

AKTIVITAS ANTIDIABETES EKSTRAK ETANOL RIMPANG LEMPUYANG EMPRIT (*Zingiber amaricans* BL) PADA TIKUS PUTIH YANG DIINDUKSI ALOKSAN

Kasful Asra Sakika, Dedi Hanwar*, Andi Suhendi, Ika Trisharyanti,
Broto Santoso

Jurusan S1 Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Muhammadiyah Surakarta

*Email : dedi.hanwar@ums.ac.id

ABSTRAK

*Lempuyang di masyarakat dikenal memiliki 3 spesies yaitu lempuyang gajah, wangi, dan emprit. Penelitian sebelumnya menunjukkan lempuyang gajah memiliki aktivitas antidiabetes pada tikus yang diinduksi aloksan. Skrining farmakologi terhadap lempuyang emprit (*Zingiber amaricans* BL) masih sangat terbatas. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui potensi ekstrak etanol rimpang lempuyang emprit terhadap kadar glukosa darah tikus diabetes yang diinduksi aloksan.*

Hewan uji yang digunakan adalah 20 ekor tikus jantan putih galur Wistar yang dibagi menjadi 5 kelompok yaitu kelompok kontrol positif menggunakan glibenklamid, kontrol negatif menggunakan akuades, dan 3 kelompok perlakuan ekstrak etanol rimpang lempuyang emprit dengan tingkatan dosis 0,4 g/kg BB, 0,6 g/kg BB dan 0,8 g/kg BB. Pengukuran kadar glukosa darah pada hari ke-0, ke-4 dan ke-19. Data diuji dengan metode analisis statistik menggunakan software SPSS versi 17 for windows.

Hasil pengujian menunjukkan bahwa tiga tingkatan dosis ekstrak etanol rimpang lempuyang emprit dan glibenklamid mampu menurunkan kadar glukosa darah dengan bermakna. Kadar rerata glukosa darah pada hari ke-4 untuk masing-masing kelompok dosis 0,4 g/kg BB, 0,6 g/kg BB, 0,8 g/kg BB dan kontrol positif adalah 264,5±18,86 mg/dL, 261,5±30,34 mg/dL, 245,0±29,02 mg/dL dan 264,5±14,30 mg/dL menurun menjadi 105±44,06 mg/dL, 149±45,20 mg/dL, 123,75±21,40 mg/dL dan 112,5±17,75 mg/dL pada hari ke-19.

Kata kunci : antidiabetes, tikus jantan, Wistar, *Zingiber amaricans*.

1. PENDAHULUAN

Diabetes merupakan penyakit degeneratif dan angka kejadiannya cenderung mengalami peningkatan di Indonesia. Data yang dikeluarkan oleh *International Diabetes Federation* (2013) memperkirakan penduduk Indonesia yang berusia antara 20-79 tahun adalah sebesar 154 juta orang, dari jumlah tersebut diperkirakan sekitar 3,6 juta orang lelaki dan 4,9 juta orang wanita Indonesia menderita diabetes. Angka ini merupakan suatu jumlah yang sangat besar dan menjadi beban yang sangat berat untuk ditangani sendiri oleh dokter atau oleh semua tenaga kesehatan yang ada (PERKENI, 2011).

Pilihan obat untuk pengobatan diabetes pada saat ini seperti obat hipoglikemik oral dan insulin mempunyai beberapa keterbatasan. Sebagai contoh, obat hipoglikemik oral golongan sulfonilurea dapat menyebabkan gangguan pada saluran cerna berupa mual, diare, sakit perut, dan hipersekresi asam lambung. Hal ini mendorong banyak obat-obatan herbal direkomendasikan untuk pengobatan diabetes (Jung *et al.*, 2006).

Tzeng *et al.*, (2013) melaporkan bahwa ekstrak etanol dari rimpang lempuyang gajah (*Zingiber zerumbet* L.) dapat menurunkan kadar glukosa darah pada tikus diabetes yang diinduksi streptozotosin. Berdasarkan hasil penelitian tersebut, penelitian tentang ekstrak etanol rimpang lempuyang emprit sebagai antidiabetes menarik untuk dilaksanakan mengingat pada kekerabatan dua spesies lempuyang tersebut. Hasil penelitian ini

diharapkan dapat memberikan informasi mengenai manfaat ekstrak etanol rimpang lempuyang emprit sebagai obat antidiabetes dikarenakan penelitian tentang lempuyang emprit masih sangat terbatas.

2. METODOLOGI

2.a Alat dan Bahan yang Digunakan

2.a.1. Alat

Alat yang digunakan adalah timbangan tikus, sonde oral, tabung *eppendorf*, *scalpel* no.20, jarum suntik dan *sputidisposable*, mikropipet, kandang tikus, tempat minum tikus, pipet tetes, sonifikator, *beaker glass*, kuvet dan spektrofotometer UV-Vis, dan *vortex*.

2.a. 2. Bahan

Bahan tumbuhan yang digunakan adalah ekstrak etanol rimpang lempuyang emprit. Bahan kimia yang digunakan adalah reagen kit *Glucose PAP SL* (ELITech), aloksan monohidrat, akuabidestilata/*water for injection* (WFI), dan akuades. Hewan uji yang digunakan adalah tikus putih jantan galur *Wistar* berumur 8-12 minggu dengan berat badan ± 150 -250 gram. Bahan lain yang digunakan adalah *blue tip* dan *white tip*.

2. b. Jalannya Penelitian

2.b.1. Pembuatan Larutan Stok Ekstrak Etanol Rimpang lempuyang emprit

Larutan stok untuk masing-masing dosis ekstrak dibuat sebanyak 15 ml. Sebanyak 480, 720, dan 960 mg ekstrak kental rimpang lempuyang emprit ditimbang untuk masing-masing dosis 0,4, 0,6, dan 0,8 g/kg BB. Masing-masing ekstrak dilarutkan dalam 15 ml akuades dengan bantuan sonifikator. Volume pengambilan larutan stok disesuaikan dengan berat badan tikus.

2.b.2. Uji Aktivitas Ekstrak Etanol Rimpang Lempuyang Emprit

Dua puluh ekor tikus dibagi menjadi 5 kelompok perlakuan. Langkah pertama yang dilakukan adalah mengukur kadar glukosa darah tikus pada hari ke-0 (glukosa darah awal). Pengambilan darah dilakukan melalui vena lateralis yang terdapat di ekor tikus sebanyak 0,5 ml lalu ditampung di tabung *eppendorf* dan kemudian disentrifuge menggunakan minispin selama 20 menit dengan kecepatan 13.4 rpm untuk mendapatkan serumnya. Selanjutnya supernatannya diambil dengan menggunakan mikropipet sebanyak 3 μ l dan dimasukkan ke dalam kuvet lalu ditambah 300,0 μ l pereaksi *glucose PAP SL* dan diinkubasi selama 10 menit pada suhu ruang. Kemudian blanko, standar dan sampel dibaca serapannya menggunakan spektrofotometer visible $\lambda = 500$ nm.

Selanjutnya tikus diinjeksi aloksan monohidrat secara intraperitoneal. Setelah 4 hari, diukur lagi kadar glukosa darahnya (glukosa darah *post* aloksan). Apabila terjadi kenaikan kadar glukosa darah tikus yaitu melebihi 200 mg/dL maka tikus dianggap sudah diabetes.

Kelompok I : Diinduksi aloksan secara intraperitoneal dan diberi akuades (kontrol negatif)

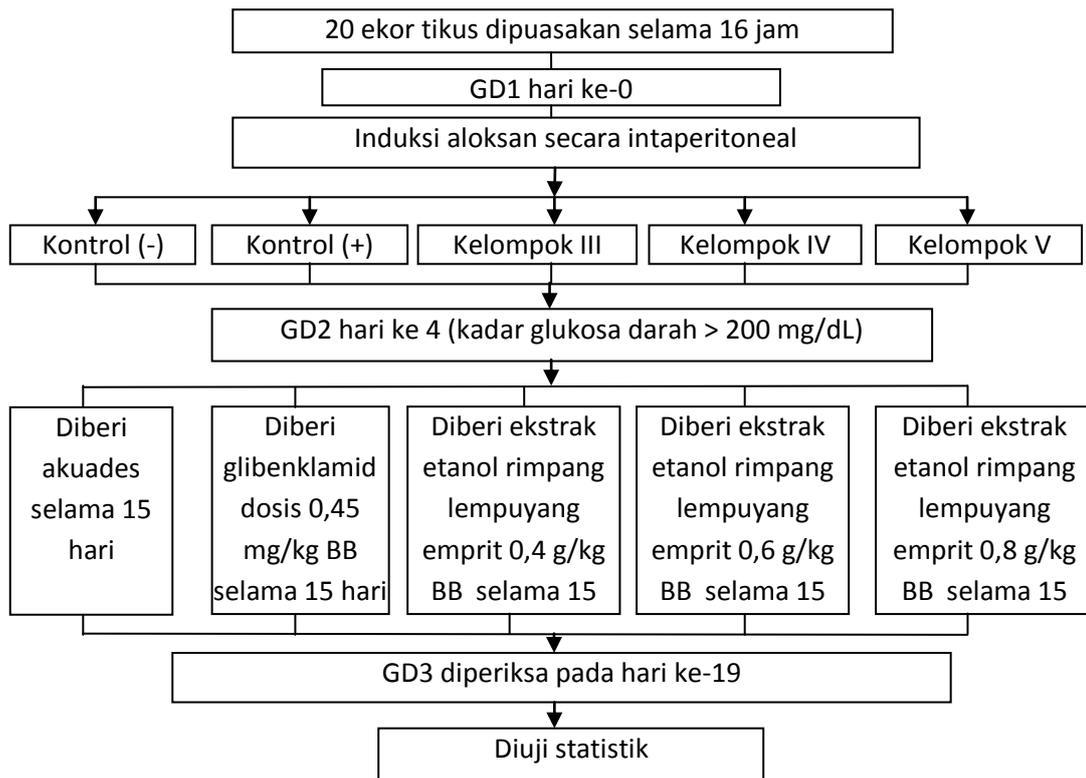
Kelompok II : Diinduksi aloksan secara intraperitoneal dan diberi glibenklamid 0,45 mg/kg BB (kontrol positif) per oral.

Kelompok III : Diinduksi aloksan secara intraperitoneal dan diberi ekstrak 0,4 g/kg BB per oral.

Kelompok IV : Diinduksi aloksan secara intraperitoneal dan diberi ekstrak 0,6 g/kg BB per oral.

Kelompok V : Diinduksi aloksan secara intraperitoneal dan diberi ekstrak 0,8 g /kg BB per oral.

Selanjutnya kadar glukosa darah tikus diukur kembali pada hari ke-19 untuk dibandingkan dengan kadar glukosa darah pada hari ke-4 sesuai dengan Gambar 1.



Gambar 1. Skema pengujian aktivitas antidiabetes ekstrak rimpang lempuyang emprit.

Keterangan :

1. GD1 adalah kadar gula darah tikus sebelum diinjeksi aloksan
2. GD 2 adalah kadar gula darah tikus setelah diinjeksi aloksan
3. GD 3 adalah kadar gula darah setelah diberi perlakuan selama 15 hari

2.c. Analisis data

Analisis data dilakukan dengan membandingkan 3 titik pengambilan darah terhadap tikus yaitu glukosa awal pada hari ke-0, glukosa *post* aloksan pada hari ke-4, dan glukosa akhir pada hari ke-19. Data hasil pengukuran kadar glukosa darah tikus kemudian dianalisis menggunakan uji statistik dengan menggunakan *software* program SPSS versi 17 for windows. Uji statistik yang digunakan adalah:

- a. Uji statistik *Shapiro-Wilk* untuk menguji distribusi data kadar glukosa darah pada hari ke-0 dan hari ke-4.
- b. Uji statistik *Test of Homogeneity of Variance* untuk menguji homogenitas dari varian data kadar glukosa darah tiap kelompok pada hari ke-19.
- c. Uji T berpasangan untuk melihat signifikansi kenaikan kadar glukosa darah pada hari ke-4.
- d. Uji *One Way Anova* untuk melihat signifikansi perbedaan kadar glukosa darah antara kelompok pada hari ke-19.
- e. Uji *Post Hoc* untuk menentukan kelompok yang berbeda signifikan pada hari ke-19.

3. HASIL DAN PEMBAHASAN

Penelitian ini menggunakan 20 ekor tikus putih jantan galur *Wistar* yang dibagi menjadi 5 kelompok perlakuan. Kelompok pertama dan kedua merupakan kelompok kontrol yaitu kontrol positif dan kontrol negatif sedangkan kelompok ketiga, keempat, dan kelima

adalah kelompok perlakuan dosis. Untuk kelompok kontrol positif, tikus yang telah diinduksi aloksan diberi glibenklamid yaitu obat antidiabetes golongan sulfonilurea sedangkan untuk kelompok kontrol negatif, tikus hanya diberi akuades. Tiga tingkatan dosis ekstrak etanol rimpang lempuyang empurit digunakan dalam penelitian ini yaitu 0,4 g/kg BB, 0,6 g/kg BB dan 0,8 g/kg BB untuk masing-masing kelompok ketiga, keempat dan kelima. Kadar glukosa darah awal tikus diukur pada hari ke nol (GD 1).

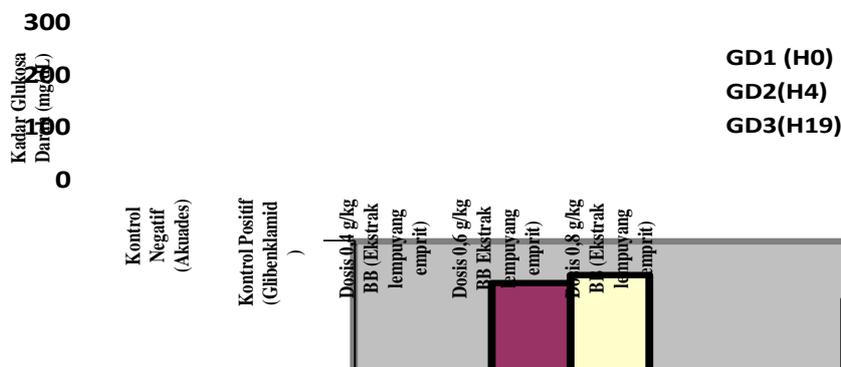
Pengujian antidiabetes ekstrak etanol rimpang lempuyang empurit ini menggunakan aloksan monohidrat sebagai zat diabetogenik. Dosis aloksan yang digunakan untuk menginduksi diabetes pada tikus bervariasi yaitu antara 150 mg/kg BB hingga 590 mg/kg BB. Pengukuran kadar glukosa darah setelah diinduksi aloksan (GD 2) dilakukan pada hari ke-4 untuk melihat apakah tikus sudah hiperglikemik. Induksi aloksan yang gagal diulang lagi setelah interval 10 hari. Menurut Alam *et al.* (2005) dosis aloksan yang digunakan untuk induksi ulang adalah lebih rendah dan pengulangan induksi dapat dilakukan sehingga 5 kali.

Aloksan adalah senyawa yang dapat menginduksi diabetes melitus tipe 1 pada hewan uji dan mekanisme kerjanya dapat dibagi menjadi 4 fase. Fase pertama bermula setelah aloksan disuntikkan ke dalam rongga lambung tikus dan berlangsung sekitar 30 menit. Pada fase yang pertama ini terjadi respon hipoglikemik yang kecil dan sementara. Respon ini dipercayai terjadi karena adanya stimulasi sementara terhadap sekresi insulin dan hal ini dibuktikan dengan terjadinya peningkatan insulin dalam plasma. Fase kedua terjadi satu jam setelah aloksan diinjeksikan dan konsentrasi glukosa dalam darah mulai meningkat. Pada waktu yang sama juga terjadi penurunan konsentrasi insulin darah. Kondisi hiperglikemik ini hanya berlangsung sekitar 2-4 jam dan merupakan fase terjadinya kontak yang pertama antara sel β pankreas dengan aloksan. Peningkatan konsentrasi glukosa yang terjadi pada fase ini dikarenakan terjadinya hambatan pada sekresi insulin oleh sel β pankreas. Pada fase ketiga, kondisi hipoglikemik dengan skala yang lebih parah kembali terjadi. Fase ini terjadi setelah 4-8 jam injeksi aloksan. Respon hipoglikemik yang parah ini terjadi karena membran sel β pankreas pecah dan insulin melimpah dalam plasma. Sub organel seperti badan golgi, mitokondria, dan endoplasma retikulum kasar juga rusak dan kerusakan ini bersifat irreversibel. Fase keempat adalah fase terjadinya kondisi hiperglikemik yang permanen diakibatkan rusaknya sel β pankreas yang mensekresi insulin dan ini terjadi setelah 24-48 jam (Rohilla dan Ali, 2012).

Tabel I dan gambar 2 menunjukkan hasil pengukuran kadar glukosa darah pada hari ke-0, ke-4 dan ke-19 pada kelima kelompok perlakuan. Hasil yang diperoleh bervariasi dikarenakan respon fisiologis dari masing-masing tikus adalah berbeda. Pada kelompok kontrol negatif yang diberikan akuades setelah tikus mengalami hiperglikemik, pengamatan kadar glukosa darah pada hari ke-19 ($278,75 \pm 19,52$ mg/dL) menunjukkan bahwa kadar glukosa darah lebih tinggi daripada hari ke-4 ($273,75 \pm 19,52$ mg/dL). Hal ini dikarenakan akuades yang diberikan secara peroral tidak memiliki sifat hipoglikemik. Sebaliknya untuk kelompok kontrol positif yang menggunakan glibenklamid, penurunan kadar glukosa darah terjadi setelah hari ke-19 ($112,5 \pm 17,75$ mg/dL) dibandingkan hari ke-4 ($264,5 \pm 14,30$ mg/dL) sesuai dengan fungsi glibenklamid sebagai obat antidiabetik oral dari golongan sulfonilurea. Obat ini memiliki efek farmakologi jangka pendek dan panjang seperti efek sulfonilurea pada umumnya. Selama pengobatan jangka pendek, glibenklamid meningkatkan sekresi insulin dari sel β pulau langerhans, sedangkan pada pengobatan jangka panjang efek utamanya adalah meningkatkan efek insulin terhadap jaringan perifer dan penurunan pengeluaran glukosa dari hati (Guyton dan Hall, 1997).

Tabel I. Kadar glukosa darah tikus pada berbagai kelompok perlakuan

Kelompok	Kadar Glukosa Darah		
	Awal (hari ke-0) (mg/dL)	Post Aloksan (hari ke-4) (mg/dL)	Akhir (hari ke-19) (mg/dL)
Kelompok kontrol negatif (akuades)	95	278	284
	99	227	250
	91	287	288
	112	303	293
X ± SD	99,25±9,11	273,75±32,84	278,75±19,52
Kelompok kontrol positif (glibenklamid 0,45 mg/kg BB)	103	265	96
	114	282	137
	96	264	104
	102	247	113
X ± SD	103,8±7,5	264,5±14,30	112,5±17,75
Kelompok ekstrak etanol rimpang lempuyang emprit 0,4 g/kg BB	78	263	77
	103	241	157
	87	287	125
	86	267	61
X ± SD	88,5±10,47	264,5±18,86	105±44,06
Kelompok ekstrak etanol rimpang lempuyang emprit 0,6 g/kg	106	264	118
	83	228	135
	79	301	127
	94	253	216
X ± SD	90,5±12,12	261,5±30,34	149±45,20
Kelompok ekstrak etanol rimpang lempuyang emprit 0,8 g/kg	89	244	100
	83	209	146
	105	247	112
	121	280	137
X ± SD	99,5±17,08	245,0±29,02	123,75±21,40



Gambar 2. Grafik penurunan kadar glukosa darah tikus tiap kelompok perlakuan

Penurunan kadar glukosa darah juga terjadi pada kelompok perlakuan ekstrak. Untuk kelompok dosis 0,4 g/kg BB, kadar glukosa darah pada hari ke-4 adalah 264,5±18,86 mg/dL sedangkan untuk hari ke-19 adalah 105±44,06 mg/dL. Untuk kelompok dosis 0,6 g/kg BB dan 0,8 g/kg BB, glukosa darah pada hari ke-4 untuk masing-masing kelompok adalah 261,5±30,34 mg/dL dan 245,0±29,02 mg/dL sedang glukosa darah pada hari ke-19 adalah 149±45,20 mg/dl dan 123,75±21,40 mg/dL. Hal ini membuktikan bahwa ekstrak etanol

rimpang lempuyang emprit memiliki sifat hipoglikemik. Namun, peningkatan dosis ekstrak yang digunakan tidak menunjukkan hasil yang konsisten.

Dalam penelitian ini telah digunakan beberapa metode analisis statistik. Metode analisis statistik yang pertama digunakan adalah uji Shapiro-Wilk. Uji ini digunakan untuk melihat kenormalan dari data yang diperoleh dan digunakan pada kelompok populasi kecil yaitu kurang dari 50 sampel data. Pada uji ini, data dikatakan terdistribusi normal apabila nilai probabilitasnya $> 0,05$ dan tidak terdistribusi normal apabila nilai probabilitasnya $< 0,05$. Hasil pengujian menunjukkan bahwa kadar glukosa awal (GD1) dan kadar glukosa post aloksan (GD 2) untuk kelima kelompok perlakuan terdistribusi normal dengan nilai probabilitasnya masing-masing adalah 0,799 dan 0,84. Data yang terdistribusi normal menjadi syarat untuk dilakukan uji yang berikutnya yaitu uji T berpasangan. Uji T berpasangan digunakan untuk melihat signifikansi kenaikan kadar glukosa darah setelah hari ke-4 atau setelah hewan uji diinduksi aloksan monohidrat. Hasil pengujian menunjukkan bahwa telah terjadi kenaikan kadar glukosa darah yang signifikan setelah tikus diinduksi aloksan monohidrat dengan nilai probabilitas yang diperoleh 0,00.

Selanjutnya kadar glukosa darah tikus akhir (hari ke-19/GD3) diuji menggunakan metode analisis *One Way Anova*. Untuk menggunakan *One Way Anova* harus dipenuhi terlebih dahulu persyaratannya yaitu data harus terdistribusi normal dan varian dari 5 kelompok uji adalah sama. Pengujian normalitas data sama seperti yang telah diuraikan diatas dengan nilai probabilitas yang diperoleh untuk masing-masing kelompok kontrol negatif, kelompok kontrol positif, kelompok perlakuan ekstrak 0,4 g/kg BB, perlakuan ekstrak 0,6 g/kg BB, dan perlakuan ekstrak 0,8 g/kg BB adalah 0,101, 0,605, 0,650, 0,058 dan 0,607. Untuk pengujian varian pula digunakan uji *Homogeneity Of Variances* dengan *Levene test*. Nilai probabilitas yang diperoleh adalah 0,093. Pengujian menggunakan *One Way Anova* memberikan nilai probabilitas 0,00 sehingga dapat ditarik kesimpulan bahwa terdapat perbedaan kadar glukosa darah secara bermakna antar kelompok dan harus dilanjutkan dengan uji *Post Hoc* untuk mengetahui kelompok yang berbeda secara bermakna.

Setelah dilakukan uji *Post Hoc*, hasil menunjukkan perbedaan yang bermakna terjadi antara kelompok kontrol negatif dengan kelompok perlakuan yang lain (nilai probabilitas $< 0,05$) sehingga dapat disimpulkan bahwa ekstrak etanol rimpang lempuyang emprit dan glibenklamid dapat menurunkan kadar glukosa darah tikus secara signifikan. Perbedaan tingkatan dosis ekstrak yang digunakan tidak menunjukkan adanya perbedaan yang signifikan secara statistik (nilai probabilitas $> 0,05$). Hal yang sama juga ditunjukkan antara kelompok tingkatan dosis ekstrak dengan kelompok kontrol positif sehingga dapat dikatakan bahwa ekstrak etanol rimpang lempuyang emprit memiliki sifat hipoglikemik yang poten sama seperti glibenklamid (Tabel II).

Tabel II. Hasil uji *Post Hoc* pada pengukuran kadar glukosa darah hari ke-19

N	Perlakuan	Nilai p	Arti
1	Akuades vs Glibenklamid	0,000	Berbeda signifikan
2	Akuades vs Dosis 0,4 g/kg BB	0,000	Berbeda signifikan
3	Akuades vs Dosis 0,6 g/kg BB	0,000	Berbeda signifikan
4	Akuades vs Dosis 0,8 g/kg BB	0,000	Berbeda signifikan
5	Glibenklamid vs Dosis 0,4 g/kg BB	0,745	Berbeda tidak signifikan
6	Glibenklamid vs Dosis 0,6 g/kg BB	0,128	Berbeda tidak signifikan
7	Glibenklamid vs Dosis 0,8 g/kg BB	0,627	Berbeda tidak signifikan
8	Dosis 0,4 g/kg BB vs Dosis 0,6 g/kg BB	0,071	Berbeda tidak signifikan
9	Dosis 0,4 g/kg BB vs Dosis 0,8 g/kg BB	0,421	Berbeda tidak signifikan
10	Dosis 0,6 g/kg BB vs Dosis 0,8 g/kg BB	0,283	Berbeda tidak signifikan

Skrining fitokimia yang dilakukan terhadap ekstrak lempuyang gajah (*Zingiber zerumbet* Smith) dari daerah Yogyakarta mendapati ekstrak tersebut mengandung beberapa senyawa seperti asam oksalat, asam laktat, glyoxalite hidrat, silanol, gliserol, asam malat, asam sitrat, asam manonat, xylose, asam palmitat, dan asam stearat dengan zerumbon sebagai senyawa utamanya dengan kadar sebesar 32,31% b/b (Kurniawati, 2014). Dalam penelitian berbeda yang dilakukan oleh Safitri (2014), ekstrak lempuyang emprit (*Zingiber amaricans* BL) dari daerah yang sama yaitu Yogyakarta mengandung beberapa golongan senyawa yang sama seperti yang dimiliki oleh lempuyang gajah yaitu asam laktat, asam malat, asam palmitat, asam stearat, glyoxilte hidrat, dan zerumbon sebagai senyawa utamanya dengan kadar sebesar 18,24% b/b. Kekeabatan yang tinggi antara lempuyang gajah dan lempuyang emprit menyebabkan kandungan kimia dan aktivitas farmakologis dalam kedua jenis tanaman ini memiliki kemiripan.

4. KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian ini maka dapat disimpulkan bahwa ekstrak etanol rimpang lempuyang emprit (*Zingiber amaricans* BL) mampu menurunkan kadar glukosa darah tikus galur *Wistar* yang diinduksi aloksan.

5. DAFTAR PUSTAKA

- Alam, S.H., Khan, A.H., Sirhindi, G.A. and Khan, S., 2005, Alloxan Induced Diabetes In Rabbit, *Pakistan Journal of Pharmacology*, 22 (2), 41-45.
- Guyton, A.C. dan Hall, J.E., 1997, Buku Ajar Fisiologi Kedokteran, Edisi ke-9, diterjemahkan oleh Setiawan, Jakarta, EGC.
- International Diabetes Federation (IDF), 2013, Diabetes Atlas Sixth Edition.
- Jung, M., Park, M., Lee, H.C., Kang, Y.H., Kang, E.S. and Kim, S.K., 2006, Antidiabetic Agent From local Plant, *Current Medicinal Chemistry*, 13, 1203-1218.
- Kurniawati, E.I.I., 2014, Validasi Penetapan Kadar Zerumbon Dari Ekstrak Lempuyang Gajah (*Zingiber zerumbet* Smith) Dengan Kromatografi Cair Kinerja Tinggi, *Skripsi*, Fakultas Farmasi, Universitas Muhammadiyah Surakarta.
- PERKENI, 2011, *Konsesus Pengelolaan Dan Pencegahan Diabetes Mellitus Tipe 2 Di Indonesia 2011*, Jakarta, PERKENI.
- Rohilla, A. and Ali, S., 2012, Alloxan Induced Diabetes: Mechanisms and Effects, *IJRPBS*, 3 (2), 819-823.
- Safitri, M., 2014, Analisis Profil Metabolit Sekunder Ekstrak Lempuyang Emprit (*Zingiber amaricans* BI) Menggunakan *GC-MS* Dengan Derivatisasi *BSTFA*, *Skripsi*, Fakultas Farmasi, Universitas Muhammadiyah Surakarta.
- Tzeng, F.T., Liou, S.S., Chang, J.C. and Liu, M.I., 2013, The Ethanol Extract of *Zingiber zerumbet* Attenuates Streptozotocin-Induced Diabetic Nephropathy in Rat, *Hindawi*, 2013,1-8.