BAB IV

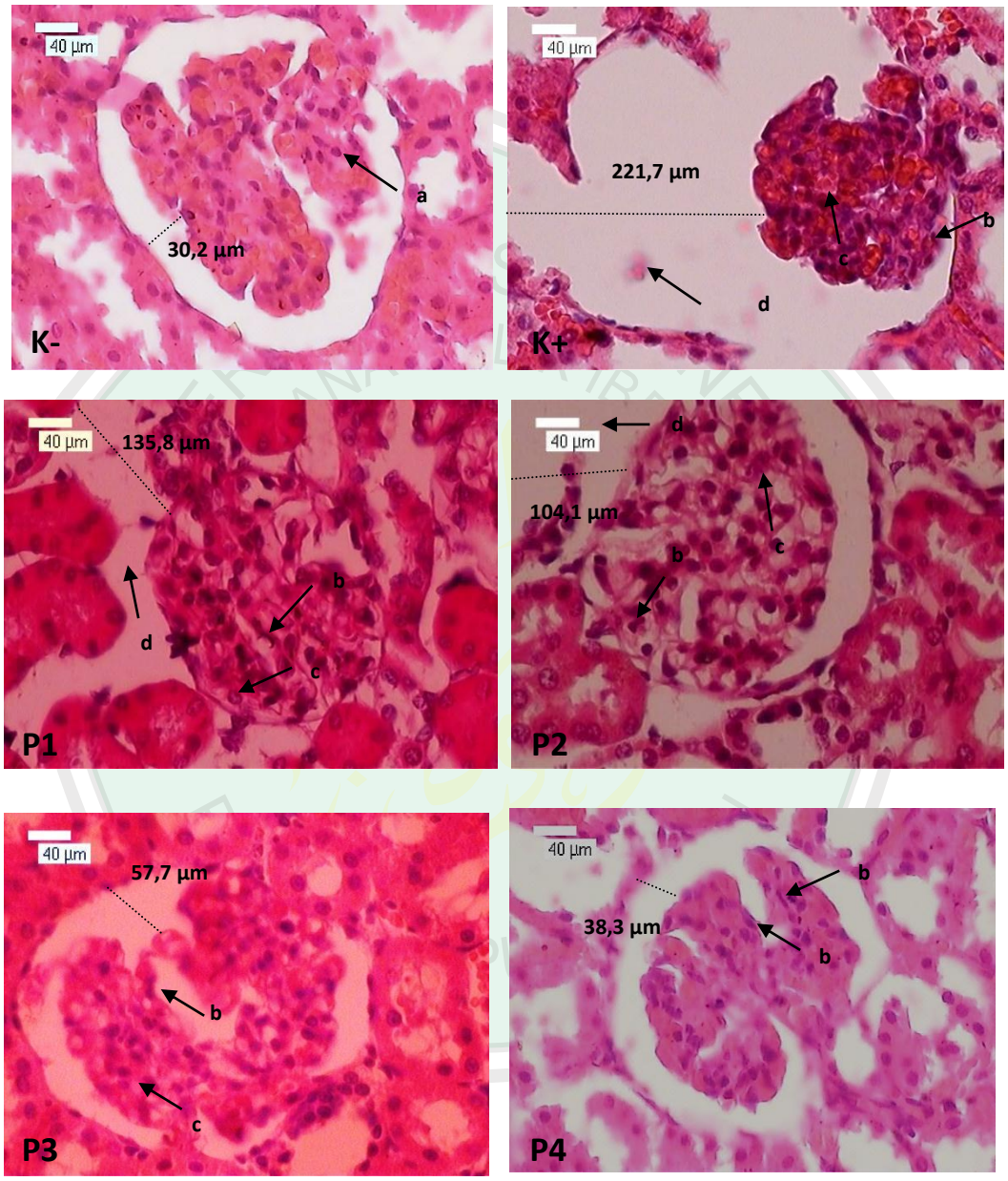
HASIL DAN PEMBAHASAN

4.1. Pengaruh Pemberian Infusa Daun Murbei (*Morus alba* L.) Terhadap Histologi Glomerulus Tikus Putih (*Rattus norvegicus*)

Hasil Penelitian pengaruh infusa daun murbei (*Morus alba* L.) terhadap gambaran histologi glomerulus ginjal tikus putih (*Rattus norvegicus*) diabetes mellitus kronik menggunakan mikroskop komputer dengan perbesaran 400x yang ditunjukkan pada gambar 4.1.

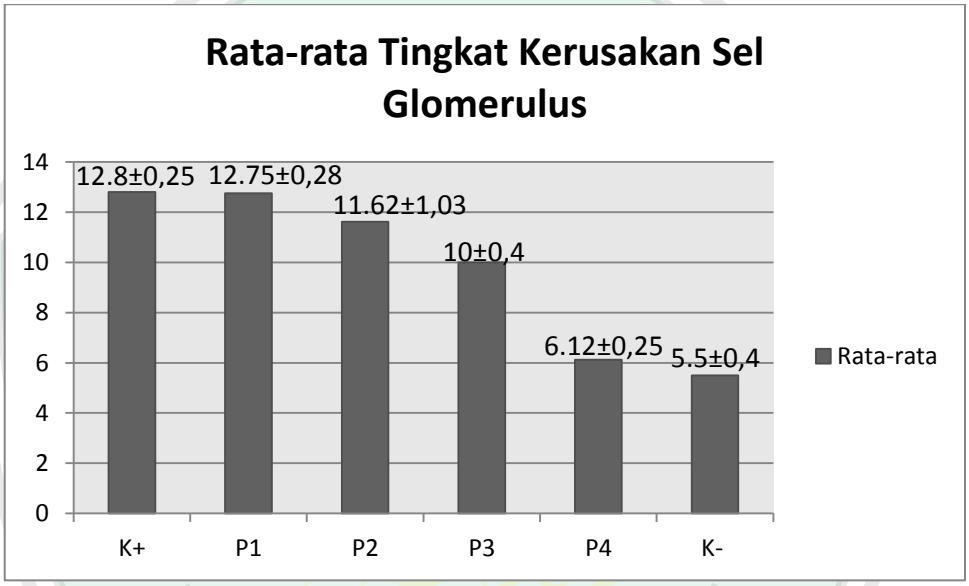
Gambaran histologi glomerulus ginjal tikus putih mulai dari K- (kontrol negatif) yang tidak mengalami kerusakan yaitu selnya masih normal dan padat sehingga penurunan jumlah sel dan pelebaran jarak antara kapsul bowman tidak terjadi. Jarak antara kapsula bowman dan glomerulus adalah 30,2 µm, ini berarti jaraknya masih normal. Berbeda dengan K+ (kontrol positif) yang diinduksi aloksan, glomerulusnya telah mengalami kerusakan, diantaranya glomerulus mengalami penurunan jumlah sel sehingga terjadi pelebaran jarak antara glomerulus dan kapsul bowman yang mencapai 221,7 µm, hal ini terjadi karena sel-sel dalam jaringan glomerulus selnya mulai menghilang sehingga terjadi pelebaran jarak dan glomerulus terlihat menyusut. Kerusakan lain yang terlihat yaitu telah terjadi tahap kerusakan pada inti, piknosis dan karioreksis. Pada pemberian perlakuan infusa daun murbei kelompok P1 terlihat masih terdapat pelebaran jarak antara kapsul bowman dan glomerulus yang mencapai 138,5 µm, inti piknosis dan karioreksis. P2 juga masih terjadi pelebaran jarak antara kapsul bowman dan glomerulus (104,1 µm), inti piknosis dan karioreksis. P3 sudah mengalami penurunan jarak yang mencapai 57.7 µm dan masih terdapat inti

piknosis dan karioreksis. P4 sudah mengalami perbaikan sel dengan jarak 38,3 µm dan inti piknosis. Namun pada P4 ini kerusakannya paling sedikit.



Gambar 4.1 Hasil Pengamatan Preparat Histologi Glomerulus Tikus putih *(Rattus norvegicus)* (K-) kontrol negatif, (K+) kontrol positif, P1, P2, P3 dan P4 dengan perbesaran 400x. Keterangan: K- tidak ada kerusakan. (a) sel normal (b) inti piknosis (c) inti karioreksis (d) jarak antara kapsula bowman dan glomerulus semakin menjauh.

Hasil pengamatan mikroskopik glomerulus tikus putih *(Rattus norvegicus* terlihat terlihat terdapat kerusakan pada jaringan glomerulus. Rata-rata nilai kerusakan histologi glomerulus yang diberi perlakuan infusa daun murbei (*Morus alba* L) dengan P1 (400 mg/kg BB), P2 (600 mg/kg BB), P3 (800 kg/kg BB) dan P4 (1000 mg/kg BB) dapat dilihat pada gambar 4.2.



Gambar 4.2 Diagaram batang pengaruh pemberian infusa daun murbei (*Morus alba* L.) dengan perlakuan P1 **(400 mg/kg BB), P2 (600 mg/kg BB), P3 (800 kg/kg BB) dan P4 (1000 mg/kg BB) terhadap tingkat kerusakan glomerulus tikus putih (*Rattus nornegicus*) diabetes kronik.**

Gambar 4.2 di atas, dapat diketahui rata-rata tingkat kerusakan glomerulurus mengalami penurunan yang signifikan adalah pada perlakuan K+ (51,5±0,25), P1 (51±0,28), P2 (46,5±1,03), P3 (40±0,4), P4 (24,5±0,25dan K- (22±0,4). Pada diagram tersebut terlihat bahwa K+ mengalami kerusakan yang paling tinggi diantara semua perlakuan.

Gambaran histologi glomerulus dinilai berdasarkan tingkat kerusakan yang berupa pelebaran jarak antara kapsul bowman dan glomerulus, inti piknosis, inti

karioreksis. Berdasarkan hasil pengamatan kerusakan, skor yang didapatkan kemudian dianalisis secara statistik dengan uji Anova satu jalur dengan taraf signifikansi 1% sebagai berikut.

Tabel 4.1 Ringkasan hasil ANOVA pengaruh pemberian infusa daun murbei (*Morus alba* L.) terhadap tingkat kerusakan glomerulus tikus putih (*Rattus norvegicus*) diabetes kronik dengan berbagai perlakuan.

Sk	Db	JK	KT	F hitung	F tabel 1%
Perlakuan	5	214,09	42,81	152,89	4,25
Galat	18	5,07	0,28		
Total	23	219,16			

Dari tabel 4.1 di atas dapat diketahui bahwa $F_{hitung} > F_{tabel}$ (0,01) pada perlakuan dosis yaitu 152,89, sehingga hipotesi 0 (H_0) ditolak dan hipotesis 1 (H_1) diterima yang menunjukkan bahwa terdapat pengaruh pemberian infusa daun murbei (*Morus alba* L.) terhadap gambaran histologi glomerulus tikus putih (*Rattus norvegicus*) diabetes kronik.

Perlakuan yang lebih efektif dalam pemberian infusa daun murbei (*Morus alba* L.) dari dosis yang berbeda dapat dilihat dengan menggunakan uji lanjut dengan uji duncan 1% pada tabel 4.2 dibawah ini

Tabel 4.2 Ringkasan hasil uji duncan 1% pengaruh pemberian infusa daun murbei (*Morus alba* L.) terhadap tingkat kerusakan glomerulus tikus putih (*Rattus norvegicus*) diabetes kronik.

Perlakuan	Rerata	Notasi Uji Duncan (1%)
K (-)	5,5 ±0,4	a
P4	6,12 ±0,25	a
P3	10 ±0,4	b
P2	11,62 ±1,03	c
P1	12,75 ±0,28	d
K (+)	12,8 ±0,25	d

Berdasarkan tabel 4.2 di atas rata-rata tingkat kerusakan glomerulus tikus putih (*Rattus norvegicus)* diketahui bahwa dari gambaran histologi P4 merupakan dosis yang optimal untuk memperbaiki sel yang rusak ditandai dengan semakin tinggi signifikansi antara P4 dengan K+, P1, P2, dan P3. Rata-rata tingkat kerusakan glomerulus pada P4 sangat rendah jika dibandingkan dengan K+, P1, P2, dan P3. Pada uji duncan apabila notasinya berbeda membuktikan bahwa terdapat perbedaan yang sangat nyata antar perlakuan. P4 menunjukkan huruf a begitu juga dengan kontrol positif yang menunjukkan huruf a, hal ini membuktikan bahwa P4 merupakan dosis perlakuan yang menyerupai kontrol negatif sehingga pada dosis tersebut sel mampu meregenerasi sel kembali yang mengalami kerusakan. Dengan demikian, infusa murbei (*Morus alba* L.) pada dosis 1000 mg/kg BB (P4) adalah dosis yang paling besar pengaruhnya dalam menurunkan tingkat kerusakan sel glomerulus tikus putih (*Rattus norvegicus)* diabetes mellitus kronik.

Pada histologi glomerulus perlakuan K+ (gambar 4.1) terlihat perluasan ruang kapsula bowman. Glomerulus cenderung menyusut sehingga terjadi perluasan kapsula bowman. Glomerulus berfungsi sebagai filter darah, akibat tingginya kadar gula darah akan merusak filter tersebut yang diakibatkan oleh penumpukan gula yang banyak dalam glomerulus sehingga terjadi peningkatan tekanan osmotik pada glomerulus dan terjadi nekrosis sel pada glomerulus. Sedangkan menurut Eria (2007) menyatakan bahwa glomerulus sebagai filter darah pada dasarnya akan menghasilkan filtrat yang bebas protein. Adanya pengumpulan jumlah protein yang banyak di mesangium maupun dalam ruang

bowman menunjukkan adanya peningkatan permeabilitas kapiler sehingga molekul protein yang berukuran besar dapat menembus filter. Hal tersebut terjadi karena tubulus prosimal yang berfungsi sebagai meproses hasil filtrasi dari glomerulus untuk direabsorsi mengalami penurunan fungsi sehingga akan mengakibatkan tubuh kekurangan protein. Tingginya kadar gula dalam darah juga menyebabkan stres oksidatif pada diabetes yang ditandai dengan banyaknya radikal bebas. Banyaknya produksi radikal bebas dan tingginya glukosa dalam darah akan berpengaruh terhadap penurunan fungsi glomelurus yang ditandai dengan abnormalitas keratin dan ureum serum. Tingginya kadar glukosa dalam darah akan mengakibatkan peningkatan tekanan mesangial karena poliferasi sel sehingga mesangium glomerular mengembang dan terjadi pelebaran jarak antar tubulus sehingga terjadi penurunan jumlah sel di glomerulus.

Hasil pengamatan preparat histologi glomerulus tikus putih (*Rattus norvegicus)* diinduksi aloksan sebanyak 100 mg/kb BB dan dibiarkan selama 30 hari dari semua kelompok perlakuan menunjukkan bahwa terdapat kerusakan pada jaringan glomerulus. Aloksan yang diinduksikan pada tikus merupakan zat yang berfungsi untuk meninggikan kadar gula dalam darah sehingga tikus tersebut mengalami keadaan hiperglikemi atau yang disebut penyakit diabetes mellitus. Kontrol positif dari penelitian yang dilakukan menunjukkan bahwa sel yang mengalami kerusakan glomelurus terdapat jumlah yang banyak bila dibandingkan dengan kelompok perlakuan yang diberi infusa daun murbei (*Morus alba* L.) dengan dosis yang berbeda. Hal ini dikarenakan pemberian aloksan yang

mengakibatkan produksi radikal bebas dalam tubuh sangat tinggi dan menyebabkan kerusakan organ.

Tingginya kadar gula darah memicu terjadinya produksi radikal bebas akan membentuk produk AGE's yang sangat tinggi dalam sel yang merupakan reaksi antara glukosa dan protein yang akan meningkatkan produk glikosilasi dengan proses non enzimatik protein antara prekursor dikarbonil (turunan glukosa intraseluler dengan amino dari protein intraseluler dan ekstraseluler). Menurut Chin (2005) terbentuknya AGEs dapat merusak sel, karena mengganggu struktur protein intrasel dan ekstrasel seperti kolagen. Adanya penimbunan ini dalam jangka panjang, akan merusak membran basalis dan mesangium yang akhirnya akan merusak seluruh glomerulus. Viberti mengemukakan gangguan hemodinamik dan atrofi mendukung adanya hipertensi glomeruler dan hiperfiltrasi.

Hiperfiltrasi akan menyebabkan terjadinya filtrasi protein, di mana pada keadaan normal tidak terjadi. Bila terjadi reabsorbsi tubulus terhadap protein meningkat, maka akan terjadi akumulasi protein dalam sel epitel tubulus dan menyebabkan pelepasan sitokin inflamasi seperti endotelin-1, osteoponin dan monocyte chemoatractant protein-1(MCP-1). Faktor ini akan merubah ekspresi dari sitokin proinflamasi dan fibrosis sitokin ke infiltrasi sel mononukleus, menyebabkan kerusakan tubulus proksimal dan terjadi *renal scaring/ renal injury* (Chin, 2005).

Adanya stress oksidatif berinteraksi dengan komponen membran (mitokondria, lisosom, retikulum endoplsma dan nukleus) akan mengganggu

permeabilitas dan integrasi membran sel dan terjadi kerusakan sel. Hal ini sesuai dengan Simanjuntak (2009) terganggunya permeabilitas membran menyebabkan aliran zat-zat yang keluar masuk sel menjadi tidak terkontrol, sedangkan gangguan terhadap integritas membran menyebabkan perubahan struktur sehingga sel mudah lisis.

Pada gambar 4.2 di atas terbukti bahwa pemberian infusa daun murbei (*Morus alba* L.) dapat memperbaiki kerusakan sel glomelurus yang diinduksi aloksan. Pada tabel 4.2 apabila ditinjau dari pengaruh infusa daun murbei (*Morus alba* L.) dosis 400 mg/BB (P1) dapat memberikan pengaruh terhadap histologi glomelurus. Tapi pengaruhnya tidak terlalu banyak karena dosis yang diberikan terlalu kecil. Apabila K positif (+) dibandingkan dengan infusa daun murbei (*Morus alba* L.) dosis 600 mg/BB secara signifikan dapat menurunkan tingkat kerusakan sel glomelurus, ini menunjukkan bahwa pemberian infusa daun murbei (*Morus alba* L.) mampu menetralisir efek yang ditimbulkan dari diabetes mellitus yang dapat meninggikan kadar gula darah kemudian berpengaruh terhadap struktur ginjal tikus putih (*Rattus norvegicus*). Jika dibandingkan dengan pelebaran jarak antara kapsul bowman dan glomerulus dosis 1000 mg/kg BB maka jaraknya adalah 38,3 µm. Hal ini menunjukkan bahwa dosis infusa daun murbei 1000/kg BB merupakan dosis yang optimal untuk memperbaiki sel dan meregenerasi sel kembali.

Kondisi hiperglikemik kronis dapat mendorong produksi radikal bebas yang berlebihan dari proses auto-oksidasi glukosa, progresi protein dan terjadi perubahan keseimbangan oksidan dan antioksidan tubuh. Pembentukan radikal

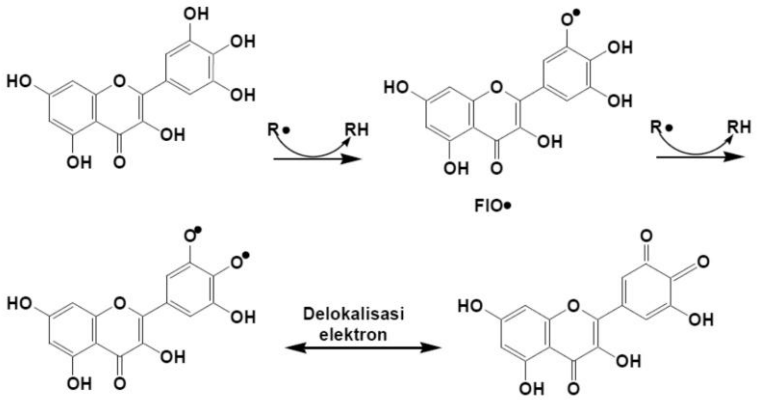
bebas yang berlebih pada penyakit diabetes dapat memicu penurunan kandungan antioksidan enzimatik tubuh dan kerusakan jaringan. Untuk itu, diperlukan asupan antioksidan alami yang berasal dari tumbuh-tumbuhan. Tumbuhan tersebut adalah daun murbei (*Morus alba* L.). Kandungan kimia dari daun murbei ini sangat banyak dan mengandung antioksidan tinggi. Antioksidan yang digunakan sebagai penetralisir radiakal bebas adalah berasal dari kandungan zat aktif dari daun murbei, zat aktif tersebut adalah α tokoferol (Wei, 2009), Vitamin C (Zakaria, *et al*. 1996), β Karoten (Goldberg, 1994), B-sitosterone (Karan, 2012), moracetin (Devi, 2013), soquersetin (Devi, 2013), flavonoid (Rahmah, 2011) dan eugenol (Laitupa dan Hismi, 2010). Zat-zat tersebut berfungsi sebagai asupan antioksidan dengan melawan peroksidasi lipid. Antioksidan berfungsi sebagai pertahanan tubuh terhadap radikal bebas yang menginduksi stress oksidatif dan senyawa oksigen reaktif dalam plasma dan sel sehingga kerusakan sel tidak terjadi.

Daun murbei juga mengandung ecdysterone (Dalimartha, 2001), asam klorogenik (Thom, 2007) dan *deoxynojirimycins* (Sofian, 2005) yang berfungsi untuk menekan kadar glukosa darah. Beberapa kandungan zat aktif yang disebutkan di atas berperan dalam menurunkan tingkat kerusakan glomerulus. Dengan adanya asupan antioksidan yang terkandung dalam daun murbei dapat memperbaiki sel glomerulus yang rusak, yang terlihat pada histologi P1, P2, P3 dan P4. Perlakuan infusa tersebut sudah mengalami perbaikan sel jika dibandingkan dengan perlakuan aloksan atau kontrol positif.

Daun murbei (*Morus alba* L.) mengandung antioksidan berupa vitamin C atau asam askorbat. Zat tersebut sangat berfungsi pada kerusakan glomerulus.

Asam askorbat atau vitamin C akan bekerja secara ekstraselular, selebihnya akan memasuki sel endotel dan bekerja intraselular (Beckman, 2001). Secara ekstraseluler, antioksidan ini meredam radikal superoksida yang dihasilkan pada proses autooksidasi glukosa dan sintesis nitrit oksida. Apabila radikal superoksida berlebih, maka akan terjadi reaksi dengan nitrit oksida menghasilkan radikal peroksinitrit yang bersifat sitotoksik. Penghambatan pembentukan radikal peroksinitrit akan menjaga fungsi vasodilatasi pembuluh darah yang diperankan oleh nitrit oksida. Di dalam sel endotel, asam askorbat mempengaruhi enzim nitrit oksida sintase sehingga radikal superoksida sebagai produk samping pembentukan nitrit oksida dapat ditekan dan antara antioksidan dan radikal bebas akan seimbang. Akibat seimbangnya antioksidan dan radikal bebas akan berpengaruh pada perbaikan sel glomerulus. Ditandai dengan semakin besar dosis infusa yang diberikan maka kerusakan sel akan lebih sedikit.

Daun murbei (*Morus alba* L.) juga mengandung flavonoid sebagai antioksidan. Yang menunjukkan terjadinya penghambatan peroksidsi lipid oleh infusa daun murbei (Morus alba L.) dan melibatkan senyawa yang mampu menangkal radikal bebas. Senyawa polifenol terutama flavanoid diduga berperan dalam penghambatan peroksidasi lipid karena senyawa tersebut memiliki kemampuan menangkap radikal bebas. Flavonoid mendonasikan sebuah atom (H) dari gugus hidroksil (OH) fenolik pada saat bereaksi dengan radikal bebas



Gambar 4.3 Reaksi *scavenging* radikal bebas oleh flavonoid (Kochhar, 1990)

Kemampuan flavonoid sebagai antioksidan disebabkan karena flavonoid bertindak sebagai *scavenger* radikal bebas. Menurut Rahmah (2011) Berdasarkan struktur kimia flavonoid sebagai scavenger radikal bebas. Terjadi abstraksi atom hidrogen sebagai radikal bebas (R·) sehingga dapat menghasilkan radikal fenoksil flavonoid (FIO·) yang memiliki reaktifitas lebih rendah. Radikal fenoksil flavonoid (FIO·) dapat diserang kembali sehingga terbentuk fenoksil flavonoid (FIO·) kedua. Radikal fenoksil flavonoid (FIO·) memiliki ikatan rangkap terkonjugasi sehingga dapat menstabilkan strukturnya dengan delokalisasi elektron ataupun resonansi untuk menghilangkan efek radikal bebas. Penelitian Shofia (2013) menyatakan bahwa tikus diabetes mellitus yang diberi perlakuan terapi rumput laut coklat (*Sargassum prismaticum*) yang mengandung flavonoid merupakan antioksidan yang berfungsi sebagai *scavenger* radikal bebas sehingga dapat menekan pembentukan ROS yang merupakan penyebab kerusakan jaringan memberikan perbaikan jaringan yang ditunjukkan dengan sempitnya jarak antara kapsula bowman dan glomerulus.

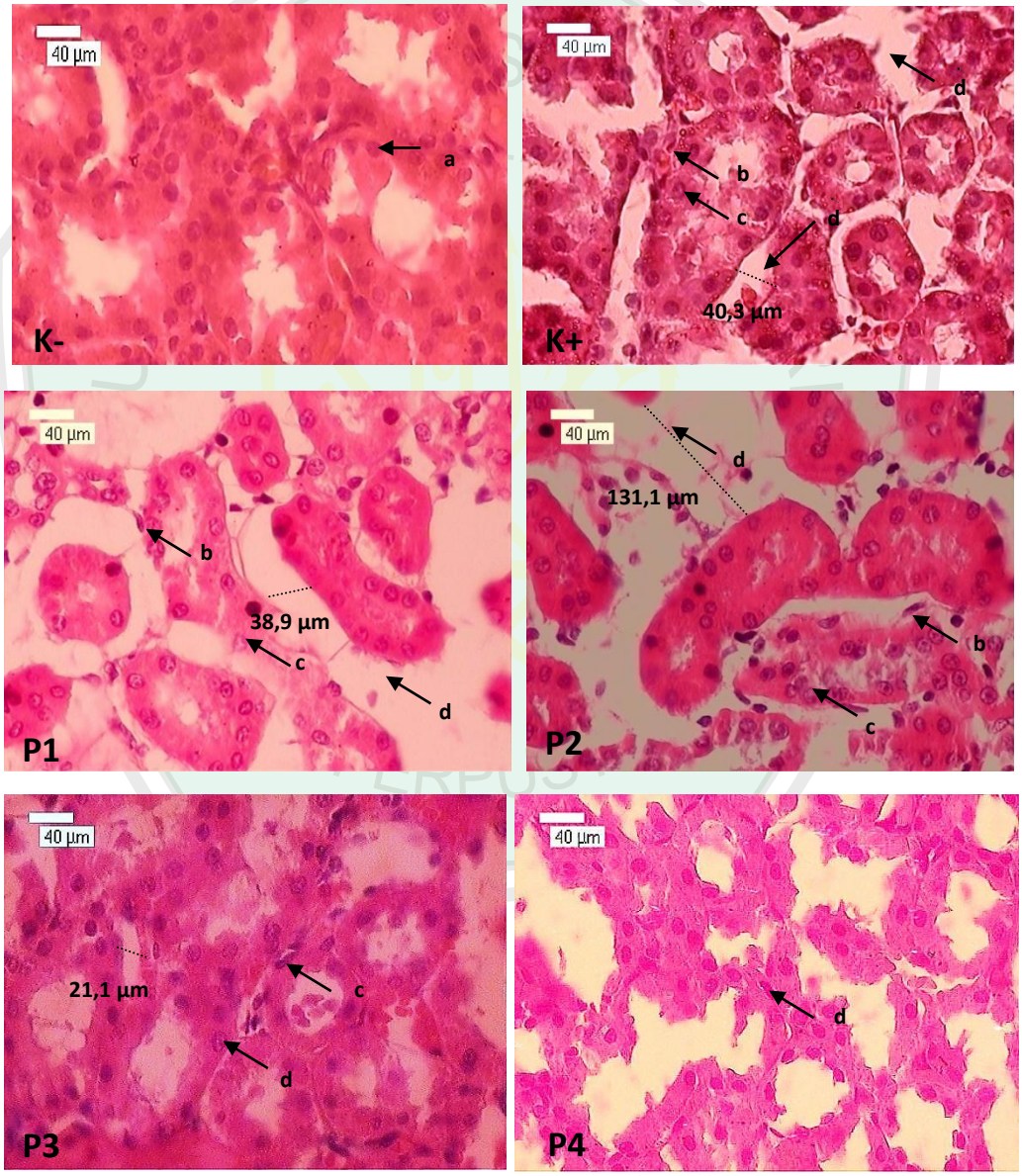
Apabila ditinjau dari pengaruh pemberian dosis infusa daun murbei (*Morus alba L.*) pada kontrol negatif (K-) sebanding dengan perlakuan dosis infusa daun murbei (*Morus alba* L.) 1000 mg/kg BB. Pada perlakuan dosis 1000 mg/kg BB apabila dibandingkan dengan kontrol positif (K+) menunjukkan penurunan tingkat kerusakan jaringan glomerulus. Dengan demikian, infusa daun murbei (*Morus alba* L.) dosis 1000 mg/kg BB (P4) adalah dosis yang paling mampu untuk menurunkan tingkat kerusakan jaringan glomerulus tikus putih diabetes kronik.

4.2 Pengaruh Pemberian Infusa Daun Murbei (*Morus alba* L.) Terhadap Histologi Tubulus Proksimal Tikus Putih (*Rattus norvegicus*)

Sedangkan hasil penelitian pengaruh infusa daun murbei (*Morus alba* L.) terhadap gambaran histologi tubulus proksimal tikus putih (*Rattus norvegicus*) diabetes mellitus kronik menggunakan mikroskop komputer dengan perbesaran 400x yang ditunjukkan pada gambar 4.1.

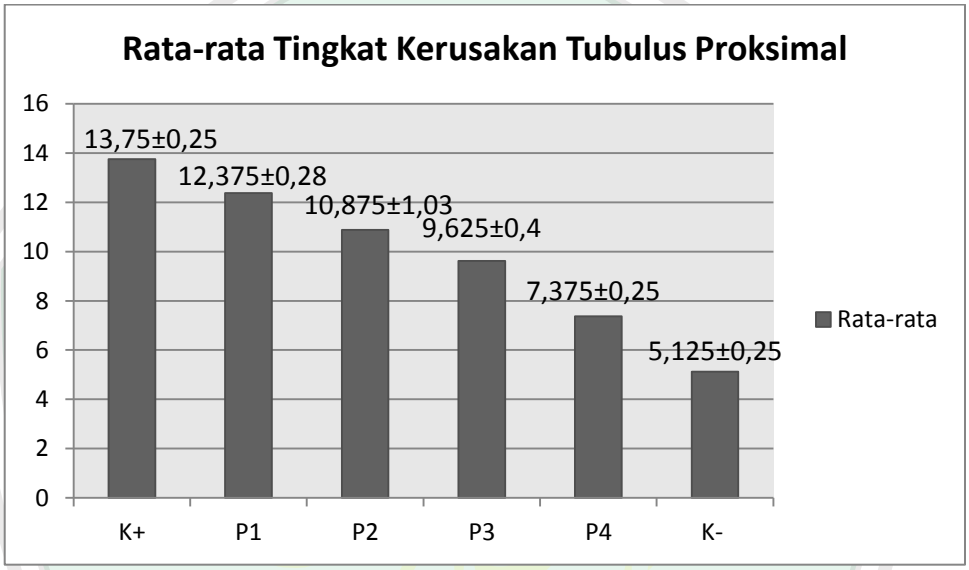
Gambaran histologi sel tubulus proksimal ginjal tikus putih mulai dari K- (kontrol negatif) yang tidak mengalami kerusakan yaitu selnya masih normal dan padat sehingga baik penurunan jumlah sel maupun pelebaran jarak antar tubulus tidak terjadi. Sedangkan pada gambar K+ (kontrol positif) yang diinduksi aloksan, tubulus proksimalnya mengalami penurunan jumlah sel sehingga mengalami pelebaran jarak antar tubulus (40,3 µm), dan terlihat adanya kerusakan pada inti, yaitu inti piknosis, karioreksis. Pada pemberian perlakuan infusa daun murbei kelompok P1 terlihat adanya pelebaran jarak antar tubulus yang mencapai 40,3 µm, inti piknosis dan karioreksis. P2 juga masih terjadi pelebaran jarak antara kapsul bowman dan glomerulus (38,9 µm), inti piknosis dan karioreksis. P3 sudah

mengalami penurunan jarak yang mencapai 21,1 µm dan masih terdapat inti piknosis dan karioreksis. Pelebaran jarak ini menunjukkan bahwa jumlah sel pada tubulus proksimal mengalami penurunan sehingga susunan selnya tidak padat atau normal lagi. P4 sudah mengalami perbaikan sel dengan jarak 38,3 µm dan inti piknosis.



Gambar 4.4 Hasil Pengamatan Preparat Histologi tubulus proksimal Tikus putih *(Rattus norvegicus)* (K-) kontrol negatif, (K+) kontrol positif, P1, P2, P3 dan P4 dengan perbesaran 400x. Keterangan: K- tidak ada kerusakan. (a) sel normal (b) inti piknosis (c) inti karioreksis (d) terdapat pelebaran jarak antar tubulus.

Hasil pengamatan mikroskopik tubulus proksimal tikus putih *(Rattus norvegicus)* terlihat terlihat terdapat kerusakan pada jaringan tubulus proksimal. Rata-rata nilai kerusakan histologi tubulus proksimal yang diberi perlakuan infusa daun murbei (*Morus alba* L) dengan P1 (400 mg/kg BB), P2 (600 mg/kg BB), P3 (800 kg/kg BB) dan P4 (1000 mg/kg BB) dapat dilihat pada gambar 4.4.



Gambar 4.5 Diagaram batang pengaruh pemberian infusa daun murbei (*Morus alba* L.) dengan perlakuan P1 **(400 mg/kg BB), P2 (600 mg/kg BB), P3 (800 kg/kg BB) dan P4 (1000 mg/kg BB) terhadap tingkat kerusakan tubulus proksimal tikus putih (*Rattus nornegicus*) diabetes kronik.**

Hasil gambar 4.4 diatas, dapat diketahui rata-rata tingkat kerusakan histologi glomerulus mengalami penurunan. Pada K+ (55±0,25), P1 (49,5±0,28), P2 (43,5±1,03), P3 (38,5±0,4), P4 (29,5±0,25) dan K- (20,5±0,4).

Perolehan data didapat kemudian dianalisa secara statistik dengan uji Anova satu jalur dengan taraf signifikansi 1% sebagai berikut:

Tabel 4.3 Ringkasan hasil ANOVA pengaruh pemberian infusa daun murbei (*Morus alba* L.) terhadap tingkat kerusakan histologi tubulus proksimal tikus putih (*Rattus norvegicus*) diabetes kronik dengan berbagai perlakuan.

Sk	Db	JK	KT	F hitung	F tabel 1%
Perlakuan	5	204,55	40,91	50,5	4,25
Galat	18	14,69	0,81		
Total	23	219,24			

Dari tabel 4.3 di atas dapat diketahui bahwa $F_{hitung} > F_{tabel}$ (0,01) pada perlakuan dosis yaitu 50,5, sehingga hipotesi 0 (H_0) ditolak dan hipotesis 1 (H_1) diterima yang menunjukkan bahwa terdapat pengaruh pemberian infusa daun murbei (*Morus alba* L.) terhadap gambaran histologi tubulus proksimal tikus putih (*Rattus norvegicus*) diabetes kronik.

Untuk mengetahui perbedaan antar perlakuan dilakukan dengan uji lanjut uji duncan (Beda Nyata Terkecil) 0,01. Berdasarkan hasil uji duncan 1% dari rata-rata tingkat kerusakan jaringan tubulus proksimal diperoleh pada tabel 4.4.

Tabel 4.4 Ringkasan hasil uji duncan 1% pengaruh pemberian infusa daun murbei (*Morus alba* L.) terhadap tingkat kerusakan tubulus proksimal tikus putih (*Rattus norvegicus*) diabetes kronik.

Perlakuan	Rerata	Notasi Uji Duncan (1%)
K (-)	5,125 ±0,25	a
P4	7,375 ±0,25	b
P3	9,625 ±0,4	c
P2	10,875 ±1,03	c
P1	12,375 ±0,28	d
K (+)	13,75 ±0,25	e

Berdasarkan hasil uji duncan pada tabel 4.4 rata-rata tingkat kerusakan tubulus proksimal ginjal tikus putih (*Rattus norvegicus)* diketahui bahwa pemberian infusa daun murbei (*Morus alba* L.) terhadap tingkat kerusakan tubulus

proksimal tikus putih (*Rattus norvegicus*) pada perlakuan K- berbeda sangat nyata dengan P4. P4 berbeda sangat nyata dengan P3. P3 tidak berbeda sangat nyata dengan P2. P2 berbeda sangat nyata dengan P1. P1 berbeda sangat nyata dengan K+. Dengan demikian, infusa murbei (*Morus alba* L.) pada dosis 1000 mg/kg BB (P4) adalah dosis yang paling besar pengaruhnya dalam menurunkan tingkat kerusakan sel tubulus prokaimal ginjal tikus putih (*Rattus norvegicus)* diabetes mellitus kronik. Semakin besar dosis yang diberikan, maka semakin besar pula pengaruhnya terhadap penurunan tingkat kerusakan tubulus proksimal tukus putih diabetes mellitus. Hal ini terjadi karena dalam dosis tersebut zat aktif yang terkandung dalam infusa daun murbei sangat banyak akibatnya sel-sel dalam tubulus proksimal dapat meregenerasi kembali yang mengalami kerusakan sehingga selnya sedikit yang mengalami kerusakan dan nekrosis.

Pada gambar 4.4 yakni kontrol positif dan kontrol negatif dilihat gambar sel tubulus proksimal ginjal tikus putih mulai dari K- (kontrol negatif) yang tidak mengalami kerusakan yaitu selnya masih normal dan padat sehingga baik penurunan jumlah sel maupun pelebaran jarak antar tubulus tidak terjadi. Sedangkan pada gambar K+ (kontrol positif) yang diinduksi aloksan, tubulus proksimalnya mengalami penurunan jumlah sel sehingga mengalami pelebaran jarak antar tubulus (40,3 µm), dan terlihat adanya kerusakan pada inti, yaitu inti piknosis, karioreksis. Kerusakan tubulus proksimal ini terjadi karena keadaan hiperglikemia dan stress oksidatif yang terjadi selama periode hipergikemia. Hal tersebut diakibatkan oleh racun organik yang berasal dari tingginya kadar glikosa darah. Hal ini terjadi karena pada sel epitel tubulus proksimal terjadi kontak

langsung dengan bahan yang direabsorbsi, sehingga sel tubulus ginjal dapat mengalami kerusakan yang berupa nekrosis (Wityatmoko, 2009) .

Keadaan hiperglikemik mengakibatkan beban kerja glomerulus sebagai filter darah semakin berat. Penumpukan glukosa di glomerulus akan mengakibatkan peningkatan tekanan osmotik dan terjadi nekrosis glomerulus. Menurut Ressang (1984) Akibat dari kerusakan glomerulus ini protein yang berukuran besar akan lolos dan terjadi gangguan fungsi enzim lisosom epitel tubulus proksimal sehingga akan mengakibatkan kematian sel tubulus. Carlthon dan McGavin (1995) menyatakan bahwa bila epitel tubulus mengalami degenerasi dan kematian sel maka protein yang lolos tidak mampu untuk diserap kembali secara maksimal sehingga tertimbun di dalam lumen.

Hiperglikemik juga menyebabkan gangguan penurunan reabsorbsi pada ginjal karena terdapat gangguan pada hipofisis posterior akibatnya sekresi ADH mengalami penurunan untuk melakukan reabsorpsi dan darah tidak mendapatkan asupan cairan dari hasil reabsorpsi tersebut. Hal ini mengakibatkan cairan dalam plasma sedikit dan sel yang ada didalamnya tidak bisa melakukan fungsi dengan normal. Menurut Sing (2010) Periode hiperglikemia menyebabkan peningkatan beban kerja sel-sel tubulus proksimal dalam mereabsorpsi glukosa yang kemudian menginduksi terjadinya hipertrofi sel-sel tubulus proksimal, penebalan membran basal tubulus dan dilatasi tubulus. Pada tahap lanjut terjadi atrofi tubulus dan fibrosis peritubuler (Sing, 2010).

Kerusakan dari tubulus proksimal tersebut terjadi karena terbentuknya radikal bebas yang tinggi dalam tubuh sehingga mengakibatkan kerusakan tubulus

proksimal dan antioksidan endogen dalam tubuh tidak mampu untuk menetralisir radikal bebas tersebut. Jumlah radikal bebas yang terlalu tinggi dari jumlah antioksidan akan memicu terjadinya stress oksidatif. Menurut King (2004) menyatakan bahwa hiperglikemia menginduksi peningkatan produksi *reactive oxygen species* (ROS) seperti superoksida (O_2^-), hidrogen peroksida (H_2O_2), nitrit oksida (NO) dan penurunan kadar antioksidan endogen. Ketidakseimbangan jumlah radikal bebas dan antioksidan menimbulkan stress oksidatif yang menyebabkan lesi pada tubulus proksimal (Taneda, 2010). Sedangkan menurut Schrijvers (2004) Kadar glukosa yang tinggi memacu ekspresi mRNA dan sintesis protein angiotensinogen pada sel epitel tubulus proksimal dan melibatkan aktivasi jalur poliol yang merupakan jalur alternatif metabolisme glukosa. Dalam keadaan normal, konsentrasi sorbitol di dalam sel rendah. Akan tetapi, apabila terjadi keadaan hiperglikemia, konsentrasi sorbitol meningkat. Sorbitol dengan bantuan enzim sorbitol dehidrogenase (SDH), akan diubah menjadi fruktosa. Degradasi sorbitol ini berjalan lambat sehingga sorbitol menumpuk dalam sel, sehingga dapat menyebabkan peningkatan tekanan osmotik dan selanjutnya dapat merusak sel tubulus proksimal dan mengalami nekrosis sel.

Pada struktur histologi tubulus proksimal terlihat inti piknosis. Inti piknosis merupakan tanda yanng terlihat pada inti sel saat mengalami nekrosis. Inti tersebut menyusut dan mengkerut, mempunyai struktur yang tidak teratur dan berwarna gelap. Menurut Cotran (1990) menyatakan bahwa kerusakan ginjal yang berupa nekrosis tubulus disebabkan oleh sejumlah racun organik. Hal ini terjadi karena pada sel epitel tubulus terjadi kontak langsung dengan bahan yang

direabsorbsi, sehinga sel epitel tubulus ginjal dapat mengalami kerusakan berupa nekrosis pada inti sel ginjal. Menurut Price dan Wilson (1995) kematian sel yang disebabkan oleh nekrosis tubulus dapat ditandai dengan menyusutnya inti sel atau tidak aktifnya sel tubulus. Inti sel tubulus tidak aktif dengan pewarnaan hematoksilin eosin akan terlihat lebih padat dan gelap bila dibandingkan dengan inti sel tubulus yang normal.

Berdasarkan gambar 4.1 yakni P1, P2 P3 dan P4 terbukti bahwa pemberian infusa daun murbei (*Morus alba* L.) dapat memperbaiki kerusakan sel tubulus proksimal yang diinduksi aloksan. Pada tabel 4.4 apabila ditinjau dari pengaruh infusa daun murbei (*Morus alba* L.) dosis 400 mg/BB (P1) dapat memberikan pengaruh terhadap histologi tubulus proksimal yang sedikit membaik. Tapi pengaruhnya tidak terlalu banyak karena dosis yang diberikan terlalu kecil. Apabila K positif (+) dibandingkan dengan infusa daun murbei (*Morus alba* L.) dosis 400 mg/BB secara signifikan dapat menurunkan tingkat kerusakan sel tubulus proksimal, ini menunjukkan bahwa pemberian infusa daun murbei (*Morus alba* L.) mampu menetralisir efek yang ditimbulkan dari diabetes mellitus yang dapat meninggikan kadar gula darah kemudian berpengaruh terhadap struktur ginjal tikus putih (*Rattus norvegicus*). Jika dibandingkan dengan pelebaran jarak antar tubulus proksimal dosis 1000 mg/kg BB tidak terjadi pelebaran jarak antar tubulus. Hal ini menunjukkan bahwa dosis infusa daun murbei 1000/kg BB merupakan dosis yang optimal untuk memperbaiki sel dan meregenerasi sel kembali.

Tingginya kadar gula darah dapat mendorong produksi radikal bebas yang berlebihan dari proses auto-oksidasi glukosa sehingga terjadi perubahan keseimbangan oksidan dan antioksidan tubuh. Pembentukan radikal bebas yang berlebih pada penyakit diabetes dapat memicu penurunan kandungan antioksidan enzimatik tubuh dan kerusakan jaringan. Untuk itu, diperlukan asupan antioksidan alami yang berasal dari tumbuh-tumbuhan. Tumbuhan tersebut adalah daun murbei (*Morus alba* L.).

Kandungan kimia dari daun murbei ini sangat banyak dan mengandung antioksidan tinggi. adalah α tokoferol (Wei, 2009), Vitamin C (Zakaria, *et al*. 1996), β Karoten (Goldberg, 1994), B-sitosterone (Karan, 2012), moracetin (Devi, 2013), soquersetin (Devi, 2013), flavonoid (Rahmah, 2011) dan eugenol (Laitupa dan Hismi, 2010). Akibat senyawa radikal bebas yang sudah stabil, maka kerusakan sel dapat terhindar sehingga proses degenerasi sel kembali normal.

Hasil penelitian infusa daun murbei terhadap tingkat kerusakan tubulus proksimal ini sesuai dengan penelitian Made (2013) yang menyatakan bahwa tikus putih yang diinduksi aloksan dengan pemberian dosis ekstrak daun sirih merah 100 mg/kg BB yang memiliki kandungan zat aktif berupa flavonoid dan alkaloid merupakan zat antioksidan dari daun sirih merah dengan dosis 100 mg/kg BB (P3) memberikan gambaran mikroskopik (degenerasi dan nekrosis) ginjal yang lebih ringan sehingga sel dapat diperbaiki atau meregenerasi sel kembali yang mengalami nekrosis. Sedangkan menurut Penelitian Paiva (1999) menyatakan bahwa pemberian ekstrak buah merah mampu menurunkan kadar radikal bebas seperti peroksinitrit ($ONOO^-$) dan gangguan hemodinamik ginjal

yang mampu merusak makromolekul sehingga mencegah terjadinya nekrosis pada tubulus.

Dengan demikian apabila radikal bebas sudah menjadi molekul yang lebih stabil, maka radikal bebas tidak dapat mengganggu molekul lain. Apabila antioksidan sudah menangkap radikal bebas yang berlebihan maka sel-sel yang dirusak oleh radikal bebas memperoleh kesempatan untuk berdegenerasi diri. Hal ini dapat diketahui bahwa daun murbei (*Morus alba* L.) dapat berpengaruh dalam memperbaiki sel atau meregenerasi sel kembali yang mengalami kerusakan pada tubulus proksimal akibat adanya radikal bebas. Dan sel-sel tubulus proksimal dapat berdegenerasi kembali, kemudian akan melakukan fungsinya dengan optimal yaitu sebagai saluran pembawa toksikan yang akan dikeluarkan bersama urin.

4.2 Kajian Keislaman dari Hasil Penelitian

Berdasarkan hasil penelitian tentang infusa daun murbei (*Morus alba* L.) dengan kandungan aktif antioksidan yang berfungsi sebagai penetralisir radikal bebas dan bisa juga sebagai pemulih jaringan-jaringan yang telah rusak. Tanaman murbei ini sudah dikenal sejak zaman dahulu, bahkan ketika Imam Syafi'i ditanya tentang bukti keberadaan Allah, beliau menjawabnya dengan menyebutkan pemanfaatan daun murbei oleh berbagai macam makhluk. Sebagaimana disebutkan dalam Tafsir Ibnu Katsir berikut:

عن ابن كثير وَعَنِ الشَّافِعِيِّ أَنَّهُ سُئِلَ عَنْ وُجُودِ الصَّانِعِ فَقَالَ هَذَا وَرَقُ التُّوتِ طَعْمُهُ وَاحِدٌ تَأْكُلُهُ الدُّودُ فَيَخْرُجُ مِنْهُ الْإِبْرَيْسِمُ وَتَأْكُلُهُ النَّحْلُ فَيَخْرُجُ مِنْهُ الْعَسَلُ وَتَأْكُلُهُ الشَّاةُ وَالْبَعِيرُ وَالْأَنْعَامُ فَتُلْقِيهِ بَعْرًا وَرَوَثًا وَتَأْكُلُهُ الظِّبَاءُ فَيَخْرُجُ مِنْهَا الْمِسْكُ وَهُوَ شَيْءٌ وَاحِدٌ

(تفسير القرآن العظيم تفسير سورة البقرة تفسير قوله تعالى يا أيها الناس اعبدوا ربكم الذي خلقكم والذين من قبلكم)

Dari Ibnu Katsir dari As Syafi'i: *Sungguh Imam Syafii pernah ditanya tentang keberadaan Tuhan yang Maha pencipta. Beliau menjawab, "Ini daun-daun pohon tut (murbei/besaran). Rasa daun-daunnya di mana saja sama. (Jika) dimakan oleh ulat sutra maka menghasilkan benang sutra. (Jika) dimakan oleh lebah maka menghasilkan madu. (Jika) dimakan oleh kambing, unta, atau binatang-ternak, maka akan menjadi kotoran. (Jika) dimakan oleh kijang maka menjadi minyak misik. Padahal tadinya hanya satu yaitu daun murbei (besaran/tut).*" (Tafsir Ibnu Katsir Juz 1 Tafsir Al-Baqoroh ayat 22).

Riwayat di atas menunjukkan bahwa daun murbei sudah dikenal sejak zaman dahulu dan memiliki manfaat yang sangat banyak. Diantaranya, tanaman obat yang berupa tanaman murbei. Dalam Tafsir Ibnu Katsir dijelaskan bahwa murbei banyak dimanfaatkan oleh makhluk hidup. Salah satu pemanfatannya adalah dapt dijadikan benang sutra, madu dan parfum. Diantara potensi yang dimiliki dari tanaman murbei tersebut dapat dijadikan bahan pengobatan atau pencegahan suatu penyakit. Sebagaimana diterangkan dalam Al-Qur'an Surat As Syu'ara Ayat 7 yang berbunyi:

أَوَلَمْ يَرَوْا۟ إِلَى ٱلْأَرْضِ كَمْ أَنۢبَتْنَا فِيهَا مِن كُلِّ زَوْجٍ كَرِيمٍ ۝٧

Artinya: Dan apakah mereka tidak memperhatikan bumi, berapakah banyaknya kami tumbuhkan di bumi itu pelbagai macam tumbuh-tumbuhan yang baik?

Ayat diatas menjelaskan tentang sungguh besar nikmat Allah yang telah diberikan kepada mkhluk-Nya. Nikmat tersebut adalah Allah Subhaanahu wa Ta'aala menumbuhkan tanaman-tanaman yang baik dan bermanfaat bagi makhluk di bumi. Dengan tanaman itu makhluk-makhluk tersebut dapat melangsungkan hidupnya. Diantara banyak tanaman-tanaman yang baik tersebut di dalamnya terdapat kandungan kimia yang dapat dijadikan penyembuhan terhadap penyakit.

Salah satu tanaman tersebut adalah daun murbei. Kandungan pada daun murbei tersebut sangatlah banyak sehingga dau murbei tersebut bisa dijadikan bat atau pencegahan dari penyakit diabetes melllitus.

Potensi daun murbei sebagai obat alami telah dibuktikan oleh banyak peniliti, diantaranya adalah penelitian ini. Dimana infusa daun murbei mampu secara efektif mengobati penyakit diabetes mellitus terhadap glomerulus dan tubulus proksimal. Pada penelitian yang telah dilakukan terdapat penurunan tingkat kerusakan glomerulus dan tubulus proksimal tikus putih (*Rattus norvegicus*) yang terinduksi radikal bebas dari paparan aloksan sebagai penyakit diabetes mellitus dikarenakan hadirnya zat aktif dalam daun murbei yang berfungsi sebagai penurun kadar gula darah dan penetralisir radikal bebas.

Diantaranya sebab ilmiah kemampuan daun murbei menjadi obat adalah kandungan antioksidan. Antioksidan merupakan molekul yang dapat menetralkan radikal bebas dengan cara menerima atau memberikan elektron untuk mengeliminasi kondisi tidak berpasangan. Dengan kandungan antioksidan dalam daun murbei (*Morus alba* L.) dapat memulihkan jaringan ginjal yang rusak sehingga ginjal dapat melakukan fungsinya dengan baik. Allah berfirman dalam surat Adz dzariyat ayat 49 yang berbunyi:

وَمِن كُلِّ شَيۡءٍ خَلَقۡنَا زَوۡجَيۡنِ لَعَلَّكُمۡ تَذَكَّرُونَ ﴿٤٩﴾

Artinya: Dan segala sesuatu kami ciptakan berpasang-pasangan supaya kamu mengingat kebesaran Allah.

Dalam surat Adz dzariyat ayat 49 menerangkan bahwa kehidupan ataupun kejadian di dunia ini dijadikan berpasang-pasangan. Allah menjadikan makhluk

satu itu akan menjadi pasangan dari makhluk yang satu lainnya. Allah menjadikan langit yang menjadi pasangannya bumi, matahari dan Rembulan, laki-laki dan perempuan dan lain-lain. Begitu juga dengan radikal bebas yang dipasangkan dengan antioksidan, apabila keduanya tidak seimbang maka akan terjadi kerusakan pada organ. Antara radikal bebas dan antioksidan harus seimbang di dalam tubuh. Jika radikal bebas yang tinggi maka harus ada antioksidan eksogen dari tanaman. Salah satu tanaman yang banyak mengandung antioksidan adalah tanaman murbei. Kandungannya berupa α tokoferol, Vitamin C, β Karoten, B-sitostenrone, moracetin, soquersetin, flavonoid dan eugenol yang dapat memperbaiki kerusakan sel akibat diabetes mellitus. Untuk itu, tumbuhan murbei ini dapat dijadikan sebagai pencegahan atau pengobatan diabetes mellitus.

Sebagaimana diterangkan dalam hadist Imam bukhari sebagai berikut:

مَا أَنْزَلَ اللهُ دَاءً إِلاَّ أَنْزَل لَهُ شِفَاءً

Artinya: Tidaklah Allah menurunkan penyakit kecuali Dia turunkan untuk penyakit itu obatnya." (HR. Al-Bukhari no. 5678)

Hadist di atas menjelaskan bahwa Allah menurunkan musibah kepada umat-Nya berupa penyakit disertai dengan obatnya. Baik pengobatan melalui medis maupun melalui obat herbal. Tergantung usaha dan ikhtiar seseorang tersebut untuk mencari kesembuhan.

Pemeliharaan kesehatan serta pencegahan terhadap berbagai penyakit merupakan bagian yang penting dari ajaran islam yang seharusnya diamalkan oleh umat dalam rangka menjadi muslim yang kuat. Hal tersebut sesuai dengan hadist Imam Muslim yang berbunyi:

عَنْ أَبِيْ هُرَيْرَةَ رَضِيَ اللهُ عَنْهُ قَالَ: قَالَ رَسُوْلُ اللهِ صَلَّى اللهُ عَلَيْهِ وَسَلَّم : اَلْمُؤْمِنُ الْقَوِيُّ خَيْرٌ وَأَحَبُّ إِلَى اللهِ مِنَ الْمُؤْمِنِ الضَّعِيْفِ وَفِيْ كُلٍّ خَيْرٌ

Artinya: Dari Abu Hurairah Radhiyallahu 'anhu , beliau berkata, Rasûlullâh Shallallahu 'alaihi wa sallam bersabda, Mukmin yang kuat lebih baik dan lebih dicintai Allâh Azza wa Jalla daripada Mukmin yang lemah; dan pada keduanya ada kebaikan. (*HR. Muslim no. 2664)*

Hadist di atas menerangkan bahwa Allah lebih suka kepada umatNya yang kuat dari pada yang lemah. Karena di dalam tubuh yang sehat terdapat jiwa yang kuat. untuk itu, manusia dibumi ini diharuskan mempunyai jiwa yang kuat, tegar dalam menghadapi musibah. Selagi makhluk itu berusaha dan bersungguh-sungguh insyaAllah Allah akan memberikan kebaikan untuknya. Begitu juga dengan orang yang sakit selagi dia yakin kepada Allah atas kesembuhannya dan berusaha/bersungguh-sungguh insyaAllah Allah akan memberikan kesembuhan baginya.

Berbagai jenis ramuan dalam pengobatan alternatif ini ternyata dapat membuahkan hasil. Banyak dari ramuan tradisional sudah terbukti bisa menyembuhkan berbagai penyakit. Sebagaimana diterangkan dalam hadist yang diriwayatkan oleh Imam Muslim yang berbunyi:

لِكُلِّ دَاءٍ دَوَاءٌ، فَإِذَا أُصِيْبَ دَوَاءُ الدَّاءِ بَرَأَ بِإِذْنِ اللهِ عَزَّ وَجَلَّ

Artinya: Setiap penyakit ada obatnya. Maka bila obat itu mengenai penyakit akan sembuh dengan izin Allah Azza wa Jalla. (HR. Muslim no. 2204)

Hadist tersebut menjelaskan bahwa tidak ada penyakit yang tidak ada obatnya yang merupakan pegangan dengan harapan bahwa tidak boleh pesimis

atas penyakit yang diderita. Selagi terus berikhtiar dan sembuh, Allah akan tetap memberikan jalan bagi orang-orang yang berusaha.

Allah berfirman dalam potongan surat At Talaq ayat 2 yang berbunyi:

وَمَن يَتَّقِ ٱللَّهَ يَجۡعَل لَّهُۥ مَخۡرَجٗا ۝٢

Artinya: barangsiapa bertakwa kepada Allah niscaya dia akan mengadakan baginya jalan keluar.

Kalbi berkata dalam Tafsir Al-Ahkam bahwa siapa yang patuh kepada Allah akan menjadikan baginya jalan keluar dari neraka dan masuk ke surga. Menurut Hasan, tempat keluar dari larangan larangan Allah. Sedangkan menurut Abu Halizah, tempat keluar dari kesempitan yang menimpa manusia (Halim, 2006).

UNIVERSITAS ISLAM NEGERI MAULANA MALIK IBRAHIM PUSAT PERPUSTAKAAN