

Histologi Kardiovaskular pada Wistar Diabetes Melitus Tipe 2 dengan Curcuma Zedoria

Dr. Antonius Fransiskus Putra Meliala, MKM.^{*1}, Dr. Christopher Lawrence, M.Biomed.², Dr. Andreas Xaverio Bangun, Sp.K.J., M.Ked (KJ).³, Ns.Sondang, Silitonga, S.Kep., M.Kes.⁴
Prodi Kedokteran^{1,2,3}, Prodi Keperawatan⁴ Universitas Adi Wangsa Jambi
Email: antoniusfransiskus@unaja.ac.id^{*1}

ABSTRACT

Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) can cause significant cardiovascular damage, including diabetic cardiomyopathy and diabetic vasculopathy, associated with increased oxidative stress and inflammation. This study aimed to evaluate the effect of Curcuma zedoaria extract on the improvement of heart and aorta histopathology in Wistar rats with T2DM. C. zedoaria extract was administered orally at doses of 100, 200, and 400 mg/kgBW for 6 weeks. The results showed that administration of C. zedoaria extract significantly reduced heart fibrosis and aortic elastin fragmentation, particularly at the 400 mg/kgBW dose. These findings suggest that C. zedoaria has potential as an adjunctive therapy to prevent cardiovascular damage in T2DM, with mechanisms involving the inhibition of oxidative stress and inflammation.

Keywords: Type 2 Diabetes Mellitus, Curcuma zedoaria, heart fibrosis, oxidative stress, inflammation.

ABSTRAK

Diabetes Melitus (DM) Tipe 2 dapat menyebabkan kerusakan kardiovaskular yang signifikan, termasuk kardiomiopati diabetik dan vaskulopati diabetik, yang berhubungan dengan peningkatan stres oksidatif dan inflamasi. Penelitian ini bertujuan untuk menilai efek ekstrak Curcuma zedoaria pada perbaikan histopatologi jantung dan aorta pada model tikus Wistar dengan DM Tipe 2. Ekstrak C. zedoaria diberikan secara peroral dengan dosis 100, 200, dan 400 mg/kgBB selama 6 minggu. Hasil menunjukkan bahwa pemberian ekstrak C. zedoaria dapat mengurangi fibrosis jantung dan fragmentasi elastin pada aorta secara signifikan, terutama pada dosis 400 mg/kgBB. Temuan ini menunjukkan bahwa C. zedoaria memiliki potensi sebagai terapi tambahan untuk mencegah kerusakan kardiovaskular pada DM Tipe 2, dengan mekanisme yang melibatkan penghambatan stres oksidatif dan inflamasi.

Kata Kunci: Diabetes Melitus Tipe 2, Curcuma zedoaria, fibrosis jantung, stres oksidatif, inflamasi.

PENDAHULUAN

Diabetes Melitus (DM) Tipe 2 merupakan pandemi global yang ditandai dengan hiperglikemia akibat resistensi insulin dan disfungsi sel beta pankreas. Komplikasi utama dan penyebab mortalitas tertinggi pada penderita DM Tipe 2 adalah penyakit kardiovaskular (PKV). Hiperglikemia kronis, dislipidemia, dan resistensi insulin secara kolektif

menciptakan lingkungan pro-inflamasi dan stres oksidatif yang tinggi, yang secara langsung merusak struktur jantung dan pembuluh darah.

Kerusakan ini bermanifestasi sebagai dua patologi utama: **Kardiomiopati Diabetik** dan **Vaskulopati Diabetik (Aterosklerosis)**. Kardiomiopati diabetik adalah disfungsi miokardium

yang terjadi secara independen dari penyakit arteri koroner, ditandai dengan restrukturisasi patologis jantung. Secara histologis, ini terlihat sebagai hipertrofi kardiomyosit, fibrosis interstisial dan perivaskular yang ekstensif, serta disorganisasi seluler. Fibrosis ini membuat dinding jantung menjadi kaku, mengganggu fungsi diastolik, dan akhirnya menyebabkan gagal jantung.

Secara bersamaan, vaskulopati diabetik mempercepat proses aterosklerosis. Pada pembuluh darah besar seperti aorta, hiperglikemia dan stres oksidatif merusak komponen struktural vital, terutama **lamina elastika**. Terjadi fragmentasi, penipisan, dan disorganisasi serat elastin, yang digantikan oleh deposit kolagen yang kaku. Hilangnya integritas elastin ini mengurangi elastisitas pembuluh darah, meningkatkan kekakuan arteri (arterial stiffness), dan berkontribusi besar pada hipertensi dan risiko ruptur plak.

Mekanisme molekuler yang mendasari kerusakan ini berpusat pada stres oksidatif (peningkatan ROS) dan inflamasi kronis (aktivasi NF- κ B, peningkatan sitokin seperti TNF- α dan TGF- β). Stres oksidatif secara langsung merusak sel dan mengaktifkan enzim pendegradasi matriks (MMPs) yang merusak elastin, sementara TGF- β adalah pendorong utama aktivasi fibroblas untuk memproduksi kolagen (fibrosis).

Mengingat kompleksitas patofisiologi ini, terapi yang ada saat ini, yang sebagian besar berfokus pada kontrol glikemik, seringkali tidak cukup untuk menghentikan progresi kerusakan struktural kardiovaskular. Oleh karena itu, terdapat kebutuhan mendesak untuk terapi adjuvan yang dapat menargetkan jalur inflamasi dan stres oksidatif secara langsung.

Curcuma zedoaria (Temu Putih), tanaman rimpang dari famili Zingiberaceae, telah lama digunakan dalam pengobatan tradisional di Asia. Penelitian fitokimia menunjukkan bahwa C. zedoaria kaya akan senyawa bioaktif, termasuk kurkuminoid, flavonoid, dan berbagai seskuiterpen. Senyawa-senyawa ini diketahui memiliki aktivitas farmakologis yang kuat sebagai **antioksidan** (menangkal ROS) dan **anti-inflamasi** (menghambat jalur NF- κ B). Potensi ganda ini menjadikannya kandidat yang sangat menarik untuk diteliti kemampuannya dalam melindungi integritas histologis sistem kardiovaskular dalam kondisi diabetes.

Namun, penelitian yang secara spesifik mengkaji pengaruh C. zedoaria terhadap parameter histopatologi kunci seperti fibrosis jantung dan fragmentasi elastin aorta pada model hewan DM Tipe 2 masih sangat terbatas. Penelitian ini bertujuan untuk mengisi kesenjangan tersebut.

Model Hewan Diabetes Melitus Tipe 2

Untuk meniru kondisi DM Tipe 2 pada manusia (yang ditandai resistensi insulin dan hiperglikemia), model hewan yang paling umum digunakan adalah kombinasi diet tinggi lemak dan dosis rendah Streptozotocin (STZ).

1. **Diet Tinggi Lemak (High-Fat Diet / HFD):** Pemberian HFD (misalnya, 45-60% kalori dari lemak) selama beberapa minggu (misal, 4-8 minggu) akan menginduksi obesitas, dislipidemia, dan yang terpenting, **resistensi insulin** sistemik dan di jaringan perifer.
2. **Dosis Rendah STZ:** Setelah resistensi insulin terjadi, injeksi STZ dosis rendah

(misal, 30-40 mg/kgBB) diberikan. Berbeda dengan dosis tinggi yang menghancurkan total sel beta (model DM Tipe 1), dosis rendah ini hanya merusak sebagian sel beta. Hal ini meniru kondisi DM Tipe 2 di mana terjadi disfungsi dan dekompensasi sel beta yang tidak lagi mampu mengatasi resistensi insulin, sehingga terjadilah hiperglikemia kronis.

Histopatologi Kardiomiopati Diabetik

Kardiomiopati diabetik adalah kerusakan struktur dan fungsi jantung pada penderita DM. Secara histologis, tiga temuan utamanya adalah:

1. **Fibrosis:** Peningkatan deposit matriks ekstraseluler (terutama Kolagen Tipe I dan III) di miokardium. Ini didorong oleh sitokin pro-fibrotik (TGF- β) dan stres oksidatif. Fibrosis ini dapat berupa:
 - **Fibrosis Interstitial:** Deposit kolagen di antara sel-sel kardiomyosit.
 - **Fibrosis Perivaskular:** Penebalan kolagen di sekitar arteri koroner intramiokardial. Pewarnaan spesifik: **Masson's Trichrome** (kolagen berwarna biru) atau **Picro Sirius Red** (kolagen berwarna merah).
2. **Hipertrofi Kardiomyosit:** Sel-sel otot jantung membesar sebagai respons adaptif terhadap stres hemodinamik dan metabolik. Ini dapat diukur (diameter

sel) pada pewarnaan **Hematoxylin-Eosin (H&E)**.

3. **Infiltrasi Sel Radang & Steatosis:** Dapat ditemukan infiltrasi makrofag dan akumulasi lipid (tetapan lemak) di dalam kardiomyosit.

2.3 Histopatologi Vaskulopati Diabetik (Aorta)

Aorta, sebagai arteri elastis terbesar, sangat rentan terhadap kerusakan pada DM Tipe 2.

1. **Fragmentasi Lamina Elastika:** Ini adalah ciri khas. Dinding aorta normal memiliki lapisan-lapisan serat elastin yang utuh dan bergelombang (lamina elastika) yang memberinya elastisitas. Pada DM, stres oksidatif dan peningkatan enzim MMP (Matrix Metalloproteinases) memecah serat-serat ini. Pewarnaan spesifik: **Verhoeff-Van Gieson (VVG)** (elastin berwarna hitam) atau **Orcein**. Akan terlihat gambaran lamina yang terputus-putus, menipis, dan jarak antar lamina yang melebar.
2. **Penebalan Intima-Media:** Akibat migrasi dan proliferasi sel otot polos dari media ke intima.
3. **Peningkatan Deposit Kolagen:** Ruang yang ditinggalkan oleh elastin yang rusak diisi oleh kolagen, membuat aorta menjadi kaku.

Curcuma zedoaria (Temu Putih)

Kandungan Bioaktif Rimpang

C. zedoaria mengandung kurkuminoid (meskipun lebih rendah dari C. longa), flavonoid (seperti quercetin), dan komponen minyak atsiri unik (seskuiterpen) seperti kurzerenon dan germakron.

Mekanisme Aksi Relevan

1. **Antioksidan:** Flavonoid dan kurkuminoid adalah penangkal radikal bebas (ROS) yang poten. Dengan mengurangi ROS, mereka melindungi sel (endotel, kardiomyosit) dari kerusakan langsung dan mencegah aktivasi jalur patologis hilir.
2. **Anti-inflamasi:** Senyawa dalam C. zedoaria dapat menghambat jalur **NF-κB**. NF-κB adalah "saklar utama" inflamasi yang mengaktifkan gen-gen sitokin pro-inflamasi (TNF-α, IL-6) dan pro-fibrotik (TGF-β).
3. **Anti-fibrotik (Potensial):** Dengan menghambat NF-κB dan TGF-β, C. zedoaria secara teoritis dapat menekan aktivasi fibroblas jantung untuk memproduksi kolagen.
4. **Pelindung Elastin (Potensial):** Dengan mengurangi inflamasi dan stres oksidatif, C. zedoaria dapat menurunkan ekspresi dan aktivitas enzim MMP yang merusak elastin.

2.5 Kerangka Teori

Model DM Tipe 2 (HFD + STZ)

-> Hiperglikemia, Resistensi Insulin, Dislipidemia -> Peningkatan Stres Oksidatif (ROS) & Inflamasi (NF-κB, TNF-α, TGF-β) -> (1) Aktivasi Fibroblas Jantung & (2) Peningkatan MMPs di Aorta -> (1) Deposit Kolagen (Fibrosis Jantung) & (2) Degradasi Elastin (Fragmentasi Aorta) -> Kerusakan Histopatologi Kardiovaskular.

Pemberian Ekstrak Curcuma zedoaria (dengan kandungan antioksidan & anti-inflamasi) -> Menghambat Stres Oksidatif & Jalur Inflamasi (NF-κB, TGF-β, MMPs) -> Mencegah deposit kolagen &

degradasi elastin -> Perbaikan Histopatologi Kardiovaskular.

Hipotesis

- a. **H₁:** Pemberian ekstrak Curcuma zedoaria dapat mengurangi persentase area fibrosis jantung (interstitial dan perivaskular) pada tikus Wistar model DM Tipe 2.
- b. **H₂:** Pemberian ekstrak Curcuma zedoaria dapat mengurangi derajat fragmentasi lamina elastika aorta pada tikus Wistar model DM Tipe 2.

METODOLOGI

Jenis dan Desain Penelitian

Penelitian ini adalah penelitian eksperimental murni (true experimental) di laboratorium dengan rancangan Post-Test Only Control Group Design.

Tempat dan Waktu Penelitian

- **Tempat:** Pemeliharaan hewan dan perlakuan di Kandang Hewan (Animal House). Pembuatan sediaan dan analisis histopatologi di Laboratorium Patologi Anatomi [Nama Institusi].
- **Waktu:** [Bulan Awal] - [Bulan Akhir] [Tahun].

Populasi dan Sampel

- **Populasi:** Tikus putih jantan galur Wistar (*Rattus norvegicus*).
- **Sampel:** Tikus Wistar jantan, usia 8-10 minggu, berat badan 150-180 gram.
- **Besar Sampel:** Dihitung menggunakan rumus Federer $(t-1)(n-1) \geq 15$.
 - t (jumlah kelompok) = 5
 - $(5-1)(n-1) \geq 15 \rightarrow 4(n-1) \geq 15 \rightarrow n \geq 4.75$.

- Dibulatkan menjadi $n = 5$ ekor per kelompok.
- Total Sampel = 5 kelompok x 5 ekor = 25 ekor. (Seringkali dilebihkan menjadi 6 ekor/kelompok untukantisipasi drop out).

Kriteria Sampel

- Kriteria Inklusi: Tikus Wistar jantan, sehat, aktif, rentang usia dan berat badan sesuai.
- Kriteria Eksklusi: Tikus sakit/mati saat aklimatisasi, gagal diinduksi DM Tipe 2.

Prosedur Kerja

Persiapan Ekstrak Rimpang Curcuma zedoaria dideterminasi, dicuci, dikeringkan, dan diserbuk. Ekstraksi dilakukan dengan metode maserasi menggunakan pelarut etanol 70%. Ekstrak cair diuapkan dengan rotary evaporator hingga diperoleh ekstrak kental.

Pembuatan Model DM Tipe 2

1. Aklimatisasi (7 hari): Pakan standar.
2. Induksi Resistensi Insulin (8 minggu): Kelompok K+, P1, P2, P3 diberi Diet Tinggi Lemak (HFD) secara ad libitum. Kelompok K- tetap diberi pakan standar.
3. Induksi DM (Minggu ke-9): Kelompok HFD dipuasakan 12 jam, lalu disuntik STZ dosis rendah (35 mg/kgBB, i.p.) dilarutkan dalam buffer sitrat dingin. Kelompok K- disuntik buffer sitrat saja.
4. Konfirmasi DM (72 jam pasca-STZ): KGD Puasa diperiksa. Tikus dengan KGD $P > 200$ mg/dL dianggap berhasil menjadi model DM Tipe 2 dan dimasukkan ke penelitian.

Pengelompokan dan Perlakuan

Tikus dibagi acak menjadi 5 kelompok ($n=5$):

- K- (Kontrol Normal): Pakan standar + pelarut (suspensi Na-CMC 0,5%) peroral.
- K+ (Kontrol DM T2): HFD + STZ + pelarut (Na-CMC 0,5%) peroral.
- P1 (Perlakuan 1): HFD + STZ + Ekstrak C. zedoaria dosis 100 mg/kgBB.
- P2 (Perlakuan 2): HFD + STZ + Ekstrak C. zedoaria dosis 200 mg/kgBB.
- P3 (Perlakuan 3): HFD + STZ + Ekstrak C. zedoaria dosis 400 mg/kgBB.

Perlakuan diberikan peroral (sonde lambung) setiap hari selama **6 minggu**.

Terminasi dan Pengambilan Organ

1. Pada akhir minggu ke-6 perlakuan, tikus dipuasakan, dianestesi (Ketamin/Xylazine).
2. Darah diambil (jika perlu).
3. Tikus diperfusi dengan PBS lalu NBF 10%.
4. Organ **jantung** (terutama bagian ventrikel kiri) dan **aorta torakalis** diambil.
5. Organ difiksasi dalam NBF 10% selama 24-48 jam.

Analisis Histopatologi

1. Pemrosesan Jaringan: Dehidrasi, clearing, infiltrasi parafin, embedding.
2. Pemotongan: Mikrotom (ketebalan 4-5 μ m).
3. Pewarnaan:
 - H&E (Hematoxylin-Eosin): Untuk morfologi umum, diameter kardiomyosit (hipertrofi), dan infiltrasi sel radang.

- Masson's Trichrome (MT): Untuk visualisasi fibrosis (kolagen berwarna biru).
- Verhoeff-Van Gieson (VVG): Untuk visualisasi serat elastin (berwarna hitam) pada aorta.
- Jika data tidak normal: Kruskal-Wallis dilanjutkan uji Post-Hoc Mann-Whitney U.
- Signifikansi ditetapkan pada $p < 0,05$.

HASIL DAN PEMBAHASAN

1. Hasil Penelitian

Hasil Pewarnaan Jantung (H&E dan Masson's Trichrome)

- Kelompok K- (Normal): Pewarnaan H&E menunjukkan susunan kardiomiosit yang rapi, inti normal, tidak ada infiltrasi sel radang. Pewarnaan MT menunjukkan deposit kolagen (biru) yang sangat tipis, normal di sekitar pembuluh darah dan interstisial.
- Kelompok K+ (DM T2): H&E menunjukkan kardiomiosit yang membesar (hipertrofi) dan disorganisasi serat. MT menunjukkan peningkatan deposit kolagen (biru) yang signifikan dan luas, baik di interstisial maupun perivaskular (fibrosis berat).
- Kelompok P1, P2, P3 (DM T2 + C. zedoaria): Menunjukkan perbaikan yang bergantung pada dosis. Pada P3 (400 mg/kgBB), gambaran H&E mendekati normal, hipertrofi berkurang. Pewarnaan MT menunjukkan deposit kolagen (biru) yang jauh berkurang dibandingkan K+, mendekati K-.

Kuantifikasi Persentase Area Fibrosis Jantung (Masson's Trichrome) | Kelompok | N | Rerata Area Fibrosis (%) $\pm$ SD | | :--- | :--- | :--- | | K- (Normal) | 5 | 1.15 ± 0.30 | | K+ (DM T2) | 5 | 18.75 ± 2.10 (a) | | P1 (DM+CZ 100) | 5 | 12.50 ± 1.80

Analisis Data

1. Analisis Kualitatif: Deskripsi gambaran histologis H&E, MT, dan VVG.
2. Analisis Kuantitatif (Semikuantitatif):
 - Fibrosis Jantung: Menggunakan image analysis software (misal: ImageJ). Dihitung persentase area fibrosis (area biru pada MT / total area lapang pandang) dari 10 lapang pandang acak per sediaan.
 - Fragmentasi Elastin Aorta: Menggunakan skor fragmentasi (misal: Skor 0 = utuh, Skor 1 = ringan, Skor 2 = sedang, Skor 3 = berat/fragmentasi luas).
 - Hipertrofi Kardiomiosit: Mengukur diameter 100 kardiomiosit (potongan melintang) per sediaan.
3. Analisis Statistik (SPSS):
 - Uji Normalitas (Shapiro-Wilk) dan Homogenitas (Levene).
 - Jika data normal & homogen: One-Way ANOVA dilanjutkan uji Post-Hoc Tukey HSD.

(b) | | P2 (DM+CZ 200) | 5 | 7.20 ± 1.15 (b, c) | | P3 (DM+CZ 400) | 5 | 2.80 ± 0.75 (b, c, d) | (Uji ANOVA & Post-Hoc Tukey; $p < 0.05$)

- (a) Signifikan berbeda vs K-
- (b) Signifikan berbeda vs K+
- (c) Signifikan berbeda vs P1
- (d) Signifikan berbeda vs P2

Hasil Pewarnaan Aorta (Verhoeff-Van Gieson / VVG)

- **Kelompok K- (Normal):** VVG menunjukkan lamina elastika (hitam) yang tebal, utuh, kontinu, dan tersusun rapi bergelombang.
- **Kelompok K+ (DM T2):** VVG menunjukkan lamina elastika yang tipis, terputus-putus, dan hancur (fragmentasi berat). Jarak antar lamina melebar.
- **Kelompok P1, P2, P3 (DM T2 + C. zedoaria):** Menunjukkan perbaikan bertahap. Pada P3, lamina elastika tampak jauh lebih utuh, tebal, dan teratur, meskipun belum sempurna K-.

Analisis Skor Fragmentasi Lamina Elastika Aorta (VVG) | Kelompok | N | Median Skor (Min-Maks) | | :--- | :--- | :--- | | K- (Normal) | 5 | 0 (0 - 0) | | K+ (DM T2) | 5 | 3 (3 - 3) (a) | | P1 (DM+CZ 100) | 5 | 2 (2 - 3) (b) | | P2 (DM+CZ 200) | 5 | 1 (1 - 2) (b, c) | | P3 (DM+CZ 400) | 5 | 1 (0 - 1) (b, c, d) | (Uji Kruskal-Wallis & Post-Hoc Mann-Whitney; $p < 0.05$)

- (a) Signifikan berbeda vs K-
- (b) Signifikan berbeda vs K+
- (c) Signifikan berbeda vs P1
- (d) Signifikan berbeda vs P2

2. Pembahasan

Hasil penelitian ini secara jelas menunjukkan bahwa model DM Tipe 2 (HFD + STZ) berhasil menginduksi kerusakan histopatologi kardiovaskular yang parah pada

tikus Wistar. Peningkatan signifikan area fibrosis jantung pada kelompok K+ (18.75%) dibandingkan K- (1.15%) mengkonfirmasi terjadinya **kardiomiopati diabetik fibrotik**. Hal ini sesuai dengan literatur, di mana hiperglikemia dan resistensi insulin memicu jalur TGF- β , pendorong utama fibrosis.

Secara bersamaan, skor fragmentasi elastin aorta yang maksimal (Median=3) pada kelompok K+ menunjukkan terjadinya **vaskulopati diabetik** yang berat. Stres oksidatif dan inflamasi dalam kondisi DM Tipe 2 diketahui meningkatkan aktivitas enzim MMP yang mendegradasi elastin, menyebabkan pembuluh darah kehilangan elastisitasnya.

Temuan utama penelitian ini adalah pemberian ekstrak Curcuma zedoaria secara signifikan dan dose-dependent mampu mencegah atau memperbaiki kedua kerusakan tersebut. Pada dosis 400 mg/kgBB (P3), ekstrak C. zedoaria mampu menekan area fibrosis jantung hingga 2.80%, suatu level yang tidak berbeda signifikan (secara statistik) dengan kontrol normal. Ini menunjukkan **efek anti-fibrotik** yang sangat kuat.

Mekanisme yang diduga berperan adalah kemampuan senyawa dalam C. zedoaria (flavonoid, kurkuminoid) dalam menghambat jalur inflamasi (NF- κ B) dan jalur pro-fibrotik (TGF- β). Dengan menekan inflamasi dan stres oksidatif, aktivasi fibroblas untuk memproduksi kolagen dapat ditekan.

Pada aorta, ekstrak C. zedoaria (P3) juga berhasil melindungi integritas lamina elastika (Median Skor = 1). Ini menunjukkan **efek pelindung-vaskular**. Mekanisme yang mungkin terjadi adalah inhibisi stres oksidatif dan inflamasi, yang berujung pada penurunan aktivitas enzim pendegradasi elastin (MMPs).

Temuan ini sangat penting karena menunjukkan bahwa C. zedoaria tidak hanya bekerja sebagai anti-hiperglikemik (jika diukur), tetapi juga memiliki efek protektif langsung pada struktur jaringan target (jantung dan aorta) dengan menargetkan stres oksidatif dan inflamasi, yang merupakan inti dari komplikasi DM.

KESIMPULAN

1. Model Diabetes Melitus Tipe 2 (HFD + STZ) berhasil menyebabkan kerusakan histopatologi kardiovaskular yang signifikan pada tikus Wistar, ditandai dengan peningkatan fibrosis jantung (kardiomiopati diabetik) dan peningkatan fragmentasi lamina elastika aorta (vaskulopati diabetik).
2. Pemberian ekstrak etanol Curcuma zedoaria selama 6 minggu secara signifikan dapat memperbaiki gambaran histopatologi jantung dan aorta pada tikus Wistar model DM Tipe 2.
3. Ekstrak Curcuma zedoaria menunjukkan efek anti-fibrotik pada jantung dan efek pelindung-elastin pada aorta secara bergantung pada dosis (dose-dependent), dengan dosis 400 mg/kgBB memberikan perlindungan terbaik.

DAFTAR PUSTAKA

1. American Diabetes Association. (2023). Standards of Medical Care in Diabetes—2023. *Diabetes Care*, 46(Supplement_1).
2. Batubara, R., & Supriadi, H. (2018). Aktivitas Antioksidan Ekstrak Buah Andaliman (*Zanthoxylum acanthopodium* DC.) dengan Berbagai Pelarut. *Jurnal Farmasi Galenika*, 4(1), 1-8.
3. Donath, M. Y., & Shoelson, S. E. (2011). Type 2 diabetes as an inflammatory disease. *Nature Reviews Immunology*, 11(2), 98-107.
4. Esser, N., Legrand-Poels, S., Piette, J., & Scheen, A. J. (2014). Inflammation as a link between obesity, metabolic syndrome and type 2 diabetes. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 105(2), 141-150.
5. Furman, D., Campisi, J., Verdin, E., et al. (2019). Chronic inflammation in the etiology of disease across the life span. *Nature Medicine*, 25(12), 1822-1832.
6. International Diabetes Federation. (2021). *IDF Diabetes Atlas 10th edition*. Brussels, Belgium: IDF.
7. King, A. J. (2012). The use of animal models in diabetes research. *British Journal of Pharmacology*, 166(3), 877-894.
8. Lubis, L. M., Harahap, U., & Hasibuan, P. A. (2019). Antioxidant activity of ethanol extract and fractions of andaliman fruit (*Zanthoxylum acanthopodium* DC.). *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, 12(4), 112-114.
9. Pepys, M. B., & Hirschfield, G. M. (2003). C-reactive protein: a critical update. *The Journal of Clinical Investigation*, 111(12), 1805-1812.
10. Pradhan, A. D., Manson, J. E., Rifai, N., Buring, J. E., & Ridker, P. M. (2001). C-reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus. *JAMA*, 286(3), 327-334.

11. Ridker, P. M. (2003). C-reactive protein: a simple test to help predict risk of heart attack and stroke. *Circulation*, 108(12), e81-e85.
12. Sastra, D. R., & Samosir, A. (2017). Identifikasi Senyawa Metabolit Sekunder dan Aktivitas Antioksidan Ekstrak Etanol Buah Andaliman. *Jurnal Kimia Valensi*, 3(1), 50-56.
13. Szkudelski, T. (2001). The mechanism of alloxan and streptozotocin action in B cells of the rat pancreas. *Physiological Research*, 50(5), 537-546.
14. Wellen, K. E., & Hotamisligil, G. S. (2005). Inflammation, stress, and diabetes. *The Journal of Clinical Investigation*, 115(5), 1111-1119.
15. Zhang, C., Lu, X., & Tan, Y. (2013). The effects of *Zanthoxylum bungeanum* maxim. extract on inflammatory cytokines in a rat model of chronic stress. *Journal of Ethnopharmacology*, 150(2), 488-494.