

Peningkatan Kadar *Glutathione* (GSH) melalui Ekstrak Daun Tin: Potensi Terapi Tambahan pada Pengelolaan Stroke

Andi Nur Fadhillah Jayanty

Fakultas Kedokteran, Universitas Muslim Indonesia, Makassar, Indonesia; nurfadhillah12@gmail.com

Mochammad Erwin Rachman

Departemen Neurologi, Fakultas Kedokteran Universitas Muslim Indonesia / RSP Ibnu Sina YWUMI, Makassar, Indonesia; mochammaderwin.rachman@umi.ac.id (koresponden)

Ilma Khaerina Amaliyah Bakhtiar

Departemen Ilmu Kedokteran Jiwa, Fakultas Kedokteran, Universitas Muslim Indonesia, Makassar, Indonesia; ilma.khaerina@umi.ac.id

Achmad Harun Muchsin

Departemen Neurologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Muslim Indonesia, Makassar, Indonesia; achmad.harun@umi.ac.id

Sigit Dwi Pramono

Departemen Biokimia, Fakultas Kedokteran, Universitas Muslim Indonesia, Makassar, Indonesia; sigitdwi@umi.ac.id

ABSTRACT

Stroke can cause a decrease in glutathione (GSH) levels, which plays an important role in maintaining cell health. The purpose of this study was to evaluate the effect of fig leaf extract on GSH levels after stroke induction in white rats (*Rattus norvegicus*). The study design was a pre-test and post-test with a control group comparing GSH levels between the negative control group, the positive control group, and the group given fig leaf extract at doses of 250 mg/kgBW and 500 mg/kgBW. Rats were divided into four groups, and GSH levels were measured before stroke induction (D+0), after stroke induction (D+0), and after treatment on day 7 (D+7) and day 14 (D+14). Comparative analysis was performed using ANOVA. The results showed that GSH levels in the negative control group decreased significantly after stroke induction (mean = 0.028, $p = 0.00$), while the positive control group showed a significant increase in GSH levels (mean = 0.180, $p = 0.04$). The group given 500 mg/kgBW of fig leaf extract showed a significant increase on D+7 (mean = 0.187, $p = 0.03$) and D+14 (mean = 0.318, $p = 0.009$). It was further concluded that fig leaf extract, especially at a dose of 500 mg/kgBW, can increase GSH levels after stroke induction, indicating its potential as an adjunct therapy in stroke management.

Keywords: ischemic stroke; *Ficus carica*; glutathione

ABSTRAK

Stroke dapat menyebabkan penurunan kadar *glutathione* (GSH), yang berperan penting dalam mempertahankan kesehatan sel. Tujuan penelitian ini adalah mengevaluasi efek ekstrak daun tin pada kadar GSH setelah induksi stroke pada tikus putih (*Rattus norvegicus*). Rancangan penelitian ini adalah *pre test and post test with control group* yang membandingkan kadar GSH antara kelompok kontrol negatif, kontrol positif, dan kelompok yang diberi ekstrak daun tin dengan dosis 250 mg/kgBB dan 500 mg/kgBB. Tikus dibagi menjadi empat kelompok, dan kadar GSH diukur sebelum induksi stroke (H+0), setelah induksi stroke (H+0), dan setelah perlakuan pada hari ke-7 (H+7) dan hari ke-14 (H+14). Analisis perbandingan dilakukan dengan ANOVA. Hasil analisis menunjukkan bahwa kadar GSH pada kelompok kontrol negatif menurun signifikan setelah induksi stroke (rerata = 0,028, $p = 0,00$), sementara kelompok kontrol positif menunjukkan peningkatan kadar GSH yang signifikan (rerata = 0,180, $p = 0,04$). Kelompok yang diberi ekstrak daun tin 500 mg/kgBB menunjukkan peningkatan signifikan pada H+7 (rerata = 0,187, $p = 0,03$) dan H+14 (rerata = 0,318, $p = 0,009$). Selanjutnya disimpulkan bahwa ekstrak daun tin, terutama pada dosis 500 mg/kgBB, dapat meningkatkan kadar GSH setelah induksi stroke, yang mengindikasikan potensi sebagai terapi tambahan dalam pengelolaan stroke.

Kata kunci: stroke iskemik; *Ficus carica*; glutathione

PENDAHULUAN

Stroke merupakan masalah kesehatan global yang serius, yang menyumbang 87% dari keseluruhan insiden. Hambatan pada suplai darah ke otak meningkatkan stres oksidatif dan peradangan, yang berkontribusi pada kerusakan sel saraf.^(1,2) Peran antioksidan dalam mengurangi stres oksidatif muncul sebagai pendekatan terapeutik yang potensial. *Ficus carica* L. atau pohon ara dikenal dengan efek antioksidan, berkat kandungan flavonoid dan asam fenolik yang signifikan dalam daunnya, yang dapat membersihkan radikal bebas dan membantu mencegah kerusakan oksidatif.^(3,4) Salah satu fokus adalah pada pengaruh ekstrak daun *Ficus carica* terhadap kadar *Glutathione* (GSH) pada *Rattus norvegicus* sebagai model stroke iskemik, dengan GSH sebagai antioksidan intraseluler yang penting.⁽⁵⁾ Penelitian yang ada menunjukkan bahwa peningkatan kadar GSH dapat mengurangi dampak negatif stres oksidatif, yang sering dikaitkan dengan cedera neurologis dalam stroke iskemik.^(6,7)

Ficus carica L. dikenal karena khasiatnya sebagai obat, termasuk efek antioksidan, antiinflamasi, dan pelindung saraf. Daun *Ficus carica* kaya akan senyawa bioaktif, seperti flavonoid dan asam fenolik, yang menunjukkan aktivitas antioksidan signifikan.⁽⁸⁾ Kemampuan senyawa-senyawa ini untuk membersihkan radikal bebas dan mengurangi stres oksidatif menjadikannya kandidat yang menjanjikan untuk intervensi terapeutik bagi stroke iskemik, karena kerusakan oksidatif memainkan peran penting dalam patofisiologi penyakit ini.⁽⁹⁾

Penelitian ini bertujuan untuk menyelidiki pengaruh ekstrak daun *Ficus carica* terhadap kadar GSH pada *Rattus norvegicus* yang menjadi model stroke iskemik. GSH sebagai salah satu antioksidan intraseluler yang paling kuat,^(1,10) memainkan peran penting dalam menjaga homeostasis redoks seluler dan melindungi sel dari

kerusakan oksidatif.^(11,12) Dalam konteks stroke iskemik, kadar GSH sering kali menurun akibat peningkatan stres oksidatif, yang menyebabkan cedera saraf yang semakin parah.⁽¹³⁾

Dengan menjelaskan hubungan antara pemberian ekstrak *Ficus carica* dan modulasi GSH, penelitian ini berusaha untuk berkontribusi pada pemahaman strategi terapi potensial untuk stroke iskemik, menyoroti pentingnya antioksidan alami dalam perlindungan saraf. Meningkatnya prevalensi stroke iskemik memerlukan eksplorasi pendekatan terapeutik baru yang dapat mengurangi stres oksidatif dan meningkatkan kelangsungan hidup saraf, sehingga penelitian ini diharapkan memberikan wawasan berharga tentang potensi terapeutik *Ficus carica* dalam meningkatkan kadar GSH dan melindungi dari kerusakan oksidatif pada model tikus stroke iskemik.

METODE

Penelitian ini dilaksanakan di Laboratorium Penelitian Lt. 1 Fakultas Kedokteran, Universitas Muslim Indonesia, Jl. Urip Sumohardjo No. 225, Panaikang, Panakkukang, Kota Makassar, Sulawesi Selatan. Waktu penelitian adalah dari bulan Oktober hingga Desember 2024. Penelitian ini merupakan studi *true experimental* yang menggunakan rancangan *pre test and post test with control group* dengan hewan percobaan tikus putih (*Rattus norvegicus*). Desain ini melibatkan kelompok kontrol dan kelompok perlakuan untuk menunjukkan perbedaan sampel sebelum dan sesudah perlakuan.⁽¹⁴⁻¹⁷⁾

Populasi dalam penelitian ini adalah tikus putih. Sampel yang digunakan adalah tikus putih jantan berumur 8–12 minggu dengan berat badan 150–200 gram. Teknik pengambilan sampel yang digunakan adalah *simple random sampling*, dan ukuran sampel ditentukan berdasarkan rumus *Federer*, menghasilkan total 28 ekor tikus yang dibagi menjadi 4 kelompok perlakuan.

Stroke iskemik diinduksi menggunakan metode *middle cerebral artery occlusion* (MCAO). Tikus dibius dengan *ketamin-xylazine* (80 mg/kg dan 10 mg/kg, intraperitoneal), kemudian arteri karotis interna kanan diikat menggunakan benang nilon monofilamen untuk menghambat aliran darah ke otak selama 60 menit. Setelah itu, benang dilepas untuk memungkinkan reperfusi darah. Keberhasilan induksi stroke iskemik dikonfirmasi dengan penurunan aliran darah serebral yang diukur menggunakan laser *Doppler flowmetry*.

Variabel independen dalam penelitian ini adalah pemberian ekstrak daun tin (*Ficus carica* L.) pada tikus putih, sedangkan variabel dependen adalah kadar GSH pada tikus putih. Variabel kontrol adalah pemberian *citicoline* pada tikus putih. Ekstrak daun tin diberikan dalam tiga dosis berbeda: 100 mg/kgBB, 200 mg/kgBB, dan 400 mg/kgBB. Ekstrak diberikan secara oral menggunakan *oral gavage* sekali sehari selama 14 hari berturut-turut. Kelompok kontrol positif menerima *citicoline* dengan dosis 500 mg/kgBB, sedangkan kelompok kontrol negatif hanya menerima aquades.

Data dikumpulkan melalui pengamatan langsung pada hewan laboratorium untuk menilai pengaruh ekstrak daun tin terhadap kadar GSH pada tikus putih model stroke iskemik. Pengukuran kadar GSH dilakukan dengan metode spektrofotometri setelah pengambilan darah retroorbital. Data yang diperoleh dianalisis secara statistik. Uji homogenitas *Shapiro-Wilk* digunakan untuk melihat normalitas distribusi data, sebagai syarat dapat dilakukannya uji ANOVA untuk membandingkan rerata dari tiga antar kelompok. Jika $p < 0,05$, dilakukan uji *post hoc* untuk menentukan kelompok yang berpengaruh.⁽¹⁸⁻²¹⁾

Penelitian ini telah disetujui oleh Pengurus Komite Etik Penelitian UMI dengan nomor persetujuan etik 423/A.1/KEP-UMI/VIII/2024. Penelitian ini mematuhi prinsip-prinsip etika penelitian, termasuk penghormatan terhadap kesejahteraan hewan, dengan menerapkan prinsip "3R" (*Replacement, Reduction, Refinement*) untuk meminimalkan penderitaan hewan yang digunakan dalam penelitian.

HASIL

Percobaan berlangsung di Laboratorium Fakultas Kedokteran UMI dengan 28 ekor tikus yang dibagi menjadi empat kelompok. Kelompok kontrol negatif (pakan standar dan air), kelompok kontrol positif (*sonde citicoline*), serta dua kelompok perlakuan yang menerima ekstrak daun tin dengan dosis 250 mg/kgBB dan 500 mg/kgBB. Kadar GSH diukur sebelum induksi stroke, serta pada hari ke-7 dan ke-14 setelah perlakuan.

Kadar GSH sebelum induksi stroke adalah setara di semua kelompok meliputi kelompok kontrol negatif yaitu 0,155, kelompok kontrol positif yaitu 0,154, kelompok ekstrak daun tin 250 mg/kgBB yaitu 0,143, dan kelompok ekstrak daun tin 500 mg/kgBB 0,152 (Tabel 1 dan Gambar 1). Sementara itu, setelah induksi stroke, kadar GSH pada kelompok kontrol negatif adalah 0,028, pada kelompok kontrol positif adalah 0,180, pada kelompok ekstrak daun tin 250 mg/kgBB adalah 0,072 dan pada kelompok ekstrak daun tin 500 mg/kgBB adalah 0,087 (Tabel 2 dan Gambar 1).

Tabel 1. Kadar GSH sebelum induksi stroke

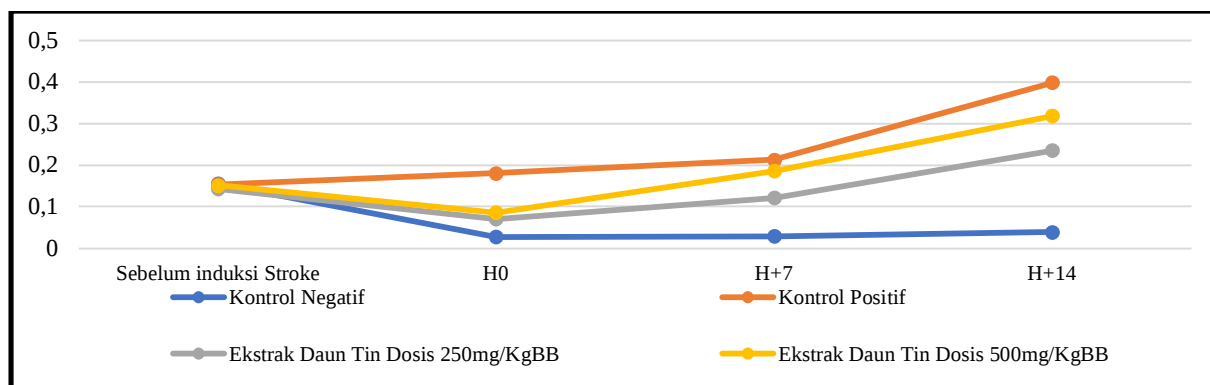
Kelompok	Kadar GSH (Rerata±simpangan baku)
Kontrol negatif	0,155 ± 0,008
Kontrol positif	0,154 ± 0,007
Ekstrak daun tin 250 mg/kgBB	0,143 ± 0,012
Ekstrak daun tin 500 mg/kgBB	0,152 ± 0,011

Tabel 2. Kadar GSH setelah induksi stroke sebelum perlakuan

Kelompok	Kadar GSH (Rerata±simpangan baku)
Kontrol negatif	0,028 ± 0,003
Kontrol positif	0,180 ± 0,008
Ekstrak daun tin 250 mg/kgBB	0,072 ± 0,014
Ekstrak daun tin 500 mg/kgBB	0,087 ± 0,006

Berdasarkan Tabel 3, sebelum induksi stroke kadar GSH pada kelompok kontrol negatif adalah 0,155. Setelah induksi stroke (H+0), kadar GSH menurun signifikan menjadi 0,028 dan tetap rendah pada H+7 di 0,030, serta sedikit meningkat pada H+14 menjadi 0,040. Namun, perubahan ini tidak bermakna secara statistik dengan $p = 0,15$. Pada kelompok kontrol positif, kadar GSH sebelum induksi stroke adalah 0,154. Setelah induksi stroke (H+0), kadar GSH meningkat menjadi 0,180, terus meningkat pada H+7 menjadi 0,213, dan mencapai 0,398 pada H+14. Nilai $p = 0,04$, yang mengindikasikan perubahan ini bermakna. Untuk kelompok yang diberi Tin 250 mg/kgBB, kadar GSH sebelum induksi stroke adalah 0,143. Setelah induksi stroke (H+0) menurun menjadi 0,072, kemudian meningkat menjadi 0,121 pada H+7, dan kembali meningkat pada H+14 menjadi 0,237. Meski ada

kenaikan, perubahan ini tidak bermakna dengan $p = 0,06$. Pada kelompok Tin 500 mg/kgBB, kadar GSH sebelum induksi stroke adalah 0,152, yang setelah induksi stroke (H+0) menurun menjadi 0,087, namun meningkat signifikan menjadi 0,187 pada H+7 dan terus meningkat menjadi 0,318 pada H+14. Nilai $p = 0,03$, yang berarti perubahan ini bermakna. Secara keseluruhan, perubahan kadar GSH yang bermakna hanya ditemukan pada kelompok kontrol positif dan kelompok tin 500 mg/kgBB.



Gambar 1. Grafik perbandingan rerata kadar GSH sebelum dan setelah perlakuan

Tabel 3. Perbandingan kadar GSH antar perlakuan pada tikus sebelum dan setelah induksi stroke

Kelompok	Rerata (simpangan baku)				Nilai p
	Sebelum	Stroke H0	Stroke H+7	Stroke H+14	
Kontrol negatif	0,155 (0,008)	0,028 (0,003)	0,030 (0,004)	0,040 (0,004)	0,15
Kontrol positif	0,154 (0,007)	0,180 (0,008)	0,213 (0,012)	0,398 (0,021)	0,04*
Tin 250 mg/kgBB	0,143 (0,012)	0,072 (0,014)	0,121 (0,007)	0,237 (0,013)	0,06
Tin 500 mg/kgBB	0,152 (0,011)	0,087 (0,006)	0,187 (0,006)	0,318 (0,009)	0,03*

Tabel 4. Selisih kadar GSH pada tikus antar perlakuan sebelum dan setelah induksi stroke

Kelompok	H0-Sebelum	Nilai p	H7-H0	Nilai p	H14-H7	Nilai p
Kontrol negatif	- 0,127 (0,018)	0,00*	0,001 (0,000)	0,00*	0,010 (0,004)	0,00
Kontrol positif	0,026 (0,011)		0,033 (0,019)		0,185 (0,025)	
Tin 250 mg/kgBB	- 0,072 (0,016)		0,049 (0,015)		0,116 (0,024)	
Tin 500 mg/kgBB	- 0,065 (0,036)		0,100 (0,015)		0,132 (0,018)	

Berdasarkan Tabel 4, kadar GSH adalah berbeda secara signifikan antara kelompok, baik selisih antara Sebelum induksi dan H0, selisih antara H0 dan H7 maupun selisih antara H7 dan H14.

PEMBAHASAN

Penelitian mengenai efek ekstrak daun tin (*Ficus carica L.*) terhadap kadar GSH pada tikus putih yang mengalami stroke iskemik menunjukkan bahwa GSH, sebagai salah satu antioksidan utama, berperan penting dalam melindungi sel-sel dari kerusakan oksidatif.⁽²²⁻²⁵⁾ Daun tin kaya akan senyawa bioaktif seperti *flavonoid*, *polifenol*, dan *terpenoid*, yang secara langsung meningkatkan kadar GSH melalui pengurangan stres oksidatif yang diinduksi oleh radikal bebas. *Flavonoid* seperti rutin, *kaempferol*, dan *quercetin* memperkuat aktivitas enzim glutathione reductase dan glutathione peroxidase, yang penting untuk regenerasi GSH dari bentuk teroksidasi (GSSG).^(26,27) Penelitian menunjukkan bahwa senyawa-senyawa ini tidak hanya menjaga keseimbangan redoks seluler tetapi juga melindungi DNA, protein, dan lipid dari kerusakan oksidatif. Selain itu, ekstrak daun tin telah terbukti meningkatkan cadangan GSH dan mengurangi peroksidasi lipid, menunjukkan kemampuan protektifnya terhadap jaringan yang mengalami stres oksidatif.^(22,28-31) Mekanisme utama antioksidan daun tin melibatkan aktivitas pembersihan radikal bebas melalui interaksi senyawa bioaktif dengan spesies reaktif oksigen (ROS), di mana polifenol dalam daun tin bekerja dengan mendonasikan elektron untuk menstabilkan ROS, sehingga mengurangi kerusakan seluler.^(31,32) Penelitian lebih lanjut menunjukkan bahwa ekstrak daun tin meningkatkan kapasitas total antioksidan dan menghambat peroksidasi lipid, memberikan perlindungan tambahan terhadap membran sel.⁽³³⁾ Dengan demikian, ekstrak daun tin memiliki potensi besar dalam melindungi jaringan otak dari kerusakan akibat stroke melalui peningkatan kapasitas antioksidan tubuh, serta dapat digunakan untuk mempercepat pemulihan dan melindungi jaringan otak dari kerusakan lebih lanjut. Kombinasi terapi berbasis daun tin dengan obat antioksidan lain dapat menjadi strategi efektif dalam mengurangi dampak iskemia serebral dan meningkatkan kualitas hidup pasien stroke.⁽³⁴⁾ Dosis ekstrak daun tin 500 mg/kgBB menunjukkan peningkatan kadar GSH yang signifikan setelah tujuh hari, serupa dengan efek kontrol positif (*citicoline*), dan mekanisme utama antioksidan daun tin adalah netralisasi radikal bebas melalui senyawa bioaktif yang mengaktifkan jalur NRF2/ARE, meningkatkan ekspresi enzim antioksidan seperti superoksida dismutase (SOD) dan katalase (CAT), serta menghambat apoptosis neuron.⁽³⁵⁻³⁸⁾

Daun tin mengandung alkaloid, flavonoid, fitosterol, fenolik, dan saponin, yang mendukung fungsi antioksidan dan antiinflamasi, di mana flavonoid seperti *kaempferol* dan asam klorogenik berperan dalam mengurangi produksi sitokin pro-inflamasi seperti TNF- α dan IL-6, yang dikenal memperburuk kerusakan jaringan otak pada stroke.⁽³⁶⁾ Penelitian menunjukkan bahwa ekstrak daun tin memiliki potensi neuroprotektif dengan menekan stres oksidatif dan mengurangi kerusakan jaringan otak, serta meningkatkan aktivitas *Glutathione reductase* dan mengurangi oksidasi DNA serta kerusakan lipid. Dalam konteks stroke iskemik,

ekstrak daun tin diketahui memiliki berbagai senyawa bioaktif yang berpotensi sebagai agen antioksidan, di mana senyawa *flavonoid* dan *polifenol* dapat meningkatkan kadar GSH, yang merupakan salah satu antioksidan utama dalam tubuh, sehingga membantu mengurangi stres oksidatif yang terjadi selama stroke iskemik.⁽³⁹⁻⁴¹⁾ Penelitian menunjukkan bahwa ekstrak daun ganitri (*Elaeocarpus ganitrus* Roxb.) memiliki efek antidiabetik yang signifikan, yang menunjukkan potensi perlindungan terhadap kerusakan sel.⁽⁴²⁾ Selain itu, penelitian mengungkapkan bahwa ekstrak daun pepaya (*Carica papaya* L.) menunjukkan aktivitas neuroprotektif, yang dapat menjadi indikasi bahwa ekstrak dari tanaman lain juga memiliki potensi serupa dalam konteks perlindungan sel saraf.^(41,43) Penelitian menunjukkan bahwa ekstrak daun salam (*Silybum polyanthum*) dapat memperbaiki profil lipid dan memiliki efek positif pada kesehatan jantung, yang sangat penting dalam konteks stroke.⁽⁴⁴⁾ Penelitian ini memberikan dasar yang kuat untuk mengeksplorasi lebih lanjut potensi ekstrak daun tin dalam meningkatkan kadar GSH dan memberikan perlindungan terhadap kerusakan sel saraf pada model stroke iskemik. Selain itu, penelitian menunjukkan bahwa ekstrak daun mimba (*Azadirachta indica*) memiliki efek positif dalam menurunkan kolesterol, yang dapat berkontribusi pada pengurangan risiko stroke.⁽⁴⁵⁻⁴⁷⁾

Penelitian ini memiliki beberapa keterbatasan yang perlu diperhatikan. Pertama, ukuran sampel yang digunakan, yaitu 28 tikus, mungkin tidak cukup untuk memberikan hasil yang representatif dan dapat digeneralisasi. Ukuran sampel yang lebih besar dapat meningkatkan kekuatan statistik dan keandalan hasil. Kedua, penelitian ini hanya menguji efek ekstrak daun tin pada kadar GSH tanpa mempertimbangkan parameter lain yang mungkin juga berkontribusi pada efek neuroprotektif, seperti peradangan atau kerusakan sel saraf. Selain itu, meskipun dosis yang digunakan telah ditentukan, penelitian ini tidak mengeksplorasi efek dosis yang lebih rendah atau lebih tinggi, yang mungkin memberikan wawasan tambahan tentang respons terapeutik. Ketiga, penelitian ini hanya dilakukan pada tikus putih jantan, sehingga hasilnya mungkin tidak dapat digeneralisasi untuk jenis kelamin lain atau spesies hewan yang berbeda. Penelitian lebih lanjut sebaiknya mencakup variasi jenis kelamin dan spesies untuk mendapatkan gambaran yang lebih komprehensif. Terakhir, meskipun penelitian ini menunjukkan potensi ekstrak daun tin dalam meningkatkan kadar GSH, mekanisme molekuler yang mendasari efek tersebut belum sepenuhnya dipahami. Oleh karena itu, penelitian lebih lanjut diperlukan untuk mengeksplorasi mekanisme aksi senyawa bioaktif dalam ekstrak daun tin dan untuk mengkonfirmasi temuan ini dalam studi klinis pada manusia.

KESIMPULAN

Penelitian ini menunjukkan potensi ekstrak daun tin dalam meningkatkan kadar GSH pada model tikus stroke iskemik. Selanjutnya penting untuk menyelidiki mekanisme molekuler yang mendasari efek ekstrak daun tin dan melakukan studi klinis pada manusia untuk memvalidasi temuan ini, sehingga dapat memastikan penggunaan ekstrak daun tin sebagai terapi yang aman dan efektif dalam pengobatan stroke.

DAFTAR PUSTAKA

1. Wang N, Yang L, Li G, Zhang X, Shao J, Ma J, et al. Molecular detection and genetic characterization of wenzhou virus in rodents in Guangzhou, China. BMC Vet Res. 2021 Dec 8;17(1):1–8.
2. Mohsin Alvi A, Tariq Al Kury L, Umar Ijaz M, Ali Shah F, Tariq Khan M, Sadiq Sheikh A, et al. Post-treatment of synthetic Polyphenolic 1,3,4 Oxadiazole Compound A3, attenuated ischemic stroke-induced neuroinflammation and neurodegeneration. Biomolecules. 2020 May 26;10(6):1–19.
3. Younis NS, Mohamed ME. Anethole pretreatment modulates cerebral ischemia/reperfusion: the role of JNK, p38, MMP-2 and MMP-9 pathways. Pharmaceuticals. 2023 Mar 15;16(3):442.
4. Zhang Y, Lei Y, Yao X, Yi J, Feng G. Pinoreosinol diglucoside alleviates ischemia/reperfusion-induced brain injury by modulating neuroinflammation and oxidative stress. Chem Biol Drug Des. 2021;98(6):986–96.
5. Jurcau A, Ardelean AI. Oxidative stress in ischemia/reperfusion injuries following acute ischemic stroke. Biomedicines. 2022 Mar 1;10(3):574.
6. Jittiwat J, Chonpathompikunlert P, Sukketsiri W. Neuroprotective effects of apium graveolens against focal cerebral ischemia occur partly via antioxidant, anti-inflammatory, and anti-apoptotic pathways. J Sci Food Agric. 2021 Apr 16;101(6):2256–63.
7. Tan Z, Dong F, Wu L, Feng Y, Zhang M, Zhang F. Transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) alleviates brain ischemic injury by regulating neuronal oxidative stress, pyroptosis, and mitophagy. Xu G, editor. Mediators Inflamm. 2023 Apr 17;2023:1–13.
8. Islam MM, Farag E, Eltom K, Hassan MM, Bansal D, Schaffner F, et al. Rodent ectoparasites in the middle east: a systematic review and meta-analysis. Pathogens. 2021 Jan 31;10(2):1–22.
9. Chan HG, Flores MJC, Maghirang ES V, Arellano BC, P Chan JM. A report of neglected zoonotic helminth infections among house rats in selected areas of Metro Manila and Region IV-A CALABARZON, Philippines. Epidemiol Public Heal. 2023 Nov 22;1(3):1–6.
10. Wijaya H, Surdijati S. Efek suplementasi virgin coconut oil terhadap parameter metabolik dan antropometrik tikus wistar jantan obesitas. J Nutr Coll. 2020 Apr 25;9(1):20–30.
11. Nurasi R, Wachidah Yuniwati EY, Djaelani MA. Pengaruh pemberian virgin coconut oil (VCO) dan olive oil terhadap mikroanatomi ren tikus putih (*Rattus norvegicus*). Bioma Berk Ilm Biol. 2019;20(2):1–7.
12. Chua C, Humaidi M, Neves ES, Mailepessov D, Ng LC, Aik J. VKORC1 mutations in rodent populations of a tropical city-state as an indicator of anticoagulant rodenticide resistance. Sci Rep. 2022;12(1):1–8.
13. Haryuna T siti H, Amellya D, Munir D, Zubaidah TSH. The benefits of curcuminoid to expression nuclear factor erythroid 2 related factor 2 (NRF2) and signal to noise ratio (SNR) value in the noise exposed organ of corti of *Rattus norvegicus*. Reports Biochem Mol Biol. 2021 Nov 1;10(3):373–9.
14. Agnesia Y, Sari SW, Nu'man H, Ramadhani DW, Nopianto. Buku ajar metode penelitian kesehatan. Pekalongan: Penerbit NEM; 2023.
15. Notoatmodjo S. Metodologi penelitian kesehatan. Jakarta: Rineka Cipta; 2018.

16. Liberty IA. Metode penelitian kesehatan. Pekalongan: Penerbit NEM; 2024.
17. Swarjana IK. Metode penelitian kesehatan. Surabaya: Andi Offset; 2016.
18. Ghozali. Aplikasi analisis multivariate dengan program IBM SPSS 25. Semarang: Badan Penerbit Universitas Diponegoro; 2018.
19. Sujarweni VW. SPSS untuk penelitian. Yogyakarta: Pustaka Baru Press; 2015.
20. Pallant J. SPSS survival manual: a step by step guide to data analysis using the SPSS program. New York: McGraw Hill Inc; 2010.
21. Darma B. Statistika penelitian menggunakan SPSS (uji validitas, uji reliabilitas, regresi linier sederhana, regresi linier berganda, uji t, uji F, R²). Kabupaten Bogor: Guepedia; 2021.
22. Javaid A. Chromatographic and spectroscopic fingerprinting of ficus carica and evaluation of in vitro antioxidant activity. Int J Agric Biol. 2021 Mar 1;25(3):677–82.
23. Li N, Guo Y, Gong Y, Zhang Y, Fan W, Yao K, et al. The anti-inflammatory actions and mechanisms of acupuncture from acupoint to target organs via neuro-immune regulation. J Inflamm Res. 2021;14:7191–224.
24. Liampas A, Zis P, Hadjigeorgiou G, Vavougiou GD. Selenium, stroke, and infection: a threefold relationship; where do we stand and where do we go? Nutrients. 2023;15(6):1–15.
25. El-Sayed SM, El-Naggar ME, Hussein J, Medhat D, El-Banna M. Effect of *Ficus carica* L. leaves extract loaded gold nanoparticles against cisplatin-induced acute kidney injury. Colloids Surfaces B Biointerfaces. 2019;184:1–5.
26. Yueniawati Y, Syaban M, Kurniawan D, Azam A, Alvenia D, Savira Y, et al. 7,8 dihydroxyflavone functions as an antioxidant through the inhibition of Kelch Like ECH associated protein 1: molecular docking and an in vivo approach in a rat model of ischemia reperfusion brain injury. World Acad Sci J. 2024;6(2):1–15.
27. Qodriah R, Simanjuntak P, Putri DAE. Uji aktivitas antioksidan dari ekstrak daun tin (*Ficus carica* L.) varietas Iraqi menggunakan metode ekstraksi sonikasi. Sainstech Farma. 2021 Sep 9;14(2):114–20.
28. Wang Y, Li P, Zhang X, Li L, Liu M, Li X, et al. Mitochondrial-respiration-improving effects of three different gardeniae fructus preparations and their components. ACS Omega. 2021 Dec 21;6(50):34229–41.
29. Sapkota A, Choi JW. Oleanolic acid provides neuroprotection against ischemic stroke through the inhibition of microglial activation and NLRP3 inflammasome activation. Biomol Ther (Seoul). 2022;30(1):55–63.
30. Bagheri SM, Allahtavakoli M, Hakimzadeh E. Neuroprotective effect of ischemic postconditioning against hyperperfusion and its mechanisms of neuroprotection. J Res Med Sci. 2024 May;29(1):1–11.
31. Nemiche S, Hamadouche NA, Nemliche S. Effect of *Ficus carica* extract on hematological parameters and antioxidant defense system in erythrocytes of albino rats exposed to nickel chloride. Not Sci Biol. 2023;15(2):1–11.
32. Petrucci R, Ieri F, Ciaccheri L, Bonetti A. Polyphenolic profiling and chemometric analysis of leaves from Italian *Ficus carica* L. varieties. polyphenol compounds in common fig. Eur J Hortic Sci. 2018;83(2):94–103.
33. Yahiaoui S, Kati DE, Chaalal M, Otmani A, Bettache N, Bachir-bey M. Phenolic compounds of fig (*Ficus carica* L.) leaves: optimization of extraction by response surface methodology and UPLC-MS phytochemical characterization. Curr Bioact Compd. 2023;19(1):39–51.
34. Shahinuzzaman M, Yaakob Z, Anuar FH, Akhtar P, Kadir NHA, Hasan AKM, et al. In vitro antioxidant activity of *Ficus carica* L. latex from 18 different cultivars. Sci Rep. 2020 Jul 2;10(1):1–14.
35. Gamboa-Carvajal L, Jara-Gutiérrez C, Villena J, Taborga L, Martínez JR, Espinoza L, et al. Evaluation of antioxidant and cytotoxic activity of hydro-ethanolic extracts obtained from *Steiractinia aspera* Cuatrec. Molecules. 2022;27(13):1–15.
36. Meziant L, Bachir-bey M, Bensouici C, Saci F, Boutiche M, Louaileche H. Assessment of inhibitory properties of flavonoid-rich fig (*Ficus carica* L.) peel extracts against tyrosinase, α -glucosidase, urease and cholinesterases enzymes, and relationship with antioxidant activity. Eur J Integr Med. 2021;43:1–12.
37. Paşayeva L, Özalp B, Fatullayev H. Potential enzyme inhibitory properties of extracts and fractions from fruit latex of ficus carica-based on inhibition of A-Amylase and A-Glucosidase. J Food Meas Charact. 2020;14(5):2819–27.
38. Baohong L, Zhongyuan L, Ying T, Beibei Y, Wenting N, Yiming Y, et al. Latex derived from *Ficus carica* L. inhibited the growth of NSCLC by regulating the caspase/gasdermin/AKT signaling pathway. Food Funct. 2023;14(4):2239–48.
39. Arbi TA, Afrina A, Guntara DJ. Konsentrasi hambat dan bunuh minimum formula hidrogel ekstrak daun tin (*Ficus carica*) terhadap pertumbuhan *Staphylococcus aureus*. Cakradonya Dent J. 2023 Jun 19;13(1):22–31.
40. Afriyeni H, Rizal R, Armenia A, Esfika M, Dillasamola D. Uji efektivitas ekstrak etanol daun arbei (*Rubus rosifolius* Sm.) terhadap penurunan kadar glukosa darah pada mencit diabetes. J Sains Farm Klin. 2023;10(2):248–55.
41. Masnunah S, Wiratmini NI, Suarni NMR. Uji efektivitas neuroprotektif ekstrak daun pepaya (*Carica papaya* L.) terhadap sel piramidal di hipokampus dan korteks serebri mencit (*Mus musculus* L.) yang diinduksi trimetiltilin. Metamorf J Biol Sci. 2020 Mar 17;7(1):1–10.
42. Kinanti AP, Lestari A, Nabilah ZM, Maulida R, Widiastuti TC, Kiromah NZW. Uji aktivitas antidiabetes ekstrak etanol daun ganitri (*Elaeocarpus ganitrus* Roxb.) pada tikus wistar jantan (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi streptozotocin. JPSCR J Pharm Sci Clin Res. 2023 Apr 10;8(1):139–51.
43. Dhanam IDAGM, Fatmawati NND, Budayanti NNS. Efek aktivitas antibakteri ekstrak etanol daun pepaya (*Carica papaya* L.) terhadap pertumbuhan bakteri *Klebsiella pneumoniae* ATCC 13883 dan *Staphylococcus aureus* ATCC 25923. E-Jurnal Med Udayana. 2021 Feb 26;10(2):97–105.
44. Iriani Y, Ramona Y, Astiti NPA. Potensi ekstrak etanol daun salam dan air rebusan daun salam untuk memperbaiki profil lipid (LDL-kolesterol) darah pada tikus wistar. Metamorf J Biol Sci. 2021;8(1):89–98.
45. Arini W, Isdadiyanto S, Sitasiwi AJ. Efek pemberian ekstrak etanol daun mimba (*Azadirachta indica* A. Juss.) terhadap struktur ren tikus putih (*Rattus norvegicus* L.) yang diberi pakan tinggi lemak. Bul Anat dan Fisiol. 2020;5(2):157–65.
46. Plotnikov MB, Chernysheva GA, Aliev OI, Smol'iakova VI, Fomina TI, Osipenko AN, et al. Protective effects of a new C-jun N-terminal kinase inhibitor in the model of global cerebral ischemia in rats. Molecules. 2019;24(9):1–23.
47. Fouad D, Al-Obaidi E, Badr A, Ataya FS, Abdel-Gaber R. Modulatory effect of ficus carica on oxidative stress and hematological changes induced by gamma-radiation in male albino rats. Biologia (Bratisl). 2020;75(9):1313–24.