

Literature Review: Pengaruh Ekstrak Tumbuhan Yang Memiliki Kandungan Alkaloid Terhadap Gambaran Histopatologi Ginjal Tikus Diabetes

Literature Review: of The Effect of Plant Extracts That Contain Alkaloids on The Histopathology of Diabetic Rat Kidneys

Muhamad Adam Fauzan¹, Etty Widayanti², Aan Royhan³

¹Fakultas Kedokteran Universitas Yarsi, Jakarta, Indonesia.

^{2,3}Bagian Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Yarsi, Indonesia

Email: etty.widayanti@yarsi.ac.id

KATA KUNCI Ekstrak, Tumbuhan, Alkaloid, Ginjal, Tikus Diabetes

ABSTRAK

Pendahuluan: Diabetes melitus (DM) adalah penyakit kronis yang terjadi saat pankreas tidak dapat menghasilkan cukup insulin ataupun saat tubuh tidak dapat menggunakan insulin yang dihasilkan secara efektif. Obat antidiabetes biasanya memiliki efek samping seperti rasa mual dan anoreksia. Oleh karena itu diperlukan obat alternatif seperti obat herbal. Dalam tumbuhan terdapat banyak senyawa fitokimia yang bersifat metabolit sekunder, seperti fenol, alkaloid, steroid, glikosida, flavonoid dan pigmen tertentu. Alkaloid merupakan senyawa metabolit sekunder yang banyak ditemukan pada jaringan tumbuhan dan hewan dan memiliki atom nitrogen terbanyak. Penelitian ini bertujuan mengetahui hasil penelitian mengenai efek pemberian ekstrak tanaman herbal terhadap gambaran histopatologi ginjal tikus diabetes melitus. **Metode:** Penelitian ini menggunakan metode *Literature Review* dengan jenis *narrative literature review*. Teknik pengumpulan data dalam penelitian ini dilakukan dengan mencari data melalui data base di *Google Scholar*. Berdasarkan kriteria eksklusi dan inklusi didapatkan 4 jurnal yang menjadi sumber penelitian. **Hasil:** Tumbuhan yang memiliki kandungan alkaloid efektif memperbaiki kondisi ginjal. Alkaloid merupakan senyawa antioksidan dapat memberikan perlindungan sel nefron dan perbaikan ginjal pada sel endotel glomerulus akan meningkatkan laju filtrasi glomerulus (GFR). Peningkatan GFR akan menurunkan kadar kreatinin dan ureum dalam darah. **Kesimpulan:** Ekstrak tanaman yang memiliki kandungan alkaloid dapat memperbaiki kerusakan ginjal tikus diabetes melitus. Menurut pandangan Islam mengenai alkaloid dapat memperbaiki kondisi ginjal yang rusak, sehingga diperbolehkan mengkonsumsi karena tumbuhan memiliki

banyak manfaat yang sangat berguna bagi kesehatan manusia yang dapat digunakan sebagai obat alami.

KEYWORDS

Extract, Plant, Alkaloid, Kidney, Diabetic Rat

ABSTRACT

Introduction: *Diabetes mellitus (DM) is a chronic disease that occurs when the pancreas cannot produce enough insulin or the body cannot use the insulin made effectively. Antidiabetic drugs usually have side effects such as nausea and anorexia. Therefore, alternative medicines such as herbal medicines are needed. Plants have phytochemical compounds and secondary metabolites such as phenols, alkaloids, steroids, glycosides, flavonoids and certain pigments. Alkaloids are secondary metabolite compounds in many plant and animal tissues and have the most nitrogen atoms. This study aims to determine the research results on the effects of giving herbal plant extracts on the histopathological picture of the kidneys of diabetes mellitus rats.*
Methods: *This study uses the Literature Review method with a narrative literature review type. Data collection techniques in this study were carried out by searching for data through the database on Google Scholar. Four journals were obtained as research sources based on the exclusion and inclusion criteria.*
Results: *Plants that contain alkaloids are effective in improving kidney conditions. Alkaloids are antioxidant compounds that can provide nephron cell protection and kidney repair in glomerular endothelial cells, increasing the glomerular filtration rate (GFR). Increased GFR will reduce creatinine and uranium levels in the blood.*
Conclusion: *Plant extracts that contain alkaloids can repair kidney damage in diabetes mellitus rats. According to the Islamic view, alkaloids can improve the condition of damaged kidneys, so it is allowed to consume because plants have many benefits that are very useful for human health that can be used as natural medicines.*

PENDAHULUAN

Diabetes melitus (DM) adalah penyakit kronis yang terjadi saat pankreas tidak dapat menghasilkan cukup insulin ataupun saat tubuh tidak dapat menggunakan insulin yang dihasilkan secara efektif. Insulin merupakan hormon yang mengatur gula darah (WHO, 2021). Hiperglikemi adalah suatu keadaan medis dimana terjadi peningkatan kadar glukosa darah melebihi batas normal yang menjadi karakteristik beberapa

penyakit terutama diabetes melitus di samping berbagai kondisi lainnya (Perkeni, 2021).

Diabetes melitus yang tidak terkontrol dapat mengakibatkan komplikasi, baik akut maupun kronis. Penyakit ini menjadi penyebab utama penyakit kardiovaskular (CVD), kebutaan, gagal ginjal, dan amputasi tungkai bawah. Diabetes melitus dapat menyebabkan komplikasi akut, berupa hipoglikemia, ketoasidosis diabetik, keadaan hiperosmolar hiperglikemik, dan koma diabetik hiperglikemik.

Selain dapat menyebabkan komplikasi akut, diabetes melitus juga dapat mengakibatkan komplikasi mikrovaskular kronis, yakni nefropati, neuropati, dan retinopati, sedangkan untuk komplikasi makrovaskular kronis berupa penyakit arteri koroner (CAD), penyakit arteri perifer (PAD), dan penyakit serebrovaskular (Akalu & Birhan, 2020; Atoulis dkk, 2020).

Komplikasi yang sering terjadi pada pasien diabetes salah satunya adalah nefropati diabetik (ND). Pasien diabetes mellitus (DM) dengan nefropati diabetik dikatakan memiliki kondisi klinis yang ditandai dengan albuminuria kronis lebih dari 300 mg/24 jam pada setidaknya dua tes antara tiga sampai enam bulan (Hendromartono, 2009). Nefropati diabetik merupakan penyebab utama end-stage renal disease (ESRD) yang mempengaruhi 30-40% penderita DM. Nefropati diabetik kemungkinan besar dipengaruhi oleh materi genetik yang terkait dengan lokasi kromosom tertentu. Gen yang dimaksud masih belum dapat diketahui. Onset dan perkembangan penyakit ginjal karena DM sangat tidak terduga dan bervariasi (Ritz, 1999).

Organisasi Internasional Diabetes Federation (IDF) memperkirakan sedikitnya terdapat 463 juta orang pada usia 20-79 tahun di dunia menderita diabetes pada tahun 2019 atau setara dengan angka prevalensi sebesar 9,3% dari total penduduk pada usia yang sama. Negara di wilayah Arab-Afrika Utara, dan Pasifik barat menempati peringkat pertama dan ke-2 dengan prevalensi pada penduduk umur 20-79 tahun tertinggi di antara 7 regional di dunia, yaitu sebesar 12,2% dan 11,3%. Indonesia berada di peringkat ke-7

diantara sepuluh negara dengan jumlah penderita terbanyak, yakni sebanyak 10,7 juta. Prevalensi kasus diabetes yang tinggi di Asia Tenggara diperkirakan karena Indonesia menjadi kontributor utama karena menjadi satu-satunya negara di Asia Tenggara diantara 10 negara dengan jumlah penderita terbanyak (Bashandy, 2007; Hammam, 2008; Waldinger, 2008; Pusdatin, 2020; Goyal & Jialal 2022).

Berdasarkan angka prevalensi penderita diabetes melitus di Indonesia, terjadi peningkatan penggunaan obat anti diabetes yang dapat berpengaruh pula pada prevalensi terjadinya efek samping (Achmad, 2017). Sebuah penelitian mengatakan bahwa penggunaan obat anti diabetes dapat memberikan efek samping, diketahui bahwa efek samping dari obat anti diabetes merupakan masalah serius yang seharusnya dapat ditanggulangi (Vickova dkk, 2009). Obat antidiabetes biasanya memiliki efek samping yang tidak diinginkan, seperti rasa tidak enak diperut, seperti mual, dan anoreksia. Oleh karena itu diperlukan alternatif lain seperti obat herbal yang berasal dari beberapa bahan alami sebagai pengganti obat antidiabetes (Jayanti, 2014). Para ahli mendapatkan hasil yang baik dari penelitian dan pengembangan pada banyak pasien yang diberikan pengobatan herbal. Pengobatan herbal menjadi pertimbangan terapi diabetes melitus karena memiliki efek samping yang minimal. World Health Organization merekomendasikan bahwa agen hipoglikemik dari pengobatan herbal penting selama pengelolaan diabetes melitus (Jayakumar, 2010).

Indonesia memiliki berbagai jenis tumbuhan yang berkhasiat bagi

kesehatan tubuh karena salah satu negara tropis. Terdapat banyak senyawa fitokimia yang terkandung dalam tumbuhan yang bersifat metabolit sekunder, seperti fenol, alkaloid, steroid, glikosida, flavonoid dan pigmen tertentu. Tanaman obat yang tumbuh secara liar banyak yang belum diketahui potensi dan manfaatnya, oleh karena itu perlu dikembangkan khasiatnya (Purwati & Marsella, 2020). Alkaloid adalah zat organik yang paling umum karena banyak ditemukan pada tanaman. Alkaloida adalah zat yang biasanya mencakup satu atau lebih atom nitrogen dan bersifat basa, sehingga disebut alkaloid (Siahaan & Sianipar, 2017).

Alkaloid merupakan senyawa metabolit sekunder yang banyak ditemukan pada jaringan tumbuhan dan hewan dan memiliki atom nitrogen terbanyak. Senyawa ini banyak bersumber dari tumbuhan angiosperm, karena lebih dari 20% spesies angiosperm memiliki kandungan alkaloid (Wink, 2008). Alkaloid memiliki jalur intra dan ekstra pankreas untuk efek anti-diabetesnya. Potensi zat tersebut untuk meningkatkan kesehatan dan fungsi ginjal disebut sebagai mekanisme intra-pankreas. Mekanisme ekstra-pankreas, sebaliknya, adalah kemampuan zat untuk memperlambat laju penyerapan glukosa (Sembiring dkk, 2021).

Berdasarkan beberapa penelitian sebelumnya, ekstrak tanaman herbal dapat menurunkan kadar glukosa darah dan memperbaiki kerusakan organ ginjal. Oleh karena itu, pada penelitian literature review ini penulis akan melakukan penelitian mengenai bagaimana efek ekstrak tanaman herbal terhadap histopatologi ginjal tikus

diabetes melitus berdasarkan data dari beberapa penelitian yang sudah dilakukan sebelumnya.

Berdasarkan latar belakang di atas, penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hasil penelitian mengenai efek pemberian ekstrak tanaman herbal terhadap gambaran histopatologi ginjal tikus diabetes melitus. Maka dapat disimpulkan rumusan masalah dalam penelitian ini, yaitu bagaimana hasil penelitian sebelumnya mengenai efek pemberian ekstrak tanaman herbal yang memiliki kandungan antioksidan alkaloid terhadap gambaran histopatologi ginjal tikus diabetes melitus?

METODOLOGI

Penelitian ini menggunakan metode *Literature Review* atau tinjauan literatur dengan jenis *narrative literature review* atau tinjauan literatur naratif. Literature review sendiri adalah metode yang sistematis, eksplisit, dan berulang untuk menemukan, menilai, dan mensintesis karya hasil penelitian dan gagasan yang dihasilkan oleh peneliti dan praktisi (Rahayu dkk, 2019).

Teknik pengumpulan data dalam penelitian ini dilakukan dengan mencari data melalui data base portal jurnal yang dapat dengan mudah diakses melalui Google Scholar dengan menggunakan kata kunci: Alkaloid, Tikus Diabetes, Histopatologi Ginjal. Berdasarkan penelusuran didapatkan jurnal sesuai dengan kriteria inklusi dan eksklusi yaitu 4 jurnal yang akan dibahas dalam penelitian ini.

Teknik pengolahan data dilakukan dengan membaca jurnal secara keseluruhan mulai dari metode, tujuan, hasil, pembahasan, dan kesimpulan penelitian. Data-data yang

didapat dari jurnal tersebut akan dimasukkan ke dalam tabel yang terdiri dari nomor, judul penelitian, nama penulis, tahun publikasi, subjek yang diteliti, penginduksi yang digunakan, intervensi yang diberikan, hasil penelitian, dan kesimpulan penelitian.

HASIL PENELITIAN

Jumlah literatur yang ditemukan sangat bervariasi, ditemukan 570 literatur pada Google Scholar. Seluruh literatur diseleksi berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi serta kesesuaian dengan tema penelitian melalui judul dan abstrak.

Pada penelitian ini terdapat 80 jurnal yang memiliki abstrak. Selanjutnya peneliti menyeleksi kembali dengan melihat kriteria inklusi dan eksklusi serta sesuai dengan tema penelitian dan didapatkan 4 jurnal. Terdapat 3 literatur yang menggunakan bahasa Indonesia dan 1 literatur menggunakan bahasa Inggris dengan desain eksperimental pada tikus percobaan dengan jenis yang sama, yaitu keempatnya menggunakan tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*).

Berikut poin penting hasil penelitian keempat jurnal yang sesuai dengan tema penelitian:

1. Penelitian Pertama

Judul: Uji Ekstrak Etanol Daun Ciplukan Terhadap Gambaran Histopatologi Ginjal Tikus Putih Jantan Diinduksi Streptozotocin

Lama perlakuan: 21 hari

Tanaman herbal yang mengandung alkaloid: Daun ciplukan (*Physalis minima* L.)

Dosis optimal: 150 mg/kgBB

Penurunan gula darah: Tidak dilakukan uji

Efek terhadap fungsi ginjal: Tidak dilakukan uji fungsi ginjal

Efek terhadap gambaran histopatologi ginjal: Memperbaiki sel tubulus proksimal

Kesimpulan: Berdasarkan hasil penelitian maka dapat disimpulkan bahwa ciplukan (*Physalis minima* L.) memiliki efek terhadap gambaran histopatologi ginjal tikus putih (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi streptozotocin yang dilihat dari tingkat kerusakan sel tubulus proksimal.

2. Penelitian Kedua

Judul: Uji Efek Ekstrak Etanol Daun Pandan Wangi Terhadap Histopatologi Ginjal Tikus Putih Diinduksi Streptozotocin

Lama perlakuan: 14 hari

Tanaman herbal yang mengandung alkaloid: Daun pandan wangi (*Pandanus amaryllifolius* Roxb.)

Dosis optimal: 600 mg/kgBB

Penurunan gula darah: Tidak dilakukan uji

Efek terhadap fungsi ginjal: Tidak dilakukan uji fungsi ginjal

Efek terhadap gambaran histopatologi ginjal: Memperbaiki sel tubulus ginjal

Kesimpulan: Ekstrak etanol daun Pandanus amaryllifolius Roxb. Mengandung metabolit sekunder. Ekstrak memberikan regenerasi sel jaringan di tikus dengan dosis 600 mg/kg BB dengan rata-rata kerusakan 0,6 merupakan ukuran yang lebih baik diantara ukuran 150, 300 mg/kg BB.

3. Penelitian Ketiga

Lama perlakuan: 21 hari

Tanaman herbal yang mengandung alkaloid: Daun jarak merah (*Jatropha gossypifolia* L)

Dosis optimal: 150 mg/kgBB

Penurunan gula darah: Tidak dilakukan uji

Efek terhadap fungsi ginjal: Tidak dilakukan uji fungsi ginjal

Efek terhadap gambaran histopatologi ginjal: Memperbaiki jaringan tubulus ginjal

Kesimpulan: Ekstrak etanol daun jarak merah (*Jatropha gossypifolia* L) mengandung senyawa alkaloid, flavonoid, saponin, dan tanin. Dan memberikan efek terhadap regenerasi sel pada tubulus ginjal tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi streptozotocin.

4. Penelitian Keempat

Lama perlakuan: 14 hari

Tanaman herbal yang mengandung alkaloid: Cengkeh (*Syzygium aromaticum*)

Dosis optimal: 3,6 ml/tikus/hari

Penurunan gula darah: Terdapat penurunan gula darah pada dosis 1,8 dan 3,6 ml/tikus/hari

Efek terhadap fungsi ginjal: Terdapat penurunan kadar ureum dan kreatinin pada dosis 3,6/ml/hari

Efek terhadap gambaran histopatologi ginjal: Memperbaiki jaringan tubulus ginjal

Hasil: Tikus diabetes yang diberi sirup cengkeh 1,8 ml/tikus/hari dan 3,6 ml/tikus/hari menunjukkan bahwa dosis tersebut dapat mencegah

kerusakan bahkan regenerasi sel ginjal pada tikus diabetes melitus. Sedangkan pada kelompok tikus diabetes yang diberi sirup cengkeh 7,2 ml/tikus/hari menunjukkan bahwa pemberian sirup cengkeh dengan dosis tersebut menyebabkan kerusakan pada sel ginjal tikus

Kesimpulan: Pemberian sirup cengkeh dengan dosis 3,6 ml/tikus/hari efektif menurunkan kadar ureum dan kreatinin serta memperbaiki histologi ginjal tikus diabetes melitus. Sedangkan pemberian sirup cengkeh dengan dosis 7,2 ml/tikus/hari memiliki efek toksik yang dapat menyebabkan peningkatan kadar ureum dan kreatinin serta merusak sel ginjal.

PEMBAHASAN

Penginduksi Tikus Diabetes

Dari 4 penelitian yang ditelaah dalam studi literatur ini keempat jurnal menggunakan *streptozotocin* (STZ) untuk mendapatkan kondisi tikus diabetes. Pada penelitian oleh Wirawan (2019) dan Mandang dkk (2022), menggunakan streptozotocin dengan dosis 40 mg/kg BB. Pada penelitian Sembiring dkk (2021), menggunakan streptozotocin dengan dosis 45 mg/kg BB, sedangkan pada penelitian Nurzafika dkk (2021), tidak menyebutkan berapa dosis streptozotocin yang digunakan untuk diinjeksikan pada tikus.

Streptozotocin (STZ) adalah derivat N-nitrosurea dari D-glukosamin yang diisolasi dari *Streptomyces achromogenes* yang dapat menghancurkan sel beta pankreas karena kemampuan toksiknya (Raza & John, 2012). STZ memiliki berat molekul 265 g/mol dan strukturnya terdiri atas

molekul glukosa terikat pada ujung yang satu dan gugus metil terikat pada ujung lainnya (Eleazu, 2013). STZ dapat merusak sel β pankreas secara langsung karena merupakan salah satu bahan toksik. Mekanisme diabetogenik STZ mengakibatkan kerusakan sel β pankreas dengan cara DNA pada gugus nitrosourea. STZ juga menginduksi terbentuknya radikal bebas, seperti superoksida (O_2^-), hydrogen peroksida (H_2O_2), dan radikal hidroksil (OH^-) (Hasanah, 2015).

Tikus, mencit, monyet, hamster, kelinci, dan babi guinea semua dapat menjadi DM bila diberikan STZ bergantung pada dosis yang diberikan. STZ bersifat sitotoksik terhadap sel pankreas dan memiliki efek yang bermanifestasi 72 jam setelah diberikan. Efek toksik STZ diawali dengan ambilan STZ ke dalam sel melalui transporter glukosa-2 (GLUT2) afinitas rendah yang terdapat di membran plasma sel β , sel hepatosit dan sel tubulus ginjal. Hal ini dibuktikan dengan penelitian pada sel yang memproduksi insulin dan tidak mengekspresikan GLUT2 bersifat resisten terhadap induksi dengan STZ (Elsner, 2000). Karena didasarkan pada struktur kimia STZ yang memiliki gugus glukosa, maka STZ lebih mudah masuk ke dalam sel karena sel pankreas dan lebih aktif mengambil glukosa daripada sel lain. STZ juga dapat menginduksi ekspresi GLUT2 pada sel lain, termasuk hepatosit dan sel tubulus ginjal. Ini menjelaskan mengapa STZ menyebabkan nefrotoksisitas dan toksisitas hati. Selain itu, STZ meningkatkan stres oksidatif, peradangan, dan disfungsi endotel sambil merusak jantung dan jaringan lemak (Valentovic dkk, 2006).

Penggunaan aloksan maupun streptozotocin untuk menghasilkan kondisi diabetes sering dilakukan pada hewan coba karena dapat mengakibatkan destruksi pada sel beta langerhans pankreas (Yuliantika dkk, 2013). Molekul streptozozin berbeda dengan aloksan karena molekulnya memiliki waktu paruh yang cukup lama dan tidak mudah teroksidasi. Streptozotocin mengganggu kemampuan sel beta Langerhans pankreas untuk memproduksi insulin dengan memproduksi radikal bebas yang sangat reaktif yang dapat merusak membran sel, protein, dan asam deoksiribonukleat (DNA) (Wilson, 1988). STZ menghambat oksidasi glukosa dan menurunkan produksi dan pelepasan insulin. Alasan utama STZ menyebabkan aktivitas alkilasi STZ adalah karena residu nitrosourea-nya. DNA bas purin dimetilasi dengan injeksikannya STZ. STZ juga merupakan donor nitrit oksida (NO) yang poten, dan NO bersifat toksik terhadap sel-sel di pankreas (termasuk sel β). Kadar dan produksi insulin yang menurun terjadi akibat kerusakan DNA yang disebabkan oleh induksi STZ, yang mengaktifkan poli ADP-ribosilasi. Proses ini menghasilkan penurunan jumlah sel nicotinamide adenine dinucleotide (NAD^+) dan pengurangan pembentukan adenosine triphosphate (ATP), yang menghambat sintesis dan pelepasan insulin serta meningkatkan kadar glukosa darah, atau hiperglikemia (Szkudelski, 2001).

Karena masalah dengan kelenjar hipofisis posterior yang disebabkan oleh peningkatan sekresi ADH, hiperglikemia dapat mengganggu reabsorpsi ginjal. Darah juga menerima sedikit asupan cairan internal, yang

membuat sel-sel di dalamnya tidak dapat bekerja dengan baik. Periode hiperglikemia meningkatkan tekanan pada sel tubular yang terlibat dalam reabsorpsi glukosa, yang menyebabkan sel tubulus proksimal membesar dan membran dasar tubulus menebal. Atrofi tubulus berkembang menjadi fibrosis peritubuler pada tahap lanjut (Baqarizky, 2015).

Pelarut Ekstrak Tanaman

Pada penelitian Wirawan (2019), ekstrak tanaman dilakukan dengan metode maserasi lalu diekstraksi dengan menggunakan pelarut etanol 96% sebanyak 4 liter dan melakukan pergantian pelarut setiap 24 jam selama 3 hari. Pada penelitian Mandang dkk (2022), Ekstrak etanol daun pandan wangi diekstraksi dengan cara maserasi, kemudian diekstraksi menggunakan pelarut etanol 96% sebanyak 5 liter selama 3x24 jam. Pada penelitian Nurzafika dkk (2021), pembuatan ekstrak etanol daun jarak merah dilakukan dengan metode maserasi menggunakan pelarut etanol 96% sebanyak 2 liter selama 3x24 jam. Pada penelitian Pembuatan sirup cengkeh dilakukan dengan cara 12,70 gr cengkeh direbus dengan 9 gr kayu manis (yang telah dihaluskan) dalam 120 ml air selama 15 menit hingga volume maksimal 50 ml. Setelah itu, airnya disaring dan didiamkan, lalu ditambahkan 12 ml madu.

Ekstraksi merupakan suatu metode pemisahan suatu zat yang didasarkan pada perbedaan kelarutan terhadap dua cairan tidak saling larut yang berbeda, biasanya yaitu air dan yang lainnya berupa pelarut organik. Ada beberapa metode yang dapat dilakukan dalam ekstraksi, salah satu yang paling umum dilakukan adalah

metode maserasi (Badaring dkk, 2020). Metode ekstraksi dibedakan menjadi dua cara, yaitu ekstraksi cara dingin dan ekstraksi cara panas. Ekstraksi cara dingin artinya tidak ada proses pemanasan selama proses ekstraksi berlangsung, karena memiliki tujuan untuk menghindari rusaknya senyawa yang diinginkan rusak karena pemanasan. Jenis ekstraksi dingin adalah maserasi dan perkolasi. Maserasi sendiri adalah prosedur ekstraksi langsung yang hanya memerlukan perendaman simplisia dalam satu atau kombinasi pelarut untuk waktu yang telah ditentukan pada suhu kamar dan jauh dari cahaya. Sedangkan untuk ekstraksi cara panas adalah Metoda yang melibatkan panas dalam prosesnya. Proses penyarian akan cepat dengan adanya panas dibandingkan cara dingin. Metodenya adalah refluks, ekstraksi dengan alat soxhlet dan infusa. Tanaman dibersihkan, kemudian dipotong kecil-kecil dan diberi Aquades. Campuran tersebut kemudian dimasak selama 15 menit sambil diaduk sesekali di atas penangas air hingga suhunya mencapai 90°C. Saring selagi panas melalui kain flanel, tambahkan air panas secukupnya melalui ampas hingga diperoleh volume yang diinginkan. Apabila bahan mengandung minyak atsiri, penyaringan dilakukan setelah dingin (Jannah dkk, 2013; Agustini, 2018; Fernanda, 2019).

Dosis Intervensi Ekstrak Tanaman

Pada penelitian yang dilakukan oleh Wirawan (2019), menggunakan ekstrak daun ciplukan dengan dosis 50 mg/kg BB, 100 mg/kg BB dan 150 mg/kg BB. Pada penelitian yang dilakukan oleh Mandang dkk (2022), menggunakan ekstrak daun pandan

wangi (*Pandanus Amaryllifolius* Roxb.) dengan dosis 150, 300, dan 600 mg/kg BB. Penelitian yang dilakukan Nurzafika dkk (2021), menggunakan ekstrak daun jarak merah dengan dosis 300, 400, dan 500 mg/kgBB. Pada penelitian Sembiring dkk (2021), menggunakan sirup cengkeh dengan dosis 1,8 ml/tikus/hari, 3,6 ml/tikus/hari, 7,2 ml/tikus/hari.

Berdasarkan keempat jurnal yang diteliti terdapat jurnal yang melakukan uji fitokimia pada tanaman yang akan digunakan dan hanya satu yang tidak melakukan uji fitokimia. Pada penelitian yang dilakukan oleh Wirawan (2019), hasil uji fitokimia ekstrak etanol daun ciplukan didapatkan hasil yang positif pada uji flavonoid, polifenol, saponin, alkaloid dan tanin. Pada penelitian yang dilakukan oleh Mandang dkk (2022), didapatkan hasil uji penapisan fitokimia ekstrak etanol daun pandan wangi berupa uji alkaloid, flavonoid, saponin, tanin dan polifenol positif. Pada penelitian yang dilakukan oleh Nurzafika dkk (2021), didapatkan hasil uji fitokimia ekstrak etanol daun jarak merah berupa uji flavonoid, alkaloid, saponin, tanin dan fenol positif, tetapi pada uji terpenoid didapatkan hasil yang negatif. Pada penelitian oleh Sembiring dkk (2021), hanya menyebutkan dengan sitasi bahwa sirup cengkeh memiliki kandungan berupa alkaloid, flavonoid, terpenoid, fenol, saponin dan tanin.

Efek Antioksidan Alkaloid terhadap Histopatologi Ginjal Tikus Diabetes

Berdasarkan empat penelitian yang ditelaah semuanya menggunakan parameter histopatologi ginjal. Pada penelitian Wirawan (2019), kontrol sakit yang di induksi streptozotocin

dan diberikan Na CMC 0,5%, tampak adanya nekrosis pada sebagian besar sel-sel tubulus yang di tandai dengan rata-rata skor kerusakannya 2. Hal ini menunjukkan tingkat keparahan organ ginjal akibat induksi streptozotocin. Setelah diberikan ekstrak daun ciplukan dengan dosis 50, 100, dan 150 mg/kg BB selama 21 hari didapatkan bahwa pada kelompok pemberian ekstrak ciplukan dosis 100 mg/kg BB dan 150 mg/kg BB terlihat perbedaan yang nyata pada perbaikan sel tubulus organ ginjal yang rusak pada tikus diabetes. Hal ini menandakan bahwa pemberian ekstrak etanol daun ciplukan dosis 100 mg/kg BB dan 150 mg/kg BB dapat memperbaiki kerusakan yang terjadi pada organ ginjal dengan rata-rata skor kerusakan masing-masing yaitu 1 dan 0,33. Pada pemberian ekstrak etanol ciplukan dosis 50 mg/kg BB efek yang ditimbulkan sangat kecil dibandingkan dengan dosis 100 mg/kg BB dan dosis 150 mg/kgBB dengan rata-rata skor kerusakannya adalah 1,66. Hal ini menunjukkan bahwa ekstrak daun ciplukan mengandung zat aktif (flavonoid, polifenol, saponin, alkaloid dan tanin) yang lebih banyak pada dosis yang lebih tinggi, sehingga terjadi regenerasi sel tubulus ginjal yang lebih kuat.

Pada penelitian yang dilakukan oleh Mandang dkk (2022), uji statistik histopatologi sel tubulus ginjal tikus putih jantan setelah 21 hari perlakuan pemberian ekstrak daun pandan wangi dengan dosis 150, 300, 600 mg/kg BB berbeda signifikan dengan kontrol negatif. Pada pemberian dosis 150 dan 300 mg/kg BB terlihat gambaran histologi ginjal masih sangat berbeda dengan kontrol normal yang menandakan bahwa belum mencapai

keadaan normal. Sedangkan pada pemberian ekstrak daun pandan wangi dengan dosis 600 mg/kg BB hanya terlihat sedikit sekali perbedaan dengan kontrol normal yang menandakan dosis tersebut perbaikannya telah mencapai keadaan normal. Menurut Prameswari (2014), hasil ini dapat terjadi karena pemberian dosis 600 mg/kg BB memiliki kandungan zat aktif lebih banyak daripada dosis 150 dan 300 mg/kg BB. Oleh karena itu dosis tersebut dapat dikatakan dosis yang efektif dalam memperbaiki sel tubulus ginjal yang rusak akibat induksi streptozotocin karena memiliki kandungan zat aktif berupa alkaloid, flavonoid, saponin, tanin dan polifenol.

Pada penelitian yang dilakukan oleh Nurzafika dkk (2021), pemberian ekstrak etanol daun jarak merah dengan dosis 300 mg/kg BB dan 400 mg/kg BB dapat memperbaiki kerusakan yang terjadi pada organ ginjal dengan rata-rata skor kerusakan yaitu 1,8 dan 1,4. sedangkan pada pemberian ekstrak etanol daun jarak merah dosis 500 mg/kg BB efek perbaikan yang ditimbulkan lebih baik di bandingkan dosis 300 mg/kg BB dan 400 mg/kg BB dengan rata-rata skor 1. Hal ini menunjukkan bahwa semakin besar dosis ekstrak daun jarak merah semakin banyak zat aktif yang terkandung didalamnya. Oleh karena itu dosis 500mg/kg BB dapat dikatakan dosis yang efektif dalam memperbaiki jaringan tubulus ginjal karena memiliki kandungan zat aktif didalamnya yang berupa flavonoid, alkaloid, saponin, tanin dan fenol.

Pada penelitian yang dilakukan oleh Sembiring dkk (2021), kelompok tikus diabetes yang diberi sirup cengkeh dengan dosis 1,8

ml/tikus/hari dan kelompok tikus diabetes yang diberi sirup cengkeh 3,6 ml/tikus/hari) menunjukkan bahwa kelompok tersebut dapat mencegah kerusakan bahkan regenerasi sel ginjal pada tikus diabetes melitus. Sedangkan pada kelompok tikus diabetes yang diberi sirup cengkeh dengan dosis 7,2 ml/tikus/hari menunjukkan bahwa dosis tersebut menyebabkan kerusakan pada sel ginjal tikus, hal ini disebabkan akumulasi kandungan fitokimia (alkaloid, flavonoid, terpenoid, fenol, saponin dan tanin) yang meningkat sehingga menjadi toksik.

Mekanisme Senyawa Alkaloid dalam Memperbaiki Histologi Ginjal

Pada penelitian oleh Wirawan (2019), sel-sel dalam ginjal khususnya tubulus proksimal dapat meregenerasi kembali yang mengalami kerusakan disebabkan karena adanya kandungan senyawa alkaloid, flavonoid, polifenol, dan tanin pada ekstrak daun ciplikan. Zat-zat tersebut berfungsi sebagai asupan antioksidan dengan melawan peroksidasi lipid. Dalam mencegah kerusakan sel, antioksidan berfungsi sebagai pertahanan tubuh terhadap radikal bebas penyebab stres oksidatif dan molekul oksigen reaktif dalam plasma dan sel.

Pada penelitian yang dilakukan oleh Mandang dkk (2022), perbaikan organ ginjal terjadi karena mekanisme dari metabolit sekunder dalam meregenerasi sel tubulus ginjal berdasarkan aktivitas antioksidan, yang dipaparkan dalam hasil penapisan fitokimia menunjukkan ekstrak etanol daun pandan wangi positif mengandung alkaloid, flavonoid, polifenol, dan tanin. Hasil ini senada dengan laporan menurut Setyowati (2014).

Pada penelitian yang dilakukan oleh Nurzafika dkk (2021), menyebutkan bahwa ekstrak etanol daun jarak merah yang telah diuji hasil penapisan fitokimia mengandung senyawa flavonoid, alkaloid, tanin, fenol dan saponin, sehingga pemberiannya dapat meregenerasi jaringan tubulus ginjal. Senyawa dalam ekstrak etanol daun jarak merah berfungsi sebagai antioksidan untuk memperbaiki kerusakan sel tubulus ginjal akibat radikal bebas dengan cara menangkap atau menetralkan radikal bebas sehingga mengembalikan keadaan jaringan yang telah rusak (Kurniawan, 2015).

Pada penelitian yang dilakukan oleh Sembiring dkk (2021), menyatakan bahwa metabolit sekunder yang terkandung dalam sirup cengkeh juga secara tidak langsung dapat memperbaiki sel ginjal yang rusak. Hal ini dapat terjadi karena kandungan fitokimia alkaloid, flavonoid, fenol, saponin, dan tanin dalam sirup cengkeh mengandung sifat antioksidan. Golongan senyawa yang dikenal sebagai antioksidan bekerja untuk memerangi radikal bebas, dengan kata lain, antioksidan dapat membunuh zat asing yang merusak sel, sehingga sel tubuh dapat meregenerasi dirinya sendiri (Handani dkk, 2015).

Radikal bebas tidak dapat berinteraksi dengan molekul lain setelah mereka distabilkan dan diikat. Sel-sel yang dirusak oleh radikal bebas dapat beregenerasi setelah antioksidan menghilangkan radikal bebas yang berlebihan (Wirawan, 2018). Dengan regenerasi, kerusakan dapat diperbaiki, dan setelah sel ginjal yang rusak diperbaiki, laju filtrasi glomerulus akan kembali normal, memungkinkan ekskresi sisa zat metabolisme. Selain

itu, flavonoid berfungsi sebagai diuretik untuk mempercepat filtrasi glomerulus. Laju filtrasi glomerulus sel ginjal yang rusak akan kembali normal, memungkinkan zat metabolisme yang terkumpul dapat dikeluarkan dari tubuh (Tandi dkk, 2017).

Penurunan kadar glukosa darah pada kelompok yang diberi ekstrak dapat terjadi karena kandungan alkaloid dan saponin. Alkaloid dapat berperan sebagai inhibitor dari enzim dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) (Shukla and Srinivasan, 2012). Enzim DPP-4 merupakan enzim yang dapat menghambat hormon glukagon-like peptide-1 (GLP-1), yang merupakan hormon pengatur kadar glukosa darah di intestin (Drucker, 2007). Peningkatan GLP-1 dapat meningkatkan produksi dan sekresi insulin, karena GLP-1 dapat menstimulasi sekresi insulin (insulinotropik) setelah GLP-1 berikatan dengan reseptornya di permukaan sel β pankreas (Oeseburg et al., 2010). Alkaloid dapat berperan dalam menghambat aktivitas enzim α amilase dan α glukosidase pada tikus wistar model DM yang diinduksi dengan STZ dosis 45 mg. Penghambatan terhadap enzim α amilase adalah 60% dan 45% terhadap enzim α glukosidase pada dosis alkaloid 100 μ g/mL (Dineshkumar et al., 2010).

Indikasi gangguan ginjal akibat kondisi diabetes melitus dapat dilihat dari peningkatan kadar kreatinin dan ureum (Bouhrim dkk, 2019). Penelitian menunjukkan bahwa kondisi hiperglikemia meningkatkan kadar ureum dan kreatinin menjadi 53 serta 106% dibandingkan dengan tikus sehat (Agarwal dkk, 2020). Penurunan laju filtrasi glomerulus (GFR) dapat terjadi karena dimediasi oleh kenaikan ROS.

Hiperglikemia meningkatkan radikal bebas, yang dapat menyebabkan peroksidasi lipid, yang dapat menyebabkan penurunan laju filtrasi glomerulus (GFR), inflamasi, dan nekrosis sel, yang meningkatkan kadar ureum dan kreatinin (Said, 2011).

Selama terjadi proses inflamasi dan gangguan pada ginjal radikal O₂- dihasilkan di lokasi kerusakan dan memodulasi SOD dan katalase (CAT). SOD dan CAT akan meredam aktivitas dari O₂- dan akumulasinya di sel atau jaringan, karena dapat merusak ginjal. SOD dan CAT adalah antioksidan enzimatis yang penting dan terlibat dalam memperbaiki efek metabolisme oksigen yang tidak berjalan dengan optimal akibat inflamasi (Palani et al., 2007). Dengan meningkatnya aktivitas antioksidan endogen, senyawa flavonoid dan fenol, maka dapat meningkatkan sistem pertahanan di sel nefron ginjal dan mencegah kerusakan pada ginjal (Nowakowski et al., 2020; Gao et al., 2021). Aktivitas flavonoid berperan sebagai antioksidan yang poten karena kandungan gugus hidroksil (OH-) dan mendonorkan ion hidrogen (H⁺) terhadap radikal bebas dengan membentuk radikal flavonoid yang tidak reaktif (Atanassova et al., 2011). Alkaloid yang juga merupakan senyawa antioksidan dapat memberikan perlindungan sel nefron dan perbaikan ginjal pada sel endotel glomerulus akan meningkatkan laju filtrasi glomerulus (GFR). Peningkatan GFR akan menurunkan kadar kreatinin dan ureum dalam darah (Efendi et al., 2016).

SIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian terdahulu mengenai pengaruh pemberian ekstrak tanaman yang

mengandung alkaloid terhadap gambaran histopatologi ginjal tikus diabetes melitus dan ditinjau menurut pandangan islam, maka dapat ditarik beberapa kesimpulan yaitu:

1. Berdasarkan keempat jurnal yang ditelaah dalam penelitian ini, ekstrak tanaman yang memiliki kandungan alkaloid, yaitu daun ciplukan (*Physalis minima* L.), daun pandan wangi (*Pandanus amaryllifolius* Roxb.), daun jarak merah (*Jatropha gossypifolia* L) dan cengkeh (*Syzygium aromaticum*) dapat memperbaiki kerusakan jaringan dan sel tubulus ginjal tikus diabetes melitus.

DAFTAR PUSTAKA

- Achmad, A. (2017). Kejadian Efek Samping Potensial Terapi Obat Anti Diabetes pada Pasien Diabetes Melitus Berdasarkan Algoritme Naranjo. *Pharmaceutical Journal of Indonesia*, 2(2), 45-50.
- Adam J. (2014). Dislipidemia. In Setiati dkk (ed). *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam Jilid II Edisi VI*. Jakarta: FKUI.
- Agarwal, S., Tripathi, R., Mohammed, A., Rizvi, S.I., and Mishra, N. (2020). Effects of thymol supplementation against type 2 diabetes in streptozotocin-induced rat model. *Plant Arch.* 20: 863-869.
- Agustini, N. P. E., & Suasana, I. G. A. K. G. (2020). Pengaruh Ekuitas Merek, Harga Dan Kualitas Pelayanan Terhadap Keputusan Pembelian Pada Gerai Starbucks Di Bali. *Buletin Studi Ekonomi*. Vol, 25(1).
- Akalu, Y., & Birhan, A. (2020). Peripheral Arterial Disease and Its Associated Factors among Type 2 Diabetes Mellitus Patients at Debre Tabor General Hospital, Northwest Ethiopia. *Journal of diabetes research*, 2020, 9419413.
- American Diabetes Association (2018). 10. Microvascular Complications and Foot Care: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. *Diabetes care*, 41(Suppl 1), S105-S118.

- American Diabetes Association (2018). 9. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. *Diabetes care*, 41(Suppl 1), S86-S104.
- American Diabetes Association., (2014). Diagnosis and Classification of Diabetes Melitus. *Diabetes Care*. 37: 1.
- Atanassova, M., Georgieva, S., and Ivancheva, K. (2011). Total phenolic and total flavonoid contents, antioxidant capacity and biological contaminants in medicinal herbs. *J. Univ. Chem. Technol. Metall.* 46: 81-88.
- atoulis, D., Papadopoulos, C., Stavropoulos, K., Zografou, I., Doumas, M., & Karagiannis, A. (2020). Prognostic value of arterial stiffness measurements in cardiovascular disease, diabetes, and its complications: The potential role of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors. *Journal of clinical hypertension (Greenwich, Conn.)*, 22(4), 562-571.
- Badaring, D.R., Sari, S.P.M., Nurhabiba, S., Wulan, W., Lembang, S.A.R., (2020). Uji Ekstrak Daun Maja (*Aegle marmelos* L.) terhadap Pertumbuhan Bakteri *Escherichia coli* dan *Staphylococcus aureus*. *Indonesian Journal of Fundamental Sciences (IJFS)*, 6(1), 16-26.
- Baqarizky, F. (2015). Studi awal: gambaran histopatologik pankreas, hepar, dan ginjal tikus diabetes mellitus yang diinduksi streptozotocin dengan pewarnaan hematoksilin eosin. Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan UIN Syarif Hidayatullah Jakarta.
- Bashandy AES. (2007). Effect of Fixed Oil *Nigella Sativa* on Male Fertility in Normal and Hyperlipidemic Rats. *Int J Pharmacol*; 3: 27-33.
- Bashir M, Naem E, Taha F, Konje JC, Abou-Samra AB. (2019). Outcomes of type 1 diabetes mellitus in pregnancy; effect of excessive gestational weight gain and hyperglycaemia on fetal growth. *Diabetes Metab Syndr*. 13(1):84-88.
- Bhambhani, S., Kondhare, K. R., & Giri, A. P. (2021). Diversity in Chemical Structures and Biological Properties of Plant Alkaloids. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 26(11), 3374.
- Bouhrim, M., Ouassou, H., Loukili, E., Ramdani, M., Mekhfi, H., Ziyat, A., Legssyer, A., Aziz, M., and Bnouham, M. (2019). Antidiabetic effect of *Opuntia dillenii* seed oil on streptozotocin-induced diabetic rats. *Asian Pac. J. Trop. Biomed*. 9: 381-388.
- Buraerah H. (2010). Analisis Fktor Risiko Diabetes Melitus Tipe 2 di Puskesmas Tanrutedong, Sidenreg Rappan. *Jurnal Ilmiah Nasional*. 35(04) 210-228.
- Dineshkumar, B., Mitra, A., and Mahadevappa, M. (2010). Antidiabetic and hypolipidemic effects of mahanimbine (carbazole alkaloid) from *Murraya koenigii* (rutaceae) leaves. *Int. J. Phytomedicine*. 2: 22-30.
- Drucker, D.J. (2007). Dipeptidyl peptidase-4 inhibition and the treatment of type 2 diabetes: preclinical biology and mechanisms of action. *Diabetes Care*. 30: 1335-1343.
- Edi Riadi. (2011). *Statistika Penelitian Analisis Manual Dan IBM SPSS*, Jogjakarta
- Efendi, E., Prasetyo, F.A., Taufiqurrahman, M., Ariesaka, K.M., Insani, A.Y., and Ariansari, B.G. (2016). *Digital Repository Universitas Jember Digital Repository Universitas Jember*. NurseLine J. 1: 203-211.
- Eleazu, C. O., Eleazu, K. C., Chukwuma, S., & Essien, U. N. (2013). Review of the mechanism of cell death resulting from streptozotocin challenge in experimental animals, its practical use and potential risk to humans. *Journal of Diabetes and Metabolic Disorders*, 12(1), 60.
- Elsner, M., Guldbakke, B., Tiedge, M., Munday, R., & Lenzen, S. (2000). Relative importance of transport and alkylation for pancreatic beta-cell toxicity of streptozotocin. *Diabetologia*, 43(12), 1528-1533.
- Eroschenko, V. P. (2013). *Atlas Histologi di Fiore dengan Korelasi Fungsional*. 12th ed. Jakarta: EGC.
- Fatimah, R. N. (2015). Diabetes melitus tipe 2. *J majority*, 4(5), 93-101.
- Fernanda, M. A. (2019). Aplikasi Pemanfaatan Daun Pepaya (*Carica papaya*) Sebagai Biolarvasida terhadap Larva *Aedes aegypti*. Gresik: Gratini.
- Gao, Z., Kong, D., Cai, W., Zhang, J., and Jia, L. (2021). Characterization and anti-diabetic nephropathic ability of

- mycelium polysaccharides from *Coprinus comatus*. *Carbohydr. Polym.* 251: 1-12.
- Goyal, R., & Jialal, I. (2022). Diabetes Mellitus Type 2. In *StatPearls*. StatPearls Publishing.
- Handani, A.R., M.N. Salim, A. Harris, H. Budiman, Zainuddin, dan Sugito. (2015). Pengaruh Pemberian Kacang Panjang (*Vigna unguiculata*) Terhadap Struktur Mikroskopis Ginjal Mencit (*Mus musculus*) Yang Diinduksi Aloksan. *Jurnal Medika Veterinaria* 9(1): 18-22.
- Hasanah, A. (2015). Efek jus bawang bombay (*Allium cepa* Linn.) terhadap motilitas spermatozoa mencit yang diinduksi Streptozotocin (STZ). *Saintika Medika*, 11(2), 92-101.
- Hawari, Dadang, (2008). Integrasi Agama Dalam Pelayanan Medik, Jakarta : FKUI.
- Hendromartono. (2009). Nefropati Diabetik, dalam Sudoyo, Aru W Sudoyo dkk (eds) *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam*, Edisi Kelima, Jilid III. Jakarta: Interna Publishing
- Hernani dan Mono Raharjo. (2012). "Tanaman Berkhasiat Antioksidan". Jakarta: Penerbit Swadaya.
- Houat, A. P., Guimarães, C. T. S., Takahashi, M. S., Rodi, G. P., Gasparetto, T. P. D., Blasbalg, R., and Velloni, F. G. (2021). Congenital anomalies of the upper urinary tract: A comprehensive review. *Radiographics*, 41(2), 462-486.
- Jayakumar RV. (2010) Herbal medicines for type-2 diabetes. *Int J Diab Dev Ctries* ; 30 (3): 111-112.
- Krinke, G.J. (2010). *The Laboratory Rats*. San Diego CA: Academic Press.
- Kumar Vinay, Abbas Abul K., Aster Jon C. (2020). *Buku Ajar Patologi Robbins* ed. 10. Singapore: Elsevier
- Liu, E dan Jianglin Fan. (2008). *Fundamental of laboratory animal science*. US: CRC Press.
- Mandang, M. A., Patala, R., & Tandi, J. (2022). UJI EFEK EKSTRAK ETANOL DAUN PANDAN WANGI TERHADAP HISTOPATOLOGI GINJAL TIKUS PUTIH DIINDUKSI STREPTOZOTOCIN. *Farmakologika: Jurnal Farmasi*, 19(1), 67-77.
- Marieb EN, Hoehn K (2015). *Human anatomy & physiology*. Edisi kesepuluh. Boston: Pearson Education, Inc.
- Maula, I. F. (2014). Uji Antifertilitas ekstrak N-Heksana biji Jarak Pagar (*Jatropha curcas* L.) pada tikus putih jantan (*Rattus novvergicus*) galur Sprague Dawley secara IN VIVO. *Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan UIN Syarif Hidayatullah Jakarta*.
- Mescher, Anthony L. (2013). *Junqueira's Basic Histology Text & Atlas 13th ed.* English: McGraw-Hill Education.
- Murray R. K., Granner D.K., Rodwell V.W., (2009). *Biokimia Harper*, (Andri Hartono)..Edisi 27. Penerbit Buku Kedokteran, EGC. Jakarta
- Netter, F. H. (2019). *Atlas of Human Anatomy*. Seventh edition. Philadelphia: Elsevier.
- Nordin, S, (2007). *Sains Menurut Perspektif Islam*, Dwi Rama; Indonesia.
- Nowakowski, P., Naliwajko, S.K., Markiewicz-Żukowska, R., Borawska, M.H., and Socha, K. (2020). The two faces of *Coprinus comatus* – Functional properties and potential hazards. *Phyther. Res.* 34: 2932-2944.
- Nurzafika, N., Tandi, J., & Utami, I. K. (2021). UJI EFEK EKSTRAK ETANOL DAUN JARAK MERAH HISTOPATOLOGI GINJAL TIKUS PUTIH JANTAN DIINDUKSI STREPTOZOTOCIN. *Farmakologika: Jurnal Farmasi*, 18(2), 117-126.
- Oeseburg, H., De Boer, R.A., Buikema, H., Van Der Harst, P., Van Gilst, W.H., and Silljé, H.H.W. (2010). Glucagon-like peptide 1 prevents reactive oxygen species-induced endothelial cell senescence through the activation of protein kinase A. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 30: 1407-1414.
- Padmawinata, K. (1995). *Kandungan Organik Tumbuhan Tinggi*. Edisi Keenam. Bandung. ITB. Terjemahan: *The Organic Constituents of Higher Plants*. Robinson.
- Palani, S., Raja, S., Kumar, R.P., Selvaraj, R., and Kumar, B.S. (2007). Evaluation of phytoconstituents and anti-nephrotoxic and antioxidant activities of *Monochoria vaginalis*. *Pak. J. Pharm. Sci.* 24: 293-301.
- Perkumpulan Endokrinologi Indonesia. (2021) *Pedoman: Pengelolaan dan Pencegahan Diabetes Melitus Tipe 2*

- Dewasa di Indonesia. Jakarta: PB. Penerbit Perkeni.
- Prameswari O.M. dan Simon B.W. (2014). Uji Ekstrak Air Daun Pandan Wangi Terhadap Penurunan Kadar Glukosa Darah dan Histopatologi Tikus Diabetes Melitus. *Jurnal Pangan dan Agroindustri*. 2(2).Hal 23.
- Prasetio, Ardi. (2015). Keanekaragaman Jenis Tikus dan Cecurut di Gunung Unggaran Jawa Tengah. Skripsi. Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Negeri Semarang, Semarang
- Purwati, P., & Marsella, Y. (2020). FITOKIMIA DAN POTENSI ANTIOKSIDAN DAUN JEMBELU (*Embelia* sp.) TANAMAN OBAT DARI KABUPATEN KUTAI KARTANEGARA. *Agrifor: Jurnal Ilmu Pertanian dan Kehutanan*, 19(1), 71-78.
- Pusat Data dan Informasi Kementerian Kesehatan RI. (2020). Tetap Produktif, Cegah, dan Atasi Diabetes Melitus, <https://pbperkeni.or.id/unduh>, Diakses pada 24 Maret 2022.
- Rahayu, T., Syafril, S., Wekke, I. S., & Erlinda, R. (2019). Teknik Menulis Review Literatur Dalam Sebuah Artikel Ilmiah.
- Rahmi, H. (2017). Aktivitas Antioksidan dari Berbagai Sumber Buah-buahan di Indonesia. *Jurnal Agrotek Indonesia*, 2(1), 34-38.
- Rawshani, A., Rawshani, A., Franzén, S., Eliasson, B., Svensson, A. M., Miftaraj, M., McGuire, D. K., Sattar, N., Rosengren, A., & Gudbjörnsdottir, S. (2017). Mortality and Cardiovascular Disease in Type 1 and Type 2 Diabetes. *The New England journal of medicine*, 376(15), 1407-1418.
- Raza H, John A. (2013). Streptozotocin-Induced Cytotoxicity, Oxidative Stress and Mitochondrial Dysfunction in Human Hepatoma HepG2 Cells. *Int. J. Mol. Sci.* 13, 5751-5767.
- Ritz E, Orth SR. (1999). Nephropathy in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Massachusetts Medical Society* 341
- Ritz, E., Keller, C., & Bergis, K. H. (1996). Nephropathy of type II diabetes mellitus. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*, 11 Suppl 9, 38-44.
- Rosahdi, T.D.; Susanti, Y.; Suhendar, D. (2015). Uji Aktivitas Daya Antioksidan Biopigmen pada Fraksi Aseton dari Mikroalga *Chlorella vulgaris*. 9(1).
- Said, M.M. (2011). The protective effect of eugenol against gentamicin-induced nephrotoxicity and oxidative damage in rat kidney. *Fundam. Clin. Pharmacol.* 25: 708-716.
- Sapra, A., & Bhandari, P. (2022). Diabetes Mellitus. In *StatPearls*. StatPearls Publishing.
- Sembiring, F., Unitly, A. J. A., & Eddy, L. (2021). Effects of clove syrup therapy on creatinine, urea, and kidney histology of diabetes mellitus rat. *Journal of Biotechnology and Conservation in Wallacea (JBCW)*, 1(1), 31-41.
- Setyowati, E. (2014). Aktifitas Antidiabetes Melitus Ekstrak Kulit Buah Jeruk Manis (*Citrus Sinensis*) Dan Kulit Buah Kalengkeng (*Euphoria Longan* (Lour.) Steud) Terhadap Tikus Putih Jantan Galur Wistar Yang Diinduksi Aloksan. Naskah Publikasi. Fakultas Farmasi. Universitas Muhammadiyah. Surakarta.
- Sherwood, L. (2018). Fisiologi Manusia dari Sel ke Sistem. Edisi 9. Jakarta: EGC
- Shukla, A., and Srinivasan, B.P. (2012). 16,17-dihydro-17b-hydroxy isomitraphylline alkaloid as an inhibitor of DPP-IV, and its effect on incretin hormone and β -cell proliferation in diabetic rat. *Eur. J. Pharm. Sci.* 47: 512-519.
- Siahaan, M. A., & Sianipar, R. H. (2017). PEMERIKSAAN SENYAWA ALKALOID PADA BEBERAPA TANAMAN FAMILIA SOLANACEAE SERTA IDENTIFIKASINYA DENGAN KROMATOGRAFI LAPIS TIPIS (KLT). *Jurnal Farmanesia*, 4(1), 1-11.
- Standring, S. (2008). *Gray's Anatomy the Anatomical Basis of Clinical Practice*. 40th ed. UK: Elsevier.
- Szkudelski T. (2001). The mechanism of alloxan and streptozotocin action in B cells of the rat pancreas, *Physiol Res*; 50(6): 537-546.
- Tandi, J., A. Wulandari, dan Asrifa. (2017). Efek Ekstrak Etanol Daun Gendola Merah (*Basella alba* L.) terhadap Kadar Kreatinin, Ureum dan Deskripsi Histologis Tubulus Ginjal Tikus Putih Jantan (*Rattus norvegicus*) Diabetes yang Diinduksi Streptozotocin. *Jurnal Farmasi Galenika* 3(2): 93-102.

- Tortora, G. J., & Derrickson, B. (2009). Principles of Anatomy & Physiology. USA: John Wiley & Sons. Inc.
- Valentovic, M. A., Alejandro, N., Carpenter, A. B., Brown, P. I., & Ramos, K. (2006). Streptozotocin (STZ) diabetes enhances benzo (α) pyrene induced renal injury in Sprague Dawley rats. Toxicology letters, 164(3), 214-220.
- Vickova V, Cornelius V, Kasliwal R, Wilton L, Shakir SA. (2009). Hypoglycaemia with oral antidiabetic drugs: results from prescription-event monitoring cohorts of rosiglitazone, pioglitazone, nateglinide and repaglinide. Drug Saf. 32:409-18
- Waldinger, M.D. (2008). Prematur Ejaculation : Pathophysiologies and Etiologies Determine Its Treatment. Jurnal of Sex and Marital Therapy, 34(1) 1-13.
- Wilson, G. L., Hartig, P. C., Patton, N. J., & LeDoux, S. P. (1988). Mechanisms of nitrosourea-induced β-cell damage: activation of poly (ADP-ribose) synthetase and cellular distribution. Diabetes, 37(2), 213-216.
- Winarsi, H. (2007). Antioksidan Alami dan Radikal Bebas. Yogyakarta : Penerbit Kanisius.
- Wink, M. (2008). Ecological Roles of Alkaloids. Wink, M. (Eds.) Modern Alkaloids, Structure, Isolation Synthesis and Biology, Wiley, Jerman: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA.
- Wirawan, W. (2018). Uji Ekstrak Etanol Daun Ciplukan Terhadap Gambaran Histopatologi Ginjal Tikus Putih Jantan Diinduksi Streptozotocin. Farmakologika: Jurnal Farmasi, 15(2), 124-133.
- World Health Organization. (2021). Diabetes, <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>, diakses pada 24 Maret 2022.
- Yuliantika NMR, Gelgel KTP, Kardena IM. (2013). Efek Toksisitas Ekstrak Daun Sirih Merah Terhadap Gambaran Mikroskopis Ginjal Tikus Putih Diabetik Yang Diinduksi Aloksan. Bul.Vet. Udayana. 5(2): 114-121.