

PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK DAUN KARI (*MURRAYA KOENIGII*) TERHADAP KADAR GLUKOSA DARAH, MDA DAN GAMBARAN HISTOPATOLOGI HEPAR DAN GINJAL STUDI PADA TIKUS WISTAR (*RATTUS NOVERGICUS*) JANTAN DIINDUKSI DIABETES MELITUS MENGGUNAKAN ALOKSAN

Muhammad Iqbal Fauzi^{1*}, Dimas Muhammad Ilham², Alfin Ihza Trimahendra³, Hermawan Istiadi⁴

Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro^{1,2,3}

Departemen Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro⁴

*Corresponding Author : muhammad.iqbalfauzi6666@gmail.com

ABSTRAK

Tujuan dari penelitian ini untuk mengetahui pengaruh ekstrak daun kari terhadap kadar glukosa darah, malondialdehid (MDA), dan gambaran histopatologi hepar dan ginjal. Penelitian ini menggunakan metode eksperimen laboratorium dengan desain kelompok kontrol *posttest* acak. Subjek penelitian adalah 16 tikus Wistar (*Ratus norvegicus*). Dalam penelitian ini pembuatan ekstrak dengan proses maserasi menggunakan 96% etanol (1:3). Analisis kandungan ekstrak ekstrak daun kari seperti flavonoid menggunakan metode reduksi dengan standar quercetin, kandungan tanin dan saponin. Intervensi akan dilakukan selama 21 hari. K- 1 ml aquades / hari; Metformin K + 45mg / kgBB; P1 160 mg / kgBB ekstrak daun kari; P2 400 mg / kgBB ekstrak daun kari. Induksi DM menggunakan intraperitoneal aloksan dosis tunggal 120 mg / kgBB. Pengukuran glukosa darah pada hari ke-21 setelah induksi pengobatan menggunakan metode GOD-PAP. Hasil dari penelitian ini yaitu Flavonoid total dalam daun kari adalah 599 mg / 100 g ekstrak dan mengandung tanin dan saponin. Pada uji ANOVA menunjukkan ada perbedaan kadar glukosa darah dan kadar MDA yang signifikan antara kelompok 0,00 ($p < 0,05$). Uji post hoc menunjukkan bahwa dosis 320 mg / kgBB ekstrak daun kari dapat menurunkan kadar glukosa hingga 75 mg/dl $p = 0,00(p < 0,05)$, dan menurunkan kadar MDA hingga 31.46 nmol/ml. Mann-withney menunjukkan ada perbedaan yang signifikan antara kelompok $p = 0,00$ ($p < 0,05$) untuk derajat kerusakan hepar dan degenerasi tubulus ginjal. Sehingga dapat disimpulkan bahwa terdapat perbedaan pada pemberian ekstrak daun kari 320 mg/kgBB dengan kelompok kontrol negatif terhadap kadar glukosa darah, MDA, dan gambaran histopatologi hepar dan ginjal.

Kata kunci : antioksidan, daun kari, diabetes melitus, flavonoid, glukosa darah

ABSTRACT

*The aim of this study was to investigate the effect of curry leaf extract on blood glucose levels, malondialdehyde (MDA), and the histopathological features of the liver and kidneys. This study employed a laboratory experimental method with a randomized posttest control group design. The subjects were 16 Wistar rats (*Rattus norvegicus*). DM was induced by a single intraperitoneal injection of alloxan at a dose of 120 mg/kg body weight. Blood glucose levels were measured on the 21st day after induction using the GOD-PAP method. MDA levels were assessed using the TBARS method, and the histopathological examination of the liver and kidneys was performed using hematoxylin and eosin staining at 100-400x magnification. The results of this study showed that the total flavonoid content in curry leaves was 599 mg/100 g extract, and the leaves also contained tannins and saponins. ANOVA test results indicated significant differences in blood glucose levels and MDA levels between the groups ($p < 0.05$). Therefore, it can be concluded that there is a significant difference in blood glucose levels, MDA levels, and the histopathological features of the liver and kidneys between the administration of 320 mg/kg body weight of curry leaf extract and the negative control group.*

Keywords : antioxidants, curry leaves, blood glucose, diabetes mellitus, flavonoids

PENDAHULUAN

Diabetes melitus merupakan penyakit metabolik yang disebabkan karena adanya kerusakan sekresi insulin dan fungsi kerja insulin yang mengakibatkan peningkatan kadar glukosa plasma secara progresif. Meski obesitas dan ketidakaktifan fisik diketahui sebagai faktor risiko utama diabetes melitus, bukti terbaru menunjukkan bahwa stres oksidatif dapat menyebabkan patogenesis diabetes melitus dengan meningkatkan resistensi insulin atau mengganggu sekresi insulin. Stres oksidatif yang terjadi merupakan akibat ketidakseimbangan antara pembentukan radikal bebas dengan kemampuan antioksidan alami dari tubuh. Diabetes melitus merupakan masalah kesehatan masyarakat yang ada di seluruh penjuru dunia. Pada tahun 2014 organisasi kesehatan dunia (WHO) melaporkan bahwa 422 juta orang berusia lebih dari 18 tahun menderita diabetes melitus. Jumlah penderita terbanyak terdapat di wilayah Asia Tenggara dan Pasifik Barat yang mencapai setengah dari populasi total penderita dan diperkirakan pada tahun 2045 akan terjadi peningkatan jumlah penderita mencapai 693 juta. Indonesia menempati urutan ke-4 di dunia jumlah penderita diabetes melitus setelah negara India, Republik Rakyat Cina, dan Amerika Serikat.

Diabetes melitus merupakan penyakit kronis yang dapat menyebabkan kerusakan multi-organ dan kondisi patologis seperti nefropati, retinopati, vaskulopati, neuropati dan penyakit kardiovaskular, serta hepatopati. Hati merupakan salah satu organ utama yang rentan terhadap efek stres oksidatif akibat hiperglikemia, yang dapat menyebabkan cedera jaringan hati. Hal ini diikuti dengan gangguan metabolisme protein, karbohidrat dan lipid, yang kemudian menyebabkan peningkatan stres oksidatif dan selanjutnya memicu kaskade inflamasi. Baik stres oksidatif maupun respons inflamasi bertindak sebagai agen perusak yang memperparah kondisi patologis diabetes melitus. Pada beberapa kasus, DM menyebabkan akumulasi sel lemak yang berlebihan di hati yang mengakibatkan perlemakan hati. Pembentukan superoksida (O_2^-) oleh mitokondria disfungsi pada diabetes telah diketahui sebagai pemicu utama komplikasi diabetes. Dalam mitokondria, lebih dari 90% oksigen pada manusia dimetabolisme selama fosforilasi oksidatif dimana metabolit glukosa dan bahan bakar lainnya menyumbangkan elektron untuk mengurangi molekul oksigen untuk membentuk ATP.

Meskipun proses ini sangat teratur, beberapa oksigen berubah menjadi radikal pada kondisi fisiologis. Oleh karena itu, penggunaan antioksidan yang menargetkan produksi superoksida mitokondria dapat bermanfaat dalam komplikasi diabetes. Penggunaan bahan herbal dalam menurunkan kadar glukosa dalam darah telah banyak diteliti. salah satunya daun kari (*Murraya koenigii*) sebagai agen penyedap alami dengan sejumlah manfaat kesehatan penting yang membuat makanan menjadi sehat dan meningkatkan rasa dan aroma. Daun kari mengandung senyawa polyphenol, flavonoid alkaloid dan tannin yang berpotensi sebagai agen antioksidan dalam pencegahan komplikasi diabetes melitus.

Pada penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh pemberian ekstrak daun kari terhadap kadar glukosa darah puasa, kadar malondialdehid gambaran histopatologi hepar dan ginjal.

METODE

Jenis penelitian ini adalah penelitian eksperimental pada hewan coba tikus. Penelitian ini dilakukan di Laboratorium Hewan Coba, Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro. Penelitian ini dilaksanakan pada bulan Juli 2018 hingga Agustus 2018. Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental dengan rancangan penelitian *post test only with control group design*. Perlakuan yang diberikan adalah aquadest, metformin, ekstrak daun kari, sedangkan luaran penelitian berupa kadar glukosa darah puasa, kadar malondialdehid Dan gambaran histopatologi hepar dan ginjal. Hewan coba yang digunakan adalah 16 tikus putih

jantan galur wistar (*Rattus novergicus*) berusia kurang lebih tiga bulan dengan berat 120-200 gram yang dipilih berdasarkan kriteria inklusi. Penelitian diawali dengan aklimatisasi tikus selama tujuh hari, diinduksi diabetes melitus menggunakan aloksan 120 mg/kgBB selama 2 minggu dan tikus dibagi secara acak menjadi 4 kelompok, yaitu kelompok K- perlakuan 1 ml aquades/hari; K+ perlakuan 45mg/kgBB metformin; P1 perlakuan 160 mg/kgBB ekstrak daun kari ; P2 perlakuan 320 mg/kgBB ekstrak daun kari yang masing-masing terdiri dari 4 ekor tikus selama 21 hari. Perlakuan diberikan secara bersamaan. Penelitian telah disetujui Komite Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro- RSUP Dr. Kariyati Semarang dengan nomor 102/EC/H/Fk-RSDK/VIII/2018.

Pembuatan Ekstrak

Pada penelitian ini pembuatan ekstrak daun kari dengan metode maserasi. Daun kari yang masih muda yang sudah dikeringkan hingga kadar air dibawah 5% dihaluskan menggunakan blender. Saring hingga ukuran 100 mesh. Daun kari yang telah dikeringkan seterusnya dimaserasi dengan etanol 99% [rasio 1:3 (W/V)] dalam bejana tertutup selama 3x24 jam, setelah itu disaring dengan corong *Buchner*. Hasil saringan didapatkan ekstrak cair yang diuapkan sampai bebas dari pelarut etanol dengan menggunakan *Rotary Vacum Evaporator* pada suhu 40°C dan kemudian disterilkan dengan UV selama 30 menit.

Pemeriksaan Fitokimia

Pemeriksaan yang pertama dilakukan adalah pemeriksaan kadar flavonoid dengan menggunakan 15 mg ekstrak daun kari dilarutkan dalam 10 ml etanol. Larutan tersebut diambil 1 ml dan ditambahkan dengan 1 ml AlCl₃ dan 1 ml kalium asetat. Kemudian diinkubasi pada suhu kamar selama 1 jam. Kemudian dibaca menggunakan spektrofotometer uv-vis pada panjang gelombang 435 nm secara triplo, dibandingkan dengan kurva pembacaan standar kuersetin. Kemudian dilakukan pemeriksaan tanin, larutan uji sebanyak 1 mL direaksikan dengan larutan besi (III) klorida 10%, jika terjadi warna biru tua atau hitam kehijauan menunjukkan adanya tanin. Terakhir dilakukan pemeriksaan saponin, ekstrak daun kari (*Murraya koenigii*) sebanyak 1 gram ditambahkan dengan air pada suhu 60°C di dalam tabung reaksi, dikocok secara vertikal selama 10 detik. Pembentukan busa setinggi 1-10 cm yang stabil selama tidak kurang dari 10 menit menunjukkan adanya saponin. Pada penambahan 1 tetes HCl 2N, busa tidak hilang.

Pembuatan Tikus Diabetes Melitus

Untuk menginduksi diabetes melitus, diberikan aloksan intravena atau intraperitoneal dengan dosis 120 mg/kg BB pada tikus. Prosedur singkat pembuatan larutan aloksan adalah sebagai berikut: ditimbang serbuk aloksan monohidrat sebanyak 0,5 gr kemudian dilarutkan dengan akuades hingga volume 10 mL. Volume pemberian larutan aloksan: 0,5 mL/tikus. Pemantauan kadar glukosa darah tikus dimulai pada hari ke-14, jika kadar glukosa darah ≥ 150 mg/dL tikus dikategorikan telah mengalami diabetes mellitus.

Pemeriksaan Kadar Glukosa

Kadar glukosa darah diukur pada hari ke-14 setelah induksi aloksan dan hari ke-21 setelah perlakuan. Kadar glukosa darah ditentukan secara enzimatik dengan menggunakan metode glukosa oksidase-peroksidase (GOD-PAP). Sampel darah sebanyak 1,0 mL diambil dari retroorbita. Selanjutnya, sampel darah disentrifugasi dengan kecepatan 3.000 rpm selama 15 menit. Serum diambil sebanyak 10,0 μ L dari sampel kemudian direaksikan secara enzimatik dengan 1,0 mL reagen GOD-PAP. Langkah selanjutnya adalah inkubasi pada suhu 37°C selama 15 menit dan serapan dibaca pada λ maksimum 505 nm.

Pemeriksaan Kadar MDA

Pengukuran kadar MDA dilakukan pada hari ke-21 setelah perlakuan. Kadar MDA darah ditetapkan secara enzimatik dengan metode TCA-TBRAS. Prinsip penetapan glukosa dengan metode ini adalah terjadinya reaksi antara radikal bebas dengan reagen TCA-TBRAS yang menghasilkan warna merah yang dapat diukur dengan spektrofotometer visibel. Sampel darah sebanyak 1,0 mL diambil dari retro orbita dan ditampung dalam tabung eppendroph. Selanjutnya, sampel darah disentrifugasi dengan kecepatan 3.000 rpm selama 15 menit. 200 μ L dari sampel kemudian direaksikan secara enzimatik dengan reagen 2 ml TCA-TBRAS kemudian dipanaskan menggunakan *waterbath* 90°C selama 60 menit dan disentrifuse dengan 3000 rpm selama 15 menit. Supernatan diambil sebanyak 0,75 ml dan dibaca pada λ maksimal 532 nm. Data yang dikumpulkan untuk pengukuran kadar MDA berupa data serapan yang terbaca pada spektrofotometri visibel.

Pemeriksaan Histopatologi

Semua tikus dalam setiap kelompok dibius dengan klorofoam 5% dan dilakukan dislokasi servikal. Setelah jaringan hati diangkat, jaringan tersebut difiksasi menggunakan *phosphate buffer formaldehyde* 10% kemudian didehidrasi dengan alkohol serial. Kemudian, jaringan tersebut ditanamkan dalam parafin OCT. Penampang koronal serial dengan ketebalan 5-6 mikrometer menggunakan mikrotom yang dipasang pada kaca objek dan diwarnai dengan teknik hematoxilin dan eosin. Pemeriksaan jaringan di bawah mikroskop cahaya dengan perbesaran 100-400. Kerusakan hepar dinilai dengan penilaian skor modifikasi Manja Roenigk nilai 1: normal : tidak ada perubahan patologis; nilai 2 : perdarahan (hemoragik)/ degenerasi parenkimatos; nilai 3 : degenerasi meleak/ degenerasi hidropik; nilai 4 : nekrosis.²¹ Pemeriksaan ginjal mengacu pada skoring semikuantitatif Veniant dinilai dari derajat degenerasi tubulus dengan penilaian degenerasi dan nekrosis sebagai berikut nilai 1 = < 25%, nilai 2 = 25-<50%, nilai 3 = 50-<75%, dan nilai 4 = 75-100%.

Analisis Statistik

Pada pemeriksaan glukosa darah puasa dan MDA data dianalisa uji parametrik, menggunakan uji ANOVA dilanjutkan uji post-hoc LSD. Pada pemeriksaan skoring histopatologi hati dan ginjal menggunakan uji non parametrik Kruskal-Wallis dilanjutkan uji *Mann-Withney*.

HASIL

Pemeriksaan fitokimia

Didapatkan nilai flavonoid ekstrak daun kari 599 mg/100 gram ekstrak mengandung saponin dan tanin.

Kadar Glukosa Darah Pasca Pemberian Terapi Ekstrak Daun Kari

Tabel 1. Kadar Glukosa Darah Puasa Pasca Perlakuan

Kelompok	N	Kadar glukosa	F	ANOVA
		darah (mg/dl) Mean \pm SD		
K-	4	223.5 \pm 27,87		
K+	4	125.75 \pm 8.42		
P1	4	154.75 \pm 20.90	19.683	P=0,000*
P2	4	148.5 \pm 12.58		

Pada pemeriksaan kadar glukosa darah puasa pasca perlakuan menggunakan uji ANOVA menunjukkan terdapat perbedaan bermakna antar masing-masing kelompok yaitu $p=0.00$ dimana $p<0,05$. Terdapat perbedaan bermakna kadar glukosa darah pada kelompok K- dan P2 dengan nilai $p= 0.00$ dimana $p< 0,05$. Pada kelompok P1 dan P2 tidak terdapat perbedaan bermakna dimana $p=0,650$ dimana $p>0,05$. Dari tabel diatas didapatkan kelompok P2 dapat menurunkan kadar glukosa hingga 75 mg/dL terhadap kelompok K-.

Kadar MDA Pasca Pemeberian Terapi Ekstrak Daun Kari

Tabel 2. Kadar MDA Darah Puasa Pasca Perlakuan

Kelompok	N	Kadar MDA	F	ANOVA
		(nmol/ml) Mean \pm SD		
K-	4	45.14 \pm 3.13		
K+	4	16.05 \pm 0.23		
P1	4	18.27 \pm 2.32	50.844	P=0,000*
P2	4	13.68 \pm 1.28		

Pada pemeriksaan kadar MDA pasca perlakuan menggunakan uji ANOVA menunjukkan terdapat perbedaan bermakna antar masing-masing kelompok yaitu $p=0.00$ dimana $p<0,05$. Terdapat perbedaan bermakna kadar MDA pada kelompok K- dan P2 dengan nilai $p= 0.00$ dimana $p< 0,05$. Pada kelompok P1 dan P2 tidak terdapat perbedaan bermakna dimana $p=0,141$ dimana $p>0,05$. Dari tabel diatas didapatkan kelompok P2 dapat menurunkan kadar MDA hingga 31.46 nmol/ml terhadap kelompok K-.

Skor Pemeriksaan Derajat Kerusakan Histopatologi Hepar

Tabel 3. Skoring Derajat Kerusakan Hepar

Kelompok	N	Derajat kerusakan	Kruskal wallis
		Mean \pm SD	
K-	4	3.2 \pm 0.76	
K+	4	2.4 \pm 0.59	
P1	4	2.35 \pm 0.74	P=0.000
P2	4	1.82 \pm 0.52	

Pada pemeriksaan histopatologi pasca perlakuan menggunakan uji Kruskal wallis menunjukkan perbedaan bermakna antar masing-masing kelompok yaitu $p=0.00$ dimana $p<0.05$. Terdapat perbedaan bermakna derajat kerusakan hepar pada kelompok K- dan P2 dengan nilai $p= 0.00$ dimana $p< 0,05$. Pada kelompok P1 dan P2 terdapat perbedaan bermakna dimana $p=0,018$ dimana $p>0,05$.

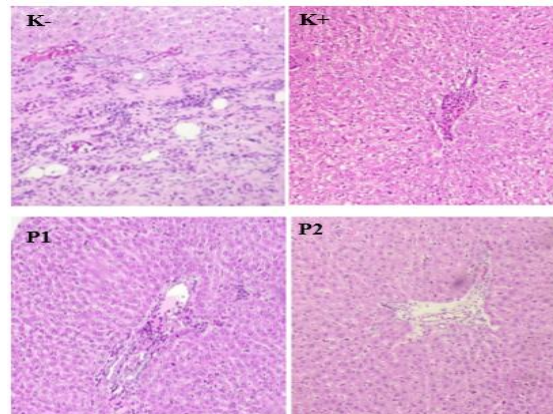
Skor Pemeriksaan Histopatologi Degenerasi Tubulus Ginjal

Pada pemeriksaan histopatologi pasca perlakuan menggunakan uji Kruskal wallis menunjukkan perbedaan bermakna antar masing-masing kelompok yaitu $p=0.00$ dimana $p<0.05$. Terdapat perbedaan bermakna derajat kerusakan hepar pada kelompok K- dan P2 dengan nilai $p= 0.00$ dimana $p< 0,05$. Pada kelompok P1 dan P2 terdapat perbedaan bermakna dimana $p=0,00$ dimana $p>0,05$.

Tabel 4. Skoring Derajat Degennerasi Tubulus Ginjal

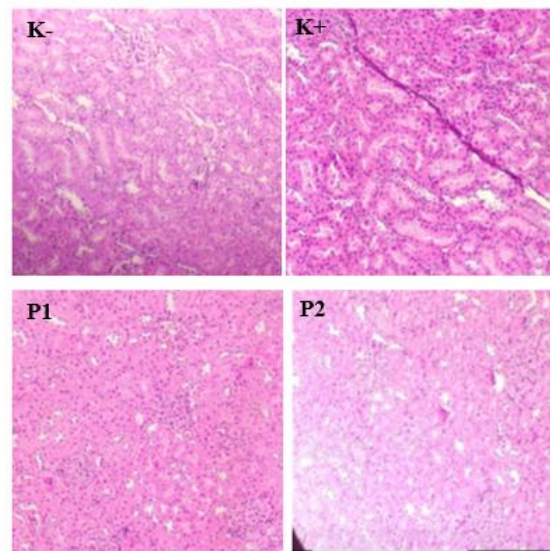
Kelompok	N	Derajat	Kruskal wallis
		degenerasi Mean ± SD	
K-	4	3.4 ± 0.50	P=0.000
K+	4	1.5 ± 0.51	
P1	4	2.95± 0.51	
P2	4	1.5± 0.51	

Gambaran Histopatologi Hepar



Gambar 1. Foto Preparat Histopatologi Hepar Pewarnaan Hemaksosilin Eosin dengan Perbesaran 100x

Pada gambar kelompok K- didominasi dengan sebulan sel leukosit , degenerasi melemak dan nekrosis. Pada kelompok K+ didominasi dengan degenerasi parenkimatososa. Pada kelompok P1 didominasi dengan sebulan sel leukosit, degenerasi parenkimatososa dan degenerasi hidropik. Pada kelompok P2 didominasi dengan degenerasi parenkimatososa dan degenerasi hidropik.



Gambar 2. Foto Preparat Histopatologi Ginjal Pewarnaan Hemaksosilin Eosin dengan Perbesaran 100x

Pada gambar kelompok K- didominasi degenerasi yang bersifat difusa disertai nekrosis. Pada kelompok K+ didominasi degenrasi yang sifatnya fokal. Pada kelompok P1 didominasi dengan degenrasi multifokal dan sebulan sel leukosit. Pada kelompok P2 didominasi dengan degenerasi fokal dan multifokal.

PEMBAHASAN

Ekstrak daun kari pada penelitian ini ditemukan kadar flavonoid sebesar 599 mg/100 gram ekstrak, hal ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Ashokkumar *et al.*, 2013 dimana daun kari memiliki kandungan flavonoid 1415 mg/kg dengan metabolit seperti rutin, quercetin, myricetin, dan kaempferol. Sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Kumar *et al.*, 2011 daun kari mengandung serta Berdasarkan penelitian Choudhory dan Garg, 2007 dan Rastina *et al.*, 2015 menyebutkan bahwa daun kari memiliki kandungan saponin, terpenoid, lutein, fenolik, steroid, dan karbazol alkaloid.²³⁻²⁵ Kandungan senyawa antioksidan pada daun kari dapat berperan dalam menjaga kesehatan dengan mereduksi radikal bebas yang ada.

Radikal bebas dapat memainkan peran penting dalam penyebab dan komplikasi diabetes melitus. Pada diabetes mellitus, perubahan mekanisme pertahanan pembersihan radikal bebas endogen dapat menyebabkan pembersihan *reactive oxygen species* (ROS) yang tidak efektif, yang mengakibatkan kerusakan oksidatif dan cedera jaringan. Pada penelitian ini induksi diabetes melitus menggunakan aloksan dengan kerja aloksan membangkitkan peningkatan sekresi insulin secara tiba-tiba dengan adanya atau tidak adanya glukosa yang muncul sesaat setelah pemberian aloksan. Pelepasan insulin yang diinduksi oleh aloksan ini terjadi dalam waktu yang singkat dan diikuti oleh penekanan total respons sel beta pankreas terhadap glukosa. Sebagai hasil dari reduksi aloksan, asam dialurat terbentuk yang kemudian dioksidasi kembali menjadi aloksan yang membentuk siklus redoks untuk menghasilkan ROS dan superoksida radikal. Salah satu target dari oksigen reaktif adalah DNA pulau langerhans pankreas. Kerusakan DNA tersebut menstimulasi *poly* ADP-ribosylation, proses yang terlibat pada DNA *repair*.

Pada penelitian ini didapatkan penurunan kadar glukosa darah puasa pasca pemberian terapi ekstrak daun kari sesuai dengan penelitian yang dilakukan Xie *et al.*, 2006 dimana pemberian ekstrak daun kari 80 mg/kg menurunkan kadar glukosa darah pada tikus yang diinduksi diabetes dari 387.0 ± 15.6 mg/dl menjadi 214.0 ± 26.6 mg/dl pada hari ke-10. Sejalan dengan penelitian yang dilakukan Arulselvan *et.al.*, 2007 pemberian ekstrak daun kari 200 mg/kg selama 30 hari dapat menurunkan kadar glukosa darah 274.33 ± 17.83 mg/dl menjadi 93.61 ± 7.27 . Ekstrak daun kari membantu mengurangi stres oksidatif pada sel pankreas dengan membatasi kerja enzim alfa-amilase pankreas serta peningkatan glikogenesis atau penurunan glikogen-nolisis atau glukoneo-genesis dan / atau karena efek sekretogog insulin dari ekstrak daun kari, yang menyebabkan peningkatan penyerapan glukosa.

Hiperglikemia yang terus-menerus mengganggu keseimbangan prooksidan/antioksidan, mengurangi tingkat antioksidan, dan meningkatkan produksi spesies oksigen reaktif. Tubuh manusia memiliki sistem pertahanan yang meminimalkan stres oksidatif dengan melibatkan sistem antioksidan enzimatis dan non-enzimatis. Peningkatan kadar MDA dapat memediasi pembentukan radikal bebas dan mengurangi aktivitas enzim antioksidan. Pada penelitian ini didapatkan hasil penurunan kadar MDA dalam darah sesuai dengan penelitian yang dilakukan Arulselvan *et.al.*, 2007 dimana kadar MDA pada kelompok tikus diabetes sebesar 7.16 ± 0.28 nmol/ ml dan pada tikus diabetes yang diberi ekstrak daun kari 200 mg/kg selama 30 hari menjadi 3.95 ± 0.16 nmol/ ml, penelitian yang dilakukan Hasna *et.al.*, 2018 menunjukkan penurunan kadar MDA pada tikus yang diberi ekstrak daun kari dibandingkan dengan kelompok kontrol hal tersebut menunjukkan efek antioksidan ekstrak daun kari dalam menurunkan kadar radikal bebas.

Kerusakan yang berkepanjangan dari diabetes melitus, mengakibatkan timbulnya stres oksidatif yang tinggi pada ginjal yang pada akhirnya menyebabkan peroksidasi lipid pada tubulus endotel. Sejalan dengan penelitian yang dilakukan Yakunzo *et.al.*, 2011 menunjukkan pemberian ekstrak daun kari mencegah kerusakan endotel, degenerasi dan sklerosis pada glomerulus akibat hiperglikemia. Pada penelitian Vijayanand *et.al.*, 2015 menunjukkan efek

perbaikan pada degenerasi dan nekrosis pada hepar dengan mekanisme penurunan stres oksidatif.

KESIMPULAN

Terdapat perbedaan pada pemberian ekstrak daun kari 320 mg/kgBB dengan kelompok kontrol negatif terhadap kadar glukosa darah, MDA, dan gambaran histopatologi hepar dan ginjal.

UCAPAN TERIMAKASIH

Kami ingin mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada semua pihak yang telah berkontribusi dalam penelitian ini. Terima kasih kepada rekan-rekan sejawat yang telah memberikan saran, dukungan, dan inspirasi selama proses penelitian. Tak lupa, kami juga mengucapkan terima kasih kepada lembaga atau institusi yang telah memberikan dukungan dan fasilitas dalam menjalankan penelitian ini. Semua kontribusi dan bantuan yang diberikan sangat berarti bagi kelancaran dan kesuksesan penelitian ini. Terima kasih atas segala kerja keras dan kolaborasi yang telah terjalin.

DAFTAR PUSTAKA

- Al-Ani IM, Abired AN, Mustafa BE, Abdel Wahab EN, Azzubaidi MS. Effect of flaxseed extract on the liver histological structure in streptozotocin induced diabetic rats. *IMJM*. 2017;in press.
- Al-Ani, Imad M., et al. "The Antidiabetic Activity of Curry Leaves "Murraya Koenigii" on the Glucose Levels, Kidneys, and Islets of Langerhans of Rats with Streptozotocin Induced Diabetes." *Makara Journal of Health Research*, vol. 21, no. 2, 18 Aug. 2017, pp. 54-60.
- AJ Scheen. 2004. Prevention of type 2 diabetes mellitus through inhibition of the Renin Angiotensin system. - PubMed - NCBI
- Arulselvan P, Subramanian SP. Beneficial effects of Murraya koenigii leaves on antioxidant defense system and ultra structural changes of pancreatic beta-cells in experimental diabetes in rats. *Chem Biol Interact*. 2007 Jan 30;165(2):155-64. doi: 10.1016/j.cbi.2006.10.014. Epub 2006 Dec 2. PMID: 17188670.
- Ashokkumar, Kaliyaperumal & Selvaraj, Kumarakurubaran & M., Saradha. (2013). Reverse phase-high performance liquid chromatography-diode array detector (RP-HPLC-DAD) analysis of flavonoids profile from curry leaf (*Murraya koenigii*. L). *Journal of medicinal plant research*. 7. 3393-3399. 10.5897/JMPR2013.5150.
- Atai, Z. Atapour M., Maryam S. 2009. Inhibitory effect of Ginger Extract on *Candida Albican*. *An J Applied Sci*. Volume 6(6). pp 1067-1068.
- Basak A. Two-Point Kinetic Method Based On Glucose Oxydase Peroxidase Enzym. 2007;22(1):156-60
- Chan M. Global report on diabetes. *World Heal Organ [Internet]*. 2014;58(12):1-88.
- Cho NH, Shaw JE, Karuranga S, Huang Y, da Rocha Fernandes JD, Ohlrogge AW, et al. *IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045*. *Diabetes Research Clinical Practice [Internet]*.
- Choudhory, P.R. and A.N. Garg. 2007. Variation in essential, trace and toxic elemental contents in *Murraya koenigii* a spice and medicinal herb from different Indian states. *J. Food Chem*. 104(2007):1454-1463.
- Evans JL, Goldfine ID, Maddux BA et al. Oxidative stress and stressactivated signaling pathways: A unifying hypothesis of type 2 diabetes. *Endocr Rev*. 2002; 23: 599-622

- Firdaus SB, Ghosh D, Chattyopadhyay A, Dutta M, Paul S, Jana J, Basu A, Bose G, Lahiri H, Banerjee B, Pattari S, Chatterjee S, Jana K, Bandyopadhyay D. Protective effect of antioxidant rich aqueous curry leaf (*Murraya koenigii*) extract against gastro-toxic effects of piroxicam in male Wistar rats. *Toxicol Rep.* 2014 Jul 2;1:987-1003. doi: 10.1016/j.toxrep.2014.06.007. PMID: 28962312; PMCID: PMC5598401.
- Josephine M. Forbes, Mark E. Cooper. Mechanisms of Diabetic Complications. *Physiological Reviews* Published 1 January 2013 Vol. 93 no. 1, 137-188
- King, A.J.S. 2012. The Use of Animal Model in Diabetes Research. *British Journal of Pharmacology.* (166). 877-894.
- Kumar A, Tripathi A, Dora J, Tripathi R., Antihelmintic activity of methanolic extract of *Murraya koenigii* leaves (Linn), *International Journal of Research in Pharmaceutical and Biomedical Sciences.*, 2011, 2(4), 1698-1700
- Leclercq IA, Da Silva Morais A, Schroyen B, Van Hul N, Geerts A. Insulin resistance in hepatocytes and sinusoidal liver cells: Mechanisms and consequences. *J Hepatol* 2007; 47:142–56. doi: 10.1016/j.jhep.2007.04.002.
- Li, F., Li, Q., Gao, D., Peng, Y. 2009. The optimal Extraction Parameters and Antidiabetic Activity Of Flavonoids From *Ipomea Batatas* Leaf, *Afr. J. Traditional*, 6 (2): 195 – 202.
- Mohamed A.K , A. Bierhaus, S. Schiekofer, H. Tritschler, R. Ziegler, P.P. Nawroth, The role of oxidative stress and NF-Kappa B activation in late diabetic complications, *Biofactors* 10 (1999) 157–167
- Palsamy P, Sivakumar S, Subramanian S. Resveratrol attenuates hyperglycemia-mediated oxidative stress, proinflammatory cytokines and protects hepatocytes ultrastructure in streptozotocin-nicotinamide-induced experimental diabetic rats. *Chem Biol Interact* 2010; 186:200–10. doi: 10.1016/j.cbi.2010.03.028.
- Rastina, M. Sudarwanto dan L. Wientarsih. 2015. Aktivitas Antibakteri Ekstra Etanol Daun Kari (*Murraya koenigii*) Terhadap *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, dan *Pseudomonas sp.* *Jurnal Kedokteran Hewan.*2(9):185-188.
- Reid AE. Non-alcoholic fatty liver disease. In: Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ, Eds. *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology, diagnosis, management*, 8th ed. St. Louis, Missouri, USA: Saunders, 2006. Pp. 1772–99.
- Robinson T. 1995. *Kandungan Organik Tumbuhan Tinggi*. Penerjemah: K.Padmawinata. Edisi IV. Bandung: ITB Press.
- Rohilla, Ankur & Ali, Shahjad. (2012). Alloxan Induced Diabetes: Mechanisms and Effects. *Int J Res Pharm Biomed Sci.* 3.
- Satiavani I. Pengaruh pemberian deksametason dosis bertingkat per oral 30 hari terhadap kerusakan sel hepar tikus wistar (Doctoral dissertation, Faculty of Medicine).
- Singh S, More PK, Mohane SE. Curry leaves (*murraya koenigii* linn. sprengal)- a mircale plant. *Indian J Sci Res* 2014;4:46-52.
- Tomayahu N, Abidin Z. Penetapan Kadar Flavonoid Total Ekstrak Etanol Kulit Buah Alpukat (*Persea americana* Mill.) Dengan Metode Spektrofotometri UV-VIS. *J Fitofarmaka Indones.* 2016;4(2):226–30.
- Vinuthan MK, Girish KV, Ravindra JP, Jayaprakash, Narayana K. Effect of extracts of *murraya koenigii* leaves on the levels of blood glucose and plasma insulin in alloxan-induced diabetic rats. *Indian J Physiol Pharmacol.* 2004;48:348-52.
- Vijayanand S. Evaluation of Antidiabetic activity of *Murraya koenigii* on Alloxan Induced Diabetic rats. *Int J Pharm Sci Res.* 2015;6(12):1401-5.
- Waghmare AN, Tembhurne SV, Sakarkar DM. Phytochemical Analysis and in Vitro Antioxidant Properties of *Murraya koenigii* (L.) Fruits. *Am J Phytomed Clin Ther*, 2015; 3 (5): 403-416.

- Wijaya, Andi & Nurani, Laela & Nurkhasa, Nurkhasa. (2015). AKTIVITAS ANTIOKSIDAN SEDIAAN NANOPARTIKEL KITOSAN EKSTRAK ETANOL KELOPAK ROSELA (*Hibiscus sabdariffa* L) PADA TIKUS HIPERKOLESTEROL : PENGUKURAN KADAR MALONDIALDEHID (MDA). *Kartika Jurnal Ilmiah Farmasi*. 2. 10.26874/kjif.v2i1.5.
- Xie JT, Chang WT, Wang CZ, Mehendale SR, Li J, Ambihaipahar R, Ambihaipahar U, Fong HH, Yuan CS. Curry leaf (*Murraya koenigii* Spreng.) reduces blood cholesterol and glucose levels in ob/ob mice. *Am J Chin Med*. 2006;34(2):279-84. doi: 10.1142/S0192415X06003825. PMID: 16552838.
- Yang, Hui, Jin, Xun, Kei Lam, Christopher Wai and Yan, Sheng-Kai. "Oxidative stress and diabetes mellitus" *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, vol. 49, no. 11, 2011, pp. 1773-1782. <https://doi.org/10.1515/cclm.2011.250>
- Yankuzo MH, Ahmed QU, Santosa RI, Akter SF, Talib NA. Beneficial effect of the leaves of *Murraya koenigii* (Linn.) Spreng (Rutaceae) on diabetes-induced renal damage in vivo. *J Ethnopharmacology*. 2011;35:88-94.
- Zatalia SR, Sanusi H. The role of antioxidants in the pathophysiology, complications, and management of diabetes mellitus. *Acta Med Indones*. 2013 Apr;45(2):141-7. PMID: 23770795.