



**PENGARUH EKSTRAK ETANOL DAUN RAMBUSA (*Passiflora foetida* L.)  
TERHADAP KADAR KREATININ DAN HISTOPATOLOGI GINJAL  
TIKUS PUTIH (*Rattus norvegicus*) YANG DIINDUKSI  
DIABETES OLEH ALOKSAN**

**THE EFFECT OF ETHANOL EXTRACT OF RAMBUSA LEAVES (*Passiflora foetida* L.) ON CREATININE LEVELS AND KIDNEY HISTOPATHOLOGY OF WHITE RATS (*Rattus norvegicus*) INDUCED DIABETES BY ALLOXAN**

Tri Putri Manurung<sup>1\*</sup>, Adriana Yulinda D. Lbn Gaol<sup>2</sup>

\*) Corresponding Author

<sup>1,2</sup>Program Studi Biologi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Negeri Medan

\*Email : [triputrimanurung17@gmail.com](mailto:triputrimanurung17@gmail.com)

**ABSTRAK**

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh ekstrak etanol daun rambusa (*Passiflora foetida* L.) kadar kreatinin dan histopatologi ginjal tikus putih (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi diabetes oleh aloksan. Penelitian menggunakan metode rancangan acak lengkap (RAL) yang terdiri 6 kelompok perlakuan kelompok normal (P<sub>1</sub>), kelompok negatif/aloksan (P<sub>2</sub>), kelompok positif/metformin (P<sub>3</sub>), serta kelompok perlakuan ekstrak etanol daun rambusa (EEDR) dengan dosis 100 mg/kg BB (P<sub>4</sub>), 200 mg/kg BB (P<sub>5</sub>), dan 400 mg/kg BB (P<sub>6</sub>) diberikan selama 14 hari tiap kelompok terdapat 5 ulangan. Aloksan diberikan dengan dosis 120 mg/kg BB satu kali injeksi secara intraperitoneal. Tikus yang kadar gula darah >200 mg/dL digunakan dalam penelitian ini. Parameter penelitian ini yaitu kadar kreatinin dan histopatologi ginjal tikus putih (*Rattus norvegicus*) yang dianalisis dengan uji One Way ANOVA dan uji lanjutan DMRT. Hasil penelitian ini menunjukkan adanya pengaruh ekstrak etanol daun rambusa (*Passiflora foetida* L.) terhadap penurunan kadar kreatinin tikus putih pada dosis 100 mg/kg BB. Pengamatan histopatologi ginjal menunjukkan adanya pengaruh ekstrak etanol daun rambusa (*Passiflora foetida* L.) dalam mengurangi kerusakan tubulus ginjal tikus pada dosis 100 mg/kg BB.

**Kata Kunci:** Ginjal, Histopatologi, Kreatinin , *Passiflora foetida*.

**ABSTRACT**

This study aimed to determine the effect of ethanol extract of rambusa leaves (*Passiflora foetida* L.) on creatinine levels and kidney histopathology in white rats (*Rattus norvegicus*) induced diabetes by alloxan. The study used a completely randomized design (CRD) consisting of six treatment groups: a normal control group (P<sub>1</sub>), a negative control/alloxan group (P<sub>2</sub>), a positive control/metformin group (P<sub>3</sub>), and three treatment groups receiving ethanol extract of rambusa leaves (EERL) at doses of 100 mg/kg BW (P<sub>4</sub>), 200 mg/kg BW (P<sub>5</sub>), and 400 mg/kg BW (P<sub>6</sub>). The treatments were administered for 14 days, with each group consisting of five replicates. Alloxan was administered as a single intraperitoneal injection at a dose of 120 mg/kg BW. Rats with blood glucose levels >200 mg/dL were included in the study. The research parameters were creatinine levels and kidney histopathology in white rats (*Rattus norvegicus*), analyzed using One Way ANOVA followed by DMRT post-hoc test. The results showed that the ethanol extract of rambusa leaves (*Passiflora foetida* L.) significantly reduced creatinine levels in white rats at a dose of 100 mg/kg BW. Histopathological examination of the kidneys also demonstrated that the ethanol extract of rambusa leaves reducing renal tubular damage at the same dose (100 mg/kg BW).

**Keywords:** Kidney, Histopathology, Creatinine, *Passiflora foetida*.

## PENDAHULUAN

Pola penyakit saat ini mengalami pergeseran dari penyakit infeksi menjadi penyakit degeneratif. Salah satu ancaman penyakit degeneratif bagi kesehatan masyarakat adalah diabetes. Menurut data *International Diabetes Federation* (IDF) tahun 2019 memperkirakan bahwa jumlah penyandang sekitar 463 juta orang diseluruh dunia menderita diabetes dengan usia 20-79 tahun setara dengan angka prevalensi sebesar 9,3% dari total penduduk usia yang sama. Berdasarkan jenis kelamin IDF memperkirakan prevalensi diabetes ditahun 2019 yaitu 9% pada perempuan dan 9,65% pada laki-laki. Prevalensi diabetes diperkirakan meningkat seiring penambahan umur penduduk menjadi 19,9% atau 111,2 juta orang pada umur 65-79 tahun. Angka diprediksi terus meningkat hingga mencapai 578 juta ditahun 2030 dan 700 juta di tahun 2045 (Pangribowo, 2020). Persentase Penderita diabetes melitus tahun 2019 di sumatera utara sebanyak 249.519 penderita dan yang mendapatkan pelayanan kesehatan yaitu sebanyak 144.521 penderita atau sebesar 57,92%. Sisanya sebanyak 104.998 tidak memeriksakan diri ke pelayanan kesehatan (Hasibuan, 2019).

*Diabetes melitus* (DM) merupakan suatu penyakit atau gangguan metabolisme yang ditandai dengan peningkatan kadar glukosa darah atau disebut dengan kondisi hiperglikemia yang disebabkan karena insufisiensi fungsi insulin. Insufisiensi fungsi insulin dapat disebabkan oleh gangguan atau defisiensi produksi insulin oleh sel-sel beta langerhans kelenjar pankreas, atau disebabkan oleh kurang responsifnya sel-sel tubuh terhadap insulin (Lestari *et al.*, 2021). Peningkatan kadar glukosa darah pada penderita diabetes diabetes mellitus dapat menimbulkan berbagai komplikasi, termasuk komplikasi kronis yang dapat memengaruhi beberapa organ tubuh seperti mata, ginjal, saraf, dan pembuluh darah. Salah satu penyakit yang muncul akibat komplikasi kronis mikrovaskuler pada penderita diabetes adalah nefropati diabetik. Nefropati diabetik adalah kondisi di mana fungsi ginjal menurun dan terjadi kerusakan pada membran penyaring darah akibat kadar glukosa darah yang tinggi. Ginjal tidak mampu menahan kondisi hiperglikemia karena ambang batas kadar glukosa darah normal adalah 180 mg/dl. Apabila terjadi hiperglikemia, hal ini dapat memicu terjadinya stres oksidatif, yaitu ketidakseimbangan antara *Reactive Oxygen Species* (ROS) dan antioksidan. Stres oksidatif ini menyebabkan peroksidasi lipid pada membran sel endotel glomerulus. Akibatnya, membran sel endotel glomerulus mengalami kerusakan, yang mengakibatkan penurunan fungsi filtrasi glomerulus. Kondisi ini menyebabkan peningkatan kadar kreatinin dalam serum (Tandi, 2017).

Peningkatan kreatinin disebabkan adanya radikal bebas. Radikal bebas dapat diartikan suatu molekul yang memiliki satu elektron yang tidak berpasangan di orbital atau senyawa yang begitu tidak stabil disebabkan struktur atom atau molekul tersebut. Sehingga, radikal bebas

menjadi sangat bereaksi mencari pasangan dengan atom lain, atau bahkan elektron tunggal untuk menciptakan senyawa yang stabil. Radikal bebas dan *Reactive Oxygen Species* (ROS) menginduksi stress oksidatif dalam organ ginjal. Peningkatan radikal bebas dan ROS akan mengakibatkan terjadinya kematian sel dimana sistemnya isi-isinya sel yang keluar akan melakukan ikatan dengan protein fibronektin di dalam lumen tubular. Hal ini akan mengakibatkan penyumbatan berupa silinder sehingga kreatinin tidak bisa dikeluarkan dengan baik (Anjani *et al.*, 2021). Kreatinin merupakan limbah molekul kimia yang dihasilkan dari metabolisme otot. Kreatinin dihasilkan dari keratin, yang merupakan molekul yang sangat penting dalam produksi energi di otot. Kreatinin sebagian besar dijumpai di otot rangka, tempat zat ini terlibat dalam penyimpanan energi sebagai kreatinin fosfat, dalam sintesis ATP dari ADP, kreatinin fosfat diubah menjadi kreatinin dengan katalisasi enzim kreatinin kinase. Kreatinin diangkut melalui aliran darah ke ginjal. Ginjal menyaring sebagian besar kreatinin dan membuangnya ke dalam urine. Kreatinin serum kadarnya akan meningkat seiring dengan penurunan kemampuan penyaringan glomerulus. Kadar kreatinin serum ini mencerminkan kerusakan ginjal yang paling sensitif karena dihasilkan secara konstan oleh tubuh (Nurhayati *et al.*, 2023). Peningkatan kadar kreatinin serum dua kali lipat mengindikasikan adanya penurunan fungsi ginjal sebesar 50%, demikian juga peningkatan kadar kreatinin serum tiga kali lipat merefleksikan penurunan fungsi ginjal sebesar 75% (Alfonso *et al.*, 2016).

Nekrosis menggambarkan keadaan terjadinya penurunan aktivitas jaringan yang diawali dengan perubahan morfologi inti sel yaitu piknotis, kemudian tahap selanjutnya inti pecah (karioeksis) dan inti menghilang (kariolisis). Ketidakstabilan sel ginjal dalam memompa ion natrium keluar dari sel menyebabkan peningkatan cairan dari luar sel yang masuk ke dalam sel. Akibatnya, sel tidak mampu mempertahankan keseimbangan ion natrium, sehingga mengalami pembengkakan dan kehilangan integritas membran. Hal ini menyebabkan sel mengeluarkan materi intraseluler ke luar, yang kemudian memicu nekrosis. Sel yang mengalami nekrosis akan kehilangan bentuk normalnya, menjadi tidak beraturan, dan akhirnya mengalami lisis (Setyowati *et al.*, 2010).

Upaya pengobatan yang dilakukan pada penderita diabetes melitus umumnya menggunakan obat berbahan kimia yang memiliki efek samping. Metformin adalah pilihan pertama untuk obat antidiabetik yang dapat menurunkan kadar glukosa darah (Indarto *et al.*, 2023).

Salah satu tumbuhan yang berpotensi sebagai tumbuhan obat yang dapat digunakan dalam pengobatan diabetes mellitus adalah tumbuhan rambusa (*Passiflora foetida* L.), dimana ekstrak daun rambusa dapat menurunkan kadar gula darah (Khaerati *et al.*, 2015). Ekstrak air daun rambusa dilaporkan dapat menurunkan kadar glukosa darah pada tikus diabetes

(Siriwardhene *et al.*, 2014). Berdasarkan hasil skrining fitokimia yang dilakukan oleh Paulraj *et al.*, (2014) menyatakan bahwa daun rambusa memiliki kandungan flavonoid, alkaloid, tanin, steroid, saponin dan terpenoid. Flavonoid bersama dengan polifenol bersifat sebagai antioksidan kuat yang mampu mengurangi adanya nekrosis sel dan meningkatkan poliferasi sel sehingga membantu mengurangi kerusakan jaringan (Hasanoglu, 2001). Saponin mampu menghambat absorpsi glukosa sehingga dapat berguna sebagai agen terapi diabetes mellitus, sedangkan tanin memacu penyaringan glukosa dengan meningkatkan sensitivitas jaringan terhadap insulin dan mencegah adipogenesis (Mikito *et al.*, 1995). Kuersetin yang merupakan turunan dari senyawa metabolit sekunder dari golongan flavonoid yang memiliki aktifitas sebagai antioksidan. Kuersetin bekerja dengan menghambat pembentukan radikal bebas dengan menetralisir peningkatan *reactive oxygen species* (ROS) dan memberikan perlindungan membran sel sehingga peroksidasi lipid dapat dicegah (Suhardinata dan Etisa, 2015).

Berdasarkan uraian diatas maka perlu dilakukan penelitian pengaruh ekstrak etanol daun rambusa terhadap histopatologi ginjal tikus putih yang diinduksi diabetes oleh aloksan dalam rangka membuktikan potensi senyawa bioaktif yang terdapat pada daun rambusa sebagai agen antidiabetes dengan parameter kadar kreatinin dan kerusakan ginjal yang mengalami nekrosis (piknotik dan karioreksis). Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh ekstrak etanol daun rambusa (*Passiflora foetida* L.) kadar kreatinin dan histopatologi ginjal tikus putih (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi diabetes oleh aloksan.

## METODE PENELITIAN

### Tempat dan Waktu Penelitian

Penelitian ini akan dilaksanakan dalam kurun waktu Agustus hingga Desember 2024. Hewan uji tikus putih (*Rattus norvegicus*) dipelihara dan diberikan perlakuan di rumah hewan Laboratorium Kimia Univeristas Negeri Medan. Pembuatan sediaan histologi ginjal dilakukan di Laboratorium Patologi Anatomi Universitas Sumatera Utara, pemerikasaan dan pembacaan histologi ginjal dilakukan di Laboratorium Biologi FMIPA Universitas Negeri Medan.

### Alat dan Bahan

Alat yang dipergunakan dalam penelitian ini yaitu timbangan digital, pengaduk, pipet tetes, botol sampel, gelas ukur, rotary evaporator, blender, sonde lambung, spuit, kandang tikus, wadah pakan, wadah minum, kawat untuk penutup kandang tikus, penangas air, wadah maserasi, kamera, *object glass*, *cover glass*, mikrotom, mikroskop, bak paraffin, satu set alat bedah, masker, sarung tangan, *Blood Glucose Test Meter*, strip glukometer (*Sinoheart accu 2*).

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah daun rambusa yang diambil dari Desa Hutatinggi, Kecamatan Pangururan, Kabupaten Samosir, Sumatera Utara. Hewan uji yang

digunakan dalam penelitian ini adalah tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan Strain Wistar sebanyak 25 ekor. Untuk pembuatan preparat histologi bahan yang digunakan adalah larutan buffer formalin 10%, larutan hematoksilin, larutan eosin, alkohol 80%, 90%, 95%, 96%, dan absolut, larutan xylol, Canada balsam, albumen meyer, etanol 96 % dan paraffin. Bahan lain yang digunakan yaitu pakan tikus, sekam tikus, CMC 0,5%, aquades, aloksan dan metformin

### **Desain Penelitian**

Hewan percobaan dibagi ke dalam enam kelompok perlakuan dengan masing-masing lima ekor, sesuai dengan rancangan acak lengkap (RAL). Kelompok perlakuan meliputi kontrol normal ( $P_1$ ), kontrol negatif diinjeksi satu kali secara peritoneal ( $P_2$ ), kontrol positif menggunakan obat metformin ( $P_3$ ), serta perlakuan ekstrak etanol daun rambusa (*Passiflora foetida* L.) dengan dosis 100 mg/kg BB ( $P_4$ ), 200 mg/kg BB ( $P_5$ ), dan 400 mg/kg BB ( $P_6$ ). Ekstrak kental yang diperoleh digunakan untuk pembuatan larutan dengan CMC-Na 0,5%. Induksi diabetes melitus pada tikus dilakukan dengan injeksi intraperitoneal aloksan dosis 120 mg/kg BB. Tikus dengan kadar glukosa darah  $\geq 200$  mg/dL setelah 3x24 jam digunakan sebagai model diabetes. Kelompok kontrol positif diberi metformin 45 mg/kg BB, sedangkan kelompok perlakuan diberi ekstrak daun rambusa sesuai dosis perlakuan selama 14 hari secara oral.

### **Pembuatan Ekstrak Etanol Daun Rambusa (*Passiflora foetida* L.)**

Daun rambusa (*Passiflora foetida* L.) yang digunakan dalam penelitian ini diperoleh dari Desa Hutatinggi, Kec. Pangururan, Kab. Samosir, Sumatera Utara. Pengambilan sampel daun rambusa dilakukan pada daun yang sudah tua sebanyak 6kg. Kemudian daun dicuci dengan air mengalir, selanjutnya daun ditiriskan dan dikeringkan dengan cara diangin-anginkan dengan tidak terkena cahaya matahari secara langsung pada ruangan, kemudian dihaluskan menggunakan blender sampai daun berbentuk serbuk. Kemudian simplisia dimasukkan kedalam erlenmeyer dan ditambahkan etanol. Ekstraksi dilakukan dengan menggunakan metode maserasi. Serbuk daun rambusa sebanyak 500 gram dimasukkan ke dalam toples kaca, kemudian ditambahkan 5 L pelarut etanol 96% dan ditutup, kemudian serbuk direndam selama tiga hari sambil diaduk setiap hari. Setelah penyaringan, maserasi diulang selama tiga hari, selanjutnya semua maserat dikumpulkan, kemudian diuapkan menggunakan rotary evaporator hingga diperoleh ekstrak cair dan dilanjutkan penguapan ekstrak di atas penangas air hingga diperoleh ekstrak kental (RI, 2009).

## Pengumpulan Data

Pengumpulan data dalam penelitian ini berupa data pemeriksaan kadar kreatinin dan pengamatan histopatologi ginjal pada kerusakan tubulus ginjal yang mengalami piknotik dan karioreksis.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

### 1. Pengaruh EEDR terhadap Kadar Kreatinin Tikus Putih

Berdasarkan data hasil pengukuran kadar kreatinin pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) ditunjukkan pada Tabel 1.

**Tabel 1.** Tabel Kadar Kreatinin Tikus Putih (*Rattus norvegicus*)

Perlakuan	Rerata Kreatinin (mg/dL) ± SD
P <sub>1</sub> (Normal)	0.528 ± 0.08 <sup>a</sup>
P <sub>2</sub> (Negatif)	1.282 ± 0.22 <sup>d</sup>
P <sub>3</sub> (Positif/Metformin)	0.858 ± 0.07 <sup>b</sup>
P <sub>4</sub> (EEDR 100 mg)	1.052 ± 0.18 <sup>c</sup>
P <sub>5</sub> (EEDR 200 mg)	1.254 ± 0.13 <sup>d</sup>
P <sub>6</sub> (EEDR 400 mg)	1.260 ± 0.08 <sup>d</sup>

**Keterangan:** Masing-masing nilai menunjukkan hasil rata-rata ± standar deviasi, (n=5). Huruf yang berbeda pada kolom menunjukkan perbedaan yang signifikan (p <0,05).

Peningkatan kadar kreatinin serum dua kali lipat mengindikasikan adanya penurunan fungsi ginjal sebesar 50%, demikian juga peningkatan kadar kreatinin serum tiga kali lipat merefleksikan penurunan fungsi ginjal sebesar 75% (Alfonso *et al.*, 2016). Hasil pengamatan kadar kreatinin yang diperoleh menunjukkan bahwa terdapat perbedaan signifikan antara kelompok P<sub>1</sub> (normal) yaitu 0.528 dengan kelompok P<sub>2</sub> (negatif) yaitu 1.282. Hal ini menunjukkan bahwa pemberian aloksan dengan dosis 120 mg/kg BB menyebabkan peningkatan pada kadar kreatinin serum. Aloksan secara cepat menghasilkan oksigen reaktif dari proses reduksi aloksan membentuk asam dialurat. Selanjutnya asam dialurat akan mengalami reoksidasi yang menyebabkan peningkatan radikal superokksida. Hal ini menyebabkan dismutasi dan berubah menjadi hidrogen peroksida (H<sub>2</sub>O) yang akan menghasilkan radikal hidroksil yang secara aktif dapat merusak sel β pankreas. Akibat dari kerusakan yang terjadi pada sel β pankreas tersebut maka menyebabkan insulin tidak dapat diproduksi secara normal, sehingga hal tersebut dapat menyebabkan glukosa tidak dapat diambil dan dimanfaatkan untuk diubah menjadi energi, sehingga kadar glukosa dalam darah meningkat. Peningkatan kadar glukosa yang tinggi dalam darah menyebabkan hiperglikemia (Fadillah *et al.*, 2024).

Hiperglikemia pada diabetes mellitus akan menginduksi stress oksidatif sehingga akan menyebabkan terjadinya glikasi nonenzimatis asam amino dan protein kinase C. pada awalnya glukosa akan meningkatkan residu asam amino secara nonenzimatis menjadi basa Schiff

glikasi, lalu terjadi penyusunan ulang untuk mencapai bentuk yang lebih stabil tetapi masih reversible dan disebut sebagai produk amadori. Jika proses ini berlanjut terus, akan terbentuk *Advanced Glycation End Product* (AGEs) yang ireversibel. AGEs diperkirakan menjadi perantara bagi beberapa kegiatan seluler seperti ekspresi adesi molekul yang berperan dalam penarikan sel-sel mononuclear, juga pada terjadinya hipertrofi sel, sintesa matriks ekstraseluler serta inhibisi sintesis nitrit oksida. Proses ini akan terus berlanjut sampai terjadi ekspansi mesangium dan pembentukan nodul serta fibrosis tubulointerstisialis. Akibat dari stress oksidatif yang selanjutnya yaitu terkumpulnya sitokin proinflamasi seperti *transforming growth factor B* (TGF B) dan *vascular endothelial growth factor*. Akibat adanya sitokin ini maka menimbulkan proses inflamasi dan peningkatan sintesa matriks ekstraseluler yang pada akhirnya akan menimbulkan peningkatan produksi kolagen, penebalan membrane basal, hyalinisasi arteriol, glomerulosklerosis dan fibrosis tubulointerstisial. Pada akhirnya proses ini akan menimbulkan kerusakan pada sel ginjal (Hendromartono, 2007). Selain itu, akumulasi AGEs juga menyebabkan ROS bereaksi dengan asam lemak tak jenuh (PUFA) pada membran sel ginjal sehingga terjadinya reaksi peroksidasi lipid membran sel ditandai dengan meningkatnya produksi senyawa malondialdehyde (MDA) sel ginjal. Meningkatnya senyawa malondialdehyde (MDA) pada sel ginjal menyebabkan terjadinya kerusakan glomerulus dan tubulus ginjal. Akibatnya terjadi penurunan pada fungsi ginjal yang ditandai dengan terjadinya peningkatan kadar kreatinin (Fadillah *et al.*, 2024).

Kreatinin merupakan limbah molekul kimia yang dihasilkan dari metabolisme otot. Kreatinin dihasilkan dari keratin, yang merupakan molekul yang sangat penting dalam produksi energi di otot. Kreatinin sebagian besar dijumpai di otot rangka, tempat zat ini terlibat dalam penyimpanan energi sebagai kreatinin fosfat, dalam sintesis ATP dari ADP, kreatinin fosfat diubah menjadi kreatinin dengan katalisasi enzim kreatinin kinase. Kreatinin diangkut melalui aliran darah ke ginjal. Ginjal menyaring sebagian besar kreatinin dan membuangnya ke dalam urine. Kreatinin serum kadarnya akan meningkat seiring dengan penurunan kemampuan penyaringan glomerulus. Kadar kreatinin serum ini mencerminkan kerusakan ginjal yang paling sensitif karena dihasilkan secara konstan oleh tubuh (Nurhayati *et al.*, 2023).

Pada kelompok P3 yang menerima metformin, kadar kreatinin sebesar 0.858 mg/dL menunjukkan penurunan signifikan dibandingkan kelompok negatif (P2), meskipun masih sedikit lebih tinggi dari kelompok normal, yang menandakan efek protektif metformin terhadap fungsi ginjal. Metformin bekerja sebagai antioksidan dengan menghambat pembentukan AGE, AGER, dan ROS, serta menurunkan produksi ROS endogen melalui penghambatan enzim NADPH oksidase pada podosit. Selain itu, metformin meningkatkan reduktan endogen seperti HMOX1 dan tioredoksin untuk menetralkan ROS pada sel tubulus proksimal, serta

menghambat fosforilasi p38 MAPK guna mengurangi peradangan dan fibrosis. Penurunan ROS, peradangan, dan fibrosis ini meningkatkan fungsi filtrasi ginjal, memperbaiki GFR, dan memperlancar ekskresi kreatinin, sehingga kadar kreatinin serum menurun (Pan *et al.*, 2020).

Penurunan kadar kreatinin pada tikus putih yang diberikan ekstrak etanol daun rambusa dikarenakan adanya kandungan senyawa metabolit sekunder yang berperan sebagai antioksidan. Hasil skrining fitokimia yang dilakukan oleh Pauraj *et al.*, (2014) dengan menggunakan metode GC-MS menunjukkan bahwa adanya metabolit sekunder ekstrak etanol daun rambusa dari golongan flavonoid, saponin, tanin, terpenoid, steroid dan alkaloid. Flvonoid termasuk kedalam senyawa fenolik yang berpotensial sebagai antioksidan dan mempunyai bioaktifitas sebagai obat (Fadillah *et al.*, 2024). Penelitian Koesnadi *et al.*, (2021) menunjukkan bahwa ekstrak etanol daun rambusa mengandung total flavonoid sebesar 33,05 mg, dengan kuersetin sebagai salah satu senyawa flavonoid yang berperan dalam menurunkan kadar kreatinin akibat paparan toksik aloksan. Kuersetin bekerja dengan menghambat pembentukan radikal bebas melalui neutralisasi ROS, melindungi membran sel, dan mencegah peroksidasi lipid. Selain itu, kuersetin meningkatkan aktivitas dan pembentukan Glutathione S-transferase (GSH) serta menetralkan ROS secara langsung melalui transfer atom H<sup>+</sup>, sehingga stres oksidatif di ginjal dapat dicegah. Kuersetin juga meningkatkan laju filtrasi glomerulus (LFG), yang mempercepat pengeluaran zat toksik melalui urinasi, mencegah akumulasi toksin, dan pada akhirnya menurunkan kadar urea dan kreatinin dalam darah (Suhardinata dan Etisa, 2015; Fadillah *et al.*, 2024) .

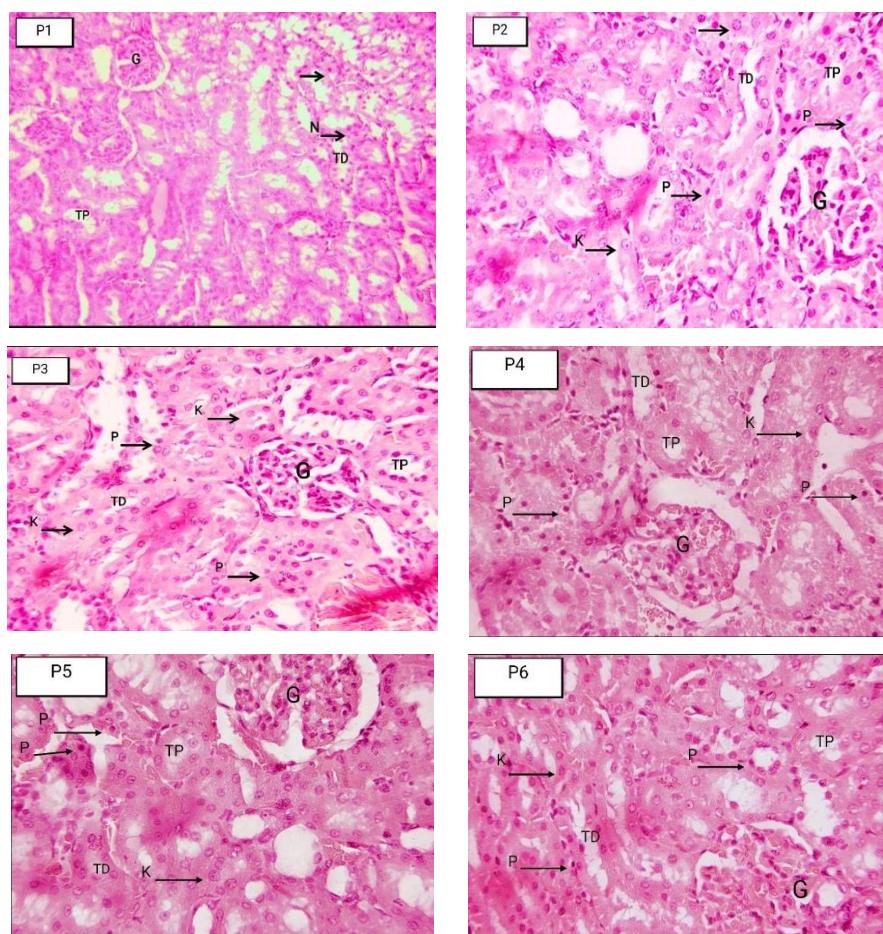
## 2. Pengaruh EEDR terhadap Nekrosis Tubulus Ginjal Tikus Putih

Berdasarkan data hasil pengamatan nekrosis tubulus ginjal pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) ditunjukkan pada Tabel 2. dan Gambar 1.

**Tabel 2.** Rata-rata Nekrosis Tubulus Ginjal Tikus Putih (*Rattus norvegicus*).

Perlakuan	Nekrosis Tubulus Ginjal ± STDEV
P <sub>1</sub> (Normal)	35.200 ± 6.220 <sup>a</sup>
P <sub>2</sub> (Negatif)	78.600 ± 6.148 <sup>c</sup>
P <sub>3</sub> (Positif/Metformin)	58.600 ± 6.877 <sup>b</sup>
P <sub>4</sub> (EEDR 100 mg)	61.400 ± 12.033 <sup>b</sup>
P <sub>5</sub> (EEDR 200 mg)	74.800 ± 6.496 <sup>c</sup>
P <sub>6</sub> (EEDR 400 mg)	76.800 ± 7.190 <sup>c</sup>

**Keterangan:** Masing-masing nilai menunjukkan hasil rata-rata ± standar deviasi, (n=5). Huruf yang berbeda pada kolom menunjukkan perbedaan yang signifikan (p <0,05).



**Gambar 1.** Gambaran Histologi Ginjal Tikus Putih Tiap Kelompok Perlakuan Perbesaran 400x (HE). Glomerulus (G), tubulus kontortus proksimal (TP), tubulus kontortus distal (TD), piknotik (P), karioreksis (K)

Kondisi hiperglikemik dapat megakibatkan kematian sel (nekrosis) yang diawali dengan perubahan morfologi inti sel yaitu piknotis merupakan pengertian inti sel sehingga inti sel terlihat lebih kecil dari ukuran normal, kemudian tahap selanjutnya inti pecah yang disebut dengan karioeksis, kemudian inti menghilang yang disebut dengan kariolisis (Rendy *et al.*, 2017). Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa terdapat perbedaan yang signifikan dalam tingkat nekrosis tubulus ginjal di antara kelompok perlakuan. Hasil pengamatan nekrosis ginjal yang diperoleh menunjukkan bahwa terdapat perbedaan signifikan antara kelompok P<sub>1</sub> (rendah) dengan persentase nekrosis sebesar 35.200 (normal) dengan kelompok P<sub>2</sub> (negatif) yaitu 78.600 (tinggi). Hal ini menunjukkan bahwa pemberian aloksan dengan dosis 120 mg/kg BB menyebabkan peningkatan pada nekrosis ginjal. Aloksan secara cepat merusak sel-sel beta pankreas dengan memicu produksi radikal bebas seperti ROS (*Reactive Oxygen Species*), Selanjutnya radikal bebas ini akan menyebabkan stress oksidatif dan kerusakan sel serta merusak DNA, lipid, dan protein dalam sel beta pankreas, yang akhirnya akan menyebabkan apoptosis atau kematian sel. Sehingga dengan kematian sel  $\beta$  pankreas, maka produksi insulin berkurang yang menyebabkan terjadinya hiperglikemia. Kondisi ini dapat menyebabkan glikasi

nonenzematisik asam amino protein, yang berawal secara non-enzimatis glukosa akan berikatan dengan asam amino menjadi AGEs (*Advanced Glycosylation End Product*). AGEs ini berperan sebagai perantara kegiatan seluler yaitu adhesi molekul yang berperan dalam penarikan sel-sel mononuclear yang terjadi pada hipertrofi sel. Sehingga dengan peningkatan AGEs akan menimbulkan kerusakan pada glomerulus ginjal (Fadillah *et al.*, 2024).

Kondisi hiperglikemik dalam darah dapat menyebabkan perubahan struktur histologis glomerulus berupa glomerulosklerosis yang mengganggu fungsi filtrasi, sehingga zat-zat beracun bisa lolos ke tubulus ginjal dan masuk ke aliran darah, memicu kerusakan lebih lanjut pada sel epitel ginjal. Hiperglikemia juga menyebabkan proliferasi sel glomerulus dan hipertrofi mesangium yang memicu perlekatan antara glomerulus dan kapsula Bowman (adhesi), serta merusak dinding pembuluh darah arteri dan arteriol ginjal, menyebabkan penebalan, penyempitan, dan terganggunya suplai oksigen, yang berujung pada luka jaringan dan hemoragi. Selain itu, tingginya kadar glukosa darah memicu kematian sel (nekrosis) yang diawali dengan perubahan inti sel berupa piknotis (penyusutan inti), karioeksis (pecahnya inti menjadi bagian kecil), dan kariolisis (hilangnya inti sehingga sel menjadi rongga kosong), yang jika berlanjut dapat menyebabkan sel tidak terlihat sama sekali (Rendy *et al.*, 2017)

Berdasarkan hasil analisis data pada kelompok P<sub>2</sub> (negatif) menunjukkan persentase nekrosis ginjal sebesar 78.600 (tinggi), berbeda nyata dengan kelompok P<sub>3</sub> (positif) sebesar 58.600 (sedang). Kelompok P<sub>6</sub> (EEDR 400 mg) menunjukkan persentase nekrosis ginjal sebesar 76.800 (tinggi) tidak berbeda nyata dengan kelompok perlakuan P<sub>5</sub> (EEDR 200 mg) sebesar 74.800 (tinggi), namun berbeda nyata dengan kelompok perlakuan P<sub>4</sub> (EEDR 100 mg) sebesar 61. 400 (sedang). Hal tersebut menunjukkan bahwa ekstrak etanol daun rambusa dengan dosis 100 mg/kg BB merupakan dosis paling optimal untuk mengurangi persentase kerusakan nekrosis ginjal.

Flavonoid yang terkandung dalam daun rambusa diduga dapat menurunkan kadar kreatinin yang meningkat akibat paparan efek toksik dari aloksan. Kuersetin, sebagai turunan metabolit sekunder dari golongan flavonoid, memiliki peran penting dalam menetralkan *reactive oxygen species* (ROS) yang berlebihan serta melindungi membran sel ginjal dari peroksidasi lipid (Suhardinata dan Etisa, 2015). Stres oksidatif akibat paparan aloksan dapat merusak mitokondria dan menyebabkan disfungsi energi seluler yang memicu nekrosis sel ginjal, namun kuersetin mampu mengurangi cedera oksidatif tersebut dengan menghambat produksi ROS, mencegah pelepasan enzim proteolitik, dan memperlambat nekrosis. Kuersetin menurunkan tingkat nekrosis yang ditandai dengan piknotik (kondensasi kromatin akibat kerusakan DNA) dan karioeksis (fragmentasi inti sel), serta meningkatkan aktivitas antioksidan Glutathione S-transferase (GSH) untuk menjaga integritas sel. Selain itu, kuersetin menghambat aktivasi p38

MAPK yang berperan dalam peradangan dan apoptosis, sehingga mengurangi kerusakan jaringan ginjal. Dengan meningkatkan laju filtrasi glomerulus (LFG), kuersetin mempercepat ekskresi zat toksik, mengurangi beban nefron, dan mencegah akumulasi senyawa nefrotoksik, sehingga membantu mempertahankan struktur dan fungsi ginjal serta mencegah progresi penyakit ginjal akibat aloksan (Fadillah *et al.*, 2024).

## SIMPULAN

Pemberian ekstrak etanol daun rambusa (*Passiflora foetida* L.) memiliki pengaruh terhadap penurunan kadar kreatinin serta mampu mengurangi kerusakan tubulus ginjal pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi diabetes oleh aloksan dengan dosis optimal P<sub>4</sub>, 100 mg/kg BB.

## DAFTAR PUSTAKA

- Alfonso, A, Mangan, E & Memah, F., 2016. Gambaran Kadar Kreatinin Serum Pada Pasien Penyakit Ginjal Kronik Stadium 5 Non Dialysis, *Jurnal E-Biomedik* (eBM), 4 (1), 178-183.
- Anjani, M., AS, N. A., & Mubarakati, N. J. (2021). Studi Subkronik. 28 Hari: Uji Toksisitas Ekstrak Metanolik Kombinasi Scurulla atropurpurea dan Dendrophthoe pentandra terhadap Kerusakan Fungsi Ginjal Tikus Wistar Betina. *Jurnal Ilmiah Biosaintropis (Bioscience-Tropic)*, 6(2), 58-63.
- Fadillah, N. M., Husnarika, F., & Syukriah. (2024). Uji Aktivitas Antidiabetes Ekstrak Daun Pacar Air (*Impatiens blasamina* L.) Terhadap Ginjal Tikus Wistar (*Rattus norvegicus* L.) yang Diinduksi oleh Aloksan. Biopendix: *Jurnal Biologi Pendidikan dan Terapan*, 11(1), 110-120.
- Hasanoglu. (2001). Efficacy of Micronized Flavonoid Fraction in Healing of Clean and Infected Wounds. *Medicina Oral* 10(1): 41- 44.
- Hasibuan, A. M. (2019). Profil Kesehatan Provinsi Sumatera Utara Tahun 2019. Dinas Kesehatan Sumatera Utara.
- Hendromartono. (2007). *Nefropati Diabetik*. Jakarta: Balai Penerbit FK UI.
- Indarto, I., Widiyanto, A., & Atmojo, J. T. (2023). Efektivitas Metformin dalam Penurunan Kadar Glukosa pada Pasien Diabetes Mellitus Tipe-2: Meta-Analisis. *Jurnal Ilmiah Permas: Jurnal Ilmiah STIKES Kendal*, 13(2), 621-630.
- Khaerati, K., Ihwan, I., & Maya, M. S. (2015). Efektivitas Antidiabetes Ekstrak Daun Rambusa (*Passiflora Foetida* L.) Pada Mencit (*Mus musculus*) Dengan Induksi Glukosa. *Jurnal Farmasi Galenika (Galenika Journal Of Pharmacy) (E-Journal)*, 1(2), 99-104.

- Koesnadi, E. A., Putra, I. N. K., & Wiadnyani, A. A. I. S. (2021). Pengaruh waktu ekstraksi terhadap aktivitas antioksidan ekstrak daun rambusa (*Passiflora foetida* L.) menggunakan metode microwave assisted extraction (MAE). *Jurnal Ilmu Dan Teknologi Pangan (ITEPA)*, 3, 357-366.
- Lestari, L., & Zulkarnain, Z. (2021). Diabetes Melitus: Review Etiologi, Patofisiologi, Gejala, Penyebab, Cara Pemeriksaan, Cara Pengobatan dan Cara Pencegahan. In *Prosiding Seminar Nasional Nasional*.
- Mikito, A., Yamashita, C., & Iwasaki, Y. (1995). A Triterpenoid Saponin Ectraxtion, There of and use Treat or Prevent Diabetes Meliitus. *European Patient Application*.
- Nurhayati, E., Laila, K., & Cik, V. B. L. (2023). Analisis Kadar Ureum dan Kreatinin Pada Pasien Hipertensi dengan Gagal Ginjal Kronik yang Mengalami Terapi Hemodialisa di RSUD dr Abdul Aziz. *Jurnal Laboratorium Khatulistiwa*, 7 (1) 70-77.
- Pan, Q., Xing, L., Chunfei, Z., Shunzen, L., Xiaoqun, C., Fengbiao, G., Chen, Y., & Hua-feng, L. (2020). Metformin: The Update Protective Property in Kidney Diase. *Aging (Albany Ny)*, 12 (9) 8742-8759.
- Pangribowo, S. (2020). Cegah, Cegah dan Cegah Penyakit Tidak Menular. *Kementerian Kesehatan RI-Pusat Data Dan Informasi*, 1–6.
- Paulraj, J. A., Subharamanian, H., Suriyamoorthy, P., & Kanakasabapathi, D. (2014). Phytochemical Screening, GC-MS Analysis and Enzyme inhibitory activity of *Passiflora foetida* L. *Indo American Journal of Pharmaceutical Research*, 4(8), 3526-3534.
- Rendy, V., Worotikan, E. A., & Femmy, K. (2017). Analisis Efektivitas Antidiabetes Ekstrak Etanol Buah Andaliman (*Zanthoxylum achantopodium* DC) Pada Histopatologi Ginjal Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) yang Diinduksi Alloksan.
- Ri, D. (2009). *Farmakope Herbal Indonesia*, Edisi Pertama. Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia.
- Setyowati, A., D. Hidayati, P. D. N., Awik, & Abdulgani, N. (2010). Studi Histopatologi Hati Ikan Belanak (*Mugil cephalus*) di Muara Sungi Aloo Sidoarjo. *Skripsi*. ITS. Surabaya.
- Siriwardhene, M.A., Abeysekera, M.A., Chandrika, U.G., Goonetilleke, A.K.E. (2013). Anti-hyperglycemic Effect and Phytochemical Screening of Aqueous Extract of *Passiflora foetida* (Linn.) on Normal Wistar Rat Model. *Academic journals* volume 7(45), 2892-289.
- Suhardinata, F., & Etisa, A. M. (2015). Pengaruh Bubuk Daun Kenikir (*Cosmos caudatus*) Terhadap Malondialdehyde Plasma Tikus Wistar Diabetes Diinduksi Streptozotocin. *Jurnal of Nutrition Collage*. 4 (2) 570-577.
- Tandi, J., A. Wulandari, & Asrifah. (2017). Efek Ekstrak Etanol Daun Gendola Merah (*Basella alba* L.) terhadap Kadar Kreatinin. *Galenika Journal of Pharmacy*. 3(2):93– 102.