UJI EFEK EKSTRAK ETANOL DAUN JERUK NIPIS TERHADAP GAMBARAN HISTOPATOLOGI GINJAL TIKUS MODEL DIABETES

Viani Anggi[1], Dina Safitra[2], Joni Tandi[2], David Pakaya[3]
[1]Program Studi D3 Farmasi, STIFA Pelita Mas Palu
[2]Program Studi S1 Farmasi, STIFA Pelita Mas Palu
[3]Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Ilmu Kesehatan, Universitas Tadulako

Email: dinasafitraumran.pasau@gmail.com

ABSTRACT

Diabetic nephropathy is one of the complications that often occur in diabetics. In this disease, there is damage to the kidney filter or known the glomerulus. This study aims to determine the content of secondary metabolites of alkaloids, flavonoids, saponins, and tannins in the ethanolic extract of key lime leaves, the effect, and the effective dose of the extract on histopathological picture of the kidney of diabetic rats. Thirty rats were divided into six groups consisting of normal control, negative control, positive control, extract treatment group at doses of 150, 250, and 350 mg/kg BW for 28 days. This study observed the changes that occurred in the kidney tubular cell network of diabetic rats in the form of the level of damage with a value calculated based on the percentage (%) in each part of tubule that was injured or damaged. The results showed that key lime leaf extract was positive for secondary metabolites of alkaloids, flavonoids, saponins, and tannins. Giving ethanol extract of key lime leaves at a dose of 250 mg/kg BW could have a clinical effect on kidney tubular injury in diabetic rats, with an average damage value of 1.2 out of a maximum of 4.

Keywords: *Citrus aurantifolia (Christm.) Key Lime, Kidney Histopathology, Kidney Tubule Injury*

ABSTRAK

Nefropati diabetik atau penyakit ginjal diabetik (PGD) merupakan salah satu komplikasi yang sering terjadi pada penderita diabetes. Pada penyakit ini terjadi kerusakan pada filter ginjal atau yang dikenal dengan glomerulus. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui kandungan senyawa metabolit sekunder alkaloid, flavonoid, saponin dan tanin pada ekstrak etanol daun jeruk nipis, serta mengetahui efek serta dosis efektif ekstrak terhadap gambaran histopatologi ginjal tikus model diabetes. Tikus dibagi menjadi 6 kelompok terdiri dari kontrol normal, kontrol negatif, kontrol positif, kelompok perlakuan ekstrak dosis 150, 250, dan 350 mg/kgBB. Penelitian selama 28 hari. Penelitian ini mengamati perubahan yang terjadi pada jaringan sel tubulus ginjal tikus model diabetes berupa tingkat kerusakan dengan nilai yang dihitung berdasarkan persenan (%) pada setiap bagian tubulus yang mengalami cedera atau kerusakan. Hasil penelitian menunjukkan ekstrak daun jeruk nipispositif mengandung senyawa metabolit sekunder alkaloid, flavonoid, saponin, dan tanin. Pemberian ektrak etanol daun jeruk nipis dosis 250 mg/kg BB dapat memberikan efek secara klinik terhadap cedera tubulus ginjal tikus model diabetes, dengan nilai kerusakan rata-rata 1,2 dari maksimal 4.

Kata Kunci : *C. aurantifolia* (Christm.) Swingle, Histopatologi Ginjal, Cedera Tubulus Ginjal.

PENDAHULUAN

Diabetes Mellitus (DM), atau penyakit gula, merupakan suatu kelompok penyakit metabolik yang ditandai dengan hiperglikemia yang disebabkan oleh kelainan sekresi insulin, kerja insulin, atau keduanya. Insulin dapat mempengaruhi kerja metabolisme dari tubuh apabila defisiensi insulin, maka akan terjadi hiperglikemia. Hiperglikemia merupakan keadaan kadar glukosa dalam darah melebihi batas normal (Rahmawati, 2019) Diabetes mellitus menjadi salah satu penyakit dengan kasus yang terbesar di dunia. Data dari *World Health Organization* (WHO) menyebutkan sekitar 347 juta orang di seluruh dunia akan mengidap DM pada tahun 2030 (Serang dan Bani, 2017). Di sulawesi tengah prevalensi DM pada tahun 2018 adalah sebesar 1,5%, jumlah penduduk yang menderita DM yang tertinggi yaitu di kabupaten parigi moutong sebesar 41.060 jiwa dengan jumlah yang mendapat pelayanan kesehatan sebesar 1,458 jiwa (3,6%). (Dinkes Sulteng, 2018).

Kondisi hiperglikemia pada DM yang berlangsung kronis dapat menjadi pencetus banyak kompikasi baik makrovaskuler maupun mikrovaskuler, salah satunya adalah nefropati diabetik. Nefropati diabetik atau penyakit ginjal diabetik (PGD) merupakan salah satu komplikasi yang sering terjadi pada penderita diabetes. Pada penyakit ini terjadi kerusakan pada filter ginjal atau yang dikenal dengan glomerulus. Oleh karena terjadi kerusakan glomerulus maka sejumlah protein darah dieksresikan ke dalam urin secara abnormal. Pada keadaan normal glomerulus tidak dapat dilalui oleh protein yang bermolekul besar, tetapi pada keadaan patologis protein tersebut dapat lolos. (Wirawan, 2018).

Terapi yang tersedia untuk DM meliputi insulin dan agen hipoglikemik seperti biguanid dan sulfonilurea, pengobatan ini tidak dapat dipisahkan dari berbagai efek samping. Oleh karena itu diperlukan pengobatan yang memiliki efek samping minimal. Pencarian agen aktif farmakologi yang diperoleh melalui *screening* dari sumber herbal seperti tanaman obat (Sumekar dan Barawa. 2016). Beberapa penelitian menunjukan bahwa senyawa bioaktif (metabolit sekunder) yang terdapat di dalam tumbuhan seperti flavonoid, alkaloid, steroid, saponin, terpenoid, dan lain sebagainya memiliki aktivitas antioksidan yang dapat menangkal radikal bebas sebagai anti diabetes (Due *et al.,* 2019).

Indonesia merupakan negara beriklim tropis yang kaya akan aneka ragam tumbuhan. Berbagai jenis tumbuhan dapat tumbuh di wilayah ini,

salah satunya adalah jeruk. Jeruk merupakan tumbuhan berbunga anggota marga *citrus* dari suku *Rutaceae* (suku jeruk-jerukan). Jeruk nipis telah dimanfaatkan secara luas di indonesia. Pemanfaatannya meliputi daun dan buah dari jeruk tersebut yang digunakan sebagai bumbu dalam masakan yang disebut asam sunti. Buah jeruk juga digunakan sebagai obat tradisional untuk mengatasi berbagai penyakit seperti batuk, diabetes, pegal linu, jerawat, radang tenggorokan, demam, tekanan darah tinggi, dan memperbaiki fungsi pencernaan (Due *et al.,* 2019).

Penelitian sebelumnya menyatakan bahwa ekstrak etanol daun jeruk nipis 250 mg/kgBB pada tikus memiliki aktifitas yang paling baik dalam menurunkan kadar glukosa darah, walaupun belum sebanding dengan kelompok kontrol positif (Serang dan Bani. 2017). Penelitian lain menyatakan bahwa pemberian ekstrak daun jeruk nipis dengan dosis 0,6125 mg/kgBB dapat menurunkan kadar gula darah puasa tikus putih jantan galur wistar yang diberi diet tinggi lemak dan glukosa (Imanda dan Lestari. 2017). Konsentrasi optimal pemberian ekstrak etanol daun jeruk nipis (*Citrus aurantifolia* (Christm.) Swingle) yang dapat menurunkan kadar glukosa darah adalah konsentrasi 14 g/kg BB (Rohmah *et al.,* 2016). Oleh karenanya ekstrak daun jeruk berpotensi digunakan sebagai anti diabetik dan kemungkinan dapat mencegah terjadinya komplikasi termasuk nefropati diabetik.

Berdasarkan latar belakang di atas peneliti tertarik untuk melakukan penelitian tentang efek ekstrak etanol daun jerik nipis (*C. aurantifolia* (Christm.) Swingle) terhadap cedera tubulus ginjal tikus model diabetes.

Tujuan penelitian ini adalah Mengetahui efek ekstrak etanol daun jerik nipis *(C. aurantifolia* (Christm.) Swingle) terhadap gambaran histopatologi ginjal tikus model diabetes, mengetahui kandungan senyawa metabolit sekunder pada ekstrak etanol daun jerik nipis, mengetahui efek proteksi ekstrak etanol daun jerik nipis terhadap regenerasi cedera tubulus ginjal tikus model diabetes dan mengetahui dosis ekstrak etanol daun jerik nipis yang efektif dalam proteksi cedera tubulus ginjal tikus model diabetes.

METODE PENELITIAN

Alat dan Bahan

Alat

Ayakan mesh nomor 40, batang pengaduk, bejana maserasi, blender (kirin), botol minum tikus, cawan

proselin, corong kaca, gelas kimia 100 ml (pyrex ®), gelas ukur 25 ml, 50 ml, 100 ml (pyres ®), glukometer (Accu-Chek ®), glukotest strip test (Accu-Chek®), kandang hewan uji, labu ukur 50 ml, 100 ml (pyrex ®), Mikroskop Olympus Cx-21, mortir dan stamper, Penangas air, Pipet tetes, Rak tabung, Rotavapor (Heidolph), seperangkat alat bedah (Renz), spuit injeksi 1 ml, 3 ml (One Med Health Care), spuit oral 3 ml (One Med Health Care),steroform, Tabung organ ,Tabung reaksi (pyrex®), Timbangan analitik (Ohaus),dan Timbangan Gram.

Bahan

Alkohol 70%, alkohol 90%, Alkohol 95%, alkohol 100% Aqua destilasi (aqua), Asam klorida (Merck), Citrate – buffer saline , daun jeruk nipis *(Citrus aurantifolia* (Christm.) Swingle) Dragendrof LP, etanol 96% (Merck), eter ,formalin 10%, Glibenklamid, handskun (sensi), kapas, kertas label, kertas saring, larutan Mayer Hematoxylin- Eosin, masker (sensi), Na CMC 0,5%, Serbuk Magnesium (Merck), Streptozotocin (Bioworld USA) dan Xylol.

Prosedur

Penyiapan Bahan Uji

Sampel daun jeruk nipis (*C. aurantifolia)* diperoleh dari Desa kalukubula, Kecamatan Sigi biromaru, Kabupaten Sigi, Sulawesi Tengah, daun jeruk nipis dikumpulkan kemudian disortasi basah, dan dicuci dengan air mengalir untuk menghilangkan akar dan kotoran lainnya yang melekat pada sampel daun jeruk nipis. Selanjutnya dilakukan perajangan yaitu bahan di potong kecil-kecil kemudian dikeringkan tanpa terkena sinar matahari langsung (diangin-anginkan) hingga sampel mengering. Daun yang telah kering, disortasi kering dan digiling hingga menjadi serbuk halus.

Pembuatan Ekstrak Etanol Daun Jeruk Nipis

Pembuatan ekstrak daun jeruk nipis dibuat dengan metode maserasi. Serbuk simplisia daun jeruk nipis sebanyak 1200 gram dimasukkan dalam bejana maserasi menggunakan 3 bejana maserasi, masing-masing berisi 400 gram, 400 gram dan 400 gram serbuk kemudian dilarutkan dengan menggunakan pelarut etanol 96% sebanyak 2 liter tiap bejana hingga seluruh simplisia terendam (± 2,5 cm dari batas atas simplisia). Maserasi dilakukan selama 3 hari dalam ruangan yang terlindung dari cahaya matahari dan sesekali dilakukan pengadukan untuk mencegah terjadinya kejenuhan. Filtrat yang diperoleh disaring menggunakan kertas saring, lalu dipekatkan menggunakan rotavapor (suhu 40^oC-60^oC) dan

diuapkan di waterbath hingga diperoleh ekstrak kental daun jeruk nipis kemudian dihitung rendemennya.

Uji Penapisan Fitokimia

Uji Penapisan fitokimia digunakan untuk mendeteksi adanya metabolit sekunder berdasarkan golongannya dan juga sebagai informasi awal untuk mengetahui golongan senyawa kimia yang mempunyai aktivitas biologis dari suatu tanaman dalam bentuk simplisia atau ekstrak. Pengujian dilakukan terhadap golongan senyawa alkaloid, flavonoid, saponin dan tanin yang dilakukan secara kualitatif dengan reaksi warna atau pengendapan.

Pengujian Aktivitas Diabetes

Tikus putih jantan di adaptasikan selama 2 minggu di laboratatorium dan diberikan pakan standar. Pada hari ke-0 setelah diadaptasi tikus dipuasakan 16 jam, kemudian dilakukan pengukuran kadar glukosa darah awal. Setelah diukur kadar glukosa darah awal, pada hari yang sama, tikus diberi induksi streptozotocin dengan 40 mg/Kg BB secara intraperitoneal. Hari ketujuh setelah penginduksian, tikus dipuasakan selama 16 jam kemudian mengukur kembali kadar glukosa darah tikus sesudah penginduksian. Setelah kadar glukosa darah puasa tikus telah mencapai keadaan hiperglikemia (>200 mg/dl), diberikan perlakuan per oral selama 21 hari.

ANALISIS DATA

Data hasil gambaran histopatologi ginjal yang diperoleh dalam penelitian dihitung dan dianalisis secara statistik non parametrik *kruskal wallis Test*. Uji ini digunakan untuk mengetahui perbedaan antara kelompok perlakuan. Apabila ada perbedaan yang signifikan, maka dilakukan uji lanjut *Mann Whitney* untuk mengetahui kelompok perlakuan yang berbeda.

Hasil dan Pembahasan

Tabel.1 Hasil Uji Fitokimia Ekstrak Etanol Daun Jeruk Nipis

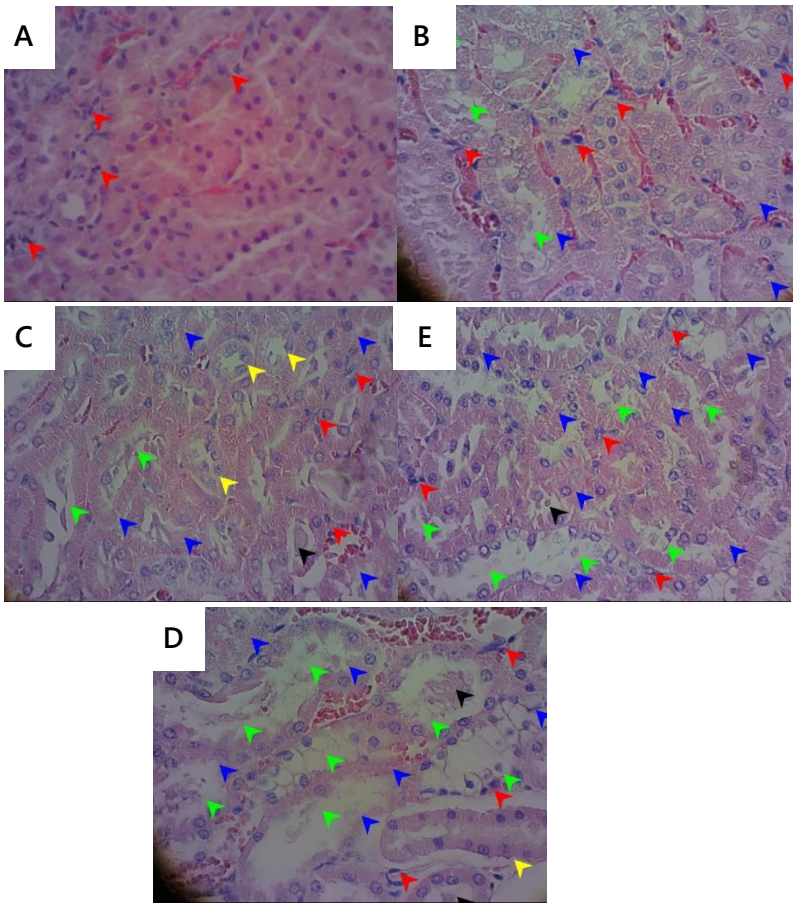
No	Senyawa Metabolit Sekunder	Pereaksi	Hasil	
			Reaksi	Ket
1.	Alkaloid	Pereaksi Dragendrof	Berbentuknya warna merah-jingga	+
2.	Flavonoid	Magnesium dan HCl	Terjadi endapan merah bata	+
3.	Saponin	Tes pembentukan Busa	Terbentuk busa tetap	+
4.	Tanin	Penambahan $FeCl_3$	Terbentuk warna biru hitam	+

Tabel 2 Hasil Pengukuran kadar Gula Darah Puasa (GDP) Sebelum dan Sesudah Pemberian Streptozotocin

Kelompok Perlakuan	H-0	H-7
Kontrol Normal	91 ± 9,51	115,6 ± 11,45
Kontrol Negatif	86,2 ± 8,75	469,2 ±174,2
Kontrol Positif	84,6 ± 4,27	430,4 ± 171,8
Ekstrak 150 mg/kg BB	8,35 ± 11,61	468 ± 169,7
Ekstrak 250 mg/kg BB	7,94 ± 6,22	501,4 ± 108,0
Ekstrak 350 mg/kg BB	8,64 ± 7,79	539 ± 61,98

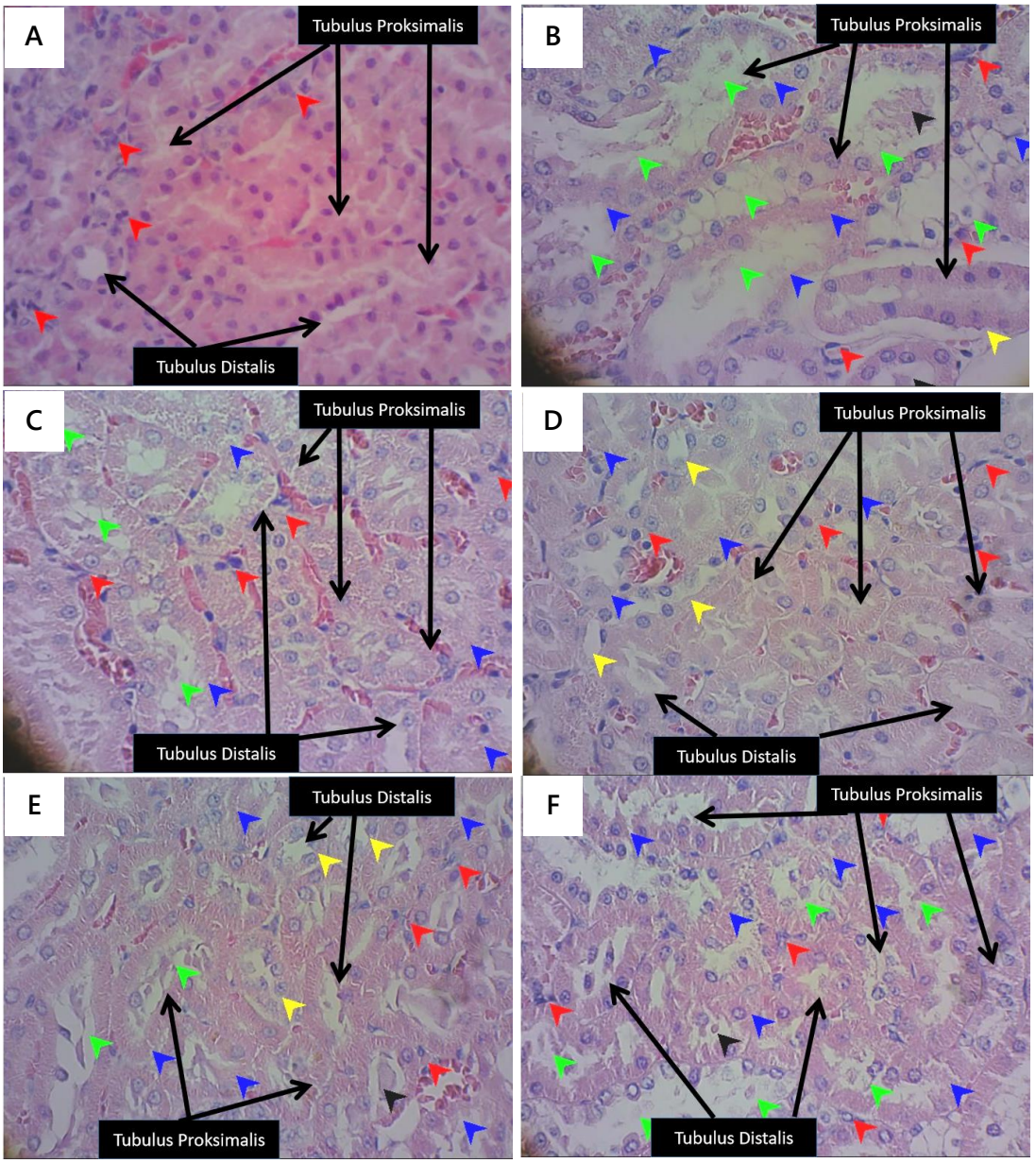
Tabel 3 Skoring Tingkat Cedera Tubulus Ginjal Tikus Model Diabetes

Sampel	Rata-rata Nilai Kerusakan
Kontrol normal	0.16 ± 0.16^{a}
Kontrol negatif	3.08 ± 0.30^{b}
Kontrol positif	0.6 ± 0.28^{c}
Dosis 150 mg/kg BB	1.3 ± 0.66^{d}
Dosis 250 mg/kg BB	1.2 ± 0.54^{dc}
Dosis 350 mg/kg BB	1.52 ± 0.10^{d}



Gambar 1. Gambar Penilaian Histopatologis dengan Sistem Skoring pada Cedera Tubulus Ginjal dengan Pewarnaan HE Model Tikus DM, Perbesaran 400 Kali dan Skala 100 µm.

Keterangan : A. Skor 0, B. Skor 1,C. Skor 2, D. Skor 3, E. Skor 4



Gambar 2. Gambar Histopatologis Cedera Tubulus Ginjal dengan Pewarnaan HE Model Tikus DM, Perbesaran 400 Kali dan Skala 100 µm.

A. Kelompok kontrol normal

B. Kelompok kontrol negatif

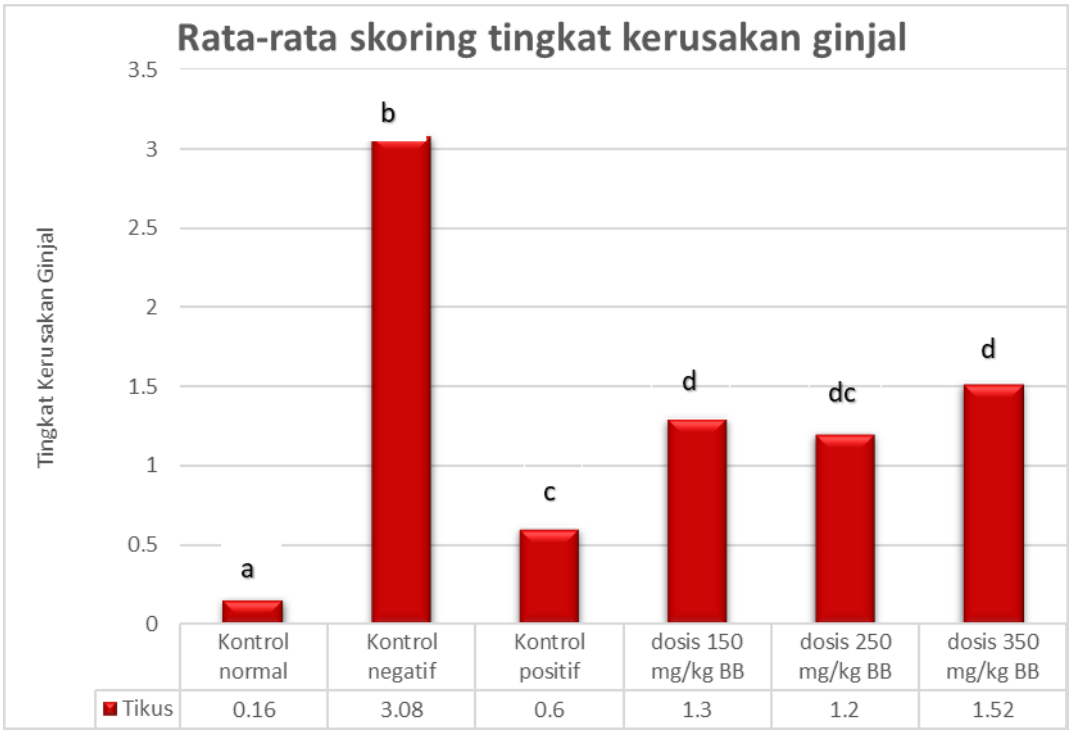
C. Kelompok kontrol positif

D. Kelompok terapi ekstrak etanol daun jeruk nipis dosis 150 mg/kgBB

E. Kelompok terapi ekstrak etanol daun jeruk nipis dosis 250 mg/kgBB

F. Kelompok terapi ekstrak etanol daun jeruk nipis dosis 350 mg/kgBB

Gambar 3 Grafik Nilai Rata-rata Tikus Putih Jantan



Pembahasan

Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui efek ekstrak etanol daun jeruk nipis (*C. aurantifolia (Christm.) Swingle)* terhadap cedera tubulus ginjal tikus model diabetes. Bahan uji yang digunakan adalah daun jeruk nipis (*C. aurantifolia (Christm.) Swingle)*. Tanaman yang digunakan diidentifikasi dengan tujuan memastikan bahwa tanaman yang digunakan tersebut benar spesies daun jeruk nipis *(C. aurantifolia (Christm.) Swingle)* dari suku *Rutaceae.*

Daun jeruk nipis diekstraksi dengan menggunakan metode maserasi menggunakan cairan penyari etanol 96%. Ekstrak kental yang diperoleh setelah dilakukan pemisahan pelarut menggunakan rotari vacum evaporator (rotavapor) dan didapatkan ekstrak kental 60 gram dengan persentase rendemen sebesar 3,037%. Metode maserasi dipilih karena untuk mencegah terjadinya kerusakan senyawa yang terkandung dalam ekstrak etanol daun jeruk nipis. Kemudian dilakukan uji penapisan fitokimia untuk mengetahui kandungan senyawa yang terdapat pada ekstrak etanol daun jeruk nipis. Hasil uji penapisan fitokimia menunjukkan ekstrak etanol daun jeruk nipis mengandung senyawa alkaloid,

flavonoid, saponin dan tanin. Hasil uji penapisan fitokimia dapat dilihat pada tabel 4.1. Hal ini sejalan dengan penelitian (Serang, 2017) bahwa ekstrak etanol daun jeruk nipis mengandung senyawa alkaloid, flavonoid, saponin dan tanin.

Penelitian ini menggunakan tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) sebagai hewan uji yang merupakan jenis tikus yang umum digunakan untuk penelitian. Tikus digunakan sebagai hewan uji karena memiliki kemiripan genetik, karakteristik biologi yang mirip dengan manusia. Tikus yang dipilih merupakan tikus putih jantan hal ini disebabkan tikus putih jantan dapat memberikan hasil penelitian yang lebih stabil karena tidak dipengaruhi oleh adanya siklus menstruasi dan kehamilan seperti pada tikus betina

Streptozotocin diinduksikan ke tikus dengan dosis 40 mg/kg BB mampu meningkatkan glukosa darah dan menurunkan berat badan secara signifikan. Penggunaan dosis 40 mg/kg BB didasarkan karena aplikasi dosis dibawah 40 mg/kg BB pada tikus meski pada awalnya terjadi hiperglikemia akan tetapi secara spontan akan terjadi mekanisme perbaikan dalam waktu singkat dari kondisi diabetes dengan kondisi volume urin normal dan sangat sedikitnya atau bahkan tidak terjadi glikosuria. Streptozotocin digunakan sebagai penginduksi DM pada hewan uji karena selektif merusak sel beta pankreas. Streptozotocin bersifat sebagai agen diabetogenik yang dapat memicu peningkatan produksi radikal bebas berlebih dan menyebabkan stress oksidatif. Mekanisme kerja STZ yaitu merusak DNA sel-sel pulau Langerhans pankreas dan menstimulasi sintesis poli nuclear (ADP-ribosa), NAD dan NADP yang akan menghambat dan menghalangi sintesis pro-insulin dan akhirnya menyebabkan diabetes (Chaudhry, 2013).

Pengukuran kadar glukosa darah dilakukan pada hari ke-0 sebelum diinduksi STZ. Hal ini bertujuan untuk mengetahui kadar glukosa darah awal pada hewan uji. Kadar glukosa darah tertinggi pada hari ke-0 yaitu 99 mg/dl dan kadar glukosa darah terendah yaitu 73 mg/dl. Menurut Rahmawati (2019). Tikus dikatakan mengalami diabetes apabila hasil pemeriksaan kadar GDP mencapai $\geq$126 mg/dl, sehingga dapat dinyatakan bahwa semua hewan uji yang digunakan sebelum perlakuan memiliki kadar glukosa darah yang normal. Hasil pengukuran berat badan (BB) dilakukan pada hari ke-0 sebelum diinduksi STZ, ini bertujuan untuk mengetahui BB pada hewan uji. Berat badan pada hari ke-0 yaitu berkisar

antara 200-250 gram yang berada pada kisaran sesuai kriteria tikus sehat. Pada penelitian ini menggunakan 30 ekor tikus, dari jumlah tersebut 29 ekor yang memenuhi kriteria dan dapat dianalisis. Tikus yang tidak dianalisis lebih lanjut berjumlah 1 ekor, hal ini disebabkan karena kesalahan pada saat penelitian atau kesalahan pada saat pemberian STZ.

Hasil statistik non parametrik *Kruskal Wallis Test*. skoring histopatologi memperlihatkan nilai p = 0,000 yaitu (p<0,05) yang menunjukan terdapat perbedaan yang signifikan terhadap 3 kelompok perlakuan pemberian ekstrak etanol daun jeruk nipis (dosis 150 mg/kg BB, 250 mg/kg BB dan 350 mg/kg BB) dengan kelompok kontrol normal, kontrol negatif maupun kontrol positif. Sehingga dilakukan uji lanjut *Mann-Withney* untuk melihat perbedaan antar kelompok perlakuan. Hasil uji lanjut *Mann-Whitney* skoring pengamatan cedera tubulus ginjal tikus model diabetes pada tabel 4.3 menunjukan bahwa ada perbedaan yang signifikan pada gambaran histologi ginjal tikus dari masing-masing kelompok perlakuan, diantaranya yaitu kelompok normal berbeda signifikan dengan kelompok kontrol negatif, kontrol positif, ekstrak dosis 150 mg/kg BB dan 250 mg/kg BB dan 350 mg/kgBB (p < 0,05). Kelompok negatif berbeda signifikan dengan kelompok kontrol normal, kontrol positif, 150 mg/kg BB, dosis 250 mg/kg BB dan dosis 350 mg/kg BB (p < 0,05). Kelompok positif berbeda signifikan dengan kelompok kontrol normal, kontrol negatif, dosis 150 mg/kg BB dan dosis 350 mg/kg BB (p < 0,05), tapi berbeda tidak signifikan dengan dosis 250 mg/kg BB (p > 0,05). Kelompok dosis 150 mg/kg BB berbeda singnifikan dengan kelompok normal, kelompok negatif dan kelompok positif (p < 0,05), tapi berbeda tidak signifikan dengan dosis 250 mg/kg BB dan dosis 350 mg/kg BB (p > 0,05). Kelompok dosis 250 mg/kg BB berbeda signifikan dengan kelompok normal dan kelompok negatif (p < 0,05), tapi berbeda tidak signifikan dengan kelompok positif, dosis 150 mg/kgBB dan dosis 350 mg/kgBB (p > 0,05). Kelompok dosis 350 mg/kgBB berbeda signifikan dengan kelompok normal, kelompok negatif dan kelompok positif (p < 0,05), tapi berbeda tidak signifikan dengan dosis 150mg/kgBB dan dosis 250mg/kgBB (p > 0,05).

Berdasarkan data nilai skor pada kelompok eksperimen ekstrak etanol daun jeruk nipis dosis 150 mg/kg BB terjadi keruskan ringan dengan rata-rata nilai skoring tikus 1.3, tingkat kerusakan ini lebih tinggi dari kontrol normal sedangkan dibandingkan

dengan kelompok kontrol negatif tingkat kerusakannya lebih rendah. Pada kelompok pemberian ekstrak etanol daun jeruk nipis dosis 250 mg/kg BB mengalami kerusakan ringan dengan rata-rata nilai skoring tikus 1.2, dimana tingkat kerusakannya lebih tinggi dari kontrol normal sedngkan dibandingkan dengan kelompok kontrol negatif tingkat kerusakannya lebih rendah. Pada kelompok pemberian ekstrak etanol daun jeruk nipis dosis 350 mg/kg BB terjadi kerusakan ringan dengan rata-rata nilai skoring 1.52, dimana pada dosis ini terlihat bahwa cedera ginjal masih lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok kontrol normal, dibandingkan dengan kelompok kontrol negatif kerusakannya masih lebih rendah. Berdasarkan data skoring pada tabel 4.3, dapat dilihat bahwa dosis 150, 250 dan 350 mg/kg BB memiliki efek terapi dalam meregenerasi sel pada ginjal dan dosis 250 mg/kg BB memiliki efek lebih baik dibandingkan dengan dosis 150 dan 350 mg/kg BB. Hal ini dikarenakan pada dosis 250 mg/kg BB memiliki efek yang lebih baik dalam mencegah kerusakan cederah tubulus ginjal tikus model diabetes. Ketiga dosis terapi ini menunjukkan perbedaan tidak signifikan secara statistik namun menunjukkan perbedaan yang bermakna secara klinik pada dosis 250 mg/kh BB.

Efek perbaikan yang ditimbulkan oleh pemberian ekstrak etanol daun jeruk nipis terhadap cedera tubulus ginjal tikus model diabetes disebabkan adanya kandungan senyawa alkaloid, flavonoid, saponin dan tanin. Hal ini sesuai dengan hasil uji penapisan fitokimia. Senyawa yang terkandung di dalam ekstrak etanol daun jeruk nipis yang berperan dalam menurunkan kadar glukosa darah adalah flavonoid yang berperan sebagai antioksidan sehingga dapat menghambat pembentukan radikal bebas *Reactive Oxygen Species* (ROS) akibat diabetes dan mampu meregenerasi sel-sel β pankreas yang rusak (Suhardinata, 2015). Alkaloid memiliki sifat antioksidan dengan cara menghambat reaksi oksidasi sehingga pembentukan rantai radikal bebas dihambat dengan cara donor proton untuk menstabilkan radikal bebas sedangkan tanin mampu menghambat pembentukan oksigen aktif yang dapat menyebabkan oksidasi dan saponin dapat menurunkan kadar glukosa darah dengan cara menghambat transport glukosa didalam saluran cerna dan merangsang ekskresi insulin pada sel β pankreas (Serang dan Bani, 2017).

KESIMPULAN

1. Ekstrak etanol daun jerik nipis (*C. aurantifolia* (Christm.) Swingle)

mengandung senyawa metabolit sekunder yaitu alkaloid, flavonoid, saponin dan tanin.

2. Ekstrak etanol daun jerik nipis (*C. aurantifolia* (Christm.) Swingle) dosis 150, 250 dan 350 mg/kgBB memiliki efek terhadap perbaikan cedera tubulus ginjal tikus model diabetes

3. Ekstrak etanol daun jerik nipis (*C. aurantifolia* (Christm.) Swingle) dosis 250 mg/kgBB dengan rata-rata kerusakan 1,2 merupakan dosis efektif secara klinik terhadap cedera tubulus ginjal tikus model diabetes

SARAN

1. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut untuk melihat ada tidaknya potensi toksisitas pada ekstrak etanol daun jerik nipis.
2. Perlu dilakukan penetapan kadar senyawa pada daun jerik nipis yang bertanggung jawab terhadap cedera tubulus ginjal.
3. Perlu dilakukan pengujian secara kuantitatif untuk melihat berapa kadar metabolit sekunder yang terkandung didalam daun jerik nipis

DAFTAR PUSTAKA

Due, Y.P., Bukit, M., & Johannes, A. Z. 2019. Kajian Awal Spektrum Serapan UV-Vis Senyawa Hasil Ekstrak Daun Jeruk Nipis (*Citrus aurantifolia*) Asal Tarus Kabupaten Kupang. Jurnal Fisika. 4: 40–47.

Dinkes Sulteng. (2018). *Profil Kesehatan Provinsi Sulawesi Tengah*. 1–222

Rahmawati, R. 2019. Efek Ekstrak Daun Kelor (Molinga oleifera) Terhadap Gambaran Histopatologi Pangkreas Tikus Sprague Dawley yang Diinduksi Streptozotocin. *Skripsi.* UIN Syarif Hidayatullah. Jakarta.

Rohmah, H., Andriane, Y., Suryani, Y. D., & Strain. 2016. Pengaruh Pemberian Ekstrak Ethanol Daun Jeruk Nipis (Citrus Aurantifolia Swingle) Terhadap Kadar Glukosa Darah Pada Mencit Model Hiperglikemik Akibat Induksi Aloksan Sekitar 7 . 000 Spesies Tanaman Tradisional Dikenal Sebagai Tanaman Obat . Tanaman Obat *Prosiding Pendidikan Dokter* 2: 285–91.

Sumekar, D. W., & Barawa, A. T. P. 2016. Orthosiphon stamineus sebagai Terapi Herbal Diabetes Melitus. *Jurnal Majority*. *5*: 28-32.

Serang, Y., & Bani, F. 2017. Uji Aktivitas Anti-Hiperglikemik, Dan Penghambatan Stres Oksidatif Ekstrak Etanol Daun Jeruk Nipis. 10:89.

Tandi J. 2017. Efek Ekstrak Etanol Daun Gendola Merah (Basella alba L.) Terhadap Kadar Kreatinin, Ureum dan Deskripsi Histologis Tubulus GinjalTikus Putih Jantan Yang diinduksi Streptozotocin. *Jurnal Farmasi*. 3: 93-102

Tandi, J., Nugraha, F. R., & Afandi, W. N. (2020a). Potensi Nefroterapi

Daun Nangka (Artocarpus heterophyllus Lamk) Terhadap Tikus Putih Diabetes Melitus. *Jurnal Farmasi Udayana*. 213.

Tandi, J,. Dewi , N. P., Wirawan, R. C., & Surat, M. R (2020b). Potensi Rumput Laut (EuCheumea cottonii J.Agardh) Terhadap Nefropati Diabetik Tikus Putih Jantan (Rattus norvegicus). Jurnal Farmasi Galenika *(Galenika Journal of Pharmacy) (e-jaurnal).* 6: 286-294.