

EFEK KOMBINASI EKTRAK AIR DAUN JATI BELANDA, KEMUNING, MURBEI DAN RIMPANG BANGLE TERHADAP KADAR BUN DAN KREATININ SERUM PADA TIKUS WISTAR DENGAN DIET ATEROSKLEROSIS

Deanurva Calista Prima*, Merlita Herbani**, Doti Wahyuningsih**

*Mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Islam Malang

** Staf Pengajar Fakultas Kedokteran Universitas Islam Malang

E mail : deanurva@gmail.com

ABSTRAK

Pendahuluan : Hiperlipidemia kronik dapat menyebabkan peningkatan ROS (*Reactive Oxygen Spesies*) dan pembentukan aterosklerosis yang berujung merusak ginjal. Pemberian ekstrak air dari daun Jati Belanda, Kemuning, Murbei dan rimpang Bangle (JKMB) selama ini digunakan sebagai anti-hiperlipidemia dan antioksidan. Penelitian ini bertujuan untuk mempelajari efek kombinasi ekstrak air JKMB terhadap kadar BUN dan kreatinin serum pada tikus dengan diet aterosklerosis.

Metode: Penelitian menggunakan metode eksperimental laboratorium secara *in vivo* dengan desain *post test control grup only*. Digunakan 30 tikus wistar jantan usia 2 bulan dibagi menjadi 5 kelompok yaitu Kelompok Kontrol Negatif (KN), Kontrol Positif (KP), Kelompok Perlakuan Dosis 1 (189mg/200gBB), Dosis 2 (378mg/200gBB) dan Dosis 3 (756mg/200gBB). Kelompok KP dan kelompok perlakuan diinduksi diet tinggi lemak modifikasi (DTLM) untuk menghasilkan kondisi aterosklerosis. DTLM diberikan bersamaan dengan pemberian herbal JKMB selama 12 minggu. Pemeriksaan BUN dan kreatinin serum menggunakan alat spektrofotometer dengan panjang gelombang 600 nm dan 510 nm. Analisa data menggunakan SPSS versi 16.

Hasil: Induksi DTLM pada KP tidak meningkatkan kadar BUN dan kreatinin serum dibandingkan dengan KN. Pemberian kombinasi ekstrak air JKMB meningkatkan kadar BUN serum secara signifikan ($p < 0,05$) pada D1 dan D2 dibandingkan dengan KP serta peningkatan D1 dibandingkan dengan D3. Sedangkan pada pemeriksaan kreatinin, pemberian JKMB tidak mengubah perbaikan kadar kreatinin serum ($p > 0,05$).

Kesimpulan: Induksi pakan DTLM tidak meningkatkan kadar BUN dan kreatinin serum pada kelompok KP. Pemberian kombinasi ekstrak air JKMB tidak dapat menurunkan kadar BUN dan kreatinin serum tikus wistar diinduksi DTLM.

Kata Kunci: *Hiperlipidemia, Aterosklerosis, Ektrak Air JKMB, BUN Serum, Kreatinin Serum*

THE EFFECT OF WATER EXTRACT COMBINED OF JATI BELANDA, KEMUNING, MURBEI LEAVES AND BANGLE RHIZOME ON SERUM BUN AND CREATININE LEVEL OF WISTAR RATS WITH ATHEROSCLEROSIS DIET

Deanurva Calista Prima*, Merlita Herbani**, Doti Wahyuningsih**

*Medical Faculty Student of Malang Islamic University

** Medical Faculty Lecture of Malang Islamic University

E mail : deanurva@gmail.com

ABSTRACT

Introduction: Chronic hyperlipidemia leads to the excessive production of ROS (Reactive Oxygen Spesies) and the formation of atherosclerosis, in which both lead to kidney impairment. The administration of combined water extract of Jati Belanda, Kemuning, Murbei leaves and Bangle rhizome (JKMB) was traditionally used as anti-hyperlipidemia and antioxidant. This research aims to study the effect of JKMB water extract on serum BUN and creatinine levels of wistar rats with atherosclerosis diet.

Methods : Laboratory experimental *in vivo* research method with post test control group only design. This research used 30 male wistar rats aged 2 months old which were divided into 5 groups: Negative Control (KN), Positive Control (KP), Group treated with Dose 1 (189mg/200gBB), Dose 2 (378mg/200gBB) and Dose 3 (756mg/200gBB). KP group and treatment groups are given with DTLM to induce atherosclerosis condition. DTLM was given along with the administration of JKMB for 12 weeks. A spectrophotometer with a wavelength of 600 nm and 510 nm is used for the examination of serum BUN and creatinine levels. Data analysis using SPSS version 16.

Results: Induction of DTLM in KP did not increase the serum BUN and creatinine levels compared to KN. The combination of JKMB water extract increased serum BUN levels significantly ($p < 0.05$) in D1 and D2 compared to KP, and D1 compared to D3. Whereas on creatinine level examination, the administration of JKMB water extract did not give any improvement ($p > 0.05$).

Conclusion: Induction of DTLM did not increase serum BUN and creatinine levels in the KP group. The given JKMB water extract did not reduce serum BUN and creatinine levels in DTLM-induced wistar rats.

Keywords: *Hyperlipidemia, Atherosclerosis, Water Extract of JKMB, Serum BUN, Serum Creatinine*

PENDAHULUAN

Hiperlipidemia merupakan tingginya kadar lipid didalam darah yang ditandai dengan tingginya kolesterol, trigliserida atau keduanya¹. Hal ini dapat terjadi akibat dari perubahan gaya hidup berupa perubahan pola makan yang tidak sehat dan tinggi kolesterol². Prevalensi hiperlipidemia di Indonesia terus meningkat di setiap tahunnya. Pada tahun 2008 terdapat sebesar 35,1%, dan terus meningkat menjadi 35,9% pada tahun 2013³. Hiperlipidemia menjadi salah satu faktor resiko dari aterosklerosis¹. Aterosklerosis yang terjadi pada arteri renalis biasa disebut dengan ARAS (*Atherosclerosis Renal Artery Stenosis*). Di Amerika, kejadian ARAS terus meningkat setiap tahunnya dari analisa *Medicare AS* sebelumnya dilaporkan tingkat kejadian 3,7% terus meningkat hingga 6,8% dari 1000 pasien pertahunnya⁴.

Diet tinggi lemak dapat menyebabkan kondisi hiperlipidemia. Hiperlipidemia kronik dapat mencederai sel endotel dan menyebabkan disfungsi endotel. Disfungsi endotel akan menurunkan fungsi sel endotel untuk memproduksi NO (vasodilator) dan meningkatkan kadar ROS. Hal ini akan menyebabkan vasokonstriktor pembuluh darah dan tingginya kadar ROS akan memudahkan LDL teroksidasi membentuk sel busa. Akumulasi sel busa kemudian akan membentuk plak atheroma⁵. Aterosklerosis pada arteri renalis dapat menurunkan aliran darah ke ginjal. GFR akan ikut turun dan fungsi filtrasi ginjal akan turun menyebabkan penurunan sekresi urea dan kreatinin dalam urin. GFR yang turun juga akan meningkatkan tekanan darah melalui mekanisme RAAS (*Renin Angiotensin Aldosterone System*)⁶.

Beberapa tumbuhan herbal yang berkhasiat sebagai antihiperlipidemia dan antioksidan yaitu daun jati belanda, kemuning, murbei, dan rimpang bangle atau disingkat menjadi JKMB^{7,8}. Pada JKMB mengandung senyawa aktif yaitu flavonoid, saponin, steroid, tanin, dan triterpenoid yang dapat menurunkan kolesterol dalam darah^{8,9,10,11,12,13,14}. Senyawa flavonoid memiliki sifat antioksidan yang dapat menangkap radikal bebas dan menghambat peroksidasi LDL¹⁵. Flavonoid juga memiliki efek vasodilator sehingga dapat menurunkan tekanan darah dan meningkatkan GFR¹⁶. Pada penelitian Nematbakhsh, dkk (2013) menemukan bahwa flavonoid pada daun murbei dapat menghambat peningkatan kadar BUN dan kreatinin serum dan dapat melindungi ginjal dari nefrotoksitas pada tikus yang diinduksi oleh Cisplatin¹⁷.

Berdasarkan uraian yang sudah dijelaskan sebelumnya, dapat diketahui bahwa JKMB berpotensi sebagai antihiperlipidemia dan antioksidan yang dapat melindungi ginjal. Namun penelitian mengenai potensi kombinasi herbal JKMB ini masih belum pernah ada. Maka dari itu, penelitian ini akan meneliti potensi dari kombinasi herbal JKMB terhadap fungsi ginjal dengan melihat

kadar BUN dan kreatinin serum pada tikus diinduksi diet aterogenik.

METODE

Penelitian menggunakan metode eksperimental laboratorium secara *in vivo* dengan desain penelitian *post test control grup only* untuk menguji efek kombinasi ekstrak air JKMB (daun jati belanda, kemuning, murbei dan rimpang bangle) terhadap tikus wistar hiperlipidemia. Penelitian dilaksanakan di *Animal House* FK UNISMA, *Animal House* FK UMM dan Laboratorium Patologi Klinik FK UB. Penelitian berlangsung mulai bulan Januari 2018 – Mei 2018.

Ethical Clearance

Penelitian ini telah mendapatkan izin dari Komisi Etik Penelitian Universitas Brawijaya dengan nomor 864-KEP-UB.

Objek Penelitian

Penelitian ini menggunakan tikus wistar jantan, yang berusia 2 bulan dengan berat badan 150-200 g¹⁸. Jumlah sampel yang digunakan adalah 30 ekor. Tikus terbagi dalam 5 kelompok yaitu kelompok kontrol negatif (n=6), kontrol positif (n=6), kelompok dosis 1 (n=6), kelompok dosis 2 (n=6), kelompok dosis 3 (n=6).

Induksi Aterosklerosis

Induksi aterosklerosis diberikan pada kelompok kontrol positif dan kelompok perlakuan menggunakan Diet Tinggi Lemak Modifikasi (DTLM). Komposisi DTLM yaitu *Confeed PAR-S* 7 g, tepung terigu 3 g, kolesterol 0,3 g, asam kolat 0,02 g, minyak babi 1,5 ml dan air 48 ml atau secukupnya diberikan selama 12 minggu dengan total pakan 25 g/hari. Komposisi DTLM ini merupakan modifikasi pakan dari komposisi penelitian Murwani yaitu *Confeed PAR-S* 200 g, tepung terigu 100 g, kolesterol 8 g, asam kolat 0,8 g, minyak babi 40 ml dan air 51,2 ml¹⁸.

Pembuatan Ekstrak Air (Metode Infusa) JKMB

Serbuk kombinasi JKMB ditimbang sesuai dosis masing-masing. Kemudian masukkan air 200 mL dan panaskan pada suhu 90°C selama 15 menit. Kemudian hasil ekstrak disaring dan disimpan pada suhu ruangan. Bentuk kombinasi JKMB didapatkan dari pencampuran daun jati belanda, kemuning, murbei dan rimpang bangle dengan 3 komposisi dosis yaitu D1 72 : 27 : 27 : 63 mg/200gBB, D2 144 : 54 : 54 : 126 mg/200gBB, D3 288 : 108 : 108 : 252 mg/200gBB. Setiap dosis terlarut dalam 2 ml larutan air dan diberikan melalui sonde lambung^{19,20}.

Pengambilan Sampel Darah

Tikus yang akan dibedah dianastesi dengan kapas kloroform, kemudian tikus dilakukan uji nyeri. Jika tidak berespon, tikus difiksasi dengan posisi anatomi dan dilakukan pembedahan secara vertikal dimulai linea media abdomen menuju thoraks. Sampel darah diambil dari jantung tikus dengan metode *cardiac puncture* dengan menggunakan spuit dan dimasukkan ke dalam *vacutainer* non-EDTA, selanjutnya sampel darah disentrifugasi dengan kecepatan 3000 rpm selama 10 menit. Selanjutnya serum disimpan pada suhu ruangan -20 °C^{21,22}.

Pemeriksaan BUN dan Kreatinin Serum

Pengukuran kadar BUN dan kreatinin serum menggunakan alat *automatic biochemistry analyzer* Horiba-Medical ABX Pentra C200. Satuan ukurannya adalah mg/dL²³.

Teknik Analisa Data

Data diuji normalitas dan homogenitas. Data yang terdistribusi normal dan homogen dilakukan uji *One-way Anova* dan dilanjutkan dengan uji LSD (*Least Significance Different*). Data yang tidak terdistribusi normal dilakukan uji non-parametrik yaitu *Kruskal Wallis*. Hasil nyata signifikan bermakna bila $p < 0,05$. Data ini dianalisa dengan *software* statistik SPSS versi 16.

HASIL DAN ANALISA DATA

Tabel 1 karakteristik sampel

Komponen	Kelompok				
	KN	KP	D1	D2	D3
Jumlah sampel	5	5	4	4	5
Jumlah/kandang	1	1	1	1	1
Lama adaptasi (hari)	14	14	14	14	14
Usia-Akhir (minggu)	8-20	8-20	8-20	8-20	8-20
Pemberian sonde	Sonde air	Sonde air	Sonde herbal	Sonde herbal	Sonde herbal
Dosis JKMB (mg/200gBB)	-	-	189	378	756
BB awal (g)	179.20 ± 14.72	179.0 ± 17.29	172.60±23.82	172.40± 15.44	169 ± 17.84
BB akhir (g)	296.20 ± 16.39	294.0 ± 38.44	225.60±46.92	267.80± 44.82	274 ± 21.23
Δ BB (g)	117.00 ± 14.30	115.00 ± 30.57	53.00 ± 35.46	95.40 ± 46.96	105.00 ± 10.00
Asupan pakan/hari (g)	24.77 ± 0.16	24.84 ± 0.19	23.23 ± 0.70	24.28 ± 0.56	24.67 ± 0.22
Tekanan Darah (mmHg)	120/92 ± 17/19	143/112 ± 38/39	140/102 ± 15/11	131/100 ± 28/22	125/96 ± 19/16

Keterangan : Data dalam rata-rata ± Standar Deviasi (SD).

KN : Pakan diet normal + aquades

KP : Pakan Diet Tinggi Lemak Modifikasi (DTLM)

D1 : Pakan DTLM + ekstrak air JKMB dosis 189 mg/200gBB

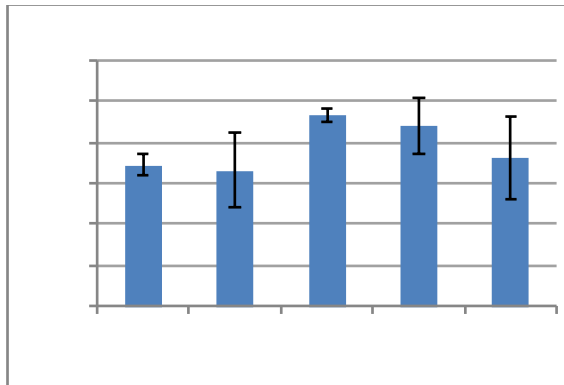
D2 : Pakan DTLM + ekstrak air JKMB dosis 378 mg/200gBB

D3 : Pakan DTLM + ekstrak air JKMB dosis 756 mg/200gBB

Uji statistik *One Way Anova* pada tekanan darah dan delta berat badan tidak didapatkan perbedaan yang signifikan ($p>0,05$) antara setiap kelompok. Meskipun demikian ada peningkatan tekanan darah sebesar 16% pada KP dibandingkan dengan KN dan ada penurunan sebesar 2% (D1); 8,4% (D2); 12,5% (D3) dibandingkan dengan KP.

Efek Pemberian Kombinasi Ekstrak Air JKMB Terhadap Kadar BUN Serum Tikus yang Diinduksi DTLM

Rata-rata kadar BUN serum pada kelompok kontrol dan perlakuan dapat dilihat pada gambar 2 di bawah ini.



Gambar 2 Rata-rata kadar BUN serum

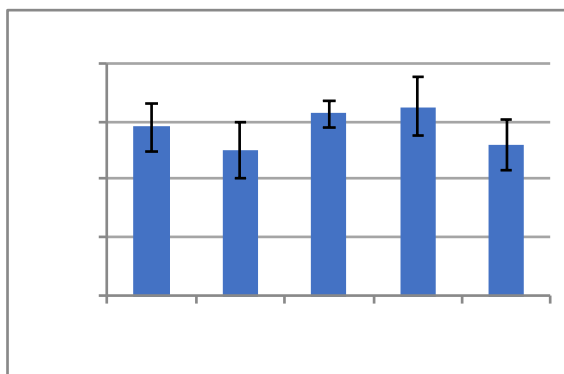
Keterangan : Data dalam rerata $\pm$ Standar Deviasi

- (a) berbeda signifikan dengan KP
- (b) berbeda signifikan dengan D3

Uji statistik menggunakan *One Way ANOVA* menunjukkan adanya peningkatan kadar BUN serum secara signifikan ($p<0,05$) setelah pemberian herbal JKMB yaitu peningkatan pada kelompok D1 dan D2 dibandingkan dengan KP serta peningkatan D1 dibandingkan dengan D3. Selain dari itu, hasil statistik menunjukkan hasil yang tidak signifikan ($p>0,05$).

Efek Pemberian Kombinasi Ekstrak Air JKMB Terhadap Kadar Kreatinin Serum yang Diinduksi DTLM

Rata-rata kadar kreatinin serum kelompok kontrol dan perlakuan dapat dilihat pada gambar 3 di bawah ini.



Gambar 3 Rata-rata Kadar Kreatinin Serum

Keterangan : Data dalam rata-rata $\pm$ Standar Deviasi (SD). Uji statistik tidak didapatkan adanya perbedaan signifikan ($p>0,05$) antara setiap kelompok.

Uji statistik menggunakan uji *Kruskal Wallis*, hal ini dilakukan karena hasil data tidak memenuhi syarat normalitas ($p<0,05$). Kemudian pada uji *Kruskal Wallis* didapatkan hasil tidak adanya perbedaan yang signifikan ($p>0,05$). Meskipun demikian tampak ada peningkatan pada D1 sebesar 24%; D2 sebesar 30% dan D3 sebesar 4% dibandingkan dengan KP.

PEMBAHASAN

Karakteristik Sampel

Pada penelitian ini menggunakan tikus *Rattus novergicus* galur wistar berjenis kelamin jantan dengan usia 2 bulan dan berat badan sekitar 150-200 gram, yang didapat dari laboratorium Biosains UB. Penelitian menggunakan tikus wistar karena mudah didapat memiliki kemiripan dengan manusia baik anatomi maupun fisiologi dan dapat diinduksi diet aterosklerosis^{18,24}. Hewan coba yang digunakan berjenis kelamin jantan karena tidak dipengaruhi oleh hormon estrogen yang dapat mempengaruhi metabolisme lipid²⁴.

Penelitian ini dilaksanakan selama 12 minggu dan total hewan coba yang digunakan adalah 30 ekor tikus yang dibagi menjadi 5 kelompok yaitu Kontrol Negatif (KN) diberikan pakan diet normal, Kontrol Positif (KP) diberikan pakan DTLM, kelompok ekstrak air JKMB dosis 1 (189 mg/200gBB), dosis 2 (378 mg/200gBB) dan dosis 3 (756 mg/200gBB). Masing – masing tiap kelompok terdiri dari 6 ekor tikus dan dipilih secara acak. Namun, selama penelitian berjalan terdapat beberapa sampel yang tidak dapat digunakan karena kriteria eksklusi atau bias seperti adanya tikus yang mati atau sakit sehingga tidak disonde beberapa minggu dan adanya kesalahan saat pengambilan sampel darah, darah yang terambil terlalu sedikit dan tidak bisa digunakan. Sehingga pada penelitian ini pada kelompok D1 dan D2 hanya menggunakan 4 ekor tikus perkelompok, hal ini tidak sesuai dengan rumus federer yaitu, $(n-1)(t-1) \geq 15$. Yang seharusnya setiap kelompok terdapat minimal 5 ekor. Diduga hal ini dapat mempengaruhi hasil penelitian menjadi kurang akurat karena tidak sesuai sampel yang digunakan. Maka itu, disarankan untuk penelitian selanjutnya untuk menambahkan sampel agar sesuai dengan rumus federer²⁵.

Pada penelitian ini berat badan diukur setiap minggunya untuk mengetahui perkembangan berat badan tikus. Dari hasil analisa data didapatkan kenaikan berat badan secara tidak signifikan ($p>0,05$). Diduga peningkatan berat badan secara tidak signifikan ini terjadi akibat kurangnya komposisi pakan DTLM dibandingkan dengan komposisi pakan Murwani (2006)¹⁸. Total pakan penelitian ini yaitu 25 g/hari, berbeda dengan

penelitian Tsalissavrina (2006) yang menjelaskan bahwa dengan total pakan 26-30 g/hari terjadi peningkatan berat badan secara signifikan²⁶.

Pada pemeriksaan tekanan juga tidak didapatkan adanya perbedaan yang signifikan ($p>0,05$) antar setiap kelompok. Hal ini berbeda dengan penelitian Panchal SK, dkk (2011) yang menjelaskan bahwa pakan diet tinggi lemak yang diberikan selama 16 minggu terjadi peningkatan tekanan darah secara signifikan²⁷. Diduga kurangnya komposisi dan lama pemberian pakan yang menyebabkan terjadinya peningkatan tekanan darah dan berat badan secara tidak signifikan ($p>0,05$).

Efek DTLM terhadap Kadar BUN dan Kreatinin Serum

Berdasarkan hasil penelitian ini didapatkan kadar BUN dan kreatinin serum antara kelompok KN dengan KP menunjukkan tidak adanya perbedaan yang signifikan ($p>0,05$). Meskipun demikian, pada penelitian kelompok terjadi peningkatan kadar LDL secara signifikan ($p<0,05$) dan penurunan HDL tetapi tidak signifikan ($p>0,05$) antara kelompok KP dibandingkan dengan KN (*Unpublished Data*). Hal ini diduga bahwa peningkatan LDL dan penurunan HDL pada DTLM tidak menghasilkan ROS yang terlalu tinggi atau tidak terbentuk aterosklerosis sehingga mengganggu fungsi ginjal⁴. Ada beberapa faktor yang dapat menjelaskan, pada penelitian Heriansyah (2013) menjelaskan bahwa untuk komposisi pakan yang seharusnya digunakan yaitu *Confeed PAR-S* 15 g, terigu 7,5 g, kolesterol 0,6 g, asam kolat 0,6 g, minyak babi 1,5 ml dan air 5,1 ml dengan jumlah pakan perhari 30 g/hari/tikus selama 16 dan 22 minggu terjadi peningkatan LDL dan penurunan HDL didalam darah secara signifikan²⁸.

Pada penelitian Muwarni (2006) juga menjelaskan bahwa diet aterogenik dengan komposisi *Confeed PAR-S* 200 g, tepung terigu 100 g, kolesterol 8 g, asam kolat 0,8 g, minyak babi 40 ml dan air 51,2 ml dengan total pakan 40 g/hari/tikus dapat menyebabkan terbentuknya sel busa pada aorta tikus dan dapat dijadikan model tikus aterosklerosis¹⁸. Diet tinggi lemak yang digunakan pada penelitian ini menggunakan modifikasi dari penelitian Murwani dengan komposisi *Confeed PAR-S* 7 g, Terigu 3 g, kolesterol 0,3 g, asam kolat 0,02 g, minyak babi 1,5 ml dan air secukupnya dengan jumlah pakan 25 g/hari/tikus. Namun pada penelitian kelompok modifikasi diet tinggi lemak yang digunakan pada penelitian ini tidak sampai terbentuknya aterosklerosis (*Unpublished Data*). Diduga komposisi dan lama waktu pemberian pakan DTLM yang kurang, tidak cukup untuk menjadi faktor penyebab terjadinya gangguan fungsi pada ginjal.

Dari hasil pemeriksaan kadar BUN dan kreatinin serum tampak adanya penurunan secara tidak signifikan antara kelompok KP dibandingkan KN. Pada penelitian Tsalissavrina (2006)

menjelaskan bahwa pada diet standart tikus mengandung karbohidrat (18,05 g), lemak (1,13 g) dan protein (5,5 g) sedangkan pada diet tinggi lemak mengandung karbohidrat (14,58 g), lemak (3,5 g) dan protein (3,73 g)²⁶. Dari data tersebut dapat dilihat kandungan protein pada diet normal lebih tinggi dibandingkan diet tinggi lemak. BUN dan kreatinin dipengaruhi oleh metabolisme protein. BUN merupakan hasil akhir dari pemecahan protein dihepar⁴. Sedangkan kreatinin berasal dari pemecahan kreatin yang disintesis dari 3 jenis asam amino yaitu glycine, arginine dan methionine dihepar²⁹. Hal ini sesuai dengan penelitian kelompok bahwa pada kelompok KP dan KN pada histologi ginjal tidak tampak adanya perbedaan yang signifikan (*Unpublished Data*). Diduga hal inilah yang dapat menjelaskan bahwa pakan DTLM ini tidak berhasil meningkatkan kadar BUN dan kreatinin serum, sehingga tikus masih memiliki fungsi ginjal yang normal.

Efek Pemberian Kombinasi Ekstrak Air JKMB Terhadap BUN Serum Tikus yang Diinduksi DTLM

Pada penelitian ini pemberian dosis rendah D1 (189 mg/200gBB) dan D2 (378 mg/200gBB) meningkatkan kadar BUN serum secara signifikan dibandingkan dengan KP. Sedangkan pada dosis tinggi D3 (756 mg/200gBB) terjadi penurunan kadar BUN serum secara signifikan dibandingkan dengan D1. Hal ini menunjukkan bahwa senyawa aktif dari kombinasi herbal JKMB dapat menurunkan kadar BUN serum pada tikus induksi DTLM. Dapat dibuktikan dengan penelitian kelompok bahwa semakin tingginya dosis yang dipakai terjadi penurunan LDL dan peningkatan HDL pada tikus (*Unpublished Data*).

Pada penelitian Iswantini (2011) telah dibuktikan bahwa kombinasi ekstrak daun jati belanda, kemuning dan rimpang bangle dapat digunakan sebagai anti-hiperlipidemia secara *in vitro*⁸. Senyawa aktif yang terdapat pada daun jati belanda yaitu saponin, tanin dan flavonoid^{8,10}. Pada ekstrak air daun kemuning mengandung flavonoid dan tanin⁸. Senyawa saponin dapat menghambat enzim lipase pankreas sehingga dapat menurunkan absorpsi lemak di usus⁸. Senyawa aktif tanin juga dapat menghambat absorpsi lemak di usus dan dapat menghambat HMG-KoA reduktase sehingga pembentukan awal kolesterol tidak terjadi³⁰. Pada penelitian Chen dan Li (2007) ekstrak daun murbei juga mengandung senyawa flavonoid yang dapat menurunkan kadar trigliserida, total kolesterol dan LDL pada tikus³¹. Sedangkan pada ekstrak air rimpang bangle mengandung flavonoid, tanin, dan triterpenoid yang dapat digunakan sebagai antihiperlipidemia^{8,32}.

Hiperlipidemia kronik dapat meningkatkan kadar ROS dan memudahkan peroksidasi LDL⁵. Flavonoid memiliki sifat antioksidan yang efektif menangkap radikal bebas dan menghambat peroksidasi LDL¹⁵. Selain itu, flavonoid juga

memiliki efek vasodilator dengan cara inhibitor ACE sehingga angiotensin II tidak terbentuk serta memiliki efek diuretik³³. Senyawa flavonoid ini akan meningkatkan *glomerular filtration rate* sehingga kadar BUN akan turun didalam darah¹⁶. Ini bersesuaian dengan hasil penelitian ini, bahwa pemberian dosis yang tinggi (756 mg/200gBB) mengandung flavonoid yang lebih banyak sehingga dapat menurunkan kadar BUN serum. Pada penelitian kelompok dosis 756 mg/200gBB juga terbukti menyebabkan penurunan tekanan darah setelah pemberiannya (*Unpublished Data*).

Dari hasil uji statistik, pemberian kombinasi JKMB terhadap kadar BUN serum didapatkan terjadi peningkatan pada D1 dan D2 dibandingkan dengan KP secara signifikan. Kadar BUN ini diatas batas normal. Kadar normal BUN serum tikus yaitu, 10-21 mg/dL²³. Pada penelitian Rozkie dkk (2012) dijelaskan bahwa pada daun jati belanda terdapat senyawa saponin dan tanin yang dapat merusak ginjal³⁴. Senyawa tanin didalam tubuh akan terdegradasi menjadi asam galat dan sebagian besar diserap oleh usus. Adanya asam galat ini pada arteri ginjal akan menyebabkan gangguan fungsi ginjal. Senyawa saponin dapat menyebabkan hemolisis sel darah merah dan mengiritasi pada saluran gastrointestinal. Hal ini diduga juga berkontribusi dalam kerusakan ginjal³⁵. Pada penelitian sebelumnya juga telah dibuktikan bahwa pemberian ekstrak alkohol daun jati belanda pada dosis terendah 20 mg/kgBB menyebabkan penyempitan dan penutupan lumen tubulus proksimal pada tikus wistar³⁶. Pada uji subkronik ekstrak daun jati belanda dosis 2000mg/kgBB juga telah dibuktikan menimbulkan kerusakan ginjal yang ditandai dengan peningkatan kadar ureum dan kreatinin³⁷. Diduga hal inilah yang menyebabkan terjadinya peningkatan kadar BUN serum. Pada penelitian histologi kelompok juga tampak adanya kerusakan glomerulus pada D1 dan D2 (*Unpublished Data*). Terbuktinya dengan penelitian tersebut pada kelompok D1 dan D2 diusulkan pemeriksaan uji toksisitas pada herbal JKMB untuk mengetahui keamanan penggunaan kombinasi herbal tersebut.

Efek Pemberian Kombinasi Ekstrak Air JKMB Terhadap Kreatinin Serum Tikus yang Diinduksi DTLM

Dari hasil uji statistik kadar kreatinin tikus wistar jantan tidak didapatkan adanya perbedaan yang signifikan ($p>0,05$) pada semua kelompok baik pada kelompok kontrol maupun kelompok perlakuan. Rata-rata kadar kreatinin pada setiap kelompok juga menunjukkan dalam batas normal. Nilai rujukan diambil langsung dari laboratorium patologi klinik UB yaitu 0,5-1,0 mg/dL²³. Meskipun demikian tampak ada peningkatan pada D1 sebesar 24%; D2 sebesar 30% dan D3 sebesar 4% dibandingkan dengan KP. Diduga peningkatan ini terjadi serupa dengan peningkatan kadar BUN

serum pada D1 dan D2 yaitu akibat adanya gangguan fungsi pada ginjal.

Pemberian herbal JKMB pada dosis tinggi D3 ada kecenderungan penurunan kadar kreatinin serum ($p>0,05$) dibandingkan D1 dan D2. Hal ini diduga bahwa pada dosis ini terdapat lebih banyak kandungan flavonoid sehingga dapat melindungi sel terhadap kerusakan akibat radikal bebas¹⁵. Selain itu, flavonoid juga memiliki efek anti-inflamasi dan vasodilator yang akan meningkatkan aliran darah ke ginjal sehingga kadar kreatinin serum menurun¹⁶.

Pada pemeriksaan histologi ginjal tampak adanya kelainan pada glomerulus pada dosis 189mg/200gBB, tetapi pada dosis tertinggi terjadi perbaikan pada struktur histologi ginjal (*Unpublished Data*). Kreatinin difiltrasi glomerulus dan sekresikan oleh tubulus proksimal³⁸. Sehingga apabila ada kelainan pada glomerulus, maka akan meningkatkan kadar kreatinin dan BUN serum. Pemeriksaan kreatinin dianggap lebih spesifik untuk pemeriksaan fungsi ginjal karena produksinya lebih konstan dipengaruhi oleh massa otot dan aktivitas otot³⁹.

KESIMPULAN

1. Induksi pakan DTLM tidak meningkatkan kadar BUN dan kreatinin serum pada kelompok KP.
2. Pemberian kombinasi ekstrak air JKMB tidak dapat menurunkan kadar BUN dan kreatinin serum tikus wistar diinduksi DTLM.

SARAN

1. Perlunya memperhatikan diet tinggi lemak yang sesuai agar menghasilkan kondisi aterosklerosis dapat mengganggu fungsi ginjal.
2. Penelitian ini membutuhkan pemeriksaan uji toksisitas pada kombinasi herbal JKMB untuk mengetahui dosis yang aman untuk digunakan.
3. Untuk penelitian selanjutnya, perlunya menambahkan atau memperhatikan jumlah sampel yang sesuai agar hasil data yang didapat menjadi akurat.

UCAPAN TERIMA KASIH

Terimakasih kepada Ikatan Orang Tua Mahasiswa FK UNISMA yang telah mendanai penelitian. Terimakasih kepada dosen pembimbing, staf laboratorium FK UNISMA, FK UB dan FK UMM serta kelompok penelitian yang telah membantu melaksanakan penelitian.

DAFTAR PUSTAKA

- Nelson, R.H. Hiperlipidemia as a Risk Factor for Cardiovascular Disease. Primary Care: Clinics in Office Practice. 40(1): 195–211. 2013.
- Nindrea. Meta Analisis Faktor Risiko Penyakit Jantung Koroner di Asia Tenggara. Fakultas Kesehatan Masyarakat. Universitas Andalas. Padang. 2015.
- World Health Organization. 2013. Deaths from coronary heart disease. Available from www.who.int/cardiovascular_diseases/cvd_14_deathHD.pdf. Diakses tanggal 03 Februari 2018.
- Sherwood, L. Fisiologi manusia : dari sel ke sistem. Edisi 8. Jakarta: EGC. 2014.
- Lintong, M.P. Perkembangan Konsep Patogenesis Aterosklerosis. Jurnal Biomedik. 1(1):12-22. 2009.
- Margey R, Hynes B, Maron D, Kiernan T, Jaff M. Atherosclerotic Renal Artery Stenosis and Renal Artery Stenting. Expert Review of Cardiovascular Therapy; 9(10):1347-1360. 2011.
- Mallaleng, Husin Rasyeh. Unik Purwaningtyas. Risa hermawati. Naning Solicha, Farid Zulkarnain. N.S. Tanaman Obat untuk Penyakit Sindrom Metabolisme. Malang. Universitas Negeri Malang. 2015.
- Iswantini D, Rhoito FS, Elizabeth M and Latifah KD. Zingiber cassumunar, Guazuma ulmifolia, and Murraya paniculata Extracts as Antiobesity: In Vitro. 2011.
- Sujono AT, Haryoto, Kartikasari R, Quntari IL. Antihypercholesterolemic Effect of Murbei (Morus alba L.) Leaves and Its Combination with Simvastatin in Rats Induced by Propyltiouracil and High Fat Diet. Pharmacology and microbiology. pp. 55-59. 2015.
- Martins F, Noso T, Porto V, Curiel A, Gambero A, Bastos D, Ribeiro M, Carvalho P. Mate tea inhibits in vitro pancreatic lipase activity and has hypolipidemic effect on high-fat-diet-induced obese mice. Obesity 18:42-47. 2010.
- Restu W F, Effendi M E dan Wiendarlina. Efektivitas Ekstrak Etanol 96% Daun Kemuning (Murraya paniculata (L.) Jack) dengan Metode Sokletasi sebagai Penurun Kadar Kolesterol Pada Tikus Jantan Galur Sprague Dawley. Program Studi Farmasi, FM IPA, Universitas Pakuan, Bogor. 2012.
- Devi B, Sharma N, Kumar D dan Jeet K. Morus Alba Linn: A Phytopharmacological Review. International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences. 5(2):14-18. 2013.
- Depkes RI. Inventaris Tanaman Obat Indonesia (I). Jilid 2. Jakarta: Departemen Kesehatan dan Kesejahteraan Sosial RI Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan RI. Hal. 348-350. 2001.
- Padmasari, P.D., Astuti, K.W., Warditiani, N.K. Skrining Fitokimia Ekstrak Etanol 70% Rimpang Bangle (Zingiber purpureum Roxb.). Jurnal Farmasi Udayana. 2013.
- Hashim, P., Sidek, H., Helan, M.H.M., Sabery, A., Palanisamy, U.D., Ilham, M. Triterpene composition and bioactivities of Centella asiatica, Molecules 2011, 16, 1310-1322. 2011.
- Lee, J., Jung, E, Kim, Y., Park J, Park J, Hong S, Kim J, Hyun C, Kim YS, Park D., Asiaticoside induces human collagen i synthesis through tgfbeta receptor kinase (Tbetari Kinase)-independent smad signaling, Mol Cell Biochem. ;294(1-2):55-63. 2006.
- Nematbakhsh M, Hajhashemi V, Ghannadi A, Talebi A, Nikahd M. Protective effects of the Morus alba L. leaf extracts on cisplatin induced nephrotoxicity in rats. Research in Pharmaceutical Science. 8(2):71-77. 2013.
- Murwani, Sri. Mulyohadi Ali. Ketut Muliarta. Diet Atherogenic pada Tikus Putih (Rattus novergicus strain wistar) sebagai model hewan aterosklerosis. Jurnal kedokteran Brawijaya. 22(1):6-9. 2006.
- Somadaya, Nur Asma. Widdhi Bodhi. Nansy C, Pelealu. Uji Khasiat Infusa daun kate mas (Euphorbia heterophylla desf) sebagai laksansia pada tikus putih jantan galur wistar (Rattus novergicus). Pharmacon Jurnal Ilmiah farmasi. 2015.
- Sulistiyani Nanik. Modul 006 Pengembangan Sediaan obat tradisional. Kementerian pendidikan dan kebudayaan kementerian riset, teknologi dan pendidikan tinggi. 2018.
- Pratiwi, Yunita Ika. Purwanti, Sasi. Damayanti, Dini Sri. Pengaruh Pemberian secara Subkronik Minyak Atsiri Daun Sirsak (Annona muricata Linn.) terhadap Kadar Low Density Lipoprotein (LDL) dan High Density Lipoprotein (HDL) Serum Tikus Wistar. Journal of Islamic Research. 1(1):55-64. 2017.
- Baroroh, RK. Puspitasari, E. Ulfa, EU. Ekstrak Kloroform Daun Arcagelisia flava

- Tidak Berpengaruh pada Berat Relatif Limfa Tikus yang Dipejani Doxorubicin. Artikel Ilmiah Hasil Penelitian Mahasiswa. 2014.
23. Horiba-Medical. ABX Pentra C200; Automatic Biochemistry Analyzer/Compact. Montpellier, France. 2013.
 24. Tambunan, S. Asni, E. Malik, Z. Ismawati. Histopatologi Aorta Torasika Tikus Putih (*Rattus norvegicus* strain wistar) Jantan Setelah Pemberian Aterogenik Selama 12 Minggu. *JOM FK*. 2(1):1-13. 2014.
 25. Wahyuningrum, M R dan Probosari, E. Pengaruh Pemberian Buah Pepaya Terhadap Kadar Triglisierida Pada Tikus Sprague Dawley dengan Hiperkolesrolemia. *Journal Of Nutrition College*. 1(1):192-198. 2012
 26. Tsalissavrina, Iva. Djoko Wahono. Dian Handayani. Pengaruh Pemberian Diet Tinggi Karbohidrat Dibandingkan Diet Tinggi Lemak Terhadap Kadar Triglisierida Dan HDL Darah Pada *Rattus norvegicus* galur wistar. *Jurnal Kedokteran Brawijaya*, Vol. XXII, No.2. 2006
 27. Panchal SK, Poudyal H, Iyer A, Nazer R, Alam A, Diwan V, et al. High-carbohydrate High-fat Diet-induced Metabolic Syndrome and Cardiovascular Remodeling in Rats. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*. 57(1):51-64. 2011.
 28. Heriansyah, Teuku. Pengaruh Berbagai Durasi Pemberian Diet Tinggi Lemak Terhadap Profil Lipid Tikus Putih (*Rattus Novergicus* Strain Wistar) Jantan. Fakultas Kedokteran Syah Kuala. 2013
 29. HMDB. Creatine. National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Database; CID=586, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/586>. 2018.
 30. Chang, J., Kashiwada, Y., Nonaka, G., Nishioka, I & Lee, K. Body Lipid Deposition in Nile Tilapia Fed on Rations Containing Tannin. Brazil: Universidadadi. 2001.
 31. Chen, J. & Li, X.. Hypolipidemic Effect of Flavonoids from Murbei Leaves in Triton WR-1339 Induced Hyperlipidemic Mice. *Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition*, 16(1):290-294. 2007.
 32. Rudita, RA. Pengaruh Beberapa Ekstrak Rimpang Rimpang bangle terhadap Aktivitas Enzim Kolesterol Oksidase secara in-vitro. Departemen Kimia. Fakultas MIPA IPB. Bogor: IPB Press. 2005.
 33. Balasuriya BW N, Rupasinghe HPN. Plant flavonoids as angiotensin converting enzyme inhibitors in regulation of hypertension. *FFHD*. 5:172-188. 2011.
 34. Rozqie, R. Diah, M. P, W Rukmi. The effect of Jati Belanda (*Guazuma ulmifolia* Lamk) leaves extract on histopathology of rat's kidney. *IJM*. 2(1):57-65. 2012.
 35. Akomolafe SF, Akinyemi AJ, and Anadozie SO.. Phenolic Acids (Gallic and Tannic Acids) Modulate Antioxidant Status and Cisplatin Induced Nephrotoxicity in Rats. *International Scholarly Research Notices*. 2014.
 36. Permatasari, PJ. Wikayahadi, N. The Effect of Administering Bastard Cedar Leaves (*Guazuma ulmifolia* Lamk.) Extract in Leveled Doses on Kidney Wistar Rat. Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro. 2008.
 37. Fanggriani M. Uji Toksisitas Subkronik Ekstrak Air Daun Jati Belanda terhadap Fungsi Ginjal Tikus Jantan. Repository. Fakultas Farmasi Universitas Surabaya. 2003.
 38. Verdiansah. Renal Function Test. *CDK* - 237. 43(2):148-154. 2016.
 39. Trevisan, T., Dodesini, A. R., Lepore, G. Lipids and Renal Disease, *J Am Soc Nephrol* 17: S145-S147. 2006.