

Aktivitas Antihyperglikemia Ekstrak Dan Fraksi-Fraksi Buah Merah (*Pandanus Conoideus L*) Terhadap Perbaikan Fungsi Ginjal Pada Tikus Diabetes Nefropati

*Antihyperglycemia Activity of Extracts and Red Fruit Fractions (*Pandanus Conoideus L*) Towards Improvement of Kidney Function In Nephropathic Diabetic Rats*

Sakinah Sarnia Iriani¹, Wiwin Herdwiani², Tri Wijayanti³

¹ Farmasi, Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan Papua, Sorong, Indonesia,

^{2,3} Farmasi, Universitas Setia Budi, Surakarta, Indonesia,

*Email korespondensi: sakinahlihawa21@gmail.com

Kata kunci: *Pandanus conoideus L*, Diabetes Nefropati, Penelitian hewan.

Keywords: *Pandanus conoideus L*, *Diabetic Nephropathy*, *Animal research*.

Poltekkes Kemenkes Kendari, Indonesia

ISSN : 2085-0840

ISSN-e : 2622-5905

Periodicity: Bianual vol. 16 no. 3 2024

jurnaldanhakcipta@poltekkes-kdi.ac.id

Received : 06 Maret 2024

Accepted : 31 Desember 2024

Funding source: -

DOI : <https://doi.org/10.36990/hijp.v16i3.1457>

URL : [https://myjurnal.poltekkes-](https://myjurnal.poltekkes-kdi.ac.id/index.php/hijp/article/view/1457)

[kdi.ac.id/index.php/hijp/article/view/1457](https://myjurnal.poltekkes-kdi.ac.id/index.php/hijp/article/view/1457)

Contract number: -

Ringkasan: **Latar Belakang:** Diabetes nefropati merupakan komplikasi serius diabetes melitus yang memerlukan terapi alternatif. Buah merah (*Pandanus conoideus L*) kaya senyawa bioaktif dengan potensi antidiabetik dan nefroprotektif. **Tujuan:** Mengevaluasi aktivitas antihyperglikemia ekstrak dan fraksi-fraksi buah merah terhadap perbaikan fungsi ginjal pada tikus diabetes nefropati. **Metode:** Penelitian *eksperimental randomized controlled trial* menggunakan 30 tikus yang diinduksi STZ-NA, dibagi menjadi tujuh kelompok: kontrol normal, kontrol negatif, kontrol positif (pioglitazone 15 mg/kg), ekstrak buah merah (250 mg/kg), fraksi n-heksan (71,42 mg/kg), fraksi etil asetat (17,85 mg/kg), dan fraksi air (128,57 mg/kg). Parameter yang diukur meliputi glukosa darah, kreatinin, mikroalbuminuria, dan histopatologi ginjal. **Hasil:** Fraksi etil asetat paling efektif menurunkan glukosa darah (98,41%), kreatinin (22,63%), mikroalbuminuria (17,51%), dan memperbaiki kerusakan ginjal dengan kerusakan minimal. **Simpulan:** Fraksi etil asetat buah merah menunjukkan aktivitas antihyperglikemia dan nefroprotektif superior. **Saran:** Diperlukan uji klinis untuk mengkonfirmasi efikasi dan keamanan pada manusia.

Abstrack: Background: *Diabetic nephropathy is a serious complication of diabetes mellitus that requires alternative therapies. Red fruit (*Pandanus conoideus L*) is rich in bioactive compounds with antidiabetic and nephroprotective potential. Objective:* To evaluate the antihyperglycemia activity of red fruit extracts and fractions on improvement of kidney function in diabetic nephropathy rats. **Methods:** A randomized controlled trial experiment study using 30 STZ-NA-induced mice, divided into seven groups: normal control, negative control, positive control (pioglitazone 15 mg/kg), red fruit extract (250 mg/kg), n-hexane fraction (71.42 mg/kg), ethyl acetate fraction (17.85 mg/kg), and water fraction (128.57 mg/kg). The parameters measured included blood glucose, creatinine,

microalbuminuria, and renal histopathology. **Results:** The ethyl acetate fraction was most effective in lowering blood glucose (98.41%), creatinine (22.63%), microalbuminuria (17.51%), and repairing kidney damage with minimal damage.

Conclusions: The ethyl acetate fraction of red fruit exhibits superior antihyperglycemia and nephroprotective activity. **Suggestion:** Clinical trials are needed to confirm efficacy and safety in humans.

PENDAHULUAN

Diabetes merupakan salah satu dari empat *Non Communicable Disease* (NCDs) atau Penyakit Kronis Non Infeksi (World Health Organization, 2016). Selama beberapa dekade terakhir, insiden dan prevalensi diabetes terus meningkat. Berdasarkan data International Diabetes Federation (IDF) 2021 edisi kesepuluh diperkirakan 537 juta orang dewasa berusia 20-79 tahun di seluruh dunia (10,5% dari semua orang dewasa dalam kelompok usia ini) menderita diabetes, jumlah penderita diabetes diperkirakan meningkat hingga 46% pada tahun 2045. Hasil Riset Kesehatan Dasar menunjukkan prevalensi diabetes melitus yang ada di Indonesia meningkat dari 6,9% pada tahun 2013 menjadi 8,5% pada tahun 2018. Meningkatnya prevalensi diabetes ini menjadi perhatian serius mengingat hanya sekitar 25% penderita diabetes yang menyadari kondisinya (Kemenkes, 2020).

Diabetes melitus (DM) merupakan penyebab utama nefropati diabetik (ND), suatu komplikasi kronis signifikan baik pada diabetes tipe 1 maupun tipe 2. Nefropati diabetik, juga dikenal dengan sindrom Kimmelstiel Wilson, ditandai oleh albuminuria (>300 mg/hari atau >200 mcg/mnt) penurunan ireversibel dalam laju filtrasi glomerulus (GFR) dan hipertensi arteri. Kondisi ini merupakan salah satu penyebab utama gagal ginjal kronis, yang secara signifikan menurunkan kualitas hidup pasien diabetes (Vujičić et al., 2012).

Untuk memahami dan mengembangkan terapi Nefropati diabetik, model eksperimental menggunakan tikus dengan induksi streptozotocin (STZ) dan nikotinamid (NA) sering digunakan. Streptozotocin menyebabkan terjadinya kerusakan parsial pada sel pankreas yang mengakibatkan rendahnya sekresi insulin dan terjadi hiperglikemia. Nikotinamid melindungi sel β pankreas terhadap toksisitas dari streptozotocin kombinasi ini menciptakan model yang relevan secara klinis untuk mempelajari patofisiologi ND (Rotinsulu et al., 2019). Buah merah (*Pandanus conoideus L*) merupakan tanaman endemik Papua yang telah lama digunakan dalam pengobatan tradisional sebagai agen antidiabetik (Febriyanti, 2011). Buah ini kaya akan senyawa bioaktif seperti flavonoid, tanin, antrakuinon, β -karoten, dan tokoferol, yang dikenal memiliki aktivitas antioksidan dan antidiabetik.

Flavonoid, misalnya, berperan dalam melindungi sel β pankreas dari kerusakan oksidatif dan meningkatkan sensitivitas insulin. Selain itu, tanin dapat menghambat absorpsi glukosa di usus, sementara β -karoten dan tokoferol memberikan perlindungan terhadap stres oksidatif pada jaringan ginjal. Mekanisme ini mendukung potensi buah merah sebagai terapi tambahan dalam pengelolaan Nefropati diabetik (Muntsiroh, 2010; Wati, 2019; Dinas Kesehatan Papua, 2013). Tujuan dari penelitian ini untuk mengetahui aktivitas antihiperglikemia dari pemberian ekstrak dan fraksi-fraksi buah merah (*Pandanus Conoideus L*) terhadap perbaikan glukosa darah, mikroalbuminuria, kreatinin dan histopatologi ginjal pada tikus diabetes nefropati yang diinduksi STZ-NA. Tujuan dari penelitian ini untuk mengetahui aktivitas antihiperglikemia dari pemberian ekstrak dan fraksi-fraksi buah merah (*Pandanus Conoideus L*) terhadap perbaikan glukosa darah, mikroalbuminuria, kreatinin dan histopatologi ginjal pada tikus diabetes nefropati yang diinduksi STZ-NA.

METODE

Jenis Penelitian

Penelitian ini menggunakan pendekatan eksperimental (*experimental study*) dengan desain *Randomized Controlled Trial* (RCT) untuk mengevaluasi aktivitas antihiperlikemia ekstrak dan fraksi-fraksi buah merah terhadap perbaikan fungsi ginjal pada model tikus diabetes nefropati.

Lokasi dan Waktu Penelitian

Penelitian ini berlokasi di Laboratorium Pusat Studi Pangan dan Gizi Universitas Gadjah Mada. Penelitian dilaksanakan pada bulan Oktober-Desember 2022.

Populasi dan Sampel

Populasi dan sampel pada penelitian ini adalah buah merah (*Pandanus Conoideus L.*).

Alat dan Bahan

Penelitian ini menggunakan tanaman ekstrak etanol dan fraksi-fraksi etanol buah merah. Kontrol positif menggunakan pioglitazone sedangkan kelompok kontrol negatif menggunakan streptozotocin dan nikotinamid. Alat-alat yang digunakan dalam penelitian ini antara lain; blender, ayakan no 60, moisture balance, botol kaca coklat, kain flanel, corong, kertas saring, batang pengaduk, spatel, aluminium foil, vacuum rotary evaporator, timbangan, beaker glass, labu ukur, corong pisah, waterbath, pipet hematokrit, tabung eppendorf, spuit, silika gel254, lampu UV254, chamber, sentrifuge, krus, spektrofotometer, cawan petri, inkubator, mikrotom, mikroskop, deck glass, dan object glass, krus porselin, desikator dan optilab. Bahan-bahan yang dibutuhkan simplisia buah merah (*Pandanus Conoideus L.*), etanol 70%, pioglitazone, nikotinamid, streptozotocin, Na CMC, aquadest, etil asetat, n-heksan, reagen kreatinin, formalin, parafin, dan xylene dan larutan standar GOD-PAP.

Prosedur Eksperimen

Pembuatan ekstrak etanol buah merah dilakukan menggunakan metode maserasi untuk memaksimalkan ekstraksi senyawa bioaktif, sedangkan pembuatan fraksi dilakukan dengan metode ekstraksi cair-cair yang memungkinkan pemisahan senyawa berdasarkan tingkat kepolarannya. Proses fraksionasi menghasilkan fraksi n-heksan, fraksi etil asetat, dan fraksi air yang masing-masing memiliki karakteristik senyawa berbeda sesuai dengan kepolaran pelarutnya.

Hewan uji berupa tikus laboratorium diaklimasi selama tujuh hari sebelum perlakuan untuk memastikan adaptasi yang optimal terhadap kondisi lingkungan penelitian. Induksi diabetes nefropati dilakukan dengan pemberian streptozotocin (STZ) dosis 65 mg/kg berat badan yang dikombinasikan dengan nicotinamide (NA) dosis 230 mg/kg berat badan untuk menghasilkan model diabetes yang menyerupai kondisi klinis pada manusia.

Hewan uji dibagi menjadi tujuh kelompok penelitian, yaitu kelompok kontrol normal tanpa induksi diabetes, kelompok kontrol negatif yang diinduksi diabetes tanpa pemberian perlakuan, kelompok kontrol positif yang diberikan pioglitazone dosis 15 mg/kg berat badan sebagai pembanding standar terapi, kelompok yang diberikan ekstrak buah merah dosis 250 mg/kg berat badan, kelompok fraksi n-heksan buah merah dosis 71,42 mg/kg berat badan, kelompok fraksi etil asetat buah merah dosis 17,85 mg/kg berat badan, dan kelompok fraksi air buah merah dosis 128,57 mg/kg berat badan. Seluruh ekstrak dan fraksi diberikan secara oral selama 45 hari untuk memberikan waktu yang cukup bagi manifestasi efek terapeutik pada kondisi diabetes nefropati.

Pengambilan sampel darah dan urin dilakukan untuk mengukur parameter biokimia yang mencakup kadar glukosa darah, kreatinin serum, dan mikroalbuminuria sebagai indikator fungsi ginjal dan kontrol glikemik. Pengukuran kadar glukosa darah menggunakan metode GOD-PAP (*enzymatic*

photometric test). Pemeriksaan kreatinin serum dilakukan dengan metode *Jaffe* yang merupakan standar untuk evaluasi filtrasi glomerular, sedangkan pemeriksaan mikroalbuminuria menggunakan metode imunoturbidimetri untuk deteksi protein albumin dalam urin sebagai tanda dini kerusakan ginjal.

Pemeriksaan histopatologi ginjal dilakukan dengan terlebih dahulu melakukan anestesi hewan uji menggunakan eter, kemudian organ ginjal diambil untuk pembuatan preparat histopatologi. Prosedur preparasi jaringan meliputi tahapan fiksasi untuk mempertahankan struktur sel, dehidrasi bertingkat menggunakan alkohol dengan konsentrasi meningkat, penjernihan (*clearing*) menggunakan xylene, embedding dalam parafin untuk membentuk blok jaringan, pemotongan jaringan menggunakan mikrotom dengan ketebalan standar, pewarnaan menggunakan hematoksin dan eosin untuk memberikan kontras pada struktur sel dan jaringan, dan pengamatan menggunakan mikroskop cahaya. Dokumentasi hasil pengamatan dilakukan melalui mikrofotografi dengan perbesaran 400x dan analisis kuantitatif menggunakan perangkat lunak Optilab untuk melakukan perhitungan jumlah sel, pengukuran skala, dan analisis jarak antar struktur histologis ginjal yang memberikan gambaran objektif tentang tingkat kerusakan jaringan.

Analisis Statistik

Data dianalisis menggunakan ANOVA dan dilanjutkan dengan uji Post-Hoc Tukey membandingkan perbedaan antar kelompok. Hasil signifikan ditentukan pada nilai $p < 0,05$.

HASIL

Hasil pengukuran glukosa darah

Tabel 1. Hasil pengukuran glukosa darah

| Kelompok | Kadar glukosa darah (Rata-rata±SD) | | | | | | AUC Rata-Rata | % Aktivitas |
|-----------------|--|-------------------------------|------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|---------------|-------------|
| | Rata-rata kadar GDP tikus (Rata-rata±SD) | | | | | | | |
| | T0 Hari ke-0 | T1 Hari ke-3 | T2 Hari ke-24 | T3 Hari ke-31 | T4 Hari ke-38 | T5 Hari ke-45 | | |
| Kontrol normal | 64.70±1.29 | 65.69± 1.07 ^{bc} | 66.57± 0.99 ^{bc} | 67.65± 0.96 ^{bc} | 70.12± 1.05 ^{bc} | 71.14± 1.32 ^{bc} | 3030.69 | 0 |
| Kontrol negatif | 64.85±1.53 | 263.63± 9.02 ^a | 282.67± 7.10 ^a | 284.62± 5.57 ^{ac} | 287.41± 4.51 ^{ac} | 289.07± 4.06 ^{ac} | 12234.24 | 0 |
| Kontrol positif | 65.89±1.19 | 257.94± 3.18 ^a | 286.01± 4.43 ^a | 218.98± 2.61 ^{ab} | 139.32± 2.15 ^{ab} | 96.79± 1.65 ^{ab} | 10044.47 | 17.30 |
| EBM | 65.89±1.19 | 264.58± 1.69 ^a | 286.01± 4.43 ^a | 257.08± 2.14 ^{abc} | 193.31± 1.24 ^{abc} | 161.97± 1.41 ^{abc} | 10997.56 | 10.11 |
| NHBM | 66.68±0.36 | 264.37± 3.64 ^a | 289.02± 3.08 ^a | 228.64± 3.20 ^{abc} | 143.20± 2.37 ^{abc} | 115.15± 2.7 ^{abc} | 10323.76 | 15.62 |
| EABM | 63.48±1.13 | 263.942± 3.34 ^a | 288.82± 3.33 ^a | 223.18± 2.50 ^{ab} | 131.56± 1.67 ^{abc} | 98.41± 1.34 ^{ab} | 10133.62 | 17.17 |
| ABM | 66.30±1.93 | 261.62± 3.95 ^a | 285.87± 3.37 ^a | 235.44± 3.30 ^{abc} | 152.01± 3.35 ^{abc} | 123.26± 1.41 ^{abc} | 10384.58 | 15.12 |

***Keterangan :**

- EBM : Ekstrak buah merah 250 mg/kg BB tikus
- NHBM : Fraksi n-heksan buah merah 71,42 mg/kg BB tikus
- EABM : Fraksi etil asetat buah merah 17,85 mg/kg BB tikus
- ABM : Fraksi air buah merah 128,57 mg/kg BB tikus
- a : Berbeda signifikan dengan kelompok normal
- b : Berbeda signifikan dengan kelompok negatif
- c : Berbeda signifikan dengan kelompok positif

Berdasarkan tabel diatas dapat dilihat bahwa kelompok perlakuan mengalami penurunan kadar glukosa darah. Kelompok Fraksi etil asetat buah merah memberikan penurunan signifikan dengan aktivitas antihiperqlikemia sebesar 17,17%, efektivitas tertinggi dibanding kelompok lainnya.

Tabel 2. Hasil perhitungan kreatinin tikus

| Kelompok | Kadar Kreatinin (Rata-rata±SD) | | | | | | AUC Rata-Rata | % Aktivitas |
|------------------------|--|------------------------|------------------------|------------------------|-------------------------|------------------------|---------------|-------------|
| | Rata-rata kadar kreatinin tikus (Rata-rata±SD) | | | | | | | |
| | T0 Hari ke-0 | T1 Hari ke-3 | T2 Hari ke-24 | T3 Hari ke-31 | T4 Hari ke-38 | T5 Hari ke-45 | | |
| Kontrol normal | 0.69±0.03 | 0.75±0.05 ^b | 0.72±0.03 | 0.75±0.04 ^b | 0.78±0.04 ^b | 0.80±0.04 ^b | 33.58 | 0 |
| Kontrol negatif | 0.75±0.04 | 3.47±0.16 ^a | 3.49±0.14 ^a | 3.57±0.10 ^a | 3.61±0.11 ^a | 3.72±0.13 ^a | 154.82 | 0 |
| Kontrol positif | 0.71±0.04 | 3.45±0.06 ^a | 3.49±0.11 ^a | 2.66±0.11 ^a | 1.26.0.07 ^{ab} | 0.92±0.03 ^b | 121.93 | 21.24 |
| EBM | 0.72±0.03 | 3.23±0.06 ^a | 3.39±0.04 ^a | 3.32±0.13 ^a | 2.85±0.06 ^a | 2.43±0.15 | 138.99 | 10.23 |
| NHBM | 0.69±0.02 | 3.34±0.10 ^a | 3.33±0.05 ^a | 2.75±0.12 ^a | 1.51±0.09 ^a | 1.01±0.05 ^a | 121.10 | 21.78 |
| EABM | 0.74±0.03 | 3.42±0.13 ^a | 3.45±0.04 ^a | 2.55±0.05 ^a | 1.19±0.10 ^a | 0.92±0.06 ^b | 119.78 | 22.63 |
| ABM | 0.75±0.02 | 0.50±0.09 ^a | 3.44±0.05 ^a | 2.94±0.15 ^a | 1.61±0.10 ^a | 1.46±0.07 ^a | 128.19 | 17.20 |

***Keterangan :**

- EBM : Ekstrak buah merah 250 mg/kg BB tikus
- NHBM : Fraksi n-heksan buah merah 71,42 mg/kg BB tikus
- EABM : Fraksi etil asetat buah merah 17,85 mg/kg BB tikus
- ABM : Fraksi air buah merah 128,57 mg/kg BB tikus
- a : Berbeda signifikan dengan kelompok normal
- b : Berbeda signifikan dengan kelompok negatif
- c : Berbeda signifikan dengan kelompok positif

Hasil uji statistik menggunakan *One Way* ANOVA menunjukkan bahwa nilai signifikansi 0,000 (<0,05) yang berarti terdapat perbedaan dan dilakukan uji lanjutan *Pos Hoc* menggunakan *Tukey*. terlihat bahwa fraksi etil asetat menunjukkan penurunan kadar kreatinin mendekati kelompok normal. Hal ini menunjukkan kemampuan nefroprotektif senyawa flavonoid dalam mengurangi stres oksidatif pada jaringan ginjal. Fraksi etil asetat menunjukkan penurunan kreatinin sebesar 22,63%, mengindikasikan efek nefroprotektif yang lebih baik dibanding kontrol positif.

Tabel 3. Kadar mikroalbuminuria tikus

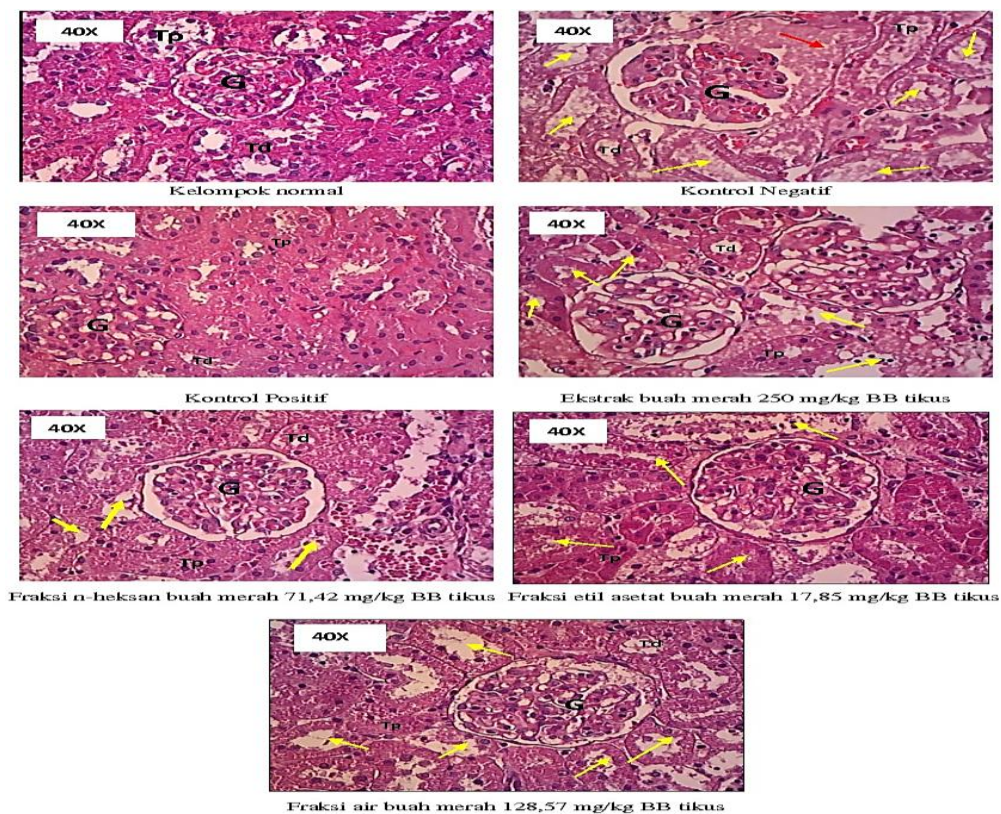
| Kelompok | Kadar Mikroalbuminuria (Rata-rata±SD) | | | | | | AUC Rata-Rata | % Aktivitas |
|------------------------|---|-----------------|------------------|------------------|------------------|------------------|---------------|-------------|
| | Rata-rata kadar mikroalbuminuria tikus (Rata-rata±SD) | | | | | | | |
| | T0 Hari ke-0 | T1 Hari ke-3 | T2 Hari ke-24 | T3 Hari ke-31 | T4 Hari ke-38 | T5 Hari ke-45 | | |
| Kontrol normal | 22,03±1,14 | 23,74±2,53 | 24,69±2,25 | 25,19±2,09 | 25,70±2,21 | 26,62±1,97 | 1113,08 | 0 |
| Kontrol negatif | 22,92±1,12 | 71,94±5,42 | 84,19±2,42 | 79,85±6,40 | 80,69±6,18 | 81,73±6,68 | 3486,15 | 0 |
| Kontrol positif | 23,36±1,10 | 80,60±2,84 | 89,65±4,18 | 47,11±5,58 | 38,95±1,80 | 28,41±1,36 | 2959,17 | 15,12 |

| | | | | | | | | |
|-------------|------------------|-----------------------------|------------------|-------------------|-------------------|-------------------|---------|-------|
| EBM | 23,61±1,53 bc | 79,55±1,7 ^a b | 88,53±3,37 ac | 79,70±2,37 abc | 66,17±3,94 abc | 53,29±2,72 abc | 3437,08 | 1,41 |
| NHBM | 23,98±1,38 bc | 81,04±3,32 ab | 92,45±1,67 ab | 59,85±2,36 abc | 50,38±1,92 abc | 32,79±2,04 abc | 3189,18 | 8,52 |
| EABM | 23,83±0,85 bc | 70,25±2,48 ac | 78,27±2,68 ac | 62,44±3,91 abc | 51,00±2,25 abc | 30,65±1,49 b | 2875,83 | 17,51 |
| ABM | 23,32±0,84 bc | 77,02±2,96 abc | 91,05±1,81 ab | 68,30±2,58 abc | 51,88±2,19 abc | 44,66±2,36 abc | 3231,44 | 7,31 |

***Keterangan :**

- EBM : Ekstrak buah merah 250 mg/kg BB tikus
 NHBM : Fraksi n-heksan buah merah 71,42 mg/kg BB tikus
 EABM : Fraksi etil asetat buah merah 17,85 mg/kg BB tikus
 ABM : Fraksi air buah merah 128,57 mg/kg BB tikus
 a : Berbeda signifikan dengan kelompok normal
 b : Berbeda signifikan dengan kelompok negatif
 c : Berbeda signifikan dengan kelompok positif

Rata-rata kadar mikroalbuminuria menunjukkan terjadinya penurunan pada kelompok kontrol positif dan juga pada semua kelompok pemberian sediaan uji, tetapi pada kelompok kontrol normal dan kontrol negatif tidak mengalami penurunan kadar mikroalbuminuria pada tikus. Penurunan tertinggi dicapai oleh fraksi etil asetat sebesar 17,51%, menunjukkan potensinya dalam mengurangi kerusakan ginjal.



Gambar 1. Gambaran Histopatologi Ginjal Tikus

***Keterangan :**

- Tp : Tubulus proksimal
 Td : Tubulus distal
 G : Glomerulus
 Panah merah : Nekrosis glomerulus
 Panah kuning : Nekrosis tubulus

Histopatologi ginjal dilakukan uji statistik. Data kerusakan histopatologi ginjal menunjukkan data tidak berdistribusi normal sehingga dilakukan pengujian statistik nonparametrik dengan Kruskal-Wallis kemudian dilanjutkan dengan uji Mann-Whitney. Hasil uji statistik Kruskal-Wallis yaitu 0,004 ($<0,005$) yang berarti semua kelompok berbeda signifikan. Uji lanjutan Mann-Whitney menunjukkan semua kelompok terdapat perbedaan dengan kelompok kontrol negatif kecuali kelompok ekstrak buah merah 250 mg/kg BB tikus dengan nilai signifikansi 2,500 ($<0,005$). Gambar 1 menunjukkan kerusakan histologis yang minimal pada kelompok fraksi etil asetat dibandingkan kontrol negatif. Perbaikan terlihat pada struktur glomerulus dan tubulus, mendukung temuan biokimia pada kadar kreatinin dan mikroalbuminuria. Kelompok yang menerima fraksi etil asetat menunjukkan kerusakan minimal dibanding kelompok kontrol negatif, dengan perbaikan struktur glomerulus dan tubulus yang signifikan.

PEMBAHASAN

Pemberian nikotinamida (NA) sebelum streptozotocin (STZ) berfungsi melindungi sel β pankreas dari sitotoksitas STZ. Nikotinamida bertindak sebagai akseptor gugus metil, mengurangi metilasi DNA, dan mencegah apoptosis melalui inhibisi poli ADP ribosa polimerase (PARP) (Ghasemi et al., 2014). Pemberian STZ mempunyai kontribusi terhadap kerusakan sel melalui pelepasan dan peningkatan aktivitas radikal bebas, selain itu STZ mampu membangkitkan oksigen reaktif yang berperan dalam kerusakan sel β pankreas. Hal ini yang menyebabkan produksi insulin terganggu dan terjadi defisiensi insulin yang menyebabkan seluruh glukosa yang dikonsumsi oleh tubuh tidak dapat diproses secara sempurna dan menyebabkan kadar glukosa dalam tubuh meningkat (Saputra et al., 2018).

Pioglitazone, obat golongan thiazolidinedione, bekerja sebagai agonis kuat untuk reseptor PPAR- γ , meningkatkan metabolisme lipid dan glukosa tanpa meningkatkan sekresi insulin pankreas. Pada penelitian ini, pioglitazone menunjukkan efektivitas dalam menurunkan glukosa darah dan mikroalbuminuria (Scherthaner et al., 2013).

Buah merah (*Pandanus conoides* L) mengandung senyawa flavonoid dan tanin. Flavonoid merupakan senyawa golongan polifenol, flavonoid dapat menurunkan kadar glukosa darah dengan kemampuannya sebagai antioksidan yang melindungi kerusakan sel β sebagai penghasil insulin dan dapat meningkatkan insulin. Mekanisme lain flavonoid sebagai antidiabetes adalah kemampuannya dalam menghambat Glucose Transporter type 2 (GLUT 2) yang merupakan transporter mayor glukosa didalam usus. Dengan dihambatnya GLUT 2, maka kadar glukosa dalam darah mengalami penurunan. Selain itu flavonoid juga dapat menghambat fosfodiesterase sehingga meningkatkan cAMP pada sel β pankreas. Peningkatan cAMP akan merangsang pengeluaran protein kinase yang menstimulasi sekresi insulin, sehingga produksi insulin meningkat dan menurunkan kadar glukosa darah (Wulandari et al., 2020). Fraksi etil asetat selain mengandung flavonoid terdapat juga senyawa tanin berfungsi untuk menghambat absorpsi glukosa sehingga laju peningkatan glukosa darah tidak terlalu tinggi (Diah et al., 2017). Menurut Widyaratri (2016) tanin juga dapat berfungsi sebagai protektor sel β pankreas dari apoptosis akibat dari stres oksidatif.

Efek penurunan kadar kreatinin yang terjadi pada kelompok perlakuan fraksi etil asetat buah merah 17,85 mg/kg BB tikus, hal itu dapat disebabkan oleh kandungan senyawa flavonoid yang terdapat pada fraksi etil asetat. Kandungan flavonoid terutama kuarsetin memiliki aktivitas nefroprotektor karena mempunyai aktivitas antioksidan sehingga dapat menghambat lipid peroksidasi dengan meredam radikal bebas dan meningkatkan konsentrasi intraseluler dari glutathion. Flavonoid

dapat menghentikan reaksi berantai dengan mendonorkan elektron pada peroksid radikal asam lemak, sehingga tidak terjadi tahap propagasi (Putri et al., 2019).

Penurunan kadar mikroalbuminuria pada kelompok sediaan uji buah merah diakibatkan oleh adanya senyawa antioksidan dari buah merah. Antioksidan dalam buah merah yaitu kuarsetin senyawa flavonoid berperan sebagai antioksidan karena dapat menangkap radikal bebas dengan melepaskan atom hidrogen menyebabkan radikal bebas stabil dan berhenti melakukan gerakan ekstrim, sehingga tidak merusak lipida, protein dan DNA yang menjadi target kerusakan sel. Antioksidan dapat mempengaruhi jalur MAPK melalui modulasi ROS, atau langsung mengaktifasi MAPK dan memiliki efek protektif pada hewan uji diabetes nefropati. Antioksidan mencegah progresifitas diabetes nefropati melalui efek ROS scavenging pada mitokondria sel mesangial (Murnah & Indranila, 2014).

Buah merah memiliki kandungan flavonoid, tanin dan antrakuinon yang berperan sebagai antioksidan, terutama pada fraksi etil asetat. Mekanisme flavonoid sebagai antioksidan adalah dengan cara mengurangi stres oksidatif dan menurunkan derajat fibrosis pada ginjal hewan uji, meningkatkan Nuclear factor-erythroid-2 (Nrf2), dan ekspresi heme oxygenase-1 (HO-1) mRNA. Peningkatan ROS dalam sel akibat dari toksin akan diimbangi dengan peningkatan antioksidan endogen (Layal et al., 2017). Antrakuinon memiliki efek renoprotektif pada DN dengan cara mengurangi stres oksidatif, peradangan dan akumulasi extracellular matrix (ECM) yang disebabkan oleh penghambatan jalur pensinyalan NF- κ B dan PI3K/AKT (Xin et al., 2022). Menurut Jing et al., (2022) tanin berperan sebagai antioksidan dan dapat mengurangi pembentukan aldosa reduktase dan sorbitol dehidrogenase pada ginjal sehingga dapat memperbaiki kerusakan ginjal.

Hasil penelitian ini dengan studi sebelumnya yang menunjukkan efek antidiabetik dan renoprotektif flavonoid dan tanin. Studi oleh Wulandari et al., (2020) juga mendukung mekanisme penghambatan GLUT-2 oleh flavonoid. Penelitian ini menyoroti potensi buah merah sebagai agen terapi tambahan untuk nefropati diabetik. Namun, uji klinis lebih lanjut diperlukan untuk mengevaluasi keamanan dan efektivitasnya pada manusia. Penelitian masa depan juga dapat fokus pada mekanisme molekuler yang lebih spesifik, seperti jalur pensinyalan inflamasi dan peran spesifik senyawa aktif dalam buah merah.

KESIMPULAN DAN SARAN

Pemberian ekstrak dan fraksi buah merah (*Pandanus conoideus L*), terutama fraksi etil asetat, efektif menurunkan glukosa darah, kreatinin, dan mikroalbuminuria, serta memperbaiki kerusakan ginjal pada tikus nefropati diabetik. Efek ini didukung oleh flavonoid dan tanin yang memiliki sifat antioksidan dan melindungi sel β pankreas.

Penelitian ini memperkuat potensi buah merah sebagai terapi tambahan untuk diabetes dan komplikasinya, dengan mekanisme yang meliputi proteksi terhadap stres oksidatif, peningkatan sensitivitas insulin, dan pengurangan peradangan. Uji klinis lebih lanjut untuk mengkonfirmasi efikasi dan keamanannya.

REKOMENDASI

Penelitian selanjutnya perlu mengadopsi pendekatan holistik dengan melakukan evaluasi histopatologi pankreas secara komprehensif untuk menganalisis kondisi sel beta pankreas, tingkat

kerusakan jaringan, dan mekanisme regenerasi seluler yang terjadi setelah pemberian ekstrak dan fraksi buah merah. Analisis ini akan memberikan pemahaman mendalam tentang mekanisme molekuler perlindungan sel beta dan potensi efek regeneratif senyawa bioaktif buah merah.

PERNYATAAN

Ucapan Terimakasih

Penulis mengucapkan terimakasih kepada berbagai pihak yang telah membantu mengupayakan penyelesaian karya tulis ini.

Pendanaan

Swadana.

Kontribusi Setiap Penulis

Nama yang tercantum sebagai penulis dalam artikel ini berkontribusi dalam penulisan artikel ini.

Pernyataan Konflik Kepentingan

Tidak ada konflik kepentingan.

DAFTAR PUSTAKA

- Diah, A. W. M. D., Diani, N. K. A., & Jura, M. R. (2017). Efektivitas Ekstrak Buah Merah (*Pandanus conoideus* De Vriese) Asal Kabupaten Poso Sebagai Alternatif Penurun Kadar Gula Darah. *Jurnal Akademika Kimia*, 5(4), 185. <https://doi.org/10.22487/j24775185.2016.v5.i4.8068>
- Dinas Kesehatan Papua. (2013). *Dinas Kesehatan Provinsi Papua* (Issue 339035). <http://www.dinkes.papua.go.id/>
- Febriyanti, R. (2011). Pengaruh Pemberian Ekstrak Buah Merah (*Pandanus conoideus*) Terhadap Kadar Glukosa Darah Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Diabetik. *Jurnal Peternakan*, 8(1), 21–26.
- Ghasemi, A., Khalifi, S., & Jedi, S. (2014). Streptozotocin-nicotinamide-induced rat model of type 2 diabetes (review). *Acta Physiologica Hungarica*, 101(4), 408–420. <https://doi.org/10.1556/APhysiol.101.2014.4.2>
- Jing, W., Xiaolan, C., Yu, C., Feng, Q., & Haifeng, Y. (2022). Pharmacological effects and mechanisms of tannic acid. *Biomedicine and Pharmacotherapy*, 154(June), 113561. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2022.113561>
- Kemkes. (2020). Infodatin tetap produktif, cegah, dan atasi Diabetes Melitus 2020. In *Pusat Data dan Informasi Kementerian Kesehatan RI* (pp. 1–10). <https://pusdatin.kemkes.go.id/resources/download/pusdatin/infodatin/Infodatin-2020-Diabetes-Melitus.pdf>
- Loyal, K., Perdhana, I. S., Louisa, M., Estuningtyas, A., & Soetikno, V. (2017). The effects of quercetin on oxidative stress and fibrosis markers in chronic kidney disease rat model. *Medical Journal of Indonesia*, 26(3), 169–177. <https://doi.org/10.13181/mji.v26i3.1462>
- Muntsiroh, A. Q. (2010). Isolasi dan Identifikasi Komponen Kimia Fraksi Tersktif Buah Merah (*Pandanus conoideus* Lam .) Hasil Uji Toksisitas Secara Brine Shrimp Lethality Test. *Skripsi: Universitas Sebelas Maret*.
- Murnah, M., & Indranila. (2014). Pengaruh ekstrak etanol mengkudu (*Morinda citrifolia* L) terhadap diabetik nefropati pada tikus Sprague Dawley yang diinduksi Streptozotocin (STZ). *Journal of Nutrition and Health*, 2(1), 1–15. <https://media.neliti.com/media/publications/89895-ID-none.pdf>
- Putri, G. S., Romdhoni, M. F., & Bahar, Y. (2019). PENGARUH EKSTRAK ETANOL DAUN KEMANGI (*Ocimum basilicum*) TERHADAP KADAR UREUM DAN KREATININ TIKUS GALUR WISTAR JANTAN (*Rattus norvegicus* Strain Wistar) YANG DIINDUKSI MONOSODIUM GLUTAMATE (MSG). *Herb-Medicine Journal*, 2(1), 36–42. <https://doi.org/10.30595/hmj.v2i1.3058>
- Rotinsulu, I., Pangkahila, W. I., & Budhiarta, A. A. G. (2019). Combination treatment of metformin and red fruit (*Pandanus conoideus* l.) extract increased pancreatic β cell density but had no effect toward fasting

- blood glucose and glycated albumin levels in diabetic male wistar rats (*Rattus norvegicus*). *IJAAM (Indonesian Journal of Anti-Aging Medicine)*, 3(2), 38. <https://doi.org/10.36675/ijaam.v3i2.45>
- Saputra, N. T., Suartha, I. N., & Dharmayudha, A. A. G. O. (2018). Agen Diabetagonik Streptozotocin untuk Membuat Tikus Putih Jantan Diabetes Mellitus. *Buletin Veteriner Udayana*, 10(2), 116. <https://doi.org/10.24843/bulvet.2018.v10.i02.p02>
- Schernthaner, G., Currie, C. J., & Schernthaner, G. H. (2013). Do we still need pioglitazone for the treatment of type 2 diabetes? A risk-benefit critique in 2013. *Diabetes Care*, 36(SUPPL.2), 155–161. <https://doi.org/10.2337/dcS13-2031>
- Vujičić, B., Turk, T., Crnčević-Orlić, Ž., Đorđević, G., & Rački, S. (2012). *Pathophysiology and Complications of Diabetes Mellitus, Chapter 4- Diabetic Nephropathy*. 71–96.
- Wati, I. (2019). *Isolasi Metabolit Sekunder dan Uji Antitoksik Ekstrak Buah Merah (Pandanus conoideus Lamk.)*. 1–10. <http://eprints.itenas.ac.id/42/>
- Widyaratri, P. M. (2016). *Pengaruh Ekstrak Alga Cokelat (Sargassum sp.) Terhadap Derajat Proteinuria Tikus Wistar Yang Diinduksi Streptozotocin Sebagai Preven Nefropati Diabetik*. VIII, 81.
- World Health Organization. (2016). *Global Report on Diabetes*. *Isbn*, 978, 6–86. https://scihub.si/https://apps.who.int/iris/handle/10665/204874%0Ahttps://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/204874/WHO_NMH_NVI_16.3_eng.pdf?sequence=1%0Ahttp://www.who.int/about/licensing/copyright_form/index.html%0Ahttp://www.who.int/about/licens
- Wulandari, L., Nugraha, A. S., & Azhari, N. P. (2020). Penentuan Aktivitas Antioksidan dan Antidiabetes Ekstrak Daun Kepundung (*Baccaurea racemosa* Muell.Arg.) secara In Vitro. *Jurnal Sains Farmasi & Klinis*, 7(1), 60. <https://doi.org/10.25077/jsfk.7.1.60-66.2020>
- Xin, D., Li, H., Zhou, S., Zhong, H., & Pu, W. (2022). Effects of Anthraquinones on Immune Responses and Inflammatory Diseases. *Molecules*, 27(12), 1–25. <https://doi.org/10.3390/molecules27123831>