

Pengaruh Ekstrak Daun Jambu Mete Terhadap Kadar Asam Urat dan Histopatologi Ginjal Mencit Diabetes

Effect of Cashew Leaf Extract on Uric Acid Levels and Kidney Histopathology of Diabetes Mice

Dina Sholihah*, Nur Qomariyah

Jurusan Biologi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam

Universitas Negeri Surabaya

*e-mail: dinasholihah9318@gmail.com

Abstrak. Diabetes mellitus dapat mengakibatkan terjadinya penurunan fungsi ginjal dan komplikasi metabolik ditandai adanya peningkatan kadar asam urat. Kandungan bioaktif daun jambu mete diduga berpotensi menurunkan kadar asam urat dalam tubuh. Tujuan penelitian ini untuk mengetahui pengaruh ekstrak daun jambu mete terhadap kadar asam urat dan histopatologi ginjal mencit diabetes. Mencit dibagi menjadi enam kelompok dengan empat kali pengulangan yaitu kelompok perlakuan ekstrak dengan dosis 4,2; 8,4; dan 12,6 mg/20g BB, glibenklamid dosis 0,0013 mg/20g BB, kontrol positif diinduksi aloksan monohidrat, dan kontrol negatif. Mencit diinduksi larutan aloksan monohidrat dosis 110 mg/kg BB, kadar asam urat diperiksa secara berkala selama 14 hari pengobatan. Preparat histopatologi ginjal dibuat menggunakan pewarna *Hematoxylin-Eosin* (HE). Data hasil dianalisis menggunakan uji *Kruskal-Wallis* dan analisis statistik uji *Mann-Whitney* dengan *software IBM SPSS Statistics 23*. Hasil analisis data kadar asam urat sebelum induksi ($p=0,0567$), pengukuran hari ke-0 pengobatan ($p=0,606$), hari ke-7 ($p=0,836$), hari ke-14 ($p=0,152$). Hasil penelitian menunjukkan dosis paling efektif dalam perbaikan ginjal adalah 8,4 mg/20g BB, nilai skoring histopatologi ginjal $p=0,017$ menunjukkan $p<0,05$. Diperoleh kesimpulan tidak ada pengaruh pemberian ekstrak daun jambu mete (*Anacardium occidentale*) pada kadar asam urat antara semua kelompok perlakuan. Terdapat pengaruh signifikan pada histopatologi ginjal.

Kata kunci: diabetes mellitus; asam urat; aloksan monohidrat; *hematoxylin eosin*.

Abstract. Diabetes mellitus can cause decreased kidney function and metabolic complications marked by increase uric acid levels. The bioactive content of cashew leaves is presumed to have the potential reducing uric acid levels. This study aimed to determine the effect of cashew leaf extract on uric acid levels and kidney histopathology of diabetes mice. Mice divided into six groups with four repetitions: the extract treatment group with a dose of 4.2; 8.4; and 12.6 mg/20g BW, glibenclamide dose of 0.0013 mg/20g BW, positive control induced alloxan monohydrate, and negative control. Mice induced by an alloxan monohydrate solution dose of 110 mg/kg BW, uric acid levels checked periodically for 14 days of treatment. Kidney histopathological preparations made using *Hematoxylin-Eosin* (HE) stain. The result data analyzed by the *Kruskal-Wallis* test and statistical analysis using the *Mann-Whitney* test with the *IBM SPSS Statistics 23* software. The result of data analysis of uric acid levels before induction ($p=0.0567$), measurement of 0th day of treatment ($p=0.606$), 7th day ($p=0.836$), 14th day ($p=0.152$). The result showed most effective dose in kidney repair was 8.4 mg/20g BW, the histopathological scoring value of kidneys $p=0.017$ showed $p<0.05$. Obtained conclusion there was no effect of cashew (*Anacardium occidentale*) leaf extract in uric acid levels between all treatment groups. There was a significant effect on the histopathology of the kidney.

Key words: diabetes mellitus; uric acid; alloxan monohydrate; *hematoxylin eosin*.

PENDAHULUAN

Diabetes mellitus (DM) adalah penyakit metabolik diakibatkan kegagalan produksi insulin oleh pankreas atau akibat ketidakmampuan tubuh dalam menggunakan insulin secara efektif yang akhirnya mengakibatkan terjadinya kenaikan konsentrasi glukosa dalam darah (WHO, 2016). Insulin merupakan hormon yang berfungsi mengatur kadar glukosa dalam darah sehingga tetap stabil (Kemenkes RI, 2014).

Beberapa tipe diabetes yang ada didasarkan pada penyebabnya yakni: DM tipe 1, DM tipe 2, DM pada kehamilan, dan DM tipe lain. Terjadinya diabetes tipe 1 ditunjukkan dengan adanya kerusakan pada sel β pankreas sehingga tubuh tidak mampu memproduksi insulin dan menyebabkan timbulnya resistensi insulin dan ketergantungan insulin seumur hidup (Dipiro, 2011). Diabetes tipe 2 memiliki karakteristik hiperglikemia akibat kelainan kerja insulin, kelainan sekresi insulin, atau keduanya (Decroli, 2019). DM menjadi penyakit yang sangat berbahaya karena dapat menyebabkan komplikasi seperti neuropati dan gagal ginjal (Laxmi dkk., 2017), kerusakan mata, penyakit jantung hipertensi, dan stroke (Yusnita dkk., 2021). Kadar glukosa yang tinggi dalam darah akibat DM membuat ginjal menyaring terlalu banyak darah (ADA, 2013). Kondisi hiperglikemik dan resistensi insulin pada penderita DM menyebabkan peningkatan aktivitas sitokin proinflamasi, dimana sitokin proinflamasi akan meningkatkan apoptosis sel dan nekrosis jaringan serta meningkatkan aktivitas enzim *xanthine oxidase* yang berakibat pada peningkatan asam urat dalam serum (Pertiwi dkk., 2014). Sedangkan, asam urat termasuk metabolit yang dihasilkan oleh tubuh dan produksi berlebih asam urat dapat menimbulkan gangguan kesehatan. Makanan dan senyawa dengan kadar purin tinggi dapat mempengaruhi kadar asam urat dalam tubuh (Nurhayati, 2018).

Keterkaitan asam urat dan DM tipe 2 yakni adanya resistensi insulin pada penderita diabetes yang menyebabkan terjadinya peningkatan reabsorpsi sodium di tubulus ginjal sehingga mengakibatkan ekskresi sodium dan asam urat oleh ginjal meningkat (Yusuf dkk., 2017). Adanya interaksi antara glukosa serum dan metabolisme purin pada masa hiperglikemia dan glukosuria penderita DM juga dapat menyebabkan peningkatan ekskresi asam urat (Guntur dkk., 2016). Pada penderita penyakit metabolik, peningkatan kerja ginjal dalam jangka panjang akan mengakibatkan penurunan kerja ginjal dan penurunan ekskresi asam urat yang mengakibatkan peningkatan kadar asam urat (Gustafsson dan Unwin, 2013).

Peningkatan kadar asam urat serum yang dialami oleh penderita DM tipe 2 sering dihubungkan sebagai awal mula resistensi insulin maupun perkembangan nefropati (Pertiwi dkk., 2014). Hiperinsulinemia pada prediabetes mengakibatkan penurunan produksi asam urat dan garam sehingga memicu hiperurisemia dan penyakit kardiovaskular lainnya (Nasrul dan Sofitri, 2012). Oleh karena itu, pengendalian kadar glukosa darah serta faktor metabolik seperti hipertensi, dislipidemia, dan hiperurisemia sangat penting bagi penderita DM tipe 2 guna memperlambat laju perburukan fungsi ginjal (International Society of Nephrology, 2013). Hal ini disebabkan karena ginjal menjadi organ ekskresi utama untuk cairan dalam tubuh yang tidak digunakan lagi, termasuk asam urat (Nisa dan Ismail, 2017).

Penelitian Sujono dkk. (2016) melaporkan bahwa daun jambu mete (*A. occidentale*) memiliki kemampuan menurunkan kadar glukosa dalam darah sehingga dapat dijadikan obat antidiabetes. Ekstrak daun jambu mete mengandung senyawa yang dapat berperan aktif sebagai antioksidan diantaranya flavonoid, tannin, polifenol (Putri dkk., 2018). Pengoptimalan aktivitas antioksidan dalam tubuh perlu dilakukan untuk mengurangi stress oksidatif yang timbul akibat adanya ketidakseimbangan radikal bebas dan antioksidan yang menyebabkan adanya kerusakan sel hingga organ (Khaira, 2010). Daun jambu mete yang diekstrak dengan etanol juga memiliki kandungan tannin yang tinggi dan memiliki pengaruh besar pada kemampuan antioksidan ekstrak etanol daun jambu mete (Fidrianny dkk., 2012).

Flavonoid termasuk senyawa bioaktif dari golongan polifenol yang memiliki aktivitas anti inflamasi dan antivirus (Qinghu dkk., 2016), serta dapat berperan sebagai antioksidan dan *anti-aging* (Vanessa dkk., 2014). Flavonoid juga dapat membantu penurunan kadar asam urat dengan mengambat kerja *xanthine oxidoreduktase* (Gliozzi dkk., 2016) yang berperan dalam mengkatalisis pembentukan asam urat (Maiuolo dkk., 2015). Kandungan flavonoid dalam jambu mete yang bersifat sebagai anti diabetes dan antioksidan mendasari dilakukan penelitian untuk mengetahui pengaruh ekstrak daun jambu mete (*A. occidentale*) terhadap kadar asam urat dan histopatologi ginjal mencit (*Mus musculus*) diabetes.

BAHAN DAN METODE

Penelitian ini berupa penelitian eksperimental menggunakan rancangan acak lengkap (RAL) dan dilaksanakan pada bulan November-Desember 2020 di Laboratorium Fisiologi hewan, Jurusan Biologi, FMIPA, Universitas Negeri Surabaya.

Alat yang dipergunakan pada penelitian ini yaitu neraca analitik, wadah maserasi, *rotary vacuum evaporator*, wadah ekstrak, seperangkat kandang mencit, seperangkat alat ukur asam urat dan *strip test* asam urat merek *Easy Touch*, spuit, sonde oral, seperangkat alat bedah, dan mikroskop cahaya.

Bahan yang dipergunakan meliputi daun jambu mete (*Anacardium occidentale*), etanol 90%, *Natrium-carboxyl Methyl Cellulose* (Na-CMC) 1%, *Alloxan monohydrate*, sekam, pakan standar, larutan NaCl fisiologis, dan larutan *Neutral Buffered Formaline* (NBF) 10%, Kloroform, Alkohol 70% .

Daun Jamu Mete (*Anacardium occidentale*) diperoleh dari kabupaten Sidoarjo, Jawa Timur. Daun jambu mete dibersihkan kemudian dikeringkan, daun yang telah kering dihaluskan sehingga diperoleh simplisia daun jambu mete, simplisia kemudian diekstrak dengan metode maserasi bertingkat, dikarenakan proses ekstraksi dengan metode maserasi lebih sederhana dan mudah pengerjaannya (Putri dkk., 2018). Pada penelitian ini maserasi dilakukan dengan menggunakan 400 gram simplisia daun jambu mete dan 4000 mL pelarut etanol 96%, lama waktu maserasi 3×24 jam dengan perbandingan 1:4, 1:3, dan 1:3. Hasil maserasi kemudian dikentalkan menggunakan *rotary vacuum evaporator* dengan temperatur *water bath* 68-70°C, *rotary evaporator* 70-80 rpm, temperatur evaporator 37°C hingga didapatkan ekstrak kental.

Mencit (*Mus musculus*) jantan digunakan sebagai hewan coba, umur 2-3 bulan, dan berat 20-30g yang diperoleh dari PUSVETMA Surabaya dengan jumlah 24 ekor dibagi menjadi 6 kelompok perlakuan dengan 4 pengulangan yaitu: kelompok perlakuan ekstrak daun jambu mete (*Anacardium occidentale*) dosis 1 (ekstrak daun 4,2 mg/20g BB), dosis 2 (ekstrak daun 8,4 mg/20g BB), dosis 3 (ekstrak daun 12,6 mg/20g BB), perlakuan glibenklamid (dosis 0,013 mg/20g BB), kontrol positif aloksan monohidrat, dan kontrol negatif (kontrol normal). Aklimasi dilakukan dengan menempatkan mencit dalam kandang pemeliharaan dalam waktu 7 hari, mencit diberi pakan dengan minum secukupnya. Selama aklimasi dipastikan kondisi hewan coba normal, kadar glukosa normal dan bertingkah laku normal.

Induksi Aloksan. *Alloxan monohydrate* dilarutkan menggunakan larutan *sodium citrate buffer* 0,1 M. Kemudian diinjeksikan pada mencit secara intraperitoneal agar diabetes (Karau dkk., 2012) dengan dosis 110 mg/20gr BB. Induksi larutan *alloxan monohydrate* dilakukan terhadap seluruh kelompok percobaan kecuali kelompok kontrol negatif. Setelah enam jam induksi aloksan mencit yang diinduksi diberi sukrosa 10% untuk mencegah terjadinya hipoglikemia. Mencit yang dianggap sudah mengalami diabetes jika kadar glukosa darah puasa mencapai ± 200 mg/dL (Cahyaningrum dkk., 2019) kemudian diberi perlakuan uji.

Mencit kelompok perlakuan ekstrak yang telah mengalami diabetes kemudian diinduksi ekstrak setiap hari selama 14 hari pengamatan menggunakan spuit berkanula atau sonde oral untuk meminimalisir terjadinya luka saat pemberian ekstrak. Perlakuan sonde dilakukan dengan kepala mencit diposisikan menengadahkan dan mulutnya sedikit terbuka, sonde oral kemudian dimasukkan ke dalam mulut secara perlahan ke arah belakang melalui langit-langit, melewati *esophagus*, hingga masuk ke lambung, kemudian ekstrak disondekan (Putri, 2018).

Selama 14 hari perlakuan dilakukan pengukuran kadar asam urat secara berkala. Pengukuran dilakukan dengan cara ekor mencit dibersihkan kemudian darah diambil dari ekor menggunakan *blood lancet*, darah yang keluar diletakkan pada strip yang terpasang pada alat *Easytouch* (GCU) kemudian ditunggu hingga hasil kadar asam urat muncul pada layar alat yang dinyatakan dalam mg/dL (Restina dkk., 2018).

Setelah 14 hari perlakuan pemberian ekstrak dilakukan pembedahan pada mencit kemudian diambil organ ginjal dan dilakukan fiksasi dengan larutan *neutral buffered formaline* (NBF), kemudian *washing* menggunakan alkohol 70%, dehidrasi dan *clearing* dilakukan menggunakan alkohol bertingkat, kemudian dilakukan *infiltrasi* menggunakan paraffin cair, kemudian sampel organ diblocking dengan dilakukan *embedding* menggunakan paraffin cair dalam kertas yang sudah dibentuk balok, setelah blok organ dingin dilakukan pemotongan menggunakan mikrotom dengan ketebalan $\pm 4-5$ μ m (Manullang dkk., 2018). Hasil pemotongan ditempelkan pada *object glass* lalu dilakukan pengeringan dengan suhu 30°C. Selanjutnya dilakukan pewarnaan menggunakan pewarna histologi *Hematoxylin-Eosin*. Kemudian dilakukan pengamatan preparat menggunakan mikroskop cahaya.

Pengamatan preparat histopatologi ginjal mengacu pada metode yang dilakukan Kamaliani dkk. (2019) dengan mengamati preparat histopatologi menggunakan mikroskop binokuler dengan perbesaran

400× pada lima lapang pandang terhadap berbagai perubahan yang terjadi. Kemudian dilakukan skoring terhadap kondisi ginjal dengan kriteria skoring sebagai berikut.

- Skor 0 = tidak terdapat nekrosis atau degenerasi melemak pada jaringan
- Skor 1 = terdapat nekrosis fokal atau degenerasi melemak fokal
- Skor 2 = terdapat nekrosis multifokal atau degenerasi melemak multifokal
- Skor 3 = terdapat nekrosis difusa atau degenerasi difusa.

Data kadar asam urat dan nilai skoring histopatologi ginjal yang diperoleh dianalisis menggunakan program *IBM SPSS Statistics 23*, analisis yang dilakukan meliputi uji normalitas menggunakan uji *Shapiro-Wilk*. Dilanjutkan analisis perbedaan bermakna antar perlakuan dan ada tidaknya pengaruh ekstrak dengan uji *Kruskal-Wallis* (Imbar dkk., 2019) setelah itu dilakukan analisis statistik dengan uji *Mann-Whitney* (Fithri dkk., 2018) untuk melihat perbedaan nyata antar dua kelompok perlakuan.

HASIL

Ekstraksi daun jambu mete (*Anacardium occidentale*) menggunakan pelarut etanol 96% menghasilkan 2,7 liter ekstrak cair, setelah dievaporasi menghasilkan ekstrak kental berwarna hijau kecoklatan dengan bau khas daun. Selama 14 hari perlakuan ekstrak daun jambu mete (*A. occidentale*) dilakukan pengukuran kadar asam urat mencit secara berkala dengan hasil sebagai berikut (**Tabel 1**).

Tabel 1. Kadar asam urat mencit selama 14 hari perlakuan

Perlakuan	Rata-rata hasil ± sd (mg/dL)			
	Sebelum induksi aloksan monohidrat	Hari ke-0	Hari ke-7	Hari ke-14
Dosis 1 (ekstrak daun 4,2 mg/20g BB)	11,65 ± 5,13	14,125 ± 1,97	9,625 ± 3,98	10,3 ± 4,23
Dosis 2 (ekstrak daun 8,4 mg/20g BB)	7,65 ± 3,36	12,175 ± 4,38	9,85 ± 5,72	13,525 ± 3,85
Dosis 3 (ekstrak daun 12,6 mg/20g BB)	5,45 ± 1,35	10 ± 5,69	9,325 ± 6,75	11,925 ± 2,85
Glibenklamid	8,425 ± 6,15	11,625 ± 5,80	9,675 ± 4,55	10,425 ± 5,52
Kontrol positif aloksan monohidrat	10,325 ± 3,13	8,425 ± 4,12	8,325 ± 2,54	8,45 ± 4,50
Kontrol negatif	10,95 ± 8,18	10,9 ± 7,00	6,225 ± 1,80	5,025 ± 3,33

Berdasarkan analisis data menggunakan *Kruskal-Wallis* pada (**Tabel 1**) didapatkan bahwa data kadar asam urat tidak berbeda signifikan untuk semua kelompok yakni $p=0,567$ untuk pengukuran sebelum induksi, $p=0,606$ pengukuran hari ke-0 perlakuan, $p=0,836$ pengukuran hari ke-7 perlakuan, $p=0,152$ pengukuran hari ke-14 perlakuan ($p>0,05$). Uji lanjutan *Mann-Whitney* menunjukkan bahwa hasil berbeda nyata terdapat pada pengamatan sebelum induksi aloksan antara dosis 3 dengan kontrol positif aloksan monohidrat, pengamatan hari ke-0 perlakuan berbeda nyata antara dosis 1 dengan kontrol positif aloksan monohidrat, pengamatan hari ke-14 perlakuan berbeda nyata dosis 2 dengan kontrol negatif dan antara dosis 3 dengan kontrol negatif.

Setelah 14 hari perlakuan dilakukan pembedahan dan ginjal mencit diambil, kemudian dilanjutkan pembuatan preparat histopatologi ginjal. Hasil pengamatan preparat histopatologi ginjal menunjukkan bahwa kelompok perlakuan dosis 1 terdapat nekrosis pada tubulus, pada dosis 2 ditemukan nekrosis dan degenerasi pada sel, pada dosis 3 terdapat nekrosis dan degenerasi pada tubulus, pada kelompok perlakuan glibenklamid terdapat nekrosis dan degenerasi pada tubulus glomerulus, pada kelompok kontrol positif aloksan monohidrat ditemukan adanya nekrosis, degenerasi fokal, dan degenerasi difusa. Pada kontrol negatif menunjukkan struktur tubulus dan glomerulus yang normal, pengamatan terhadap preparat histopatologi ginjal didapatkan hasil (**Tabel 2**).

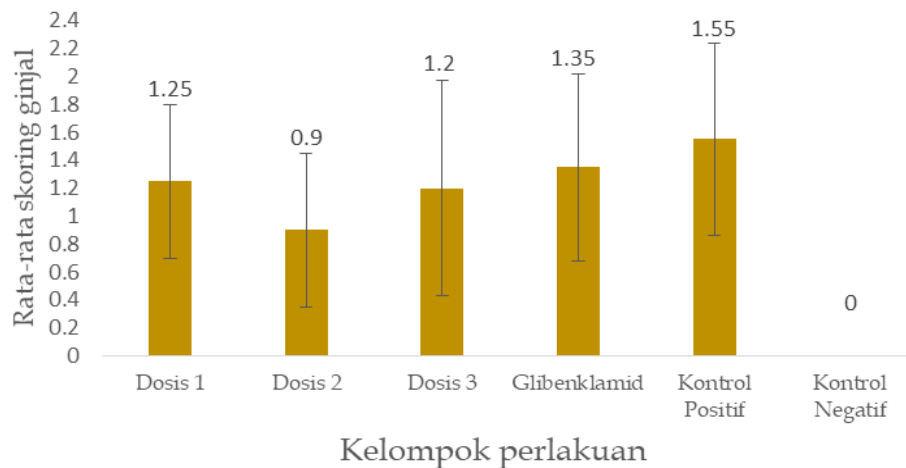
Skoring terendah ialah pada perlakuan kontrol negatif dengan rata-rata $0,00 \pm 0,00$ (Tabel 2), sedangkan rata-rata skoring kerusakan tertinggi ialah pada kelompok perlakuan kontrol positif aloksan

monohidrat yaitu $1,55 \pm 0,68$ diikuti dengan kelompok perlakuan pemberian glibenklamid dengan rata-rata skoring kerusakan ginjal yaitu $1,35 \pm 0,67$. Pada perlakuan pemberian ekstrak kerusakan ginjal terlihat pada kelompok perlakuan dosis 2 (ekstrak daun 8,4 mg/20g BB) dengan nilai $0,9 \pm 0,55$ kemudian diikuti dengan kelompok perlakuan dosis 3 (ekstrak daun 12,6 mg/20g BB) dengan nilai $1,2 \pm 0,77$ lalu nilai kerusakan tertinggi kelompok pemberian ekstrak daun terdapat pada kelompok perlakuan dosis 1 dengan $1,25 \pm 0,55$ sehingga didapatkan grafik seperti pada Gambar 1.

Tabel 2. Hasil skoring gambaran histopatologi ginjal

Kelompok Perlakuan	Rata-rata \pm standar deviasi
A	$1,25 \pm 0,55$
B	$0,9 \pm 0,55$
C	$1,2 \pm 0,77$
D	$1,35 \pm 0,67$
E	$1,55 \pm 0,68$
F	$0,00 \pm 0,00$

Keterangan : Dosis 1 (A), dosis 2 (B), dosis 3 (C), glibenklamid (D), kontrol positif aloksan monohidrat (E), dan kontrol negatif (F).



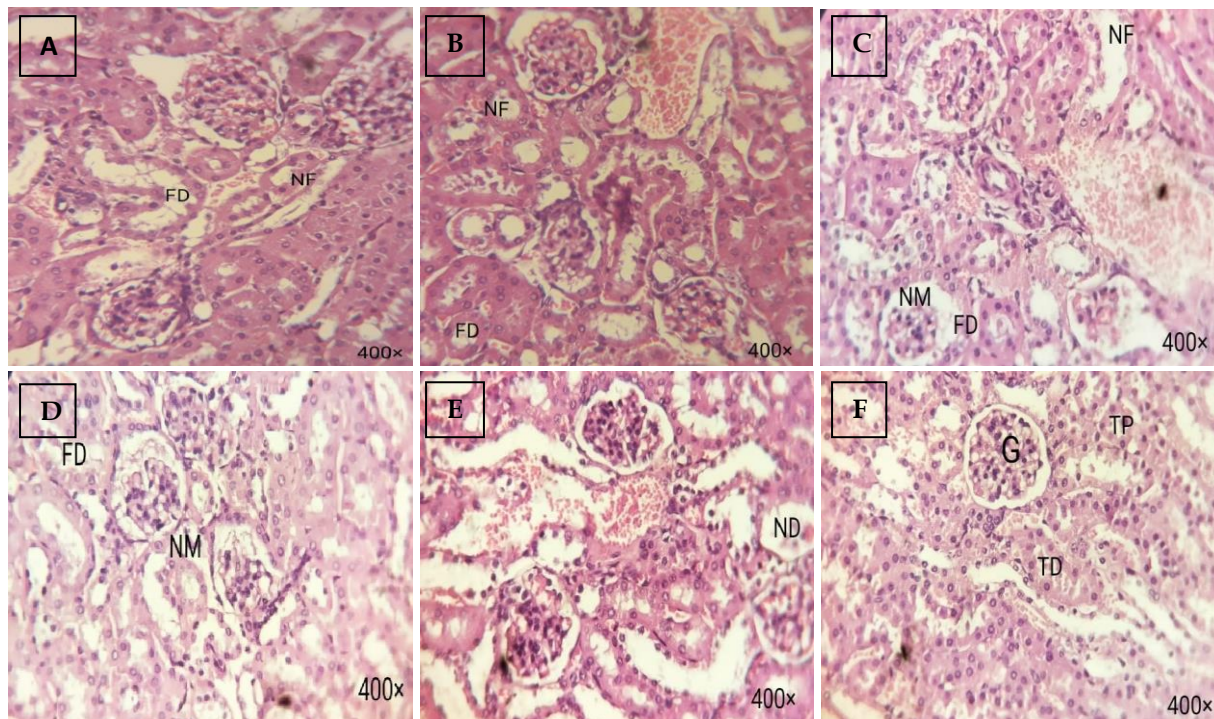
Gambar 1. Grafik nilai rata-rata skoring preparat histopatologi

Berdasarkan data hasil pengamatan yang telah diperoleh kemudian dilakukan uji statistik menggunakan *Kruskal-Wallis* terhadap data skoring ginjal. Hasil memperlihatkan adanya perbedaan nyata antara semua kelompok perlakuan dilihat dari nilai $p=0,017$ dengan taraf kepercayaan 5% dapat dikatakan ekstrak daun jambu mete (*A. occidentale*) berpengaruh dalam perbaikan histopatologi ginjal. Hasil pengamatan histopatologi ginjal menggunakan mikroskop disajikan dalam (**Gambar 2**).

Berdasarkan gambar hasil pengamatan histopatologi ginjal diketahui bahwa pada kelompok perlakuan dosis 1 terlihat adanya degenerasi melemak (FD) dan nekrosis fokal (NF). Pada kelompok perlakuan dosis 2 terlihat adanya degenerasi melemak (FD) dan nekrosis fokal (NF). Pada kelompok perlakuan dosis 3 terlihat adanya degenerasi melemak (FD), nekrosis fokal (NF), dan nekrosis multifokal (NM). Pada kelompok perlakuan glibenklamid terlihat adanya degenerasi melemak (FD) dan degenerasi multifokal (NM). Pada kelompok perlakuan kontrol positif aloksan monohidrat terlihat adanya nekrosis difusa (ND). Pada kelompok perlakuan kontrol negatif terlihat gambaran ginjal sehat.

PEMBAHASAN

Hasil analisis kadar asam urat menunjukkan bahwa data kelompok perlakuan ekstrak daun jambu mete (*Anacardium occidentale*) dengan kelompok perlakuan glibenklamid dan kontrol tidak berbeda signifikan. Berdasarkan rata-rata data kadar asam urat pada (**Tabel 1**) untuk semua perlakuan diketahui



Gambar 2. Gambaran histopatologi ginjal setelah 14 hari perlakuan. Kelompok perlakuan dosis 1 (A), dosis 2 (B), dosis 3 (C), glibenklamid (D), kontrol positif aloksan monohidrat (E), kontrol negatif (F). Keterangan tanda : nekrosis focal (NF), nekrosis multifokal (NM), nekrosis difusa (ND), fatty degeneration (FD), glomerulus (G), tubulus proksimal (TP), dan tubulus distal (TD).

kadar asam urat mengalami peningkatan terutama pada kelompok perlakuan yang diinduksi aloksan mengalami peningkatan yang lebih tinggi, sejalan dengan hasil penelitian Sharma dkk. (2014) menunjukkan jika induksi aloksan dapat menyebabkan peningkatan signifikan asam urat serum, urea, dan kreatinin serta penurunan kadar albumin dan protein pada hewan diabetes jika dibandingkan kontrol nondiabetes. Produksi asam urat sangat bergantung pada jumlah *xanthine oxidase* (XO), pada metabolisme purin dalam tubuh XO akan mengubah hiposantin menjadi xantin kemudian menjadi asam urat (Anandagiri dkk., 2014).

Peningkatan asam urat pada penderita DM Tipe 2 merupakan pertanda adanya kerusakan organ ginjal atau peningkatan nefropati pada penderita DM tipe 2 yang disebabkan perburukan kontrol glikemia, fungsi sel β dan organ ginjal yang semakin meningkat seiring dengan durasi diabetes (Pertiwi dkk., 2019). Ginjal penderita DM akan mengalami perubahan morfologis maupun fungsional sebelum munculnya gejala dari nefropati diabetes, perubahan morfologis dapat timbul sejak 2-5 tahun sejak diagnosis DM terhadap pasien (Putri, 2015).

Ginjal menjadi organ yang sangat rentan terhadap zat toksik dikarenakan 20-30% darah dibersihkan di ginjal (Kamarudin dan Salim, 2002). Ginjal juga memiliki peranan penting dalam pengaturan kadar asam urat darah, sirkulasi asam urat disaring melalui glomerulus ke tubulus renalis. Sekitar 90% asam urat yang telah disaring diserap kembali, pada tubulus kontortus proksimal oleh *urat transporter 1* (URAT1) dan *glucose transporter 9* (GLUT9), 10% dari sisa ekskresi merupakan 60-70% dari total ekskresi asam urat tubuh dan 30-40% diekskresikan di usus, umumnya produksi asam urat konstan pada orang yang sehat (Bobulescu dan Moe, 2012).

Pada pasien prediabetes dan awal diabetes menunjukkan kadar asam urat akan mengalami peningkatan sehingga selain melaksanakan diet DM penting untuk memperhatikan diet rendah purin karena mempengaruhi asam urat (Rao dan Sahayo, 2012). Asam urat akan mengalami penurunan karena hiperfiltrasi ginjal akibat glikosuria (Siregar dan Nurkhalis, 2015) namun kadar asam urat akan mengalami peningkatan kembali seiring dengan penurunan fungsi ginjal akibat kelelahan kerja yang dialami oleh ginjal (Sachdev, 2012). Peningkatan kadar asam urat pada tubuh akhirnya akan menyebabkan

penumpukan dan penimbunan zat asam urat pada bagian tubuh seperti persendian-persendian maupun di ginjal dalam bentuk Kristal-kristal (Sandjaya, 2014).

Berdasarkan pengamatan pada preparat histopatologi ginjal (**Gambar 2.**) kelompok kontrol positif induksi aloksan tanpa pemberian ekstrak daun jambu mete (*Anacardium occidentale*) dan glibenklamid terlihat adanya nekrosis pada tubulus ginjal, susunan tubulus terlihat renggang dan adanya degenerasi meleak. Kelompok kontrol negatif tanpa induksi aloksan menunjukkan tubulus tersusun rapat, tidak terdapat nekrosis dan degenerasi meleak. Pada pengamatan kelompok perlakuan glibenklamid ditemukan adanya nekrosis dan degenerasi meleak, pada pengamatan preparat kelompok perlakuan ekstrak daun ditemukan adanya nekrosis dan degenerasi meleak yang lebih sedikit dibandingkan kontrol positif dan kelompok perlakuan glibenklamid.

Perubahan struktur ginjal yang terlihat pada pengamatan menunjukkan bahwa kerusakan sel tubulus lebih dominan pada perubahan degenerasi yang belum mencapai nekrosis. Adanya degenerasi sel menandakan awal kerusakan yang diakibatkan oleh zat toksin, semakin tinggi zat toksin maka semakin banyak degenerasi pada sel sebaliknya semakin rendah kadar zat toksin dalam tubuh maka semakin sedikit degenerasi pada sel, sel yang mengalami degenerasi dapat kembali normal apabila zat toksin dikurangi atau sudah tidak terdapat lagi dalam tubuh (Almunawati dkk., 2017). Degenerasi sel ditandai dengan perubahan bentuk sel menjadi abnormal ditunjukkan dengan adanya pembesaran sel, perubahan bentuk inti sel baik membesar maupun mengecil dari bentuk normalnya, bahkan hilangnya inti sel dari sitoplasma (Hardiningtyas dkk., 2014).

Pada pengamatan histopatologi ginjal, ditemukan degenerasi meleak dan nekrosis pada sel. Degenerasi meleak dapat terjadi akibat akumulasi lemak yang abnormal di sitoplasma ditandai adanya vakuola dengan ukuran bervariasi yang mendesak inti ke tepi, hal ini dapat terjadi akibat adanya toksin, malnutrisi protein, diabetes mellitus dan anoksia (Fahrimal dkk., 2016). Nekrosis merupakan kerusakan sel yang diakibatkan degenerasi berat dan kerusakan pembuluh darah sehingga menyebabkan pembengkakan sel serta disfungsi jaringan bahkan kerusakan organ, selama masa laten perkembangan suatu penyakit kemungkinan tidak akan ada gejala yang menandakan kerusakan organ akibat nekrosis (Deviana, 2018). Peningkatan radikal bebas dan ROS juga dapat menyebabkan terjadinya kerusakan sel yaitu bagian-bagian sel akan keluar dan berikatan dengan protein fibronectin di dalam lumen tubulus ginjal yang menyebabkan penyumbatan lumen (Siswanto dkk., 2016).

Adanya perbaikan struktur ginjal pada kelompok perlakuan ekstrak daun jambu mete (*Anacardium occidentale*) diduga karena adanya kandungan senyawa antioksidan, salah satunya ialah Flavonoid. Flavonoid memiliki kemampuan antioksidan untuk mengobati penyakit vascular dan sebagai anti inflamasi, senyawa flavonoid dapat mencegah *reactive oxygen species* (ROS) secara langsung dengan cara berikatan langsung dengan radikal bebas sehingga menyebabkan kestabilan pada radikal atau menonaktifkan radikal (Arifin dan Ibrahim, 2018).

Berdasarkan analisis yang telah dilakukan dapat dikatakan bahwa data kadar asam urat tidak berbeda signifikan antar semua kelompok perlakuan, hal ini dapat diakibatkan jarak waktu induksi dan pengambilan sampel organ yang terlalu dekat yakni 14 hari sehingga perbedaan kadar asam urat belum signifikan, hal ini juga mempengaruhi kelainan pada gambaran histopatologi kelompok perlakuan masih belum terlihat jelas. Sejalan dengan penelitian Rasyad dkk. (2019) terkait penurunan kadar asam urat menunjukkan bahwa semakin lama waktu perlakuan persentase penurunan asam urat semakin terlihat. Selain itu, pemanfaatan obat herbal dalam upaya menurunkan kadar asam urat memerlukan waktu lebih lama jika dibandingkan obat sintetik dikarenakan senyawa pada obat herbal memerlukan waktu lebih lama untuk menyatu dalam metabolisme tubuh (Tari dkk. 2018) Sehingga perlu dilakukan adanya pengujian lain dengan memberikan waktu perlakuan yang lebih lama dan penambahan perlakuan dengan pemberian purin juga perlu dilakukan agar kemampuan penurunan asam urat oleh ekstrak daun jambu mete (*Anacardium occidentale*) lebih terlihat.

SIMPULAN

Berdasarkan penelitian dapat disimpulkan bahwa tidak ada pengaruh pemberian ekstrak daun jambu mete (*Anacardium occidentale*) terhadap kadar asam urat pada semua kelompok perlakuan. Terdapat pengaruh signifikan terhadap histopatologi ginjal, didapatkan bahwa dosis ekstrak daun jambu mete (*Anacardium occidentale*) paling optimal dalam perbaikan ginjal ialah 8,4 mg/20g BB .

DAFTAR PUSTAKA

- ADA, 2013. Kidney Disease (Nephropathy). Diabetes.org. Diakses melalui <http://www.diabetes.Org/living-with-diabetes/complications/kidney-disease-nephropathy.html>. Pada 14 Oktober 2020.
- Almunawati, Budiman H, dan Aliza D, 2017. Histopatologi Ginjal Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) yang Diinjeksi Formalin. *JIMVET*. Vol. 1(3): 424-431.
- Anandagiri DAWM, Manuaba IBP, dan Suastuti NGAMDA, 2014. Pemanfaatan Teh Kombu Sebagai Obat Hiperurisemia Melalui Penghambatan Aktifitas Xantin Oksidasi Pada *Rattus norvegicus*. *Jurnal Kimia*. Vol. 8(2): 220-225.
- Arifin B dan Ibrahim S, 2018. Struktur, Bioaktivitas dan Antioksidan Flavonoid. *Jurnal Zarah*. Vol. 6(1): 21-29.
- Bobulescu IA and Moe OW, 2012. Renal Transport of Uric Acid : Evolving Concepts and Uncertainties. *Adv Chronic Kidney Disc*. Vol. 19(6): 358-371.
- Cahyaningrum PL, Yuliari SAM, dan Suta IBP, 2019. Uji Aktivitas Antidiabetes dengan Ekstrak Buah Amla (*Phyllanthus emblica* L) pada Mencit Balb/C yang Diinduksi Aloksan. *Journal of Vocational Health Studies*. Vol. 3 (2019): 53-58.
- Decroli E, 2019. *Diabetes Mellitus Tipe 2*. Padang : Pusat Penerbitan Bagian Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Andalas Padang.
- Deviana A, 2018. Pengaruh Pemberian Ekstrak Biji Petai (*Parkia speciose*) terhadap Gambaran Histopatologi ginjal Bagian Tubulus Proksimal pada Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Jantan Galur Wistar yang Diinduksi Paracetamol. *Hang Buah Medical Journal*. Vol. 15(2): 234-251.
- Dipiro JT, Talbert RL, Yee GC, Matzke GR, Wells BG, and Posey LM, 2011. *Pharmacotherapy : A Pathophysiology Approach*. New York : Mc Graw Hill Medical.
- Fahrimal Y, Rahmiwati, dan Aliza D, 2016. Gambaran Histopatologis Ginjal Tikus Putih (*Rattus Norvegicus*) Jantan yang Diinfeksi *Trypanosome evansi* dan Diberi Ekstrak Daun Sernai (*Wedelia biflora*). *Jurnal Medika Veterinaria*. Vol. 10(2): 166-169.
- Fidrianny I, Ruslan K, Saputra J, 2012. Antioxidant activities of different polarity extracts from chaswe (*Anacardium occidentale* L.) Leaves and Isolation of antioxidant compound. *Jurnal Medika Planta*. Vol. 2(1) : 1-12.
- Fithri AA, Enny P, dan Choirun N, 2018. Perbedaan Kadar Asam Urat Dan Asupan Zat Gizi Pada Kelompok Vegetarian dan Nonvegetarian. *Journal of nutrition college*. Vol. 7(1): 15-22.
- Gliozzi M, Natalia M, Saverio M, dan Vinzeno M, 2016. The Treatment of Hyperuricemia. *International journal of cardiology*. Vol. 213: 23-27
- Guntur, Ongkowijaya J, dan Wantania FE, 2016. Hubungan Asam Urat Dan HbA1c pada Penderita Diabetes Melitus Tipe 2 yang Dirawat Inap Di RSUP Prof. Dr. R.D. Kandou Manado. *jurnal e-clinic*. Vol. 4(2).
- Gustafsson D and Unwin R, 2013. The Pathophysiology Of Hyperuricaemia and Its Possible Relationship to Cardiovascular Disease, Morbidity and Mortality. *BMC Nephrology*. Vol. 14(164).
- Hardiningtyas SD, Purwaningsih S, dan Handharyani E, 2014. Aktifitas Antioksidan dan Efek Hepatoprotektif Daun Bakau Api-Api Putih. *JPHPI*. Vol. 17(1): 80-91.
- Imbar AC, Queljoe ED, Rotinsulu H, 2019. Uji Aktivitas Antihiperurisemia Ekstrak Etanol Tumbuhan Suruhan (*Peperomia pellucida* L. Kunth) terhadap Tikus Putih Jantan (Galur Wistar) yang Diinduksi Kafein. *Pharmacol*. Vol. 8(4): 953-960.
- International Society of Nephrology, 2013, KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation Chronic Kidney Disease. Vol. 3(1): 73-90
- Kamaliani BR, Setiasih NLE, dan Winaya IBO, 2019. Gambaran Histopatologi Ginjal Tikus Wister Diabetes Mellitus Eksperimental yang Diberikan Ekstrak Etanol Daun Kelor. *Buletin Veteriner Udayana*. Vol. 11(1): 71-77.
- Kamarudin M dan Salim MN, 2002. Pengaruh Pemberian Air Perasan Daun Papaya Pada Ayam : Respon terhadap Patofisiologi Ginjal. *Jurnal Sains Veteriner*. Vol. 20(1): 5-8.
- Karau GM, Njagi ENM, Machocho AK, and Wangai LN, 2012. Hypoglycemic Activity of Aqueous and Etylacetate Leaf And Stem Bark Extract of *Pappea Capeins* (L.) in Alloxan Induced Diabetic BALB/C Mice. *British Journal of Pharmacology and Toxicology*. Vol. 3(5): 251-258.
- Kemenkes RI, 2014. Situasi dan Analisis Diabetes. Pusat Data dan Informasi Kementerian Kesehatan RI. Doi : 24427659.
- Khaira K, 2010. Menangkal Radikal Bebas dengan Anri-oksidan. *Jurnal Saintek*. Vol. 11(2): 183-187.
- Laxmi SN, Tjandrakirana, dan Kuswanti N, 2017. Pengaruh Filtrat Kulit Buah Naga Merah (*Hylocereus polyrhizus*) terhadap Kadar Glukosa Darah Mencit (*Mus musculus*) yang Diinduksi Glukosa. *LenteraBio*. Vol 6(1): 1-5.
- Manullang DH, Sudira IW, Berata IK, dan Merdana IM, 2018. Ekstrak Etanol Sarang Semut Menyebabkan Kerusakan Struktur Histologi Ginjal Mencit. *Buletin Veteriner Udayana*. Vol. 10(2): 183-189.

- Maiuolo J, Oppedisano F, Gratteri S, Muscoli C, and Mollace V, 2021. Regulation of Uric Acid Metabolism and Excretion. *International Journal of Cardiology*. Vol. 213 (2016): 8-14.
- Nasrul E dan Sofitri S, 2012. Hiperurisemia pada Pra Diabetes. *Jurnal Kesehatan Andalas*. Vol. 1(2): 86-91.
- Nurhayati, 2018. Hubungan Pola Makan dengan Terjadinya Penyakit gout (asam urat) di Desa Limran Kelurahan Pantoloan Boya Kecamatan Taweli. *Jurnal Kesmas*. Vol. 7(6).
- Nisa T dan Ismail A, 2017. Pengaruh Pemberian Tawas dengan Dosis Bertingkat Dalam Pakan Selama 30 Hari terhadap Gambaran Histopatologi Ginjal Tikus Wistar. *Jurnal Kedokteran Diponegoro*. Vol. 6(3): 1480-1487.
- Pertiwi D, Almurdi A, dan Sy E, 2014. Hubungan Asam Urat dengan Gula Darah Pada Penderita Diabetes Mellitus tipe 2 yang Mengalami Obesitas. *Jurnal Kesehatan Masyarakat Andalas*. Vol. 8(2) : 79-84.
- Pertiwi NML, Wandu IN, dan Mulyantari NK, 2019. Prevalensi Hiperurisemia Pada Penderita Diabetes Mellitus Tipe 2 Di Rumah Sakit Umum Pusat Sanglah Denpasar Bali Periode Juli-Desember 2017. *Jurnal Medika Udayana*. Vol 8(10)
- Putri FMS, 2018. Urgensi Etika Medis Dalam Penanganan Mencit pada Penelitian Farmakologi. *Jurnal Kesehatan Madani Medika*. Vol. 9(2): 51-61.
- Putri DS, Muti'ah, dan Anwar YAS . 2018. Aktivitas Antioksidan pada Ekstrak Etanol Jambu Mete (*Anacardium occidentale* L.). *Jurnal Agrotek*. Vol. 5(1): 47-53.
- Putri RI, 2015. Faktor Determinan Nefropati Diabetik Pada Penderita Diabetes Mellitus Di RSUD DR. M. Soewandhi Surabaya. *Jurnal Berkala Epidemiologi*. Vol 3(1): 109-121
- Qinghu W, Jinmei J, Nayintai D, Narenchaoketu H, Jingjing H, and Baiyinmuqier B, 2016. Antiinflammatory Effects, Nuclear Magnetic Resonance Identification and High Performance Liquid Chromatography Isolation of the total Flavonoids from *Artemisia frigida*. *Journal of Food and Drug Analysis*. Vol. 24: 385-391.
- Rao M S dan Sahayo BJ, 2012. A Study of Serum Uric Acid in Diabetes Mellitus and Pre-Diabetes in a South Indian Tertiary Care Hospital. *Nitte University Journal of Health Science*. Vol. 2(2): 18-23.
- Rasyad AA, Nurbaya, dan Erjon, 2019. Pengaruh pemberian ekstrak nanas (*Ananas comocus* (L.) Merr) terhadap Penurunan Kadar Asam Urat pada Tikus Jantan Hiperurisemia. *Jurnal Ilmiah Farmasi*. Vol. 15(2): 64-69.
- Restina Y, Effendi EM, WIY, 2018. Efek ekstrak etanol 70% Herba Kemangi (*Ocimum americanum* L.) sebagai penurun Kadar Asam Urat pada Tikus Jantan Galur Sprague Dawley. *Ekologia : Jurnal Ilmiah Ilmu Dasar dan Lingkungan Hidup*. Vol. 18(2): 49-54.
- Sachdev B, 2012. Prevalance of Hyperuricemia and Its Relation with Metabaolic Syndrome Select Nomad Tribal Population of Rajasthan, India. *International Journal of Health Science and Research*. Vol. 2(4): 25-32.
- Sandjaya H, 2014. Buku Sakti Pencegah Dan Penangkal Asam Urat. Yogyakarta: Mantra book.
- Sharma B, Siddiqui MS, Ram G, Yadav RK, Arti K, Sharma G, and Jasuja ND, 2014. Rejuvenating of kidney tissue on alloxan induced mice under the effect of momocardia charintia. *Advances in pharmaceutics*. Vol. 2014. Diakses melalui <https://doi.org/10.1155/2014/439158>. Pada 5 Februari 2021.
- Siregar ML dan Nurkhalis, 2015. Korelasi Antara Kadar Gula Darah dengan Kadar Asam Urat Pada Pasien Diabetes Mellitus Tipe 2. *Idea Nursing Journal*. Vol. 3(2): 181-194.
- Siswanto B, Astriani RD, dan Reza TP, 2016. Uji Aktivitas Nephroprotektif Ekstrak Air Daun Afrika (*Vernonia amigdalina*) pada Tikus Model Gagal Ginjal. *Jurnal Medikes*. Vol. 3(2): 181-194.
- Sujono TA, Kusumowati ITD, dan Munawaroh R, 2016. Efek Antidiabetik Ekstrak Etanol Daun Jambu Mete (*Anacardium occidentale* L.) Pada Tikus yang Diinduksi Aloksan. *Prosiding*. Surabaya : Universitas Sebelas Maret
- Tari S, Salesman F, dan Yudowaluyo A, 2018. Pengaruh Rebusan Daun Salam (*Syzygium polyanthum* Wight) terhadap Penurunan Kadar Asam Urat Pada Lansia Di Panti Sosial Penyantunan Lanjut Usia Budi Agung Kota Kupang. *CHMK Applied Scientific Journal*. Vol. 1(1): 1-10.
- Vanessa MM, Longhini R, Souza JRP, Zequi JAC, Mello EVSL, Lopes GC, and Mello JCP, 2014. Extraction of Flavonoid from *Tagetes Patula* : Process Optimization and Screening for Biological Activity. *Rev Bras Farmagon*. Vol. 24: 567-583.
- WHO, 2016. Global Report on Diabetes. Doi : ISBN 978 92 4 156525 7.
- Yusnita, Djafar MHA, dan Tuharea R, 2021. Risiko Gejala Komplikasi Diabetes Mellitus Tipe II di UPTD Diabetes Center Kota Ternate. *Media Publikasi Promosi Kesehatan Indonesia*. Vol. 4(1): 60-73.
- Yusuf ML, Nasruddin S, dan Balaka KI, 2017. Gambaran Kadar Asam Urat Pada Penderita Diabetes Mellitus Tipe 2 di Rumah Sakit Umum Daerah Kota Kendari. *Jurnal Analis Kesehatan Kendari*. Vol. 2(1): 66-73.

Published: September 2021

Authors:

Dina Sholihah, Jurusan Biologi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Negeri Surabaya, Jalan Ketintang Gedung C3 Lt.2 Surabaya 60231, Indonesia, e-mail: dinasholihah9318@gmail.com

Nur Qomariyah, Jurusan Biologi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Negeri Surabaya, Jalan Ketintang Gedung Lt. 2 Surabaya 60231, e-mail: nurqomariyah@unesa.ac.id

How to cite this article:

Sholihah D, Qomariyah N, 2021. Pengaruh ekstrak daun Jambu Mete terhadap kadar asam urat dan histopatologi ginjal Mencit diabetes. *LenteraBio*; 10(3): 356-365