



Effectiveness of black turmeric rhizome (*curcuma caesia roxb.*) On decreasing blood glucose and kidney repair function in diabetic nephropatic rats.

Efektivitas rimpang kunyit hitam (*curcuma caesia roxb.*) Terhadap penurunan glukosa darah dan perbaikan ginjal tikus diabetes nefropati

Zakiyyah Qurrotul 'Aini<sup>1</sup>, Wiwin Herdwiani<sup>2</sup>, Tri Wijayanti<sup>3\*</sup>.

<sup>1,2,3</sup>Universitas Setia Budi, JL Letjen Sutoyo Mojosongo, email :  
[gurrotulainizakiyyah@gmail.com](mailto:gurrotulainizakiyyah@gmail.com), [wiwin\\_herdwiani@setiabudi.ac.id](mailto:wiwin_herdwiani@setiabudi.ac.id),  
[triwijayanti@setiabudi.ac.id](mailto:triwijayanti@setiabudi.ac.id)

## INFO ARTIKEL

### ARTICLE HISTORY:

Artikel diterima: 21 Maret 2023

Artikel direvisi: 15 Mei 2023

Artikel disetujui: 30 Juli 2023

### KORESPONDEN

Tri Wijayanti,

[triwijayanti0805@gmail.com](mailto:triwijayanti0805@gmail.com),

<https://orcid.org/0000-0003.1137-4078>

### ORIGINAL ARTICLE

Halaman: 208 - 216

DOI:

<https://doi.org/10.30989/mik.v12i2.874>

Penerbit:

Universitas Jenderal Achmad Yani

Yogyakarta, Indonesia.

Artikel terbuka yang berlisensi CC-BY-SA



## ABSTRACT

**Background:** Diabetes Mellitus is a group of metabolic diseases characterized by hyperglycemia resulting in insulin secretion, insulin action or both. Diabetic nephropathy is a degenerative kidney vascular disorder that has a relationship with impaired carbohydrate metabolism or sugar intolerance (Diabetes Mellitus). Black turmeric (*Curcuma Caesia Roxb.*) is widely used by the community as a traditional medicine and has potential as an antidiabetic.

**Objective:** This study aims to determine the effect of black turmeric extract on decreasing blood glucose levels and its effect on improving kidney histopathology in diabetic nephropathy rats.

**Results:** This research was conducted at the Laboratory of the Center for Food and Nutrition Studies, University of Gajah Mada for the period October-November 2022 consisting of 6 groups. STZ-Na induced rats to obtain a state of hyperglycemia. Examination of blood glucose levels using the GOD-PAP method (enzymatic photometric test).

**Conclusion:** Black turmeric rhizome extract can reduce blood glucose levels and improve kidney function at a dose of 400 mg/kg BW.

**Keywords:** Diabetic nephropathy, Blood Glukose, Black Tumeric, Streptozotoci-Nikotinamide

## ABSTRAK

**Latar Belakang:** Diabetes Melitus adalah suatu kelompok penyakit metabolik dengan karakteristik hiperglikemia karena kelainan sekresi insulin, kerja insulin atau kedua-duanya. Nefropati diabetik adalah kelainan degeneratif vaskuler ginjal yang mempunyai hubungan dengan gangguan metabolisme karbohidrat atau intoleransi gula (Diabetes Melitus). Kunyit hitam (*Curcuma Caesia Roxb.*) banyak digunakan oleh masyarakat sebagai obat tradisional dan memiliki potensi sebagai antidiabetes.

**Tujuan:** Penelitian bertujuan untuk mengetahui pengaruh ekstrak kunyit hitam terhadap penurunan kadar glukosa darah serta pengaruhnya terhadap perbaikan histopatologi ginjal pada tikus model Diabetes Nefropati.

**Metode:** Penelitian ini dilakukan di Laboratorium Pusat Studi Pangan dan Gizi Universitas Gajah Mada periode Oktober-November 2022 yang terdiri dari 6 kelompok. Tikus diinduksi STZ-Na untuk memperoleh keadaan hiperglikemi. Pemeriksaan kadar glukosa darah menggunakan metode GOD-PAP (*enzymatic photometric test*).

**Hasil:** Persentase penurunan kadar glukosa darah 16,75% dan perbaikan histopatologi ginjal 6,67% dengan kategori kerusakan ringan skor (1).

**Kesimpulan:** Ekstrak rimpang kunyit hitam dapat menurunkan kadar glukosa darah serta memperbaiki fungsi ginjal pada dosis 400 mg/kg BB.

**Kata kunci:** Diabetes Nefropati, Glukosa Darah, Kunyit Hitam, Streptozotocin-Nicotinamid.

## PENDAHULUAN

Diabetes Melitus (DM) adalah suatu kelompok penyakit metabolik dengan karakteristik hiperglikemia yang terjadi karena kelainan sekresi insulin, kerja insulin atau kedua-duanya<sup>1</sup>. Berdasarkan hasil laporan dari Riskesdas 2020 prevalensi diabetes diperkirakan meningkat seiring bertambahnya umur penduduk menjadi 19,9% atau 111,2 juta orang pada umur 65-79 tahun. Angka penderita diabetes diprediksi akan terus meningkat hingga 578 juta di tahun 2030 dan 700 juta di tahun 2045<sup>2</sup>.

Diabetes melitus yang tidak terkontrol dapat menyebabkan berbagai komplikasi kronis, termasuk mikrovaskuler dan makrovaskuler. Komplikasi kronis pada mikrovaskuler diantaranya adalah nefropati, retinopati, neuropati, dan amputasi<sup>3</sup>. Diabetes nefropati merupakan salah satu komplikasi mikrovaskuler terpenting pada Diabetes Melitus berkembang sekitar 30% pada penderita DM tipe I dan sekitar 40% pada penderita DM tipe II dan ditandai dengan ditemukannya hasil ekskresi kadar albumin tetap pada urin 30-300 mg/24 jam setelah 3-6 bulan<sup>4,5</sup>. Dilihat dari tingginya prevalensi DM di Indonesia, maka diperlukan agen terapi baru melalui penggunaan sediaan herbal yang efektif, relatif lebih murah, rendah efek samping dan toksisitas rendah.

Berbagai jenis kunyit telah dilaporkan mengandung senyawa kurkuminoid yang memiliki memiliki peran dan manfaat dalam dunia kesehatan. Dua fungsi utama kurkumin, yaitu sebagai antidiabetes dan antioksidan<sup>6</sup>.

Salah satu jenis kunyit yang dijadikan obat herbal alami adalah kunyit hitam *Curcuma Caesia Roxb*, tanaman ini mengandung senyawa kurkumin yang bertanggung jawab untuk sifat anti-oksidatif dan anti-inflamasi, penyembuhan luka, hipoglikemia, anti-koagulan, aktivitas anti-mikroba<sup>7</sup>. Berbagai jenis penelitian yang telah dilaporkan kunyit hitam dapat digunakan sebagai alternatif pengobatan, tetapi sampai saat ini belum ada penelitian mengenai aktivitas kunyit hitam sebagai alternatif pengobatan diabetes nefropati. Penelitian ini dilakukan sebagai alternatif efektivitas ekstrak rimpang kunyit hitam *Curcuma Caesia Roxb* terhadap penurunan kadar gula darah dan perbaikan fungsi ginjal tikus diabetes nefropati.

## BAHAN DAN CARA PENELITIAN

### 1. Bahan

Bahan Bahan uji yang digunakan untuk penelitian ini adalah kunyit hitam *Curcuma Caesia Roxb* yang diperoleh dari Solo Jawa Tengah dan disari dengan cara maserasi, etanol 96% (*Brataco*), Streptozotocin dan Nicotinamid dilarutkan dalam *buffer* sitrat (0,1 M; pH 4,5), pioglitazon, reagen glukosa, formalin PA, larutan warna *Haematoxylin*, *Eosin*, formaldehid, etanol, *xylen* dan alkohol dari *Merc*.

### 2. Prosedur percobaan

Penelitian ini sudah mendapatkan izin dari Ketua Komisi Bioetika Penelitian Kedokteran /Kesehatan dengan nomor 500/XII/2022/Komisi Bioetik.

Tikus jantan galur Wistar (*Rattus norvegicus*) berumur 2-3 bulan dan memiliki berat badan 150-200 g sebanyak 30 ekor tikus yang diperoleh dari Laboratorium Pusat Studi Pangan dan Gizi Universitas Gajah Mada dikelompokkan menjadi VI kelompok dan diaklimasi selama 7 hari.

**Tabel 1. Pengelompokan berdasarkan perlakuan yang diberikan**

Kelompok	Perlakuan
I	Kontrol normal (makan standar)
II	Kontrol negatif (Na CMC)
III	Kontrol positif (pioglitazon) 25mg/kg BB
IV	Ekstrak etanol rimpang kunyit hitam 100mg/kg BB
V	Ekstrak etanol rimpang kunyit hitam 200mg/kg BB
VI	Ekstrak etanol rimpang kunyit hitam 400mg/kg BB

Pemeriksaan kadar glukosa darah dilakukan dengan menggunakan metode GOD-PAP (*enzymatic photometric test*) pada hari ke-1 (T0). Hewan uji diinduksi *streptozotocin* intraperitoneal tunggal (45 mg/kg bb), 15 menit setelah pemberian nicotinamide intraperitoneal (110 mg/kg BB) dan dilakukan pemeriksaan kadar glukosa darah ke-3. Tikus dibiarkan hiperglikemi selama 21 hari. Pada hari ke-24 dilakukan pemeriksaan kadar glukosa darah (T2). Selanjutnya selama 21 hari diberikan sediaan uji pada kelompok IV-VI. Pada hari ke-31 (T3) dan 38 (T4) dan ke-45 (T5). Hari ke-46 semua tikus dikorbankan dengan cara didislokasi lehernya, setelah itu diambil organ ginjal untuk dilakukan uji histopatologinya.

### 3. Analisis statistik

Data yang diperoleh berupa kadar glukosa darah selanjutnya dihitung persentase penurunan kadar glukosa darah kemudian dilakukan uji *statistic*.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

### Hasil pemeriksaan kadar glukosa darah

Pengukuran kadar glukosa darah tikus dilakukan pada hari ke-0 (T0). Tikus diinduksi STZ-Na untuk memperoleh model tikus hiperglikemia. *Streptozotocin* merupakan senyawa diabetogenik permanen yang diproduksi oleh bakteri tanah gram positif *Streptomyces achromogenes* yang menunjukkan spektrum sifat antibakteri yang luas<sup>8</sup>. Semua kelompok tikus diinduksi STZ-Na secara peritoneal mengalami peningkatan kadar glukosa darah. Peningkatan kadar glukosa darah tikus berbanding lurus dengan penelitian yang telah dilakukan oleh<sup>9</sup> yang menyatakan bahwa pemberian STZ-Na dapat meningkatkan kadar glukosa darah >250 mg/dL.

Mekanisme efek toksik dari STZ, yaitu dengan cara menghasilkan radikal bebas yang dapat menghancurkan sel  $\beta$  pankreas dengan mengkilasi DNA, merusak sistem mitokondria dan menghambat O-GlcNAcase<sup>10</sup>. Nikotinamid berperan dalam meningkatkan regenerasi sel dan pertumbuhan sel pulau kecil dan menghambat apoptosis. Nikotinamid juga berperan dalam menurunkan kematian pada hewan uji<sup>9,11</sup>. Hasil rata-rata penurunan kadar glukosa darah dilihat pada tabel 2.

**Tabel 2. Rata-Rata Kadar Glukosa Tikus**  
**Rata-Rata Penurunan Kadar Glukosa Darah (mg/dL)**

Kel	T0	T1	T2	T3	T4	T5	AUC Total	% Aktivitas
I	64,70±1,44	65,69±1,20	66,57±1,1	67,65 ± 1,07	70,12 ± 1,18	71,14±1,48	2104,87±35,91 <sup>bc</sup>	-
II	64,85±1,71	263,63±10,09	282,69±7,97	284,62±6,22	287,41±5,05	289,07±4,54	12234,43±326,20 <sup>ac</sup>	-
III	65,89±1,33	257,94± 3,55	277,69±3,20	223,18±2,79	139,23±2,41	96,79± 1,84	9957,26±128,94 <sup>ab</sup>	18,61
IV	66,78±1,39	263,49±2,74	284,55±2,50	234,95±2,06	172,28±2,09	149,50±2,62	10619,57±53,47 <sup>abc</sup>	13,20
V	65,12±2,83	263,56±2,02	284,48±4,46	227,51±3,35	149,11±3,80	128,79±3,98	10330,17±129,80 <sup>abc</sup>	15,56
VI	66,28±1,86	263,63±2,00	286,72±2,99	224,40±1,52	134,05±3,22	114,14±2,66	10185,71±64,33 <sup>ab</sup>	16,75

Keterangan:

Kelompok I : Kontrol Normal

Kelompok II : Kontrol Negatif

Kelompok III : Kontrol Positif

Kelompok IV : Ekstrak Kunyit Hitam 100 mg/kg BB

Kelompok V : Ekstrak Kunyit Hitam 200 mg/kg BB

Kelompok VI : Ekstrak Kunyit Hitam 400 mg/kg BB

a : Berbeda signifikan dengan kelompok normal

b : Berbeda signifikan dengan kelompok negatif

c : Berbeda signifikan dengan kelompok positif (pioglitazone)

Hasil uji statistik menunjukkan kelompok ekstrak etanol kunyit hitam dosis 100 mg/kg BB, 200 mg/kg BB dan 400mg/kg BB memiliki perbedaan terhadap kelompok kontrol negatif. Hal ini menunjukkan adanya aktivitas penurunan kadar glukosa darah pada kelompok perlakuan. Pada kelompok perlakuan dengan dosis ekstrak kunyit hitam 400 mg/kg BB dengan kelompok kontrol positif. Hal ini menunjukkan bahwa dosis ekstrak kunyit hitam 400 mg/kg BB memiliki efektivitas yang sama dengan kelompok kontrol positif. Persentase penurunan kadar glukosa darah pada dosis efektif adalah 16,75%.

Penurunan kadar glukosa darah pada kelompok perlakuan disebabkan karena adanya kandungan flavonoid yang bertindak sebagai antioksidan. Flavonoid mampu menekan penurunan glukosa darah dengan cara mengembalikan sensitivitas insulin yang disekresikan oleh sel  $\beta$  pankreas, selain itu flavonoid dapat menurunkan kadar glukosa darah dengan beberapa mekanisme. Pertama,

flavonoid menghambat produksi *Reactive Oxygen Species* (ROS). Kedua, flavonoid menghambat GLUT 2 mukosa usus sehingga dapat menurunkan absorpsi glukosa. Hal ini menyebabkan pengurangan penyerapan glukosa dan fruktosa dari usus yang dapat menurunkan kadar glukosa darah<sup>12</sup>.

Kurkuminoid pada ekstrak kunyit hitam mampu menekan peningkatan kadar glukosa darah dengan mengaktifkan PPAR  $\gamma$  dan sel-sel lemak mengalami diferensiasi. Kurkumin dapat mengembalikan sensitivitas insulin yang disekresikan oleh sel  $\beta$  pankreas dengan beberapa tahap. Pertama, kurkumin menghambat produksi *Reactive Oxygen Species* (ROS) dan menghambat aktivasi poly ADP-ribose polymerase-1. Kedua, kurkumin memperbaiki sel  $\beta$  pankreas dengan meningkatkan HSP-70 dan meningkatkan jumlah sel  $\beta$  pankreas serta menurunkan infiltrasi limfosit di dalam sel-sel  $\beta$  pankreas. Ketiga, kurkumin berperan pula dalam induksi dan ekspresi HO-1 (*Heme Oxygenase*),

subunit glutation dan NAD(P)H: *quinone oxidoreductase* 1. Keempat, kurkumin membuka dan mengaktifasi *anion channels*, depolarisasi potensial membran sehingga menghasilkan produksi elektron dan memicu insulin keluar dari sel  $\beta$  pancreas<sup>13</sup>.

Penurunan kadar glukosa darah pada kelompok kontrol positif, yaitu pioglitazone

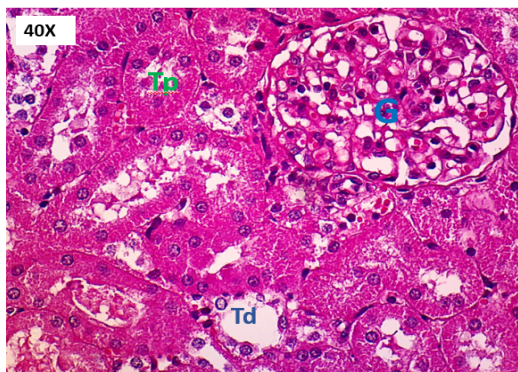
### Hasil histopatologi ginjal

Pada hari ke-46 semua hewan dikorbankan dan diambil organ bagian ginjal. Pengamatan dilakukan dibawah mikroskop binokuler dengan perbesaran 40X. Pengamatan histologi dilakukan pada organ ginjal terutama pada tubulus. Pengamatan dilakukan untuk mengetahui perubahan yang terjadi setelah diinduksi ekstrak kunyit hitam. Masing-masing preparat diamati dalam 8 lapang pandang yang berbeda secara acak untuk melihat gambaran nekrosis secara mikroskopik pada tubulus.

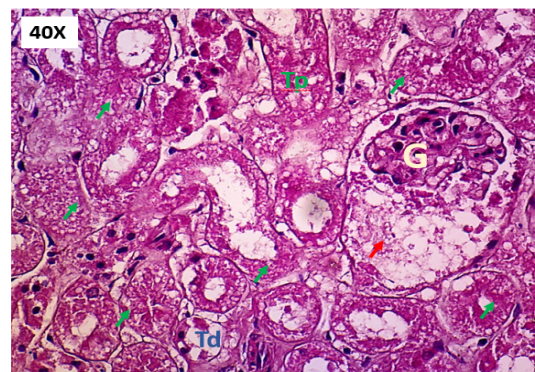
Penilaian kerusakan ginjal berdasarkan penelitian<sup>15</sup> yang diberikan terhadap perubahan histopatologi pada ginjal

sebagai agonis Peroxisome *Proliferator-activated Receptor- $\gamma$*  yang terdapat diantara jaringan otot, hati dan lemak. Ikatan obat dengan reseptor tersebut dapat mengurangi resistensi insulin dan meningkatkan pengangkutan glukosa di jaringan perifer<sup>14</sup>.

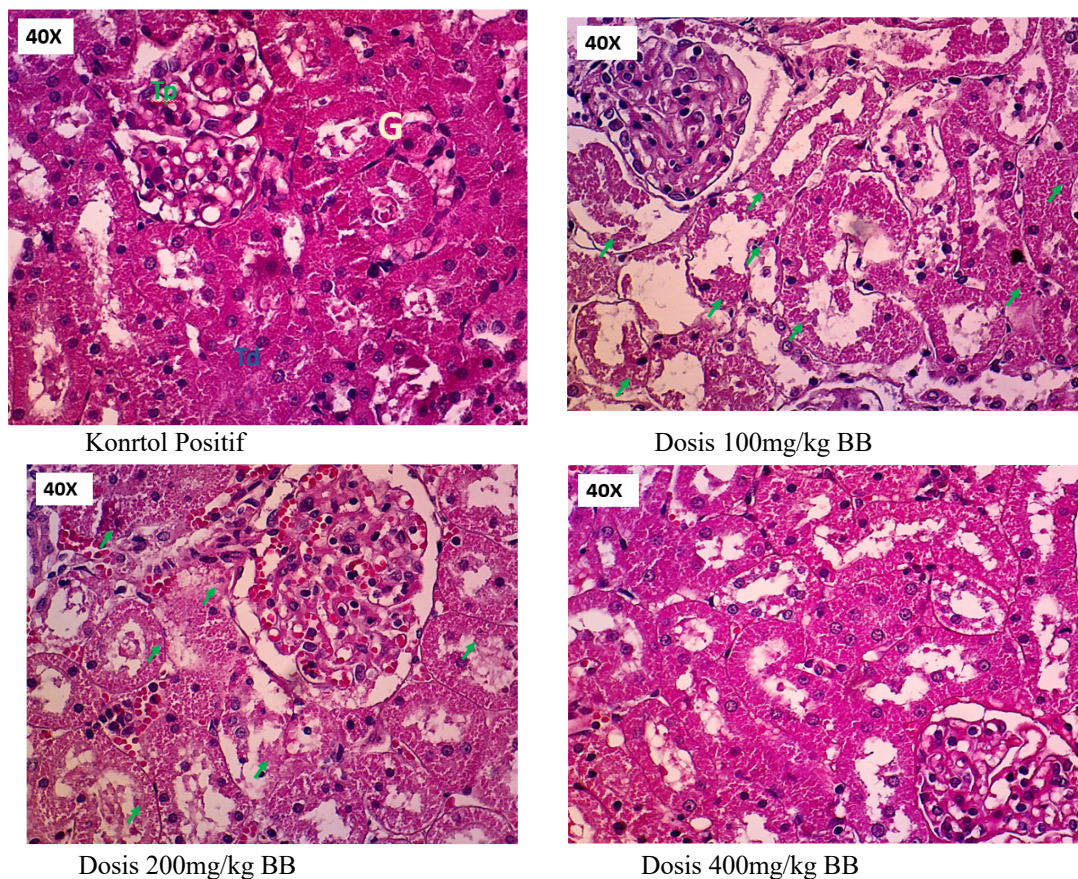
tikus putih antara lain (0) tidak menunjukkan perubahan, (1) menunjukkan kerusakan ringan, (2) menunjukkan kerusakan sedang dan (3) untuk kerusakan berat. Tingkat kerusakan ditentukan dengan presentase perubahan kurang dari 30% merupakan kerusakan ringan, perubahan kurang dari 50% merupakan kerusakan sedang, dan yang terakhir perubahan lebih dari 50% merupakan kerusakan berat dengan parameter kerusakan sel mengalami nekrosis dan degenerasi sel dalam delapan lapang pandang. Hasil pengamatan histopatologi ginjal dapat dilihat pada gambar 1.



Kontrol Normal



Kontrol Negatif



**Gambar 1. Hasil Histopatologi Ginjal**

TP : Tubulus Proximal

TD : Tubulus Distal

G : Glomerulus

➔ : Nekrosis

Berdasarkan gambar diatas persentase kerusakan pada tubulus dapat dilihat pada tabel 3

**Tabel 3. Persentase Kerusakan Histologi Ginjal Pada Tikus**

Kelompok	Rata-rata persentase nekrosis tubulus $\pm$ SD	Skoring
I	0	0
II	41,67 $\pm$ 16,56	2
III	5 $\pm$ 0	1
IV	36,67 $\pm$ 7,64	2
V	10,67 $\pm$ 1,16	1
VI	6,67 $\pm$ 0,57	1

Keterangan:

I : Normal

II : Negatif

III : Positif

IV : Ekstrak Kunyit Hitam 100mg/kg BB

V : Ekstrak Kunyit Hitam 200mg/kg BB

VI : Ekstrak Kunyit Hitam 400mg/kg BB

Kerusakan pada ginjal yang disebabkan oleh zat toksik dapat diidentifikasi melalui perubahan struktur histologi diantaranya terjadinya nekrosis pada sel yang

secara morfologi ditandai dengan adanya dekstruksi pada sel epitel tubulus proksimal dimana sel epitel tubulus proksimal memiliki kepekaan terhadap anoksia serta mudah

hancur jika terjadi keracunan dikarenakan sisa-sisa metabolisme yang diekskresi oleh ginjal. Perubahan histologi pada ginjal dapat dipastikan dikarenakan jumlah senyawa toksik yang masuk ke dalam tubuh <sup>16</sup>.

*Streptozocin* adalah agen diabetogenik alami yang menginduksi diabetes permanen pada model hewan dengan merusak sel  $\beta$  pankreas yang menghentikan produksi insulin. Toksisitas sel  $\beta$  disebabkan oleh Karbamoilasi protein, alkilasi DNA, pelepasan radikal bebas (ROS dan RNS), dan penghambatan O-GlcNAcse. *Streptozotocin* biokimia memasuki sel pankreas melalui transporter glukosa-GLUT2 dan menyebabkan asam alkilasi (DNA) <sup>8</sup>.

Hiperglikemia pada diabetes menyebabkan disfungsi mitokondria dan meningkatkan radikal bebas reaktif; kemudian menyebabkan kerusakan DNA, yang mengakibatkan kematian sel apoptosis. Hiperglikemia juga menyebabkan stres oksidatif, meningkatkan oksidasi glutathione (GSH) dan peroksidasi lipid. Hal ini menyebabkan hiperglikemia menginduksi stres oksidatif pada nefron diabetik dan menghasilkan aktivasi beberapa jalur biokimia yang menyebabkan kematian sel ginjal, peningkatan albuminuria, dan disfungsi ginjal <sup>17</sup>. Pelepasan sitokin proinflamasi IL-1B, IL-6, TNF-sebuah, metalloproteinase MMP-9 dan monosit chemotactic protein-1 (MCP-1) dan stres oksidatif meningkat dengan meningkatnya kadar hiperglikemia, sehingga terjadi kerusakan pada sel ginjal <sup>18</sup>. Sitokin inflamasi (IL-1 $\beta$ , IL-6 dan TNF $\alpha$ ) terlibat dalam

perluasan nefropati diabetik. Sitokin seperti TNF- $\alpha$  menunjukkan efek sitotoksik pada sel epitel, glomerulus, dan mesangial. TNF- $\alpha$  juga menginduksi cedera ginjal langsung melalui pembentukan radikal bebas. Peningkatan IL-6 (sitokin lain) mempercepat proliferasi sel mesangial, tingkat fibronectin, mengubah dinamika matriks ekstraseluler dan meningkatkan permeabilitas endotel <sup>19</sup>.

Pada kelompok perlakuan terjadi perbaikan pada sel yang mengalami nekrosis. Hal ini ditandai dengan pemberian ekstrak kunyit hitam dosis 400 mg/kgBB terjadi kerusakan sel sebesar 6,67% dengan kategori ringan skor (1), yaitu mendekati kontrol positif. Perbaikan yang terjadi pada kelompok perlakuan disebabkan karena kandungan kurkumin yang dapat meningkatkan sekresi insulin dan menurunkan glukagon. Mekanisme penting kurkumin dalam mengendalikan kadar glukosa darah adalah menghambat poli ADP ribosa polimerase (PARP). Kurkumin juga menghambat ekspresi protein kinase C (PKC) dan meningkatkan aktivitas enzim glukosa sintetase yang menyebabkan penurunan stress oksidatif pada sel  $\beta$ . Secara umum, kurkumin menekan aktivitas inflamasi yang terjadi pada sel  $\beta$  pankreas yang disebabkan oleh TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-15, dan IL-10 <sup>13</sup>.

Kurkumin juga dapat inaktivasi NF- $\kappa$ B oleh kurkumin ini akan menekan aktivitas I $\kappa$ B kinase. Mekanisme tersebut akan menghambat ekspresi gen dari sel-sel yang akan berproliferasi, termasuk BCL-2, Bcl-xl, siklin D1, IL-6, siklooksigenase 2, dan matriks

metaopeptidase (MMP-9). Adanya hambatan aktivasi NF- $\kappa$ B mengakibatkan inflamasi tidak terjadi<sup>20</sup>.

## KESIMPULAN

Ekstrak rimpang kunyit hitam (*curcuma caesia* Roxb.) dapat menurunkan kadar glukosa darah dan memperbaiki histopatologi ginjal pada dosis 400 mg/kg BB.

## TERIMA KASIH

Akademi Kesehatan Sumenep.

## KEPUSTAKAAN / REFERENSI

1. WHO. Global Report on Diabetes. Glob Rep Diabetes. 2018;88.
2. Riskesdas. Tetap Produktif, Cegah Dan Atasi Diabetes Mellitus. pusat data dan informasi kementerian kesehatan RI. 2020.
3. Fatimah RN. Diabetes Melitus Tipe 2. 2015;
4. Alicic RZ, Rooney MT, Tuttle KR. Diabetic kidney disease: Challenges, progress, and possibilities. Clin J Am Soc Nephrol. 2017;12(12):2032–45.
5. Reutens AT. Epidemiology of Diabetic Kidney Disease. Med Clin North Am [Internet]. 2013;97(1):1–18. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mcna.2012.10.001>
6. Gupta SC, Patchva S, Koh W, Aggarwal BB. Discovery of curcumin, a component of golden spice, and its miraculous biological activities. Clin Exp Pharmacol Physiol. 2012;39(3):283–99.
7. Chattopadhyay C. Chattopadhyay , C .; Meena , P . D . and Meena , R . L . 2004 . Integrated management of Sclerotinia rot of Indian mustard . Indian Journal of Plant Protection 32 : 88-92. 2015;(July):88–92.
8. Kajal Pansare et al. Streptozotocin and alloxan induced diabetic nephropathy : Protective role of natural products. J Maharaja Sayajirao Univ Baroda. 2021;55(1):86–102.
9. Ghasemi A, Khalifi S, Jedi S. Streptozotocin-nicotinamide-induced rat model of type 2 diabetes (review). Acta Physiol Hung. 2014;101(4):408–20.
10. Busineni et al. Streptozotocin - A Diabetogenic Agent in Animal Models. 2015;(1).
11. Sasongko H, Nurrochmad A, Rohman A, Nugroho AE. Characteristic of Streptozotocin-Nicotinamide-Induced Inflammation in A Rat Model of Diabetes-Associated Renal Injury. Open Access Maced J Med Sci. 2022;10(T8):16–22.
12. Ajie RB. White Dragon Fruit (*Hylocereus Undatus*) Potential As Diabetes Mellitus Treatment. 2015;4:69–72.
13. Zhang DW, Fu M, Gao SH, Liu JL. Curcumin and diabetes: A systematic review. Evidence-based Complement Altern Med. 2013;2013.
14. PERKENI. Pedoman Pengelolaan dan Pencegahan Diabetes Melitus Tipe 2 Dewasa di Indonesia 2015. (2015). PB PERKENI. Glob Iniat Asthma [Internet]. 2020;46. Available from: [www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org).
15. Arsad SS. Histopathologic Changes in Liver and Kidney Tissues from Male Sprague Dawley Rats Treated with *Rhaphidophora Decursiva* (Roxb.) Schott Extract. J Cytol Histol. 2014;s4(01):1–6.
16. Bagus I, Winaya O, Udayana U. Histopatologi ginjal tikus putih akibat pemberian ekstrak pegagan (*Centella asiatica*) peroral. Bul Vet Udayana. 2013;5(1):71–8.



17. Jamshidi HR, Zeinabady Z, Zamani E, Shokrzadeh M, Shaki F. Attenuation of diabetic nephropathy by carvacrol through anti-oxidative effects in alloxan-induced diabetic rats. *Res J Pharmacogn [Internet]*. 2018;5(2):57–64. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L621293975&from=export%0Ahttp://dx.doi.org/10.22127/RJP.2018.58508>
18. Grover M, Shah K, Khullar G, Gupta J, Behl T. Investigation of the utility of *Curcuma caesia* in the treatment of diabetic neuropathy. *J Pharm Pharmacol*. 2019;71(5):725–32.
19. Guo L, Jiang B, Li D, Xiao X. Nephroprotective effect of adropinin against streptozotocin-induced diabetic nephropathy in rats: Inflammatory mechanism and yap/taz factor. *Drug Des Devel Ther*. 2021;15:589–600.
20. Shishodia S. Molecular mechanisms of curcumin action: Gene expression. *BioFactors*. 2013;39(1):37–55.