

**PENGARUH PEMBERIAN KOMBINASI EKSTRAK BUAH MENKUDU
(*Morinda citrifolia* L.) DAN KUNYIT (*Curcuma longa*) TERHADAP
HISTOPATOLOGI GINJAL TIKUS WISTAR YANG DIINDUKSI
ALLOXAN**

Pelastri Rahayu*, Retno Hestningsih, Martini Martini, Dwi Sutiningsih
Bagian Epidemiologi dan Penyakit Tropik, Fakultas Kesehatan Masyarakat,
Universitas Diponegoro

*Email: pelastrirahayu@gmail.com

Artikel diterima: 04 Juni 2020; Disetujui: 29 September 2020

DOI: <https://doi.org/10.36387/jiis.v5i2.513>

ABSTRAK

Prevalensi DM pada riskesdas 2018 menurut konsensus Perkeni 2015 lebih tinggi dibandingkan menurut konsensus perkeni 2011 yaitu sebesar 10,9%. Penyakit dapat berkembang menjadi diabetes nefropati yang merupakan salah satu komplikasi mikrovaskuler pada penderita diabetes berkembang sekitar 30% pada penderita DM tipe I dan sekitar 40% pada penderita DM tipe II. Ekstrak kunyit memiliki efek antioksidan dan antiinflamasi untuk mencegah perkembangan buruk penyakit diabetes nefropati. Penelitian ini mengamati pengaruh pemberian kombinasi ekstrak mengkudu dan kunyit terhadap histopatologi ginjal yang diinduksi aloksan. Sebanyak 25 tikus yang dibagi menjadi 5 kelompok perlakuan, yaitu kelompok PI (dosis ekstrak 250 mg/kgBB), kelompok PII (dosis ekstrak 500 mg/kgBB), kelompok PIII (dosis ekstrak 750 mg/kgBB), kelompok kontrol positif (pemberian glibenklamid) dan kelompok kontrol negatif (tidak diberi perlakuan). Penelitian menggunakan rancangan penelitian *Post Test Only Group*. Persentase penurunan glukosa darah tertinggi pada kelompok PI sebesar 56,11% dan penurunan terendah pada kelompok PIII sebesar 24,12% dengan $p= 0.012$. Hasil penelitian tidak berdasarkan jumlah dosis pemberian ekstrak. Hasil pengukuran berat badan tikus dan diameter glomerulus tidak dipengaruhi tingkat glukosa darah dengan $p= 0.700$ untuk berat badan dan $p=0.187$ untuk hasil pengukuran glomerulus.

Kata kunci: Mengkudu, *Morinda citrifolia* L., kunyit, *Curcuma longa*, Diabetes Mellitus, Diabetik nefropati

ABSTRACT

The prevalence of DM in Riskesdas in 2018 according to the Perkeni consensus in 2015 is higher than according to the Perkeni consensus in 2011, the prevalence was 10.9%. The disease can develop into diabetes nephropathy, Increased prevalence of diabetic nephropathy directly proportional with an increase in diabetes prevalence. Diabetic nephropathy is a microvascular complication in diabetics that develops around 30% in patients with type I DM and about 40% in patients with type II DM. Turmeric extract has antioxidant and anti-

inflammatory effects to prevent the bad development of diabetes nephropathy. This study looked at the effect of giving a combination of noni and turmeric extract on histopathology of alloxan-induced renal rats. A total of 25 mice were divided into 5 treatment groups, namely the PI group (250 mg / kgBB extract dose), PII group (500 mg / kgBB extract dose), PIII group (750 mg / kgBB extract dose), positive control group (glibenklamid) and negative control group (without extract and glibenklamid). The study used Post Test Only Group. The highest percentage decrease in blood glucose in the PI group was 56.11% and the lowest decrease in the PIII group was 24.12% with $p = 0.012$. The results of the study were not based on the number of extract doses. The measurement results of rat body weight and glomerular diameter were not affected by blood glucose level with $p = 0.700$ for body weight and $p = 0.187$ for glomerular measurement results.

Keywords: *Noni, Morinda citrifolia L., turmeric, Curcuma longa, Diabetes Mellitus, Diabetic nephropathy*

PENDAHULUAN

Diabetes melitus (DM) merupakan gangguan metabolisme tubuh berupa sekresi insulin dalam tubuh yang kurang maksimal dan selanjutnya dapat memicu resistensi tubuh terhadap insulin (Watkins, 2003)(Susanti & Bistara, 2018). Diabetes melitus tipe I dan diabetes melitus tipe II memiliki faktor risiko berbeda antara keduanya (Touchette, 2005).

Penderita diabetes di seluruh dunia pada tahun 2015 sebanyak 415 juta orang dewasa,. Jumlah tersebut diperkirakan akan meningkat pada tahun 2040 menjadi 642 juta penderita diabetes (WHO, 2016). Di Provinsi Jawa Tengah penyakit diabetes mellitus menempati urutan

kedua setelah penyakit Hipertensi yaitu dengan presentase sebesar 16,42% atau sebanyak 119.400 orang menderita diabetes (Dinas Kesehatan Provinsi Jawa Tengah, 2016). Diabetes nefropati, berkembang sekitar 30% pada penderita DM tipe I dan sekitar 40% pada penderita DM tipe II (Alicic *et al*, 2017). Diabetik nefropati atau ditandai oleh ekskresi kadar albumin tetap pada urin 30-300 mg/24 jam setelah 3-6 bulan (Reutens, 2013). Peningkatan prevalensi diabetik nefropati sejalan dengan peningkatan prevalensi diabetes. (Alicic *et al.*, 2017).

Histopatologi glomerulus ginjal pada pasien penderita nefropati diabetik mengalami hipertrofi dengan penebalan pada membran basal

glomerulus dan perluasan mesangial dengan akumulasi dari protein matriks ekstraseluler (Schrijvers *et al*, 2004).

Penatalaksanaan penyakit diabetes mellitus diperlukan untuk mencegah terjadinya komplikasi vaskuler dan neuropati. (Haque *et al*, 2013). Interaksi pada penggunaan obat herbal hampir sama dengan interaksi penggunaan obat (Gupta *et al*, 2017). Pengobatan Mengkudu untuk tikus diabetes secara signifikan mengurangi kadar HbA1c yang menandakan potensi perbaikan dari ekstrak buah selama hiperglikemia. Kinerja antidiabetes ekstrak mengkudu dikaitkan dengan peningkatan insulin plasma dan kadar C-peptida, menghipotesiskan aktivitas stimulan insulin ekstrak mengkudu. Peningkatan kadar insulin dan C-peptida dalam penelitian ini menunjukkan bahwa ekstrak mengkudu merangsang sekresi insulin dari sel- β yang diregenerasi (Haque *et al*, 2013). Curcumin telah terbukti mencegah stres oksidatif pada beberapa tipe sel termasuk sel endotel dan pada beberapa tipe sel ganas, selain itu curcumin efektif

dalam mengurangi transkrip p300 dan kadar protein dalam ginjal diabetes dan mencegah translokasi nuclear NF-B (Zin *et al*, 2002).

METODE PENELITIAN

Jenis dan Rancangan Penelitian

Jenis penelitian yang digunakan adalah penelitian eksperimen dengan rancangan *Post Test Only Control Group*.

Alat dan Bahan

Alat-alat penelitian yang digunakan yaitu kandang untuk pemeliharaan tikus, tempat makan dan minum tikus, glucometer dengan merk yang digunakan *Gluco Dr.*, spuit, disposable syringe 1 ml, timbangan analitik, gelas ukur 100 ml, Erlenmeyer 50 ml, sarung tangan, kertas saring, alat bedah, objek glass, deck glass, botol organ, mikrotom dan mikroskop leica dm750.

Subjek penelitian

Tikus dibagi menjadi lima kelompok perlakuan dengan lima kali ulangan yang terdiri dari kelompok PI (ekstrak dosis 250 mg/dL), kelompok PII (ekstrak dosis 500 mg/dL), kelompok PIII (ekstrak dosis 750 mg/dL), kelompok kontrol positif

(glibenklamid) dan kelompok kontrol negatif (aloksan). Kadar glukosa darah diamati selama 21 hari. Parameter yang diukur adalah kadar glukosa darah, berat badan, serta histopatologi ginjal.

Cara Kerja Perlakuan

Injeksi aloksan monohidrat secara intraperitoneal dengan dosis 120 mg/kg BB yang dilarutkan dalam larutan NaCl 0.5% pada 25 ekor tikus. Pengamatan terhadap respon kadar glukosa darah dilakukan selama 3 hari karena pada fase antara 24 jam

hingga 48 jam setelah dilakukan injeksi aloksan merupakan fase terakhir dari respon glukosa darah yang disebut sebagai fase permanen hiperglikemik (Macdonald *et al*, 2018)(Elangovan *et al*, 2019). Pengambilan darah tikus menggunakan alat *Glucodr* pada bagian ekor lateralis karena hanya memerlukan sedikit darah yaitu sekitar 0.3-1µl. pengukuran berat badan dilakukan dua kali, yaitu pada awal sebelum perlakuan dan pada saat akhir perlakuan.

Tabel 1. Pengaruh kombinasi ekstrak mengkudu dan kunyit terhadap kadar glukosa darah, berat badan dan glomerulus ginjal.

Kelompok Perlakuan	Persentase Kadar Glukosa Darah	Persentase Pengukuran Berat Badan	Diameter Glomerulus (µm)
PI (250 mg/ kg BB)	56.11 ^a	0.45	98.6±7.02
PII (500 mg/ kg BB)	42.17 ^{ac}	13.53	108.41±14.16
PIII (750 mg/ kg BB)	24.12 ^b	3.2	112.6±7.505
K(+)	38.01 ^{ad}	9.73	99.3±17.58
K(-)	35.03 ^{bcd}	7.52	123±28.69

Keterangan: Huruf kecil yang berbeda dan mengikuti angka menyatakan perbedaan pada $\alpha = 0.05$ dengan Anova

Euthanasia dilakukan dengan mematahkan leher tikus, cara tersebut dipilih untuk menghindari paparan bahan kimia ke dalam metabolisme tikus yang mungkin dapat mempengaruhi hasil penelitian. Ginjal yang diambil difiksasi ke

dalam buffer formalin 10% kemudian dihidrasi dalam larutan etanol bertingkat. Pematangan jaringan ginjal dilakukan dengan ketebalan 4µm dan dilakukan pewarnaan dengan menggunakan hematoxylin eosin, kemudian dilakukan

pengamatan dengan menggunakan mikroskop binokuler Leica DM 750.

Analisis Data

Analisis data dilakukan dengan menggunakan uji statistik *one way ANOVA*.

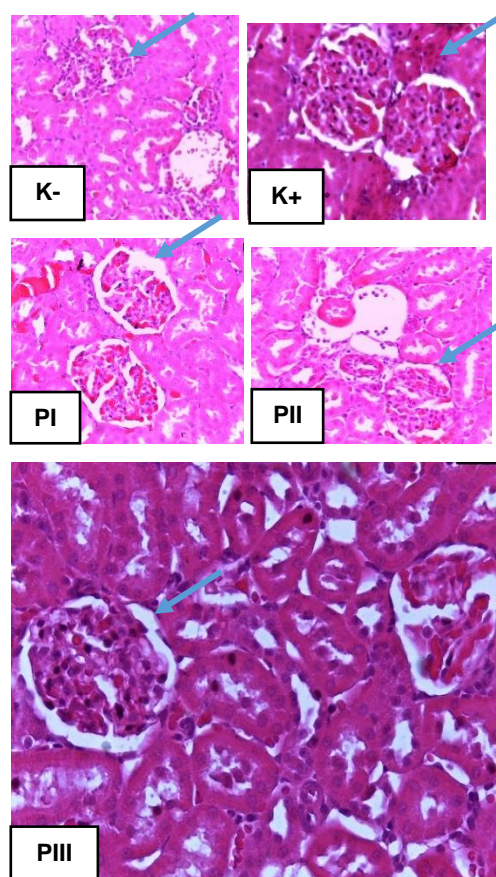
HASIL DAN PEMBAHASAN

Setelah kriteria diabetes tercapai, tikus diberi perlakuan dengan memberikan kombinasi ekstrak mengkudu dan kunyit selama 15 hari. Penurunan kadar glukosa darah pada kelompok PI sebesar 56,11% dan penurunan terendah pada kelompok PIII sebesar 24,12%. Hasil analisis *Post Hoc* dengan $p < 0.05$ diperoleh hasil bahwa dosis ekstrak yang bertambah tidak berpengaruh pada penurunan kadar glukosa darah.

Persentase peningkatan berat badan tikus dapat dilihat dengan peningkatan terkecil pada kelompok PI yaitu sebesar 0.45 % dan peningkatan berat badan tertinggi pada kelompok PII dengan nilai persentase sebesar 13.53 %..

Hasil pengukuran diameter ginjal tikus diperoleh hasil rata-rata diameter terbesar adalah kelompok K(-) dan rata-rata diameter terkecil

adalah kelompok PI dengan perlakuan pemberian dosis ekstrak 250 mg/kg BB. Rata-rata nilai diameter kelompok K(-) adalah 123 μm dan nilai diameter kelompok PI adalah 98.6 μm .



Gambar 1. Histopatologi ginjal tikus
Keterangan: K(-) = Kontrol negatif, K(+) = kontrol positif, PI = Kelompok perlakuan dosis ekstrak 250 mg/Kg BB, PII = Kelompok perlakuan dosis ekstrak 500 mg/Kg BB, PIII = Kelompok perlakuan dosis ekstrak 750 mg/Kg BB

→ = Glomerulus ginjal

Penurunan kadar glukosa tidak berdasar pada jumlah dosis yang

diberikan. *Herba drug interaction (HDI)* dapat berinteraksi secara aditif/sinergis atau antagonis. Pencampuran dari dua atau lebih senyawa aktif dapat berpotensi menyebabkan interaksi kimia farmakologis. Interaksi tersebut dapat mengubah efek dari salah satu agen yang mengarah pada penurunan atau peningkatan efektivitas bahan herbal (Haque *et al*, 2013).

Penurunan kadar glukosa darah dipengaruhi oleh beberapa faktor. Gangguan metabolisme glukosa adalah perubahan patologis yang paling penting dan mendasar pada diabetes, sehingga kadar glukosa darah adalah indikator utama untuk mengevaluasi keberhasilan model dan efektivitas obat (JK *et al*, 2001).

Pada penelitian yang telah dilakukan oleh Mainul Haque dan U.S Mahadeva Rao menyatakan bahwa pemberian ekstrak buah mengkudu dengan dosis 300 mg/kg BB menunjukkan respon positif dibandingkan kelompok kontrol tanpa pemberian ekstrak mengkudu. Kadar glukosa darah pada kelompok hewan uji yang diberikan ekstrak mengkudu sebesar 112.02 mg/dL,

sedangkan kelompok kontrol tanpa pemberian ekstrak mengkudu adalah 245.16 mg/dL. Khasiat anti-diabetes ekstrak buah mengkudu dikaitkan dengan peningkatan insulin plasma dan kadar C-peptida, menghipotesiskan aktivitas stimulan insulin ekstrak buah mengkudu. Peningkatan kadar insulin dan C-peptida dalam penelitian ini menunjukkan bahwa ekstrak buah mengkudu merangsang sekresi insulin dari sisa dan dari sel- β yang diregenerasi (Haque *et al*, 2013).

Menurut penelitian yang dilakukan oleh Li Qing Su, dkk yang melibatkan hewan uji sebanyak 30 ekor tikus dibagi dalam 2 kelompok yaitu kelompok model dan kelompok yang diberikan perlakuan ekstrak kurkumin diperoleh hasil bahwa pada minggu ke-4 FBG (*Fasting Blood Glucose*) kelompok kurkumin pada menit ke 30, 60 dan 120 lebih rendah dibandingkan dengan kelompok kontrol. Pada minggu ke-4 menit 120 FBG kelompok kurkumin adalah 10.91 mmolL⁻¹, sedangkan untuk kelompok kontrol 13.78 mmolL⁻¹. Begitu pula dengan minggu ke-8 FBG pada kelompok kurkumin lebih

rendah dibanding dengan kelompok kontrol (Su *et al*, 2017). Zat curcumin dapat menurunkan kadar glukosa darah dan kadar hemoglobin glikosilasi yang diamati pada dosis 0.08 g curcumin/ KG BB yang diberikan pada tikus diabetes selama 3 minggu (Wickenberg *et al*, 2010).

Membran basal pada bagian glomerulus (panah biru) pada kontrol negatif mengalami penebalan dan terdapat peningkatan diameter kapiler dalam sel ginjal, sedangkan pada kelompok lain Struktur membran basal glomerulus dan tubular pada kelompok PI secara umum tampak normal dan tidak mengalami penebalan dibandingkan dengan kelompok kontrol (-). Salah satu tahapan nefropati diabetik adalah gangguan struktural di ginjal, terutama di glomerulus. Pembesaran area mesangial, dan penebalan membran dasar glomerulus dan tubular diamati. Glomeruli atubular adalah di antara perubahan histopatologis yang dapat dilihat pada nefropati. Selain pembesaran mesangial, juga disebabkan karena peningkatan produksi matriks ekstraseluler, nodul eosinofilik

sentral hiposeluler juga dapat diamati setelah nefropati parah (Ulubay *et al*, 2019). Kurkumin secara historis dikenal sebagai pengobatan untuk proses inflamasi, Cedera ginjal yang dimediasi makrofag memainkan peran penting dalam perkembangan DN, berdasarkan penelitian Li-Na Sun, *et al* menunjukkan bahwa jumlah makrofag (sel positif-ED-1) dalam glomeruli berkurang secara signifikan dengan pengobatan kurkumin (Sun *et al*, 2014).

KESIMPULAN

Pemberian kombinasi ekstrak buah mengkudu dan kunyit mampu menurunkan kadar glukosa darah pada tikus hiperglikemik dengan dosis optimal 250 mg/kg BB penurunan sebesar 56.11%. kombinasi ekstrak buah mengkudu yang diberikan pada kelompok perlakuan dapat mencegah resiko kerusakan histopatologi ginjal.

DAFTAR PUSTAKA

- Alicic, R. Z., Rooney, M. T., & Tuttle, K. R. (2017). Diabetic Kidney Disease, *12*(18).
- Dinas Kesehatan Provinsi Jawa Tengah. (2016). *Profil Kesehatan Provinsi Jawa*

- Tengah Tahun 2016* (Vol. 3511351). Semarang: Dinas Kesehatan Provinsi Jawa Tengah.
- Elangovan, A., Subramanian, A., & et al. (2019). Antidiabetic and hypolipidemic efficacy of skin and seed extracts of *Momordica cymbalaria* on alloxan induced diabetic model in rats. *Journal of Ethnopharmacology*, 241(May), 111989.
- Gupta, R. C., Chang, D., & Namm, S. et al. (2017). Interactions Between Antidiabetic Drugs and Herbs: an Overview of Mechanisms of Action and Clinical Implications, 9(59).
- Haque, M., & Rao, U. S. M. (2013). Modulatory Effect of Mengkudu Fruit on the Activities of Key Enzymes of Glucose Synthesis and Utilization Pathways of Diabetic Induced Rats, 7(1).
- JK, G., & V, V. (2001). Shifting Paradigm: From Conventional An Introduction on Traditional Indian Medicines, 5(1), 28–32.
- Macdonald, O., Mohammed, A., & et al. (2018). Alloxan-induced diabetes, a common model for evaluating the glycemic-control potential of therapeutic compounds and plants extracts in experimental studies. *Medicina*, 53(6), 365–374.
- Reutens, A. T. (2013). Epidemiology of Diabetic Kidney Disease, 97(1).
- Schrijvers, B. F., Vriese, A. S. De, & Flyvbjerg, A. (2004). From Hyperglycemia to Diabetic Kidney Disease: The Role of Metabolic, Hemodynamic, Intracellular Factors and Growth Factors/Cytokines, 25(6).
- Su, L., Wang, Y., & Chi, H. (2017). Effect of curcumin on glucose and lipid metabolism, FFAs and TNF- α in serum of type 2 diabetes mellitus rat models. *Saudi Journal of Biological Sciences*, 24(8).
- Sun, L., Yang, Z., & et al. (2014). International Immunopharmacology Curcumin prevents diabetic nephropathy against inflammatory response via reversing caveolin-1 Tyr 14 phosphorylation in fluenced TLR4 activation. *International Immunopharmacology*, 23(1), 236–246.
- Susanti, & Bistara, D. N. (2018). Hubungan Pola Makan Dengan Kadar Gula Darah Pada Penderita Diabetes Mellitus, 3(1).
- Touchette, N. (2005). *American Diabetes Association Complete Guide to Diabetes*. (R. Lanning, Ed.) (4th Editio). Alexandria, Virginia 2231: American Diabetes Association.
- Ulubay, M., Alkan, I., & et al. (2019). Acta Histochemica The protective effect of curcumin on the diabetic rat kidney: A stereological, electron microscopic and immunohistochemical study. *Acta Histochemica*, (September).
- Watkins, P. J. (2003). *ABC Of Diabetes* (5th ed.). BMA House, Tavistock Square, London

WC1H 9JR: BMJ Publishing
Group Ltd.

WHO. (2016). *Diabetes Fakta dan
Angka*.

Wickenberg, J., Ingemansson, S. L.,
& Joanna Hlebowicz. (2010).
Effects of *Curcuma longa*
(Turmeric) on Postprandial

Plasma Glucose and Insulin in
Healthy Subjects, 9(43).

Zin, Z. M., Hamid, A. A., & Osman,
A. (2002). Antioxidative
Activity of Extracts from
Mengkudu (*Morinda citrifolia*
L.) Root, Fruit and Leaf, 78.