

Potensi Ekstrak Kunyit (*Curcuma longa*) Terhadap Kadar *Ischemia Modified Albumin* (IMA) pada Tikus Model Penyakit Jantung Koroner

Gde Arisetyawan Dharmaputra¹, Elvina Veronica¹, Cindy Liora Driansha¹, Agung Bagus Sista Satyarsa¹, Ni Wayan Sucindra Dewi²

Abstrak

Penyakit Jantung Koroner (PJK) adalah penyakit kardiovaskuler akibat penyempitan pembuluh darah koroner yang menyebabkan iskemia miokard, sehingga mengakibatkan apoptosis sel. Kunyit mengandung senyawa yang berperan sebagai anti inflamasi, seperti kurkumin. **Tujuan:** Menentukan pengaruh kandungan kurkumin pada kunyit (*Curcuma longa*) terhadap kadar *Ischemia Modified Albumin* (IMA). **Metode:** Desain penelitian ini adalah rancangan *post-test only control group* dengan menggunakan tikus wistar jantan sebanyak 30 ekor yang terbagi ke dalam 5 kelompok yaitu, kelompok 1 kontrol negatif, kelompok 2 kontrol positif, kelompok perlakuan 1, 2, dan 3. Kelompok perlakuan masing-masing mendapatkan ekstrak kunyit dengan variasi dosis 50, 100, dan 200 mg/kgBB. Pemeriksaan kadar IMA dalam serum darah menggunakan teknik ELISA. Data dianalisis dengan uji One-Way Anova. **Hasil:** Kadar IMA pada masing masing kelompok adalah kelompok 1 kontrol negative = 300,471 ng/mL, kelompok 2 kontrol positif = 333,357 ng/mL, kelompok perlakuan 1 dosis 50mg/kg = 232,317 ng/mL, kelompok perlakuan 2 dosis 100 mg/kgBB = 173,385 ng/mL, dan kelompok perlakuan 3 dosis 200 mg/kgBB = 217,358 ng/mL. Hasil analisis statistik menunjukkan tidak terdapat perbedaan yang bermakna kadar IMA antara semua kelompok penelitian, yakni kelompok kontrol positif, kontrol negatif, maupun kelompok perlakuan ($p > 0,05$). Berdasarkan *Independent t-test* menunjukkan terdapat perbedaan yang bermakna kadar IMA antara kelompok perlakuan ekstrak kunyit 100 mg/kgBB, 200 mg/kgBB dengan kelompok kontrol positif. **Simpulan:** Ekstrak kunyit berpengaruh terhadap kadar IMA.

Kata kunci: IMA, kunyit, kurkumin

Abstract

Coronary Heart Disease (CHD) is a cardiovascular disease due to the narrowing of the coronary arteries that causes myocardial ischemia, then cell apoptosis. Turmeric contains an anti-inflammatory compound like curcumin. Objectives: To determined the effect of turmeric in curcumin (Curcuma longa) on levels of Ischemia Modified Albumin (IMA). Methods: This was a post-test only control group design on 30 male Wistar rats, which were divided into five groups: 1 positive control group, 1 negative control group, and 3 treatment groups, each of which received turmeric extracts 50, 100, and 200 mg/kg. The final evaluation was done by measuring the IMA level in blood serum using the ELISA technique. Data were analyzed by the One-Way Anova test. Results: IMA levels in each group were group 1 negative control = 300,471 ng/mL, group 2 positive control = 333,357 ng/mL, treatment group 1 doses 50 mg/kg BW = 232,317 ng / mL, treatment group 2 doses. 100 mg/kgBW = 173.385 ng/mL, and the treatment group 3 dose of 200 mg/kg BW = 217.358 ng/mL. The test showed no significant difference between all positive control groups, negative controls, and treatment groups ($p > 0.05$). The Independent t-test showed that there were significant differences between the treatment of turmeric extract 100 mg/kg BW and 200 mg/kg BW to the positive control. Conclusion: The turmeric extract may affect IMA levels.

Keywords: IMA, curcumin, turmeric

Affiliasi penulis: ¹Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Udayana, Bali, Indonesia. ²Departemen Farmakologi dan Pengembangan Obat, Fakultas Kedokteran, Universitas Udayana, Denpasar, Indonesia/RSUP Sanglah, Denpasar, Indonesia.

Korespondensi: Ni Wayan Sucindra Dewi,
Email: sucindradewi@gmail.com Telp: 08113935700

PENDAHULUAN

Penyakit kardiovaskular menurut *World Health Organization* (WHO) merupakan penyebab kematian terbanyak di dunia dibandingkan penyakit dengan penyebab lainnya. Penyakit jantung koroner merupakan salah satu dari penyakit kardiovaskular.¹ Penyakit Jantung Koroner (PJK) adalah penyakit kardiovaskular akibat menyempitnya arteri koronaria yang mengganggu suplai darah kaya oksigen dan nutrisi ke jantung. Proses ini bersifat kronis dan diawali dengan pergerakan *Low Density Lipoprotein* (LDL) menuju ruang subendotel yang disebabkan berbagai agen dan teroksidasi menjadi molekul kemotaktik poten yang menginduksi ekspresi molekul adhesi sel vaskular dan intraselular permukaan endotel serta adhesi dan migrasi monosit ke ruang subendotel sehingga makrofag mengikat LDL teroksidasi melalui reseptor *scavenger* dan menjadi sel busa (*foam cell*). Selain itu terjadi pelepasan sitokin inflamasi sehingga terjadi lesi *atherosclerotic*. Apabila proses ini dibiarkan terus akan dapat menjadi iskemia miokardium.²

PJK merupakan salah satu penyakit kardiovaskular tersering yang menyebabkan kematian. Pada tahun 2017 di Amerika Serikat terdapat 365.914 orang yang meninggal akibat PJK.³ Berdasarkan data Riskesdas tahun 2018 diketahui bahwa prevalensi PJK di Indonesia sebesar 1,5% dengan 3 peringkat prevalensi tertinggi berada di Provinsi Kalimantan Utara (2,2%), Provinsi Daerah Istimewa Yogyakarta (2%), dan Provinsi Gorontalo (2%).⁴ Prevalensi faktor risiko kemunculan PJK di Rumah Sakit Sanglah Bali pada pasien Diabetes Mellitus 2 sebesar 87,5% pada pria dan 95,8% pada usia ≥ 45 tahun.⁵

Salah satu obat untuk penatalaksanaan PJK maupun penyakit kardiovaskular lain yaitu niasin., tetapi tidak sepenuhnya efektif dalam mengobati penyakit kardiovaskular dan menurunkan tingkat kematian akibat penyakit kardiovaskular tersebut. Penggunaan niasin juga memiliki *adverse effect* yaitu berisiko meningkatkan gangguan gastrointestinal,

muskuloskeletal, memperburuk kondisi pasien diabetes, dan menimbulkan kulit kemerahan.⁶

Tanaman kunyit (*Curcuma longa*) yang berordo *Zingiberales* umum digunakan oleh masyarakat Indonesia. Salah satu manfaat tanaman sebagai bumbu dalam masakan Bali. Ekstrak kunyit mengandung kurkumin yang dapat berfungsi sebagai anti inflamasi.⁷

Kurkumin menghambat deposisi lemak dan infiltrasi sel inflamasi karena menghambat aktivitas *nitric oxide synthase*, *lipoxigenase*, dan *cyclooxygenase*, serta memperlambat pembentukan plak ateromatous.⁸ Kurkumin juga mengurangi jumlah sel yang mengalami apoptosis akibat nekrosis dengan mengatur protein Bcl2 dan Caspase 3 serta JAK2/STAT3 yang menghambat reaksi inflamasi yang berlebihan.⁹

Ischemia Modified Albumin (IMA) merupakan serum albumin yang mengalami modifikasi pada asam amino N-terminal karena adanya iskemia. Zat ini biasanya diproduksi ketika jaringan jantung mengalami hipoksia.¹⁰ Saat terkena inflamasi, serum IMA akan mengalami peningkatan.¹¹ Tingkat sensitivitas *Ischemia Modified Albumin* yaitu 78% dan lebih tinggi 18% jika dibandingkan dengan marker CK-MB (*Creatine kinase-MB*) yang biasa ditemukan di hepar maupun troponin dalam mendeteksi ACS (*Acute Coronary Syndrome*) sebagai awal dari PJK.¹²

Oleh sebab itu, perlu dilakukan penelitian untuk mengetahui efek ekstrak kunyit terhadap kadar IMA pada tikus Wistar yang terkena iskemia miokardium yang berakibat pada munculnya kerusakan jaringan akibat PJK.

METODE

Desain penelitian adalah *post-test only control group* yang dilakukan di Laboratorium Biomedik Terpadu di Farmakologi dan Hewan Coba Universitas Udayana di Jalan Sudirman, Denpasar dari Mei hingga

Juli 2019. Penelitian sudah mendapat persetujuan dari Komisi Etik Penelitian Fakultas Kedokteran Universitas Udayana/ 11971UN14.2.2.V11 14/LP/2019, tertanggal 25 April 2019.

Kriteria inklusi sampel yaitu tikus hidup wistar jantan umur 6-8 minggu dengan berat 200-250 mg. Kriteria eksklusi adalah tikus yang mati selama masa percobaan. Hewan coba yang digunakan adalah 30 tikus putih (*Rattus novergicus strain*) galur wistar jantan dengan berat 200-250gram berusia 6-8 minggu. Penentuan jumlah tikus yang digunakan menggunakan rumus Federer. Didapatkan jumlah minimal tikus yang digunakan setiap kelompok adalah lima sampel. Ditambahkan satu ekor tikus sebagai cadangan sehingga masing-masing kelompok menggunakan enam ekor tikus.

Alat dan bahan yang dipakai antara lain; alat bedah, kunyit 8 kg, kertas filter whatmann, sonde, evaporator, mikroskop, pakan tikus, serut kayu, sekam padi, 3L minyak babi, 30-50 butir kuning telur bebek, 3% isofluorane, Albumin Cobalt Binding Assay Kit Elisa for rats.

Metode ini terbagi dalam beberapa tahap yaitu: Pembuatan ekstrak kurkumin dari kunyit, persiapan hewan coba, pemberian ekstrak kunyit pada hewan coba dan pengukuran kadar IMA. Setiap 8 kg kunyit basah menghasilkan 5gram ekstrak kunyit. Penelitian ini menggunakan tikus wistar jantan sebanyak 30 ekor yang terbagi ke dalam 5 kelompok yaitu 1 kelompok kontrol positif, kontrol negatif, dan 3 kelompok perlakuan yang masing-masing mendapatkan ekstrak kunyit sebanyak 50, 100, dan 200 mg/kgBB. Kelompok perlakuan diinduksi dengan diet tinggi lemak (lemak babi dan kuning telur) selama 1 bulan, setelah itu diberikan ekstrak kunyit selama 2 minggu. Darah tikus diambil segera setelah pemberian ekstrak kunyit selama 2 minggu. Tikus dibius untuk diambil darahnya melalui sinus periorbitalis sebanyak minimal 1 cc. Darah ditampung dalam plain tube (tanpa antikoagulan). Darah didiamkan selama 2 jam, setelahnya disentrifugasi selama 10 menit untuk memisahkan serum dan sel darah. Serum diambil untuk dilakukan evaluasi akhir yaitu pengukuran kadar IMA dengan menggunakan Kit Elisa IMA for rats dari ElabScience sesuai prosedur penggunaan dalam Kit tersebut.¹³

HASIL

Data kadar IMA dianalisis secara komputerisasi. Uji normalitas dan homogenitas menunjukkan data berdistribusi normal dan homogen. Uji statistik dilanjutkan dengan uji *one-way Anova* dan *independent t-test* dengan taraf signifikansi $p < 0,05$. Hasil uji *one-way Anova* kadar IMA ditunjukkan oleh Tabel 1.

Tabel 1. Rerata kadar IMA pada semua kelompok penelitian

No	Kelompok	Kadar IMA (ng/mL) Rerata ± SD
1	Kontrol Negatif (K-)	300,471 ± 81,675
2	Kontrol Positif (K+)	333,537 ± 52,493
3.	Perlakuan 1 (P1)	232,317 ± 114,018
4.	Perlakuan 2 (P2)	173,385 ± 125,173
5.	Perlakuan 3 (P3)	217,358 ± 56,950

Keterangan: SD = Standar Deviasi; Perlakuan 1 (P1) dosis ekstrak kunyit 50 mg/kgBB; Perlakuan 2 (P2) dosis ekstrak kunyit 100 mg/kgBB; Perlakuan 3 (P3) dosis ekstrak kunyit 200 mg/kgBB.

Berdasarkan data pada Tabel 1 rerata kadar IMA tertinggi terdapat pada kontrol positif (K+) yaitu 333,357 ng/mL, sementara kadar IMA terendah terdapat pada perlakuan ekstrak kunyit 100 mg/kgBB (P2) sebanyak 173,385 ng/mL. Hasil Uji *one-way ANOVA* menunjukkan tidak ada perbedaan kadar IMA yang signifikan (bermakna) pada semua kelompok perlakuan, kontrol positif maupun kontrol negatif (nilai $p > 0,05$, yaitu 0,072).

Tabel 2. Hasil uji *independent t-test* kadar IMA

kelompok	k-	k+	p1	p2	p3
K-	-	0,468	0,309	0,094	0,099
K+	0,468	-	0,109	0,03*	0,01*
P1	0,309	0,109	-	0,459	0,262
P2	0,094	0,03*	0,459	-	0,495
P3	0,099	0,01*	0,262	0,495	-

Keterangan: *= menunjukkan perbedaan yang signifikan ($p < 0,05$).

Tabel 2 menunjukkan hasil dari *Independent t-test*, ditemukan bahwa kelompok kontrol positif (K+) memiliki perbedaan signifikan (bermakna) dengan kelompok perlakuan ekstrak kunyit dosis 100mg/kgBB

(P2) dengan nilai $p=0,03$ ($p<0,05$) dan dengan kelompok perlakuan ekstrak kunyit dosis 200mg/kgBB (P3) dengan nilai $p=0,01$ ($p<0,05$).

PEMBAHASAN

Jumlah sampel pada awal penelitian adalah enam ekor tikus untuk masing-masing kelompok. Tikus yang mati adalah satu ekor pada beberapa kelompok, sehingga tikus yang mati masuk ke dalam kriteria eksklusi. Jumlah sampel menjadi lima ekor tikus untuk masing-masing kelompok.

Uji *One Way Anova* menunjukkan bahwa tidak terdapat perbedaan signifikan kadar IMA pada semua kelompok, baik itu kontrol positif, kontrol negatif, maupun ketiga kelompok perlakuan, hal ini disebabkan oleh beberapa faktor. Kemungkinan pertama adalah karena metode untuk induksi yang digunakan yaitu dengan diet tinggi lemak, pada beberapa literatur disebutkan bahwa salah satu metode terbaik untuk menginduksi iskemia miokardium pada hewan coba adalah dengan ligase arteri.¹⁴ Perbedaan metode ini mungkin dapat menyebabkan perbedaan kondisi sampel dan hasil sehingga perlu dilakukan penelitian lebih lanjut untuk membuktikannya. Durasi pemberian diet tinggi lemak kemungkinan merupakan salah satu penyebab tidak signifikannya perbedaan hasil dari kadar IMA. Durasi diet tinggi lemak yang dianjurkan adalah selama 5 minggu, sementara pada penelitian ini hanya dikerjakan selama 4 minggu sehingga iskemia miokardium kemungkinan belum terjadi.¹⁵ Waktu pengambilan sampel kemungkinan berpengaruh terhadap hasil penelitian. Kenaikan kadar IMA berlangsung beberapa saat setelah kemunculan onset iskemia miokardium semakin tinggi 6-12 jam sejak kemunculan serangan iskemia dan menurun bahkan kembali normal dalam waktu 24 jam.¹⁶ Hal ini kemungkinan yang menyebabkan kadar IMA belum meningkat maksimal.

Hasil uji *independent t-test* menunjukkan bahwa terdapat perbedaan yang signifikan antara kelompok kontrol positif (kelompok yang hanya mendapatkan diet tinggi lemak/ K+) dengan dua kelompok perlakuan yaitu kelompok yang mendapatkan diet tinggi lemak dan ekstrak kunyit 100 mg/kgBB (P2) dan kelompok yang mendapatkan diet tinggi lemak dan ekstrak

kunyit 200 mg/kgBB (P3). Hasil uji ini menunjukkan kemungkinan ekstrak kunyit berpengaruh terhadap kadar IMA pada hewan coba.

Nol koma satu sampai dua molekul asam lemak berikatan dengan albumin pada keadaan normal. Albumin dapat mengikat 6-7 molekul asam lemak pada keadaan berpuasa maupun latihan ekstrim dan pada pasien dengan penyakit kardiovaskular seperti iskemia miokardium. Pasien iskemia miokardium akan mengalami *hyperadrenergic* dalam beberapa menit yang menyebabkan nyeri dada dan kerusakan pada plasma fosfolipid seperti TAG yang menimbulkan kenaikan konsentrasi plasma asam lemak bebas sehingga menimbulkan kenaikan kadar IMA seiring dengan semakin tingginya kadar (*Reactive Oxidative Stress*) ROS.¹⁶ Individu yang mengalami iskemia miokardium akan mengalami kerusakan protein *asparted-alaninehistidine-lysine* terkena ROS, hipoksia pada endotel serta ekstraselular dan asidosis yang diikuti dengan gangguan membran pompa ion natrium dan kalsium sehingga menyebabkan pelepasan ion metal seperti ion Co^{2+} bebas dari ikatannya dengan albumin.^{17,18} Kenaikan kadar IMA di darah disebabkan karena adanya inflamasi, penurunan aliran tekanan darah akibat penumpukan *foam cell* akibat dari diet tinggi lemak.^{17,19,20}

Hasil analisis ini juga didukung oleh penelitian Zeng *et al* yang mendapatkan bahwa kurkumin menurunkan secara signifikan terbentuknya stress oksidatif dan inflamasi yang diinduksi dengan diet tinggi lemak secara *in vivo*.²¹ Pada penelitian ini juga menunjukkan peranan kurkumin dapat meningkat sebagai agen protektif yakni melalui penghambatan aktivasi NF- κ B dan meningkatkan ekspresi Nrf2.²¹ Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa NF- κ B dan Nrf2 memegang peranan penting terhadap regulasi obesitas dalam mengakibatkan serangan jantung dan penyakit jantung koroner.^{20,21} Kurkumin menghambat nigericin yang merupakan zat penginduksi aktivasi caspase-1 menjadi p20 dan memicu terjadinya pengurangan nekrosis, serta maturasi dari IL-1 β . Kurkumin juga dapat menekan sekresi IL-18 dan TNF- α .^{8,10} Kurkumin juga dapat menghambat R837, Alum, dan MSU dengan cara menekan K⁺ efflux (pompa kalium) yang merupakan bahan untuk mengaktifasi reaksi inflamasi NLRP3 yang terjadi pada makrofag

dan monosit manusia. Reaksi inflamasi NLRP3 yang dapat menyebabkan disfungsi mitokondria tidak bertambah parah, sehingga produksi ROS tidak bertambah banyak yang berakibat pada penurunan kadar IMA.⁸

SIMPULAN

Pemberian ekstrak kunyit (*Curcuma longa*) pada penelitian ini tidak menunjukkan perubahan yang signifikan pada kadar IMA. Banyak faktor yang menyebabkan tidak signifikannya hasil penelitian beberapa diantaranya adalah metode diet tinggi lemak yang digunakan, durasi pemberian diet tinggi lemak, dan waktu pengambilan sampel. Tidak menutup kemungkinan bahwa kurkumin pada ekstrak kunyit memiliki pengaruh terhadap kadar IMA secara *in vivo*, hal ini terlihat dari hasil uji *independent t-test* yang memperlihatkan bahwa terdapat perbedaan yang bermakna antara kontrol positif (K+) dengan kelompok perlakuan (P2 dan P3).

SARAN

Penelitian lebih lanjut dengan menggunakan metode induksi iskemia miokardium, seperti salah satunya menggunakan metode ligase arteri.

UCAPAN TERIMA KASIH

Terima kasih kepada laboran laboratorium dan seluruh pihak yang telah membantu pelaksanaan penelitian.

DAFTAR PUSTAKA

1. World Health Organization (WHO). Cardiovascular diseases World Health Organization. 2017 [diakses 7 Oktober 2020]. Tersedia dari: [https://www.who.int/news-room/factsheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/news-room/factsheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds)).
2. Sayols-Baixeras S, Lluís-Ganella C, Lucas G, Elosua R. Pathogenesis of coronary artery disease: focus on genetic risk factors and identification of genetic variants. *Appl Clin Genet*. 2014;7:15-32.
3. Benjamin EJ, Muntner P, Alonso A, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP, *et al*. Heart disease and stroke statistics—2019 update: a report from the American Heart Association external icon. *Circulation*. 2019;139:e56–528.
4. Kementerian Kesehatan RI. Hari jantung sedunia (HJS) tahun 2019: Jantung sehat, SDM unggul [diakses 7 October 2020]. Tersedia dari: <http://p2ptm.kemkes.go.id/kegiatan-p2ptm/pusat-/hari-jantung-sedunia-hjs-tahun-2019-jantung-sehat-sdm-unggul>.
5. Nandasari NP, Santhi DG, Yasa, IWP. Prevalensi gambaran faktor risiko penyakit jantung koroner pada pasien diabetes melitus tipe-2 di RSUP Sanglah Denpasar periode 2015. *Intisari Sains Medis*. 2020;11(2):484-8.
6. Garg A, Sharma A, Krishnamoorthy P, Garg J, Virmani D, Sharma T, *et al*. Role of niacin in current clinical practice: A systematic review. *Am J Med*. 2017;130(2):173-87.
7. Chen T, Yang Y, Wang J, Wang J. Curcumin treatment protects against renal ischemia and reperfusion injury–induced cardiac dysfunction and myocardial injury. *Transplant Proc*. 2013; 45 (10): 3546-9.
8. Yin H, Guo Q, Li X, Tang T, Li C, Wang H, *et al*. Curcumin suppresses IL-1 β secretion and prevents inflammation through inhibition of the NLRP3 inflammasome. *J Immunol*. 2018;200(8):2835-46.
9. Duan W, Yang Y, Yan J, Yu S, Liu J, Zhou J, *et al*. The effects of curcumin post-treatment against myocardial ischemia and reperfusion by activation of the JAK2/STAT3 signaling pathway. *Basic Res Cardiol*. 2012;107(3):263-75.
10. Liu K, Chen H, You QS, Ye Q, Wang F, Wang S, *et al*. Curcumin attenuates myocardial ischemia-reperfusion injury. *Oncotarget*. 2017; 8 (67): 112051-9.
11. Yavuz F, Biyik M, Asil M, Dertli R, Demir A, Polat H, *et al*. Serum ischemic modified albumin (IMA) concentration and IMA/albumin ratio in patients with hepatitis B-related chronic liver diseases. *Turkish J Med Sci*. 2017;47:947–53.
12. Bhakthavatsala Reddy C, Cyriac C, Desle HB. Role of “ischemia modified albumin” (IMA) in acute coronary syndromes. *Indian Heart J*. 2014; 66: 656–62.

13. Pan D, Li D. Role of ischemia-modified albumin in patients with acute decompensated heart failure. *Anatol J Cardiol*. 2015;15(8):618-9.
14. Andrade JN, Tang J, Hensley MT, Vandergriff A, Cores J, Henry E, *et al*. Rapid and efficient production of coronary artery ligation and myocardial infarction in mice using surgical clips. *PLoS One*. 2015;10(11):1-11.
15. Sulvia NR, Asni E, Ade FW. Hubungan lama pemberian diet atherogenik terhadap kadar trigliserida *Rattus novvergicus* jantan strain Wistar. *Journal of Midwifery*. 2015;2(2):1-12.
16. Oran I, Oran B. Ischemia-modified albumin as a marker of acute coronary syndrome: The case for revising the concept of "N-terminal modification" to "fatty acid occupation" of albumin. *Dis Markers*. 2017; 2017(2):1-8.
17. Gurumurthy P, Borra S, Yeruva R, Victor D, Babu S, Cherian K. Estimation of ischemia modified albumin (IMA) levels in patients with acute coronary syndrome. *Indian J Clin Biochem*. 2014; 29(3):367-71.
18. Dragojevic I, Kistic B, Miric M, Puhalo-Sladoje D. Value of ischemia modified albumin (IMA) for diagnosis of acute coronary syndrome (ACS) in patients with acute chest pain. *Prax medica*. 2014; 43(4):99-104.
19. Mishra MK, Badade ZG, Mumbai N, Mahat RK, Rathore V. Ischemia modified albumin (IMA) and lipid profile in coronary artery disease with and without type 2 diabetes mellitus ischemia modified albumin (IMA) and lipid profile in coronary artery disease with and without type 2 diabetes mellitus. *Acad. J. Biosci*. 2016;4(8):609-12.
20. Satyarsa AB, Suryantari SA, Gumilang PG, Dewi NN. Potensi FuMA stem cells, kombinasi fukoidan dan bone marrow stem cells (BMSCs), sebagai penatalaksanaan mutakhir pada infark miokard akut. *Intisari Sains Medis*. 2019;10(1):174-80.
21. Zeng C, Zhong P, Zhao Y, Kanchana K, Zhang Y, Khan ZA, *et al*. Curcumin protects hearts from FFA-induced injury by activating Nrf2 and inactivating NF- κ B both in vitro and in vivo. *J Mol Cell Cardiol*. 2015;79(2):1-2.