



Potensi Rumput Laut (*Euचेuma cottonii* J.Agardh) Terhadap Nefropati Diabetik Tikus Putih Jantan (*Rattus norvegicus*)

(*Potency of Seaweed (Euचेuma cottonii* J.Agardh) against Nephropathy Diabetic Male White Rats (*Rattus norvegicus*))

Joni Tandi*, Niluh Puspita Dewi, Kiki Rizki Handayani, Resky Chandra Wirawan, Megawati R. Surat

Program Studi S1 Farmasi, Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi Pelita Mas, Palu, Indonesia.

*Email: jonitandi75@yahoo.com

Article Info:

Received: 19 Mei 2020

in revised form: 8 Juni 2020

Accepted: 28 September 2020

Available Online: 30 September 2020

Keywords:

Euचेuma cottonii J.Agardh

Diabetes

Histopathology

Kidney

Corresponding Author:

Joni Tandi

Program Studi S1 Farmasi

Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi Pelita

Mas

Palu

Indonesia email:

jonitandi75@yahoo.com

ABSTRACT

This study aims to determine the effect of a multilevel dose of ethanol extract of seaweed (*Euचेuma cottonii* J. Agardh) on the decreasing blood glucose levels and kidney tissue regeneration of hypercholesterolemia-diabetic male white rats. 24 rats were divided into 6 groups, namely groups 1-3 (normal control, negative control, and positive control/Glibenclamide, respectively) and groups 3-6 (seaweed extract doses of 100, 200, and 400 mg/kg BW per oral, respectively). Rats were induced by high fat diet and Streptozotocin. Histopathological picture of the kidney was observed by HE staining using 400 magnifications. Data scoring of the level of kidney damage were analyzed by One Way ANOVA at a 95% confidence level and a Least Significant Difference (LSD) test was conducted. Seaweed ethanol extract at a dose of 100 mg/kg BW was effective in reducing blood glucose levels with an average value of 122.25 mg/dL and effective in regenerating the kidney tissue of male white rats with an average value of damage of 1.9. Therefore, seaweed extract has potency to be developed and further investigated as an antidiabetic agent.



Copyright © 2019 JFG-UNTAD

This open access article is distributed under a Creative Commons Attribution (CC-BY-NC-SA) 4.0 International license.

How to cite (APA 6th Style):

Tandi, J., Dewi, N. P., Handayani, K. R., Wirawan, R. C., Surat, M. R. (2020). Potensi Rumput Laut (*Euचेuma cottonii* J.Agardh) Terhadap Nefropati Diabetik Tikus Putih Jantan (*Rattus norvegicus*). Jurnal Farmasi Galenika :*Galenika Journal of Pharmacy (e-Journal)*,6(2), 286-294.doi:10.22487/j24428744.2020.v6.i2.15046

ABSTRAK

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efek dosis bertingkat ekstrak etanol rumput laut (*Eucheuma cottonii* J.Agardh) terhadap penurunan kadar glukosa darah dan regenerasi jaringan ginjal tikus putih jantan hiperkolesterolemia-diabetes. 24 ekor tikus dibagi dalam 6 kelompok, yaitu kelompok 1-3 (kontrol normal, kontrol negatif, dan kontrol positif/Glibenklamid, secara berturut-turut) dan kelompok 3-6 (ekstrak rumput laut dosis 100, 200, dan 400 mg/kg BB per oral, secara berturut-turut). Tikus diinduksi dengan pakan tinggi lemak dan Streptozotocin. Gambaran histopatologi ginjal diamati dengan pewarnaan HE menggunakan perbesaran 400 kali. Data hasil skoring tingkat kerusakan ginjal dianalisis dengan *One Way Anova* pada taraf kepercayaan 95% dan dilakukan uji lanjut *Least Significant Difference (LSD)*. Ekstrak etanol rumput laut pada dosis 100 mg/kg BB efektif dalam menurunkan kadar glukosa darah dengan nilai rata-rata 122,25 mg/dL dan efektif dalam meregenerasi jaringan ginjal tikus putih jantan dengan nilai rata-rata kerusakan 1,9. Ekstrak rumput laut potensial dikembangkan dan diteliti lebih lanjut sebagai agen antidiabetes.

Kata kunci: *Eucheuma cottonii* J.Agardh, diabetes, histopatologi, ginjal

PENDAHULUAN

Diabetes mellitus (DM) merupakan salah satu penyakit degeneratif penyebab kematian di Indonesia. Modernisasi, peningkatan sosial ekonomi, dan perubahan gaya hidup menyebabkan meningkatnya prevalensi penyakit DM (Prameswari dan Widjanarko, 2014). Data yang diperoleh dari International Diabetes Federation, di seluruh dunia sekitar 436 juta orang dewasa menderita DM. Indonesia menempati urutan ke-7 dengan mencapai 10,7 juta kasus penyakit diabetes (IDF, 2019). Menurut laporan Riset Kesehatan Dasar, menunjukkan prevalensi DM penduduk dewasa Indonesia sebesar 6,9% di tahun 2013, dan meningkat ke angka 8,5% di tahun 2018 (Kemenkes RI, 2018).

DM adalah penyakit metabolik dengan meningkatnya kadar glukosa darah yang disebabkan gangguan kerja insulin. DM menyebabkan berbagai komplikasi, baik mikroangiopati maupun makroangiopati ke berbagai organ seperti penyakit kardiovaskuler, mata, neuropati dan nefropati diabetik. Nefropati diabetik merupakan komplikasi mikrovaskular yang terjadi pada pembuluh darah halus. Hiperglikemia menyebabkan menyebabkan atrofi pada glomerulus dan kerusakan tubulus proksimal, sebagai akibat dari ketidakseimbangan jumlah radikal bebas dan antioksidan, sehingga menimbulkan stres oksidatif (Asrifa, et al., 2017).

Kerusakan pada ginjal yang disebabkan oleh radikal bebas dapat dicegah dengan cara mengoptimalkan pertahanan tubuh dengan memperbanyak asupan antioksidan. Salah satu tanaman yang memiliki antioksidan alami adalah rumput laut. Rumput laut (*Eucheuma cottonii* J.Agardh) diketahui mengandung senyawa metabolit sekunder yaitu flavonoid, alkaloid, triterpenoid, protein, karbohidrat dan lemak (Maharany dkk., 2017). Penelitian lainnya yang dilakukan oleh Yanuarti et al. (2017) menunjukkan *Eucheuma cottonii* potensial sebagai antioksidan dengan nilai IC₅₀ yaitu 23,154 µg/ml. Berdasarkan uji in vivo, ekstrak etanol dan air *E. cottonii* menunjukkan aktivitas pada mencit diabetes dengan konsentrasi 100 mg / dL (Prasasty et al., 2019).

METODE PENELITIAN

Alat dan Bahan

Alat yang digunakan adalah bejana maserasi, *dishwarmer*, *embedding cassette*, *floatation bath*, *glucometer* (Accu-Chek), *glucotest strip test* (Accu-Chek), mikroskop cahaya Olympus CX 21 (Leica), *mikrotom knife*, mortir dan stamper, penangas air (Thermostatic Water Bath), *rotary vacuum evaporator* (Heidolph), *slide staining racks*, *staining jars with lids*, spuit injeksi, spuit oral, *tissue processor*, timbangan analitik (Ohaus), dan *waterbath*.

Bahan yang digunakan adalah Rumput laut (*Eucheuma cottonii* J. Agardh), Amonia (Merck), Etanol 96% (Merck), Asam klorida 2N (Tjiwi Kimia), Asam sulfat (Tjiwi Kimia), Aquadest, Eter (Merck), Etil asetat, Formaldehid, FeCl₃ 1% (Merck), Kloroform (Merck), Magnesium (Merck), Mayers Hematoxylin dan Eosin (HE), Na CMC 0,5% (Tjiwi Kimia), pakan tinggi lemak, Paraffin wax, Dragendroff (Merck), Liebermann-burchard (Merck), Mayer reagent, Wagner's reagent, Sodium bicarbonate (Analar), Streptozotocin (Bioworld USA), Toluene, dan Xylol (Analar).

Metode

Pengambilan Sampel

Rumput laut (*Eucheuma cottonii* J. Agardh) berasal dari Desa Moahino, Kecamatan Wita Ponda, Kabupaten Morowali. Identifikasi dilakukan di UPT Sumber Daya Hayati Universitas Tadulako (No.: 131/UN28.UPT-SDHS/LK/2018).

Pembuatan Ekstrak Etanol Rumput Laut

Serbuk simplisia rumput laut sebanyak 925 gram diekstraksi menggunakan metode maserasi selama 3x24 jam dengan 5 liter larutan penyari etanol 96%. Filtrat diuapkan menggunakan *Rotary Vacuum Evaporator* pada suhu 60°C dan dipekatkan menggunakan penangas air pada suhu 60°C. Ekstrak kemudian dilakukan penapisan fitokimia secara kualitatif meliputi uji senyawa alkaloid, flavonoid, polifenol, tannin, saponin, dan triterpenoid dengan metode standar (Farnsworth, 1966; Depkes RI, 1995).

Pembuatan Suspensi Glibenklamid

Dosis glibenklamid untuk tikus adalah 0,45 mg/kg BB. Ditimbang serbuk tablet Glibenklamid (setara dengan 0,72 mg), kemudian disuspensi dengan Na CMC 0,5% hingga 20 mL, lalu dikocok hingga homogen.

Pembuatan Larutan Induksi Streptozotocin

0,28 gram Streptozotocin (STZ) ditimbang lalu dilarutkan dengan citrate-buffer saline dengan pH 4,5. Dosis STZ yaitu 35 mg/kg BB, dan diinduksi pada tikus secara intraperitoneal.

Penyiapan Hewan Uji

24 ekor tikus putih jantan diadaptasikan dalam kandang di laboratorium selama 2 minggu pada suhu lingkungan normal. Tikus diberikan pakan standar serta minum.

Pengujian Efek Ekstrak Etanol Rumput Laut

24 ekor tikus putih jantan dibagi secara acak menjadi 6 kelompok. Kelompok I (kontrol normal), kelompok 2 (kontrol negatif), kelompok 3 (kontrol positif/Glibenklamid), kelompok 4, 5 dan 6 diberikan ekstrak rumput laut dosis 100, 200, dan 400 mg/kg BB. Tikus diberikan pakan tinggi lemak (pakan standar, lemak babi, dan kuning telur puyuh) selama 27 hari dan diinduksi STZ dengan dosis tunggal 35 mg/kg BB pada hari ke-28. Kadar glukosa diukur pada hari ke 0, 35, 42, dan 49 serta pembedahan dilakukan untuk uji histopatologi ginjal pada hari ke 49.

Pemeriksaan Preparat Histopatologi Ginjal

Pemeriksaan dilakukan sebanyak 5 lapang pandang kemudian dirata-ratakan presentasi kerusakan pada 5 kali lapang pandang tersebut. Skor cedera tubulus ginjal adalah penghitungan berdasarkan penilaian terhadap gambaran histopatologi ginjal yaitu berdasarkan pada adanya area inflamasi, atrofi tubulus, hilangnya brush border pada tubulus proksimal ginjal, serta dilatasi tubulus dengan pembentukan cast interluminal (Cao *et al.*, 2000), yang telah diwarnai dengan HE. Pengamatan dilakukan pada daerah cortex dan medulla, yang diamati dalam 5 lapang pandang yang dipilih secara acak dan tidak tumpang tindih dengan perbesaran 400 kali.

Analisis Data

Data kadar glukosa darah dan data skoring tingkat kerusakan histopatologi ginjal tikus putih jantan, selanjutnya dianalisis secara statistik menggunakan analisis varians satu arah (One Way Anova) pada taraf kepercayaan 95% kemudian dilakukan uji lanjut (*post hoc test*) menggunakan Least Significant Difference (LSD) untuk mengetahui perbedaan antar perlakuan.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil skrining fitokimia menunjukkan ekstrak etanol rumput laut (*Eucheuma cottonii* J. Agardh) mengandung senyawa alkaloid, flavonoid, polifenol, tanin, dan saponin (Tabel 1). Hasil skrining fitokimia tersebut sesuai dengan penelitian sebelumnya yang menunjukkan ekstrak *E. cottonii* J. Agardh mengandung flavonoid dan polifenol (Maharany dkk., 2017; Arsianti et al., 2018).

Tabel 1. Hasil Uji Penapisan Fitokimia Ekstrak Etanol Rumput Laut

Pengujian	Hasil
Alkaloid	+
Flavonoid	+
Polifenol	+
Tanin	+
Saponin	+
Triterpenoid	-

Keterangan: + : Mengandung senyawa yang diuji

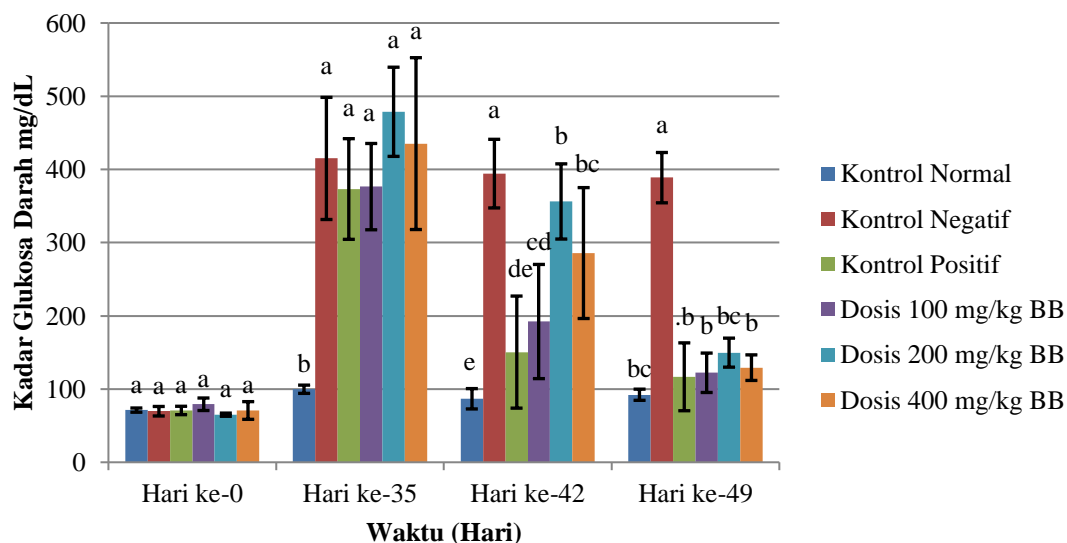
- : Tidak mengandung senyawa yang diuji

Kadar glukosa darah hewan uji (Tabel 2 dan Gambar 1) pada hari ke-0, menunjukkan kadar glukosa normal dan tidak berbeda nyata antara tiap kelompok kontrol dan perlakuan. Kadar glukosa hari ke-35 pada kelompok kontrol negatif dan perlakuan menunjukkan peningkatan kadar glukosa darah yang signifikan. Hal ini menandakan bahwa semua kelompok yang diberi STZ dan pakan tinggi lemak berada pada kondisi hiperglikemia kecuali pada kontrol normal. Pakan tinggi lemak dapat meningkatkan kandungan asam lemak bebas di dalam plasma sel yang dapat mengganggu sensitivitas insulin pada jaringan perifer. Kadar lemak tinggi dalam darah dapat menurunkan kemampuan substrat reseptor insulin untuk mengaktivasi P1-3 kinase dan menyebabkan ekskresi GLUT 4 menurun sehingga transportasi glukosa ke dalam membran sel terganggu. STZ bekerja dengan cara membentuk radikal bebas reaktif dan dapat menyebabkan kerusakan membran sel, protein, dan DNA, sehingga produksi insulin oleh sel β Langerhans pankreas terganggu (Saputra, et al. 2018). Pakan tinggi lemak juga dapat menyebabkan kondisi hiperglikemia, dimana merupakan faktor utama penyebab nefropati. Secara histopatologik, nefropati diabetik meliputi perubahan pada glomerulus yang mengenai kapiler glomerulus membrana basalis dan kapsul, perubahan pada vaskuler ginjal yaitu terjadi arteriosklerosis, perubahan pada tubulus dan intestinal yang dapat berupa endapan hialin pada tubulus proksimal, deposit glikogen pada tubulus proksimal, atrofi tubulus, dan fibrosis interstitial (Hendromartono, 2007).

Kadar glukosa darah hewan uji (Tabel 2 dan Gambar 1) pada hari ke-42, menunjukkan bahwa dosis 100 mg/kg BB berbeda tidak signifikan dengan kontrol positif. Hal ini menunjukkan bahwa ekstrak etanol rumput laut dosis 100 mg/kg BB memiliki efek dalam menurunkan kadar glukosa darah pada minggu pertama pemberian. Kadar glukosa darah hari ke-49, menunjukkan bahwa ekstrak etanol rumput laut dosis 100 mg/kg BB, 200 mg/kg BB dan dosis 400 mg/kg BB berbeda tidak signifikan dengan kontrol positif. Hal ini menunjukkan bahwa ketiga dosis tersebut memberikan efek menurunkan kadar glukosa darah pada minggu ke dua pemberian.

Tabel 2. Rerata kadar glukosa darah tikus putih jantan

Hari ke-	Rerata \pm SD Kadar Glukosa Darah (mg/dL)						P
	Kontrol Normal	Kontrol Negatif	Kontrol positif	Dosis 100 mg/kg BB	Dosis 200 mg/kg BB	Dosis 400 mg/kg BB	
0	71.25 \pm 2.9	69.75 \pm 6.5	70.75 \pm 5.7	79.25 \pm 8.5	65 \pm 2.2	70.75 \pm 12.1	0.197
35	99.75 \pm 5.6	415 \pm 83.4	373.25 \pm 68.7	376.5 \pm 58.9	478.75 \pm 60.9	435.25 \pm 117.4	0.000
42	86.75 \pm 13.9	394.25 \pm 46.9	150.5 \pm 76.5	192.25 \pm 78,0	288.25 \pm 52.4	285.75 \pm 89.4	0.000
49	92.25 \pm 7.6	388.75 \pm 34.4	109.75 \pm 46.3	122.25 \pm 26.9	149.75 \pm 19.8	129.25 \pm 17.5	0.000



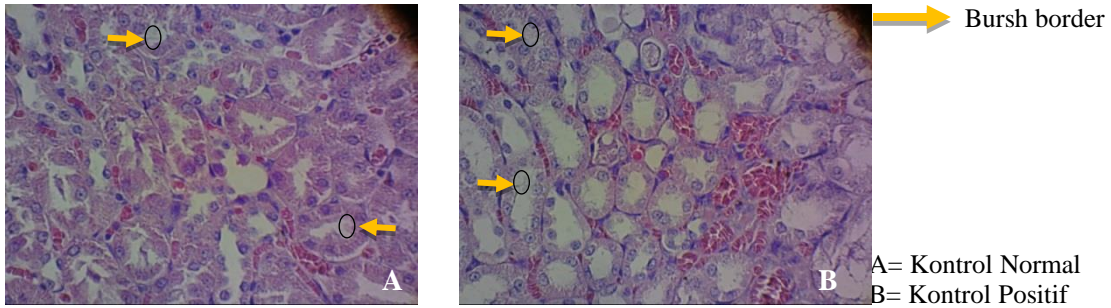
Gambar 1. Diagram kadar glukosa darah tikus putih jantan

Tabel 3. Rerata skoring kerusakan ginjal

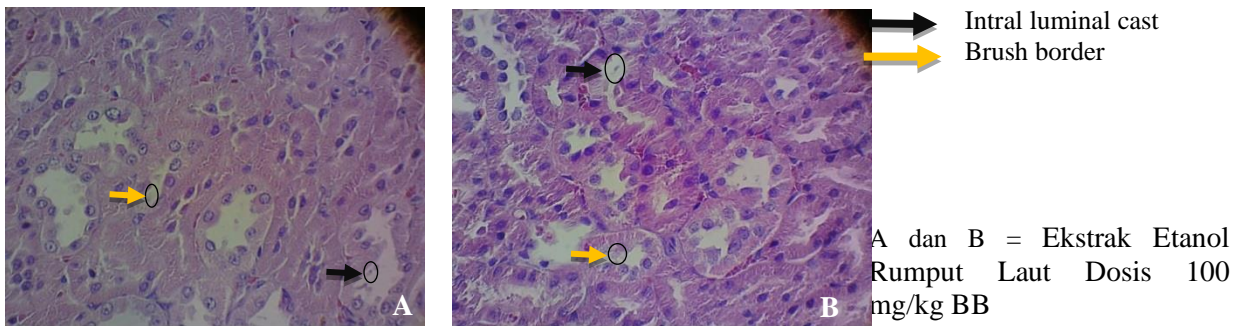
Kelompok Perlakuan	Rata-rata Tingkat Kerusakan
Kontrol Normal (Na CMC 0,5%)	0,15 \pm 0,19 ^c
Kontrol negatif	3 \pm 0,13 ^a
Kontrol Positif	0,8 \pm 0,8 ^c
Ekstrak Etanol Rumput Laut Dosis 100 mg/kg BB	1,9 \pm 0,50 ^b
Ekstrak Etanol Rumput Laut Dosis 200 mg/kg BB	2,1 \pm 0,38 ^b
Ekstrak Etanol Rumput Laut Dosis 400 mg/kg BB	2,1 \pm 0,62 ^b

Hasil analisis data skoring kerusakan ginjal menunjukkan nilai yang bervariasi, dimana terdapat perbedaan yang signifikan antara kelompok perlakuan (100, 200 dan 400 mg/kg BB) dengan kelompok kontrol normal (Tabel 3). Hal ini menyatakan bahwa pemberian dosis ekstrak etanol rumput laut belum dapat memperbaiki kerusakan ginjal hingga ke kondisi normal, namun sudah mengalami perbaikan bila dibandingkan dengan kontrol negatif. Waktu terapi yang tidak begitu lama diduga

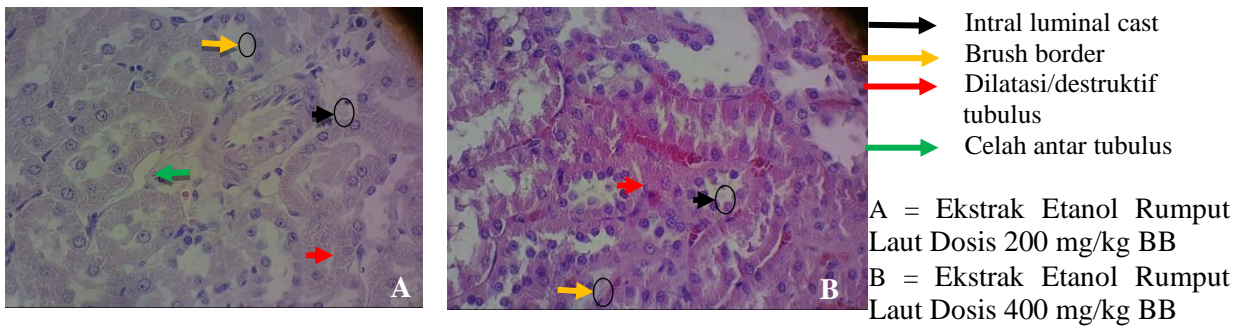
menyebabkan senyawa metabolit sekunder yang terkandung dalam ekstrak rumput laut belum mampu memberikan efek perbaikan ginjal secara maksimal. Pengobatan secara tradisional bersifat alami atau organik yang memberikan reaksi yang lebih lambat dibandingkan dengan obat kimia, sehingga membutuhkan waktu yang lebih lama untuk mencapai efek terapi.



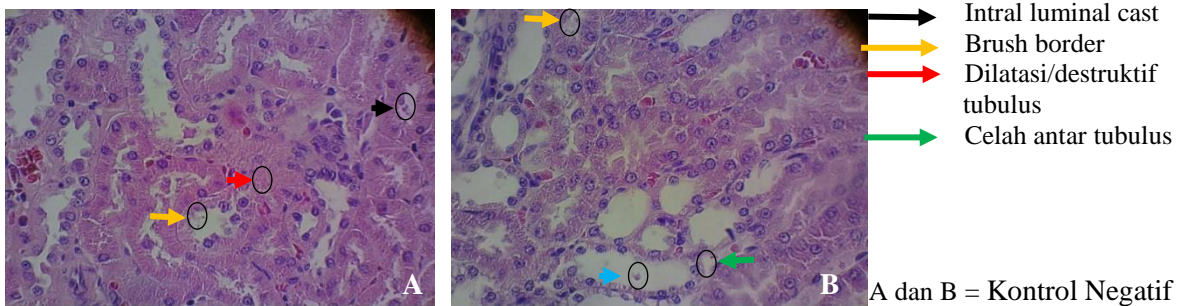
Skor 0 = Normal



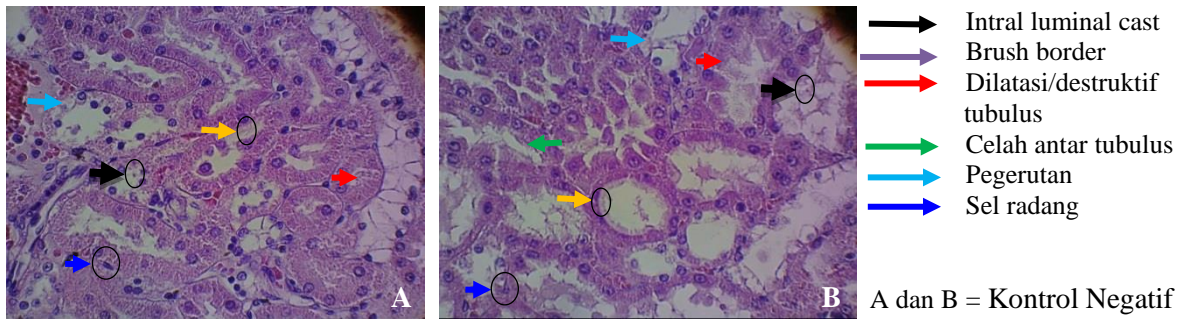
Skor 1 = Cedera tubulus <25% lapang pandang



Skor 2 = Cedera tubulus 25-50% lapang pandang



Skor 3 = Cedera tubulus 51%-75% lapang pandang



Skor 4 = cedera tubulus >75% lapang pandang

Gambar 2. Histopatologi ginjal dengan pewarnaan hematoxylin eoxin

Hasil pemeriksaan histopatologi ginjal dengan pewarnaan hematoxylin eosin pada kelompok kontrol negatif menunjukkan terdapat akumulasi sel-sel radang di area interstitial, dan kerusakan tubulus utamanya terjadi pengerutan membran basalis tubulus (Gambar 2). Pada beberapa area tampak tubulus mengalami atrofi atau mengalami destruksi berupa dilatasi sel-sel epitel kuboid pada tubulus. Kerusakan sel-sel epitel kuboid juga diikuti kerusakan brush border dan mengalami pepadatan membentuk intraluminal cast, dan sebagian brush border tampak hilang. Pada kelompok ini sebagian lapangan pandang menunjukkan terdapat adanya pelebaran celah antar tubulus yang seharusnya tersusun padat dan rapi. Celah antar tubulus terjadi akibat adanya peningkatan tekanan dalam ginjal atau karena proses inflamasi yang terjadi memicu terbentuk fibrosis.

Hasil pemeriksaan histopatologi ginjal dengan pewarnaan hematoxylin eosin pada kelompok perlakuan dosis 100, 200 dan 400 mg/kg BB memperlihatkan adanya perbaikan dari cedera inflamasi akibat hiperglikemia (dibandingkan dengan kontrol negatif), yakni sebagian brush border yang masih menempel pada epitel kuboid tubulus dan sel epitelnya masih intact (Gambar 2). Beberapa lapangan pandang menunjukkan adanya intraluminal cast tapi dengan jumlah sangat sedikit. Sel radang masih banyak ditemukan. Adanya dilatasi membran maupun tubulus di beberapa area serta adanya atrofi tubulus dan pelebaran ruang interstitial.

Ekstrak etanol rumput laut dosis 100 mg/kg BB merupakan dosis efektif dalam menurunkan kadar gula darah dan meregenerasi ginjal tikus putih jantan. Hasil analisis data secara statistik menunjukkan ekstrak etanol rumput laut dosis 100 mg/kg BB berbeda tidak nyata dengan kontrol positif dalam menurunkan kadar gula darah tikus (Tabel 2). Data skoring kerusakan ginjal dosis 100 mg/kg BB tidak berbeda nyata dengan dosis ekstrak yang lebih tinggi dan berbeda nyata dengan kontrol negatif (Tabel 3). Data skoring kerusakan ginjal menunjukkan bahwa dosis 100 mg/kg BB mampu meregenerasi ginjal tikus putih jantan, walaupun aktivitasnya masih belum dapat setara dengan aktivitas kontrol positif. Data skoring kerusakan ginjal juga menunjukkan bahwa baik dosis 100 mg/kg BB dan kontrol positif, skornya belum dapat kembali seperti kontrol normal, namun telah berbeda nyata dengan kontrol negatif.

Penurunan kadar glukosa darah dan perbaikan kerusakan ginjal pada tikus putih jantan disebabkan oleh kandungan senyawa metabolit sekunder tersebut. flavonoid dan polifenol merupakan senyawa yang bersifat sebagai antioksidan dan berfungsi sebagai pertahanan tubuh terhadap radikal bebas dengan menghentikan produksi *Reactive Oxygen Species (ROS)* sehingga tidak terjadi stres oksidatif yang akan menyebabkan terjadinya kerusakan pada tubulus ginjal (Tandi, J. 2017; Widodo A. and Pratiwi R., 2018). Alkaloid dapat menghambat absorpsi glukosa di usus sehingga dapat menurunkan kadar glukosa darah (Arjadi and Mustofa, 2017). Alkaloid juga memiliki aktivitas antioksidan dengan

cara mendonorkan atom H pada radikal bebas (Siyanti *et al.* 2019). Saponin dapat berkhasiat sebagai inhibitor enzim α -glukosidase sehingga menurunkan kadar glukosa darah (Fiana and Oktaria, 2016). Saponin juga memiliki aktivitas antioksidan melalui reduksi radikal bebas dan aktivitas mengikat logam (Bisala. 2019). Tanin diketahui dapat meningkatkan metabolisme glukosa dan lemak sehingga dapat mencegah penimbunan kedua sumber kalori tersebut (Prameswari and Widjanarko, 2014). Tanin juga memiliki aktivitas antioksidan yang dapat menghambat reaksi berantai radikal bebas (Hanif *et al.* 2018).

KESIMPULAN

Ekstrak etanol rumput laut dosis 100 mg/kg BB merupakan dosis efektif dalam meregenerasi ginjal tikus putih jantan pada penelitian ini. Kandungan senyawa metabolit sekunder alkaloid, flavonoid, polifenol, tanin, dan saponin diduga berperan dalam menurunkan kadar glukosa darah dan berperan dalam meregenerasi jaringan ginjal hewan uji.

UCAPAN TERIMAKASIH

Terima kasih kepada Laboratorium Patologi Pusat Veteriner Maros atas bantuan teknis dan memfasilitasi untuk penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

- Arjadi, F., & Mustofa, M. (2017). Ekstrak Daging Buah Mahkota Dewa Meregenerasi Sel Pulau Langerhans Pada Tikus Putih Diabetes. *Biogenesis: Jurnal Ilmiah Biologi*, 5(1), 27-33.
- Arsianti, A., Aziza, Y. A. N., Kurniasari, K. D., Mandasari, B. K. D., Masita, R., Zulfa, F. R., & Putrianingsih, R. (2018). Phytochemical test and cytotoxic activity of macroalgae *Euचेuma cottonii* against cervical HeLa cells. *Pharmacognosy Journal*, 10(5), 1012-1017.
- Asrifa, A., Yusriadi, Y., & Martina, A. (2017). Uji Efek Ekstrak Etanol Daun Gendola Merah (*Basella alba* L.) Terhadap Gambaran Histologis Tubulus Ginjal Tikus Putih Jantan (*Rattus norvegicus*) Yang Diinduksi Streptozotocin. *Farmakologika: Jurnal Farmasi*, 14(2), 167-175.
- Bisala, F. K., Ya'la, U. F., & Dermiati, T. (2019). Uji Efek Antidiabetes Ekstrak Etanol Daun Talas Pada Tikus Putih Jantan Hiperkolesterolemia-Diabetes. *Farmakologika: Jurnal Farmasi*, 16(01), 13-24.
- Cao, Z., Cooper, M. E., Wu, L. L., Cox, A. J., Jandeleit-Dahm, K., Kelly, D. J., & Gilbert, R. E. (2000). Blockade of the renin-angiotensin and endothelin systems on progressive renal injury. *Hypertension*, 36(4), 561-568.
- Depkes, R. I. (1995). *Materia Medika Indonesia. Jilid VI*. Jakarta: Departemen Kesehatan RI.
- Farnsworth, N. R. (1966). Biological and phytochemical screening of plants. *Journal of pharmaceutical sciences*, 55(3), 225-276.
- Fiana, N., & Oktaria, D. (2016). Pengaruh Kandungan Saponin Dalam Daging Buah Mahkota Dewa (*Phaleria macrocarpa*) Terhadap Penurunan Kadar Glukosa Darah. *Jurnal Majority*, 5(4), 128-132.
- Hanif, A. Q., Nur, Y., & Rijai, L. (2018). Aktivitas Antioksidan Ekstrak Kulit Batang Kenitu (*Chrysophyllum cainito* L.) dengan Dua Metode Ekstraksi. In *Proceeding of Mulawarman Pharmaceuticals Conferences*, 8, 8-13.

- Hendromartono. (2007). *Nefropati Diabetik, dalam Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam*. Edisi Keempat-Jilid III. Jakarta: FKUI.
- International Diabetes Federation (IDF) (2019). *IDF Diabetes Atlas 9th Edition. International Diabetes Federation*.
- Kemkes RI. (2018). Hasil utama RISKESDAS 2018. Hasil Utama Riskesdas 2018. *Jakarta: Kemenkes RI*.
- Maharany, F., Nurjanah, S. R., Anwar, E., & Hidayat, T. (2017). Kandungan Senyawa Bioaktif Rumput Laut *Padina Australis* Dan *Eucheuma cottonii* Sebagai Bahan Baku Krim Tabir Surya. *Jurnal Pengolahan Hasil Perikanan Indonesia*, 20(1), 10-17.
- Prameswari, O. M., & Widjanarko, S. B. (2013). Uji Efek Ekstrak Air Daun Pandan Wangi Terhadap Penurunan Kadar Glukosa Darah Dan Histopatologi Tikus Diabetes Mellitus [In Press 2014]. *Jurnal Pangan dan agroindustri*, 2(2), 16-27.
- Prasasty, V. D., Haryani, B., Hutagalung, R. A., Mulyono, N., Yazid, F., Rosmalena, R., & Sinaga, E. (2019). Evaluation of Antioxidant and Antidiabetic Activities from Red Seaweed (*Eucheuma cottonii*). *Systematic Reviews in Pharmacy*, 10(1), 276-288.
- 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*, 116-121.
- Siyanti, A., & Fitriani, N. (2019, October). Uji Aktivitas Antioksidan Ekstrak Etanol Kulit Alpukat (*Persea americana* Mill.) terhadap Peredaman DPPH. In *Proceeding of Mulawarman Pharmaceuticals Conferences*, 10, 72-75.
- Tandi, J., Wulandari, A., & Asrifa, A. (2017). Efek Ekstrak Etanol Daun Gendola Merah (*Basella alba* L.) terhadap Kadar Kreatinin, Ureum dan Deskripsi Histologis Tubulus Ginjal Tikus Putih Jantan (*Rattus norvegicus*) Diabetes yang Diinduksi Streptozotocin. *Jurnal Farmasi Galenika (Galenika Journal of Pharmacy)*, 3(2), 93-102.
- Widodo, A., & Pratiwi, R. (2018). Phytochemical Screening, Total Flavonoid, Antioxidant Activity, And Toxicity of Ethanol Extract *Cleome gynandra* L. herb. *Journal of Islamic Pharmacy*, 3(2), 41-50.
- Yanuarti, R., Anwar, E., & Hidayat, T. (2017). Profil Fenolik Dan Aktivitas Antioksidan Dari Ekstrak Rumput Laut *Turbinaria conoides* dan *Eucheuma cottonii*. *JPHPI (Jurnal Pengolahan Hasil Perikanan Indonesia)*, 20(2), 230-237.