

Efek Kombinasi Sambiloto, Salam, Kayu Manis, dan Temulawak Terhadap Ureum, Kreatinin Serum, dan Histologi Ginjal Tikus Model Hiperglikemia

Elsa Karina Sari Arif Rukun^{*}, Rima Zakiyah^{**}, Dini Sri Damayanti^{**}

^{*}Mahasiswa Fakultas Kedokteran Kedokteran Universitas Islam Malang

^{**}Staff Pengajar Fakultas Kedokteran Kedokteran Universitas Islam Malang

Email: elsakarinasari@yahoo.com

ABSTRACT

Introduction: Diabetes mellitus (DM) is the metabolic disorder with a hyperglycemic condition which can cause functionally and structurally disorders of the kidney. Hyperglycemia condition can be prevented by herbs administration. Sambiloto (*Andrographis paniculata*), Salam (*Syzygium polyanthum*), Kayu Manis (*Cinnamomum verum*), and Temulawak (*Curcuma xanthorrhiza*) is the herbs that have antioxidant dan antihyperglycemic effect. But, that combination effect on ureum, creatinine, and kidney histology in vivo on hyperglycemia rats model never studied yet.

Method: Laboratory experimental *in vivo* control group post test only design. Sample using male Wistar rats with 2-3 month old that separated in 5 group which are negative group and experimental group. High Fructose Diet (HFD) and streptozotocin (STZ) are used as DM induction. The combination extract of sambiloto, salam, kayu manis, and temulawak 125 mg / kgBB, 250 mg / kgBB, and 500 mg / kgBB was given for 30 days. Serum urea was measured using the enzymatic method and creatinine used the jaffe method. Data analysis used One Way ANOVA ($p < 0.05$).

Result: Combination of Sambiloto, Salam, Kayu Manis, and Temulawak did not affect in serum ureum ($p > 0.05$), serum creatinine ($p > 0.05$), and kidney histology (area and sum of glomerulus) hyperglycemia rats model ($p > 0.05$).

Conclusion: Combination of Sambiloto, Salam, Kayu Manis, and Temulawak infusion does not affect serum urea and creatinine levels and kidney histology of male hyperglycemia models of Wistar rats.

Keywords: Sambiloto, Salam, Kayu Manis, Temulawak, Ureum, Creatinine, Kidney Histology

PENDAHULUAN

Diabetes mellitus (DM) merupakan penyakit metabolik yang mempengaruhi organ pankreas sehingga terjadi gangguan pada sekresi insulin, kerja insulin atau keduanya yang mengakibatkan hiperglikemi¹. Menurut data WHO pada tahun 2014 menunjukkan bahwa prevalensi diabetes di dunia mencapai 422 juta orang, data tersebut mengalami peningkatan hampir sebanyak empat kali lipat dibandingkan tahun 1980². Di Indonesia penderita Diabetes mellitus sekitar 12 juta penduduk dengan presentasi daerah pedesaan lebih banyak daripada perkotaan³.

Diabetes terjadi akibat gangguan dari hormon insulin. Diabetes mellitus ada dua jenis, yaitu DM tipe 1 dan DM tipe 2, Diabetes tipe 1 (DMT-1) sering terjadi pada masa anak-anak atau sering disebut *Insulin Dependent Diabetes Mellitus (IDDM)* yang terjadi akibat pankreas tidak dapat memproduksi insulin secara cukup. Diabetes tipe 2 (DMT-2) yang lebih sering pada dewasa disebut *Non-Insulin Dependent Diabetes Mellitus (NIDDM)* terjadi akibat resistensi insulin. Hiperglikemia kronis dapat

menyebabkan meningkatnya *Reactive Oxygen Species* (ROS) dan *sheer stress* yang mengakibatkan kerusakan endotel khususnya pembuluh darah seperti arteri renalis⁴. Hal itu, membuat disfungsi endotel yang mengakibatkan vasokonstriksi meningkat, *Nitric Oxide* (NO) menurun, dan ROS meningkat kemudian timbul sklerosis pada pembuluh darah afferent, sehingga *Glomerular Filtrate Rate* (GFR) menurun dan *Renin Angiotensin Aldosterone System* (RAAS) aktif. Saat RAAS teraktivasi, angiotensin meningkat menyebabkan peningkatan aldosteron, respon simpatis, dan *Anti Diuretic Hormone* (ADH) yang mengakibatkan *Blood Pressure* (BP) meningkat⁵.

Peningkatan BP yang tidak terkontrol akan meningkatkan vasokonstriksi pembuluh darah afferent yang lebih besar, sehingga GFR semakin menurun dan terjadi hipoksia dari tubulus. Keadaan ini, menyebabkan penurunan fungsi ginjal seperti filtrasi, reabsorpsi, dan sekresi. Fungsi sekresi yang menurun dapat dilihat dari peningkatan ureum dan kreatinin dalam darah⁴ (Cao, 2011).

Indonesia merupakan negara yang kaya akan tanaman herbal yang memiliki khasiat untuk terapi penyakit salah satunya yaitu terapi Diabetes Mellitus. Beberapa herbal yang sering digunakan untuk terapi Diabetes Mellitus tipe 2 antara lain Sambiloto, Salam, Kayu Manis, dan Temulawak⁶ (Ahmad, 2012). Kombinasi herbal tersebut kemudian disingkat menjadi SSKT. Masing-masing herbal memiliki potensi sebagai antioksidan yang mampu menurunkan kadar ROS. Sambiloto, Salam, Kayu Manis, dan Temulawak memiliki kandungan flavonoid yang tinggi^{7,8,9,10} (Paramitha, 2016 ; Bahriul, 2014; Sufiana, 2014; Hayani, 2006). Sedangkan temulawak selain memiliki efek sebagai antioksidan juga memiliki efek sebagai *antihiperglikemi* yaitu zat aktif kurkumin dengan mekanisme menghambat glukoneogenesis di hepar sehingga, meningkatkan ambilan glukosa di otot¹¹.

Berdasarkan prevalensi Diabetes Mellitus yang terjadi akibat kondisi hiperglikemia kronis dan efek samping yang ditimbulkan dari obat antihiperglikemia sintetis serta kurangnya penelitian tentang kombinasi SSKT sebagai antioksidan dan antihiperglikemi, menjadi dasar perlunya adanya uji *in vivo* kombinasi SSKT sebagai antioksidan dan antihiperglikemi melalui penilaian kadar ureum dan kreatinin serum serta histologi ginjal tikus wistar jantan model Hiperglikemia.

METODE

Penelitian dilakukan dengan metode eksperimental laboratorium secara *in vivo*, dengan desain penelitian *control group post test only design* menggunakan tikus wistar jantan yang diinduksi *Streptozotocin* (STZ) dan *High Fructose Diet* (HFD), dan diberi perlakuan sonde herbal selama 30 hari.

Penelitian ini dilaksanakan di *Animal House* dan Laboratorium Terpadu Fakultas Kedokteran Universitas Islam Malang, Laboratorium Patologi Anatomi dan Patologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya Malang. Penelitian ini dilaksanakan mulai bulan Januari 2018 hingga Juli 2018.

Penelitian ini telah disetujui secara etik oleh Komisi Etik Penelitian Universitas Brawijaya dengan nomor 856-KEP-UB pada tanggal 5 Desember 2017.

Subjek Penelitian

Tikus wistar jantan (*Rattus norvegicus*) berusia 2-3 bulan dengan berat badan 120-200 gram, diaklimatisasi selama 7 hari, dan diberi makan dan minum standar laboratorium. Pengelompokan sampel terbagi atas kelompok negatif (KN, n=5), kelompok positif (KP, n=5), kelompok perlakuan 1 (KP 1, n=5), kelompok perlakuan 2 (KP 2, n=5),

kelompok perlakuan 3 (KP 3, n=5) sehingga total hewan coba yang digunakan adalah sebanyak 25 ekor.

Induksi Hiperglikemia

Tikus model hiperglikemia merupakan tikus yang induksi *Streptozotocin* (STZ) dosis rendah (25 mg/kgBB) berulang dengan cara ditambahkan buffer sitrat dengan pH 4,5 0,1 M sebanyak 2 ml/dosis pada hari ke-15 secara intraperitoneal dan *High Fructose Diet* (HFD) 10% selama 14 hari setelah aklimatisasi dan dilanjutkan sampai perlakuan selesai. Tikus kategori hiperglikemia bila kadar glukosa darah puasa ≥ 126 g/dL.

Pemberian Infusa Kombinasi SSKT

Infusa dilakukan dengan cara merebus simplisia daun sambiloto 5 gram, daun salam 3 gram, kayu manis 1 gram, dan rimpang temulawak 3 gram menggunakan pelarut air dengan perbandingan 1:10 selama 10 menit pada suhu 90°C (Ahmad, 2012), kemudian di evaporasi dengan suhu 50°C sampai 1/3 volume awal lalu dimasukkan di oven dengan suhu 50°C hingga menjadi ekstrak pasta 1/3 volume awal. Ekstrak pasta dibagi untuk 3 kelompok perlakuan dengan dosis 125 mg/kgBB (KP 1), dosis 250 mg/kgBB (KP 2), dan dosis 500 mg/kgBB (KP 3) kemudian dicampur dengan 2 ml air per sonde diberikan selama 30 hari.

Pengambilan Sampel Darah

Tikus difiksasi posisi supinasi, kemudian dianastesi menggunakan ketamin dosis 40 mg/kgBB secara *intramuscular* (IM). Tikus dibedah vertikal mengikuti linea media bagian abdomen menuju ke toraks menggunakan gunting sampai seluruhnya terbuka. Darah diambil dari jantung tikus dengan spuit 5 cc, kemudian langsung dimasukkan ke dalam vacutainer tanpa EDTA untuk pemeriksaan serum. Vacutainer tanpa EDTA tersebut didiamkan selama 30 menit pada suhu kamar selanjutnya disentrifugasi selama 15 menit dengan kecepatan 4000 rpm.

Pemeriksaan Kadar Ureum dan Kreatinin Serum

Sampel darah yang telah diperoleh dilakukan pemeriksaan kadar ureum menggunakan metode enzimatik dan kreatinin menggunakan metode jaffe dengan alat *Automated clinical chemistry analyzer* Pentra C200.

Pemeriksaan Histologi Ginjal Tikus Model Hiperglikemia

Preparat ginjal tikus dengan pewarnaan HE diamati dengan perbesaran 40X untuk melihat jumlah glomerulus dan perbesaran 100X untuk melihat luas area glomerulus.

Teknik Analisa Data

Data yang diperoleh dilakukan uji normalitas dan homogenitas terlebih dahulu. Setelah data dinyatakan terdistribusi normal selanjutnya dilakukan uji statistik *One Way ANOVA*. Hasil dikatakan bermakna bila $p < 0,05$. Semua analisa data dilakukan dengan memakai perangkat software statistik SPSS.

HASIL DAN ANALISA DATA

Karakteristik Sampel

Penelitian ini menggunakan tikus Wistar Jantan (*Rattus norvegicus*) sebagai sampel dengan usia 2-3 bulan dan berat badan 120-200 gram. Aklimatisasi atau adaptasi hewan coba selama 7 hari pada semua kelompok perlakuan masing-masing kelompok sebanyak 5 sampel. Karakteristik sampel pada penelitian ini dapat dilihat pada table 1.

Tabel 1. Karakteristik Sampel

Kelompok	Kontrol Normal (K N)	Kontrol Perlakuan (K P)	Kelompok Perlakuan 1 (K P 1)	Kelompok Perlakuan 2 (K P 2)	Kelompok Perlakuan 3 (K P 3)
Pemberian Ekstrak	-	-	Sonde lambung	Sonde lambung	Sonde lambung
Dosis Ekstrak (mg/kgBB)	-	-	125	250	500
Adaptasi	7 hari	7 hari	7 hari	7 hari	7 hari
Mean BB Akhir (gram)	340.80	219.80	297.00	280.40	246.60
Mean GDA Awal (sebelum perlakuan) (mg/dL)	103.20 ± 14.93	97.20 ± 3.15	93.00 ± 9.48	117.60 ± 1.63	116.40 ± 11.50
Mean GDP (Hiperglikemia) (mg/dL)	-	169.20 ± 36.50	205.60 ± 75.85	281.80 ± 57.71	136.00 ± 5.77
Mean GDP Akhir (Setelah Pemberian)	97.80 ± 3.15	98.80 ± 5.90	96.60 ± 5.16	156.40 ± 56.08	117.60 ± 17.80

Ekstrak) (mg/dL)

Keterangan :

Data dalam $mean \pm SE$

KN : Kelompok negatif

KP : Kelompok positif (Hiperglikemia)

KP 1 : Kelompok Hiperglikemia + pemberian infusa kombinasi SSKT 125 mg/kgBB/hari

KP 2 : Kelompok Hiperglikemia + pemberian infusa kombinasi SSKT 250 mg/kgBB/hari

KP 3 : Kelompok Hiperglikemia + pemberian infusa kombinasi SSKT 500 mg/kgBB/hari

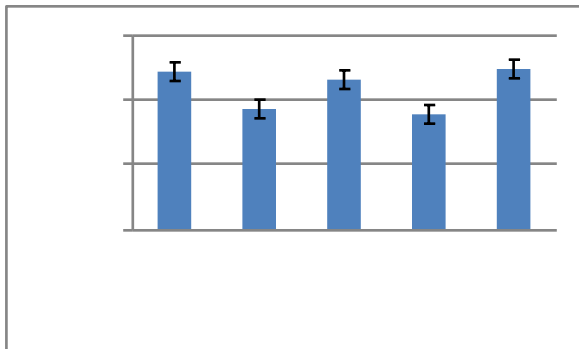
Kadar Ureum dan Kreatinin Serum

Hasil penelitian terhadap tikus Wistar Jantan model Hiperglikemia didapatkan rerata kadar ureum serum ditunjukkan pada tabel 2.

Data tersebut terdistribusi normal dan homogen ($p > 0,05$), sehingga data tersebut dapat dianalisa menggunakan *One Way ANOVA*. Analisa didapatkan ($p > 0,05$) yang menunjukkan perbedaan tidak signifikan terhadap kadar ureum serum tikus Wistar jantan model hiperglikemia. Namun, kadar ureum KN $>$ KP dan KP2.

Tabel 2. Rerata Hasil Kadar Ureum Serum .

Keterangan : Tabel 2 menunjukkan hasil rata-rata kadar ureum serum semua kelompok. Data dalam $mean \pm SE$. Tidak terdapat perbedaan yang signifikan pada kadar ureum serum tikus hiperglikemia ($p > 0,05$).



Gambar 1. Histogram kadar ureum serum pada tikus hiperglikemia yang diberikan kombinasi infusa SSKT.

Keterangan : Gambar 1 menunjukkan hasil rata-rata kadar ureum total serum semua kelompok. Data dalam $mean \pm SE$. Tidak terdapat perbedaan yang signifikan pada kadar ureum serum tikus hiperglikemia ($p > 0,05$), sehingga data tersebut di analisa dengan uji non-parametrik Kruskal Wallis. Didapatkan hasil ($p > 0,05$) yang menunjukkan perbedaan tidak signifikan.

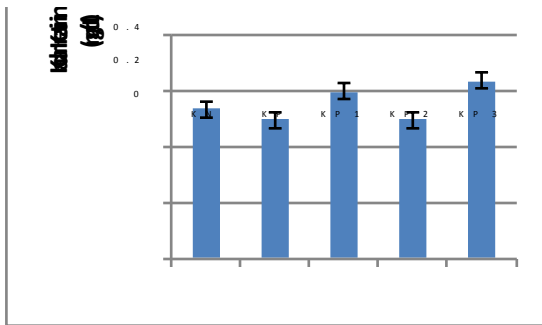
Hasil penelitian terhadap tikus Wistar Jantan model Hiperglikemia didapatkan rerata kadar kreatinin serum ditunjukkan pada tabel 3.

Data tersebut tidak normal dan homogen ($p < 0,05$), sehingga dilakukan uji Kruskal Wallis. Analisa Kruskal Wallis didapatkan ($p > 0,05$) yang menunjukkan perbedaan tidak signifikan terhadap kadar kreatinin serum Tikus Wistar jantan model Hiperglikemia. Namun, kadar kreatinin KP3 $>$ KP1 dan KN $>$ KP1.

Tabel 3. Rerata Hasil Kadar Kreatinin Serum .

Kelompok	N	Rerata±SE (mg/dL)
KN	5	0.54±0.02
KP	5	0.50±0.03
KP 1	5	0.60±0.03
KP 2	5	0.50±0.05
KP 3	5	0.64±0.04

Keterangan : Tabel 3 menunjukkan hasil rata-rata kadar kreatinin serum semua kelompok. Data dalam $mean \pm SE$. Tidak terdapat perbedaan yang signifikan pada kadar kreatinin serum tikus hiperglikemia ($p > 0,05$).



Gambar 2. Histogram kadar kreatinin serum pada tikus hiperglikemi yang diberikan kombinasi infusa SSK T

Keterangan : Gambar 2 menunjukkan hasil rata-rata kadar kreatinin serum semua kelompok. Data dalam $mean \pm SE$. Tidak terdapat perbedaan yang signifikan pada kadar kreatinin serum tikus hiperglikemia ($p > 0.05$).

Histologi Ginjal Tikus Model Hiperglikemi

Hasil penelitian terhadap tikus Wistar Jantan model Hiperglikemia didapatkan rerata luas area glomerulus ditunjukkan pada tabel 4.

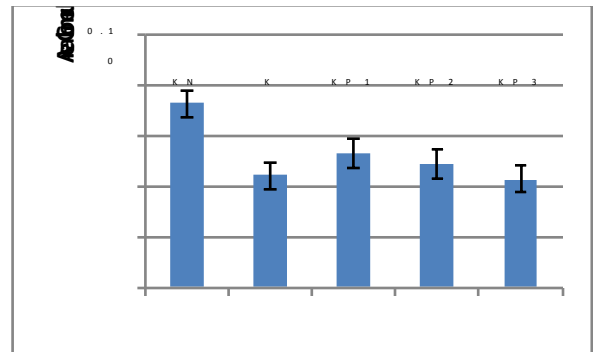
Data tersebut tidak terdistribusi normal dan homogen ($p < 0,05$) sehingga data tersebut dianalisa dengan uji non parametrik Kruskal Wallis. Analisa Kruskal Wallis didapatkan ($p > 0,05$) yang menunjukkan perbedaan tidak signifikan terhadap luas area glomerulus Tikus Wistar jantan model Hiperglikemia.

Tabel 4. Rerata Hasil Luas Area Glomerulus

Kelompok	N	Rerata $\pm$ SE
K N	5	10.20 $\pm$ 1.43
K P	5	9.00 $\pm$ 1.34
K P 1	5	8.80 $\pm$ 1.24
K P 2	5	9.00 $\pm$ 0.55
K P 3	5	9.40 $\pm$ 0.68
Kelompok	N	Rerata $\pm$ SE (mm)
K N	5	0.366 $\pm$ 0.044
K P	5	0.222 $\pm$ 0.06
K P 1	5	0.266 $\pm$ 0.061
K P 2	5	0.245 $\pm$ 0.023
K P 3	5	0.214 $\pm$ 0.042

Keterangan : Tabel 4 menunjukkan hasil rata-rata luas area glomerulus ginjal semua kelompok. Data

dalam $mean \pm SE$. Tidak terdapat perbedaan yang signifikan pada luas area glomerulus ginjal tikus hiperglikemia ($p > 0.05$).



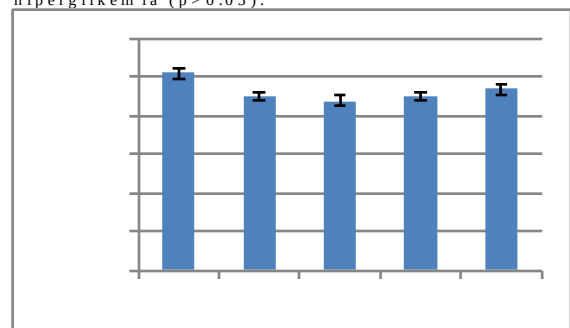
Gambar 3. Histogram Luas Area Glomerulus ginjal pada tikus hiperglikemi yang diberikan kombinasi infusa SSK T

Keterangan : Gambar 3 menunjukkan hasil rata-rata luas area glomerulus ginjal semua kelompok. Data dalam $mean \pm SE$. Tidak terdapat perbedaan yang signifikan pada luas area glomerulus ginjal tikus hiperglikemia ($p > 0.05$).

Hasil penelitian terhadap tikus Wistar Jantan model Hiperglikemia didapatkan rerata jumlah glomerulus ditunjukkan pada tabel 5. Data tersebut terdistribusi normal dan homogen ($p > 0,05$) sehingga data dapat dianalisa secara One Way ANOVA. Analisa One Way ANOVA didapatkan ($p > 0,05$) yang menunjukkan perbedaan tidak signifikan terhadap jumlah glomerulus Tikus Wistar jantan model Hiperglikemia.

Tabel 5. Rerata Hasil Jumlah Glomerulus

Keterangan : Tabel 5 menunjukkan hasil rata-rata jumlah glomerulus ginjal tikus semua kelompok. Data dalam $mean \pm SE$. Tidak terdapat perbedaan yang signifikan pada jumlah glomerulus tikus hiperglikemia ($p > 0.05$).



Gambar 4. Histogram Jumlah Glomerulus ginjal pada tikus hiperglikemi yang diberikan kombinasi infusa SSK T

Keterangan : Gambar 4 menunjukkan hasil rata-rata jumlah glomerulus ginjal semua kelompok. Data dalam mean $\pm$ SE. Tidak terdapat perbedaan yang signifikan pada jumlah glomerulus ginjal tikus hiperglikemia ($p > 0.05$).

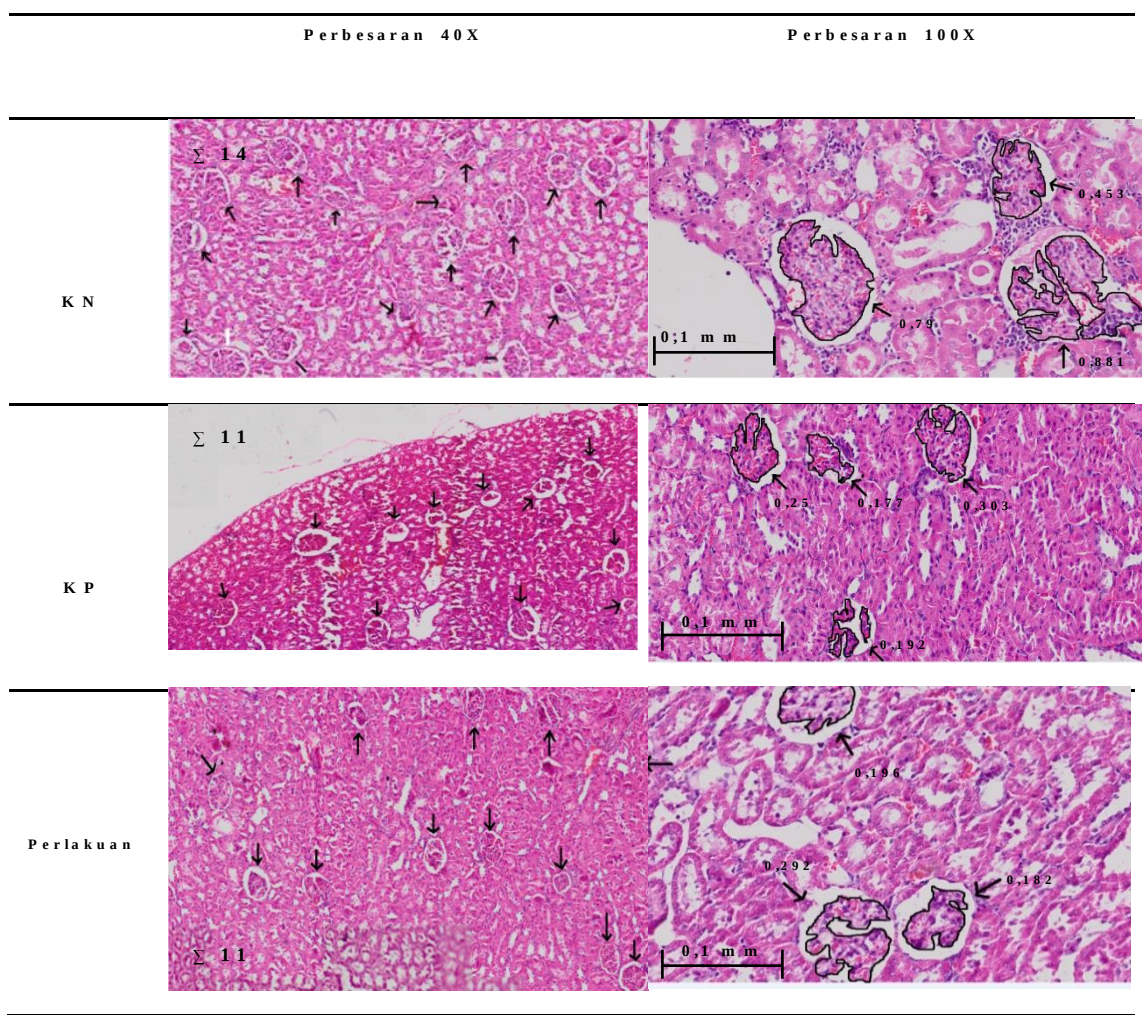
PEMBAHASAN

Karakteristik Sampel

Tikus putih jantan jenis *Rattus norvegicus* digunakan sebagai hewan coba¹². Usia yang dipilih untuk penelitian ini 2-3 bulan¹³. Berat badan dipilih 120-200 gram dengan bulu bersih dan mengkilat, mata jernih bersinar, nafsu makan baik, tidak cacat, dan berat badan bertambah setiap harinya karena, sebagai acuan untuk melihat pertumbuhan dari tikus tersebut sehat dan normal¹⁴. Penelitian ini menggunakan hewan coba dengan jumlah minimal 25 ekor dengan masing-masing kelompok terdiri dari lima ekor tikus.

Pemberian ekstrak dilakukan secara sonde lambung^{15,16}. Perlakuan sonde lambung antara kelompok kontrol negatif dan perlakuan diberikan satu kali dalam satu hari. Dosis ekstrak didapatkan dari penggunaan yang sering digunakan oleh peramu jamu untuk obat antidiabetes di B2P2TOOT, kemudian di konversikan dari dosis manusia menjadi dosis tikus yaitu, 125 mg/kgBB (KP 1), 250 mg/kgBB (KP 2), dan 500 mg/kgBB (KP 3)⁶.

Ekstrak SSKT menggunakan metode infusa dengan pelarut air. Metode ini dapat mengeluarkan senyawa metabolik seperti flavonoid, tanin, saponin, dan alkaloid yang dapat menjadi antioksidan untuk menangkalkan radikal bebas yang disebabkan karena hiperglikemi pada Diabetes Mellitus^{17,18,19,20,21,22,23}.



Gambar 5. Luas area dan Jumlah Glomerulus Ginjal Tikus Model Hiperglikemia

Keterangan : Gambar 5 menunjukkan gambaran luas area glomerulus (Perbesaran 100X) dan jumlah glomerulus (Perbesaran 40X) pada semua kelompok.

Pemeliharaan hewan coba dilakukan dengan adaptasi terlebih dahulu selama 7 hari, masing-masing kandang berisi satu ekor tikus. Tikus yang menjalani proses adaptasi hanya diberikan pakan dan minum setiap harinya, serta penggantian sekam dua hari sekali. Berat badan tikus diukur setiap minggunya untuk mengetahui efek dari keadaan hiperglikemi tikus yaitu, penurunan berat badan tikus. Akhir penelitian didapatkan terjadi penurunan berat badan tikus pada kelompok kontrol positif dan kelompok perlakuan dibandingkan dengan kelompok negatif sebesar 23,5 %. Gula darah merupakan salah satu marker untuk penanda keadaan hiperglikemi, ditandai dengan kadar gula darah puasa ≥ 126 mg/dl.

Pada awal penelitian dilakukan pengukuran gula darah acak didapatkan gula darah tikus semua kelompok hasilnya normal. Setelah induksi STZ dan HFD pada kelompok kontrol positif dan kelompok perlakuan didapatkan ada peningkatan gula darah 47% dibandingkan kelompok negatif yang menandakan induksi STZ dan HFD mampu membuat keadaan hiperglikemi. Sebelum pembedahan, dilakukan pengukuran gula darah untuk mengetahui efek pemberian kombinasi SSKT sebagai antihiperglikemia oleh penelitian Ana. Namun, kelompok kontrol positif juga mengalami penurunan gula darah meskipun tidak diberikan herba SSKT. Hal itu, diduga karena induksi dosis STZ dan HFD kurang tepat, sehingga kenaikan gula darah pada kelompok kontrol positif tidak signifikan serta jangka waktunya pendek dan gula darah kembali normal²⁵.

Efek Kombinasi Infusa SSKT terhadap Kadar Ureum dan Kreatinin Serum Tikus Model Hiperglikemi

Kombinasi SSKT masing-masing memiliki kandungan zat aktif yang memiliki efek pada kondisi hiperglikemi²⁶. Sambiloto memiliki zat aktif berupa flavonoid yang berfungsi sebagai antioksidan dan *andrographolide* berfungsi menurunkan absorpsi glukosa⁷. Salam memiliki zat aktif polifenol yang terdiri dari flavonoid dan tanin berfungsi sebagai antioksidan¹⁸. Kayu manis memiliki zat aktif polifenol yaitu flavonoid yang mirip dengan insulin sehingga berfungsi meningkatkan ambilan glukosa, aktivasi sintesis glikogen, dan meningkatkan sensitivitas insulin^{21,27}. Temulawak memiliki zat aktif flavonoid yang berfungsi sebagai antioksidan dan kurkumin sebagai penghambat glukoneogenesis di hepar sehingga ambilan glukosa meningkat¹¹.

Masing-masing kandungan yang dimiliki SSKT memiliki peran penting dalam kondisi

hiperglikemi, yaitu antioksidan sebagai penangkal radikal bebas sehingga diharapkan ROS dalam darah menurun dan memperbaiki fungsi ginjal yang rusak akibat penumpukkan ROS, *andrographolide* (sambiloto), polifenol (kayu manis), dan kurkumin (temulawak) berperan sebagai antihiperglikemi diharapkan dapat menurunkan kadar glukosa darah sehingga gula darah kembali normal, ROS juga tidak akan meningkat, dan fungsi ginjal mengalami perbaikan²⁸. Efek kombinasi SSKT dapat diperkuat dengan melihat kadar SOD dan MDA serum dengan adanya peningkatan SOD dan penurunan MDA, dan kadar insulin serum yang meningkat setelah diberi SSKT²⁹.

Pada penelitian ini, didapatkan hasil ureum dan kreatinin tidak ada perbedaan dari semua kelompok. Peneliti menduga banyak faktor yang berpengaruh untuk terjadinya kondisi tersebut. Faktor pertama dosis STZ dan HFD yang digunakan tidak dapat merusak sel β lebih banyak, sehingga terjadi keadaan hiperglikemi yang tidak meningkat signifikan. Dugaan peneliti dibuktikan oleh hasil penelitian Nugroho (2008)³⁰, Akbarzadeh (2007)³¹, Damasceno (2014)³², dan Hikmah (2015)³³ yang menyatakan bahwa dosis induksi STZ untuk mendapatkan keadaan hiperglikemi yang persisten digunakan dosis > 40 mg/kgBB, sedangkan penggunaan dosis HFD menurut Nugroho (2008)³⁰ dapat menyebabkan resistensi insulin dengan pemberian selama lebih dari 2 bulan.

Faktor kedua, aktivitas regenerasi dari sel β pankreas tinggi, sehingga kadar glukosa darah kembali normal³⁴. Dugaan mengenai aktivitas regenerasi sel yang cepat sehingga glukosa darah kembali normal diperkuat oleh hasil penelitian Anas (2013)³⁵ dan Pasaribu (2014)³⁶ yang menyatakan bahwa aktivitas regenerasi sel perlahan terjadi setelah 7-10 hari pemberian zat diabetonik yang dipengaruhi oleh imunitas hewan coba tersebut.

Faktor ketiga, dosis kombinasi SSKT masih terlalu rendah, sehingga tidak mempengaruhi fungsi ginjal. Dosis kombinasi herbal yang diberikan tidak dapat mempengaruhi fungsi ginjal sesuai dengan penelitian Novianto (2017)³⁷ yang menggunakan dosis 500 mg/kgBB sebagai antidiabetes masih memiliki efek yang baik bagi fungsi ginjal.

Faktor keempat, metode induksi yang digunakan tidak mampu menginduksi kerusakan sel beta pankreas lebih banyak sehingga tidak menghasilkan kondisi hiperglikemia dalam jangka waktu yang lama sesuai proses penelitian. Firdaus (2016)²⁵ menginduksi hewan coba menjadi hiperglikemi dilakukan dengan pemberian STZ

dosis >40 mg/kgBB dan HFD 30% *ad libitum* menghasilkan keadaan hiperglikemi yang stabil sampai 4 minggu setelah induksi.

Namun, kadar ureum KN lebih tinggi daripada KP dan KP 2. Hal ini, diduga efek dari makanan tinggi protein yang dikonsumsi yaitu kombinasi pors dan tepung tinggi protein. Konsentrasi protein pada pors sebesar 18,5% dan tepung terigu sebesar 11%³⁸. Dugaan peneliti diperkuat oleh penelitian Putro (2010)³⁹ yang menyatakan bahwa peningkatan kadar ureum yang tinggi dapat diakibatkan asupan protein yang tinggi. Selain itu, menurut Wolfensohn (2013)⁴⁰ protein yang dibutuhkan tikus sekitar 12%, sehingga pakan yang diberikan melebihi kebutuhan normal. Dugaan peneliti juga didukung dengan rerata sisa pakan kelompok normal (KN) yang sedikit dibandingkan dengan KP dan KP 2, sehingga membuktikan bahwa makanan dikonsumsi secara optimal.

Hasil kadar kreatinin KN cenderung lebih tinggi daripada KP dan KP 2. Hal ini, diduga disebabkan karena faktor konsumsi makanan yang tinggi protein dalam jangka waktu yang lama. Dugaan peneliti diperkuat oleh penelitian Nabella (2011)⁴¹, Wolfensohn (2013)⁴⁰, dan Klahr (1998)⁴² yang menyatakan bahwa pemberian diet tinggi protein dalam jangka waktu yang lama sehingga menyebabkan kelebihan asupan protein yang dibutuhkan dapat mengakibatkan peningkatan kadar kreatinin.

Efek Kombinasi Infusa SSKT terhadap Histopatologi Ginjal Tikus Model Hiperglikemi

Hasil pengamatan histopatologi pada ginjal tikus wistar jantan model hiperglikemi yang diinduksi STZ dan HFD tidak ada perbedaan signifikan dari semua kelompok ($p > 0,05$) yang diamati yaitu jumlah dan luas area glomerulus, tidak ada perubahan yang berarti dari masing-masing kelompok. Pada penelitian ini menunjukkan bahwa induksi STZ dan HFD serta pemberian kombinasi SSKT dari dosis terendah sampai tertinggi tidak mengganggu fungsi ginjal yang dibuktikan tidak adanya kerusakan struktur dari glomerulus, dan pengurangan jumlah glomerulus. Hal ini, dapat diartikan bahwa ekstrak yang diberikan tidak menimbulkan efek nefrotoksik.

KESIMPULAN

Kombinasi infusa SSKT tidak mempengaruhi kadar ureum dan kreatinin serum serta histologi ginjal tikus Wistar Jantan model hiperglikemia.

SARAN

1. Membuat model tikus hiperglikemia dengan meningkatkan dosis STZ > 25

mg/KgBB dan HFD > 10% atau metode yang lain.

2. Memperpanjang induksi (>1 bulan).
3. Meningkatkan dosis pemberian SSKT >500 mg/KgBB untuk melihat efek terhadap fungsi ginjal.
4. Menambah waktu penelitian agar terlihat jelas efek Diabetes Mellitus kronis (minimal 3 bulan).

UCAPAN TERIMA KASIH

Ucapan terima kasih disampaikan kepada IOM dan Fakultas Kedokteran Universitas Islam Malang yang telah mendanai penelitian, dr. Dini Sri Damayanti, M.Kes dan dr. Rima Zakiyah, Sp. Rad selaku dosen pembimbing serta tim penelitian yang telah membantu penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. IDF. 2017. IDF Diabetes Atlas. Eight edition.
2. WHO. 2016. Global Report On Diabetes.
3. Riskesdas. Riset Kesehatan Dasar 2013. Badan penelitian dan Pengembangan Kesehatan Kementerian Kesehatan RI. 2013.
4. Cao, Z dan Cooper, M.E. Pathogenesis of Diabetic Nephropathy. Journal of Diabetes Investigation. 2011
5. Simatupang, A. Ureum dan Kreatinin Kondisi Hiperglikemia. Universitas Hassanudin. 2010.
6. Ahmad, F.A. Analisis inta Penggunaan Jamu untuk Pengobatan pada Pasien di Klinik Saintifikasi Jamu Hortus Medicus Tawangmangu Tahun 2012. Fakultas Kesehatan Masyarakat Program Pasca Sarjana Ilmu Kesehatan Masyarakat. 2012.
7. Paramitha, M.D., dan Rahamanisa, S. Majority. 2016. Vol. 5 Nomer 5.
8. Bahriul, P., Rahman, N., dan Diah, A.W.M. Uji Aktivitas Antioksidan bisa Ekstrak Daun Salam (*Syzygium polyanthum*) dengan Menggunakan 1,1-Difenil-2-Pikrilhidrazil. Jurnal Akademik Kimia. 2014. 3(3): 143-149.
9. Sulfiana, dan Harlia. Uji matahari Aktivitas Antioksidan dan Sitotoksisitas love Campuran Ekstrak Metanol Kayu Sepang (*caesalpinia sappan L.*) dan Kulit Kayu Manis (*Cinnamomum burmannii B.*). JK K. 2014 3(2): 50-55.
10. Hayani, E. Analisis Kandungan Kimia Rimpang Temulawak. Pusat Penelitian dan Pengembangan Peternakan. 2006.
11. Cahyani, M.N., Wahdaningsih, S., dan Fitrianingrum, I. Pengaruh hanya Pemberian Ekstrak Etanol Rimpang Temulawak (*Curcuma xanthorrhiza ROXB.*) Terhadap Kadar Glukosa Darah Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Galur

- Wistar yang Diinduksi Aloksan. Universitas Tanjungpura. 2014.
12. Fitria, L., Mulyati, Tiraya, C.M., Budi, A.S. Profil Reproduksi Jantan Tikus (*Rattus norvegicus* Berkenhout, 1769) Galur Wistar Stadia Muda, Pradewasa, dan Dewasa. Jurnal Biologi Papua. 2015. 7(1):29-36.
 13. Sengupta, P. The laboratory rat: Relating its age with human's. International Journal of Preventive Medicine. 2013. 4(6): 624-630.
 14. Novrationi, I.R. Efek Minyak Atsiri Daun Sirsak (*Annona muricata* Linn.) bintanf terhadap Kadar ALP (Alkaline Phosphatase) dan LDH (Lactate Dehydrogenase) Serum Tikus Wistar samsung Jantan yang Diinduksi Rifampisin. Skripsi. Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Malang. Malang. 2016.
 15. Triliana, R. Pengaruh Terapi Suplementasi Sterol Tanaman (*Fitosterol*) Pada Profil Lemak, Kadar Apolipoprotein (Apo) B-48, Dan Penghitungan ikan Sel Busa Aorta Tikus Pasca Diet Aterogenik, Tesis. Magister Kesehatan Universitas Brawijaya. Malang. 2005.
 16. Listyorini, P.I. Uji Keamanan Ekstrak Kayu Jati (*Tectona Grandis* L.F). jikaUnnes Public Health Journal. 2012.
 17. ICS UNIDO. Extraction Technologies for Medicinal and Aromatic Plants. International Centre For Science And High Technology. 2008.
 18. Utami, I.W. Efek Fraksi Air Ekstrak Etranol Daun Salam (*Syzygium polyanthum Wight*) Terhadap Penurunan tidur Kadar Asam Urat Pada Mencit Putih (*Mus musculus*) Jantan Galur Balb-C yang Diinduksi Dengan Kalium Oksonat. Skripsi. Fakultas Farmasi Universitas Muhammadiyah Surakarta. 2008.
 19. Rahmah, W.N. Daya Hambat Kayu Manis (*Cinnamomum burmanni*) Terhadap Pertumbuhan Bakteri Kulturindah Darah Widal Positif Anggota Familia *Enterobacteriaceae*. Skripsi. Universitas Muhammadiyah Semarang. 2016.
 20. Emilda. Efek Senyawa Bioaktif Kayu Manis (*Cinnamomum burmanni* NEES EX.BL.) Terhadap Diabetes Mellitus: Kajian Pustaka. JFFI. 2018. 5(1): 246-252.
 21. Tjahjani S., et al. Efek Ekstrak Etanol Kayu Manis (*Cinnamomum burmanni*) Terhadap Penurunan Kadar Glukosa Darah . Online. http://repository.maranatha.edu/12623/10/1110110_Journal.pdf . 2014
 22. Ratimanjari, D.A. Pengaruh Pemberian Infusa Herbal Sambiloto (*Andrographis paniculata* Nees) Terhadap Glibenklamid Dalam Menurunkan Kadar pulang Glukosa Darah Tikus Putih Jantan Yang Dibuat Diabetes. Skripsi. Universitas Indonesia. 2011.
 23. Yuliani, N.N., Hilaria, M., dan Karim, M.. Uji Toksisitas Akut asam Ekstrak Kental Infusa Temulawak (*Curcuma xanthorrhiza Roxb.*) Dengan Metode *Brine Shrimp Lethality Test* (BST). Jurnal Info Kesehatan. 2015.13(1).
 24. ADA. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Diabetes pahit Journals. 2012. Vol 35 (1) : s67
 25. Firdaus, Rimbawan, Marliyati, S.A., dan Roosita, K.. Model Tikus Diabetes yang Diinduksi Streptozotocin-Sukrosa Untuk Pendekatan Penelitian Diabetes Melitus Gestasional. Jurnal MKMI. 2016.12(1).
 26. Rahmawati, N., Dewi, A.P.K., dan Widiyastuti, Y. The Effect of Combined Medicinal Plants Infusion on Blood Glucose, Cholesterol, and Triglyceride levels in Hyperglycemic *Sprague-Dawley* rats. Health Science Journal of Indonesia. 2015. 6(2).
 27. Hanafi, et al.. Efek Kayu Mansis Terhadap Ureum dan Kreatinin Tikus yang Diinduksi Alloxan. Universitas Sumatra Utara. 2012.
 28. Cahyani, M.N., Wahdaningsih, S., dan Fitrianingrum, I. Pengaruh Pemberian Ekstrak Etanol Rimpang sekolah Temulawak (*Curcuma xanthorrhiza ROXB.*) Terhadap Kadar Glukosa Darah Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Galur Wistar yang Diinduksi Aloksan. Universitas Tanjungpura. 2014.
 29. Putra, R., Dasrul, Sugito, Akmal, M., Zuhrawaty, dan Syafruddin. The Effect of Vitamin E to Superoxide pelangi Dismutase Serum Level in Diabetes Mellitus Induced White Rat (*Rattus norvegicus*). JIM VET-EISSN : 2540-9492. 2018.
 30. Nugroho, A.P. Hewan Percobaan Diabetes Mellitus: Patologi dan lihai Mekanisme Aksi Diabetogenik. Biodiversitas. 2008.7(4): 378-382.
 31. Akbarzadeh, A., et al. Induction of Diabetes By Streptozotocin in Rats. Indian Journal Of Clinical Biochemistry. 2007.22(2): 60-64.
 32. Damasceno, D.C., et al. Streptozotocin-Induced Diabetes Models: Pathophysiological ketika Mechanism and Fetal Outcomes. Biomed Research International. 2014.
 33. Hikmah, N., Shita, A.D.P., dan Maulana, H. Rat Diabetic Blood Glucose Level Profile with Stratified Dose using Streptozotocin (SD-STZ) and Multi Low Dose Streptozotocin Induction Methods.

- The Journal Of Tropical Life Science. 2015. 5(1): 30-34.
34. Hasanah, U. Profil Sel Beta Pankreas Pada Tikus Diabetes Yang bebek Diberi Umbi Kimpul (*Xanthosoma sagittifolia* (L.) Schott.). Skripsi. Universitas Sebelas Maret. 2016.
 35. Anas, Y., et al. Aktivitas Antidiabetes Fraksi n-Heksan Ekstrak Etanol Daun Lenglgengan (*Leucas lavandulifolia* JE. Smith) Pada Tikus Neonatal STZ-Induced Type-2 Diabetes Mellitus. Universitas Gadjah Mada. 2013.
 36. Pasaribu, K.F., dan Saragih, H. Pola Penurunan Kadar Glukosa Darah Sebagai Akibat Pemberian lily Curcumin dalam Berbagai Dosis pada Tikus Wistar Hiperglikemia. Prosiding Simposium Nasional Inovasi Pembelajaran dan Sains 2014 (SNIPS 2014). 2014.
 37. Novianto, F., dan Triyono, A. Studi Klinis Formula Jamu permen Antihiperglikemia Terhadap Fungsi Hati. Prosiding Seminar Nasional Peluang Herbal Sebagai Alternatif Medicine. 2015.
 38. Astelia, J. Pengawasan Mutu Tepung Terigu Secara lumpur Kimiawi di PT. Indofood Sukses Makmur Tbk. Bogasari Flour Mills Division Jakarta. 2016. Universitas Katolik Soegijapranata.
 39. Putro, S.A. Hubungan Antara Kadar Kreatinin Darah dan Kadar Ureum Darah dengan Kadar Gula Darah Pada Kejadian Penyakit Nefropati mobil Diabetik Pada Pasien Rawat Inap di RSUD Dr. Moewardi Surakarta. Skripsi. 2010. Universitas Muhammadiyah Surakarta.
 40. Wolfensohn, S., dan Lloyd, M. Handbook of Laboratory Animal payung Management and Welfare, 4th ed., Wiley-Blackwell, West Sussex, 234. 2013.
 41. Nabella, H. Hubungan Asupan Protein Dengan Kadar Ureum kursi dan Kreatinin Pada *Bodybuilder*. Skripsi. 2011. Universitas Diponegoro.
 42. Klahr S, Pukerson M. Effects of Dietary Protein on Renal bamgkai Function and on the Progression of Renal Disease. 1988. Am J Clin Nutr. 47:146 – 52