



Contents list available at JKP website

Jurnal Kesehatan Perintis

Journal homepage: <https://jurnal.upertis.ac.id/index.php/JKP>



Efek Ingesti Seduhan Daun Sungkai (*Peronema canescens*) terhadap Perubahan Glukosa Darah dan Kerusakan Ginjal Tikus Diabetes Mellitus

Def Primal*, Risyah Ahriyasna

Fakultas Ilmu Kesehatan Universitas Perintis Indonesia, Sumatera Barat, Indonesia

Article Information :

Received; 11 Oct 2022; Accepted 27 Dec 2022; Published online 31 Dec 2022

*Corresponding author : def.primal.anatomy@gmail.com

ABSTRAK

Gangguan aktivitas kualitatif atau kuantitatif jaringan ginjal pada diabetes melitus merupakan gangguan metabolisme dan homeostasis glukosa yang ditandai dengan hiperglikemia yang terjadi secara kronis karena menurun dan atau berkurangnya sensitifitas reseptor insulin dalam tubuh. Sungkai (*Paronema canescens* Jack) terdapat kandungan antioksidan seperti flavonoid, folifenol, alkaloid tanin, dan saponin. Flavonoid dapat menurunkan kadar glukosa darah dengan kemampuannya sebagai zat anti oksidan. Penelitian ini menguji efektivitas seduhan daun sungkai terhadap profil glukosa darah dengan indikasi terjadinya perubahan kadar glukosa darah, dan terjadinya proses kerusakan jaringan organ ginjal pada tikus wistar diinduksi diabetes melitus. Penelitian ini menggunakan desain true experiment dengan randomized pre-post-test with control group design. Hasil penelitian data selisih kadar gula darah tikus sebelum dan sesudah intervensi memperlihatkan terjadinya penurunan kadar gula darah pada kelompok K+(40.00±37.084), P-1 (90.17±24.441), P-2 99.17±14,442), sedangkan pada kelompok K- (-.83±2.927) terjadi penurunan. Hasil uji paired t-test memperlihatkan nilai P value pada masing-masing kelompok adalah K- (P= .517), K+ (.046), P-1 (P= .001), P-2 (P= .001), sehingga terdapat pengaruh pemberian rebusan daun sungkai terhadap kadar gula darah pada tikus wistar yang diinduksi diabetes melitus. Penelitian ini juga menunjukkan adanya perbedaan kerusakan jaringan organ ginjal tikus disetiap kelompok perlakuan pada persentase yang berbeda. Hasil analisis komposisi kandungan antioksidan dan flavonoid yang cukup tinggi pada daun Sungkai diyakini menjadi indikasi terjadinya perbaikan jaringan ginjal yang semakin membaik pada dosis sungkai yang lebih tinggi.

Kata kunci: Daun sungkai, glukosa darah, necrosis dan regenerasi, organ ginjal

ABSTRACT

Qualitative or quantitative impairment of kidney tissue activity in diabetes mellitus is a disorder of glucose metabolism and homeostasis characterized by chronic hyperglycemia due to decreased and/or reduced insulin receptor sensitivity in the body. Sungkai (*Paronema canescens* Jack) contains antioxidants such as flavonoids, folifenols, tannin alkaloids, and saponins. Flavonoids can lower blood glucose levels with their ability as antioxidants. This

study tested the effectiveness of Sungkai leaf steeping on blood glucose profiles with indications of changes in blood glucose levels, and the occurrence of kidney tissue damage in Wistar rats induced diabetes mellitus. This study used a true experiment design with a randomized pre-post-test with a control group design. The results of the research on differences in blood sugar levels in rats before and after the intervention showed a decrease in blood sugar levels in the K+ group (40.00 ± 37.084), P-1 (90.17 ± 24.441), P-2 (99.17 ± 14.442), while in the K-group (-83 ± 2.927) decreased. The results of the paired t-test showed that the P values in each group were K- ($P= .517$), K+ ($.046$), P-1 ($P= .001$), P-2 ($P= .001$), so that there is an effect of giving Sungkai leaf decoction on blood sugar levels in Wistar rats induced diabetes mellitus. This study also showed that there were differences in rat kidney tissue damage in each treatment group at different percentages. The results of the analysis of the composition of the antioxidant and flavonoid content which are quite high in Sungkai leaves are believed to be an indication of kidney tissue repair which is getting better at higher doses of Sungkai.

Keywords: Sungkai leaves, blood glucose, necrosis and regeneration, kidney organs

PENDAHULUAN

Diabetes Melitus (DM) diawali dengan gangguan homeostasis glukosa vaskuler yang ditandai dengan hiperglikemia kronis. Kondisi ini tercetus karena kegagalan sel- β pankreas dalam menghasilkan senyawa protein regulasi (hormonal) yang cukup atau berkualitas. Diabetes tidak hanya menyebabkan kematian prematur diseluruh dunia, tetapi juga kebutaan, penyakit jantung, dan gagal ginjal. *American Diabetic Association* (ADA) dan *International Diabetes Federation* (IDF) memperkirakan sedikitnya terdapat 463 juta orang usia 20-79 tahun di dunia menderita diabetes pada tahun 2019 dengan angka prevalensi 9,3%. Berdasarkan jenis kelamin, IDF memperkirakan prevalensi diabetes ditahun 2019 dan tahun berikutnya akan mencapai nilai 9% keatas dengan laki-laki memiliki persentase lebih besar 0.65% (ADA, 2018; IDF, 2021). Terdapat dua bentuk penanggulangan yang bersifat kuratif untuk DM yaitu farmakologi dan non-farmakologi. Studi literatur menyatakan terapi farmakologi DM memberikan efek samping terhadap beberapa organ tubuh (jantung, ginjal, hepar, dan lainnya) (Garcia G. et al, 2020).

Efek patofisiologis DM kronis dapat mengakibatkan komplikasi terhadap beberapa organ vital tubuh yang meningkatkan risiko kematian, terutama pankreas, ginjal, dan hepar. Selain itu, terapi antidiabetik DM yang dapat berlangsung lama memberikan risiko kerusakan dan kegagalan organ tersebut diatas. DM juga

memiliki risiko penyerta menimbulkan gangguan non-medis termasuk sosio-ekonomi dan psikologis (Garcia G. et al, 2020; Brown. Et al, 2004). Hiperglikemi yang menjadi tanda pada DM menyebabkan peningkatan radikal bebas dalam tubuh terutama *Reactive Oxygen Species* (ROS), ROS merupakan hasil metabolisme selular dari mitokondria. Pembentukan ROS yang melebihi kapasitas antioksidan dapat menyebabkan kerusakan makromolekul seperti lemak, protein dan DNA. ROS juga dapat menyebabkan kerusakan sel β -pancreas. Untuk mengurangi kerusakan akibat radikal bebas atau ROS diperlukan antioksidan eksogen yang diperoleh dari luar melalui makanan yang dikonsumsi, dalam hal ini peneliti ingin membuktikan apakah kawa daun yang pada studi literature memiliki kemampuan sebagai antioksidan antidiabetes dan antiinflamasi dapat memperbaiki kadar glukosa darah melalui mekanisme regenerasi sel β -pancreas.(Yani, 2013)

Sebagai negara yang memiliki keanekaragaman sumber daya tanaman berkhasiat, tumbuhan dan pangan Indonesia juga berpotensi dalam terciptanya berbagai bahan racikan non-farmakologis. Sungkai merupakan tanaman yang sejatinya tumbuhan liar, tetapi memiliki nilai ekonomis tinggi. Jumlah tumbuhan berkhasiat obat di Indonesia diperkirakan sekitar 1.260 jenis tumbuhan. Salah satunya tanaman sungkai adalah salah satu obat herbal yang terdapat di Indonesia. Dari beberapa referensi penelitian, secara empiris daun sungkai

dimanfaatkan oleh masyarakat sebagian masyarakat untuk sakit gigi dan penurunan demam. Selain itu juga dimanfaatkan untuk mengobati malaria, pilek, demam, obat cacingan (*ringworms*), dijadikan mandi untuk wanita selepas bersalin dan sebagai obat kumur. Hal ini dikarenakan daun Sungkai mengandung metabolit sekunder seperti alkaloid, flavonoid, dan tanin (Ahmad, 2015; Lukman, 2015).

Flavonoid termasuk dalam golongan senyawa phenolik dalam daun sungkai dari beberapa hasil penelitian mengungkapkan flavonoid mempunyai aktivitas biologis sebagai antivirus, antibakteri, antikanker, antioksidan, antiinflamasi, dan hepatoprotektor (Lukman, 2015). Flavonoid merupakan substrat untuk mengkonjugasi dan menghidrolisis enzim di usus halus, hati dan kolon dan semuanya terkonjugasi ke melalui ekskresi urin. Banyak faktor yang mempengaruhi bioavailabilitas flavonoid pada makanan, seperti berat molekul yang sangat mempengaruhi penyerapan, glikosilasinya, dan konversi metabolik (Thilakarathna, 2013).

Flavonoid dapat menurunkan kadar glukosa darah dengan kemampuannya sebagai zat anti oksidan. Flavonoid alami banyak berperan dalam pencegahan diabetes serta komplikasinya dan bersifat protektif terhadap kerusakan sel- β , dan meningkatkan sensitivitas insulin. Antioksidan bekerja menekan apoptosis sel- β tanpa mengubah proliferasi dari sel tersebut (Dwi, 2021; Yani, 2013). Antioksidan mengikat radikal bebas sehingga mengurangi resistensi insulin dengan menurunkan *Reactive Oxygen Spesies* (ROS). Pencegahan ROS oleh flavonoid dengan menghambat kerja enzim *xantin oksidase* dan *nicotinamide Adinine Dinucleotide Phosphate* (NADPH) *oksidase*, serta mengikat logam (Fe^{2+} dan Cu^{2+}) mencegah reaksi redoks yang menghasilkan radikal bebas (Yani, 2013; Oktaria, 2013). Beberapa bahan yang memiliki kandungan antioksidan tinggi sebaiknya dikonsumsi pada penderita penyakit-penyakit degeneratif, terutama diabetes salah satunya.

Daun Sungkai (*Paronema canescens*), tanaman tumbuhan liar dan bernilai ekonomis, masyarakat umumnya membudidayakan sebagai tanaman obat.

Didalam daun sungkai terdapat kandungan antioksidan seperti flavonoid (kandungan terbesar), folifenol, alkaloid tanin, dan saponin. Flavonoid dapat menurunkan kadar glukosa darah dengan kemampuannya sebagai zat anti oksidan dan anti radikal bebas banyak berperan dalam pencegahan diabetes serta komplikasinya, bersifat protektif pada kerusakan sel- β dan nefron. Antioksidan menekan apoptosis sel- β dan kerusakan pada sel epitelial penyusun nefron ginjal tanpa mengubah proliferasinya (Arifin, 2018). Sebagai metabolit sekunder dari polifenol, flavonoid juga memberikan efek bioaktif termasuk anti-virus, anti-inflamasi, kardioprotektif, antidiabetes, anti kanker, anti penuaan, dan antioksidan.

Flavonoid sebagai senyawa metabolit sekunder memiliki aktivitas senyawa antioksidan dengan mendonorkan elektron atau hidrogennya untuk mencegah terbentuknya radikal bebas. Aktivitas antioksidan daun sungkai memiliki kadar flavonoid total sebesar $1,057 \pm 0,002$ mg EK/g dan memiliki aktivitas antioksidan dengan nilai IC50 sebesar 44,933 ppm, sehingga tergolong dalam kategori antioksidan sangat aktif (Ahmad, 2015). Senyawa yang terkandung pada Daun Sungkai yang memiliki kandungan sangat besar pada flavonoid inilah yang sangat diharapkan dalam membantu perbaikan kondisi diabetes dan perbaikan jaringan yang terkena seperti pankreas, hepar, dan ginjal. Hal ini meningkatkan proses perbaikan jaringan pada beberapa sampel percobaan yang digunakan (Lukman, 2015; Thilakarathna, 2013).

Beberapa hasil penelitian telah menunjukkan adanya perbaikan jaringan setelah pemberian *Peronema canescens* pada beberapa jaringan yang telah mengalami injur, degenerasi, bahkan nekrosis. Antiinflamasi dan analgesik yang terkandung pada mereduksi edema jaringan yang sebelumnya diinduksi formalin dan memodulasi penurunan nyeri (Yani, 2013; Husna, 2019). Begitu juga kandungan antioksidan menunjukkan adanya perbaikan pada jaringan hepar dan ginjal melalui peningkatan nilai rerata ALT dan AST pada jaringan hepar, dan peningkatan level urea plasma sehingga memicu ginjal mengekskresikan urea lebih cepat (Husna,

2019; Prawitasari, 2019). Selain itu, enzim α -glucosidase dianggap sebagai target molekul dalam terapi diabetes. Reaksi enzimatik ini juga menstimulasi terbentuknya reaktivitas sel imunologi terutama sel fagosit (*mocroflag*) yang juga sangat dibutuhkan dalam membantu regenerasi dan proteksi jaringan (Wulansari, 2018; Dillasamola, 2021).

Berdasarkan fungsi komponen bioaktif yang terkandung dalam Daun Sungkai, maka peneliti tertarik untuk melakukan penelitian dengan tujuan untuk melihat efek pemberian seduhan Daun Sungkai terhadap profil glukosa darah dan proses regenerasi jaringan nefron ginjal pada tikus wistar yang diinduksi diabetes melitus. Penelitian ini dirasa perlu untuk dilakukan sebagai salah satu upaya menurunkan risiko dan mengurangi tingkat keparahan penderita diabetes melitus, serta mengurangi risiko komplikasi lanjut baik karena keparahan diabetes maupun efek konsumsi obat berlanjut.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini merupakan penelitian *true experiment* menggunakan rancangan *randomized pre-post-test with control group design*. Penelitian kepada subjek penelitian dilakukan pada April – Agustus 2022 di Laboratorium Integrasi Fakultas Ilmu Kesehatan dan Fakultas Farmasi Universitas Perintis Indonesia.

Sampel Penelitian

Populasi penelitian ini adalah tikus putih jantan galur Wistar (*Rattus norvegicus*) yang berusia 2-3 bulan dengan berat badan 150-250 gr, kondisi tikus sehat dan belum pernah digunakan dalam penelitian lain. Jumlah hewan coba perkelompok yang dijadikan sampel penelitian ditentukan dengan rumus Federer (1963) (Ahriyasna, 2021). Berdasarkan rumus sampel yang dibutuhkan adalah sebanyak minimal 6 ekor hewan coba pada masing-masing kelompok. Dengan penambahan perkiraan *drop out* sebesar 10%, maka besar sampel minimal yang diperlukan untuk tiap kelompok adalah 7 hewan coba. Jadi jumlah seluruh hewan coba yang dibutuhkan sebanyak 28 ekor. Dimana pada setiap 28 ekor sampel yang memenuhi kriteria inklusi yang sudah

ditetapkan akan diberi nomor, yang kemudian dibagi menjadi 4 kelompok.

Kriteria sampel

Tikus putih jantan galur Wistar (*Rattus norvegicus*), umur 2-3 bulan dengan berat badan 150-250 gr, sehat, dan belum pernah dipakai pada penelitian lain/ sebelumnya. Selanjutnya, tikus dengan KGD >200 mg/dl (setelah diberi Aloksan). Tikus akan dikeluarkan dari penelitian jika yang mengalami cedera atau cacat selama penelitian, atau mati dalam periode penelitian.

Alur Penelitian

Penelitian dilakukan setelah lulus kelaikan etik dalam melibatkan hewan coba sebagai subjek penelitian oleh Komite Etik Penelitian Kesehatan (KEPK) Universitas Perintis Indonesia dengan no. 083.2/KEPK.F2/ETIK/2022. Diawali dengan aklimatisasi tikus selama 7 hari dilanjutkan dengan injeksi aloksan selama 7 hari berdasarkan Gambar 1.

Aklimatisasi hewan coba

Tikus ditempatkan dalam kandang plastik dengan tutup terbuat dari kawat ram dan dialasi sekam, diberi makan Pelet 10-15 g/hari dan air minum secara *ad libitium*. Lingkungan kandang dipertahankan agar tidak lembab, suhu kandang dijaga sekitar 25-27°C, dan ada pertukaran gelap dan terang setiap 12 jam. Masing-masing kelompok tikus diletakkan dalam kandang tersendiri dan dijaga sehingga tidak saling berinteraksi, dan kesehatan tikus dipantau setiap hari (Alhadrami, 2016).

Aloksan dan induksi pada hewan coba

Aloksan sebagai derivat pirimidin sederhana akan merusak sel beta pankreas sehingga menurunkan produksi insulin. Injeksi aloksan dosis 125 mg/kg BB melalui intraperitoneal. Kondisi diabetes pada tikus akan terlihat mulai 72 jam induksi aloksan. Injeksi dilakukan hanya sekali agar tikus diabetes melitus tipe 2. Pengukuran glukosa darah tikus dilakukan pada hari ke-7 pasca induksi Aloksan. Pengukuran kadar gula darah sewaktu ≥ 200 mg/dl maka tikus dikatakan diabetes melitus tipe 2. Untuk mengetahui kadar gula darah setelah

diinduksi yaitu menggunakan spektrofotometer dengan cara pengambilan darah tikus melalui sinus orbital (mata tikus) kemudian disentrifugasi untuk mendapatkan serum tikus.

Tikus galur wistar berat badan 150-250gr dibagi menjadi 4 kelompok; Tikus kelompok pertama sebagai kontrol (-) hanya diberikan pakan biasa, Tikus kelompok kedua sebagai kontrol (+) diinjeksi Aloksan, Tikus kelompok ketiga (P-1) diinjeksi aloksan dan diberi perlakuan seduhan daun sungkai sebanyak 4gr/200 mL/ hari selama 14 hari, dan Tikus kelompok ke empat (P-2) diinjeksi aloksan dan diberi perlakuan seduhan daun sungkai sebanyak 8gr/200 mL/ hari selama 14 hari. Pemberian seduhan daun sungkai dilakukan secara oral (ingesti) menggunakan sonde selama 14 hari. Untuk keseragaman maka pemberian daun sungkai dilakukan setiap hari jam 12.00–13.00 WIB siang. Setelah 14 hari tikus diberikan seduhan daun sungkai kemudian kadar gula darah tikus dicek menggunakan photometer.

Pengolahan dan pemeriksaan daun Sungkai

Daun sungkai diambil dari Kp. Gobah Talang Kayu Jao Nagari Sungai Sirah Kec. Silaut Kabupaten Pesisir Selatan Provinsi Sumatera Barat, dan diambil langsung dari batangnya sebanyak 2,5 Kg. Untuk pembuatan rebusan daun sungkai, daun yang sudah dicuci (10 lembar daun) dikeringkan pada suhu ruang 25-27°C selama 3-5 hari yang tidak langsung terpapar sinar matahari. Daun kering diblender, dan simplisia daun ditimbang masing-masing 4gr dan 8gr untuk sama-sama direbus dengan 200 mL air selama 4 menit untuk kemudian disaring.

Berdasarkan (Yani & Ari, 2013) bahwa kebiasaan masyarakat suku Lembak untuk penggunaan daun muda *P. canescens* sebagai obat penurun panas adalah segenggam tangan orang dewasa. Jika diasumsikan berat basah segenggam daun *P. canescens* adalah 30 g, berat tubuh rata-rata orang dewasa adalah 50 kg dan berat mencit yang akan digunakan berumur \pm 8 minggu rata-rata 30 g. Hal inidijadikan dasar konversi dosis ekstrak daun muda sungkai *P. Canescens* terhadap mencit dewasa. Dosis seduhan sungkai (*Peronema canescens*)

yang akan digunakan dalam penelitian ini adalah 0,5625 (dosis mencit) \sim 7,0 (faktor konversi dari mencit ke tikus), yaitu; Dosis 1, 4 gr/200 ml/ hari, dan Dosis 2, 8 gr/200 ml/hari.

Pemeriksaan kualitas daun sungkai dilakukan dalam beberapa pengujian, sebagai berikut:

- Pengujian proksimat, dengan menggunakan metode AOAC 2012.
- Uji Aktifitas Antioksidan, dilakukan pengamatan dengan menggunakan spektrofotometer dalam panjang gelombang 517nm. Aktivitas antioksidan (%IC) = $(\text{Absorbansi blanko} - \text{Absorbansi sampel} / \text{Absorbansi blanko}) \times 100\%$.
- Uji Total Flavonoid, menggunakan metoda AlCl_3 calorimetry dengan perhitungan absorbansi menggunakan spektrofotometri UV-VIS panjang gelombang 428nm. Kurva kalibrasi menggunakan standar quercetin dalam metanol (0,005 mg/ml) dengan variasi konsentrasi 0g/ml, 5g/ml, 10g/ml, 20g/ml, 40g/ml, dan 60g/ml.

Prosedur pemeriksaan gula darah

Sentrifugasi darah selama 15 menit dengan kecepatan 4000 rpm sebanyak 10 μ l sampel dan standar. Baca absorbansi pada panjang gelombang 500nm.

Pembuatan preparat histopatologi ginjal

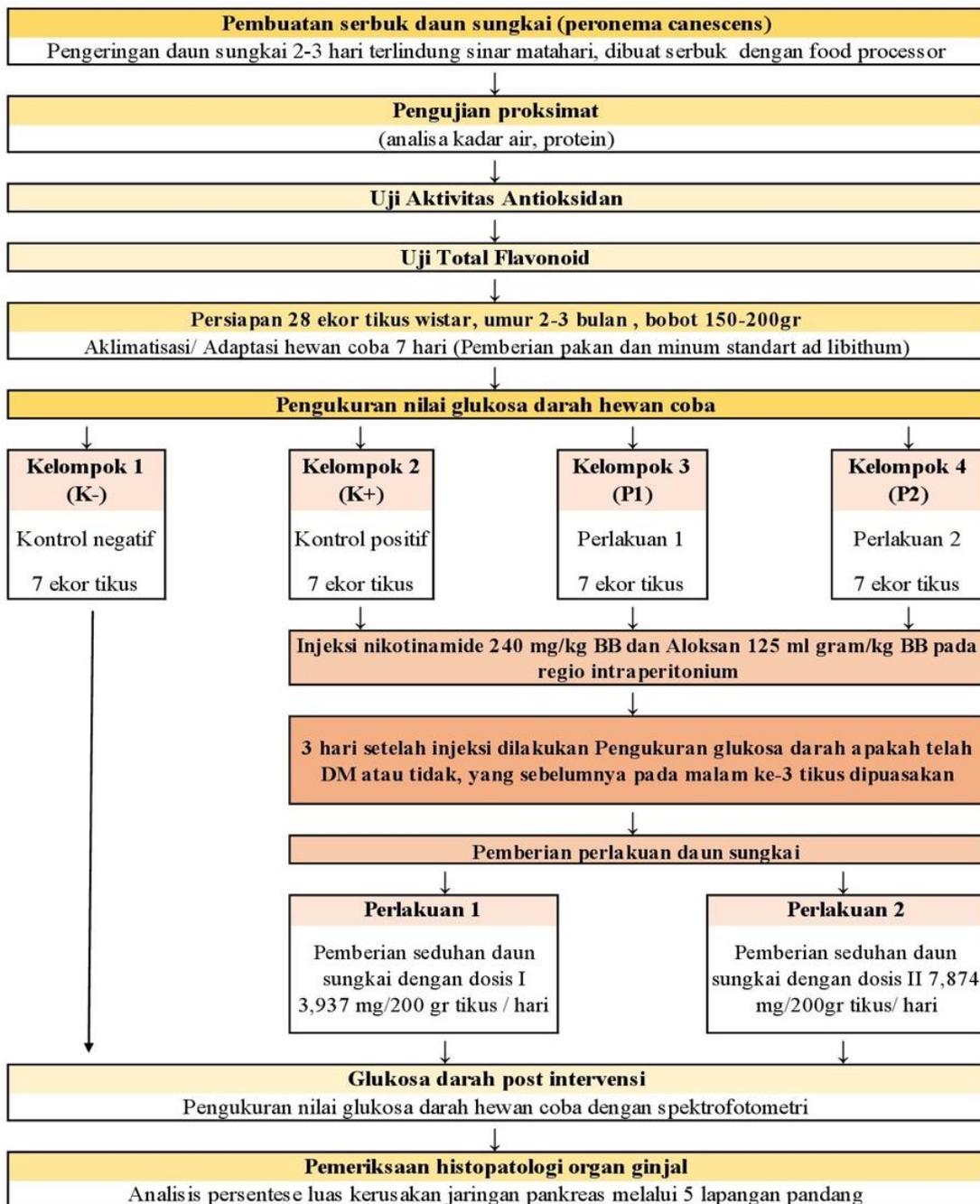
Tikus dimatikan dengan dislokasi medula spinalis. Pankreas dicuci NaCl, lalu fiksasi (36 jam) dengan 10%NBF. Jaringan didehidrasi dengan alkohol bertingkat (60 menit) dan diclearing dengan xylol (2x). rendam farafin cair 60°C (3 jam) lalu dipotong 5 μ m. Rendam pada *waterbath* (40°C) untuk diaffiksing ke kaca objek. Defarafinasi preparat (xylol I, xylol II, dan xylol III) dan dicelupkan alkohol bertingkat (100%, 90%, 80%, dan 70%). Warnai preparat dengan haematoksilin 10 menit dan eosin 5 menit, dan celupkan alkohol bertingkat (5x) dan kedalam xylol I, II, dan diamati gambaran nekrosis atau regenerasi pankreas yang terjadi. Prosedur ringkas proses penelitian disajikan dalam gambar 1.

Analisis Data

Data yang terkumpul merupakan data primer yang diperoleh dari hasil

pemeriksaan kadar gula darah, hasilnya merupakan perbandingan dari kelompok perlakuan dengan kelompok kontrol. Data yang diperoleh dianalisis secara statistik. Analisa yang pertama yaitu analisa bivariat yaitu untuk mengetahui hubungan antara variabel independen dengan variabel dependen. Uji normalitas dilakukan dengan uji *Saphiro-wilk*, jika data terdistribusi normal maka akan mengetahui kadar gula darah sebelum dan sesudah perlakuan dengan uji *paired t-test*. Jika data tidak terdistribusi

normal, maka akan dilakukan analisa data dengan uji non parametrik *wilcoxon*. Perbedaan antara keempat intervensi dianalisis melalui uji statistik parametrik ANOVA yang dilanjutkan dengan uji *Post Hoc LSD* dan *Duncan* untuk data yang terdistribusi normal. Namun apabila data tidak terdistribusi normal maka akan digunakan uji statistik non parametrik *Kruskal Wallis* yang dilanjutkan dengan uji *Mann-Whitney* (Ahriyasna, 2021).



Gambar 1. Alur dan proses penelitian.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Penelitian menggunakan tikus putih jantan galur Wistar (*Rattus norvegicus*) berumur 2-3 bulan dengan berat 150-250 gr mengalami *drop out* terjadi pada minggu kedua penelitian, tikus yang mati adalah tikus kontrol positif nomor tujuh dan minggu ketiga tikus yang mati adalah tikus perlakuan dosis 8gr/200 mL/ hari.

Karakteristik daun sungkai

Hasil yang didapat berupa ekstrak kental berwarna hijau tua. Ekstrak kental yang didapat kemudian ditimbang dan dihitung rendemennya. Hasil rendemen ekstrak etanol daun *P. canescens* dengan bobot tetap 72,88 gr adalah 7,28 %, yang berarti bahwa presentase banyaknya zat

Berat badan tikus sebelum dan setelah diintervensi daun Sungkai

Kriteria inklusi untuk berat badan tikus yang dijadikan sampel dalam penelitian

Uji paired sampel *t-test* dan uji *wilcoxon test* dari tabel 1. memperlihatkan perbedaan berat badan yang signifikan antara kelompok sebelum dan sesudah intervensi rebusan daun sungkai pada kelompok K- ($P=.001$), K+ (.002), P-1 (.001), sedangkan pada kelompok P-2 (.058) tidak terdapat perbedaan. Jika nilai $p \leq .005$ maka terdapat perbedaan berat badan sebelum dan sesudah intervensi, jika nilai $p \geq .005$ maka tidak terdapat perbedaan berat badan sebelum dan sesudah intervensi. Data selisih berat badan tikus sebelum dan sesudah intervensi memperlihatkan terjadinya peningkatan berat badan pada kelompok K- (10.17 ± 1.472), P-1 (28.00 ± 9.654), P-2 (14.83 ± 33.090), sedangkan pada kelompok K+ (-9.50 ± 3.782) terjadinya penurunan berat badan dikarenakan kelompok K+ tidak diberikan intervensi (obat), kencing berkepanjangan ditandai dengan sekan yang selalu basah, tidak berselera untuk makan. Selain itu

yang didapat dari proses ekstraksi yaitu 7,28% atau terdapat 7,28gr zat yang didapat dari 1000gr simplisia. Hasil ini lebih tinggi daripada hasil yang didapatkan dalam penelitian daun sungkai asal Kalimantan Timur yang dilakukan oleh Ahmad dan Ibrahim (2015), dimana rendemen ekstrak nya adalah 3,38%. Tahap selanjutnya yaitu melakukan fraksinasi. Fraksi kental n-butanol yang didapat yaitu sebesar 6,2 g sehingga rendemen dari fraksi yaitu 24,8 %, yang berarti terdapat 24,8 bagian zat dari total 100 bagian. Hasil ini juga lebih tinggi dibandingkan dengan penelitian sebelumnya yang dilakukan terhadap daun sungkai asal Kalimantan Timur dengan total rendemen fraksi sebesar 3,64% (Fadlilaturrahmah et al., 2021). adalah 150-250 g, untuk memenuhi kriteria tersebut maka dilakukan penimbangan berat badan pada awal penelitian. Penimbangan berat badan tikus dilakukan dilakukan sebelum dan setelah intervensi. perbedaan yang terjadi pada penelitian ini disebabkan oleh perbedaan laju respon metabolik tubuh tikus.

Untuk mengetahui ada atau tidaknya perbedaan yang bermakna pada berat badan tikus sebelum dan sesudah diintervensi daun sungkai, maka perlu dilakukan uji statistika menggunakan uji post hoc yang dapat dilihat dari table 2.

Berdasarkan tabel 2. Pada uji pos hoc terdapat perbedaan yang bermakna pada kelompok K+ terhadap (P-1 dan P-2) karena nilai $p \leq 0.05$. Pada kelompok K- terhadap (K+, P-1 dan P-2), dan P-1 terhadap P-2 tidak terdapat perbedaan karena nilai $p \geq 0.05$. Perbedaan ini terjadi karena pada kelompok K- tidak diinjeksi 116 lloxan sehingga tidak DM dan tidak terjadi penurunan berat badan. Sedangkan pada kelompok P1 dan P2 yang telah diinjeksi 116 lloxan

Tabel 1. Nilai berat badan tikus sebelum dan sesudah diintervensi rebusan daun sungkai (*peronema canescens jack*) selama 14 hari.

BB (gr)	K-	K+	P-1	P-2
Sebelum Intervensi	205.33±7.448	198.83±3.710	196.67±14.320	199.00 (190-250)
Sesudah Intervensi	215.50± 7.314	189.33±4.274	224.67±20.685	232.00±41.396
Δ	10.17 ± 1.472	-9.50±3.782	28.00 ± 9.654	14.83 ± 33.090
p	.001	.002	.001	.058*

P= Uji Paired Samples Test P*= Uji Wilcoxon Test

Tabel 2. Uji Pos Hoc LSD Perubahan Berat Badan Sebelum dan Sesudah Intervensi Rebusan Daun Sungkai Selama 14 hari

Kelompok Perlakuan	Δ BB (KG)	Nilai P			
		K-	K+	P-1	P-2
K-	10.17±1.472	-	.064	.090	.646
K+	-9.50±3.782		-	.001*	.025*
P-1	28.00±9.654			-	.204
P-2	14.83±33.090				-

*Nilai P≤0.05 = Bermakna

dan telah DM tidak terjadi penurunan berat badan dikarenakan pada kelompok ini diberikan intervensi daun sungkai, sehingga dapat menahan laju metabolic melalui antioksidan yang terdapat pada daun sungkai serta anti DM.

Uji paired sampel t-test dan wilcoxon test dari tabel 2. memperlihatkan perbedaan berat badan yang signifikan antara kelompok sebelum dan sesudah intervensi rebusan daun sungkai pada kelompok K- (P=.001), K+(.002), P-1 (.001), P-2 (.058). Jika nilai p≤.005 maka terdapat perbedaan berat badan sebelum dan sesudah intervensi, jika nilai p≥.005 maka tidak terdapat perbedaan berat badan sebelum dan sesudah intervensi. Data selisih berat badan tikus sebelum dan sesudah intervensi memperlihatkan terjadinya peningkatan berat badan pada kelompok K- (10.17±1.472), P-1 (28.00±9.654), P-2(14.83±33.090), sedangkan pada kelompok K+ (-9.50±3.782) terjadinya penurunan berat badan dikarenakan tidak diberikan intervensi (obat), menyebabkan terjadi kerusakan pada setiap sel reseptor insulin ditubuh tikus, sehingga tidak ada simpanan makanan dalam tubuh yang diakibatkan oleh stress oksidatif. Selain itu stress oksidatif juga dapat disebabkan oleh asam lemak yang tedapat di sel adiposit. Dimana jika asam lemak tidak berupa senyawa imia triasilgliserol akan menyebabkan rusaknya pembuluh darah dan terjadilah stress oksidatif.

Penelitian ini sejalan dengan penelitian (Dillasamola et al, 2021) yang menyatakan bahwa terjadi peningkatan berat badan pada saat glukosa darah meningkat, hal ini dikarenakan insulin yang diketahui sebagai reseptor penyerapan glukosa melalui membran khusus dari insulin yang bersifat sensitive yang menghasilkan peningkatan

glukosa darah akibat serapan glukosa tertunda, sehingga terjadi kenaikan berat badan pada tikus. Hal ini juga didukung dengan penelitian Eluehike (Eluehike & Onoagbe, 2018) menyebutkan pada hasil penelitiannya, terjadi peningkatan signifikan berat badan pada hewan yang diberi ekstrak yang mengandung antioksidan (tanin) dibandingkan kelompok kontrol. Hal ini diakibatkan karena tikus mengalami kehilangan lemak dari jaringan adiposa dan katabolisme asam amino dalam jaringan otot. Terdegradasinya protein struktural menyebabkan tikus merasa cepat lapar dan asupan makanan meningkat.

Berat badan tikus pada kelompok perlakuan mengalami kenaikan berat badan dikarenakan ada proses perbaikan dengan diberikan rebusan daun sungkai. Rebusan daun sungkai yang diberikan sehingga ada waktu pemulihan/ perbaikan kadar gula darah pada tikus wistar karena flavonoid yang terkandung dalam daun sungkai mampu memutilasi perbaikan jaringan sel beta pankreas yang rusak akibat diinduksi aloksan dan dapat menurunkan kadar gula darah dengan merangsang sel beta pankreas untuk memproduksi insulin dan memperbaiki gangguan fungsi sel beta pankreas (Ghorbani, dkk., 2019). Berdasarkan uji pos hoc diatas terdapat perbedaan yang bermakna pada kelompok K+ terhadap (P-1 dan P-2) karena nilai $p \leq 0.05$. Pada kelompok K- terhadap (K+, P-1 dan P-2), dan P-1 terhadap P-2 tidak terdapat perbedaan karena nilai $p \geq 0.05$. Perbedaan ini terjadi karena pada kelompok K- tidak diinjeksi aloksan sehingga tidak DM dan tidak terjadi penurunan berat badan. Sedangkan pada kelompok P1 dan P2 yang telah diinjeksi aloksan dan telah DM tidak terjadi penurunan berat badan dikarenakan pada kelompok ini diberikan intervensi daun

sungkai, sehingga dapat menahan laju metabolik melalui antioksidan yang terdapat pada daun sungkai serta anti DM. Keberhasilan pengelolaan DM yang disertai dengan hipoinsulinemia ditandai dengan peningkatan kadar gula darah tikus meskipun secara statistik menyatakan terdapat perbedaan yang signifikan pada kelompok K- terhadap (P-1 dan P-2).

Perbedaan berat badan antar kelompok yang mungkin terjadi karena perbedaan awal berat badan tikus sebelum diintervensi pada setiap kelompok. Keadaan penambahan berat badan dapat disebabkan oleh asupan nutrisi berlebihan secara terus menerus, sehingga terjadi simpanan lemak yang berlebihan. Simpanan asam lemak dalam bentuk senyawa kimia berupa triasilgliserol yang terdapat di dalam sel-sel adiposit dapat melindungi tubuh dari efek toksik asam lemak. Asam lemak dalam bentuk bebas dapat bersirkulasi dalam pembuluh darah ke seluruh tubuh dan menimbulkan stres oksidatif yang kita kenal dengan lipotoksitas. Begitu pula dengan hal nya penurunan berat badan tikus yang terjadi pada kelompok perlakuan K+ yang mungkin terjadi karena tikus mengalami stress oksidatif yang diakibatkan oleh DM namun tidak diberikan intervensi untuk menanggulangi DM tersebut.

Perbedaan berat badan tikus juga mungkin terjadi karena perbedaan berat badan tikus sebelum di intervensi pada setiap kelompok. Menurut Winarsi Dkk pada tahun 2013 penurunan berat badan pada kelompok tikus K+ dan p-1 terjadi karena kerusakan fungsi pankreas dimana Fungsi pankreas adalah memproduksi insulin untuk memproses glukosa sebagai sumber energi. Penderita diabetes, pankreasnya gagal mengubah glukosa menjadi energi, akibatnya terjadi resistensi insulin. Karena tubuh memerlukan energi maka sebagai alternatifnya adalah memecah lemak untuk menjadi energi. Bila energi tidak mencukupi,

maka protein otot dipecah, sehingga lama-lama berat badan menurun. Dengan demikian jelas, bahwa tikus diabetes disertai penurunan berat badan, karena pankreasnya rusak.

Kadar gula darah tikus sebelum dan setelah pemberian intervensi daun Sungkai

Kriteria inklusi untuk kadar gula darah tikus yang dijadikan sampel adalah >200mg/dL, untuk memenuhi kriteria inklusi tersebut hewan coba diinduksi aloxan sebanyak 100 mg/kg BB tikus. Cek kadar gula darah dilakukan sebelum dan sesudah intervensi. Untuk mengetahui kadar gula darah tikus dilakukan check gula darah menggunakan photometer (enzimatis/serum).

Berdasarkan tabel 3. memperlihatkan hasil perbedaan kadar gula darah sebelum dan sesudah intervensi rebusan daun sungkai menggunakan uji paired samples t test. Data selisih kadar gula darah tikus sebelum dan sesudah intervensi memperlihatkan terjadinya penurunan kadar gula darah pada kelompok K+(40.00±37.084), P-1 (90.17±24.441), P-2 99.17±14,442). Berdasarkan tabel diatas memperlihatkan nilai P value pada masing-masing kelompok adalah K+ (.046), P-1 (P= .001), P-2 (P= .001) Jika nilai p ≤ .005 maka terdapat perbedaan yang signifikan berarti ada pengaruh pemberian rebusan daun sungkai terhadap kadar gula darah pada tikus wistar yang diinduksi diabetes melitus, jika nilai p ≥ .005 maka tidak terdapat perbedaan artinya tidak terdapat pengaruh pemberian daun sungkai terhadap kadar gula darah. Pada kelompok K- tidak terdapat perbedaan dikarenakan kelompok ini tidak diinjeksi aloksan dan tidak diberi intervensi. Hal ini menunjukkan bahwa daun sungkai memiliki efek antidiabetes atau berperan sebagai antihiperlipidemik. Untuk mengetahui ada atau tidaknya perbedaan

Tabel 3. Nilai kadar gula darah tikus sebelum dan sesudah intervensi rebusan daun sungkai selama 14 hari

Glucose (mg/dL)	K-	K+	P-1	P-2
Sebelum Intervensi	87.00±4.336	479.50±91.352	220.50±15.359	210.50±10.521
Sesudah Intervensi	87.83 ±3.656	439.50±65.127	130.33± 12.160	111.33±6.563
Δ	-.83± 2.927	40.00 ± 37.084	90.17±24.441	99.17±14.442
p	.517	.046	.001	.001

P= uji paired samples test

Tabel 4. Uji Pos Hoc LSD Perubahan Kadar Gula Darah Sebelum dan Sesudah Intervensi Rebusan Daun Sungkai Selama 14 hari

Kelompok Perlakuan	Δ KGD (mg/dl)	Nilai P			
		K-	K+	P-1	P-2
K-	-.83±2.927	-	.007*	.000*	.000*
K+	40.00±37.084	-	-	.001*	.000*
P-1	90.17±24.441	-	-	-	.513
P-2	99.17±14.442	-	-	-	-

*Nilai P≤0.05 = Bermakna

yang bermakna pada kadar gula darah tikus sebelum dan sesudah diintervensi kawa daun, maka perlu dilakukan uji statistika menggunakan uji post hoc yang dapat dilihat dari table 4.

Pada uji pos hoc tabel 4. terdapat perbedaan yang bermakna diantara masing-masing kelompok karena nilai $p \leq 0.05$. Pada kelompok P-1 terhadap P-2 tidak terdapat perbedaan karena nilai $p \geq 0.05$. keberhasilan pengelolaan DM yang disertai dengan hipoinsulinemia ditandai dengan peningkatan kadar gula darah tikus meskipun secara statistik menyatakan terdapat perbedaan yang signifikan pada kelompok K- terhadap (K+, P-1, dan P-2), K+ terhadap (P-1 dan P-2) namun tidak dapat perbedaan pada kelompok P-1 terhadap P-2.

Berdasarkan analisis pada tabel 4. memperlihatkan hasil perbedaan kadar gula darah sebelum dan sesudah intervensi rebusan daun sungkai menggunakan uji paired samples t test. Data selisih kadar gula darah tikus sebelum dan sesudah intervensi memperlihatkan terjadinya penurunan kadar gula darah pada kelompok K+(40.00±37.084), P-1 (90.17±24.441), P-2 99.17±14,442), sedangkan pada kelompok K- (-.83±2.927) terjadi penurunan. Berdasarkan tabel diatas memperlihatkan nilai P value pada masing-masing kelompok adalah K- (P= .517), K+ (.046), P-1 (P= .001), P-2 (P= .001) Jika nilai $p \leq .005$ maka terdapat perbedaan yang signifikan berarti ada pengaruh pemberian rebusan daun sungkai terhadap kadar gula darah pada tikus wistar yang diinduksi diabetes melitus, jika nilai $p \geq .005$ maka tidak terdapat perbedaan artinya tidak terdapat pengaruh pemberian daun sungkai terhadap kadar gula darah. Pada kelompok K- tidak terdapat perbedaan dikarenakan kelompok ini tidak diinjeksi aloksan dan tidak diberi intervensi. Hal ini menunjukkan bahwa daun sungkai

memiliki efek antidiabetes atau berperan sebagai antihiperlipidemik.

Pindan et al menyebutkan bahwa daun sungkai positif mengandung flavonoid, alkaloid, steroid, triterpenoid, fenolik dan sponin (Pindan et al, 2021). Madya Latief dkk, juga menyebutkan hasil uji fitokimia pada ekstrak etanol daun *P. Cannescens Jack* positif mengandung senyawa golongan flavonoid, alkaloid, fenolik, steroid, sponin dan tanin hasil ini sesuai dengan penelitian sebelumnya (Ahmad et al., 2017; Latief et al, 2021).

Flavonoid diketahui memiliki aktifitas antioksidan yang berkaitan dengan aktifitas antidiabetes. Flavonoid diketahui memiliki aktifitas antioksidan yang diyakini mampu melindungi tubuh terhadap kerusakan yang disebabkan spesies oksigen reaktif, sehingga mampu menghambat terjadinya penyakit degeneratif seperti DM. Terkait mekanisme penyembuhan penyakit diabetes, flavonoid diduga berperan secara signifikan meningkatkan aktivitas enzim antioksidan dan mampu meregenerasi sel-sel β pankreas yang rusak sehingga defisiensi insulin dapat diatasi. Flavonoid yang terkandung di dalam tumbuhan diduga juga dapat memperbaiki sensitifitas reseptor insulin. Sehingga adanya flavonoid memberikan efek yang menguntungkan pada keadaan DM (Eluehike et al.,2018). Flavonoid dapat menurunkan kadar glukosa darah dengan kemampuannya sebagai zat antioksidan. Flavonoid bersifat protektif terhadap kerusakan sel β sebagai penghasil insulin serta dapat mengembalikan sensitivitas reseptor insulin pada sel dan bahkan meningkatkan sensitivitas insulin. Antioksidan dapat menekan apoptosis sel β tanpa mengubah proliferasi sel β pankreas. Antioksidan dapat mengikat radikal bebas yang telah dibuktikan dalam beberapa penelitian, sehingga dapat mengurangi resistensi insulin (Szkudelski et al, 2001).

Hasil uji proksimat, antioksidan, dan flavonoid daun Sungkai

Tabel 5. Persentase komposisi fitokimia daun Sungkai

Pengujian	%
Kandungan air	2.27
Kandungan Protein	6.37
Antioksidan	56.98
Flavonoid	3.9 mg QE/g

Sebaran data pada tabel 5 menunjukkan adanya kandungan nilai antioksidan dan flavonoid yang sangat tinggi. Kondisi ini memberikan indikasi positif terhadap kemampuan protektif sel dan jaringan dari kerusakan jaringan fungsional pada kondisi diabetes. Flavonoid merupakan senyawa yang memberikan efek anti-hipertensif, anti-diabetik, dan anti-inflamasi. Beberapa fungsi flavonoid bersamaan dengan antioksidan memiliki kemampuan dalam aktivitas renoprotektif, yaitu proteksi jaringan ginjal pada kondisi glomerulonephritis, diabetic nefropati, insufisiensi ginjal terinduksi bahan kimia berbahaya (Vargas et al, 2018). Antioksidan tinggi yang terkandung juga memiliki kemampuan yang tinggi dalam menetralkan reaksi oksidatif sampai terjadinya stress oksidatif. Kandungan air dan kandungan protein yang terdapat pada daun Sungkai juga menunjukkan nilai yang cukup tinggi. Kandungan protein ini akan mempercepat proses perbaikan jaringan yang mengalami kerusakan karena kondisi diabetes, baik pada kerusakan pada pankreas, maupun pada organ ginjal.

Profil kerusakan pada histopatologi ginjal tikus diabetes dengan daun Sungkai

Pemeriksaan ini menggunakan Teknik penghitungan luas persentase kerusakan jaringan pada histopatologi ginjal tikus setiap kelompoknya.

Pada tabel 6 menunjukkan adanya penurunan persentase kerusakan organ ginjal berdasarkan gambaran histopatologi organ dengan indikasi kerusakan pada nefron ginjal. Perbaikan yang cukup signifikan ditunjukkan pada kelompok perlakuan dosis kedua dengan penurunan luas kerusakan yang cukup signifikan.

Sedangkan perbaikan pada kerusakan

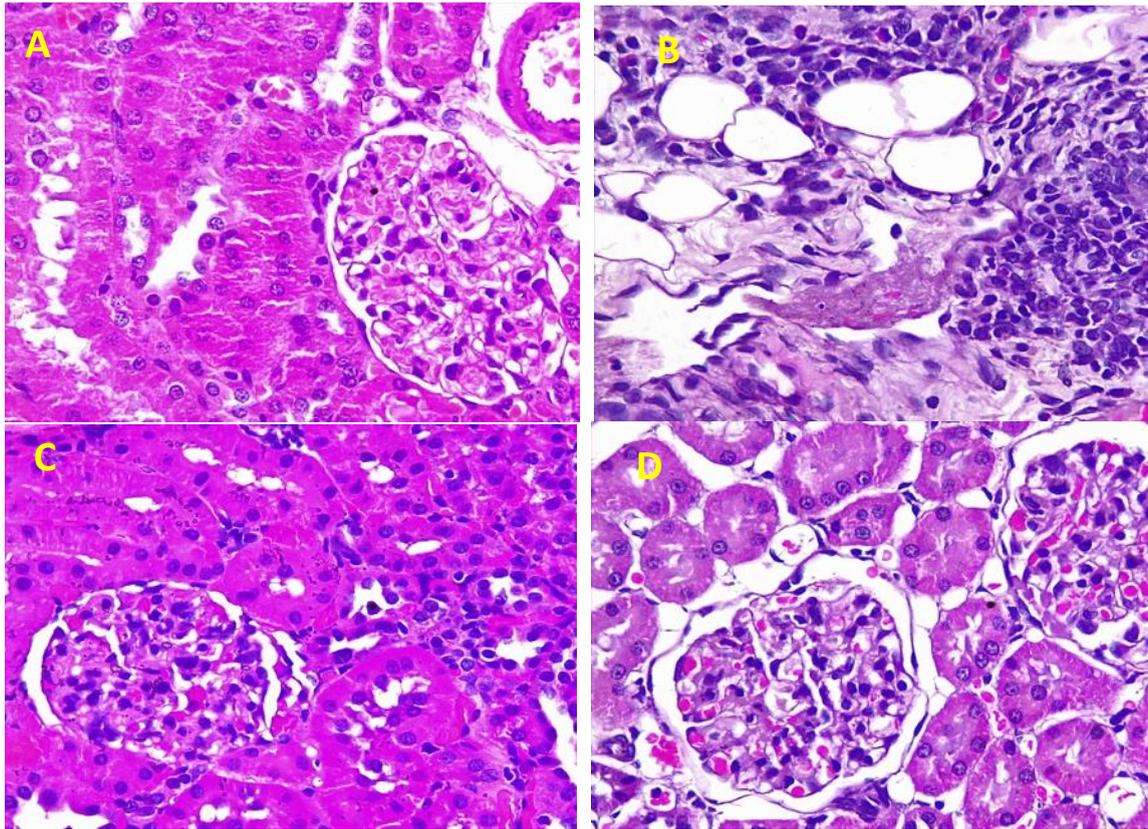
jaringan di organ ginjal sudah menunjukkan improvisasi pada kelompok intervensi seduhan daun Sungkai. Gambaran histopatologis kerusakan jaringan dapat diperbandingkan pada gambar 2.

Tabel 6. Persentase kerusakan jaringan nefron pada ginjal tikus kelompok penelitian daun Sungkai

Kelompok Pengujian	Kerusakan jaringan (%)
K-	.4
K+	13.2
P1	10.5
P2	7.3

Hasil penelitian ini menunjukkan adanya kerusakan jaringan pada organ tertentu yang memiliki fungsi yang cukup signifikan, seperti; pankreas, ginjal, dan hepar. Beberapa teori juga mengindikasikan adanya beberapa masalah utama pada organ ginjal penderita diabetes seperti terjadinya renal ischemia, terbentuknya reperfusi karena injuri jaringan nefron, dan mekanisme regenerasi yang cukup lambat. Kondisi diabetes akan menyebabkan kerusakan berat pada tubulus ginjal, injuri jaringan nefrotik, dan disfungsi nefron ginjal. Kondisi ini juga diperburuk dengan terjadinya stress oksidatif, respon inflamasi, dan kejadian apoptosis jaringan di ginjal (Gong et al, 2019; Primal D et al, 2019, Vargas et al, 2018).

Berdasarkan gambaran preparat histopatologi, kelompok control negative menunjukkan glomerulus yang normal. Sedangkan pada kelompok control positif (B), sudah terbentuk adanya fatty change, kerusakan jaringan epithelial pada glomerulus dan tubulus, terbentuknya jaringan inflamasi yang ditandai dengan adanya sel radang/ sel leukosit inflamatorik. Akumulasi sel leukosit yang cukup banyak juga menandakan luasnya kerusakan pada organ ginjal terjadi. Pada kelompok perlakuan daun Sungkai dosis rendah (C), akumulasi sel leukosit menandakan adanya respon perbaikan jaringan yang terjadi secara merata, namun kerusakan pada glomerulus masih terjadi dan telah mengalami perbaikan yang cukup signifikan pada kelompok intervensi daun Sungkai dosis kedua.



Gambar 2. Gambaran persentase kerusakan jaringan ginjal tikus pada kelompok; A. Kontrol negatif, B. Kontrol positif, C. Perlakuan 1 (dosis rendah), dan D. Perlakuan 2 (dosis tinggi).

Pada penelitian Wang et al (2019), kerusakan ginjal pada kondisi diabetes menunjukkan adanya akumulasi asam urat yang bermanifestasi pada gangguan metabolisme asam urat tersebut. Kondisi ini menyebabkan terjadinya nefropati karena asam urat. Kondisi ini juga mengakibatkan terjadinya renal fibrosis yang menunjukkan adanya respon inflamasi pada ginjal. Hasil penelitian ini menunjukkan adanya perbaikan fungsi organ ginjal hewan coba yang diinduksi dengan bahan tanaman yang mengandung flavonoid tinggi. Pada saat yang bersamaan, flavonoid tinggi yang terkandung tersebut juga menghambat terjadinya stress oksidatif ginjal. Flavonoid secara langsung menekan factor inflamasi interleukin-6 (IL-6), tumor necrosis factor alfa (TNF- α), interleukin-1 β (IL-1 β), cyclooxygenase-2 (COX-2) dan profibrotic factors. Selain itu, kandungan flavonoid ini secara signifikan menghambat produksi asam urat dan mempercepat proses eksresinya karena adanya peningkatan

ATP-binding cassette transporter G2 dan organic cation/ carnitine transporter 2. Flavonoid yang mencegah terjadinya kerusakan renal juga memperbaiki kondisi hipertensi arterial yang pada akhirnya secara langsung akan menurunkan tekanan darah tinggi dan aktivitas langsung pada parenkim ginjal. Flavonoids juga memperbaiki kerusakan nefron ginjal, memberikan efek yang positif pada kerja kemoterapi, antikanker, meberikan efek vasculoprotective, dan efek renoprotektif (Danilova et al, 2017; Vargas et al, 2018; Wang et al, 2019).

Penelitian ini menunjukkan adanya fenomena dengan semakin menurunnya persentase kerusakan jaringan nefron pada ginjal di dua kelompok perlakuan, baik pada bagian medulla maupun adrenal ginjal, berdasarkan tabel 6. Perbaikan jaringan di ginjal juga menunjukkan nilai korelasi positive dengan perbaikan pada pankreas yang sudah diteliti dari beberapa penelitian sebelumnya. Pada kelompok pemberian

daun Sungkai konsentrasi tinggi menunjukkan efek yang signifikan dimana gambaran jaringan hampir memiliki morfologi sel pada jaringan ginjal pada kelompok kontrol negatif (tanpa perlakuan apapun). Kandungan antioksidan dan flavonoid yang cukup tinggi pada daun Sungkai diyakini menjadi indikasi terjadinya perbaikan jaringan pada ginjal karena memiliki fungsi regenerasi sel yang mengalami inflamasi dan injury, seperti sel yang mengalami akumulasi membran. Penelitian Ramadhan (2017) juga memberikan pandangan yang sama bahwa adanya perbaikan efek destruktif jaringan pankreas dan nefrotik tikus diabetes melalui peningkatan C-peptida pada kelompok hewan coba yang diintervensi dengan ramuan herbal dengan kandungan antioksidan dan anti-atherogenic cukup tinggi.

KESIMPULAN

Rata-rata kadar gula darah tikus wistar sebelum diintervensi dengan rebusan daun sungkai dosis 1 dan dosis 2 dengan rata-rata kadar gula darah tikus wistar sesudah diintervensi menunjukkan penurunan yang berarti. Terdapat perbedaan rata-rata kadar gula darah sebelum dan sesudah diintervensi dengan rebusan daun sungkai, dan terdapat perbedaan rata-rata kadar gula darah sebelum dan sesudah diintervensi dengan rebusan daun sungkai dibandingkan dengan kelompok K+ (K+ dengan P-1), (K+ dengan P-2) dan tidak terdapat perbedaan kadar gula darah sebelum dan sesudah diintervensi antara kelompok P-1 dengan P-2. Kandungan flavonoid dan antioksidan yang cukup signifikan pada daun sungkai membantu perbaikan pada kerusakan jaringan nefrotik pada ginjal tikus dengan persentase kerusakan yang berbeda disetiap kelompok uji.

UCAPAN TERIMA KASIH

Terimakasih yang sebesar-besarnya kepada DRPM Kementerian Pendidikan Kebudayaan Riset dan Teknologi, Republik Indonesia yang telah mendanai secara penuh penelitian sehingga dapat terselesaikan dengan baik. Selanjutnya kepada UPT Laboratorium Fakultas Farmasi dan Fakultas Ilmu Kesehatan, beserta Manajemen Universitas Perintis Indonesia

terhadap dukungan kepada peneliti dalam menyelesaikan penelitian ini.

REFERENSI

- American Diabetes Association. (2018). Standard medical care in diabetes 2018. *The Journal of Clinical and Applied Research and Education*, 41(1)
- International Diabetic Federation. IDF Diabetes Atlas [Internet]. 10th ed. Edward J Boyko DJM, Suvi Karuranga, Lorenzo Piemonte PR, Pouya Saeedi HS, editors. International Diabetic Federation; 2021. Available from: <https://diabetesatlas.org>
- Galicia-Garcia U, Benito-Vicente A, Jebari S, Larrea-Sebal A, Siddiqi H, Uribe KB, et al. Pathophysiology of type 2 diabetes mellitus. *Int J Mol Sci*. 2020;21(17):1–34.
- Brown, A. F., Ettner, S. L., Piette, J., Weinberger, M., Gregg, E., Shapiro, M. F., Beckles, G. L. (2004). Socioeconomic position and health among persons with diabetes mellitus: A conceptual framework and review of the literature. *Epidemiologic Reviews*, 26, 63–77. <https://doi.org/10.1093/epirev/mxh002>.
- Yani, A. P., Yenita, Y., Ansori, I., & Irwanto, R. (2013). Uji Potensi Daun Muda Sungkai (*Peronema Canescens*) Untuk Kesehatan (Imunitas) Pada Mencit (*Mus. mucus*). In *Proceeding Biology Education Conference: Biology, Science, Environmental, and Learning* (Vol. 11, No. 1, pp. 245-250).
- Ahmad, I., & Ibrahim, A. (2015). Bioaktivitas Ekstrak Metanol Dan Fraksi N-Heksana Daun Sungkai (*Peronema Canescens* Jack) Terhadap Larva Udang (*Artemia Salina* Leach) Islamudin. *Jurnal Sains Dan Kesehatan*, 1(3), 114–119.
- Lukman, H. (2015). Penentuan Kadar Flavonoid pada Ekstrak Daun Tanaman menggunakan Metode Spektroskopi Inframerah dan Kemometri. *Skripsi*, 1–105.
- Thilakarathna, S. H., & Vasantha Rupasinghe, H. P. (2013). Flavonoid bioavailability and attempts for bioavailability enhancement. *Nutrients*, 5(9), 3367–3387. <https://doi.org/10.3390/nu509336>.

- Dwi, A. F. (2021). Pengaruh pemberian ekstrak etanol daun sungkai (*peronema canescens* jack.) Terhadap tekanan darah dan laju jantung pada tikus putih jantan hipertensi (Doctoral dissertation, Universitas Andalas).
- Oktaria, Y. E., Sutrisna, E., & Azizah, T. (2013). Uji aktivitas antidiabetes ekstrak etanol biji alpukat (*Persea americana* Mill.) Terhadap tikus galur wistar yang diinduksi aloksan.
- Arifin, B., & Ibrahim, S. (2018). Struktur, Bioaktivitas Dan Antioksidan Flavonoid. *Jurnal Zarah*, 6(1), 21–29. <https://doi.org/10.31629/zarah.v6i1.313>
- Husna, F., Suyatna, F. D., Arozal, W., & Purwaningsih, E. H. (2019). Model Hewan Coba pada Penelitian Diabetes. *Pharmaceutical Sciences and Research*, 6(3), 131–141. <https://doi.org/10.7454/psr.v6i3.4531>.
- Prawitasari, D. S. (2019). Diabetes Melitus dan Antioksidan. *Jurnal Kesehatan Dan Kedokteran*, 1(1), 48–52. <https://doi.org/10.24123/kesdok.v1i1.2496>.
- Wulansari, D. D., & Wulandari, D. D. (2018). Pengembangan Model Hewan Coba Tikus Diabetes Mellitus Tipe 2 dengan Induksi Diet Tinggi Fruktosa Intragastrik. *MPI (Media Pharmaceutica Indonesiana)*, 2(1), 41–47. <https://doi.org/10.24123/mpi.v2i1.1302>.
- Dillasamola, D., Aldi, Y., Wahyuni, F. S., Rita, R. S., Umar, S., & Rivai, H. (2021). Study of Sungkai (*Peronema canescens*, Jack) Leaf Extract Activity as an Immunostimulators With In vivo and In vitro Methods. *Pharmacognosy Journal*, 13(6).
- Ahriyasna, R., Agustini, T. W., Djamiatun, K., & Primal, D. (2021). The improvement of insulin resistance and the antioxidant capacity in type 2 diabetes mellitus rats with whiteleg shrimp shell powder (*Litopenaeus vannamei*). *Potravinarstvo Slovak Journal of Food Sciences*, 15, 703–711. <https://doi.org/10.5219/1684>.
- Alhadramy MS. Diabetes and oral therapies: A review of oral therapies for diabetes mellitus. *J Taibah Univ Med Sci [Internet]*. 2016;11(4):317–29. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jtumed.2016.02.001>.
- Fadlilaturrahmah, F., Putra, A. M. P., Rizki, M. I., & Nor, T. (2021). Uji Aktivitas Antioksidan dan Antitirosinase Fraksi n-Butanol Daun Sungkai (*Peronema canescens* Jack.) Secara Kualitatif Menggunakan Kromatografi Lapis Tipis. *Jurnal Pharmascience*, 8(2), 90. <https://doi.org/10.20527/jps.v8i2.11160>
- Eluehike, N. and Onoagbe, I., 2018. Changes in organ and body weight, serum amylase and antidiabetic effects of tannins from *Spondias mombin* on streptozotocin-induced diabetic rats. *Journal of Insulin Resistance*, 3(1), pp.1-5.
- Pindan, N.P., Saleh, C. and Magdaleni, A.R., 2021. Phytochemical test and antioxidant activity test of n-hexane fraction extract, ethyl acetate and remained ethanol from leaf of sungkai (*peronema canescens* jack.) Using dpph method. *Jurnal Atomik*, 6(1), pp.22-27.
- Latief, M., Tarigan, I. L., Sari, P. M., & Aurora, F. E. (2021). Aktivitas Antihiperurisemia Ekstrak Etanol Daun Sungkai (*Peronema canescens* Jack) Pada Mencit Putih Jantan. *Pharmacon: Jurnal Farmasi Indonesia*, 18(1), 23-37.
- Szkudelski T. The mechanism of alloxan and streptozotocin action in B cells of the rat pancreas. *Physiol Res*. 2001;50((6)):537–46.
- Vargas, F., Romecín, P., García-Guillén, A.I., Wangesteen, R., Vargas-Tendero, P., Paredes, M.D., Atucha, N.M. and García-Estañ, J., 2018. Flavonoids in kidney health and disease. *Frontiers in Physiology*, 9, p.394.
- Gong, D.J., Wang, L., Yang, Y.Y., Zhang, J.J. and Liu, X.H., 2019. Diabetes aggravates renal ischemia and reperfusion injury in rats by exacerbating oxidative stress, inflammation, and apoptosis. *Renal failure*, 41(1), pp.750-761. <https://doi.org/10.1080/0886022X.2019.1643737>
- Primal, D., Putri, T.A. and Meiriza, W., 2021. Asupan Karbohidrat Harian terhadap Risiko Kejadian Diabetes Mellitus Gestasi (GDM) melalui Glyco-Hemoglobin Ibu Hamil. *Jurnal*

- Keperawatan Silampari*, 4(2), pp.510-518.
<https://doi.org/10.31539/jks.v4i2.1876>
- Wang, S., Fang, Y., Yu, X., Guo, L., Zhang, X. and Xia, D., 2019. The flavonoid-rich fraction from rhizomes of *Smilax glabra* Roxb. ameliorates renal oxidative stress and inflammation in uric acid nephropathy rats through promoting uric acid excretion. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 111, pp.162-168.
<https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.12.050>
- Danilova, I. G., Bulavintceva, T. S., Gette, I. F., Medvedeva, S. Y., Emelyanov, V. V., & Abidov, M. T. (2017). Partial recovery from alloxan-induced diabetes by sodium phthalhydrazide in rats. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 95, 103-110.
- Ramadan, B.K., Schaalán, M.F. & Tolba, A.M. Hypoglycemic and pancreatic protective effects of *Portulaca oleracea* extract in alloxan induced diabetic rats. *BMC Complement Altern Med* 17, 37 (2017).
<https://doi.org/10.1186/s12906-016-1530-1>