 mg/kgBB)	49,53 ± 0,67
Kelompok perlakuan II (DOX + 300 mg/kgBB)	34,63 ± 1,63
Kelompok perlakuan III (DOX + 500 mg/kgBB)	24,94 ± 1,20

Tabel 9. menunjukkan kadar rata-rata HbA1c setiap kelompok perlakuan. Pada tabel tersebut menunjukkan kadar terendah yaitu Kelompok normal yaitu 21,38 ± 0,69 ng/ml dan kadar tertinggi pada kelompok kontrol negative yaitu 76,36 ± 3,00 ng/ml. Secara statistik kelompok kontrol negative memiliki perbedaan yang signifikan ( $P < 0,05$ ) dengan kelompok kontrol positif, kelompok perlakuan I, kelompok perlakuan II, dan kelompok perlakuan III. Kelompok kontrol positive tidak memiliki perbedaan yang signifikan ( $P < 0,05$ ) dengan kelompok normal dan kelompok perlakuan III dan memiliki perbedaan ( $P > 0,05$ ) dengan kelompok kontrol negative, kelompok perlakuan I dan kelompok perlakuan II.

Pada penelitian ini menunjukkan bahwa peningkatan dosis ekstrak etanol kunyit menurunkan kadar HbA1c. Hemoglobin A1c atau HbA1c adalah komponen minor dari hemoglobin yang berikatan dengan glukosa. HbA1c disebut sebagai glikosilasi atau hemoglobin glikosilasi atau glycohemoglobin. Hemoglobin adalah pigmen pembawa oksigen yang memberikan warna merah pada sel darah merah dan juga merupakan protein dominan dalam sel darah merah (Airin Que, 2013).

Kunyit (*Curcuma longa*) merupakan salah satu rempah yang banyak digunakan sebagai bahan makanan dan juga obat tradisional. Kandungan aktif dari kunyit yaitu curcumin telah banyak diteliti dan terbukti mempunyai aktivitas biologis sebagai antiinflamasi, antikanker, antioksidan, antidiabetes, antilipidemia dan antidiabetes. Curcumin dapat diperoleh dari kunyit yang diekstraksi dengan pelarut etanol (Tri, 2016). Ekstrak etanol kunyit memiliki aktivitas antioksidan dan dimungkinkan untuk menurunkan kadar glukosa dalam darah. Senyawa antioksidan bertindak sebagai penghambat yang digunakan untuk mencegah autoksidasi, sehingga cara terbaik untuk mengurangi stres oksidatif adalah dengan mengurangi radikal bebas atau mengoptimalkan pertahanan tubuh dengan melipatgandakan antioksidan. Selain itu, antioksidan juga melindungi jaringan dari kerusakan oksidatif.



**Gambar 12. Kadar HbA1c setiap kelompok perlakuan**

d. Hasil Kadar Enzim Amilase terhadap tikus

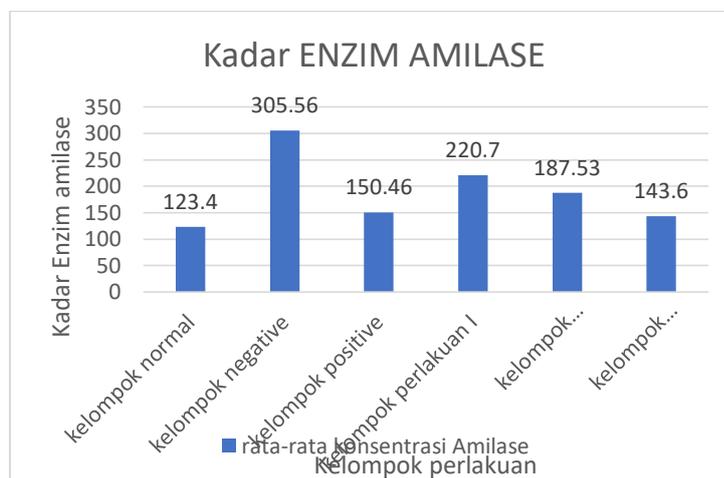
Kadar enzim amylase dapat dilihat pada tabel 10 dibawah ini:

No.	Kelompok perlakuan	Enzim amilase ± SD (mg/ml)
1	Kelompok normal (CMC)	108,56 ± 6,76
2	Kelompok kontrol negatif (DOX+CMC)	286,78 ± 5,98
3	Kelompok kontrol positif (DOX+Vit E)	178,56 ± 3,92
4	Kelompok perlakuan I (DOX + 100 mg/kgBB)	267,46 ± 4,12
5	Kelompok perlakuan II (DOX + 300 mg/kgBB)	159,41 ± 1,12
6	Kelompok perlakuan III (DOX + 500 mg/kgBB)	116,90 ± 3,95

Data pada tabel menunjukkan bahwa terjadi penurunan aktivitas enzim amylase pada ekstrak, hal ini menunjukkan bahwa terjadi penurunan kadar enzim dengan peningkatan dosis ekstrak etanol kunyit. Dan pada kelompok kontrol negatif yang hanya diberikan doxorubisin menunjukkan bahwa terjadi aktivitas peningkatan enzim amylase. Salah satu enzim yang termasuk dalam hidrolase adalah amilase.

Berdasarkan statistic didapatkan perbedaan yang signifikan ( $P < 0,05$ ) antara kelompok kontrol negatif yang hanya diberikan doxorubisin terhadap kelompok kontrol positif, normal, kelompok perlakuan I, kelompok perlakuan II, dan kelompok perlakuan III. Termasuk ke dalam golongan enzim amilase adalah  $\alpha$ -amilase,  $\beta$ -amilase, glukamilase dan pullulanase.  $\alpha$ -amilase mempunyai spesifitas memotong ikatan  $\alpha$ -1,4-glikosida pada pati secara acak dan tidak akan memotong cabang yang memiliki ikatan  $\alpha$ -1,6 glikosida.

Hasil akhir pencernaan  $\alpha$ -amilase adalah maltodextrin linear yang pendek, yang dapat berupa glukosa, maltosa, maltotriosa, maltotetraosa, maltopentosa, maltoheksosa dan  $\alpha$ -dekstrin (Nigam & Singh.1995).



**Gambar 13. Kadar Amilase**

Penghambatan kerja enzim pencernaan akan berdampak pada menurunnya absorpsi zat makanan dalam tubuh. Rendahnya absorpsi zat makanan akan mengakibatkan Penyakit diabetes mellitus sudah menjadi penyakit pembunuh nomor tiga di Indonesia. Prevalensi orang dengan diabetes di Indonesia menunjukkan kecenderungan meningkat, yaitu dari 5,7% tahun 2007, menjadi 6,9% tahun 2013 (Rafika, 2016).

Salah satu cara menanggulangi diabetes mellitus yaitu dengan menghambat kerja enzim yang menghidrolisis karbohidrat sehingga mengurangi absorpsi glukosa. Salah satu enzim yang berperan penting dalam pemecahan oligosakarida dan disakarida menjadi monosakarida sehingga siap untuk diabsorpsi adalah enzim  $\alpha$ -amilase. Penghambatan terhadap enzim  $\alpha$ -amilase dapat menunda dan memperlama waktu cerna karbohidrat, menyebabkan penurunan laju absorpsi glukosa dan mencegah peningkatan kadar plasma glukosa postprandial (de Sales et al. 2012).

Beberapa jenis bahan alam diketahui memiliki aktivitas sebagai enzim  $\alpha$ -amilase inhibitor yaitu pada ekstrak air kulit buah dan biji okra (*Abelmoscus esculentus* (L.))

Moench) (Sabitha et al. 2012), ekstrak etanol oat, beras, dan gandum (Pagnussatt et al., 2011), ekstrak methanol *Cinnamomum zeylanicum*, *Artocarpus altititis*, Piper betel, dan *Artocarpus heterophyllus* (Nair et al., 2013), dan salah satunya adalah ekstrak etanol kunyit (Bhutkar dan Bhise, 2012).

Doxorubicin sebelumnya terbukti menghambat sekresi insulin oleh pulau Langerhans secara *in vitro* pada dosis di bawah yang digunakan dalam terapi kemoterapi, menunjukkan kemungkinan itu menjadi target yang mungkin untuk diabetes yang diinduksi kemoterapi (Deleers and Goormaghtigh, 1985). Meskipun mekanisme toksisitas doxorubicin telah ditandai dalam berbagai jenis sel tumor (ditinjau secara luas dalam Gewirtz, 1999 dalam Tacar et al., 2013), mekanisme yang bertanggung jawab atas toksisitas doxorubicin di pulau atau sel  $\beta$ -sel pankreas tidak pernah ditentukan. Doxorubicin dapat menjalani siklus redoks yang tergantung pada NADPH dengan sitokrom P450 reduktase dan mikrosom hati tikus dan sarkosom jantung, menunjukkan peran superoksida dan turunan intermediet oksigen reaktifnya seperti H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> dalam memediasi toksisitas doxorubicin dalam jaringan tersebut.

Siklus redoks dari banyak senyawa termasuk quinone menadione didukung oleh insulin-mensekresi pankreas tikus garis  $\beta$ -sel INS-1 832/13 dan pulau-pulau murine terisolasi dari Langerhans, seperti yang telah ditunjukkan laboratorium kami sebelumnya. Mekanisme signifikan kedua dari toksisitas yang dimediasi doxorubicin adalah melalui kerusakan DNA yang disebabkan oleh penghambatan aktivitas DNA dan topoisomerase, yang menghasilkan apoptosis. Kontribusi relatif dari mekanisme ini terhadap toksisitas dalam sel  $\beta$  mungkin berbeda (Heart et al, 2016).

Amilase adalah enzim eksokrin yang diproduksi oleh sel asinar pankreas, dan kadar amilase serum rendah dapat dikaitkan dengan penyakit endokrin, seperti sindrom metabolik dan diabetes. Kami berhipotesis bahwa kadar amilase serum rendah dapat dikaitkan dengan gangguan fungsi sel  $\beta$  pulau kecil pada diabetes tipe 2. Oleh karena itu, kami menyelidiki hubungan antara kadar amilase serum dan fungsi sel pulau  $\beta$  pada pasien dengan diabetes tipe 2 awal.

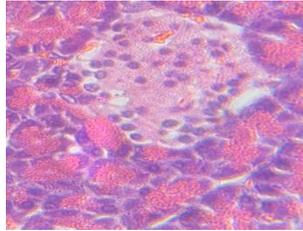
Mekanisme doxorubicin merusak sel pancreas termasuk paparan agen kemoterapi telah dikaitkan dengan peningkatan risiko diabetes tipe 2 (T2D), penyakit yang ditandai oleh resistensi insulin perifer dan gangguan sekresi insulin yang distimulasi glukosa (GSIS) dari sel  $\beta$  pankreas. Menggunakan garis sel  $\beta$  tikus INS-1 832/13 dan pulau pankreas tikus terisolasi, kami menyelidiki efek obat kemoterapi doxorubicin (Adriamycin) pada kelangsungan hidup sel  $\beta$  pankreas dan fungsi.

Paparan sel INS-1 832/13 terhadap doxorubicin menyebabkan penurunan GSIS, viabilitas seluler, peningkatan toksisitas seluler, segera setelah 6 jam pasca paparan. Doxorubicin mengganggu transpor elektron membran plasma (PMET), jalur yang tergantung pada pengurangan NADH dan NADPH yang ekuivalen, tetapi gagal untuk siklus redoks dalam sel INS-1 832/13 dan dengan lisatnya. Meskipun konten NADPH / NADP +

tidak terpengaruh, konten NADH / NAD + menurun pada 4 jam pasca pajanan terhadap doxorubicin, dan diikuti oleh penurunan konten ATP (Emma, 2016).

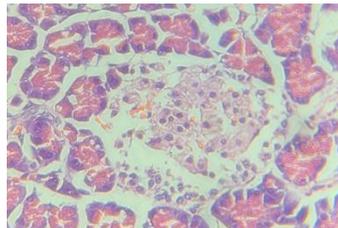
e. Histopatologi Pankreas

Pengamatan histopatologi pancreas bertujuan untuk mengetahui kondisi pancreas setelah diinduksi doxorubisin dan diberikan ekstrak etanol kunit selama 21 hari. Pada hari ke 21 tikus dibedah kemudian pancreas diambil untuk dijadikan preparat dan dilakukan pewarnaan dengan metode Hematoksin heosin (HE), hasil preparat pancreas dapat dilihat pada gambar dibawah ini:



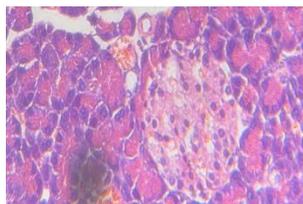
**Gambar 14. Kelompok Normal**

Gambar diatas menunjukkan keadaan histologi sel pancreas yang tidak diinduksi doxorubisin. Sel beta terlihat jelas dan tidak mengalami kerusakan.



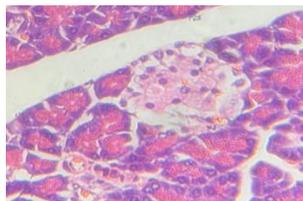
**Gambar 15. Kelompok kontrol negative**

Gambar 15. menunjukkan bahwa kelompok kontrol negative mengalami kerusakan sel pancreas termasuk terlihat sel beta mengalami pengecilan, mengalami necrosis dan pendarahan. Hal ini diakibatkan pemberian doxorubisin yang merusak sel beta pancreas



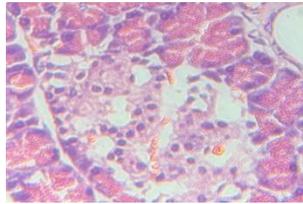
**Gambar 16. Kelompok kontrol positif**

Gambar 16. menunjukkan bahwa kelompok kontrol positif terlihat bahwa terjadi perbaikan sel beta pancreas, mengalami sedikit necrosis dan pendarahan.



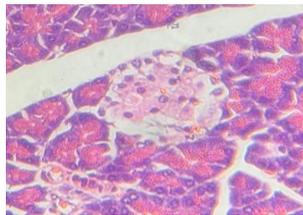
**Gambar 17. Kelompok perlakuan I**

Gambar 17. menunjukkan bahwa kelompok perlakuan I yaitu pemberian ekstrak etanol kurkuma dapat mengurangi kejadian pendarahan, necrosis, dan apoptosis. Pada gambar diatas menunjukkan bahwa terjadi penurunan jumlah sel beta pancreas



**Gambar 18. Kelompok perlakuan II**

Gambar 18. menunjukkan bahwa kelompok perlakuan II mengalami penurunan jumlah sel beta, mengalami necrosis dan apoptosis apoptosis.



**Gambar 19. Kelompok perlakuan III**

Gambar 19. juga menunjukkan bahwa kelompok perlakuan II mengalami penurunan jumlah sel beta, mengalami necrosis dan apoptosis apoptosis. Dengan pemberian ekstrak etanol kurkuma dapat mengurangi kerusakan pada sel pancreas setelah iinduksi doxorubisin. Secara histologi sel memperlihatkan bahwa kelompok yang mendapat paparan dari doxorubisin mengalami kerusakan sel beta pancreas hal ini disebabkan karena doxorubisin menghasilkan stress oksidatif dan merusak pancreas.

Beberapa mekanisme berikut menjelaskan kerusakan tersebut Sekresi insulin stimulasi-glukosa (GSIS) adalah ciri khas fungsi sel  $\beta$  pankreas. Doxorubicin sebelumnya terbukti mengurangi sekresi insulin dari pulau tikus Langerhans yang terisolasi ketika bersamaan dengan glukosa (11,1 mM dan 16,7 mM glukosa) dengan cara yang tergantung dosis selama 90 menit (Deleers dan Goormaghtigh, 1985). Pada 1  $\mu$ M doxorubicin, sekresi insulin berkurang menjadi  $\sim$ 90% pada 16,7 mM glukosa dan  $\sim$ 80% pada 11,1 mM glukosa.

Sebaliknya, kami menemukan bahwa doxorubicin menginduksi pelepasan insulin pada glukosa 3 mM dan 16 mM mencapai maksimum pada 6 jam, tetapi menurunkan indeks stimulasi glukosa (rasio antara sekresi pada stimulasi tinggi dan glukosa basal rendah), yang menentukan  $\beta$  -memberikan respon sekretorik terhadap glukosa dan merupakan ukuran sebenarnya dari fungsi sel  $\beta$ . Toksidan lain diketahui menginduksi pelepasan insulin dari sel  $\beta$  oleh, termasuk streptozotocin yang dikarakterisasi dengan baik (diulas dalam Lenzen, 2008).

Pelepasan ini diduga disebabkan oleh kerusakan pada membran sel, menghasilkan pelepasan granula insulin non-fisiologis yang akhirnya diikuti oleh kematian sel. Doxorubicin sebelumnya terbukti menghambat sekresi insulin oleh pulau tikus secara in

in vitro pada dosis di bawah yang digunakan dalam terapi kemoterapi, menunjukkan kemungkinan itu menjadi target yang mungkin untuk diabetes yang diinduksi kemoterapi (Deleers and Goormaghtigh, 1985).

Meskipun mekanisme toksisitas doxorubicin telah ditandai dalam berbagai jenis sel tumor (diulas secara luas dalam Gewirtz, 1999; Tacar et al., 2013), mekanisme yang bertanggung jawab atas toksisitas doxorubicin di pulau atau sel  $\beta$ -sel pankreas tidak pernah ditentukan. Doxorubicin dapat menjalani siklus redoks yang tergantung pada NADPH dengan cytochrome P450 reductase (Kostrzewa-Nowak et al., 2005) dan mikrosom hati tikus dan sarkosom jantung (Bachur et al., 1977), menunjukkan peran superoksida (Goldsmith et al., 1978) dan turunan intermediet oksigen reaktifnya seperti  $H_2O_2$  dalam memediasi toksisitas doxorubicin dalam jaringan tersebut.

Ekstrak kunyit (*Curcuma longa* L.) (Family Zingiberaceae) (TE) memiliki komponen utama, curcumin, yang bertanggung jawab atas tindakan biologisnya. Curcumin [1,7-bis (4-hydroxy-3-methoxyphenyl) -1,6-heptadiene-3,5-dione] adalah molekul hidrofobik yang dengan mudah melewati plasma membran ke dalam sitosol sel manusia. Zat fenolik ini menghambat inisiasi tumor yang disebabkan oleh berbagai macam karsinogen dan juga telah terbukti menghambat pertumbuhan dari banyak garis sel kanker manusia in vitro dan memiliki aktivitas analgesik, antiinflamasi, dan antibakteri. Itu penggunaan bubuk kunyit terhadap gangguan empedu, anoreksia, batuk, luka diabetes, gangguan hati, rematik, dan sinusitis telah dilaporkan oleh (Ammon dan Whal, 2017).

## 7.8 Kesimpulan dan Saran

Ekstrak etanol kurkuma dosis 100 mg/kgBB, 300 mg/kgBB, dan 500 mg/kgBB memiliki aktivitas penurunan kadar glukosa darah dengan berbeda signifikan ( $P < 0,05$ ) dengan kelompok kontrol negative yang hanya diberikan CMC-Na dan doxorubisin. Ekstrak etanol kurkuma dosis 100 mg/kgBB, 300 mg/kgBB, dan 500 mg/kgBB memiliki aktivitas penurunan kadar HbA1c dengan berbeda signifikan ( $P < 0,05$ ) dengan kelompok kontrol negative yang hanya diberikan CMC-Na dan doxorubisin. Untuk peneliti selanjutnya dapat dilakukan pengujian antidiabetes dengan melihat ekspresi insulin setelah diinduksi doxorubisin dan dilakukan pengujian pengukuran kadar antioksidan seperti GSH, Catalase, dan SOD.

## DAFTAR PUSTAKA

- Ayla,S.,I.Seckin.,G.Tanriverdi.,M.Cengiz.,M.Eser.,B.C.Soner.,G.Oktem. 2011. Doxorubicin Induced Nephrotoxicity: Protective Effect of Nicotinamide. *International Journal of Cell Biology*. 2011:1-9
- Babic,T.,R.A.Travagli. 2016. Neural Control of The Pancreas. *Pancreapedi:Exocrine Pancreas Knowledge Base*. 2016(1):1-15.
- Barrett,K.E.,S.M.Barman.,S.Boitano.,H.L.Brooks. 2012. **Endocrine Functions of the Pancreas & Regulation of Carbohydrate Metabolism**. Ganong's Review of Medical Physiology, 24th Edition. Amazon. Lange Basic Science. (24): 431-450.
- Basnayake,C.,D.Ratnam. 2015. Blood Tests for Acute Pancreatitis. *Australian Prescriber*. 38(4): 128-130.
- Carvalho,R.A.,R.P.Sousa.,V.J.Cadete.,G.D.Lopaschuk.,C.M.Palmeira.,J.A.Bjork. 2010. Metabolic remodeling associated with subchronic doxorubicin cardiomyopathy. *Toxicology* 2010(270): 92–8.
- CCRC. 2012. Kunyit (*Curcuma longa* Linn). <http://www.ccrc.farmasi.ugm.ac.id>. (29 November 2012).
- Delgado,T.G.,J.M.S.Pacheco.,F.V.Alaniz.,A.A.V.Hernandez.,O.D.L.Guzman.,E.L.Guzman.,A.Martinez-Romero.,N.Urtiz-Estrada.,M.Cervantes-Flores. Apoptosis in  $\beta$ -cells is induced by arsenic and atorvastatin in Wistar rats with diabetes mellitus type2. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology. Elsevier*. 46(2018): 144-149.
- Depkes RI. (1995). *Materia Medika Indonesia. Jilid VI*. Jakarta: Depkes RI. Halaman 299-306, 321-322, 325, 333-337.
- Depkes RI. (2000). *Parameter Standar Umum Ekstrak Tumbuhan Obat*. Jakarta: Depkes RI. Halaman 14, 17.
- Devaraj,S.,S.Ismail.,S.Ramanathan.,M.F.Yam. 2014. Investigation of Antioxidant and Hepatoprotective Activity of Standardized *Curcuma Xanthorrhiza* Rhizome in Carbon Tetrachloride-Induced Hepatic Damaged Rats. *Hindawi Publishing Corporation-The Scientific World Journal*. 2014: 8 pages.
- Ewer, S. M. (2010). Cardiotoxicity of Cancer Treatment: What the Cardiologist Needs to Know. *Nature Reviews: Cardiology*.7: 564-575.
- Frank,N.E.,B.Cusack.,R.D.Olson. 2016. Comparative effects of doxorubicin and a doxorubicin analog, 13-deoxy, 5-iminodoxorubicin (GPX-150), on human topoisomerase II $\beta$  activity and cardiac function in a chronic rabbit model. *Investigational New Drugs-Springer Link*. 34(6): 693-700.
- Hadi,E.H.,R.Vettor.,M.Rossato. 2018. Vitamin E as a Treatment for Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Reality of Myth ?. *Antioxidants*. 7(1): 1-12.
- Harefa,E. 2011. HbA1c Standardization and Recent Updates. Prodia Laboratorium. Makasar.
- Hartati, S.Y., Balitro. (2013). Khasiat Kunyit Sebagai Obat Tradisional dan Manfaat Lainnya. *Warta Penelitian dan Pengembangan Tanaman Industri. Jurnal Puslitbang Perkebunan*

- Heart, E.A., S.Karandrea., X.Liang., M.E.Balke., P.A.Beringer., E.M.Bobzzynski., B.B.D.Zayas., T.Richardson., J.P.Gray. 2016. Mechanismes of Doxorubicin Toxicity in Pancreatic  $\beta$ -Cells. *Toxicological Sciences*. 152(2): 395-405.
- Heart, E.A., S.Karandrea., J.P.Gray. 2016. Mechanisms of Doxorubicin Toxicity in Pancreatic  $\beta$ -Cells. *Toxicological Sciences*. 152(2): 395-405.
- Hye, S.K. 2016. Blood Glucose Measurement: Is Serum Equal to Plasma?. *Diabetes and Metabolism Journal*. 40(5): 365-366.
- Itokawa, H., Q.Shi., T.Akiyama., S.L.Morris-Nataschke., K.H.Lee. 2008. Recent Advances in The Investigation of Curcuminoids. *Chinese Medicine*. 3(11): 1-13.
- Kementerian Kesehatan RI. 2015. Situasi Penyakit Kanker. *Pusat Data dan Informasi Kementerian Kesehatan RI*. Info Datin.
- Kementerian Kesehatan RI. 2019. **Situasi Penyakit Kanker**. Pusat Data dan Informasi Kementerian Kesehatan RI. Info Datin.
- Kim, E.B., S.M.Barman., S.Boitano., H.L.Brooks. 2012. **Endocrine Functions of the Pancreas & Regulation of Carbohydrate Metabolism**. Ganong's Review of Medical Physiology, 24th Edition. Amazon. Lange Basic Science. (24): 431-450.
- Kim, Y., J.Keogh., P.Cliffon. 2015. A. Review of Potential Metabolic Etiologies of The Observed Association Between Red Meat Consumption and Development of type 2 Diabetes Mellitus. *Metabolism-Elsevier*. 64(7): 768-779.
- Lamas, D.J.M., M.B.Nicoud., H.A.Sterle., E.Carabajal., F.Tesan., J.C.Perazzo., G.A.Cremaschi., E.S.Rivera., V.A.Medina. 2015. Selective Cytoprotective Effect of Histamine on Doxorubicin-Induced Hepatic and Cardiac Toxicity in Animal Models. *Cell Death Discovery*. 1: 15059.
- Lestari, W., D.Shanthi. 2017. Diktat Pratikum Kimia Klinik III. Fakultas Kedokteran Universitas Udayana. Bali. Diktat Pratikum. 2017: 19-21.
- Lestari, N.W.S. 2018. **Pemeriksaan Akurat Untuk Mendeteksi Dan Mengevaluasi Penyakit Diabetes**. Surya Husada Hospital. Denpasar. Artikel.
- Mahadevan, V. 2016. Anatomy of The Pancreas and Spleen. *Surgery-Elsevier*. 34(6): 261-265.
- Martin, E.M., M.Styblo., R.C.Fry. 2017. Genetic and Epigenetic Mechanisms Underlying arsenic Associated diabetes mellitus. *Epigenomics*. 9(5): 701-710.
- Masuda T, Maekawa T, Hidaka K, Bando H, Takeda Y, Yamaguchi H: **Chemical studies on antioxidant mechanism of curcumin: Analysis of oxidative coupling products from curcumin and linoleate**. *J Agric Food Chem* 2001, **49**:2539-2547.
- Nasri, H., N.Sahinfard., M.Rafeian., S.Rafeian., M.Shirzad., M.R.Kopaei. 2014. Turmeric: A Spice with Multifunctional Medicinal Properties. *Journal of HerbMed Pharmacology*. 3(1): 5-8.
- Ni, Q.Q., L.Yun., R.Xu., D.Shang. 2014. Correlation Between Blood Lipid Levels and Chronic Pancreatitis. *Medicine-Baltimore*. 93(28): 1-6.
- Octavia, Y., Carlo. G.J., Kathleen L.G., Stefan J., Harry J.C., An L, M., 2012. Doxorubicin-induced cardiomyopathy: From molecular mechanism to therapeutic strategies. *Elsevier. Journal of Molecular and Cellular Cardiology*. 52: 1219-1222.

- Pandol,S.J. 2015. **Normal Pancreatic Function**. Medical Center and Department of Veteran Affairs Los Angeles. California. Bulletin.
- Prelicpean,M.S.,DePietro.M.A.,Higuera.V. 2018. Blood Sugar Test. Healthline.
- Paulus Damar Bayu Murti, Abe Susanto, Ocky Karna Radjasa, F. S. R. (2008). Seminar Nasional X Pendidikan Biologi FKIP UNS Seminar Nasional X Pendidikan Biologi FKIP UNS. Biologi, Sains, Lingkungan Dan Pembelajarannya, 2000, 1–5
- Reddy,A.S.V.,J.Suresh.,H.K.S.Hemant.,A.Singh. 2012. A Review on Curcuma longa. *Research J. Pharm. and Tech.* 5(2): 158-165
- Rizvi,S.,S.T.Raza.,F.Ahmed.,A.Ahmad,S.Abbas.,F.Mahdi. 2014. The Role of Vitamin E in Human Health and Some Disease. *Sultan Qaboos University Med J.* 14(2): 157-165.
- Singh,V.K.,L.A.Beattie.,T.M.Seed. 2013. Vitamin E: Tocopherols and Tocotrienols as Potential Radiation Countermeasures. *Journal of Radiation Research.* 54(6): 973-988.
- Sudjadi dan Rohman. 2008. Analisis Kuantitatif Obat. Gadjah Mada University Press. Yogyakarta
- Suhartono E, Fachir H & Setiawan B. 2007. Kapita Sketsa Biokimia Stres Oksidatif Dasar dan Penyakit. Universitas Lambung Mangkurat, Banjarmasin: Pustaka Benua
- Stone,C.A.,C.T.McEvoy.,J.L.Aschner.,A.Kirk.,C.R.Salazar.,J.M.C.Mills.,P.E.Moore.,W.F.Waish.,T.V.Hartert. 2018. Update on Vitamin E and its Potential Role in Preventing or Treating Bronchopulmonary Dysplasia. *Neonatology.* 113(4): 366-378.
- Stolzenberg-Solomon RZ, Sheffler-Collins S, Weinstein S, Garabrant DH, Mannisto S, Taylor P, dkk. Vitamin E intake, a-tocopherol status, and pancreatic cancer in a cohort of male smokers. *Am J Clin Nutr.* 2009;89: 584–91.
- Swain RA, Kaplan-Machlis B. Therapeutic uses of vitamin E in prevention of atherosclerosis. *Altern Med Rev* 1999;4:414-23.
- Tacar O, Sriamornsak P, Dass CR. 2013. Doksorubisin: an update on anti cancer molecular action, toxicity and novel drug delivery systems. *J Pharm Pharmacol.* 65:157-170.
- Utomo,M.R.S.,H.Wungouw.,S.Marunduh. 2015. Kadar HbA1c Pada Pasien Diabetes Melitus Tipe 2 Di Puskesmas Bahu Kecamatan Malalayang Kota Manado. *Jurnal e-Biomedik.* 3(1): 1-9.
- Wanninger,S.,V.Lorenz.,A.Subhan.,F.T.Edelmann. 2015. Metal Complexes of Curcumin-Synthetic Strategies, Structures and Medicinal Application. *The Royal Society of Chemistry.* 2015(15): 4986-5002.
- Widijanti,A.,B.T.Ratulangi. 2011. **Jenis Pemeriksaan yang Harus Dilakukan Penderita Diabetes**. Laboratorium Patologi Klinik RSUD Dr.Saiful Anwar/FK.Unibraw.Malang.
- Winarto, I.W. (2004). Khasiat dan Manfaat Kunyit. Jakarta: AgroMedia Pustaka
- Wongcharoen, W. & Phrommintikul, A. The protective role of curcumin in cardiovascular diseases. *Int. J. of Cardiology.* **133**(2), 145–151 (2009).
- World Health Organization M. Chan (Ed.), Global Report on Diabetes, WHO Press, Geneva, Switzerland (2016), p. 88 Google Scholar

# Manfaat Ekstrak Kunyit dalam Menurunkan Enzim Amilase

## BIOGRAFI PENULIS



**dr. Fioni, M.Biomed**, sebagai dosen tetap di Fakultas Kedokteran Universitas Prima Indonesia di Medan. Lahir di Medan, 11 Mei 1972. Mendapatkan gelar Magister Sains Biomedis di Universitas Prima Indonesia pada tahun 2019. Mengampu mata kuliah Penyebab Penyakit dan Patomekanisme Penyakit, Masalah Kesehatan Sistem Kardiovaskular dan Resporasi, Masalah Penyakit Tropik dan Infeksi, Program Studi SI Kedokteran, Fakultas Kedokteran di Universitas Prima Indonesia.



Penerbit:  
UNPRI PRESS



