

# **BAB I**

## **PENDAHULUAN**

### **1.1 Latar Belakang Masalah**

Diabetes melitus (DM) merupakan penyakit metabolik dengan karakteristik hiperglikemia yang terjadi karena kelainan sekresi insulin atau kerja insulin. Kasus diabetes terbanyak yang dijumpai adalah DM tipe 2, yang ditandai dengan adanya gangguan sekresi insulin ataupun resistensi insulin pada organ target seperti hati dan otot (Setiati, *et al.*, 2014).

Pada negara dengan pendapatan tinggi, diperkirakan sekitar 87% sampai 91% penduduk dengan diabetes merupakan penderita diabetes tipe 2, 7% hingga 12% menderita diabetes tipe 1 dan 1% hingga 3% menderita diabetes tipe lain. Pada negara dengan pendapatan tinggi, sebagian besar anak-anak dan remaja menderita diabetes tipe 1. Sekitar 425 juta penduduk di seluruh dunia, atau 8,8% dari dewasa berusia 20-79 tahun, diperkirakan menderita diabetes. Jika rentang umur diperluas menjadi 18-99 tahun, jumlah penderita diabetes menjadi 451 juta penduduk. Sekitar 79% hidup di negara dengan pendapatan rendah dan menengah. Jika tren ini berlanjut, pada tahun 2045 jumlah penderita diabetes akan menjadi 693 juta penduduk jika rentang usia 18-99 tahun, atau 629 juta penduduk jika rentang usia 20-79 tahun (International Diabetes Federation, 2017). Pada tahun 2011, terdapat 366 juta penduduk dengan DM, diperkirakan akan meningkat hingga 552 juta penduduk pada tahun 2030. Sebagian besar penduduk dengan DM hidup di negara dengan pendapatan rendah dan menengah (Whiting, *et al.*, 2011). Komplikasi DM dapat berupa penyakit pembuluh darah makrovaskular seperti penyakit pembuluh

darah koroner maupun mikrovaskular seperti retinopati dan nefropati (Setiati *et al.*, 2014). Penelitian deskriptif yang dilakukan oleh Amalia (2005) mengenai distribusi komplikasi kronik gangguan vaskuler pada penderita DM tipe 2 di Instalasi Rawat Inap Penyakit Dalam Rumah Sakit Umum Daerah (RSUD) Dr. Soetomo Surabaya sejumlah 58,4% (129 dari 228 orang) pasien menderita nefropati, 32,1% (71 orang) pasien menderita retinopati, dan 10,5% (24 orang) pasien menderita neuropati (Amalia, 2005).

Penatalaksanaan DM tipe 2 dilakukan secara farmakologi dan non farmakologi. Penatalaksanaan ini bertujuan untuk mencapai sasaran pengendalian DM. Terapi farmakologi berupa pemberian obat-obatan, misalnya biguanid dan sulfonilurea. Selain menggunakan terapi farmakologi, masyarakat juga menggunakan obat tradisional untuk terapi DM. Penatalaksanaan secara non farmakologi berupa edukasi, perencanaan nutrisi/terapi nutrisi medik, kegiatan jasmani dan penurunan berat badan bila didapatkan obesitas (Setiati *et al.*, 2014). Rendahnya ekonomi masyarakat di Indonesia, juga menyebabkan tingginya penggunaan obat-obatan tradisional karena menggunakan bahan-bahan yang didapatkan dari sumber daya alam sekitar (Supriadi, 2001).

Di Indonesia, terdapat banyak sumber daya alam seperti tanaman yang dapat digunakan sebagai obat tradisional. Tanaman obat ini dapat diolah menjadi ramuan dengan mencampur berbagai tanaman maupun hanya terdiri dari satu tanaman. Salah satu jamu yang berhasil diidentifikasi adalah ramuan tradisional antidiabetes di kabupaten Lombok Timur Nusa Tenggara Barat (NTB) (Kemenkes RI, 2013). Ramuan tradisional tersebut memiliki komposisi yaitu daun salam, akar

alang-alang, jahe, bunga rumput pecut kuda dan akar putri malu (Nurhidayati, *et al.*, 2016). Komposisi dari ramuan ini memiliki berbagai macam kandungan seperti tanin dan flavonoid yang memiliki efek antidiabetik. Selain efek antidiabetik, senyawa aktif pada ramuan seperti flavonoid, eugenol dan tanin memiliki efek yang dapat mencegah kerusakan pada ginjal (Taufiqurrahman, 2015; Markakis *et al.*, 2016).

Nurhidayati *et al.*, pada tahun 2016 telah melakukan penelitian tentang efikasi bahan ramuan tradisional antidiabetes dari Lombok selama 7 dan 14 hari, namun belum memiliki data terkait keamanan pemberian ramuan tersebut terhadap ginjal. Ramuan tradisional antidiabetes dari Lombok tersebut memiliki bahan kimia aktif yang beragam dan mungkin memberikan efek bila diberikan dalam jangka waktu tertentu pada ginjal karena ginjal merupakan organ ekskresi seluruh zat di dalam tubuh. Fungsi ginjal berjalan dengan normal dapat dinilai dengan pemeriksaan kadar kreatinin dan ureum pada serum (Fisbach dan Dunning, 2009).

Oleh karena itu, penelitian ini dilakukan untuk mengetahui pengaruh ramuan tradisional antidiabetes dari Lombok terhadap fungsi ginjal hewan coba dengan mengukur kadar kreatinin dan ureum serum. Penelitian ini membahas perbedaan kadar kreatinin dan ureum serum hewan coba diabetik yang diberikan ramuan tradisional antidiabetes dengan hewan coba diabetik yang tidak diberikan ramuan. Durasi pemberian rebusan ramuan tradisional antidiabetes yaitu selama 7 dan 14 hari dilakukan sesuai dengan penelitian uji efikasi, durasi konsumsi masyarakat dan pengakuan penyehat tradisional (hattra) (Nurhidayati *et al.*, 2016). Pemberian

dalam jangka waktu yang sama dilakukan agar data yang diperoleh dapat dijadikan sebagai salah satu pertimbangan dalam mengonsumsi ramuan tradisional antidiabetes dari Lombok.

### **1.2 Rumusan Masalah**

- a. Apakah ada perbedaan kadar kreatinin dan ureum serum pada tikus yang diberikan rebusan ramuan tradisional antidiabetes dari Lombok selama 7 hari dengan tikus yang diberikan rebusan ramuan tradisional antidiabetes selama 14 hari setelah diinduksi nikotinamid dan streptozotocin?
- b. Apakah ada perbedaan kadar kreatinin dan ureum serum pada tikus yang diberikan rebusan ramuan tradisional antidiabetes dari Lombok selama 7 hari dengan tikus kontrol yang diberikan aquades selama 7 hari setelah diinduksi nikotinamid dan streptozotocin?
- c. Apakah ada perbedaan kadar kreatinin dan ureum serum pada tikus yang diberikan rebusan ramuan tradisional antidiabetes dari Lombok selama 14 hari dengan tikus kontrol yang diberikan aquades selama 14 hari setelah diinduksi nikotinamid dan streptozotocin?

### **1.3 Tujuan Penelitian**

- a. Untuk mengetahui perbedaan kadar kreatinin dan ureum serum pada tikus yang diberikan rebusan ramuan tradisional antidiabetes dari Lombok selama 7 hari dengan tikus yang diberikan rebusan ramuan tradisional antidiabetes selama 14 hari setelah diinduksi nikotinamid dan streptozotocin

- b. Untuk mengetahui perbedaan kadar kreatinin dan ureum serum pada tikus yang diberikan rebusan ramuan tradisional antidiabetes dari Lombok selama 7 hari dengan tikus kontrol yang diberikan aquades selama 7 hari setelah diinduksi nikotinamid dan streptozotocin
- c. Untuk mengetahui perbedaan kadar kreatinin dan ureum serum pada tikus yang diberikan rebusan ramuan tradisional antidiabetes dari Lombok selama 14 hari dengan tikus kontrol yang diberikan aquades selama 14 hari setelah diinduksi nikotinamid dan streptozotocin

#### **1.4 Manfaat Penelitian**

##### **1.4.1 Manfaat untuk Akademik**

- a. Hasil penelitian ini dapat membuktikan keamanan ramuan tradisional antidiabetes dari Lombok dengan lama pemberian 7 hari dan 14 hari terhadap fungsi ginjal.
- b. Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi acuan untuk penelitian selanjutnya mengenai keamanan rebusan ramuan tradisional antidiabetes dari Lombok terhadap fungsi ginjal dengan indikator yang berbeda, misalnya klirens kreatinin, laju filtrasi glomerulus atau histopatologi ginjal.

##### **1.4.2 Manfaat untuk Masyarakat**

Hasil penelitian ini diharapkan dapat menambah ilmu pengetahuan masyarakat terhadap keamanan ramuan tradisional antidiabetes dari Lombok.

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1 Diabetes Melitus**

Diabetes melitus (DM) merupakan penyakit metabolik dengan karakteristik hiperglikemia yang terjadi karena kelainan sekresi insulin atau kelainan kerja insulin. Hiperglikemia kronik pada diabetes menyebabkan kerusakan jangka panjang dan disfungsi berbagai organ tubuh, seperti mata, ginjal, saraf, jantung dan pembuluh darah (Setiati, *et al.*, 2014).

Berbagai keluhan dapat ditemukan pada penyandang DM. Menurut Perkumpulan Endokrinologi Indonesia (PERKENI) (2015), kecurigaan adanya DM perlu dipikirkan apabila terdapatnya gejala khas DM dan gejala tidak khas. Gejala khas DM terdiri dari poliuria, polidipsia, polifagia dan berat badan menurun tanpa sebab yang jelas, sedangkan gejala tidak khas DM diantaranya lemas, kesemutan, luka yang sulit sembuh, gatal, mata kabur, disfungsi ereksi pada pria dan pruritus vulva pada wanita. Diagnosis DM ditegakkan atas dasar pemeriksaan kadar glukosa darah. Pemeriksaan glukosa darah yang dianjurkan adalah pemeriksaan glukosa secara enzimatik dengan bahan plasma darah vena. Pemantauan hasil pengobatan dapat dilakukan dengan pemeriksaan glukosa darah kapiler dengan glukometer. Diagnosis DM ditegakkan apabila didapatkan gejala khas DM serta hasil pemeriksaan gula darah sebagai berikut:

1. Glukosa plasma sewaktu >200 mg/dL (11,1 mmol/L)
2. Glukosa plasma puasa >126 mg/dL (7,0 mmol/L)

3. Glukosa plasma 2 jam pada Tes Toleransi Glukosa Oral (TTGO) >200 mg/dL (11,1 mmol/L) (PERKENI, 2015).

Pilar penatalaksanaan DM dimulai dengan pendekatan non farmakologi, yaitu berupa pemberian edukasi, perencanaan makan/terapi nutrisi medik, kegiatan jasmani dan penurunan berat badan bila didapat berat badan lebih atau obesitas. Bila dengan pendekatan non farmakologi tersebut belum mampu mencapai sasaran pengendalian DM, maka dilanjutkan dengan penggunaan terapi medikamentosa atau intervensi farmakologi bersamaan dengan terapi non farmakologi (Setiati *et al.*, 2014).

## **2.2 Ramuan Tradisional Antidiabetes dari Lombok**

Provinsi NTB memiliki 16 variasi ramuan tradisional antidiabetes (Kementerian Kesehatan RI, 2012). Salah satu ramuan tradisional antidiabetes tersebut telah diteliti oleh Nurhidayati *et al.* (2016) dengan komposisi antara lain daun salam (10 gram), akar alang-alang (18 gram), jahe (30 gram), bunga rumput pecut kuda (5 gram) dan akar putri malu (8 gram). Takaran tersebut kemudian dikonversikan sesuai dengan hewan coba yang digunakan yaitu tikus dengan berat rata-rata 200 gram menjadi daun salam 0,180 gram/200grBB (900 mg/kgBB), akar alang-alang 0,324 gram/200grBB (1.620 mg/kgBB), jahe 0,540 gram/200grBB (2.700 mg/kgBB), bunga rumput pecut kuda 0,090 gram/200grBB (450 mg/kgBB), dan akar putri malu 0,144 gram/200grBB (720mg/kgBB). Senyawa aktif pada ramuan ini adalah antioksidan, antara lain flavonoid, saponin dan eugenol (Dahal dan Mulukuri, 2015; Kim, *et al.*, 2013; Markakis, *et al.*, 2016).

Flavonoid mencegah stres oksidatif pada ginjal dengan memberikan efek *scavenging* terhadap radikal bebas. Flavonoid akan mengikat zat metabolik toksik. Flavonoid meningkatkan kadar *glutathione* pada jaringan ginjal yang dapat menghambat terjadinya stres oksidatif (Dahal dan Mulukuri, 2014). Pemberian saponin dari ekstrak air *sun ginseng* 100 mg/kgBB selama 10 hari dan 20 hari pada tikus *Sprague dawley* yang diinduksi gagal ginjal kronik dapat menurunkan kadar BUN (*blood urea nitrogen*) dan kreatinin dalam darah dan meningkatkan ekskresinya dalam urin yang mengindikasikan peningkatan fungsi ginjal (Kim, *et al.*, 2013). Eugenol memiliki efek antioksidan yang dapat mengikat radikal bebas aktif. Pemberian eugenol 15 mg/kgBB pada 40 ekor tikus jantan galur Wistar yang diinduksi pankreatitis akut dengan ligasi duktus biliopankreatikus, menunjukkan hasil ekspresi TNF- $\alpha$ , IL-6, kadar kreatinin dan ureum serum yang lebih rendah dibandingkan kelompok kontrol. Pada penelitian tersebut juga menunjukkan hasil ekspresi NF- $\kappa$ b pada parenkim ginjal yang lebih rendah dibandingkan kelompok kontrol (Markakis *et al.*, 2016).

## **2.2.1 Daun Salam**

### **2.2.1.1 Taksonomi**

Dalam Ravindran (2017) disebutkan taksonomi daun salam, yaitu sebagai berikut:

*Kingdom* : *Plantae*

*Phylum* : *Tracheophyta*

*Class* : *Magnoliopsida*

*Ordo* : *Myrtales*



*Family* : *Myrtaceae*

*Subfamily* : *Mytoideae*

*Genus* : *Syzygium*

*Spesies* : *Syzygium polyanthum (Wight) Walp*

### **2.2.1.2 Morfologi dan Kandungan**

*Syzygium polyanthum (Wight) Walp* adalah pohon dengan ukuran sedang, tinggi hingga 30 meter dan diameter 60 cm, permukaan kulitnya berwarna abu-abu, merekah dan bersisik. Daun berlawanan, sederhana, halus, panjang tangkai daun 12 mm (Ravindran, 2017). Pohon salam sebagian besar tumbuh di hutan, tetapi dapat ditanam di pekarangan. Pohon salam dapat ditemukan di dataran rendah hingga 1.400 meter diatas permukaan laut. Pohon salam memiliki akar yang besar dan lurus, batang bundar dan permukaan yang halus. Pohon salam memiliki bunga yang kecil, putih dan harum (Sumono dan Wulan, 2008).. Kandungan kimia yang terdapat pada daun salam antara lain sitral, eugenol, tanin, minyak atsiri, lakton, saponin dan flavonoid (Taufiqurrohman, 2015).

### **2.2.1.3 Dosis Toksik**

Penelitian toksisitas akut pada tikus diabetik yang diinduksi 150 mg/kg alloxan monohidrat intravena (dilarutkan dalam 0,9% NaCl), kemudian diberikan campuran ekstrak daun salam dan sambiloto dengan dosis tunggal 2.000 mg/kgBB secara oral dan diamati pada 30 menit, 1 jam, 2 jam, 4 jam dan 24 jam menunjukkan hasil tidak ditemukan perubahan aktivitas meliputi kelelahan, distress pernafasan, diare, konvulsi, koma dan kematian pada hewan coba (Widharna, *et al.*, 2015).



Gambar 2.1. Daun Salam, memiliki panjang 2,5-8 cm dengan tepi yang rata, ujungnya tumpul dan pangkal daun meregang sepanjang sisi (Sumono dan Wulan, 2008).

## **2.2.2 Akar Alang-alang**

### **2.2.2.1 Taksonomi**

Dalam Taxonomicon (n.d), taksonomi dari akar alang-alang di klasifikasi oleh *Systema Nature* (2000) adalah sebagai berikut:

*Kingdom : Plantae*

*Phylum : Tracheophyta*

*Class : Spermatopsida*

*Ordo : Poales*

*Family : Poaceae*

*Subfamily : Panicoideae*

*Genus : Imperata*

*Spesies : Imperata cylindrica L.*

### **2.2.2.2 Morfologi dan Kandungan**

*Imperata cylindrica L.* merupakan tanaman berbentuk rumput dengan tinggi 30-180 cm. Batang berbentuk rimpang yang tumbuh merayap di bawah tanah.

Batang tegaknya membentuk satu perbungaan yang padat. Daun tunggal, berbentuk seperti pita, permukaannya kasar dan bagian ujungnya runcing tajam, tumbuh tegak dengan pangkal saling menutup. Bunga majemuk, bulir bunga berbentuk agak menguncup dengan panjang 6-28 cm. Kepala sari berukuran 2,5 hingga 3,5 mm, berwarna putih kekuningan atau ungu. Kepala putik berbentuk seperti bulu ayam. Buah berbentuk jorong dengan panjang lebih dari 1 mm seperti padi. Ekstrak air akar alang-alang mengandung flavonoid dan karbohidrat (Jayalakshmi *et al.*, 2010).

#### **2.2.2.3 Dosis Toksik**

Penelitian toksisitas akut ekstrak air alang-alang dosis tunggal 5.000 mg/kgBB yang diberikan secara oral pada 5 ekor tikus jantan dan 5 ekor tikus betina *Sprague Dawley* selama 14 hari, menunjukkan bahwa tidak ditemukan perbedaan peningkatan berat badan dan berat organ (hati, paru-paru, jantung, ginjal, pankreas, kelenjar adrenal, organ reproduksi dan otak) pada hewan coba dibanding kelompok kontrol. Selain itu, pemeriksaan patologis dari organ dalam menunjukkan tidak adanya abnormalitas (Chunlaratthnaphorn, *et al.*, 2007).



Gambar 2.2. Akar alang-alang, adalah tumbuhan dengan panjang 0,6-1,5 meter. Daunnya berbentuk lurus hingga melonjong dengan ukuran 0,5 -1 cm x 15-30 cm, tipis dan tepi yang tajam. Rimpangnya keras di dalam tanah (Hwee, Tung dan Chay, 2009).

### **2.2.3 Jahe**

#### **2.2.3.1 Taksonomi**

Dalam Banerjee, *et al.*, (2011), taksonomi jahe adalah sebagai berikut:

*Kingdom* : *Plantae*

*Phylum* : *Spermatophyta*

*Class* : *Monocotyledoneae*

*Orde* : *Zingiberales*

*Family* : *Zingiberaceae*

*Genus* : *Zingiber*

*Spesies* : *Zingiber officinale*

### **2.2.3.2 Morfologi dan Kandungan**

Jahe (*Zingiber officinale*) merupakan tanaman semusim, tegak dan tinggi 40-50 cm. Batang semu, beralur, membentuk rimpang. Daun berwarna hijau, tunggal, berbentuk lanset, tepi rata, ujung runcing, dan pangkal tumpul. Bunga majemuk, berbentuk bulir, sempit, ujung runcing, panjang 3,5–5 cm, lebar 1,5-2 cm dan berwarna ungu. Buah kotak, berbentuk bulat panjang dan berwarna coklat. Biji berbentuk bulat, berwarna hitam (Banerjee, *et al.*, 2011). Jahe mengandung terpenoids, tanin, flavonoid, dan polifenol (Subash dan Anand, 2014).

### **2.2.3.3 Dosis Toksik**

Uji toksisitas akut dari ekstrak air jahe dilakukan dengan membagi 3 hewan coba dalam dalam 3 kelompok. Ekstrak jahe dengan dosis 10 mg/kg, 100 mg/kg dan 1.000 mg/kg diberikan secara oral pada tiap kelompok. Hewan coba kemudian dievaluasi kematiannya dalam 24 jam. Pada dosis 1.000 mg/kg tidak ditemukan kematian pada hewan coba. Uji toksisitas selanjutnya dilakukan dengan memberikan empat dosis berbeda yaitu 800 mg/kg, 1.600 mg/kg, 3.200 mg/kg dan 6.400 mg/kg yang diberikan secara oral, kemudian dievaluasi kematiannya dalam 24 jam. Kematian terjadi pada hewan coba pada dosis 6.400 mg/kg, sehingga LD<sub>50</sub> dari jahe adalah  $(3.200 \times 6.400)^{1/2}$  yaitu 4.525,5 mg/kg (Abdulrazaq, *et al.*, 2012).



Gambar 2.3. Jahe, memiliki variasi bentuk (pipih, agak bulat, hingga tak beraturan), berwarna putih kecoklatan di bagian luar dan kuning dibagian dalam, dan memiliki beberapa mata tunas pada tiap ruas (Banerjee *et al.*, 2011).

## 2.2.4 Bunga Rumput Pecut Kuda

### 2.2.4.1 Taksonomi

Dalam Integrated Taxonomic Information System (ITIS) (n.d.), taksonomi dari tumbuhan pecut kuda adalah sebagai berikut:

*Kingdom* : *Plantae*

*Phylum* : *Tracheophyta*

*Class* : *Magnoliopsida*

*Orde* : *Lamiales*

*Family* : *Venerbaceae*

*Genus* : *Stachytarpheta*

*Spesies* : *Stachytarpheta jamaicensis* (L.) Vahl

### 2.2.4.2 Morfologi dan Kandungan

Pecut kuda (*Stachytarpheta jamaicensis*) merupakan tumbuhan liar di tepi jalan, tanah lapang dan tempat lainnya. Tanaman yang berasal dari Amerika tropis ini dapat ditemukan di daerah cerah. Pecut kuda berbatang tegak dengan tinggi 20-90 cm. Daun tunggal, bertangkai dan letak berhadapan. Helai daun

berbentuk bulat telur (oval), pangkal menyempit, ujung runcing, tepi bergerigi, permukaan berlekuk-lekuk, panjang 4-8 cm, lebar 3-6 cm dan berwarna hijau tua. Buah berbentuk garis dan berbiji dikotil. Biji berbentuk jarum dan berwarna hitam (Dalimartha, 2000). Pecut kuda mengandung alkaloid, flavonoid, fenol, tanin, dan terpenoid (Liew dan Yong, 2016).

#### **2.2.4.3 Dosis Toksik**

Penelitian uji toksisitas akut pada mencit *Swiss Webster* jantan dan betina dengan pemberian tunggal ekstrak air pecut kuda pada dosis 100 mg/kgBB, 500 mg/kgBB, 2.000 mg/kgBB, 5.000 mg/kgBB dan 10.000 mg/kgBB selama 14 hari menunjukkan hasil tidak ada kematian pada seluruh hewan uji, namun pada pemberian dosis 10.000 mg/kgBB terdapat pengaruh pada indeks organ ginjal, vesika urinaria dan tuba fallopi hewan coba. Penelitian tersebut menunjukkan bahwa LD<sub>50</sub> ekstrak air pecut kuda lebih besar dari 10.000 mg/kgBB (Sutjiatmo, *et al.*, 2015).



Gambar 2.4. Bunga Rumput Pecut Kuda, bunga berbentuk majemuk tersusun dalam poros bulir yang memanjang seperti pecut, panjangnya 4-20 cm. Ukurannya kecil dan berwarna ungu (Dalimartha, 2000).

## **2.2.5 Akar Putri Malu**

### **2.2.5.1 Taksonomi**

Dalam Sanaye, Joglekar dan Pagare (2015), disebutkan bahwa taksonomi putri malu adalah sebagai berikut:

*Kingdom* : *Plantae*

*Phylum* : *Spermatophyta*

*Class* : *Dicotyledoneae*

*Orde* : *Fabales*

*Family* : *Fabaceae*

*Genus* : *Mimosa*

*Spesies* : *Mimosa pudica*

### **2.2.5.2 Morfologi dan Kandungan**

Putri malu (*Mimosa pudica*) merupakan tanaman berduri pendek dengan cabang-cabang yang dekat dengan tanah. Putri malu memiliki tinggi hingga 0,5 m dan lebar 0,3 m. Batang tegak, ramping, berduri dan bercabang. Daun menyirip, berbentuk seperti pakis, berwarna hijau pucat yang dapat menutup apabila disentuh. Daun berupa majemuk menyirip berganda dua yang sempurna. Jumlah anak daun setiap sirip 5-25 pasang. Helaian anak daun berbentuk memanjang sampai lanset, ujung runcing, pangkal membulat, tepi rata, permukaan atas dan bawah licin, panjang 9-12 mm, lebar 1,5 mm, berwarna hijau dan umumnya tepi daun berwarna ungu. Jika daun tersentuh akan melipatkan diri, menyirip rangkap. Sirip terkumpul rapat dengan panjang 4–5,5 cm. Batang bulat, berambut dan berduri. Batang dengan rambut sikat yang mengarah miring ke bawah. Tabung



mahkota kecil, bertaju empat, seperti selaput putih. Buah berbentuk polong, pipih seperti garis dan biji berbentuk bulat dan pipih (Sanaye, Joglekar dan Pagare, 2015). Kandungan putri malu antara lain mimosin, alkaloid, flavonoid, C-glikosida, sterol, terpenoid dan tanin.

### **2.2.5.3 Dosis Toksik**

Pemberian ekstrak etanol putri malu yang diberikan secara akut dengan dosis 550 mg/kgBB, 1750 mg/kgBB dan 5000 mg/kgBB tidak menunjukkan perbedaan bermakna pada pengamatan aktivitas dan tidak menyebabkan kematian (Savitri, 2014).



Gambar 2.5. Putri Malu, merupakan tumbuhan berduri dan rumput herbal. Daun berbentuk *bipinnate*, sangat sensitif, melipat ketika disentuh pada siang dan malam. Bunga berwarna merah muda dan dikelilingi bulu (Hwee, Tung dan Chay, 2009).

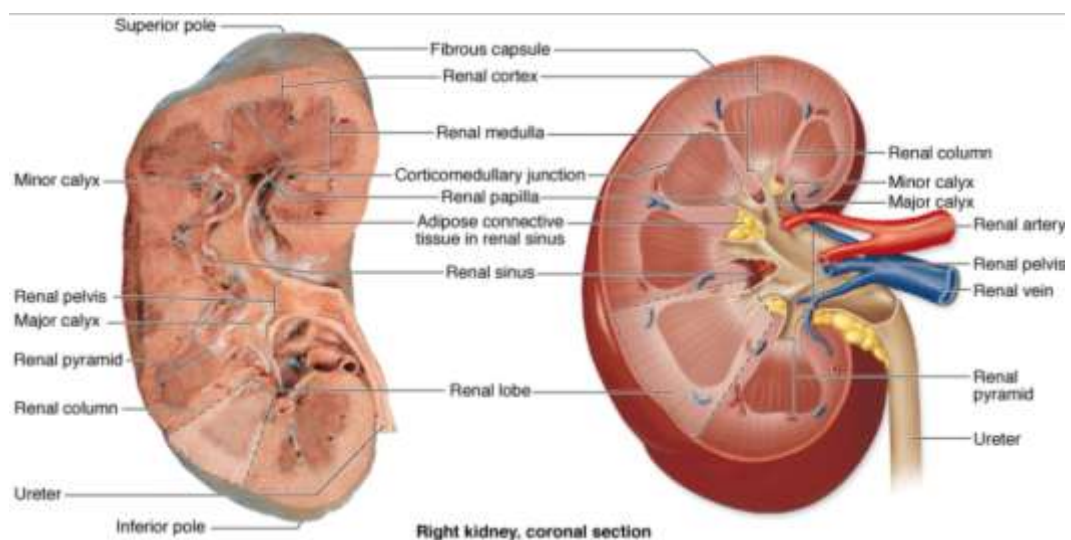
## **2.3 Ginjal**

### **2.3.1 Anatomi dan Histologi Ginjal**

Ginjal terletak pada bagian posterior dinding abdomen yaitu antara vertebra torakal 12 (T12) sampai lumbar 3 (L3), dengan posisi ginjal kiri lebih tinggi

dibandingkan ginjal kanan. Berat sebuah ginjal sekitar 160 gram dengan panjang  $\pm 12$  cm, lebar  $\pm 5$  cm dan ketebalan  $\pm 2,5$  cm. Pada sisi lateral berbentuk konveks (cembung) dan sisi medial berbentuk konkaf (cekung) (Saladin, 2003).

Ginjal memiliki sisi medial yang cekung yaitu hillus yang merupakan tempat masuknya saraf, keluarnya ureter serta masuk dan keluarnya pembuluh darah dan pembuluh limfe. Sisi lateral dan medial ginjal dilapisi oleh simpai fibrosa tipis. Ujung atas ureter yang disebut pelvis renalis, terbagi menjadi dua atau tiga kaliks mayor. Cabang yang lebih kecil, yaitu kaliks minor, muncul dari setiap kaliks mayor. Area yang mengelilingi kaliks disebut sinus renalis, biasanya mengandung sejumlah jaringan adipose. Unit fungsional ginjal disebut nefron yang memiliki cabang antara lain korpuskel ginjal, tubulus kontortus proksimal, ansa henle, tubulus kontortus distal dan tubulus koligen. Setiap ginjal memiliki 1-1,4 juta nefron (Mescher, 2014).



Gambar 2.6. Ginjal, terdiri dari bagian korteks dan medula. Medula ginjal terdiri dari 8-15 piramida ginjal yang dipisahkan oleh kolumna renalis. Lobus ginjal merupakan suatu kompleks setiap piramida renalis dan korteks di dasarnya (Merscher, 2014).

### 2.3.2 Fisiologi Ginjal

Ginjal memiliki fungsi mempertahankan stabilitas lingkungan cairan internal, antara lain mempertahankan keseimbangan  $H_2O$  di tubuh, mempertahankan osmolaritas cairan tubuh, mengatur jumlah dan konsentrasi ion seperti  $Na^+$  dan  $K^+$ , mempertahankan volume plasma, mempertahankan keseimbangan asam dan basa, mengekskresikan produk-produk sisa metabolisme tubuh, mengeluarkan senyawa asing, menghasilkan eritropoietin, menghasilkan renin dan mengubah vitamin D menjadi bentuk aktifnya (Sherwood, 2013).

Urin merupakan hasil dari ekskresi produk-produk sisa metabolisme tubuh. Urin terbentuk melalui proses filtrasi glomerulus, reabsorpsi tubulus dan sekresi tubulus. Pembentukan urin dimulai dengan filtrasi sejumlah besar cairan dari kapiler glomerulus ke kapsula Bowman. Sebagian besar zat dalam plasma, kecuali protein, difiltrasi secara bebas sehingga konsentrasinya pada filtrat glomerulus dalam kapsula Bowman hampir sama dengan konsentrasinya di plasma. Cairan yang telah difiltrasi akan meninggalkan kapsula Bowman dan mengalir di sepanjang tubulus, cairan ini mengalami perubahan akibat adanya reabsorpsi air dan zat terlarut spesifik kembali ke dalam darah atau akibat adanya sekresi zat-zat lain dari kapiler peritubulus ke dalam tubulus (Guyton dan Hall, 2014). Sekitar seperlima dari plasma atau 125 ml plasma/menit difiltrasi melalui glomerulus ke kapsula Bowman, dikenal dengan istilah laju filtrasi glomerulus (GFR) (Price dan Wilson, 2006).

Proses selanjutnya setelah filtrasi adalah reabsorpsi selektif zat-zat yang sudah difiltrasi. Sebagian besar zat yang difiltrasi akan direabsorpsi melalui pori-

pori kecil yang terdapat dalam tubulus sehingga zat-zat tersebut kembali ke dalam kapiler peritubulus yang mengelilingi tubulus. Di samping itu, beberapa zat disekresi pula dari pembuluh darah peritubulus ke dalam tubulus. Proses reabsorpsi dan sekresi ini berlangsung melalui mekanisme transport aktif dan pasif (Price dan Wilson, 2006).

Pada proses pembentukan urin, sekresi berperan penting dalam menentukan jumlah ion kalium dan hidrogen serta beberapa zat lain yang diekskresi dalam urin. Sebagian besar zat yang harus dibersihkan dari darah, terutama hasil akhir metabolisme seperti urea, asam urat dan garam, direabsorpsi sedikit dan diekskresi dalam jumlah besar ke dalam urin. Sebaliknya, elektrolit seperti ion natrium, klorida dan bikarbonat direabsorpsi dalam jumlah besar, sehingga hanya sejumlah kecil dalam urin (Guyton dan Hall, 2014).

Eksresi urin yang diencerkan secara maksimal (hipoosmotik) bergantung pada kemampuan ginjal untuk menurunkan osmolalitas cairan tubular. Osmolalitas cairan tubular menurun hingga sekitar 100 mOsm/kg air dalam cabang asenden henle tebal dengan pengangkutan aktif  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Cl}^-$ . Ekskresi urin yang dipekatan secara maksimal (hiperosmotik) bergantung pada adanya osmolalitas medulla interstisial yang tinggi (Price dan Wilson, 2006).

Sirkulasi ginjal ini bersifat unik karena memiliki dua bentuk kapiler, yaitu kapiler glomerulus dan kapiler peritubulus, yang tersusun dalam suatu rangkaian dan dipisahkan oleh arteriol eferen yang membantu untuk mengatur tekanan hidrostatik dalam kedua perangkat kapiler. Tekanan hidrostatik yang tinggi pada kapiler glomerulus (kira-kira 60 mmHg) menyebabkan filtrasi cairan yang cepat,

sedangkan tekanan hidrostatik yang jauh lebih rendah pada kapiler peritubulus (kira-kira 13 mmHg) memungkinkan reabsorpsi cairan yang cepat. Dengan mengatur tahanan arterioler aferen dan eferen, ginjal dapat mengatur tekanan hidrostatik pada kapiler glomerulus dan kapiler peritubulus, dengan demikian mengubah laju filtrasi glomerulus dan/atau reabsorpsi tubulus sebagai respon terhadap kebutuhan homeostatik tubuh.

### **2.3.3 Tes Fungsi Ginjal**

Tes fungsi ginjal dilakukan untuk menilai fungsi ginjal dalam melaksanakan fungsi fisiologisnya serta menilai fungsi ginjal apabila terjadi kerusakan pada ginjal. Terdapat beberapa pemeriksaan untuk mengevaluasi fungsi fisiologis dari ginjal, antara lain tes laju filtrasi glomerulus, pemeriksaan kadar ureum dan pemeriksaan kadar kreatinin (Fisbach dan Dunning, 2009).

#### **2.3.3.1 Pengukuran Kadar Kreatinin**

Kreatinin dibentuk dari kreatin fosfat di otot, melalui proses dehidrasi nonenzimatik yang ireversibel dan pengeluaran fosfat. Ekskresi kreatinin dalam urin 24 jam setara dengan massa otot (Murray, *et al.*, 2013). Kreatinin merupakan hasil akhir metabolisme otot yang dilepaskan dari otot dengan kecepatan yang hampir konstan dan diekskresi dalam urine dengan kecepatan yang sama. Oleh karena itu, kadar dalam plasma (serum) hampir konstan. Kreatinin diekskresi dalam urine melalui proses filtrasi di glomerulus tetapi kreatinin tidak direabsorpsi oleh tubulus. Bersihan kreatinin (*creatinine clearance*) merupakan indeks GFR yang cukup baik. Konsentrasi kreatinin dalam plasma juga dapat digunakan sebagai petunjuk GFR. Kreatinin plasma merupakan indeks yang lebih

cermat daripada BUN karena kecepatan produksinya tergantung massa otot yang sedikit sekali mengalami perubahan. BUN dipengaruhi oleh jumlah protein dalam diet dan katabolisme di dalam tubuh (Price dan Wilson, 2006).

Kreatinin adalah molekul yang memiliki berat molekul lebih besar dibandingkan ureum. Kreatinin pada dasarnya tidak permeabel terhadap membran tubulus. Oleh karena itu, kreatinin yang telah difiltrasi hampir tidak ada yang direabsorpsi, sehingga kreatinin yang difiltrasi oleh glomerulus akan diekskresikan ke dalam urin. Jumlah kreatinin yang difiltrasi 1,8 gram/hari, jumlah yang direabsorpsi 0 gram/hari, jumlah yang diekskresi 1,8 gram/hari (Guyton dan Hall, 2014). Kadar kreatinin serum normal pada manusia adalah 1,0-2,0 mg/dL (Food and Drug Administration, 2015). Kadar kreatinin normal tikus galur Wistar adalah 0,2 – 0,5 mg/dL (Giknis dan Clifford, 2006).

### **2.3.3.2 Pengukuran Kadar Ureum**

Pengukuran ureum serum dapat dipergunakan untuk mengevaluasi fungsi ginjal, status hidrasi, menilai keseimbangan nitrogen dan menilai hasil hemodialisis. Beberapa metode telah dikembangkan untuk mengukur kadar ureum serum, yang sering dipilih/digunakan adalah metode enzimatik. Enzim urease menghidrolisis ureum dalam sampel menghasilkan ion ammonium yang kemudian diukur. Ada metode yang menggunakan dua enzim, yaitu enzim urease dan glutamat dehidrogenase (Edmund, 2012; Frank, 2010).

Ureum dapat diukur dari bahan pemeriksaan plasma, serum, ataupun urin. Jika bahan plasma harus menghindari penggunaan antikoagulan *sodium citrate* dan *sodium fluoride*, hal ini disebabkan karena *citrate* dan *fluoride* menghambat

urease. Ureum urin dapat dengan mudah terkontaminasi bakteri. Hal ini dapat diatasi dengan menyimpan sampel di dalam kulkas sebelum diperiksa (Toussaint, 2012; Weanen, 2002)

Peningkatan ureum dalam darah disebut azotemia. Peningkatan ureum dikelompokkan dalam tiga kelompok, yaitu pra-renal, renal dan pasca-renal (Dine, 2012; Gaedeke, 2000). Azotemia pra-renal adalah keadaan peningkatan kadar ureum di darah yang disebabkan oleh penurunan aliran darah ke ginjal. Berkurangnya darah di ginjal membuat ureum makin sedikit difiltrasi. Beberapa faktor penyebabnya yaitu penyakit jantung kongestif, syok, perdarahan, dehidrasi, dan faktor lain yang menurunkan aliran darah ginjal. Peningkatan ureum darah juga terjadi pada keadaan demam, diet tinggi protein, terapi kortikosteroid, dan perdarahan gastrointestinal (Weanen, 2002; Gaedeke, 2000).

Penurunan fungsi ginjal juga meningkatkan kadar urea plasma karena ekskresi urea dalam urin menurun. Hal ini dapat terjadi pada gagal ginjal akut atau pun kronis, glomerulonefritis, nekrosis tubuler, dan penyakit ginjal lainnya (Weanen, 2002; Gaedeke, 2000).

Azotemia pasca-renal ditemukan pada obstruksi aliran urin akibat batu ginjal, tumor vesika urinaria, hiperplasia prostat, dan juga pada infeksi traktus urinarius berat (Gaedeke, 2000).

Penurunan kadar ureum plasma dapat disebabkan oleh penurunan asupan protein, dan penyakit hati yang berat. Pada kehamilan juga terjadi penurunan kadar ureum karena adanya peningkatan sintesis protein (Edmund, 2012).

Pengukuran kadar ureum juga dapat dilakukan menggunakan perbandingan ureum/kreatinin. Nilai perbandingan normal berkisar antara 10:1 sampai dengan 20:1. Pada gangguan pra-renal ureum plasma cenderung meningkat sedangkan kadar kreatinin plasma normal, sehingga perbandingan ureum/kreatinin meningkat. Peningkatan perbandingan ureum/kreatinin dengan peningkatan kadar kreatinin plasma dapat terjadi pada gangguan pasca-renal. Penurunan perbandingan ureum/kreatinin terjadi pada kondisi penurunan produksi ureum seperti asupan protein rendah, nekrosis tubuler, dan penyakit hati berat (Edmund, 2012; Gaedeke, 2000).

Penurunan kadar urea sering dijumpai pada penyakit hati yang berat. Pada nekrosis hepatik akut, kadar urea yang rendah tidak dimetabolisme lebih lanjut. Pada sirosis hepatis, terjadi pengurangan sintesis dan sebagian karena retensi air oleh sekresi hormon antidiuretik yang tidak semestinya. Penurunan kadar urea juga dijumpai pada malnutrisi protein jangka panjang (Gowda, *et al.*, 2010).

Ureum direabsorpsi secara pasif dari tubulus proksimal tetapi jauh lebih sedikit daripada ion klorida. Ketika air direabsorpsi dari tubulus (melalui osmosis bersama dengan reabsorpsi natrium), konsentrasi ureum dalam lumen tubulus meningkat. Hal ini menimbulkan gradien konsentrasi yang menyebabkan reabsorpsi ureum. Akan tetapi, ureum tidak dapat memasuki tubulus semudah air. Pada bagian duktus koligentes medula internal ginjal, reabsorpsi pasif ureum difasilitasi oleh pengangkut ureum spesifik. Namun, kira-kira hanya setengah ureum yang difiltrasi melalui kapiler glomerulus akan direabsorpsi dari tubulus. Ureum yang tersisa akan masuk ke dalam urin, menyebabkan ginjal



mengekskresikan sejumlah besar produk metabolisme ini. Jumlah ureum yang difiltrasi adalah 46,8 gram/hari, kemudian direabsorpsi 23,4 gram/hari, dan diekskresikan 23,4 gram/hari. Nilai normal ureum serum pada manusia adalah 20-40 mg/dL (Food and Drug Administration, 2015). Kadar ureum normal pada tikus galur Wistar adalah 12,3 – 24,6 mg/dL (Giknis dan Clifford, 2006).

#### **2.4 Hewan Model Diabetik**

Dalam suatu penelitian, pembuatan hewan coba dapat dilakukan dengan metode yang beragam. Metode tersebut dapat dengan menggunakan bahan kimia atau modifikasi organ melalui pembedahan. Banyak bahan kimia yang bersifat diabetogenik untuk membuat hewan model diabetes melitus, contohnya streptozotocin, aloksan, asam dialurat dan lain-lain (Nugroho, 2006). Dalam pembuatan hewan coba model diabetik, streptozotocin telah hampir digunakan selama 40 tahun (Deeds *et al.*, 2011). Streptozotocin yang diberikan dengan dosis tunggal streptozotocin akan menghasilkan hewan coba diabetik yang lebih stabil dibandingkan dengan pemberian dosis bertingkat (Hikmah, Dewi dan Maulana, 2015).

Streptozotocin mengganggu oksidasi glukosa, menurunkan sintesis dan ekskresi insulin, dan mengganggu transportasi glukosa dan aktivitas glukokinase pada sel- $\beta$ . Gugus nitrosoamid (metilnitrosurea) dari streptozotocin menyebabkan metilasi dan rusaknya DNA, selain itu dapat mengaktivasi *poly-ADP-ribose polymerase-1* (PARP-1) dalam 10 menit yang menurunkan secara substansial  $\text{NAD}^+$  di sel beta dalam 20 menit dan memicu kehilangan energi dan kematian sel beta. Aktivitas PARP di pankreas menyebabkan deplesi ATP dan  $\text{NAD}^+$ ,

menurunkan sintesis protein, dan mengakibatkan nekrosis sel- $\beta$ . Selain itu, streptozotocin dapat menyebabkan kematian sel beta melalui stres oksidatif dan produksi oksida nitrit (NO). Streptozotocin meningkatkan kadar NO dengan cara menginduksi enzim NO sintase. Mekanisme tersebut menyebabkan kerusakan pada sel beta di pankreas, akan tetapi terjadi secara tidak spontan dan lebih stabil dibandingkan penginduksian dengan aloksan sehingga hewan coba diabetik dapat digunakan untuk penelitian dalam jangka waktu yang lebih lama (Ghasemi, *et al.*, 2014). Produksi NO yang tinggi meningkatkan aktivitas iNOS (*inducible nitric oxide synthase*) dan menyebabkan supresi dari eNOS (*endothelial nitric oxide synthase*). Supresi dari eNOS menyebabkan hilangnya antitrombogenik endotel, vasokonstriksi pembuluh darah dan peningkatan adesi neutrofil, sedangkan aktivitas iNOS menyebabkan cedera sel tubular dan peningkatan motilitas neutrofil. Aktivitas dari NO menyebabkan iskemik pada ginjal dan glomerulonefritis (Sharma, 2004). Pada pembuatan hewan model diabetik, nikotinamid diberikan bersamaan dengan streptozotocin bertujuan untuk mencegah kerusakan yang terlalu luas pada pankreas akibat induksi dari streptozotocin (Firdous *et al.*, 2009).

Biasanya kombinasi streptozotocin dan nikotinamid yang digunakan dalam pembuatan hewan coba pada penelitian-penelitian sebelumnya adalah 60 mg/kgBB streptozotocin dan dikombinasi dengan 110mg/kgBB nikotinamid, dengan waktu antara injeksi selama 15 menit dan dilakukan tes glukosa darah pada 72 jam pasca induksi (Ghasemi *et al.*, 2014). *Lethal dose* (LD50) untuk tikus

dari streptozotocin adalah 3.500 mg/kgBB dan nikotinamid adalah >3.500 mg/kgBB (Cayman Chemical, 2017; Cayman Chemical, 2013).

Pada penelitian ini, selain diinduksi nikotinamid dan streptozotocin, hewan coba juga diinduksi dengan diet tinggi energi tinggi protein yang merupakan campuran dari pakan standar dengan telur puyuh dan lemak sapi (Nurhidayati, *et al.*, 2016). Diet tinggi kalori tinggi protein bertujuan membuat tikus dalam kondisi diabetik (Almatsier, 2004).

## BAB III

### KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS

#### 3.1 Kerangka konsep

Streptozotocin mengganggu oksidasi glukosa, menurunkan sintesis dan ekskresi insulin, dan mengganggu transportasi glukosa dan aktivitas glukokinase pada sel- $\beta$ . Gugus nitrosoamid (metilnitrosurea) dari streptozotocin menyebabkan metilasi dan rusaknya DNA. Streptozotocin juga mengaktivasi *poly-ADP-ribose polymerase-1* (PARP-1) dalam 10 menit pertama, kemudian menurunkan  $\text{NAD}^+$  secara substansial di sel beta dalam 20 menit dan memicu kehilangan energi dan kematian sel beta. Aktivitas PARP di pankreas menyebabkan deplesi ATP dan  $\text{NAD}^+$ , menurunkan sintesis protein, dan mengakibatkan nekrosis sel- $\beta$ . Selain itu, streptozotocin dapat menyebabkan kematian sel beta melalui stres oksidatif dan produksi nitrit oksida (NO). Streptozotocin meningkatkan kadar NO dengan cara menginduksi enzim NO sintase. Mekanisme tersebut menyebabkan kerusakan pada sel beta pada pankreas, akan tetapi terjadi secara tidak spontan dan lebih stabil dibandingkan penginduksian dengan aloksan sehingga hewan coba diabetik dapat digunakan untuk penelitian dalam jangka waktu yang lebih lama (Ghasemi, *et al.*, 2014).

Ramuan tradisional antidiabetes dari Lombok memiliki kandungan senyawa aktif antara lain flavonoid, saponin dan eugenol. Flavonoid memiliki efek peningkatan kadar *glutathione* pada jaringan ginjal dan inhibisi radikal bebas (Dahal dan Mulukuri, 2014). Pemberian saponin dari ekstrak air *sun ginseng* 100 mg/kgBB selama 10 hari dan 20 hari pada tikus *Sprague dawley* yang diinduksi

gagal ginjal kronik dapat menurunkan kadar BUN (*blood urea nitrogen*) dan kreatinin dalam darah dan meningkatkan ekskresinya dalam urin yang mengindikasikan peningkatan fungsi ginjal (Kim, *et al.*, 2013). Eugenol memiliki efek antioksidan yang dapat mengikat radikal bebas aktif. Pemberian eugenol dapat membuat ekspresi TNF- $\alpha$ , IL-6, kadar kreatinin dan ureum serum yang lebih rendah dibandingkan kelompok kontrol. Pemberian eugenol juga menunjukkan hasil ekspresi NF- $\kappa$ b pada parenkim ginjal yang lebih rendah dibandingkan kelompok kontrol (Markakis *et al.*, 2016). Untuk menilai fungsi ginjal, dilakukan pemeriksaan kadar ureum serum dan kreatinin serum pada hewan coba. Kadar ureum serum normal pada tikus galur Wistar adalah 12,3 – 24,6 mg/dL. Kadar kreatinin serum normal tikus galur Wistar adalah 0,2 – 0,5 mg/dL (Giknis dan Clifford, 2006).

Berdasarkan penelitian sebelumnya oleh Nurhidayati, *et al.* (2016), takaran dari setiap bahan yang telah dikonversikan dari manusia ke tikus dengan berat rata-rata 200 gram adalah daun salam 900 mg/kgBB, akar alang-alang 1.620 mg/kgBB, jahe 2.700 mg/kgBB, bunga rumput pecut kuda 450 mg/kgBB, dan akar putri malu 720mg/kgBB. Penelitian-penelitian sebelumnya telah mendapatkan nilai toksisitas akut dari setiap bahan. Toksisitas akut dari setiap bahan antara lain daun salam diatas 2.000 mg/kgBB, ekstrak air alang-alang diatas 5.000 mg/kgBB, ekstrak air jahe diatas 4.525,5 mg/kgBB, ekstrak air pecut kuda diatas 5.000 mg/kgBB dan ekstrak etanol putri malu diatas 5.000 mg/kgBB (Widharna, *et al.*, 2015; Chunlaratthnaphorn, *et al.*, 2007; Abdulrazaq, *et al.*, 2012; Sutjiatmo, *et al.*, 2015; Savitri, 2014).



### **3.2 Hipotesis**

- a. Tidak ada perbedaan kadar kreatinin dan ureum serum pada tikus yang diberikan rebusan ramuan tradisional antidiabetes dari Lombok selama 7 hari dengan tikus yang diberikan rebusan ramuan tradisional antidiabetes selama 14 hari setelah diinduksi nikotinamid dan streptozotocin.
- b. Tidak ada perbedaan kadar kreatinin dan ureum serum pada tikus yang diberikan rebusan ramuan tradisional antidiabetes dari Lombok selama 7 hari dengan tikus yang diberikan aquades selama 7 hari setelah diinduksi nikotinamid dan streptozotocin.
- c. Tidak ada perbedaan kadar kreatinin dan ureum serum pada tikus yang diberikan rebusan ramuan tradisional antidiabetes dari Lombok selama 14 hari dengan tikus yang diberikan aquades selama 14 hari setelah diinduksi nikotinamid dan streptozotocin.

## **BAB IV**

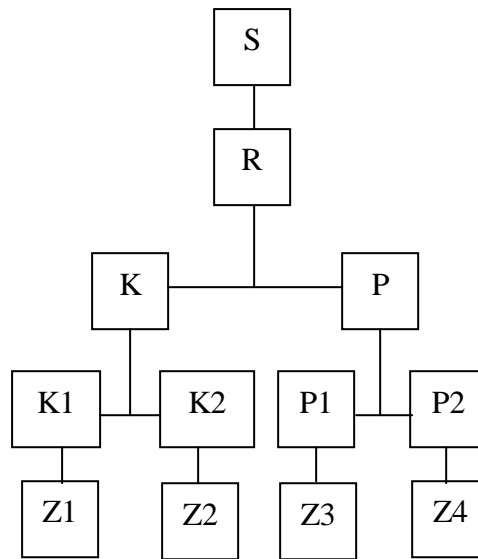
### **METODOLOGI PENELITIAN**

#### **4.1 Desain Penelitian**

Penelitian ini merupakan suatu penelitian eksperimental laboratoris murni dengan kelompok kontrol. Rancangan penelitian berupa *post test only control group design*. Kelompok penelitian terdiri dari empat kelompok yaitu dua kelompok kontrol dan dua kelompok perlakuan.

Kelompok perlakuan dan kontrol diinduksi nikotinamid dan streptozotocin secara injeksi intraperitoneal dan pemberian pakan standar dicampur dengan telur puyuh dan lemak sapi. Setelah 72 jam, tikus dikonfirmasi diabetes dengan pengukuran gula darah sewaktu. Kelompok perlakuan diberikan rebusan ramuan tradisional antidiabetes dari Lombok secara sondase selama 7 hari pada kelompok perlakuan pertama dan selama 14 hari pada kelompok perlakuan kedua. Kelompok kontrol pertama diberikan aquades selama 7 hari dan kelompok kontrol diabetik kedua diberikan aquades selama 14 hari. Pemberian rebusan ramuan tradisional antidiabetes dari Lombok pada kelompok perlakuan diberikan secara oral sebanyak satu kali sehari pada pagi hari. Berikut bagan pembagian kelompok penelitian:





Gambar 4.1 Bagan Desain Penelitian

Keterangan:

- S : Sampel, yaitu tikus (*Rattus norvegicus L.*) diabetik (diinduksikan nikotinamid 110 mg/kgBB dan streptozotocin 70 mg/kgBB) dan telah dikonfirmasi dengan pengukuran GDS 72 jam setelah induksi.
- R : Randomisasi secara *simple random sampling*
- K : Kelompok kontrol
- K1 : Kelompok kontrol yang tidak diberi ramuan dan dipelihara selama 7 hari.
- K2 : Kelompok kontrol yang tidak diberi ramuan dan dipelihara selama 14 hari.
- P : Kelompok perlakuan
- P1 : Kelompok perlakuan dilanjutkan dengan pemberian rebusan ramuan tradisional antidiabetes dengan dosis bahan 1,278 gram/200grBB satu kali sehari selama 7 hari.

- P2 : Kelompok perlakuan dilanjutkan dengan pemberian rebusan ramuan tradisional antidiabetes dengan dosis bahan 1,278 gram/200grBB satu kali sehari selama 14 hari.
- Z1 : Kadar kreatinin dan ureum pada kelompok kontrol 7 hari
- Z2 : Kadar kreatinin dan ureum pada kelompok kontrol 14 hari
- Z3 : Kadar kreatinin dan ureum pada kelompok perlakuan yang telah diberikan rebusan ramuan tradisional antidiabetes selama 7 hari
- Z4 : Kadar kreatinin dan ureum pada kelompok perlakuan yang telah diberikan rebusan ramuan tradisional antidiabetes selama 14 hari

## **4.2 Populasi dan Sampel Penelitian**

### **4.2.1 Populasi Penelitian**

Populasi pada penelitian ini adalah tikus (*Rattus norvegicus L.*) jantan.

### **4.2.2 Sampel Penelitian**

Sampel yang digunakan dalam penelitian ini adalah 16 ekor tikus (*Rattus norvegicus L.*) jantan.

### **4.2.3 Kriteria Inklusi dan Eksklusi**

Kriteria inklusi penelitian antara lain tikus (*Rattus norvegicus L.*) jantan galur Wistar, tikus mencapai keadaan hiperglikemia (gula darah  $\geq 200$  mg/dL) pasca induksi, usia 2-3 bulan, berat badan 150-300 gram, dan kondisi sehat. Kriteria eksklusi adalah tikus mati dan sampel darah hemolisis.

#### **4.2.4 Besar Sampel Penelitian**

Jumlah minimal replikasi kelompok pada uji toksisitas akut adalah 3 kelompok dengan masing-masing kelompok terdiri dari 5 ekor hewan berjenis kelamin sama (BPOM, 2014). Dalam penelitian ini, terdiri dari 4 kelompok antara lain 2 kelompok perlakuan dan 2 kelompok kontrol. Tiap kelompok terdiri dari 4 ekor tikus (*Rattus norvegicus L.*) jantan. → cari di WHO atau penelitian di New Zealand

#### **4.2.5 Cara Pengambilan Sampel Penelitian**

Untuk menghindari terjadinya bias dalam pengambilan sampel maka akan dilakukan pengambilan sampel dengan metode acak sederhana (*simple random sampling*) yaitu dengan cara mengambil tikus secara acak dari kelompok tikus yang sudah dilakukan proses adaptasi sebelumnya serta memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi.

### **4.3 Variabel Penelitian**

#### **4.3.1 Variabel Bebas**

Lama pemberian rebusan ramuan tradisional antidiabetes yang terdiri dari daun salam (*Syzygium polyanthum*), akar alang-alang (*Imperata cylindrica*), akar putri malu (*Mimosa pudica*), jahe (*Zingiber officinale*), dan bunga rumput pecut kuda (*Stachytarpheta jamaicensis*).

#### **4.3.2 Variabel Terikat**

1. Kadar ureum serum
2. Kadar kreatinin serum

### **4.3.3 Variabel Terkendali**

Variabel terkendali dari penelitian ini adalah tikus putih (*Rattus norvegicus L.*) jantan galur Wistar berusia 2-3 bulan dengan berat badan 150 – 200 gram yang dirawat dalam lingkungan yang sama dengan pemberian pakan yang sama.

## **4.4 Definisi Operasional**

### **4.4.1 Lama Pemberian Rebusan Ramuan Tradisional Antidiabetes dari Lombok**

Lama pemberian yang dimaksud dalam penelitian ini adalah lamanya pemberian rebusan ramuan yaitu kelompok perlakuan pertama diberikan ramuan selama 7 hari dan kelompok perlakuan kedua diberikan selama 14 hari.

Ramuan tradisional antidiabetes yang diberikan adalah ramuan yang terdiri dari gabungan daun salam (*Syzygium polyanthum*), akar alang-alang (*Imperata cylindrica*), akar putri malu (*Mimosa pudica*), jahe (*Zingiber officinale*), dan bunga rumput pecut kuda (*Stachytarpheta jamaicensis*) dari Lombok Timur. Dosis bahan ramuan yang digunakan untuk tikus dengan berat 200 grBB antara lain daun salam 0,180 gram, akar alang-alang 0,324 gram, akar putri malu 0,144 gram, jahe 0,540 gram, bunga rumput pecut kuda 0,090 gram, sehingga total berat bahan bahan ramuan 1,278 gram. Rebusan ramuan diberikan satu kali sehari pada pagi hari karena terkait etik serta menghindari kemungkinan hewan coba mati saat sondase ramuan.

#### **4.4.2 Kadar Kreatinin dan Ureum Serum**

Kadar kreatinin serum adalah kadar dari kreatinin yang merupakan hasil pemecahan dari kreatin fosfat di otot dan biasanya diproduksi secara konstan oleh tubuh tergantung massa otot (Gowda, *et al.*, 2010). Kadar kreatinin serum diperiksa dengan metode kolorimetrik enzimatis menggunakan alat kimiawi otomatis (Cobas® c111) di laboratorium Hepatika Mataram NTB dan dinyatakan dalam mg/dL. Kadar kreatinin serum normal pada tikus galur Wistar adalah 0,2 – 0,5 mg/dL.

Kadar ureum serum adalah kadar dari urea yang merupakan produk akhir dari katabolisme protein dan asam amino, diproduksi di hati dan didistribusi melalui pembuluh darah (Gowda, *et al.*, 2010). Kadar ureum serum diperiksa dengan metode tes kinetik dengan urease dan glutamate dehidrogenase. Pengukuran menggunakan alat kimiawi otomatis (Cobas® c311) di laboratorium Hepatika Mataram NTB dan dinyatakan dalam mg/dL. Kadar ureum serum normal pada tikus galur Wistar adalah 12,3 – 24,6 mg/dL. Sampel darah diambil secara intrakardiak. Pemeriksaan kadar kreatinin dan ureum serum pada hari ke-8 untuk kelompok perlakuan pertama dan pada hari ke-15 untuk kelompok perlakuan kedua.

#### **4.5 Tempat dan Waktu Penelitian**

##### **4.5.1 Tempat Penelitian**

1. Pembuatan rebusan ramuan tradisional antidiabetes dilakukan di Laboratorium Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Mataram.

2. Pemeliharaan dan pemberian perlakuan dilakukan di Laboratorium Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Mataram.
3. Pemeriksaan kadar kreatinin serum dan ureum serum dilakukan di Laboratorium Hepatika Nusa Tenggara Barat.

#### **4.5.2 Waktu Penelitian**

Pelaksanaan penelitian dilaksanakan mulai Agustus 2016 hingga Januari 2017.

#### **4.6 Alat dan Bahan**

##### **4.6.1 Alat**

Alat-alat yang digunakan dalam penelitian ini antara lain: kandang tikus dan timbangan tikus untuk pemeliharaan; spuit 1 cc (injeksi nikotinamid dan streptozotocin), spuit 5 cc (pengambilan darah intrakardial), tabung tanpa EDTA, *dissecting set*, sonde oral, glukometer dan tes strip (konfirmasi hiperglikemia setelah induksi), dan rak tabung reaksi untuk perlakuan dan pengambilan sampel darah hewan coba; evaporator, blender, kertas saring, gelas ukur, timbangan analitik, penangas air, saringan teh dan kasa steril untuk pembuatan rebusan ramuan.

##### **4.6.2 Bahan**

Adapun bahan-bahan yang digunakan dalam penelitian ini antara lain rebusan ramuan tradisional antidiabetes dari Lombok, tikus putih galur Wistar, nikotinamid (Sigma Aldrich), streptozotocin (Sigma Aldrich), akuades, dan pakan tikus.

#### **4.7 Prosedur Penelitian**

Prosedur penelitian terdiri dari beberapa tahap, yakni pembuatan rebusan ramuan, aklimatisasi hewan coba, induksi nikotinamid dan streptozotocin, pemberian rebusan ramuan tradisional antidiabetes, pengambilan sampel darah hewan coba, dan pemeriksaan kadar kreatinin dan ureum serum.

#### **4.7.1 Prosedur Pembuatan Rebusan Ramuan Tradisional Antidiabetes**

Semua bahan ramuan yaitu daun salam, jahe, akar putri malu, akar alang-alang dan bunga rumput pecut kuda, dicuci dan ditiriskan sampai kering. Masing-masing bahan ramuan diambil dengan jumlah empat lembar daun salam (10 gram), tujuh mata jahe (30 gram), satu akar putri malu (8 gram), lima buah akar alang-alang (18 gram) dan dua bunga rumput pecut kuda (5 gram), sehingga total berat bahan ramuan sebesar 71 gram. Pengulangan penimbangan dilakukan sebanyak 3 kali, untuk menghitung rerata berat dari masing-masing bahan ramuan. Hasil bobot rata-rata masing-masing bahan setara dengan 1 dosis ramuan yang digunakan dalam 1 hari. Konversi berat bahan yang digunakan untuk membuat ramuan adalah dengan menggunakan faktor konversi dari manusia (70 kgBB) ke tikus (200 grBB) adalah sebesar 0,018, sehingga didapatkan takaran rebusan ramuan sebagai berikut daun salam 0,180 gram, akar alang-alang 0,324 gram, akar putri malu 0,144 gram, jahe 0,540 gram, bunga rumput pecut kuda 0,090 gram dan total berat bahan ramuan 1,278 gram. Jumlah volume air yang digunakan untuk merebus bahan adalah sebagai berikut:

$$V_{\text{olume rebusan}} = (1,278 \text{ gram} \times 500 \text{ ml}) / 71 \text{ gram}$$

$$V_{\text{olume rebusan}} = 9 \text{ ml}$$

Bahan ramuan seberat 1,278 gram ditambah air sebanyak 9 ml untuk dilakukan perebusan hingga tersisa setengahnya yaitu 4,5 ml. Pembuatan rebusan dilakukan sebelum proses perlakuan, dibuat satu kali untuk 3 hari perlakuan dan untuk seluruh hewan coba kelompok perlakuan, jumlah bahan dan air yang dibutuhkan akan dikalikan dengan banyak hewan coba kelompok perlakuan dan dikalikan juga sebanyak proses pemberian dalam satu kali pembuatan. Perkiraan bahan yang digunakan adalah sebagai berikut:

- Jumlah bahan yang digunakan = jumlah bahan per satu ekor x jumlah kali perlakuan x jumlah hewan coba kelompok perlakuan

$$\text{Jumlah bahan yang digunakan} = 1,278 \times 3 \times 8$$

$$\text{Jumlah bahan yang digunakan} = 30.672 \text{ gram}$$

- Jumlah total bahan yang digunakan = jumlah total hari perlakuan : jumlah hari dalam sekali pembuatan rebusan x jumlah bahan yang digunakan sekali pembuatan rebusan =  $14 : 3 \times 30.672 = 143.136 \text{ gram}$

Jumlah air yang dibutuhkan untuk merebus bahan sebanyak 143.136 gram agar setara dengan perebusan bahan 1,278gram/9ml adalah 945 ml. Air yang diukur dicampurkan dengan keseluruhan bahan dan dimasak hingga air tersisa setengahnya yaitu sekitar 472,5 ml. Pembuatan rebusan untuk seluruh perlakuan dilakukan sekali dan proses pembuatan ramuan dilakukan di laboratorium Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Mataram.

#### **4.7.2 Aklimatisasi**



Proses aklimatisasi hewan coba dengan menempatkan hewan coba selama 7 hari dan memberikan makanan dan minuman secara teratur dan bertujuan agar hewan coba menyesuaikan diri terhadap lingkungan laboratorium.

#### **4.7.3 Prosedur Induksi Diabetik dengan Nikotinamid dan Streptozotocin**

Hewan coba diinduksi nikotinamid dengan dosis 110 mg/kgBB intraperitoneal setelah 15 menit, dilanjutkan dengan injeksi streptozotocin 70 mg/kgBB secara intraperitoneal. Kondisi hiperglikemik akan dicapai setelah 72 jam pasca induksi, keadaan hiperglikemia dikonfirmasi dengan melakukan pengukuran darah ekor dengan glukometer *dipstick* dan kadar glukosa darah lebih dari 126 mg/dL. Pakan tikus diberikan selama proses penelitian sejak aklimatisasi hingga sebelum pengambilan sampel darah. Pakan tikus yang diberikan merupakan pakan standar hewan coba yang dicampurkan dengan telur puyuh dan lemak daging. Bahan tersebut dicampur, dipadatkan dan dibentuk seperti sebuah biskuit yang berbentuk tablet.

#### **4.7.4 Prosedur Pemberian Rebusan Ramuan Tradisional Antidiabetes**

Hewan yang sudah diaklimatisasi diberikan rebusan ramuan tradisional antidiabetes. Pemberian rebusan ramuan tradisional antidiabetes diberikan sebanyak satu kali sehari secara oral dengan dosis bahan rebusan 1,278 gram/200grBB. Rebusan yang diberikan merupakan rebusan yang sudah dibuat sekaligus pada persiapan penelitian dan disimpan kemudian diambil sesuai dosis setiap kali rebusan akan diberikan.

## **4.8 Teknik Pengumpulan Data**

### **4.8.1 Pengambilan Sampel Darah**

Pada hari ke-8 dan ke-15 dilakukan pengambilan sampel darah hewan coba untuk dilakukan pemeriksaan kadar kreatinin serum dan ureum serum. Hewan coba yang akan diambil darahnya dianastesi dengan eter secara inhalasi dan dilakukan pembedahan pada bagian dada untuk mencapai jantung dan darah diambil melalui ventrikel jantung menggunakan spuit 5 cc sebanyak minimal 2 cc, kemudian disimpan dalam tabung tanpa EDTA dan hewan coba dikuburkan serta diproses secara etis.

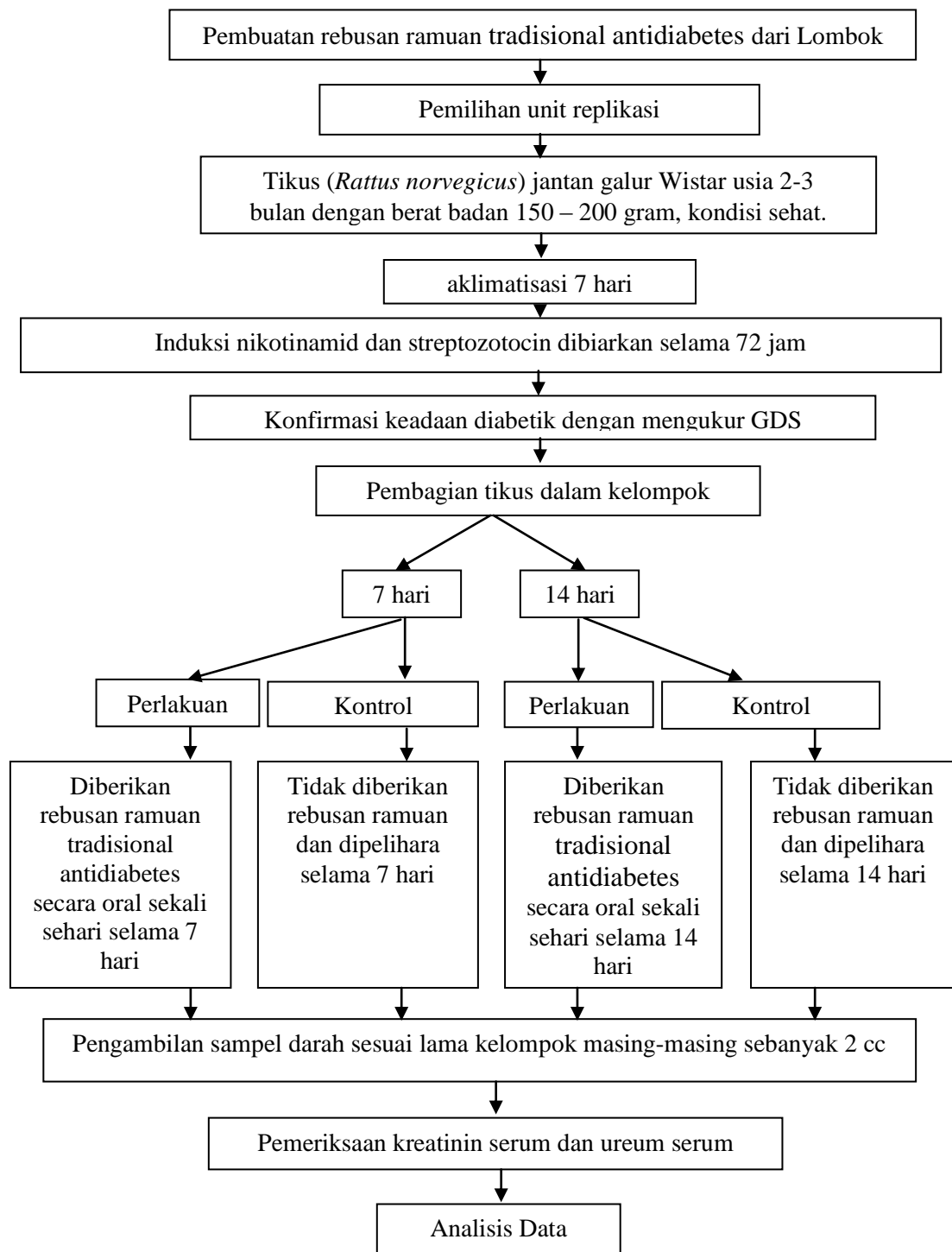
### **4.8.2 Prosedur Analisis Sampel Darah**

Kadar kreatinin serum ditentukan dengan alat pemeriksaan kimiawi otomatis (Cobas® c111) dan ureum serum ditentukan dengan alat pemeriksaan kimiawi otomatis (Cobas® c311). Pemeriksaan dilakukan di Laboratorium Hepatika Nusa Tenggara Barat.

## **4.9 Analisis Data**

Tujuan analisis data adalah menganalisis data kadar kreatinin dan ureum pada hewan coba serta membuktikan uji hipotesis. Jenis data yang diperoleh adalah data interval. Uji normalitas data menggunakan uji *Shapiro – Wilk*, selanjutnya dilakukan uji hipotesis dengan menggunakan uji *Mann-Whitney*.

#### 4.10 Alur Penelitian



Gambar 4.2. Alur Penelitian

#### 4.11. Jadwal Penelitian

Penyusunan proposal dan perijinan dilaksanakan pada bulan Agustus-September 2016, pelaksanaan penelitian pada bulan Oktober-Desember 2016, pengolahan data pada bulan Januari-Februari 2017, analisis data pada bulan Maret-April 2017, dan penyusunan laporan pada bulan April-Juli 2017.

Tabel 1. Pelaksanaan Penelitian

NO	NAMA KEGIATAN	WAKTU PELAKSANAAN (BULAN KE-)											
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
1	Penyusunan proposal dan perijinan	■	■										
2	Pelaksanaan penelitian			■	■	■							
3	Pengolahan data						■	■					
4	Analisis data								■	■			
5	Penyusunan Laporan										■	■	■

## BAB V

### HASIL DAN PEMBAHASAN

#### 5.1 Hasil Penelitian dan Analisis Data

Hasil rerata kadar kreatinin dan ureum pada tikus yang diinduksi nikotinamid dan streptozotocin diberikan rebusan ramuan tradisional antidiabetes dapat dilihat pada tabel berikut:

Tabel 5.1. Rerata kadar kreatinin dan ureum pada tikus yang diberikan rebusan ramuan tradisional antidiabetes dari Lombok selama 7 hari dan 14 hari yang diinduksi Nikotinamid dan Streptozotocin

Kelompok	Jumlah Unit Replikasi (ekor)	Rerata $\pm$ Standar Deviasi	
		Kreatinin (mg/dL)	Ureum (mg/dL)
P1	4	0,52 $\pm$ 0,05	61,00 $\pm$ 15,59
P2	4	0,57 $\pm$ 0,09	54,50 $\pm$ 13,27
K1	4	0,55 $\pm$ 0,05	52,75 $\pm$ 18,31
K2	4	0,47 $\pm$ 0,05	42,00 $\pm$ 13,29

Berdasarkan tabel 5.1. dapat dilihat bahwa rerata kadar kreatinin serum pada kelompok K2 memiliki kadar dalam batas normal. Kelompok P2 lebih tinggi 0,05 mg/dL dibandingkan kelompok P1. Rerata kadar kreatinin kelompok K1 lebih tinggi 0,08 mg/dL dibandingkan kelompok K2.

Rerata kadar ureum pada seluruh kelompok ureum serum lebih tinggi dibanding normal, yaitu 12,3-24,6 mg/dL. Rerata kadar ureum kelompok P2 lebih rendah 6,5 mg/dL dibandingkan dengan kelompok P1. Rerata kadar pada kelompok K2 lebih rendah 10,75 mg/dL dibandingkan dengan K1.

Setelah diketahui rerata kadar ureum dan kreatinin serum, maka selanjutnya dilakukan uji normalitas untuk mengetahui uji hipotesis yang digunakan. Uji

normalitas dilakukan dengan uji *Shapiro-wilk* karena unit replikasi kurang dari 50.

Hasil uji normalitas ditampilkan pada tabel berikut:

Tabel 5.2. Hasil uji normalitas masing-masing kelompok

Kelompok	Nilai p	
	Kreatinin	Ureum
P1	0,001	0,470
P2	0,272	0,467
K1	0,024	0,385
K2	0,001	0,297

Berdasarkan uji normalitas didapatkan nilai  $p > 0,05$  pada semua kelompok dengan parameter kadar ureum, sehingga disimpulkan bahwa data berdistribusi normal. Pada kelompok dengan parameter kadar kreatinin didapatkan nilai  $p > 0,05$  pada kelompok P2 namun kelompok P1, K1 dan K2 didapatkan nilai  $p < 0,05$ , sehingga digunakan uji hipotesis non parametrik uji *Mann Whitney* karena menilai perbedaan kadar kreatinin dan ureum serum antara 2 kelompok yaitu P1 dengan P2, P1 dengan K1 dan P2 dengan K2.

Tabel 5.3. Uji Beda Pengaruh Pemberian Rebusan Ramuan Tradisional Antidiabetes dengan uji *Mann Whitney*

Kelompok	Nilai p	
	Kreatinin	Ureum
P1-P2	0,405	0,468
K1-K2	0,096	0,309
P1-K1	0,495	0,381
P2-K2	0,098	0,110

Pada tabel 5.3. uji *Mann Whitney*, didapatkan tidak adanya perbedaan yang signifikan ( $p > 0,05$ ) kadar kreatinin dan ureum antar kelompok perlakuan (P1 dengan P2), hal ini menunjukkan bahwa tidak ada pengaruh lama pemberian rebusan ramuan tradisional antidiabetes dari Lombok terhadap kadar kreatinin dan ureum serum. Uji hipotesis juga didapatkan tidak ada perbedaan yang signifikan ( $p > 0,05$ ) kadar kreatinin dan ureum serum kelompok P1 dengan K1, hal ini menunjukkan bahwa tidak ada pengaruh pemberian rebusan ramuan selama 7 hari dibandingkan kelompok kontrolnya. Hasil yang serupa pula ditunjukkan pada pemberian rebusan ramuan tradisional antidiabetes dari Lombok selama 14 hari dibandingkan kelompok kontrolnya.

## 5.2 Pembahasan

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui adanya pengaruh lama pemberian rebusan ramuan tradisional antidiabetes terhadap kadar kreatinin serum dan ureum serum pada tikus (*Rattus novergicus L.*) yang diinduksi nikotinamid dan streptozotocin. Rebusan ramuan tradisional antidiabetes dari Lombok ini terdiri dari daun salam, jahe, akar alang-alang, bunga rumput pecut kuda, dan akar putri malu. Dosis dari bahan pada tiap rebusan ramuan adalah daun salam 900 mg/kgBB, akar alang-alang 1.620 mg/kgBB, jahe 2.700 mg/kgBB, bunga rumput pecut kuda 450 mg/kgBB dan putri malu 720 mg/kgBB. Pada penelitian ini, dosis seluruh bahan rebusan ramuan tradisional antidiabetes berada dibawah kadar toksiknya (Chunlaratthnaphorn, *et al.*, 2007; Widharma, *et al.*, 2015; Abdulrazaq, *et al.*, 2012; Sutjiatmo, *et al.*, 2015; Savitri, 2014).

Ramuan tradisional antidiabetes dari Lombok memiliki senyawa aktif yang bersifat antidiabetes (Nurhidayati, *et al.*, 2014). Ramuan ini juga mengandung senyawa aktif yang bersifat antioksidan yaitu flavonoid, saponin dan eugenol. Flavonoid mencegah stres oksidatif pada ginjal dengan memberikan efek *scavenging* terhadap radikal bebas. Flavonoid akan mengikat zat metabolik toksik. Flavonoid meningkatkan kadar *glutathione* pada jaringan ginjal yang dapat menghambat terjadinya stres oksidatif (Dahal dan Mulukuri, 2014). Pemberian saponin dari ekstrak air *sun ginseng* 100 mg/kgBB selama 10 hari dan 20 hari pada tikus *Sprague dawley* yang diinduksi gagal ginjal kronik dapat menurunkan kadar BUN (*blood urea nitrogen*) dan kreatinin dalam darah dan meningkatkan ekskresinya dalam urin yang mengindikasikan peningkatan fungsi ginjal (Kim, *et*



*al.*, 2013). Eugenol memiliki efek antioksidan yang dapat mengikat radikal bebas aktif. Pemberian eugenol menunjukkan hasil ekspresi TNF- $\alpha$ , IL-6, kadar kreatinin dan ureum serum yang lebih rendah dibandingkan kelompok kontrol. Penelitian tersebut juga menunjukkan hasil ekspresi NF- $\kappa$ b pada parenkim ginjal yang lebih rendah dibandingkan kelompok kontrol (Markakis *et al.*, 2016).

Kerusakan pada ginjal dapat disebabkan karena reaksi dari radikal bebas. Streptozotocin dapat menyebabkan terjadinya stres oksidatif dan peningkatan produksi oksida nitrit (NO). Streptozotocin meningkatkan kadar NO dengan cara menginduksi enzim NO sintase (Ghasemi, *et al.*, 2014). Produksi NO yang tinggi meningkatkan aktivitas iNOS (*inducible nitric oxide synthase*) dan menyebabkan supresi dari eNOS (*endothelial nitric oxide synthase*). Supresi dari eNOS menyebabkan hilangnya antitrombogenik endotel, vasokonstriksi pembuluh darah dan peningkatan adesi neutrofil, sedangkan aktivitas iNOS menyebabkan cedera sel tubular dan peningkatan motilitas neutrofil. Aktivitas dari NO menyebabkan iskemik pada ginjal dan glomerulonefritis (Sharma, 2004). Untuk menilai kelainan pada fungsi ginjal dapat dilakukan pengukuran kadar kreatinin dan ureum serum. Kadar kreatinin serum memiliki spesifikasi lebih tinggi untuk menilai fungsi ginjal dibandingkan kadar ureum serum (Higgins, 2016).

Berdasarkan hasil analisis data, rerata kadar kreatinin pada kontrol selama 14 hari (K2) masih dalam kadar nilai normal, sedangkan pada kelompok perlakuan 7 hari (P1), kontrol selama 7 hari (K1) dan kelompok perlakuan selama 14 hari (P2) memiliki kadar yang relatif lebih tinggi nilai normal yang berturut-turut sebesar 0,02 mg/dL, 0,05 mg/dL dan 0,07 mg/dL. Kadar kreatinin serum pada seluruh

kelompok masih dalam batas normal dan tidak memiliki dampak pada ginjal. Hal ini sesuai dengan hasil penelitian Bowker *et al.* (1992) yaitu kerusakan pada ginjal terjadi apabila kadar kreatinin serum  $\geq 1,59$  mg/dL. Mehta, *et al.* (2007) juga menyebutkan gagal ginjal akut tingkat 1 terjadi jika kadar kreatinin serum  $\geq 1,5$  mg/dL. Selain dengan hasil kreatinin serum yang rendah, keamanan lama pemberian rebusan ramuan tradisional antidiabetes dari Lombok terhadap fungsi ginjal dibuktikan dengan nilai yang tidak signifikan ( $p > 0,05$ ) pada uji *Mann-Whitney*.

Berdasarkan hasil analisis data, rerata kadar ureum pada seluruh kelompok memiliki kadar yang lebih tinggi dibandingkan kadar ureum normal pada tikus galur Wistar yaitu 12,3-24,6 mg/dL (Giknis dan Clifford, 2006). Rerata kadar ureum serum yang tinggi pada kelompok perlakuan maupun kontrol menunjukkan bahwa kadar ureum serum yang tinggi kemungkinan bukan disebabkan oleh pemberian rebusan ramuan. Kadar ureum serum kelompok perlakuan 14 hari memiliki nilai yang lebih rendah dibandingkan kadar ureum serum kelompok perlakuan 7 hari. Hal yang serupa juga terjadi pada kelompok kontrol, yaitu kadar ureum serum kelompok kontrol 14 hari memiliki nilai yang lebih rendah dibanding kelompok kontrol 7 hari. Hal ini menunjukkan bahwa kemungkinan kadar yang lebih rendah dikarenakan tikus telah melakukan kompensasi terhadap kadar ureum serum yang tinggi di darah. Kadar ureum serum memiliki spesifikasi yang lebih rendah untuk menilai fungsi ginjal dibandingkan kadar kreatinin serum. Kadar ureum serum yang tinggi dengan kreatinin serum yang normal dapat

terjadi pada kondisi dehidrasi, kelaparan, obat kortikosteroid, dan diet tinggi protein (Higgins, 2016).

Selama proses penelitian berlangsung, hewan coba mendapatkan minuman dan makanan yang cukup, sesuai jadwal dan tidak diberikan obat kortikosteroid sehingga dehidrasi, kelaparan dan obat kortikosteroid dapat disingkirkan. Diet yang diberikan merupakan diet tinggi kalori tinggi protein sehingga kemungkinan kadar ureum yang tinggi disebabkan oleh diet tinggi kalori tinggi protein pada hewan coba. Diet tinggi protein menyebabkan jumlah asam amino yang dimetabolisme tubuh semakin banyak. Asam amino yang berasal dari pencernaan protein makanan dan glukosa yang berasal dari pencernaan karbohidrat menuju ke hati melalui vena porta hepatika. Hati membentuk berbagai protein plasma utama (misalnya albumin) dan mendeaminasi asam amino yang melebihi kebutuhan serta membentuk urea yang diangkut ke ginjal untuk diekskresikan. Oleh karena itu, saat jumlah protein makanan yang masuk ke dalam tubuh bertambah maka jumlah urea di dalam darah dan urin juga bertambah (Murray, *et al.*, 2013).

Kelemahan penelitian ini adalah tidak adanya hewan coba yang tidak diberikan induksi diabetik dengan injeksi streptozotocin dan nikotinamid serta pemberian pakan diet tinggi protein, sehingga dapat menilai apakah terdapat atau tidak pengaruh pemberian diet tinggi protein terhadap kadar ureum serum hewan coba yang diberikan rebusan ramuan tradisional antidiabetes dari Lombok. Kelemahan penelitian lainnya adalah kurangnya pemeriksaan untuk melia fungsi ginjal, sehingga terdapat kesulitan dalam menyimpulkan apakah hewan coba telah mengalami kelainan fungsi ginjal atau tidak. Pemeriksaan lainnya yang dapat

digunakan untuk menilai fungsi ginjal adalah kreatinin klirens dan laju filtrasi glomerulus, namun pemeriksaan ini sulit dilakukan sehingga perlu dipikirkan apakah peneliti mampu melakukan pemeriksaan tersebut pada tikus atau tidak. Penilaian histopatologi ginjal juga dapat dilakukan apabila peneliti ingin menilai apakah terjadi kelainan struktural pada tikus selain menilai kelainan fungsional. Kelemahan lainnya dari penelitian ini adalah penelitian payung yang mengikuti penelitian untuk menilai efikasi ramuan tradisional antidiabetes dari Lombok. Jumlah sampel yang besar dalam melakukan penelitian efikasi menyebabkan keterbatasan jumlah sampel penelitian, sehingga apabila terjadi kematian pada tikus selama pelaksanaan penelitian akan menyebabkan jumlah replikasi berkurang.

## **BAB VI**

### **KESIMPULAN DAN SARAN**

#### **5.1 Kesimpulan**

Berdasarkan penelitian ini, lama pemberian rebusan ramuan tradisional antidiabetes dari Lombok dengan dosis bahan 1,278 gram/200grBB/hari pada tikus (*Rattus norvegicus L.*) yang diinduksi nikotinamid dan streptozotocin selama 7 dan 14 hari tidak memiliki efek toksik terhadap fungsi ginjal dengan menilai kadar kreatinin dan ureum serum.

#### **5.2 Saran**

Berdasarkan hasil penelitian yang dilakukan, maka dapat disarankan untuk penelitian selanjutnya sebagai berikut:

1. Pada penelitian selanjutnya, perlu ditambahkan kelompok kontrol yang tidak diinduksi keadaan diabetik untuk menilai pengaruh pemberian pakan tambahan diet protein terhadap kadar kreatinin dan ureum serum.
2. Pada penelitian selanjutnya, perlu pemeriksaan lainnya dalam menilai fungsi ginjal, misalnya GFR dan kreatinin klirens, namun pemeriksaan ini sulit dilakukan sehingga perlu dipikirkan kembali.
3. Pada penelitian selanjutnya, perlu dilakukan uji histopatologis untuk menilai kerusakan ginjal pada hewan coba agar dapat menilai kelainan secara mikroskopis selain pengukuran dengan serum.
4. Pada penelitian selanjutnya, perlu dilakukan penyesuaian jumlah minimal sampel agar sesuai dengan jumlah minimal replikasi penelitian dan hasil penelitian dapat digunakan pada populasi penelitian secara umum.