



ISSN 0215-1995

Majalah Ilmu Faal Indonesia

The Indonesian Journal of Physiology

Pemberian Jus Bayam Merah (*Amaranthus tricolor*) pada Induk Mencit Bunting yang Terpapar Timbal Asetat Meningkatkan Kemampuan Belajar dan Memori Anak Mencit (*Mus musculus*) Pascasapuh

Pengaruh Latihan Aerobik dan Pemberian Rebusan Kulit Manggis terhadap Kadar Adiponektin pada Tikus Putih (*Rattus Norvegicus Wistar*) Jantan

Resting Heart Rate and Body Weight is Diskriminator of Fitness Status in Physical Activity Weight Bearing Exercise

Curcumin Menghambat Karbonilasi Protein Lensa pada Model Tikus Diabetes yang Diinduksi Streptozotocin

Latihan Fisik Intensitas Submaksimal dan Kalsitonin Salmon Meningkatkan Kepadatan Tulang Tikus Masa Pertumbuhan

Pengaruh Kebugaran Jasmani, Aktifitas Fisik, dan Indeks Massa Tubuh terhadap Indeks Prestasi Kumulatif (IPK) Mahasiswa Kedokteran Universitas Malahayati Bandar Lampung

Pengaruh Pemberian Jus Pisang Raja terhadap Kinerja Olahraga

Pengaruh Sarapan terhadap Tingkat Konsentrasi Belajar di Pagi Hari pada Siswa SMAK Santo Stanislaus Surabaya

Aktivitas Eksentrik Dinamik Memperbaiki Ambilan Glukosa Total pada Model Mencit Diabetes

Kualitas Spermatozoa Kauda Epididimis Domba Masa Tumbuh yang Diberi Ekstrak Etanol Daun Katuk pada Penyimpanan 4°C

Volume 11	No. 1	Hal 1-59	SURABAYA Maret 2014
-----------	-------	-------------	------------------------

Curcumin Menghambat Karbonilasi Protein Lensa pada Model Tikus Diabetes yang Diinduksi Streptozotocin

Curcumin Inhibits Carbonylation of Lens Protein in Diabetic Streptozotocin Mouse Models

Wulandari Meilia, Dewi Masyithoh Budi, Setiowati Ditya Ayu Intan, Hayuningtyas Duhita Pramesthi, Fauzia Kartika Afrida, Bambang Purwanto
Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga
Jl. Mayjen. Prof. Dr. Moestopo No. 47, Surabaya, Indonesia
HP: 081330535445 e-mail: bpaifo@gmail.com atau imelblitar.unair@yahoo.co.id

ABSTRACT

Lens protein carbonylation is one of mechanism that involved in complication cataract of diabetes. The aim of this study was proving the effect of curcumin antioxidant to inhibit lens protein carbonylation in diabetic mouse models. Curcumin was solved in maize (corn) oil with concentration 0.4 mL/100 mg curcumin. Diabetic mouse models were induced by intraperitoneal Streptozotocin injection with dose 150 mg/kg of body weight. Curcumin was given once a day as long as two days to the mouse that had glucose level more than 200 mg/dL. The effect of curcumin was compared to control group, aqua treated group, metformin group and curcumin+metformin group. Lens of diabetic mouse models were pounded to get homogenate that will be examined the carbonyl protein level. Absorbance was read using spectrophotometer with wave length 375 nm. Result of this research were Carbonyl protein levels (nm/ml) were like below: Control group (33.16 ± 19.83), Diabetes+Curcumin group (32.07 ± 9.52), Diabetes+Metformin (98.61 ± 17.72), Diabetes+Curcumin+Metformin group (57.27 ± 12.19), Diabetes+aquades group (311.83 ± 73.69). Carbonyl protein level of diabetic mouse lens that given curcumin was not different with control group and curcumin+metformin group. Carbonyl protein level of diabetic mouse lens that given curcumin was significantly different with aqua treated group and metformin group. Conclusion: curcumin inhibits carbonylation of lens protein in diabetic mouse models that induced by streptozotocin. Suggestion: this experiment must be improved more in order to give option preventive therapy of cataract complication of diabetes.

Keyword: *curcumin, carbonyl protein, diabetes, streptozotocin, cataract*

PENDAHULUAN

Diabetes Melitus merupakan penyakit metabolik yang telah menjadi salah satu penyakit berbahaya di Indonesia. Bahkan secara epidemiologi, diperkirakan bahwa pada tahun 2030 prevalensi Diabetes Melitus (DM) di Indonesia mencapai 21,3 juta orang. Hasil riset kesehatan dasar (Riskesdas) tahun 2007, diperoleh bahwa proporsi penyebab kematian akibat diabetes melitus pada kelompok usia 45-54 tahun di daerah perkotaan menduduki rangking ke-2 yaitu 14,7% dan pada daerah pedesaan menduduki rangking ke-6 yaitu 5,8% (Departemen Kesehatan, 2010).

Diabetes melitus merupakan sindroma metabolik yang dapat mengakibatkan komplikasi antara lain berupa penyakit vaskular sistemik, penyakit jantung, penyakit mikrovaskular pada mata sebagai penyebab kebutaan dan degenerasi retina (retinopati diabetik), serta katarak (katarak diabetikum) (Setiawan dan Eko, 2005. Niedowicz dan David, 2005). Salah satu komplikasi yang difokuskan pada studi penelitian ini adalah katarak diabetikum. Walaupun hingga saat ini

penyebab komplikasi-komplikasi Diabetes Melitus namun stres oksidatif ditengarai menjadi salah satu sebab utamanya (Mousa, 2008), termasuk inisiasi dan progresifitas katarak diabetikum (Suryanarayana *et al*, 2005). Diabetes Melitus meningkatkan stress oksidatif dengan mekanisme peningkatan oksidasi terhadap DNA, protein, dan lipid (Mousa, 2001. Lipinski, 2008) serta terjadinya penurunan antioksidan dalam tubuh akibat terlalu banyak digunakan untuk menangkal oksidan yang ada (Setiawan dan Eko, 2005. Mousa, 2008).

Selain akibat oksidasi protein, pendapat lain menyatakan bahwa terjadinya katarak diabetik juga karena terhambatnya jalur glikolisis pada pasien DM karena gangguan aktivasi enzim heksokinase akibat menurunnya produksi insulin (Silva *et al*, 2010). Karenanya jalur glikolisis normal diarahkan ke *bypass* dengan mengubah gula menjadi sorbitol lalu fruktosa yang memerlukan NADPH dan NAD sebagai kofaktor enzimnya (Nishimura dan Yabe, 2012). Padahal keberadaan NADPH dan NAD juga diperlukan

jaringan sebagai kofaktor enzim lain yang berperan dalam menangkal *Reactive Oxygen Species (ROS)* Akibatnya, jika jumlah NADPH dan NAD minimal, maka jaringan juga tidak dapat menangkal ROS yang ada dan terjadilah stress oksidatif pada jaringan tersebut (Srivastava *et al*, 2005).

Untuk mendeteksi adanya stress oksidatif digunakan berbagai biomarker, salah satunya adalah protein karbonil sebagai biomarker oksidasi protein (Niedowich *et al*. 2005. Dayamand *et al*, 2012). Karbonil dihasilkan dari oksidasi rantai samping asam amino pada protein dan struktur kimianya stabil sehingga dapat dideteksi serta disimpan dan hingga saat ini umum digunakan sebagai biomarker oksidasi protein (Dalle-Donne *et al*, 2003).

Selama ini terapi katarak diabetikum masih mengandalkan operasi untuk mengobati. Hal tersebut menjadi salah satu latar belakang dalam penyusunan dan pelaksanaan studi penelitian ini untuk meneliti terapi preventif non-operasi karena operasi memiliki risiko yang besar dan juga memiliki nilai ekonomis yang tinggi yang tidak dapat ditanggung oleh beberapa lapisan masyarakat dalam garis ekonomi menengah ke bawah. Sementara itu Indonesia memiliki kekayaan alam yang sangat luar biasa termasuk kekayaan flora fauna yang kerap sekali dijadikan sebagai bahan obat untuk penyakit tertentu. Salah satunya adalah *Curcuma xanthorrhiza* yaitu temulawak.

Curcuma xanthorrhiza atau dalam bahasa Indonesia dikenal sebagai temulawak merupakan salah satu tanaman obat yang sudah digunakan sejak lama oleh nenek moyang bangsa Indonesia. Temulawak biasa digunakan oleh orang-orang tua sebagai bahan obat tradisional yang mudah didapat dan dengan harga yang terjangkau. Menanggapi potensi yang ada dalam temulawak sebagai bahan obat, penelitian mengenai pemanfaatan temulawak terus berkembang sehingga temulawak tidak terbatas hanya dijadikan sebagai obat tradisional tetapi terus diteliti untuk bisa memberikan dampak positif dalam pencegahan maupun penyembuhan berbagai macam penyakit akut.

Temulawak atau *Curcuma xanthorrhiza* apabila dimasukkan ke dalam klasifikasi kingdom plantae maka memiliki riwayat sebagai berikut: (Nurcholis, 2008)

Kingdom : Plantae
 Divisi : Spermatophyta
 Subdivisi : Angiospermae
 Kelas : Monocotyledonae
 Keluarga : Zingiberaceae
 Genus : *Curcuma*
 Spesies : *Curcuma xanthorrhiza*

Manfaat dari tanaman temulawak atau *Curcuma xanthorrhiza* tidak sebatas obat tradisional yang

diwariskan secara turun-temurun tanpa dasar ilmiah. Dua kandungan penting yang menyebabkan tanaman ini memiliki khasiat yaitu adanya *curcuminoid* dan minyak atsiri (Liang, 1985). Baik *Curcuminoid* atau minyak atsiri memiliki kandungan dan susunan kimia yang berbeda satu sama lain sehingga manfaat yang diberikan pun berbeda. Kandungan *Curcuminoid* inilah yang digarisbawahi karena di dalamnya terkandung *curcumin* yang menjadi fokus dalam penelitian ini.

Untuk mendapatkan ekstrak *curcumin* yang ada dalam *Curcuma xanthorrhiza*, diperlukan proses ekstraksi dengan menggunakan bahan pelarut yang sesuai dengan keadaan substrat yang akan diekstrak. Ada banyak metode atau cara untuk melakukan ekstraksi *curcumin* pada *Curcuma xanthorrhiza*. Salah satu metode atau cara mengekstrak *curcumin* dari *Curcuma xanthorrhiza* adalah dengan metode maserasi, yaitu menitikberatkan pada jumlah atau banyaknya pelarut, waktu pelaksanaan ekstraksi dan ukuran dari bahan yang akan diekstrak.

Curcumin adalah salah satu bahan yang telah banyak diteliti memiliki efek antioksidan yang cukup tinggi (Jayaprakasha *et al*, 2005. Maheshwari *et al*, 2005). Sementara itu metformin yang memang sudah digunakan secara luas, masih menyimpan banyak potensi yang belum banyak diketahui. Salah satunya mengenai perannya dalam pengefektifan jalur glikolisis dengan mengaktifkan enzim heksokinase sehingga diharapkan jalur *bypass* glikolisis tidak terjadi (Silvi *et al*, 2010). Pada penelitian ini akan diuji efek pencegahan stress oksidatif *curcumin* dan metformin sebagai terapi pencegahan katarak diabetikum pada diabetes melitus sehingga tidak sampai diperlukan tindakan operasi katarak diabetikum.

Tujuan dari penelitian ini adalah untuk membuktikan efek antioksidan *curcumin* dalam menghambat karbonilasi protein pada lensa terutama pada lensa penderita diabetes melitus yang memiliki risiko untuk mengalami komplikasi katarak. Dengan terbuktinya efek antioksidan *curcumin* mampu menghambat karbonilasi protein pada lensa maka diharapkan studi penelitian ini bisa dijadikan sebagai referensi sebagai manfaat teoritisnya. Diharapkan pula sebagai manfaat praktis, penelitian ini dapat dijadikan sebagai penelitian awal untuk mengawali penelitian-penelitian selanjutnya yang lebih mendalam untuk menjadikan antioksidan *curcumin* sebagai inhibitor karbonilasi protein lensa sehingga dapat dijadikan terapi pencegahan komplikasi katarak diabetikum pada penderita diabetes melitus yang saat ini memiliki prevalensi yang cukup tinggi di Indonesia maupun di dunia.

MATERI DAN METODE

Peralatan dan Bahan

Hewan Coba

Penelitian ini menggunakan tikus putih *Rattus norvegicus strain Wistar* sebagai subyek, berjenis kelamin jantan (dewasa), berat berkisar 60-80 gram dengan kondisi sehat dan tidak ada kecacatan. Tikus yang menjadi subjek ditentukan sebanyak 7 ekor per kelompok atau 35 ekor dalam 5 kelompok, meliputi: kelompok tikus yang tidak diinduksi diabetes, kelompok tikus yang diinduksi diabetes+curcumin, kelompok tikus yang diinduksi diabetes+metformin, kelompok tikus yang diinduksi diabetes+curcumin+metformin, kelompok tikus yang diinduksi diabetes+aquades. Tikus penelitian diperoleh dari Pusvetma Farma Jalan A. Yani Surabaya.

Bahan dan Reagensia

Streptozotocin digunakan untuk menginduksi tikus coba agar menjadi diabetes diperoleh dengan berbayar dari CV. Gama Bioscientific Lab. Streptozotocin berbentuk bubuk yang dilarutkan dalam dapar sitrat pH 4,3-4,5 dengan konsentrasi 22,5 mg STZ/ mL dapar sitrat. Curcumin yang digunakan adalah extract turmeric (curcumin 95%), diperoleh melalui berbayar dari NHH Laboratories. Curcumin yang digunakan berbentuk bubuk dalam kapsul kemasan 500 mg dan dilarutkan ke dalam minyak jagung dengan konsentrasi 100 mg /0.4 mL minyak jagung. Minyak jagung atau corn oil diperoleh melalui berbayar dari CV Gama Bioscientific Lab. Minyak jagung digunakan sebagai pelarut curcumin yang diberikan per oral melalui sondean. Kit pengukuran kadar protein karbonil diperoleh melalui berbayar dari CV. Gama Bioscientific Lab. Pengukuran kadar protein karbonil menggunakan pereaksi dNPH dan absorbansinya diukur menggunakan spektrofotometer dengan panjang gelombang 375 nm.

Instrumen Penelitian

Instrumen atau alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah sebagai berikut spektrofotometer UV-vis digunakan untuk mengukur absorbansi kadar protein karbonil melalui paparan cahaya ultra violet dengan panjang gelombang 375 nm. *Slit lamp* mikroskop digunakan untuk mengukur kualitas kekeruhan lensa mata. Glukometer digunakan untuk mengukur kadar glukosa dalam darah model tikus diabetik tepatnya menggunakan glukometer *Easy Touch*.

Prosedur Penelitian

Penelitian dilakukan dengan desain *experimental laboratory* dengan rancangan penelitian randomized post-test controlled group design dengan lima

kelompok yang diberi perlakuan yang berbeda satu sama lain yaitu kelompok kontrol, kelompok diabetes melitus (DM) + curcumin, kelompok DM+metformin, kelompok DM+curcumin+metformin, kelompok DM+placebo.

Pengelompokan Tikus

Besar sampel tikus yang digunakan dihitung berdasarkan rumus Federer $\{(t-1) - (r-1) \geq 15\}$ sehingga didapat $n=7$ ekor dalam setiap kelompok. Apabila ada 5 kelompok maka tikus seluruhnya ada 35 ekor. Lima kelompok itu akan diberi perlakuan yang berbeda satu sama lain. Kelompok I merupakan kelompok kontrol yang merupakan kelompok tikus normal atau sehat. Kelompok II merupakan kelompok tikus yang diinduksi dengan streptozotocin agar menjadi kelompok tikus yang diabetes melitus lalu diberi curcumin (DM+curcumin). Kelompok III merupakan kelompok tikus yang diinduksi streptozotocin agar menjadi kelompok tikus yang diabetes melitus kemudian diberi metformin (DM+metformin). Kelompok IV merupakan kelompok tikus yang diinduksi streptozotocin agar menjadi kelompok tikus yang diabetes melitus kemudian diberi curcumin dan juga metformin (DM+curcumin+metformin). Kelompok V merupakan kelompok tikus yang diinduksi streptozotocin agar menjadi kelompok tikus yang diabetes melitus kemudian diberi placebo.

Induksi Diabetes Melitus

Tikus kelompok 2-5 dipuaskan terlebih dahulu selama 4 jam, lalu diinjeksi intraperitoneal dengan Dosis konversi ke tikus (Streptozotocin / Stz 150 mg/kg) BB yang dilarutkan dalam buffer sitrat (pH 4.5). Satu hari kemudian diukur kadar glukosa darah tikus dengan glukometer *Easy Touch* dan tikus yang memiliki glukosa darah >200 mg/dL berarti telah mengalami DM. Protokol induksi diabetes mengacu kepada *AMDCC protocol*.

Pemberian curcumin dan metformin

Tablet metformin digerus (250 mg/ kg BB) kemudian dilarutkan ke dalam aquades dan disondekan pada tikus DM kelompok 3 dan 4. Serbuk curcumin (4 mg/ g BB) kemudian dilarutkan ke dalam minyak jagung (0.4 mL/ 100 mg curcumin) dan disondekan pada tikus DM kelompok 2 dan 4 (jeda 2 jam dengan sonde curcumin). Keduanya diberikan 1 x/hari selama 2 hari.

Pengamatan lensa dengan *slit lamp microscope*

Setelah dua kali penyondean curcumin atau metformin, keesokan harinya tikus dianestesi dengan eter kemudian diambil lensa matanya. Setelah itu

kekeruhan lensa diamati dibawah *slit lamp microscope* dengan bantuan kamera pada lensa okuler.

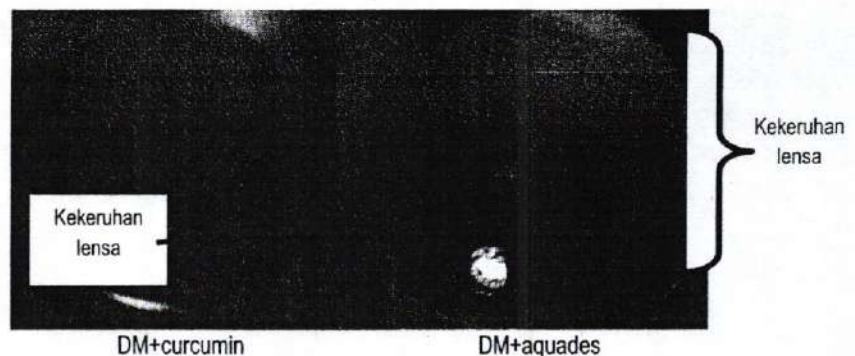
Pengukuran kadar protein karbonil

Lensa ditambahkan buffer (PBS dingin 3mL/ 10 mata) lalu digerus. Selanjutnya disentrifuge 3000 rpm selama 15 menit, lalu diambil 2.5 mL supernatannya. *Homogenate* yang sudah ada ditambah 1 mL larutan dNPH ke dalam 250 μ L 2 x homogenate, dicampurkan beberapa kali selama proses inkubasi 45 menit pada suhu ruang dan ruang gelap. Selanjutnya ditambahkan 1.25 mL larutan 1xTCA, disimpan pada suhu 4^o C selama 10 menit lalu di sentrifuge selama 20 menit pada kecepatan 5300 rpm. Kemudian dibuang supernatannya dan pellet dibilas dengan 1 mL etanol/etyl acetate (1:1) sebanyak 5 kali terus

menerus. Setelah bilasan terakhir, pellet protein dilarutkan ke dalam 250 μ L larutan protein solubilization, divortex lalu diinkubasi selama 10 menit pada suhu 37^oC, disentrifuge selama 20 menit pada kecepatan 5300 rpm untuk memisahkan debris. Tahap selanjutnya adalah menambahkan 1 mL dH₂O lalu divortex sehingga diperoleh 1.25 mL 5 x larutan protein sampel dan supernatannya dipindahkan pada minicuvete (1 mL) untuk dibaca absorban pada panjang gelombang 375 nm spektrofotometer (perhitungan : protein karbonil (nmol/ml) = A 375 nm x 45.45 x total pengenceran nmol/ml) (Purwanto,2013).

Seluruh prosedur penelitian telah memperoleh kelaikan etik dari Komisi Etik Penelitian Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Airlangga.

HASIL DAN PEMBAHASAN

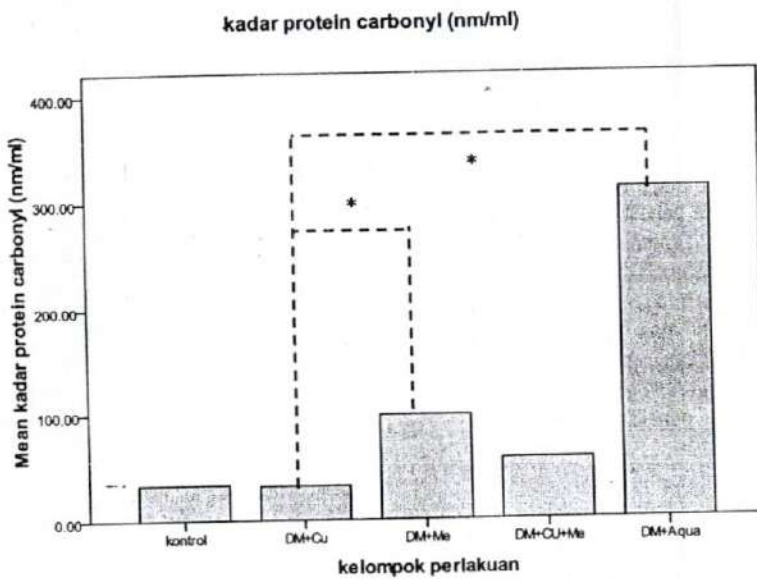


Gambar 1 : Pengamatan lensa mata tikus kelompok DM+Curcumin dan DM+aquades

Pada gambar dapat diamati perbedaan kualitas kekeruhan lensa antara kelompok DM+Curcumin dan DM+aquades. Tampak bahwa pada kelompok Diabetes Melitus+curcumin (DM+Curcumin) kekeruhan lensa yang terjadi hanya pada bagian kecil dari keseluruhan lensa, sementara pada kelompok Diabetes Melitus+aquades (DM+aquades) tampak kekeruhan yang merata pada seluruh bagian lensa. Kekeruhan lensa inilah yang menandakan tingkat keparahan dari katarak diabetikum pada model tikus diabetik. Kekeruhan lensa ini merupakan efek dari karbonilasi protein lensa.

Curcumin Menghambat Progresifitas Katarak Melalui Jalur Antioksidan

Hal ini ditandai dengan kadar protein karbonil pada lensa yang diberikan curcumin tidak mengalami perbedaan yang bermakna, yakni 33.16 ± 19.83 nm/ml pada kelompok kontrol, dan 32.07 ± 9.52 nm/ml pada kelompok tikus diabetes (DM) yang diberi curcumin.



Grafik 1: Kadar protein karbonil lensa mata

Grafik 1. Menunjukkan bahwa kadar protein karbonil lensa mata kelompok diabetes melitus+curcumin (DM+Curcumin) dan kelompok diabetes melitus+curcumin+metformin (DM+Cu+Metformin) tidak memiliki perbedaan yang bermakna dengan kelompok kontrol. Sedangkan bila dibandingkan dengan kelompok diabetes melitus+aqua (DM+aqua) dan kelompok diabetes melitus+metformin (DM+metformin) maka terlihat adanya perbedaan kadar protein karbonil yang bermakna.

Tabel 1: Perbedaan kadar protein karbonil lensa antara kelompok DM+curcumin dan DM+metformin

x ± SD	DM + Curcumin	DM + Metformin	P
Kadar protein karbonil (nm/ml)	32,0695 ± 9,52032	98,608 ± 17,72088	0,008

Tabel 2: Perbedaan kadar protein karbonil, pada kelompok DM+Curcumin dan DM+aqua

$\bar{x} \pm SD$	DM + Curcumin	DM + aqua	P
Kadar protein karbonil (nm/ml)	32,0695 ± 9,52032	311.83±73.69	0.0001

Tabel 3: Perbedaan kadar protein karbonil lensa pada kelompok DM+Curcumin dan DM+Curcumin+Metformin

x ± SD	DM + Curcumin	DM + Curcumin + Metformin	P
Kadar protein karbonil (nm/ml)	32,0695 ± 9,52032	57,2670 ± 12,19551	0,278

Tabel 1 di atas menjelaskan curcumin memiliki aktivitas antioksidan lebih kuat dari pada metformin. Dengan nilai $p < 0.05$ tepatnya nilai $p = 0.008$ sehingga ada perbedaan yang bermakna antara kelompok DM+curcumin dan kelompok DM+metformin.

Tabel 2 di atas menjelaskan curcumin memiliki aktivitas antioksidan lebih kuat dari pada aqua Kombinasi Curcumin dan Metformin Tidak Memberikan Efek Sinergis

Berdasarkan data yang tercantum pada tabel 3 dapat dilihat bahwa antara kelompok DM+curcumin dan kelompok DM+curcumin+metformin tidak memiliki

perbedaan yang bermakna dengan nilai $p = 0,278$ sehingga $p > 0.05$. Pemberian kombinasi curcumin dan metformin kurang efektif bila dibandingkan dengan pemberian curcumin saja. Hal tersebut dikarenakan kadar protein karbonil pada kelompok diabetes melitus+Curcumin (DM+curcumin) lebih rendah daripada kelompok Diabetes Melitus+curcumin+Metformin (DM+Curcumin+Metformin). Jadi dapat disimpulkan bahwa metformin dan curcumin tidak memiliki efek sinergistik.

KESIMPULAN

Curcumin menghambat karbonilasi protein pada model tikus diabetes yang diinduksi streptozotocin.

UCAPAN TERIMA KASIH

Kami mengucapkan terima kasih kepada Direktorat Jenderal Pendidikan Tinggi (DIKTI) karena telah mendukung terlaksananya penelitian ini dengan memberikan dana melalui Program Kreativitas Mahasiswa (PKM) tahun usulan 2012 dan tahun pelaksanaan 2013. Terima kasih juga kami ucapkan kepada Universitas Airlangga atas kerjasamanya dalam menyediakan laboratorium, kandang hewan coba, ITD, dan kelompok *Kajian Animal Modeling For Diabetic Research* sehingga penelitian ini dapat terlaksana.

DAFTAR PUSTAKA

- Dalle-Donne et al. 2008. Protein carbonyl groups as biomarkers of oxidative stress. *Clinica Chimica Acta* 329 (2003) 23-38
- Dayanand et al. 2012. Protein carbonyl content as a stable Oxidative stress marker in Type II Diabetes. *Int J Biol Med Res.* 2012; 3(4): 2362-2365
- Depkes RI. 2009. Tahun 2030 Prevalensi Diabetes Melitus Di Indonesia Mencapai 21,3 Juta Orang. Diakses dari <http://www.depkes.go.id/index.php/berita/press-release/414-tahun-2030-prevalensi-diabetes-melitus-di-indonesia-mencapai-213-juta-orang.html> pada 10 Oktober 2012 jam 00.48
- Jayaprakasha et al. 2005. Antioxidant activities of curcumin, demethoxycurcumin and bisdemethoxycurcumin. *Food Chemistry* 98 (2006) 720-724
- Liang OB, Widjaya P & Puspa S. 1985. *Beberapa aspek isolasi, identifikasi dan penggunaan komponen-komponen Curcuma xanthorrhiza Roxb. dan Curcuma domestika Val.* Prosiding Simposium Nasional Temulak, Bandung, Lembaga Penelitian Universitas Padjadjaran
- Lipinski, Boguslaw. 2001. Pathophysiology of Oxidative Stress in Diabetes Mellitus. *Journal of Diabetes and Its Complications* 15 (2001) 203-210
- Maheshwari, Radha K. 2005. Multiple biological activities of curcumin: A short review. *Life Sciences* 78 (2006) 2081-2087
- Mousaa, Samou. 2008. Oxidative Stress in Diabetes Mellitus. *Romanian J. Biophys.*, Vol. 18, No. 3, P. 225-236, BUCHAREST, 2008
- Niedowicz dan David. 2005. The Role of Oxidative Stress in Diabetic Complications. *Cell Biochemistry and Biophysics* Volume 43, 2005
- Nishimura dan Yabe. 2012. Aldose Reductase in Glucose Toxicity: A Potential Target for the Prevention of Diabetic Complications. *Pharmacological Reviews* Vol. 50, No. 1
- Purwanto, Bambang. 2013. Protokol Pemeriksaan Protein Karbonil Jaringan Hewan Coba Tikus dan Mencit. *Animal Modelling Research Book* jilid 3. Dept Faal_IAIFI Surabaya.
- Setiawan, Bambang dan Eko Suhartono. 2005. Oxidative Stress and The Roles of Antioxidant in Diabetes Mellitus. *Majalah Kedokteran Indonesia*, Volum: 55, Nomor: 2
- Srivastava et al. 2005. Aldose Reductase and Diabetic Complications. *Endocrine Reviews.* May 2005, 26(3):380-392
- Suryanarayana, Palla et al. 2005. *Curcumin and Turmeric Delay Streptozotocin-Induced Diabetic Cataract in Rats.* *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, June 2005, Vol. 46, No. 6