

## Potensi Ekstrak Etil Asetat *Coprinus comatus* terhadap Kadar Ureum dan Kreatinin pada Tikus Putih Model Diabetes

Anik Laeli Perdanawati, Nuniek Ina Ratnaningtyas, Hernayanti

Fakultas Biologi, Universitas Jenderal Soedirman, Purwokerto 53122, Indonesia

Email: [anik.perdanawati@mhs.unsoed.ac.id](mailto:anik.perdanawati@mhs.unsoed.ac.id)

### Rekam Jejak Artikel:

Diterima : 23/05/2021

Disetujui : 06/04/2022

### Abstract

*Coprinus comatus* or chicken drumstick mushrooms has potential as antioxidant and antidiabetic. Hyperglycemia in people with diabetes mellitus causes an increase in Reactive Oxygen Species (ROS). Pancreatic  $\beta$  cells have less antioxidants than other organs. This causes oxidative stress which triggers a chain reaction of lipid peroxidation which damages the kidneys and disturbs the glomerular filtration rate. Impaired glomerular filtration rate is characterized by increased levels of urea and creatinine. Flavonoids in *C. comatus* are able to donate  $H^+$  and stop lipid peroxidation reactions in the kidneys, so that urea and creatinine levels decrease. This study aims to determine the effect of *C. comatus* ethyl acetate extract on blood urea and creatinine levels in diabetic rats and to determine the effective dose of *C. comatus* ethyl acetate extract on blood urea and creatinine levels in diabetic rats. This study used an experimental method based on a completely randomized design (CRD). The data obtained from the measurement of urea and creatinine levels were analyzed using the one way Anova statistical test at the 95% confidence level and followed by Duncan's test at an error rate of 5%. The results of this study indicated that the ethyl acetate extract of *C. comatus* affected the blood urea and creatinine levels of diabetic rats. *C. comatus* extract at a dose of 500 mg/kgBW is an effective dose that has an effect on reducing levels of blood urea and creatinine in the amount of  $16,66 \pm 0,00$  mg/dL dan  $0,40 \pm 0,12$  mg/dL.

**Key words:** *Coprinus comatus*; creatinine; diabetes mellitus; streptozotocin; urea

### Abstrak

*Coprinus comatus* atau jamur paha ayam berpotensi sebagai antioksidan dan antidiabetes. Kondisi hiperglikemia pada penderita diabetes mellitus menyebabkan peningkatan *Reactive Oxygen Species* (ROS). Sel  $\beta$  pankreas memiliki antioksidan hanya sedikit dibandingkan organ lain. Hal ini menyebabkan stress oksidatif yang memicu reaksi berantai peroksidasi lipid sehingga merusak organ ginjal dan laju filtrasi glomerulus terganggu. Laju filtrasi glomerulus yang terganggu ditandai dengan peningkatan kadar ureum dan kreatinin. Flavonoid yang terkandung dalam *C. comatus* mampu mendonorkan  $H^+$  dan menghentikan reaksi peroksidasi lipid pada ginjal sehingga kadar ureum dan kreatinin menurun. Tujuan penelitian ini untuk mengetahui pengaruh ekstrak etil asetat *C. comatus* terhadap kadar ureum dan kreatinin darah tikus model diabetes dan untuk mengetahui dosis efektif ekstrak etil asetat *C. comatus* terhadap kadar ureum dan kreatinin darah tikus model diabetes. Penelitian ini menggunakan metode eksperimental yang disusun berdasarkan Rancangan Acak Lengkap (RAL). Data yang diperoleh dari hasil pengukuran kadar ureum dan kreatinin dianalisis menggunakan uji statistik *one way Anova* pada tingkat kepercayaan 95% dan dilanjutkan dengan uji Duncan pada tingkat kesalahan 5%. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa ekstrak etil asetat *C. comatus* berpengaruh terhadap kadar ureum dan kreatinin darah tikus model diabetes. Ekstrak *C. comatus* dosis 500 mg/kgBB merupakan dosis efektif yang berpengaruh terhadap penurunan kadar ureum dan kreatinin darah pada tikus model diabetes yaitu sebesar  $16,66 \pm 0,00$  mg/dL dan  $0,40 \pm 0,12$  mg/dL.

**Key words:** *Coprinus comatus*; diabetes mellitus; kreatinin; streptozotocin; ureum

## PENDAHULUAN

Keragaman jamur di Indonesia tercatat sebanyak 2.273 jenis pada tahun 2017 (Retnowati *et al.*, 2019). Jamur obat telah dikenal luas oleh masyarakat dunia sebagai obat tradisional, terutama di Negara Cina, Jepang, dan Korea. Jamur *C. comatus* mengandung senyawa bioaktif yang berpotensi sebagai antioksidan, antikanker, dan antidiabetes yang belum banyak diteliti (Tesanovic *et al.*, 2016).

Penderita diabetes mellitus di Indonesia tercatat 8,1% pada tahun 2018 dan akan meningkat 366 juta pada tahun 2030 (Wild *et al.*, 2004). Penyakit diabetes mellitus terdapat 3 tipe. Diabetes mellitus merupakan suatu penyakit yang ditandai dengan terjadinya peningkatan kadar glukosa darah akibat defisiensi relatif atau absolut hormon insulin (Simatupang, 2020).

Disfungsi hormon insulin menyebabkan hiperglikemia pada penderita DM. Hal ini dapat

memicu terbentuknya *Reactive Oxygen Species* (ROS), karena sel  $\beta$  pankreas memiliki enzim antioksidan yang sedikit dibandingkan organ lain sehingga sangat peka terhadap ROS (Aldi *et al.*, 2019). Ketidak seimbangan antara radikal bebas dengan antioksidan endogen (stress oksidatif) memicu terjadinya peroksidasi lipid pada membran sel endotel glomerulus, sehingga laju filtrasi glomerulus terganggu. Laju filtrasi glomerulus yang terganggu akan meningkatkan kadar ureum dan kreatinin sehingga kadar ureum dan kreatinin dapat menjadi parameter untuk menilai fungsi ginjal normal (Tandi *et al.*, 2017).

Ureum adalah salah satu produk hasil pemecahan protein di dalam tubuh. Kerusakan atau gangguan fungsi ginjal ditandai dengan kadar ureum dan kreatinin dalam darah akan meningkat. Kreatinin merupakan hasil pemecahan keratin fosfat otot yang diproduksi oleh tubuh secara konstan tergantung massa otot (Dai *et al.*, 2020). Kadar ureum normal pada tikus putih adalah 15,0 - 21,0 mg/dL sedangkan kreatinin 2,0 - 8,0 mg/dL (Malole & Pramono, 1989).

Berdasarkan hasil penelitian Tuldjannah *et al.* (2018), bahwa ekstrak n-heksana, etanol, dan etil asetat daun gedi merah memiliki efek nefroprotektif pada tikus yang diinduksi dengan etilen glikol 0,75% dan amonium klorida 0,2% kemudian diberi perlakuan ekstrak selama 15 hari. Presentase penurunan kadar ureum pada ekstrak etanol sebesar 33,45%, ekstrak etil asetat 17,02% dan ekstrak n-heksana 5,2% dari kontrol negatif yang hanya diberikan Na-CMC. persentase penurunan kadar kreatinin pada ekstrak etanol sebesar 35,79%, ekstrak etil asetat 23,16% dan ekstrak n-heksana 22,11% dari kontrol negatif.

Hewan yang sering dijadikan model diabetes adalah tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan. Alasan tikus putih (*R. norvegicus*) jantan karena memiliki keidentikan dengan manusia secara fisiologi, anatomi, karakteristik biologi, perilaku dan genetiknya. Sistem hormonal yang dimiliki oleh tikus putih jantan lebih stabil dibandingkan betina (Sasmita *et al.*, 2017).

Berdasarkan uraian sebelumnya, dapat dirumuskan permasalahan sebagai berikut: Apakah ekstrak etil asetat dari *C. comatus* berpengaruh terhadap kadar ureum dan kreatinin darah tikus model diabetes serta berapakah dosis efektif ekstrak etil asetat *C. comatus* terhadap kadar ureum dan kreatinin darah tikus model diabetes.

Berdasarkan rumusan masalah di atas, maka tujuan dari penelitian ini yaitu:

1. Mengetahui pengaruh ekstrak etil asetat *C. comatus* terhadap kadar ureum dan kreatinin darah tikus model diabetes.
2. Mengetahui dosis efektif ekstrak etil asetat *C. comatus* terhadap kadar ureum dan kreatinin darah tikus model diabetes.

Manfaat yang diharapkan dari penelitian ini yaitu dapat memberikan informasi ilmiah yang dapat digunakan sebagai bahan pertimbangan dalam upaya pembuatan produk pengobatan alami dari jamur untuk penyakit diabetes mellitus..

## MATERI DAN METODE

### Materi Penelitian

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah tubuh buah jamur paha ayam (*C. comatus*) dari CV. Asa Agro Corporation Cianjur, tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan dari CV. Wistar Yogyakarta, aquabides, DMSO 5%, metformin tablet, *streptozotocin*, buffer asam sitrat 0,1 M, strip glukometer, etil asetat absolut, kertas saring Whatman no. 41, *alcohol swab*, *yellow pipette tip*, *blue pipette tip*, reagen kit ureum *Glory Diagnostic*, reagen kit kreatinin *Glory Diagnostic*, dan eter.

Alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah kandang tikus, neraca analog, timbangan analitik, oven, blender, gelas beaker 500 mL, gelas ukur, *hotplate & stirer*, *milipore*, termometer, mortar dan pestle, lemari pendingin, spatula, botol vial, tabung reaksi, rak tabung, mikropipet, *pipet filler*, alat penyekok oral (sonde), glucometer, spuit 1 cc, botol wadah, pipet kapiler hematocrit, sentrifugator, *vacuum tube sterile* EDTA, microtube, batang pengaduk, *vortex*, printer, komputer, kuvet, dan spektrofotometer UV-Vis.

Penelitian dilaksanakan di Fakultas Biologi Universitas Jenderal Soedirman, Laboratorium Mikologi dan Fitopatologi untuk membuat larutan ekstrak, metformin serta *streptozotocin*, serta Laboratorium Fisiologi Tumbuhan untuk analisis kadar ureum dan kreatinin. Pemeliharaan hewan percobaan dilakukan di Laboratorium Farmakologi Klinik, Fakultas Ilmu-Ilmu Kesehatan, Universitas Jenderal Soedirman.

### Metode Percobaan

Metode penelitian yang digunakan adalah metode eksperimental pada tikus putih jantan model diabetes. Rancangan penelitian ini menggunakan Rancangan Acak Lengkap (RAL). Penelitian ini menggunakan hewan percobaan tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan yang berumur 2 bulan dengan bobot badan  $\pm 200$  gram, sehat, dan tidak terdapat cacat. Jumlah keseluruhan tikus yang dibutuhkan untuk penelitian sebanyak 30 tikus putih jantan sebagai sampel dengan 5 kali ulangan dan 6 perlakuan. Perlakuan yang diberikan adalah sebagai berikut:

- a. Kelompok sehat (K+) adalah kelompok kontrol positif. Setiap tikus kelompok ini tidak diinduksi dengan *streptozotocin*, tidak diberikan metformin maupun ekstrak etil asetat *C. comatus*. Saat perawatan setiap tikus diberikan aquabides sesuai berat badan tikus dengan acuan 2 mL/hari untuk tikus 200 gBB.

- b. Kelompok sakit (K-) adalah kelompok kontrol negatif. Setiap tikus kelompok ini diinduksi *streptozotocin* dengan dosis 50 mg/kgBB dan saat perawatan diberikan aquabides sesuai berat badan tikus dengan acuan 2 mL/hari untuk tikus 200 gBB.
- c. Kelompok diobati (KP) adalah kelompok kontrol pembanding. Setiap tikus kelompok ini diinduksi *streptozotocin* dengan dosis 50 mg/kgBB dan diberikan larutan metformin dosis 45 mg/kgBB sesuai berat badan tikus dengan acuan 2 mL/hari untuk tikus 200 gBB.
- d. Kelompok P1 adalah kelompok perlakuan 1. Setiap tikus kelompok ini diinduksi *streptozotocin* dengan dosis 50 mg/kgBB dan diberikan ekstrak etil asetat *C. comatus* dosis 250 mg/kgBB sesuai berat badan tikus dengan acuan 2 mL/hari untuk tikus 200 gBB.
- e. Kelompok P2 adalah kelompok perlakuan 2. Setiap tikus kelompok ini diinduksi *streptozotocin* dengan dosis 50 mg/kgBB dan diberikan ekstrak etil asetat *C. comatus* dosis 500 mg/kgBB sesuai berat badan tikus dengan acuan 2 mL/hari untuk tikus 200 gBB.
- f. Kelompok P3 adalah kelompok perlakuan 3. Setiap tikus kelompok ini diinduksi *streptozotocin* dengan dosis 50 mg/kgBB dan diberikan ekstrak etil asetat *C. comatus* dosis 750 mg/kgBB sesuai berat badan tikus dengan acuan 2 mL/hari untuk tikus 200 gBB.

Pemberian ekstrak etil asetat jamur *C. comatus*, larutan metformin dan aquabides dilaksanakan selama 14 hari secara berturut-turut dan dilakukan pengukuran kadar glukosa darah, kadar ureum dan kreatinin tikus putih jantan pada hari ke 15.

Variabel bebas penelitian adalah variasi dosis ekstrak etil asetat *C. comatus*. Variabel terikat penelitian adalah perubahan kadar ureum dan kreatinin darah tikus. Parameter utama yaitu kadar ureum dan kreatinin darah tikus sedangkan parameter pendukung penelitian yaitu kadar glukosa darah tikus.

### Cara Kerja Penelitian

#### a. Aklimasi dan Persiapan Hewan Percobaan

Hewan percobaan dipilih berdasarkan kriteria. Tikus putih jantan akan diaklimasi selama 2 minggu sebelum penelitian dimulai dengan memberikan minuman aquadestilata dan pakan standar pellet AD II. Tikus putih jantan dipelihara dalam kandang plastik yang diberikan penutup dari anyaman kawat. Kandang tikus diberi sekam dan dijaga kebersihannya dengan mengganti secara rutin 2x seminggu. Selain itu, dilakukan pengaturan suhu, udara, dan pencahayaannya. Tikus putih jantan dibagi menjadi 6 kelompok yang berisi 5 tikus meliputi: 1 kelompok kontrol positif (K+), 1 kelompok kontrol negatif (K-), 1 kelompok kontrol pembanding (KP), dan 3 kelompok

perlakuan ekstrak *C. comatus* (P1, P2 dan P3). Tikus kemudian ditimbang dan diukur kadar glukosa darahnya sebelum diberikan perlakuan. Tikus yang telah diaklimasi, ditimbang dan diukur kadar glukosa darahnya siap digunakan sebagai hewan percobaan.

#### b. Persiapan Simplisia Jamur (Widyastuti et al., 2011)

Tubuh buah jamur *C. comatus* dipotong-potong dan ditimbang. Tubuh buah jamur *C. comatus* yang sudah dipotong-potong dikeringkan menggunakan oven selama 2x24 jam dalam suhu 55°C. Hasil potongan jamur kering dihaluskan menggunakan blender. Simplisia (tepung) jamur siap digunakan untuk proses ekstraksi.

#### c. Ekstraksi Senyawa *C. comatus* (Radji et al., 2011)

Simplisia jamur disiapkan dan ditimbang sebanyak 200 g. Simplisia yang sudah ditimbang dimasukkan ke dalam gelas beker dan direndam dengan pelarut etil asetat absolut sebanyak 1000 mL (perbandingan b/v = 1 : 5), diaduk selama 1 menit dan diinkubasi 24 jam. Setelah proses inkubasi 1 x 24 jam pelarut yang lama disaring dan dipindahkan ke dalam jerigen. Simplisia jamur kemudian direndam kembali (remaserasi) dengan pelarut etil asetat yang baru selama 1 x 24 jam. Setelah itu, disaring menggunakan kertas whattman no. 41 dan kemudian digabungkan dengan hasil maserasi pertama. Selanjutnya, ekstrak dipisahkan dari pelarut dengan *hotplate* sembari diukur suhunya agar stabil hingga didapatkan ekstrak kental dan berwarna kecoklatan.

#### d. Pembuatan dan Induksi Larutan Streptozotocin (Mustika et al., 2017)

*Streptozotocin* (STZ) ditimbang 250 mg untuk kebutuhan 25 tikus (10 mg per tikus) dilarutkan ke dalam buffer sitrat konsentrasi 0,1 M pH 4,5 sebanyak 12,5 mL (0,5 mL per tikus), selanjutnya dihomogenkan hingga dihasilkan larutan STZ stok. Larutan stok disimpan pada suhu 4°C. Sebelumnya tikus dipuasakan terlebih dahulu selama 6-8 jam. Larutan STZ diinduksikan satu kali melalui intraperitoneal (i.p) dengan dosis STZ yaitu 50 mg/kgBB. Induksi STZ dilakukan setelah aklimasi selesai. Penginduksian STZ dilakukan pada kelompok negatif, pembanding, dan perlakuan. Pengukuran kadar glukosa darah tikus dilakukan setelah 3 hari induksi STZ.

#### e. Pembuatan Larutan Metformin (Wati et al., 2014)

Obat metformin tablet ditimbang sebanyak 630 mg untuk 5 tikus dalam 14 hari perawatan (9 mg per tikus setiap hari). Obat metformin

yang sudah ditimbang, digerus menggunakan mortar dan pestle. Serbuk metformin 630 mg dimasukkan ke dalam 140 mL aquabides kemudian dihomogenkan. Wadah ditutup rapat dan disimpan pada suhu 4°C. Dosis metformin yang digunakan pada penelitian ini yaitu 45mg/kgBB kemudian diinduksi pada tikus secara *oral gavage* sesuai berat badan tikus dengan acuan 2 mL/hari untuk tikus 200 gBB.

f. *Pembuatan Larutan Ekstrak Etil Asetat C. comatus* (Nawfa & Purnomo, 2016)

Ekstrak kental *C. comatus* ditimbang untuk membuat larutan uji dengan masing-masing: dosis 250 mg/kgBB membutuhkan 3500 mg untuk 5 tikus dalam 14 hari perawatan (50 mg per tikus setiap hari), dosis 500 mg/kgBB membutuhkan 7000 mg untuk 5 tikus dalam 14 hari perawatan (100 mg per tikus setiap hari), dan dosis 750 mg/kgBB membutuhkan 10500 mg untuk 5 tikus dalam 14 hari perawatan (150 mg per tikus setiap hari). Selanjutnya masing-masing ekstrak kental dari setiap dosis ditambahkan 133 mL aquabides dan 7 mL DMSO 5% untuk kebutuhan 14 hari perawatan. Ekstrak kental, aquabides, dan DMSO 5% dihomogenkan. Dosis larutan ekstrak *C. comatus* yang digunakan pada penelitian ini yaitu 250 mg/kgBB, 500 mg/kgBB, dan 750 mg/kgBB kemudian diinduksi pada tikus secara *oral gavage* sesuai berat badan dengan patokan sebanyak 2 mL/hari untuk tikus 200 gBB.

g. *Pemberian Perlakuan Hewan Percobaan* (Haliza, 2018)

Perlakuan hewan percobaan dilakukan selama 14 hari berturut-turut setelah tikus putih jantan dinyatakan mengalami hiperglikemia. Kadar glukosa darah diukur pada hari ke-0 (3 hari setelah diinduksi STZ) normalnya  $\leq 126$  mg/dL. Ekstrak etil asetat *C. comatus* yang dilarutkan dalam aquabides dan DMSO 5% diberikan sesuai berat badan tikus dengan acuan 2 mL/hari untuk tikus 200 gBB pada kelompok perlakuan (P1, P2, dan P3) yang sudah diinduksi *streptozotocin*. Tablet metformin yang dilarutkan ke dalam aquabides, diberikan sesuai berat badan tikus dengan acuan 2 mL/hari untuk tikus 200 gBB pada kelompok kontrol perbandingan (KP) yang sudah diinduksi *streptozotocin*. Aquabides diberikan sesuai berat badan tikus dengan acuan 2 mL/hari untuk tikus 200 gBB pada kelompok kontrol negatif (K-) yang sudah diinduksi *streptozotocin* dan kelompok positif (K+) yang tidak diinduksi *streptozotocin*. Pemberian perlakuan dilakukan dengan metode *oral gavage* atau sonde lambung selama 14 hari berturut-turut. Tikus ditimbang 2x dalam seminggu. Kadar glukosa

darah diukur dan sampel darah diambil untuk pemeriksaan kadar ureum dan kreatinin pada hari ke-15.

h. *Pengukuran Kadar Glukosa Darah* (Mongi et al., 2019)

Pertama, bagian ekor tikus dibersihkan terlebih dahulu menggunakan *alkohol swab* sebelum dilakukan pengambilan darah. Darah diambil pada bagian ekor menggunakan silet dan diukur kadar glukosa darah dengan alat glukometer. Darah tikus yang telah diambil dari bagian ekor tikus diteteskan pada strip glukosa yang telah dimasukkan ke dalam glukometer, setelah darah diteteskan pada strip, kemudian ditunggu selama 10 detik untuk hasil dari pembacaan kadar glukosa darah pada glukometer. Hasil yang tertera pada glukometer merupakan hasil dari nilai kadar glukosa darah dalam satuan mg/dL.

i. *Pengambilan Sampel Darah* (Akmal et al., 2015)

Pengambilan sampel darah dilakukan hari ke-15 setelah pemberian perlakuan selama 14 hari berturut-turut. Darah diambil melalui *vena plexus orbitalis* menggunakan hematocrit dan ditampung dalam vacuum tube sterile EDTA yang telah berisi antikoagulan *Ethylene Diamine Tetra Acetic Acid* (EDTA). Darah kemudian disentrifus dengan kecepatan 6000 rpm selama 10 menit. Cairan plasma dipisahkan dengan menggunakan micropipette dan dimasukkan kedalam *microtube*. *Microtube* disimpan ke dalam lemari pendingin dengan suhu -20°C, kemudian dilakukan pengukuran kadar ureum dan kreatinin menggunakan spektrofotometri.

j. *Pengukuran Kadar Ureum* (Dai et al., 2020)

Alat yang digunakan untuk mengukur ureum adalah spektrofotometri UV-VIS. Komposisi reagen kit ureum terdiri dari reagen 1 (R1) berisi *TRIS buffer* 125 mmol/L pH 7,4, *2-oxoglutarate*, *urease* > 140 U/mL, *glutamate dehydrogenase* > 120 U/mL, *Biocides*, reagen 2 (R2) berisi NADH 1,50 mmol/L, dan *CAL Urea Standard* berisi Urea 50 mg/dL, 8,3 mmol/L. Reagen, sampel dan standar di preinkubasi pada suhu ruang. Reagen 1 dan reagen 2 dihomogenkan dengan perbandingan masing-masing 4:1. Reagen yang sudah dihomogenkan diambil dengan pipet kemudian dimasukkan ke dalam tabung reaksi blanko, standar, dan sampel masing-masing sebanyak 1 mL menggunakan *micropipette*. Jumlah sampel atau standar yang dibutuhkan 10  $\mu$ L. Standar atau sampel dimasukkan ke dalam tabung reaksi yang sudah berisikan reagen campuran. Sampel atau standar dan campuran reagen dihomogenkan

menggunakan vortex. Setelah itu, diukur menggunakan spektrofotometri UV-Vis pada panjang gelombang 340 nm, dengan dua kali pengukuran yaitu pengukuran pertama 30 detik dan pengukuran kedua selama 90 detik, kemudian hasil absorban ureum dicatat dan dihitung menggunakan rumus perhitungan kadar ureum sebagai berikut:

$$\text{Ureum (mg/dL)} = \frac{(A1-A2)\text{Sampel}}{(A1-A2)\text{Standard}} \times C_{\text{standard}}$$

Keterangan:

A1 = Absorbansi pada pengukuran pertama (30 detik)

A2 = Absorbansi pada pengukuran kedua (90 detik)

C<sub>standard</sub> = Konsentrasi standar ureum (50 mg/dL)

k. *Pengukuran Kadar Kreatinin (Dai et al., 2020)*

Komposisi reagen kit kreatinin terdiri dari reagen 1 (R1) berisi *Picric acid* 25 mmol/L, reagen 2 (R2) berisi *Phosphate buffer* 300 mmol/L pH 12,7 SDS 2,0 g/L, dan *Creatinine Standard* berisi *Creatinine* 2 mg/dL (177 µmol/L). Reagen, sampel dan standar di preinkubasi pada suhu ruang. Reagen 1 dan reagen 2 dihomogenkan dengan perbandingan masing-masing 1:1. Reagen yang sudah dihomogenkan diambil dengan pipet kemudian dimasukkan ke dalam tabung reaksi blanko, standar, dan sampel masing-masing sebanyak 1 mL menggunakan micropipette. Jumlah sampel atau standar yang dibutuhkan 100 µL. Standar atau sampel dimasukkan ke dalam tabung reaksi yang sudah berisikan reagen campuran. Sampel atau standar dan campuran reagen dihomogenkan menggunakan vortex. Setelah itu, diukur menggunakan spektrofotometri UV-Vis pada panjang gelombang 510 nm, dengan tiga kali pengukuran yaitu pengukuran pertama 0 detik, pengukuran kedua selama 1 menit detik dan ketiga 2 menit kemudian hasil absorban kreatinin dicatat dan dihitung menggunakan rumus perhitungan kadar kreatinin sebagai berikut:

$$\text{Kreatinin (mg/dL)} = \frac{\Delta A((A1-A0)+(A2-A1))\text{Sampel}}{\Delta A((A1-A0)+(A2-A1))\text{Standard}} \times C_{\text{standard}}$$

Keterangan:

ΔA = Selisih absorbansi

A0 = Absorbansi pada pengukuran pertama (0 detik)

A1 = Absorbansi pada pengukuran kedua (1 menit)

A2 = Absorbansi pada pengukuran ketiga (2 menit)

C<sub>standard</sub> = Konsentrasi standar kreatinin (2 mg/dL)

l. *Terminasi Hewan Percobaan (Tatukude et al., 2014)*

Hewan percobaan diterminasi setelah penelitian berakhir dengan pemberian anastesi memakai kapas yang ditetesi eter. Tikus dan kapas yang telah ditetesi eter dimasukkan kedalam toples kemudian ditutup. Tikus yang telah mati dikuburkan dalam tanah.

### Analisis Data

Data yang diperoleh dianalisis dengan uji statistik *one way Anova* pada tingkat kepercayaan 95% kemudian dilanjutkan dengan uji Duncan pada tingkat kesalahan 5%. Data dianalisis menggunakan *software SPSS 23*.

### Ethical Clearance

Penelitian ini dilaksanakan setelah mendapatkan persetujuan dari komisi etik RSUD Dr. Moewardi, Surakarta, Jawa Tengah dengan nomor 297 / II / HREC / 2020.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

### A. Kadar Ureum

Kadar ureum pada tikus model diabetes diukur pada hari ke-15 atau sehari setelah pemberian ekstrak *C. comatus* maupun metformin selama 14 hari berturut-turut. Rerata kadar ureum dapat dilihat pada Tabel 1.

Pada Tabel 1. menunjukkan bahwa pemberian ekstrak *C. comatus* dosis 250 mg/kgBB, 500 mg/kgBB, 750 mg/kgBB maupun metformin (P1, P2, P3, KP) memberikan pengaruh yang signifikan terhadap kadar ureum dibandingkan dengan kelompok kontrol negatif (K-). Nilai-nilai kadar ureum tersebut sesuai dengan penelitian Malole & Pramono (1989), yang menyatakan bahwa nilai normal kadar ureum tikus yaitu 15,0 – 21,0 mg/dL. Hasil uji lanjut Duncan pada perlakuan 1, 2, dan 3 memiliki pengaruh yang tidak signifikan diantara ketiganya untuk menurunkan kadar ureum darah tikus. Hal ini ditunjukkan dengan notasi huruf yang sama diantara ketiga perlakuan tersebut yaitu <sup>a</sup>. Berbeda halnya dengan hasil uji laboratorium yang dilihat dari rerata kadar ureum darah tikus, kelompok perlakuan 2 (P2) memiliki rerata kadar ureum yang sama dengan kelompok kontrol positif dan kontrol pembanding yaitu 16,00 ± 0,00 mg/dL maka dapat diartikan pemberian ekstrak *C. comatus* dosis 500 mg/kgBB merupakan dosis efektif untuk menurunkan kadar ureum. Hal ini sesuai dengan penelitian Ratnaningtyas *et al.* (2019), bahwa dosis ekstrak *C. comatus* 500 mg/kgBB mampu menurunkan kadar glukosa darah. Penurunan glukosa darah akan diikuti dengan penurunan kadar ureum karena terhentinya proses stress oksidatif dan peroksidasi lipid yang merusak sel endotel glomerulus.

**Tabel 1.** Rerata Kadar Ureum Hewan Percobaan

No.	Perlakuan	Kadar Ureum (mg/dL)
1	K+	16,66 ± 0,00 <sup>a</sup>
2	K-	63,33 ± 13,94 <sup>b</sup>
3	KP	16,66 ± 0,00 <sup>a</sup>
4	P1	19,99 ± 7,46 <sup>a</sup>
5	P2	16,66 ± 0,00 <sup>a</sup>
6	P3	19,99 ± 7,46 <sup>a</sup>

**Keterangan:** Angka rerata yang diikuti huruf yang berbeda menunjukkan perbedaan yang signifikan antar perlakuan pada taraf nyata  $p < 0,05$ . (K+): kontrol positif (aquabides), (K-): kontrol negatif (*streptozotocin* dosis 50 mg/kgBB), (KP): kontrol pembanding (metformin dosis 45 mg/kgBB), (P1) : perlakuan 1 (ekstrak *C. comatus* dosis 250 mg/kgBB), (P2): perlakuan 2 (ekstrak *C. comatus* dosis 500 mg/kgBB), dan (P3): perlakuan 3 (ekstrak *C. comatus* dosis 750 mg/kgBB).

Berdasarkan Tabel 1. kelompok negatif (K-) memiliki kadar ureum yang tinggi dibandingkan kelompok lainnya dengan rerata  $63,33 \pm 13,94$  mg/dL. Kadar ureum yang tinggi pada kelompok kontrol negatif (K-) terjadi karena tikus hanya diinduksi *streptozotocin* dan aquabides selama perawatan. Menurut Defriana *et al.* (2015), tingginya kadar ureum dalam darah menandakan adanya kerusakan pada ginjal. Kerusakan ginjal pada kelompok K- tersebut disebabkan oleh adanya *streptozotocin*.

Zat toksik *streptozotocin* akan masuk ke dalam sel  $\beta$  pankreas melalui *Glucose Transporter Type 2* (GLTU2) dan menyebabkan alkilasi DNA sehingga sel  $\beta$  pankreas mengalami nekrosis (Szkudelski, 2001). Nekrosis yang terjadi pada sel  $\beta$  pankreas akan mengganggu sintesis dan sekresi insulin dalam tubuh. Akibat dari adanya defisiensi insulin, maka tubuh tidak dapat memproses glukosa darah secara sempurna sehingga kadar glukosa darah meningkat.

**Tabel 2.** Persentase Penurunan Kadar Ureum Hewan Percobaan Dibandingkan Kontrol Negatif

No.	Perlakuan	Persentase Penurunan Kadar Ureum (%)
1	KP	73,69
2	P1	68,42
3	P2	73,69
4	P3	68,42

**Keterangan:** (KP): kontrol pembanding (metformin dosis 45 mg/kgBB), (P1): perlakuan 1 (ekstrak *C. comatus* dosis 250 mg/kgBB), (P2): perlakuan 2 (ekstrak *C. comatus* dosis 500 mg/kgBB), dan (P3): perlakuan 3 (ekstrak *C. comatus* dosis 750 mg/kgBB).

Berdasarkan Tabel 2. menunjukkan bahwa pemberian ekstrak etil asetat *C. comatus* dan metformin selama 14 hari terbukti mampu menurunkan kadar ureum dalam darah. Hal ini sesuai dengan hasil penelitian Tuldjannah *et al.* (2018), bahwa ekstrak etil asetat daun gedi merah yang mengandung flavonoid mampu menurunkan kadar ureum pada tikus yang diinduksi etilen glikol 0,75% dan amonium klorida 0,2%. Kandungan senyawa flavonoid dalam daun gedi merah berpotensi sebagai antioksidan dan diuretikum sehingga dapat meningkatkan laju filtrasi glomerulus dan menurunkan kadar ureum.

Senyawa flavonoid mampu mendonorkan elektron hidrogennya pada ROS sehingga ROS menjadi molekul yang stabil (Kumar & Pandey, 2013). Senyawa flavonoid yang terkandung dalam ekstrak etil asetat *C. comatus* yaitu berupa rutin dan quersetin (Husen, 2019). Mekanisme efek hipoglikemik dari flavonoid yaitu mengurangi penyerapan glukosa dengan menghambat GLUT2 (Song *et al.*, 2002).

Menurut hasil penelitian Husen (2019), bahwa ekstrak etil asetat *C. comatus* juga mengandung dua vitamin yaitu vitamin E dan C. Mekanisme vitamin E sebagai antioksidan eksogen yaitu dengan mendonorkan H+ dan mengikat radikal bebas yang mengakibatkan proses peroksidasi lipid terhenti sehingga dapat melindungi ginjal dari kerusakan yang disebabkan oleh ROS. Perbaikan ginjal yang terjadi akan meningkatkan laju filtrasi glomerulus sehingga kadar ureum dalam darah menurun (Efendi *et al.*, 2016). Vitamin C yang bereaksi dengan ROS akan mendonorkan satu elektron hidrogennya sehingga ROS menjadi stabil dan peroksidasi lipid terhenti (Lung & Destiani, 2018).

## B. Kreatinin

Kadar kreatinin lebih akurat dibandingkan kadar ureum dalam mengukur fungsi ginjal. Hal ini disebabkan oleh kreatinin diproduksi secara konstan oleh otot kemudian disaring hampir sepenuhnya oleh glomerulus sehingga lebih akurat untuk mengukur fungsi ginjal. Selain itu, ureum merupakan hasil metabolisme protein yang berasal dari makanan sedangkan kreatinin merupakan hasil pemecahan keratin fosfat yang berhubungan langsung dengan massa otot tubuh sehingga lebih akurat untuk menggambarkan disfungsi ginjal (Khan *et al.*, 2012).

Kadar kreatinin pada tikus model diabetes diukur pada hari ke-15 atau sehari setelah pemberian ekstrak *C. comatus* maupun metformin secara 14 hari berturut-turut. Rerata kadar kreatinin dapat dilihat pada Tabel 3

**Tabel 3.** Rerata Kadar Kreatinin Hewan Percobaan

No.	Perlakuan	Kadar Kreatinin (mg/dL)
1	K+	0,25 ± 0,18 <sup>a</sup>
2	K-	1,71 ± 1,21 <sup>b</sup>
3	KP	0,40 ± 0,00 <sup>a</sup>
4	P1	0,64 ± 0,24 <sup>a</sup>
5	P2	0,40 ± 0,12 <sup>a</sup>
6	P3	0,44 ± 0,16 <sup>a</sup>

**Keterangan:** Angka rerata yang diikuti huruf yang berbeda menunjukkan perbedaan yang signifikan antar perlakuan pada taraf nyata  $p < 0,05$ . (K+): kontrol positif (aquabides), (K-): kontrol negatif (*streptozotocin* dosis 50 mg/kgBB), (KP): kontrol pembanding (metformin dosis 45 mg/kgBB), (P1): perlakuan 1 (ekstrak *C. comatus* dosis 250 mg/kgBB), (P2): perlakuan 2 (ekstrak *C. comatus* dosis 500 mg/kgBB), dan (P3): perlakuan 3 (ekstrak *C. comatus* dosis 750 mg/kgBB).

Pada Tabel 3. menunjukkan bahwa pemberian ekstrak *C. comatus* dosis 250 mg/kgBB, 500 mg/kgBB, 750 mg/kgBB maupun metformin (P1, P2, P3, KP) memberikan pengaruh yang signifikan terhadap kadar ureum dibandingkan dengan kelompok kontrol negatif (K-). Kadar kreatinin tersebut sesuai dengan penelitian Malole & Pramono (1989), yang menyatakan bahwa nilai normal kadar kreatinin tikus yaitu 0,2 – 0,8 mg/dL. Hasil uji lanjut Duncan pada perlakuan 1, 2, dan 3 memiliki pengaruh yang tidak signifikan diantara ketiganya untuk menurunkan kadar kreatinin tikus. Hal ini ditunjukkan dengan notasi huruf yang sama diantara ketiga perlakuan tersebut yaitu <sup>a</sup>. Berbeda halnya dengan hasil uji laboratorium yang dilihat dari rerata kadar kreatinin darah tikus, kelompok perlakuan 2 (P2) memiliki rerata kadar kreatinin yang mendekati kelompok kontrol positif yaitu 0,40 mg/dL maka dapat diartikan pemberian ekstrak *C. comatus* dosis 500 mg/kgBB merupakan dosis efektif untuk menurunkan kadar kreatinin. Hal ini sesuai dengan penelitian Ratnaningtyas *et al.* (2019), bahwa dosis ekstrak *C. comatus* 500 mg/kgBB mampu menurunkan kadar glukosa darah. Penurunan glukosa darah akan diikuti dengan penurunan kadar kreatinin karena terhentinya proses stress oksidatif dan peroksidasi lipid yang merusak sel endotel glomerulus.

Berdasarkan Tabel 3. menunjukkan bahwa kadar kreatinin tertinggi terdapat pada kelompok negatif (K-) dengan rerata 1,71 ± 1,21 mg/dL dibandingkan kelompok yang lainnya. Hal ini terjadi karena tikus kelompok negatif (K-) yang diinduksi *streptozotocin* tidak diberikan terapi apapun baik ekstrak *C. comatus* maupun metformin selama 14 hari perawatan. Kadar kreatinin yang tinggi menandakan adanya gangguan laju filtrasi glomerulus pada ginjal dan kondisi stress oksidatif yang disebabkan oleh induksi *streptozotocin*. Hal ini sesuai dengan hasil

penelitian Tandi *et al.* (2020), bahwa induksi *streptozotocin* mampu meningkatkan produksi ROS yang memicu kondisi stres oksidatif pada tikus sehingga terjadi peroksidasi lipid. Peroksidasi lipid yang terhenti akan memperbaiki sel endotel glomerulus sehingga kreatinin menurun.

**Tabel 4.** Persentase Penurunan Kadar Kreatinin Hewan Percobaan Dibandingkan Kontrol Negatif

No.	Perlakuan	Persentase Penurunan Kadar Kreatinin (%)
1	KP	76,64
2	P1	62,62
3	P2	76,64
4	P3	73,83

**Keterangan:** (KP): kontrol pembanding (metformin dosis 45 mg/kgBB), (P1): perlakuan 1 (ekstrak *C. comatus* dosis 250 mg/kgBB), (P2): perlakuan 2 (ekstrak *C. comatus* dosis 500 mg/kgBB), dan (P3): perlakuan 3 (ekstrak *C. comatus* dosis 750 mg/kgBB).

Berdasarkan Tabel 4. bahwa pemberian ekstrak etil asetat *C. comatus* dan metformin selama 14 hari terbukti mampu menurunkan kadar kreatinin dalam darah tikus. Hal ini sesuai dengan penelitian Tuldjannah *et al.* (2018) juga menunjukkan bahwa ekstrak etil asetat daun gedi merah yang mengandung flavonoid mampu menurunkan kadar kreatinin pada tikus yang diinduksi etilen glikol 0,75% dan amonium klorida 0,2%. Kandungan senyawa flavonoid dalam daun gedi merah berpotensi sebagai antioksidan dan diuretikum sehingga dapat meningkatkan laju filtrasi glomerulus dan menurunkan kadar kreatinin.

Menurut hasil penelitian Husen (2019), bahwa selain flavonoid ekstrak etil asetat *C. comatus* juga mengandung senyawa saponin. Mekanisme saponin untuk menurunkan kadar glukosa darah yaitu dengan meregenerasi pankreas sehingga terjadi peningkatan jumlah sel  $\beta$  pankreas dan pulau-pulau langerhans akibatnya sekresi insulin dalam tubuh juga akan meningkat. Sekresi insulin yang meningkat akan menurunkan kadar glukosa darah dalam tubuh (Indrawati *et al.*, 2015). Penurunan kadar glukosa darah diikuti dengan penurunan kadar kreatinin dalam darah tikus.

Senyawa lain yang terkandung dalam ekstrak etil asetat *C. comatus* yaitu alkaloid yang berpotensi sebagai antioksidan serta antidiabetik (Husen, 2019). Mekanisme alkaloid sebagai antidiabetik yaitu dengan cara meningkatkan ekspresi GLUT 4 dan glukokinase. Ekspresi GLUT 4 yang meningkat akan mempercepat proses glikogenesis sehingga glukosa darah yang berlebih pada penderita DM dapat dikendalikan (Sharma *et al.*, 2009). Kadar glukosa darah yang terkendali akan menurunkan kadar kreatinin dalam darah.

**Tabel 5.** Rerata Kadar Glukosa Darah Hewan Percobaan

No.	Perlakuan	Kadar Glukosa Darah (mg/dL)	
		Sebelum Perlakuan	Sesudah Perlakuan
1	K+	101,60	102,00
2	K-	138,40	141,80
3	KP	141,40	105,40
4	P1	133,80	119,80
5	P2	135,60	109,00
6	P3	137,20	114,00

**Keterangan:** (K+): kontrol positif (aquabides), (K-): kontrol negatif (*streptozotocin* dosis 50 mg/kgBB), (KP): kontrol pembanding (metformin dosis 45 mg/kgBB), (P1): perlakuan 1 (ekstrak *C. comatus* dosis 250 mg/kgBB), (P2): perlakuan 2 (ekstrak *C. comatus* dosis 500 mg/kgBB), dan (P3): perlakuan 3 (ekstrak *C. comatus* dosis 750 mg/kgBB).

Kadar kreatinin darah tikus berhubungan dengan kadar glukosa darah tikus. Penurunan kadar kreatinin darah yang terjadi pada tikus disebabkan oleh penurunan kadar glukosa darah tikus. Berdasarkan Tabel 5. menunjukkan bahwa rerata kadar glukosa darah tikus pada kelompok pembanding yaitu 105,40 mg/dL mendekati rerata kadar glukosa darah pada kontrol positif yaitu 102,00 mg/dL. Hasil ini sesuai dengan penelitian Arrosyid & Choiril (2019), bahwa metformin adalah salah satu obat oral antidiabetes untuk menurunkan glukosa darah dari golongan biguanid yang banyak digunakan oleh masyarakat. Mekanisme spesifik metformin untuk menurunkan kadar glukosa darah antara lain memperlambat absorpsi glukosa dari darah, mengurangi glukoneogenesis di hati, mengurangi kadar glukagon dalam plasma, dan meningkatkan pengikatan insulin pada reseptor insulin (Prameswari & Widjanarko, 2014).

**Tabel 6.** Persentase Penurunan Kadar Glukosa Darah Hewan Percobaan

No.	Perlakuan	Persentase Penurunan Kadar Glukosa Darah Tikus (%)
1	K+	-0,39
2	K-	-2,46
3	KP	25,46
4	P1	10,46
5	P2	19,62
6	P3	16,91

**Keterangan:** (K+): kontrol positif (aquabides), (K-): kontrol negatif (*streptozotocin* dosis 50 mg/kgBB), (KP) : kontrol pembanding (metformin dosis 45 mg/kgBB), (P1): perlakuan 1 (ekstrak *C. comatus* dosis 250 mg/kgBB), (P2): perlakuan 2 (ekstrak *C. comatus* dosis 500 mg/kgBB), dan (P3): perlakuan 3 (ekstrak *C. comatus* dosis 750 mg/kgBB).

Berdasarkan Tabel 6. terjadi penurunan kadar glukosa darah tikus pada kelompok pembanding dan perlakuan 1, 2, 3. Menurut Tesanovic *et al.* (2016), menyatakan bahwa jamur *C. comatus* mengandung senyawa comatin yang memiliki efek hipoglikemik. Sehingga ekstrak *C. comatus* mampu menurunkan kadar glukosa darah yang meningkat.

## SIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian dan pembahasan dapat disimpulkan bahwa Ekstrak etil asetat *C. comatus* berpengaruh terhadap kadar ureum dan kreatinin darah tikus model diabetes. Dosis efektif ekstrak etil asetat *C. comatus* yang berpengaruh terhadap penurunan kadar ureum dan kreatinin darah tikus model diabetes adalah 500 mg/kgBB. Saran yang dapat disampaikan untuk penelitian selanjutnya adalah perlu dilakukan uji histologis ginjal agar dapat melihat kondisi histologis ginjal setelah pemberian ekstrak *C. comatus*.

## DAFTAR REFERENSI

- Akmal, M., Adam, M., Toras, M., Lubis, T.M., 2015. Pengaruh pemberian ekstrak daun pegagan (*Centella asiatica* (L.) Urban) terhadap konsentrasi testosteron pada tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*). *Jurnal Medika Veterinaria* 9(1), pp. 40-43.
- Aldi, A.S.P., Kalsum, U., Fatmawati, 2019. Pengaruh suplementasi besi (fe) dosis tinggi terhadap kondisi sel beta pankreas pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) strain wistar bunting. *Journal of Issues In Midwifery* 3(1), pp. 20-25.
- Arrosyid, M., Choiril, H.M., 2019. Pengaruh pemberian campuran bee pollen, serbuk rimpang kencur, serbuk rimpang kunyit, biji pinang dan daun sirih terhadap volume urin pada tikus wistar pasca paparan streptozotocin (STZ). *MOTORIK Jurnal Ilmu Kesehatan* 14(1), pp. 18-29.
- Dai, K.L., Hidayah, F. K., Triliana, R., 2020. Hubungan kadar glukosa terhadap perubahan kadar asam urat, ureum, dan kreatinin serum penderita diabetes melitus tipe 2 di malang raya. *Jurnal Bio Komplementer Medicine* 7(2), pp. 1-12.
- Defriana, D., Fridayanti, A., Rijai, L., 2015. Efek Ekstrak tanduk rusa sambar (*Cervus color*) terhadap kadar ureum dan kreatinin tikus putih (*Rattus norvegicus*). *Jurnal Sains dan Kesehatan* 1(2), pp. 51-55.
- Husen, F., 2019. Ekstrak etil asetat *coprinus comatus* sebagai antidiabetik dan antioksidan tikus wistar (*Rattus norvegicus*) hiperglikemik. *Tesis. Fakultas Biologi, Universitas Jenderal Soedirman, Purwokerto*.



- Indrawati, S., Yuliet, Y., Ihwan, I., 2015. Efek antidiabetes ekstrak air kulit buah pisang ambon (*Musa paradisiaca* L.) terhadap mencit (*Mus musculus*) model hiperglikemia. *Galenika Journal of Pharmacy* 1(2), pp. 133-140.
- Khan, R., Ali, R., Khan, Z., Shah, S., Nawab, Z., 2012. Cinnamon on the functions of liver and kidney in type 2 diabetic individuals. *Pakistan Journal of Life and Social Sciences* 8(2), pp. 145-149.
- Kumar, S., Pandey, A.K., 2013. Chemistry and biological activities of flavonoids: an overview. *The scientific world journal* 1(1), pp. 1-16.
- Lung, J.K.S., Destiani, D.P., 2018. Uji aktivitas antioksidan vitamin a, c, e dengan metode DPPH. *Farmaka* 15(1), pp. 53-62.
- Malole, M.B.M. & Pramono, C.S.U., 1989. *Pengantar Hewan-hewan Percobaan di Laboratorium*. Pusat Antar Universitas Bioteknologi IPB, Bogor.
- Mongi, R., Simbala, H.E., de Queljoe, E., 2019. Uji Aktivitas penurunan kadar gula darah ekstrak etanol daun pinang yaki (*arecavestiararia*) terhadap tikus putih jantan Galur Wistar (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi aloksan. *Pharmacon* 8(2), pp. 449-456.
- Mustika, A., Indrawati, R., Sari, G.M., 2017. Efek ekstrak daun singawalang (*petiveriaalliacea*) dalam menurunkan kadar glukosa darah melalui peningkatan ekspresi ampk- $\alpha$ 1 pada tikus model diabetes mellitus. *Jurnal Farmasi Klinik Indonesia* 6(1), pp. 22-31.
- Nawfa, R., Purnomo, A.S., 2016. Pengaruh tongkol jagung sebagai media pertumbuhan alternatif jamur tiram putih (*Pleurotus ostreatus*) terhadap aktivitas antimikroba. *Jurnal Sains dan Seni ITS*, 5(1), pp. 57-60.
- Prameswari, O.M., Widjanarko, S.B., 2014. Uji efek ekstrak air daun pandan wangi terhadap penurunan kadar glukosa darah dan histopatologi tikus diabetes mellitus. *Jurnal Pangan dan agroindustri* 2(2), pp. 16-27.
- Radji, M., Sumiati, A., Rachmayani, R., Elya, B., 2011. Isolation of fungal endophytes from garcinia mangostana and their antibacterial activity. *African Journal of Biotechnology* 10(1), pp. 103 - 107.
- Ratnaningtyas, N.I., Ekowati, N., Sukmawati, D., Widiyanti, H., 2019. Chicken drumstick mushroom (*Coprinus comatus*) ethanol extract exerts a hypoglycaemic effect in the rattus norvegicus model of diabetes. *Biocatalysis and Agricultural Biotechnology*, 19(1), pp. 1-4.
- Retnowati, A., Rugayah, J. S. R., Arifiani, D., 2019. *Status Keanekaragaman Hayati Indonesia: Kekayaan Jenis Tumbuhan dan Jamur Indonesia*. LIPI Press, Jakarta.
- Sasmita, F.W., Susetyarini, E., Husamah, H. & Pantiwati, Y., 2017. efek ekstrak daun kembang bulan (*Tithonia diversifolia*) terhadap kadar glukosa darah tikus wistar (*Rattus novergicus*) yang diinduksi alloxan. *Majalah Ilmiah Biologi BIOSFERA: A Scientific Journal* 34(1), pp. 22-31.
- Sharma, B., Salunke, R., Balomajumder, C., Daniel, S., Roy, P., 2009. Anti-diabetic potential of alkaloid-rich fraction from capparis deciduas on diabetic mice. *Journal Ethnopharmacol*, 127, pp. 457-462.
- Simatupang, R., 2020. *Pedoman Diet Diabetes Mellitus*. Yayasan Pendidikan dan Sosial Indonesia Maju, Serang.
- Song, J., Kwon, O., Chen, S., Daruwala, R., Eck, P., Park, J. B., Levine, M., 2002. Flavonoid inhibition of sodium-dependent vitamin c transporter 1 (SVCT1) and glucose transporter isoform 2 (GLUT2), intestinal transporters for vitamin c and glucose. *Journal of Biological Chemistry* 277(18), pp. 15252-15260.
- Szkudelski, T., 2001. The mechanism of alloxan and streptozotocin action in b cells of therat pancreas. *Physio Res* 50(6), pp. 537-546.
- Tandi, J., Muttaqin, H.K., Handayani, K.R., Mulyani, S. & Patala, R., 2020. Uji potensi metabolit sekunder ekstrak kulit buah petai (*Parkiaspeciosa hassk*) terhadap kadar kreatinin dan ureum tikus secara spektrofotometri uv-vis. *KOVALEN: Jurnal Riset Kimia* 6(2), pp. 143-151.
- 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* 3(2), pp. 93-102.
- Tatukude, R.L., Loho, L., Lintong, P. M., 2014. Gambaran histopatologi hati tikus wistar yang diberikan boraks. *eBiomedik*, 2(3), pp. 1-7.
- Tesanovic, K., Pejin, B., Sibul, F., Matavulj, M., Raseta, M., Janjusevic, L., Karaman, M., 2016. A comparative overview of antioxidative properties and phenolic profiles of different fungal origins: fruiting bodies and submerged cultures of *Coprinus comatus* and *Coprinellus truncorum*.

- Journal of Food Science and Technology* 54(2), pp. 430-438.
- Tuldjannah, M., Tadjio, Y.K., Tandi, J., 2018. Efek nefroprotektif ekstrak daun gedi merah terhadap kadar kreatinin atau ureum tikus putih jantan diinduksi etilenglikol. *Farmakologika: Jurnal Farmasi*, 15(2), pp. 160-167.
- Wati, A., Kosman, R., Lizikri, A., 2014. perbandingan efektivitas hipoglikemik obat metformin paten dan generik berlogo berdasarkan penurunan kadar glukosa darah mencit (*Mus musculus*) jantan yang diinduksi aloksan. *As-Syifaa Jurnal Farmasi* 6(1), pp. 91-97.
- Widyastuti, N. Teguh, B., Reni, G., Henky, I., Priyo, W., Donowati., 2011. Analisa kandungan beta-glukan larut air dan larut alkali daritubuh buah jamur tiram (*Pleurotusostreatus*) dan shiitake (*Lentinus edodes*). *Jurnal Sains dan Teknologi Indonesia* 13(3), pp. 182-191.
- Wild, S., Roglic, G., Green, A., Sicree, R., King, H., 2004. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 27(5), pp. 1047-1053.