

# Analisis Efektivitas Kunyit Hitam (*Curcuma caesia* Roxb.) Dalam Penurunan Kadar Mikroalbumin dan Serum Kreatinin Pada Tikus Diabetes Nefropati

Zakiyyah Qurrootul 'Aini<sup>a,1\*</sup>, Tri Wijayanti<sup>b,2</sup>, Aldita Cahyani Puspitasari<sup>a,3</sup>

<sup>a</sup> Dosen Program Studi D3 Farmasi Akademi Kesehatan Sumenep

<sup>b</sup> Dosen Universitas Setia Budi

Email: <sup>1</sup> [Zakiyyah@akademikesehatansumenep.ac.id](mailto:Zakiyyah@akademikesehatansumenep.ac.id); <sup>2</sup> [triwijayanti@setiabudi.ac.id](mailto:triwijayanti@setiabudi.ac.id); <sup>3</sup> [aldita@akademikesehatansumenep.ac.id](mailto:aldita@akademikesehatansumenep.ac.id)

\* corresponding author

## ARTICLE INFO

### Riwayat Artikel

Received: 29 July 2024

Revised: 12 Auguts 2024

Accepted: 15 Auguts 2024

### Kata Kunci

New Patient Orientation,

Patient Satisfaction,

Therapeutic Communication.

## ABSTRACT

**Background:** Diabetes mellitus (DM) is a chronic degenerative disease whose prevalence continues to increase. Treatment of DM with pharmacological therapy is often expensive and causes side effects. This study explores the effectiveness of black turmeric (*Curcuma caesia* Roxb.) in reducing complications of diabetic nephropathy by reducing microalbumin and creatinine. The purpose of this study was to analyze the effectiveness of black turmeric rhizome extract (*Curcuma caesia* Roxb.) in reducing serum creatinine and microalbumin levels in diabetic nephropathy model rats. **Methods:** This study used an in vivo method with rats induced with diabetes using STZ-NA and testing was carried out for 45 days. Serum creatinine and microalbumin were measured using a spectrophotometer and immunoturbidimetry. **Results:** This study showed that black turmeric extract at a dose of 400 mg/kg BW had an effectiveness equivalent to the positive control in reducing serum creatinine and microalbumin levels. The decrease in serum creatinine reached 20.10%, while the decrease in microalbumin reached 11.88%. The antioxidant and polyphenol content in black turmeric plays a role in reducing oxidative stress and inhibiting apoptosis in  $\beta$  cells, which has an impact on reducing blood sugar levels and improving kidney function. **Conclusion:** Black turmeric extract (*Curcuma caesia* Roxb.) is effective in reducing serum creatinine and microalbumin levels in diabetic nephropathy model rats, with an optimal dose of 400 mg/kg BW. This study supports the potential of black turmeric as a natural therapeutic agent for diabetic nephropathy complications.

This is an open access article under the [CC-BY-SA](https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/) license.



## 1. Pendahuluan

Diabetes merupakan gangguan regulasi metabolisme tubuh yang ditandai dengan peningkatan kadar gula darah dalam jangka waktu tertentu. Seperti yang kita ketahui, penyakit diabetes melitus (DM) merupakan sekumpulan gejala yang terutama disebabkan oleh kelainan pada hormon insulin dalam tubuh. DM merupakan penyakit degeneratif yang bersifat kronis dan jumlahnya terus meningkat setiap tahunnya [1]. Prevalensi DM mengalami peningkatan baik global, regional dan

nasional. Berdasarkan data yang dipublikasikan oleh *International Diabetes Federation* pada tahun 2019, 463 juta orang. Indonesia mempunyai jumlah penderita diabetes terbanyak, peringkat keempat di dunia. Diperkirakan 21,3 juta orang di Indonesia akan menderita diabetes pada tahun 2023 [2].

Pengobatan DM diberi terapi farmakologi Obat hipoglikemik oral seperti golongan sulfonilurea, glinida, biguanida, tiazolidindion, acarbose, dan insulin untuk menjaga kadar gula darah tetap normal untuk mencegah berkembangnya komplikasi [3]. Pengobatan dengan suntikan insulin dan obat antidiabetes kimia memerlukan biaya yang mahal, sehingga masyarakat kelas menengah ke bawah sulit menjangkaunya [4] Terapi menggunakan obat oral menimbulkan berbagai efek samping. Efek samping pengobatan sulfonilurea berupa anemia aplastik kolestatik dan anemia harus kita hindari dengan pengembangan obat yang lebih baik [5]. Komplikasi yang ditimbulkan oleh DM yang tidak terkontrol dapat berupa ulkus diabetes, glaukoma, atau retinopati diabetik, neuropati diabetik, stroke, dan nefropati diabetik [6].

Diabetes nefropati menjadi komplikasi yang sering terjadi pada pasien DM tipe 1 dengan kerusakan mikrovaskuler. Kerusakan ginjal ini menyebabkan penebalan pada membrane basal glomerulus dan perluasan mesangial dengan hipertrofi akibat akumulasi protein matrix [7]. Kejadian ini ditandai dengan adanya eksresi albumin pada urin sebanyak 30-300 mg/24 jam [8], [9]. Kontraindikasi pengobatan diabetes pada pasien dengan nefropati menunjukkan perlunya pengobatan yang lebih aman dan efektif. Agen terapi baru menggunakan bahan alami yang memiliki efektivitas dan efek samping yang rendah dapat dipertimbangkan. Kunyit telah dilaporkan mengandung senyawa kurkumin yang memiliki manfaat dalam kesehatan. Kurkumin efek sebagai agen antidiabetes, menurunkan stres oksidatif dan proses inflamasi sehingga dapat berdampak pada penurunan komplikasi neuropati dan nefropati (PMC8124790/ PMC8126655). *Curcuma caesia Roxb*, tanaman ini mengandung senyawa kurkumin yang dapat berperan sebagai penyembuhan luka, hipoglikemia, anti-koagulan, aktivitas anti-mikroba [10].

Melalui studi literatur ditemukan penelitian sebelumnya menunjukkan efektivitas kunyit dalam menurunkan stres oksidatif dan inflamasi [11]. Melalui penghambatan inflamasi tersebut dapat membantu dalam perbaikan sel pankreas dan sel tubulus pada ginjal [12]. Hingga saat ini penelitian mengenai efektivitas kunyit dalam pengobatan nefropati diabetes masih rendah sehingga perlu dilakukan konfirmasi sistematis. Berdasarkan latar belakang inilah peneliti tertarik untuk melakukan penelitian mengenai Analisis Efektivitas Kunyit Hitam (*Curcuma caesia Roxb.*) Dalam Penurunan Kadar Mikroalbumin dan Kreatinin Pada Tikus Diabetes Nefropati. Harapannya penelitian ini dapat menjadi rujukan peneliti selanjutnya dalam mengembangkan obat terkait dan sebagai konfirmasi studi yang telah dilakukan sebelumnya.

## 2. Metode Penelitian

Desain penelitian yang dilakukan pada penelitian adalah:

### a. Pengelompokan dan Perlakuan Hewan Percobaan

Pada penelitian ini, tiga puluh tikus putih berumur 2–3 bulan dan berat 150–200 g, digunakan dalam penelitian ini dan dipelihara selama 7 hari. Kelompokkan tikus menjadi tujuh kelompok yang terdiri dari kelompok I (kontrol normal), kelompok II (kontrol negatif), kelompok III (kontrol positif), dan kelompok IV-VI (kontrol perlakuan). Kelompok I mendapat makan standar selama perlakuan, kelompok II mendapat induksi STZ-NA dan Na-CMC, kelompok III mendapat induksi STZ-NA dan pioglitazone, dan kelompok IV-VI mendapat induksi STZ-NA dan ekstrak etanol kunyit hitam dengan dosis bervariasi. Pada awal perlakuan untuk memastikan mencit yang digunakan dalam kondisi normal, dilakukan pengukuran kadar serum kreatinin dan mikroalbumin pada hari ke 0 (T0). Kontrol negatif, positif dan perlakuan menerima NA 110 mg/kg berat badan secara intraperitoneal dan 15 menit kemudian dengan STZ 45 mg/kg berat badan. Pada hari ke 3, kadar kreatinin serum dan mikroalbumin (T1) diukur untuk mengetahui apakah tikus mengalami hiperglikemik. Mencit mengalami hiperglikemik selama 21 hari hingga mencapai nefropati DM, dan pengukuran dilakukan kembali pada hari ke 24 (T2). Formulasi tes kemudian diberikan kepada kelompok IV sampai VI selama 21 hari. Kadar kreatinin serum dan mikroalbumin diperiksa pada hari ke 31 (T3), hari ke 38 (T4), dan hari ke 45 (T5).

Tabel 1. Pengelompokan berdasarkan perlakuan yang diberikan

| Kelompok | Perlakuan                                                  |
|----------|------------------------------------------------------------|
| I        | Kontrol Normal (Diet Standar)                              |
| II       | Kontrol Negatif (Na CMC)                                   |
| III      | Kontrol Positif (Pioglitazone) 25mg/kg berat badan         |
| IV       | Ekstrak Etanol Rimpang Kunyit Hitam 100 mg/kg berat badan  |
| V        | Ekstrak etanol rimpang kunyit hitam 200 smg/kg berat badan |
| VI       | Ekstrak etanol rimpang kunyit hitam 400 mg/kg berat badan  |

### b. Tes Kreatinin Serum

Pemeriksaan kreatinin dilakukan untuk mengetahui status penyakit nefropati. Kadar kreatinin yang normal adalah 1,2 mg/dl. Prinsip kerjanya adalah kreatinin bereaksi dengan asam pikrat dalam kondisi basa, membentuk kompleks berwarna merah-oranye. Perubahan warna sebanding dengan konsentrasi kreatinin dalam sampel. Metode yang digunakan adalah metode *Jaffe*. Kreatinin serum diukur menggunakan spektrofotometer pada panjang gelombang 492 nm. Kreatinin adalah produk akhir metabolisme otot dan sebagian besar dilepaskan dari otot dan diekskresikan dalam jumlah yang sama melalui urin.

### c. Pemeriksaan Mikroalbuminuria

Studi mikroalbuminuria dilakukan dengan menyiapkan sampel urin tikus. Pengujian mikroalbuminuria menggunakan *imunoturbidimetri*. Prinsipnya adalah mengukur konsentrasi albumin dalam urin secara fotometri menggunakan reaksi antigen-antibodi terhadap albumin dalam sampel. Tikus diberikan secara oral 8mL dari air hangat dan kemudian ditempatkan dalam kandang metabolik. Sampel urin dikumpulkan sebanyak 20 $\mu$ L, kemudian ditambahkan 350  $\mu$ L reagen 1 dan 70  $\mu$ L reagen 2 dan dibaca serapannya pada spektrofotometer.

### d. Analisis statistik

Data yang diperoleh meliputi nilai kreatinin serum dan mikroalbumin sebagai berikut, dihitung persentase penurunannya dan dilakukan uji statistik.

## 3. Hasil Penelitian

### Gambaran umum Lokasi Penelitian

Pembuatan ekstrak kunyit hitam dilakukan di Laboratorium Farmakologi Universitas Setia Budi Surakarta dan determinasi tanaman kunyit hitam akan dilakukan di B2P2TOOT Tawangmangu Jawa Tengah. Pengukuran kadar glukosa darah, serum kreatinin dan mikroalbumin akan dilakukan di Laboratorium Pusat Studi Pangan dan Gizi Universitas Gajah Mada.

### Hasil Pemeriksaan Serum Kreatinin

Pengukuran kadar kreatinin serum tikus dilakukan pada hari ke 0 (T). Hal ini untuk memastikan kadar kreatinin serum tikus berada dalam kisaran normal. Peningkatan kadar kreatinin serum diamati pada kelompok yang menerima STZ-Na secara intraperitoneal. Peningkatan kadar kreatinin serum terjadi setelah hari ke 3 (T1) dan hari ke 24 (T2) pemberian STZ-Na, kecuali pada kelompok normal. berbanding lurus dengan penelitian [13] mengatakan bahwa kondisi hiperglikemik yang berkepanjangan dapat meningkatkan kadar kreatinin serum dan mikroalbumin. Hal ini konsisten dengan temuan bahwa tes kreatinin serum dan mikroalbumin merupakan salah satu parameter untuk menilai fungsi ginjal atau nefropati diabetik [14]. Streptozotocin adalah zat diabetogenik alami yang menyebabkan diabetes permanen pada model hewan dengan menghancurkan sel beta di pankreas dan menghentikan produksi insulin.  $\beta$ -Sitotoksitas disebabkan oleh karbamoylasi protein, alkilasi DNA, pelepasan radikal bebas (ROS dan RNS), dan penghambatan O-GlcNAcse [15]. ROS meningkatkan ekspresi tumor necrosis factor  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) dan meningkatkan stres oksidatif. TNF- $\alpha$  menurunkan autofosforilasi reseptor insulin, mengubah substrat reseptor insulin, menghambat aktivitas reseptor

insulin tirosin kinase, menurunkan transporter glukosa sensitif insulin (GLUT-4), dan mengganggu siklus asam lemak menghambat dan mengubah fungsi sel beta. Hasil rata-rata penurunan kadar kreatinin serum ditunjukkan pada tabel 2.

Tabel 2. Hasil kadar serum keratinin

| Kel                                                           | Rata-Rata Serum Kreatinin (mg/dL) |                         |                           |                          |                           |                           |                             | % Aktivitas |
|---------------------------------------------------------------|-----------------------------------|-------------------------|---------------------------|--------------------------|---------------------------|---------------------------|-----------------------------|-------------|
|                                                               | T0                                | T1                      | T2                        | T3                       | T4                        | T5                        | AUC Total                   |             |
| I                                                             | 0,69±0,04                         | 0,75±0,06 <sup>bc</sup> | 0,72 ± 0,03 <sup>bc</sup> | 0,75±0,04 <sup>bc</sup>  | 0,77 ± 0,05 <sup>bc</sup> | 0,80±0,04                 | 23,23±1,23 <sup>bc</sup>    | -           |
| II                                                            | 0,75±0,04                         | 3,46±0,14 <sup>a</sup>  | 3,49 ± 0,13 <sup>a</sup>  | 3,57±0,09 <sup>ac</sup>  | 3,62 ± 0,10 <sup>ac</sup> | 3,72±0,12                 | 154,78±5,52 <sup>ac</sup>   | -           |
| III                                                           | 0,71±0,04                         | 3,44±0,06 <sup>a</sup>  | 3,49 ± 0,10 <sup>a</sup>  | 2,66±0,11 <sup>ab</sup>  | 1,26 ± 0,07 <sup>ab</sup> | 0,92±0,03                 | 121,81±2,81 <sup>ab</sup>   | 21,30       |
| IV                                                            | 0,75±0,06                         | 3,35±0,09 <sup>a</sup>  | 3,61 ± 0,09 <sup>a</sup>  | 2,98±0,04 <sup>abc</sup> | 2,53 ± 0,08 <sup>ab</sup> | 2,31±0,10 <sup>abc</sup>  | 138,44±2,28 <sup>abc</sup>  | 10,56       |
| V                                                             | 0,75±0,06                         | 3,33±0,09 <sup>a</sup>  | 3,56 ± 0,10 <sup>a</sup>  | 2,72±0,07 <sup>ab</sup>  | 2,27 ± 0,05 <sup>ab</sup> | 1,85± 0,10 <sup>abc</sup> | 132,25±2,56 <sup>abc</sup>  | 14,55       |
| VI                                                            | 0,74±0,04                         | 3,27±0,05 <sup>a</sup>  | 3,44 ± 0,05 <sup>a</sup>  | 2,42±0,06 <sup>abc</sup> | 2,07 ± 0,08 <sup>ab</sup> | 1,08±0,03                 | 123,67 ± 1,30 <sup>ab</sup> | 20,10       |
| Kelompok I : Kontrol normal                                   |                                   |                         |                           |                          |                           |                           |                             |             |
| Kelompok II : Kontrol negatif                                 |                                   |                         |                           |                          |                           |                           |                             |             |
| Kelompok III : Kontrol positif                                |                                   |                         |                           |                          |                           |                           |                             |             |
| Kelompok IV : Ekstrak kunyit hitam 100 mg/kg berat badan      |                                   |                         |                           |                          |                           |                           |                             |             |
| Kelompok V : Ekstrak kunyit hitam 200 mg/kg berat badan       |                                   |                         |                           |                          |                           |                           |                             |             |
| Kelompok VI : Ekstrak kunyit hitam 400 mg/kg berat badan      |                                   |                         |                           |                          |                           |                           |                             |             |
| a : Berbeda signifikan dengan kelompok normal                 |                                   |                         |                           |                          |                           |                           |                             |             |
| b : Berbeda signifikan dengan kelompok negatif                |                                   |                         |                           |                          |                           |                           |                             |             |
| c : Berbeda signifikan dengan kelompok positif (pioglitazone) |                                   |                         |                           |                          |                           |                           |                             |             |

#### Hasil Pemeriksaan Mikroalbuminuria

Kadar mikroalbumin mencit diukur pada hari ke 0 (T0). Hal ini untuk memastikan kadar mikroalbumin tikus berada dalam batas normal. Peningkatan kadar kreatinin serum diamati pada kelompok yang menerima STZ-Na secara intraperitoneal. Kelompok normal tidak dilakukan induksi STZ-Na karena digunakan sebagai kelompok pembanding. Peningkatan kadar mikroalbumin terjadi pasca hari ke-3 (T1) dan ke-24 (T2) pemberian STZ-Na, kecuali pada kelompok normal. Tikus yang diinduksi STZ-Na menunjukkan peningkatan yang signifikan pada glukosa darah (hiperglikemia), asupan air (polidipsia), asupan makanan (hiperfagia), yang disertai dengan penurunan berat badan yang parah. Hiperglikemi yang berkepanjangan pada tikus diabetes dapat menyebabkan peningkatan proteinuria dan albuminuria [16] Peningkatan mikroalbumin ini sejalan dengan temuan penelitian [14] yang menunjukkan bahwa pemeriksaan kreatinin serum dan mikroalbumin merupakan salah satu parameter untuk menilai fungsi ginjal atau nefropati diabetik. Hasil rata-rata untuk mikroalbumin ditunjukkan pada tabel.

Tabel 3. Hasil kadar mikroalbumin

| Kel | Rata-Rata Mikroalbumi (g/dL) |                           |                           |                            |                            |                            |                 | % Aktivitas |
|-----|------------------------------|---------------------------|---------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|-----------------|-------------|
|     | T0                           | T1                        | T2                        | T3                         | T4                         | T5                         | AUC Total       |             |
| I   | 22,03± 1,14                  | 23,75± 2,53 <sup>bc</sup> | 24,69± 2,25 <sup>bc</sup> | 25,19± 2,09 <sup>bc</sup>  | 25,70± 2,21 <sup>bc</sup>  | 26,62± 1,97 <sup>bc</sup>  | 1113,13± 100,30 | -           |
| II  | 22,92± 1,12                  | 71,94± 5,41 <sup>a</sup>  | 79,13± 6,47 <sup>a</sup>  | 79,85± 6,40 <sup>ac</sup>  | 80,69± 6,18 <sup>ac</sup>  | 81,73± 6,68 <sup>ac</sup>  | 3415,36± 265,64 | -           |
| III | 23,36± 1,10                  | 70,25± 2,48 <sup>a</sup>  | 78,27± 2,68 <sup>a</sup>  | 62,44± 3,91 <sup>ab</sup>  | 51,00± 2,25 <sup>abc</sup> | 30,65± 1,49 <sup>ab</sup>  | 2856,02± 60,09  | 16,38       |
| IV  | 23,61± 1,53                  | 77,17± 2,20 <sup>a</sup>  | 78,84± 2,42 <sup>a</sup>  | 65,50± 1,82 <sup>abc</sup> | 60,21 ± 1,66               | 52,66± 2,06 <sup>ab</sup>  | 3129,56± 63,76  | 8,37        |
| V   | 23,98± 1,38                  | 78,59± 2,26 <sup>a</sup>  | 77,40± 2,77 <sup>a</sup>  | 61,07± 1,2 <sup>ab</sup>   | 52,92± 1,09 <sup>ab</sup>  | 45,04 ± 2,19 <sup>ab</sup> | 3018,18± 53,33  | 11,63       |
| VI  | 23,828± 0,85                 | 76,89± 2,62 <sup>a</sup>  | 81,44± 2,36 <sup>a</sup>  | 57,25± 1,2 <sup>ab</sup>   | 50,72± 1,32 <sup>ab</sup>  | 44,32± 2,99                | 3009,57± 54,77  | 11,88       |

**Keterangan:**

- Kelompok I : Kontrol normal  
Kelompok II : Kontrol negatif  
Kelompok III : Kontrol positif  
Kelompok IV : Ekstrak kunyit hitam 100 mg/kg berat badan  
Kelompok V : Ekstrak kunyit hitam 200 mg/kg berat badan  
Kelompok VI : Ekstrak kunyit hitam 400 mg/kg berat badan  
a : Berbeda signifikan dengan kelompok normal  
b : Berbeda signifikan dengan kelompok negatif  
c : Berbeda signifikan dengan kelompok positif (pioglitazone)

#### 4. Pembahasan

##### Pemeriksaan Serum Kreatinin

Hasil uji statistik menunjukkan kelompok ekstrak etanol kunyit hitam dosis 100 mg/kg BB, 200 mg/kg BB dan 400mg/kg BB memiliki perbedaan terhadap kelompok kontrol negatif. Hal ini menunjukkan adanya aktivitas penurunan kadar serum kreatinin pada kelompok perlakuan. Pada kelompok perlakuan dengan dosis ekstrak kunyit hitam 400 mg/kg BB dengan kelompok kontrol positif. Hal ini menunjukkan bahwa dosis ekstrak kunyit hitam 400 mg/kg BB memiliki efektivitas yang sama dengan kelompok kontrol positif. Persentase penurunan kadar serum kreatinin pada dosis efektif adalah 20,10%.

Penurunan efek yang terjadi pada kelompok sediaan tes disebabkan oleh adanya kandungan senyawa antioksidan yang secara tidak langsung berperan dalam menurunkan kadar gula darah sehingga dapat menyebabkan penurunan kadar kreatinin serum pada tikus dengan penurunan fungsi ginjal. Komponen senyawa antioksidan dan polifenol terbukti mampu menurunkan stres oksidatif dan menangkal radikal bebas dengan menurunkan ekspresi TNF- $\alpha$ . Senyawa ini mengurangi komplikasi diabetes dengan mengurangi stres oksidatif, ROS, dan TNF- $\alpha$  [17]

##### Pemeriksaan Mikroalbuminuria

Hasil uji statistik menunjukkan bahwa kelompok ekstrak etanol kunyit hitam menunjukkan perbedaan dengan kelompok kontrol negatif pada dosis 100 mg/kg bb, 200 mg/kg bb, dan 400 mg/kg bb. Hal ini menunjukkan memiliki aktivitas dalam menurunkan kadar mikroalbumin pada kelompok perlakuan. Kelompok perlakuan dan kelompok kontrol positif diberikan ekstrak kunyit hitam dengan dosis 400 mg/kg berat badan. Hal ini menunjukkan bahwa dosis ekstrak kunyit hitam 400 mg/kg berat badan mempunyai efikasi yang sama dengan kelompok kontrol positif. Laju penurunan kadar mikroalbumin pada dosis efektif sebesar 11,88%.

Peningkatan spesies oksigen reaktif (ROS) menyebabkan stres oksidatif yang dapat menyebabkan berbagai perubahan pada sel. Pada sel  $\beta$ , jika terjadi peningkatan glukosa maka akan meningkatkan produksi ROS dan mengaktifkan apoptosis pada sel  $\beta$ . Keparahan terjadinya apoptosis pada sel di dalam tubuh dapat dicegah dengan cara pemberian antioksidan [18]. Antioksidan yang terkandung dalam ekstrak rimpang kunyit hitam, yaitu fenolik dengan mekanisme memperlambat degradasi oksidatif molekul bio. Kurkumin juga menghambat ekspresi protein C (PKC), meningkatkan aktivitas glukosa sintase, dan menyebabkan penurunan stres oksidatif pada sel  $\beta$  [19]

#### 5. Kesimpulan

Ekstrak rimpang kunyit hitam (*curcuma caesia* Roxb.) dapat digunakan untuk menurunkan serum kreatinin dan mikroalbuminuria pada tikus model nefropati. Peningkatan dosis ekstrak rimpang kunyit hitam (*curcuma caesia* Roxb.) dapat berpengaruh terhadap penurunan serum kreatinin dan mikroalbumin pada tikus model nefropati. Ekstrak rimpang kunyit hitam (*curcuma caesia* Roxb.) dosis

400 mg/kg BB menunjukkan efektivitas yang optimal dalam menurunkan kadar serum kreatinin dan mikroalbumin pada tikus model nefropati.

### Keterbatasan Penelitian

Pada pelaksanaan penelitian ini peneliti tidak banyak mengalami kesulitan. Secara umum, tidak terdapat kesulitan berarti selama proses pengumpulan data, karena pasien dan keluarga bersikap kooperatif sehingga dapat membantu kelancaran penelitian dengan memperkenalkan peneliti kepada responden sehingga proses membina hubungan saling percaya dapat berlangsung dengan mudah antara pasien dengan peneliti.

### Daftar Pustaka

- [1] M. R. Ikhsan, "Sardjito Menyapa Acces To Diabetes Care," *RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta*, vol. 1, pp. 1–15, 2021, [Online]. Available: <https://sardjito.co.id/2021/11/02/sardjito-menyapa-edisi-1-access-to-diabetes-care/>
- [2] WHO, "Global Report on Diabetes," *Isbn*, vol. 978, no. April, pp. 6–86, 2018.
- [3] A. L. Cahyaningsih and S. Amal, "Evaluasi Terapi Insulin Pada Penderita Diabetes Mellitus Gestasional Di Rsup Dr. Soeradji Tirtonegoro Klaten Periode Oktober 2014-Oktober 2017," *Pharmaceutical Journal of Islamic Pharmacy*, vol. 3, no. 2, pp. 1–9, 2019, doi: 10.21111/pharmasipha.v3i2.3401.
- [4] K. Rosmiati and A. Fernando, "UJI EFEKTIVITAS ANTIDIABETES EKSTRAK ETANOL DAUN UNGU (*Graptophyllum pictum*) TERHADAP MENCIT PUTIH JANTAN (*Mus musculus*)," *Jurnal Sains dan Teknologi Laboratorium Medik*, vol. 2, no. 1, pp. 8–13, 2018, doi: 10.52071/jstlm.v2i1.14.
- [5] P. J., Talbert, L.R., Yee, G.C., Matzke, G R., Wells, B.G. and L.M., "Dipiro," 2017.
- [6] ADA, "2 . Klasifikasi dan Diagnosis Diabetes : Standar dari peduli Diabetes — 2022 Medis," vol. 45, pp. 17–38, 2022.
- [7] B. F. Schrijvers, A. S. De Vriese, and A. Flyvbjerg, "From hyperglycemia to diabetic kidney disease: The role of metabolic, hemodynamic, intracellular factors and growth factors/cytokines," *Endocr Rev*, vol. 25, no. 6, pp. 971–1010, 2004, doi: 10.1210/er.2003-0018.
- [8] R. Z. Alicic, M. T. Rooney, and K. R. Tuttle, "Diabetic kidney disease: Challenges, progress, and possibilities," *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, vol. 12, no. 12, pp. 2032–2045, 2017, doi: 10.2215/CJN.11491116.
- [9] A. T. Reutens, "Epidemiology of Diabetic Kidney Disease," *Medical Clinics of North America*, vol. 97, no. 1, pp. 1–18, 2013, doi: 10.1016/j.mcna.2012.10.001.
- [10] C. Chattopadhyay, "Chattopadhyay , C .; Meena , P . D . and Meena , R . L . 2004 . Integrated management of Sclerotinia rot of Indian mustard . Indian Journal of Plant Protection 32 : 88-92," no. July, pp. 88–92, 2015.
- [11] M. Grover, K. Shah, G. Khullar, J. Gupta, and T. Behl, "Investigation of the utility of Curcuma caesia in the treatment of diabetic neuropathy," *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, vol. 71, no. 5, pp. 725–732, 2019, doi: 10.1111/jphp.13075.
- [12] Maulana, et al., "Fungsi Kurkumin Sebagai Antidiabetes Pada Tingkat Molekular," vol. 9, no. 1, pp. 70–77, 2021.
- [13] V. V. Sathibabu Uddandrao, P. Brahmanaidu, R. Ravindarnaik, P. Suresh, S. Vadivukkarasi, and G. Saravanan, "Restorative potentiality of S-allylcysteine against diabetic nephropathy through attenuation of oxidative stress and inflammation in streptozotocin–nicotinamide-induced diabetic rats," *Eur J Nutr*, vol. 58, no. 6, pp. 2425–2437, 2019, doi: 10.1007/s00394-018-1795-x.

- [14] S. Kesuma, N. Anggrieni, and N. Alidasyah, "Hubungan Kadar Kreatinin Dan Mikroalbumin Pada Pasien Diabetes Mellitus Tidak Terkontrol Di Klinik Media Farma Samarinda," *Klinikal Sains : Jurnal Analisis Kesehatan*, vol. 10, no. 2, pp. 98–108, 2022, doi: 10.36341/klinikal\_sains.v10i2.2695.
- [15] K. Pansare, G. Sonawane, T. Mahajan, S. Khairnar, C. Patil, and A. Andhale, "Protective Role Of Natural Products In Alloxan And Streptozotocin Induced Diabetic Nephropathy: A Concise Review," *NVEO-NATURAL VOLATILES & ESSENTIAL OILS Journal* | *NVEO*, vol. 8, no. 6, pp. 3977–3994, 2021, [Online]. Available: [https://www.nveo.org/index.php/journal/article/view/4176%0Ahttp://files/841/Pansare et al. - 2021 - Protective Role Of Natural Products In Alloxan And.pdf](https://www.nveo.org/index.php/journal/article/view/4176%0Ahttp://files/841/Pansare%20et%20al.%20-%20Protective%20Role%20Of%20Natural%20Products%20In%20Alloxan%20And%20Streptozotocin%20Induced%20Diabetic%20Nephropathy%20-%20A%20Concise%20Review.pdf)
- [16] A. U. Snjb's Shriman, S. Dada, S. Neminath, and J. Brahmacharyashram, "STREPTOZOTOCIN AND ALLOXAN INDUCED DIABETIC NEPHROPATHY: PROTECTIVE ROLE OF NATURAL PRODUCTS Chandrashekhar Upasani," no. October 2021, 2021, [Online]. Available: <https://www.researchgate.net/publication/355094582>
- [17] E. Erlidawati, S. Safrida, and M. Mukhlis, "Potensi Antioksidan Sebagai Antidiabetes," *Potensi Antioksidan Sebagai Antidiabetes*, pp. 1–11, 2018, doi: 10.52574/syiahkualauniversitypress.350.
- [18] C. M. O. Volpe, P. H. Villar-Delfino, P. M. F. Dos Anjos, and J. A. Nogueira-Machado, "Cellular death, reactive oxygen species (ROS) and diabetic complications review-Article," *Cell Death Dis*, vol. 9, no. 2, 2018, doi: 10.1038/s41419-017-0135-z.
- [19] M. Grover, K. Shah, G. Khullar, J. Gupta, and T. Behl, "Investigation of the utility of Curcuma caesia in the treatment of diabetic neuropathy," *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, vol. 71, no. 5, pp. 725–732, 2019, doi: 10.1111/jphp.13075.