

**PENGARUH PEMBERIAN KOMBINASI EKSTRAK ETANOL  
BUAH BELIMBING WULUH (*Averrhoa bilimbi* L.) DAN DAUN  
TAPAK DARA (*Catharanthus roseus* G.) JANGKA LAMA  
TERHADAP FUNGSI GINJAL (STUDI PRE KLINIK)**

**NASKAH PUBLIKASI**

**Untuk Memenuhi Sebagian Persyaratan  
Memperoleh Gelar Sarjana Kedokteran**



**OLEH :**

**RAHMANIAR DWI HARTATI**

**J 500 110 087**

**FAKULTAS KEDOKTERAN**

**UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SURAKARTA**

**2015**

**NASKAH PUBLIKASI**

**PENGARUH PEMBERIAN KOMBINASI EKSTRAK ETANOL BUAH  
BELIMBING WULUH (*Averrhoa bilimbi* L.) DAN DAUN TAPAK DARA  
(*Catharanthus roseus* G.) JANGKA LAMA TERHADAP FUNGSI GINJAL  
(STUDI PRE KLINIK)**

Yang Diajukan Oleh :

Rahmaniar Dwi Hartati

J 500 110 087

Telah disetujui dan dipertahankan dihadapan dewan penguji skripsi Fakultas  
Kedokteran Universitas Muhammadiyah Surakarta.  
Pada hari Rabu, tanggal 28 Januari 2015.

Penguji

Nama : Riandini Aisyah, S.Si, M. Sc

NIP/NIK : 1011

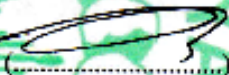


(.....)

Pembimbing Utama

Nama : Dr. dr. EM Sutrisna, M.Kes

NIP/NIK : 919




(.....)

Pembimbing Pendamping

Nama : Tanti Azizah Sujono, M.Sc, Apt

NIP/NIK : 912



(.....)

Dekan



Prof. Dr. Bambang Soebagyo, dr., Sp.A(K)

NIK : 400.1243

**Pengaruh Pemberian Kombinasi Ekstrak Etanol Buah Belimbing Wuluh  
(*Averrhoa bilimbi* L.) dan Daun Tapak Dara (*Catharanthus roseus* G.) Jangka  
Panjang terhadap Fungsi Ginjal (Studi Pre klinik).**

**Rahmaniar Dwi Hartati, EM Sutrisna, Tanti Azizah Sujono  
Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Surakarta**

**ABSTRAK**

**Latar Belakang :** Buah belimbing wuluh dan daun tapak dara merupakan tanaman obat yang ada di Indonesia. Kombinasi ekstrak buah belimbing wuluh dan daun tapak dara dilaporkan memiliki efek hipoglikemik. Oleh karena itu dibutuhkan pengujian toksisitas subkronik untuk mengetahui efektivitas dan keamanan dari kombinasi ekstrak tersebut.

**Tujuan Penelitian :** Mengetahui pengaruh pemberian kombinasi ekstrak etanol buah belimbing wuluh dan daun tapak dara jangka panjang terhadap fungsi ginjal (Studi Pre klinik).

**Metode Penelitian :** Penelitian ini menggunakan desain penelitian eksperimental, rancangan penelitian *pretest – posttest with control group design*. Hewan uji yang digunakan sebanyak 15 ekor tikus, yang dibagi dalam 3 kelompok perlakuan masing-masing kelompok terdiri dari 5 ekor tikus. Kelompok A : kontrol negatif (CMC Na), kelompok B : kelompok kombinasi ekstrak dosis I (40:40mg/200gBB), kelompok C : kelompok kombinasi ekstrak dosis II (80:80mg/200gBB). Penelitian ini dilakukan selama 90 hari. Dilakukan pemeriksaan urinalisis, ureum, dan kreatinin pada hari ke 0, 45, dan 90. Setelah data ureum dan kreatinin terkumpul, dianalisis dengan menggunakan uji *Shapiro-Wilk*, *Test of Homogeneity of Variances*, Anova, dan LSD

**Hasil Penelitian :** Berdasarkan hasil urinalisis yang menggunakan reagen strips, terdapat beberapa indikator yang meningkat pada hari ke 45 dan 90, seperti bilirubinogen, urobilinogen, keton, nitrit, leukosit, dan asam akorbat. Data ureum yang dianalisis menggunakan Anova pada hari ke 45 didapatkan  $p=0,275$ , nilai  $p>0,05$  yang berarti tidak ada perbedaan bermakna dengan kelompok kontrol. Pada hari ke 90 didapatkan  $p=0,040$ , nilai  $p<0,05$  yang berarti ada perbedaan bermakna dengan kelompok kontrol. Data kreatinin yang didapat pada hari ke 45 dianalisis menggunakan Anova dan didapatkan hasil  $p=0,923$ , nilai  $p>0,05$  yang berarti tidak ada perbedaan bermakna dengan kelompok kontrol. Data kreatinin hari ke 90 dianalisis menggunakan Anova didapatkan hasil  $p=0,042$  yang berarti ada perbedaan bermakna dengan kelompok kontrol.

**Kesimpulan :** Pemeriksaan fungsi ginjal yang paling spesifik adalah kadar kreatinin di dalam serum darah, dan hasilnya menunjukkan kadar kreatinin dalam serum darah relatif konstan dan dalam batas normal. Hasil ini menunjukkan kombinasi ekstrak ini tidak menyebabkan kerusakan fungsi ginjal.

---

**Kata Kunci :** Belimbing Wuluh, Tapak Dara, Studi Preklinik.

**The Effect of Ethanol Combination Extract of Fruit of *Averrhoa bilimbi* L. and Leaves of *Catharanthus roseus* G. for Renal Function for Long Period**

**(Pre-Clinic Study)**

**Rahmaniar Dwi Hartati., EM Sutrisna, Tanti Azizah Sujono**

**Faculty of Medicine, Muhammadiyah University of Surakarta**

***ABSTRACT***

**Background :** The fruit of *Averrhoa bilimbi* L. and the leaves of *Catharanthus roseus* G. are medicinal plants in Indonesia. The combination of *Averrhoa bilimbi* L. fruits and *Catharanthus roseus* leaves extract are reported had hypoglycemic effects. Therefore, sub-chronic toxicity testing was needed to determine the effectiveness and safety of the combination of the extract.

**Objective :** To find out The Effect of Ethanol Combination Extract of Fruit of Belimbing *Averrhoa bilimbi* L. and Leaves of *Catharanthus roseus* G. for Renal Function for Long Period.

**Method :** This research was conducted by using experimental research design, using *pretest – posttest with control group design*. This research used 15 experimet animal. The experiment animal divided into 3 groups treatment, consist of 5 rats for each group. Group A : negative control (CMC Na), Group B : extract combination dose group I (40:40mg/200gBB), Group C : extract combination group dose II (80:80mg/200gBB). This research conducted for 90 days. There are urinalysis, ureum, and creatinin checkup on the day 0, 45 and 90. When ureum and creatinin data collected, then it analyzed using *Shapiro-Wilk, Test of Homogeneity of Variances*, Anova, and LSD test.

**Results :** According to urinalysis result using reagen strips there were indicators that was increased or abnormal in the day 45 and 90, such as bilirubinogen, urobilinogen, keton, nitrit, leukosit, and ascorbic acid.

For ureum data which is analyzed by Anova in the day 45 obtained  $p=0,275$ , value  $p>0,05$  meaning there are no significant differences for control group. In the day 90 obtained  $p=0,040$ , value  $p<0,05$  meaning there are significant difference for control group. Creatinin data were obtained in the day 45 analyzed by Anova resulted  $p=0,92361$ , value  $p>0,05$  meaning there are no significant differences for control group. Creatinin data in the day 90 analyzed by Anova resulted  $p=0,042$  meaning there were significant differences for control group.

**Conclusion :** The most specific specific test for renal function is creatinin levels in blood serum, and in this study showed the creatinin levels in blood serum are relatively constant and in the normal range. These results showed that combination of these extracts did not cause damage to renal function.

---

**Key Words :** *Averrhoa bilimbi* L, *Catharanthus roseus* G, *Pre-Clinic Study*.

## PENDAHULUAN

Selama ini, pengobatan yang dilakukan untuk mengobati berbagai macam penyakit adalah dengan menggunakan obat-obatan sintetik, namun penggunaan obat sintetik ini cenderung harganya mahal dan memiliki efek samping bila dikonsumsi. Hal tersebut mendorong berbagai usaha mencari alternatif penggunaan obat tradisional yang berasal dari tanaman obat. Penelitian dan pengujian berbagai tumbuhan telah banyak dilakukan oleh beberapa ahli. Hasil penelitian dan pengujian secara ilmiah tersebut disimpulkan penggunaan tumbuhan tertentu untuk penyakit tertentu dapat dipertanggungjawabkan, karena dari penelitian dan pengujian para ahli didapatkan adanya beberapa senyawa atau kandungan kimiawi obat-obatan yang terkandung dalam tumbuhan tertentu yang telah digunakan oleh nenek moyang kita sebagai ramuan obat tradisional (Thomas, 2007).

Dari sekian banyak tanaman obat yang ada di Indonesia, belimbing wuluh termasuk tanaman yang memiliki khasiat obat yaitu dapat digunakan sebagai antibakteri, antiskorbut, , diabetes, sipilis, batuk, hipertensi, ulkus lambung (Kumar *et al.*, 2011). Vitamin dan mineral yang terdapat dalam buah belimbing wuluh antara lain riboflavin, vitamin B1, niacin, asam askorbat, carotene, vitamin A sedangkan mineralnya antara lain fosfor, kalsium dan besi (Anita *et al.*, 2011). Tanaman obat lainnya selain belimbing wuluh adalah tapak dara. Jus daun segar tapak dara dilaporkan dapat menurunkan kadar glukosa darah pada kelinci yang diinduksi aloksan (Nammi *et al.*, 2003). Campuran ekstrak metanol dan dikloromethane perbandingan (1:1) mempunyai efek hipoglikemik pada tikus yang diinduksi streptozosin (Singh *et al.*, 2001).

Pada penelitian yang telah dilakukan sebelumnya, kombinasi buah belimbing wuluh dan daun tapak dara menunjukkan adanya penurunan kadar glukosa dalam darah. Dari hasil penelitian tersebut, didapatkan data bahwa kombinasi ekstrak belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi* L.) dan daun tapak dara (*Catharanthus roseus* G.) dengan dosis 40:40 mg/kgbb dan kelompok dosis 80:80 mg/kgBB mempunyai efek menurunkan kadar glukosa dalam darah pada hari ke-7 dan kombinasi ekstrak belimbing wuluh dan daun tapak dara dosis I (40:40 mg/200gBB) menurunkan kadar glukosa darah pada hari ke-9, kombinasi ekstrak belimbing wuluh dan daun tapak dara dosis II (40:80 mg/200gBB) pada hari ke-13 dan kombinasi ekstrak belimbing wuluh dan daun tapak dara dosis III (80:40 mg/200gBB) pada hari ke-19 (Sutrisna dan Sujono, 2013).

## METODELOGI PENELITIAN

Penelitian ini menggunakan design penelitian eksperimental laboratorik dengan rancangan penelitian *pretest-posttest with control group design*. Penelitian ini dilakukan di Laboratorium Farmakologi Fakultas Farmasi Universitas Muhammadiyah Surakarta selama 3 bulan (90 hari). Subjek penelitian adalah buah belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi* L.) dan daun tapak dara (*Catharanthus roseus* G.). Buah belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi* L.) dan daun tapak dara (*Catharanthus*

*roseus* G.) segar dicuci dengan aquades untuk menghilangkan kotoran. Obyek penelitian yaitu tikus (*Rattus norvegicus*) putih jantan, galur Wistar, berumur 2-3 bulan dan berat badan 150-200 gram. Besar sampel pada penelitian ini adalah 15 tikus yang dibagi dalam 3 kelompok. Kelompok A sebagai kontrol negatif, kelompok B sebagai perlakuan dosis I (40:40mg/200gBB), kelompok C sebagai perlakuan dosis II (80:80mg/200gBB). Pemberian perlakuan dilakukan sejak hari pertama dilakukan selama 90 hari. Setiap hari diberi makanan (pellet) dan air matang. Dan setiap hari ke 7 diukur sisa makanan dan minuman dari setiap masing-masing kelompok. Pemeriksaan urinalisis, ureum dan kreatinin, dilakukan pada hari ke 0, 45 dan hari ke 90.

### Cara Kerja

Pembuatan kombinasi ekstrak buah belimbing wuluh dan daun tapak dara di Laboratorium Farmakologi Fakultas Farmasi Universitas Muhammadiyah Surakarta. Tikus dikelompokkan secara random kedalam 3 kelompok, kelompok A sebagai kontrol negatif diberi CMC Na, kelompok B sebagai kelompok ekstrak dosis I, dan kelompok C sebagai kelompok ekstrak dosis II. Tikus diadaptasikan. Setiap kelompok dilakukan pengambilan serum darah untuk mengukur kadar kreatinin dan ureum, dan juga mengambil urin untuk mengukur urin rutin. kelompok A kontrol negatif : diberi makan pelet, air matang, CMC Na. Kelompok B perlakuan ekstrak dosis I : diberi makan pellet, air matang dan kombinasi ekstrak dosis I. Kelompok C perlakuan ekstrak dosis II : diberi makan pelet, air matang dan kombinasi ekstrak dosis II. Pengukuran kadar ureum, kreatinin, dan urin rutin dilakukan pada hari ke - 0, 45, dan 90.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

### 1. Darah

Hasil pemeriksaan darah pada urin kelompok A, B, dan C pada hari ke-0, 45, dan 90 adalah negatif.

Pada kelompok C jumlah hewan uji pada hari ke-45 dan 90 tersisa 3 ekor karena 2 hewan uji yang lainnya mati pada saat penelitian sedang berjalan.

### 2. Bilirubinogen

Pada kelompok A pada hari ke 0 tikus yang menunjukkan hasil negatif sebanyak 3 ekor dan yang menunjukkan nilai positif (+) sebanyak 2 tikus. Terjadi penurunan pada hari ke-45 dan 90 menjadi negatif (-)

Pada kelompok B pada hari ke-0 menunjukkan hasil negatif (-) sebanyak 1 tikus dan (+) sebanyak 4 tikus. Pemberian kombinasi ekstrak selama 45 dan 90 hari menunjukkan penurunan menjadi (-) sebanyak 3 tikus dan (+) sebanyak 2 tikus.

Pada kelompok C pada hari ke-0 menunjukkan hasil (-) sebanyak 3 tikus dan menunjukkan hasil (+) sebanyak 2 tikus. Pemberian kombinasi ekstrak selama 45 dan 90 hari menunjukkan kenaikan menjadi (-) sebanyak 2 tikus dan (+) pada 1 tikus.

### 3. Urobilinogen

Pada kelompok A pada hari ke-0 menunjukkan hasil (+) pada 4 tikus dan (+) pada 1 tikus. Pemberian CMC Na selama 45 hari menunjukkan hasil normal pada semua tikus. Pemberian CMC Na selama 90 hari menunjukkan hasil ( $\pm$ ) pada 4 tikus dan (+) pada 1 tikus.

Pada kelompok B, pada hari ke-0 menunjukkan hasil (+) pada semua tikus. Pemberian ekstrak selama 45 hari menunjukkan hasil normal pada 3 tikus dan (+) pada 2 tikus. Pemberian kombinasi ekstrak selama 90 hari mengalami peningkatan menjadi (+) sebanyak 1 ekor, (++) sebanyak 1 ekor, dan (+++) sebanyak 3 tikus.

Pada kelompok C, pada hari ke-0 menunjukkan hasil (+) pada semua tikus. Pemberian kombinasi ekstrak selama 45 hari menunjukkan hasil normal pada semua tikus. Pemberian kombinasi ekstrak selama 90 hari menunjukkan hasil (+) sebanyak 2 tikus dan (++) sebanyak 1 tikus.

### 4. Keton

Pada kelompok A pada hari ke-0 menunjukkan hasil ( $\pm$ ) pada 4 tikus dan (-) pada 1 tikus. Pemberian CMC Na selama 45 hari menunjukkan hasil ( $\pm$ ) pada semua tikus. Pemberian CMC Na selama 90 hari menunjukkan hasil (+) pada 4 tikus dan (++) pada 1 tikus.

Pada kelompok B pada hari ke-0 menunjukkan hasil (+) pada semua tikus. Pemberian kombinasi ekstrak selama 45 hari menunjukkan hasil yang sama seperti pada hari ke-0. Pemberian kombinasi ekstrak selama 90 hari menunjukkan hasil yang sama seperti pada hari ke-0 dan 45.

Pada kelompok C pada hari ke-0 menunjukkan hasil ( $\pm$ ) pada semua tikus. Pemberian kombinasi ekstrak selama 45 hari menunjukkan hasil yang sama seperti pada hari ke-0. Pemberian kombinasi ekstrak selama 90 hari menunjukkan hasil ( $\pm$ ) pada 2 tikus dan (+) pada 1 tikus.

### 5. Protein

Pada kelompok A pada hari ke-0 menunjukkan hasil (++) sebanyak 1 tikus dan (++++) sebanyak 4 tikus. Pemberian CMC Na selama 45 hari menunjukkan hasil menjadi (+) sebanyak 4 tikus dan (++) sebanyak 1 tikus. Pemberian CMC Na selama 90 hari menunjukkan hasil (+) sebanyak 3 tikus dan (++) sebanyak 2 tikus.

Pada kelompok B pada hari ke-0 menunjukkan hasil (++++) pada semua tikus. Pemberian kombinasi ekstrak selama 45 hari menunjukkan hasil (++) sebanyak 1 tikus dan (++++) pada 4 tikus. Pemberian kombinasi ekstrak selama 90 hari menunjukkan hasil yang sama seperti hari ke-0.

Pada kelompok C pada hari ke-0 menunjukkan hasil (++) sebanyak 1 tikus dan (++++) sebanyak 4 tikus. Pemberian kombinasi ekstrak selama 45 hari menunjukkan hasil (++) sebanyak 1 tikus dan (++++) sebanyak 2 tikus. Pemberian kombinasi ekstrak selama 90 hari menunjukkan hasil yang sama seperti pada hari ke-0.

### 6. Nitrit

Pada kelompok A pada hari ke-0 menunjukkan hasil (-) sebanyak 2 tikus dan (+) sebanyak 3 tikus. Pemberian CMC Na selama 45 hari menunjukkan hasil (+) pada semua tikus. Pemberian CMC Na selama 90 hari menunjukkan hasil (+) pada semua tikus

Pada kelompok B pada hari ke 0 menunjukkan hasil (+) pada semua tikus. Pemberian kombinasi ekstrak selama 45 hari menunjukkan hasil menjadi (-) sebanyak 2 tikus dan (+) sebanyak 3 tikus. Pemberian kombinasi ekstrak selama 90 hari menunjukkan hasil (-) sebanyak 3 tikus dan (+) sebanyak 2 tikus.

Pada kelompok C pada hari ke-0 menunjukkan hasil (+) pada semua tikus. Pemberian kombinasi ekstrak selama 45 hari menunjukkan hasil (-) sebanyak 2 tikus dan (+) sebanyak 1 tikus. Pemberian kombinasi ekstrak selama 90 hari menunjukkan hasil (-) pada 2 tikus dan hasil (+) pada 1 tikus

7. Glukosa

Pada kelompok A pada hari ke-0 menunjukkan hasil (-) sebanyak 4 tikus dan (+) sebanyak 1 tikus. Pemberian CMC Na selama 45 dan 90 hari menunjukkan hasil (-) pada semua tikus.

Pada kelompok B pada hari ke-0 menunjukkan hasil (-) sebanyak 4 tikus dan hasil ( $\pm$ ) sebanyak 1 tikus. Pemberian kombinasi ekstrak selama 45 dan 90 hari menunjukkan hasil (-) pada semua tikus.

Pada kelompok C pada hari ke-0, 45, dan 90 menunjukkan hasil (-).

8. pH

Tabel 3. Hasil pemeriksaan pH

Kelompok	Hari ke-		
	0	45	90
A	7,4 $\pm$ 0,54	7,8 $\pm$ 0,44	7,8 $\pm$ 0,44
B	8.0 $\pm$ 0.00	8.0 $\pm$ 0.00	8.0 $\pm$ 0.00
C	7,4 $\pm$ 0,54	8,0 $\pm$ 0,00	8,3 $\pm$ 0,57

Pada kelompok A pada hari ke-0 menunjukkan hasil dengan rata-rata  $\pm$  SD sebesar 7,4 $\pm$ 0,54. Pemberian CMC Na selama 45 dan 90 hari menunjukkan hasil dengan rata-rata  $\pm$  SD meningkat menjadi 7,8 $\pm$ 0,44.

Pada kelompok B pada hari ke-0, 45 dan 90 menunjukkan hasil dengan rata-rata  $\pm$  SD sebesar 8,00 $\pm$ 0,000.

Pada kelompok C pada hari ke-0 menunjukkan hasil dengan rata-rata  $\pm$  SD sebesar 7,4 $\pm$ 0,54. Pemberian kombinasi ekstrak selama 45 hari menjadi rata-rata  $\pm$  SD sebesar 8,00 $\pm$ 0,00. Pemberian kombinasi ekstrak selama 90 hari menjadi rata-rata  $\pm$  SD sebesar 8,3 $\pm$ 0,57.

9. Berat jenis

Pada kelompok A pada hari ke-0 menunjukkan hasil ( $\pm$ ) sebanyak 1 tikus, (+) sebanyak 2 tikus, (++) sebanyak 1 tikus dan (+++) sebanyak 1 tikus. Pemberian CMC Na selama 45 hari menunjukkan hasil (+) sebanyak 4 tikus dan (++) sebanyak 1 tikus. Pemberian kombinasi ekstrak selama 90 hari menunjukkan hasil (+) pada 3 tikus dan (++) sebanyak 2 tikus.

Pada kelompok B pada hari ke-0 menunjukkan hasil (+) sebanyak 4 tikus dan (++) sebanyak 1 tikus. Pemberian kombinasi ekstrak selama 45 hari menunjukkan hasil (+)



pada semua tikus. Pemberian kombinasi ekstrak selama 90 hari menunjukkan hasil ( $\pm$ ) sebanyak 2 tikus, (+) sebanyak 2 tikus dan (++) sebanyak 1 tikus.

Pada kelompok C pada hari ke-0 menunjukkan hasil (+) sebanyak 3 tikus dan (++) sebanyak 2 tikus. Pemberian kombinasi ekstrak selama 45 hari menunjukkan hasil ( $\pm$ ) sebanyak 1 tikus dan (+) sebanyak 2 tikus. Pemberian kombinasi ekstrak selama 90 hari menunjukkan hasil ( $\pm$ ) sebanyak 2 tikus dan (+) sebanyak 1 tikus.

#### 10. Leukosit

Pada kelompok A pada hari ke-0 menunjukkan hasil (-) untuk semua tikus. Pemberian CMC Na selama 45 hari menunjukkan hasil yang sama seperti pada hari ke-0 yaitu (-). Pemberian CMC Na selama 90 hari menunjukkan peningkatan dengan hasil (+) sebanyak 1 tikus, (++) sebanyak 3 tikus dan (+++) sebanyak 1 tikus.

Pada kelompok B pada hari ke-0 menunjukkan hasil (-) pada semua tikus. Pemberian kombinasi ekstrak selama 45 hari menunjukkan hasil yang sama seperti pada hari ke-0 yaitu (-) pada semua tikus. Pemberian kombinasi ekstrak selama 90 hari menunjukkan peningkatan dengan hasil (+) sebanyak 4 tikus dan (++) sebanyak 1 tikus.

Pada kelompok C pada hari ke-0 menunjukkan hasil (-) sebanyak 4 tikus dan (+) sebanyak 1 tikus. Pemberian kombinasi ekstrak selama 45 hari menunjukkan penurunan dengan hasil (-) pada semua tikus. Pemberian kombinasi ekstrak selama 90 hari menunjukkan kenaikan dengan hasil (-) sebanyak 1 tikus dan (+) sebanyak 2 tikus.

#### 11. Asam Askorbat

Pada kelompok A pada hari ke-0 menunjukkan hasil (-) sebanyak 1 tikus, (+) sebanyak 2 tikus dan (++) sebanyak 3 tikus. Pemberian CMC Na selama 45 dan 90 hari menunjukkan hasil (+) sebanyak 3 tikus dan (++) sebanyak 2 tikus.

Pada kelompok B pada hari ke-0 menunjukkan hasil ( $\pm$ ) sebanyak 3 tikus dan (++) sebanyak 2 tikus. Pemberian kombinasi ekstrak selama 45 hari menunjukkan hasil (++) untuk semua tikus. Pemberian kombinasi ekstrak selama 90 hari menunjukkan hasil (+) sebanyak 4 dan (++) sebanyak 1 tikus.

Pada kelompok C pada hari ke-0 menunjukkan hasil (++) pada semua tikus. Pemberian kombinasi ekstrak selama 45 hari menunjukkan penurunan hasil menjadi (+) pada semua tikus. Pemberian kombinasi ekstrak selama 90 hari menunjukkan hasil yang sama seperti pada hari ke-0 yaitu (++)

#### 12. Ureum

Tabel 4. Hasil pemeriksaan Ureum

Kelompok	Hari ke-		
	0	45	90
A	37,2 $\pm$ 10,35	33,2 $\pm$ 5,58	81,4 $\pm$ 10,16
B	40,0 $\pm$ 6,32	38,4 $\pm$ 5,58	69,2 $\pm$ 12,09
C	32,4 $\pm$ 8,29	38,6 $\pm$ 4,16	66,7 $\pm$ 5,50

Pada tabel 4. menunjukkan kenaikan yang melebihi batas normal kadar ureum dalam serum tikus pada setiap kelompok setelah pemberian perlakuan selama 90 hari.

### 13. Kreatinin

Tabel 5. Hasil pemeriksaan Kreatinin

Kelompok	Hari ke-		
	0	45	90
A	0,9 ± 0,34	0,68 ± 0,31	1,04 ± 0,13
B	0,82 ± 0,13	0,76 ± 0,23	0,78 ± 0,04
C	0,76 ± 0,15	1,2 ± 0,17	0,63 ± 0,05

Pada tabel 4. menunjukkan kadar kreatinin pada semua kelompok dalam batas normal pada hari ke 0. Setelah 45 dan 90 hari pemberian perlakuan kadar kreatinin dalam serum darah tikus masih dalam batas normal.

#### 1. Hasil Analisis pada Ureum dan Kreatinin

Analisis statistik pada ureum hari ke 0 (kondisi awal) dilakukan uji distribusi data untuk mengetahui sebaran data normal atau tidak dengan uji *Shapiro Wilk* didapatkan nilai  $p=0.618$  dimana  $p>0.05$ , maka distribusi data pada hari ke 0 normal. Hasil statistik dapat dilihat pada lampiran.

Selanjutnya dilakukan uji *Test of Homogeneity of Variances* pada hari ke 0 (kondisi awal) nilai  $p=0,820$  yang berarti  $p>0,05$  menunjukkan data homogen. Maka dilanjutkan uji statistik *One-Way Anova* pada hari ke 45 dan 90. Hasil statistik *One-Way Anova* pada hari ke 45 adalah  $p=0.275$  dimana nilai  $p>0,05$  menunjukkan tidak ada perbedaan bermakna antara hari ke 0 dan hari ke 45. Hasil statistik *One-Way Anova* pada hari ke 90 adalah  $p=0.040$  dimana nilai  $p<0,05$  menunjukkan bahwa ada perbedaan bermakna antara hari ke 0 dan 90.

Setelah dilakukan uji statistik *One-Way Anova* maka dilanjutkan dengan Analisis statistik LSD pada data hari ke 45 dan 90.

Tabel 4. Hasil analisis uji statistik LSD hari ke 45

Kelompok Perlakuan	Nilai P	Hasil Uji
A-B	0,578	Tidak berbeda bermakna
A-C	0,293	Tidak berbeda bermakna
B-A	0,578	Tidak berbeda bermakna
B-C	0,121	Tidak berbeda bermakna
C-A	0,293	Tidak berbeda bermakna
C-B	0,121	Tidak berbeda bermakna

Tabel 5. Hasil analisis uji statistik LSD hari ke 90.

Kelompok Perlakuan	Nilai P	Hasil Uji
A-B	0,42	Tidak berbeda bermakna
A-C	0,015	Berbeda bermakna
B-A	0,42	Tidak berbeda bermakna
B-C	0,069	Tidak berbeda bermakna
C-A	0,015	Berbeda bermakna
C-B	0,069	Tidak berbeda bermakna

Analisis statistik pada kreatinin hari ke 0 (kondisi awal) dilakukan uji distribusi data untuk mengetahui sebaran data normal atau tidak dengan uji *Shapiro Wilk* didapatkan nilai  $p=0,014$  dimana  $p<0,05$ , maka distribusi data pada hari ke 0 tidak normal. Hasil statistik dapat dilihat pada lampiran.

Selanjutnya dilakukan uji *Test of Homogeneity of Variances* pada hari ke 0 (kondisi awal) nilai  $p=0,029$  yang berarti  $p<0,05$  menunjukkan data tidak homogen. Maka hasil perbandingan hari ke 45 dengan hari ke 0 dan hari ke 90 dengan hari ke 0 dan dijadikan dalam bentuk persen lalu dilanjutkan dengan uji statistik *One-Way Anova*.

Hasil statistik *One-Way Anova* pada perbandingan hari ke 45 dengan hari ke 0 adalah  $p=0,92361$  dimana nilai  $p>0,05$  menunjukkan tidak ada perbedaan bermakna antara hari ke 0 dan hari ke 45. Hasil statistik *One-Way Anova* pada perbandingan hari ke 90 dengan hari ke 0 adalah  $p=0,042$  dimana nilai  $p<0,05$  menunjukkan bahwa ada perbedaan bermakna antara hari ke 0 dan 90.

Setelah dilakukan uji statistik *One-Way Anova* maka dilanjutkan dengan Analisis statistik LSD pada data hari ke 45 dan 90.

Tabel 6. Hasil analisis uji statistik LSD perbandingan hari ke 45 dengan hari ke 0

Kelompok Perlakuan	Nilai P	Hasil Uji
A-B	0,716	Tidak berbeda bermakna
A-C	0,757	Tidak berbeda bermakna
B-A	0,716	Tidak berbeda bermakna
B-C	0,957	Tidak berbeda bermakna
C-A	0,757	Tidak berbeda bermakna
C-B	0,957	Tidak berbeda bermakna

Tabel 7. Hasil analisis uji statistik LSD perbandingan hari ke 90 dengan hari ke 0

Kelompok Perlakuan	Nilai P	Hasil Uji
A-B	0,083	Tidak berbeda bermakna
A-C	0,000	Berbeda bermakna
B-A	0,083	Tidak berbeda bermakna
B-C	0,013	Berbeda bermakna
C-A	0,000	Berbeda bermakna
C-B	0,013	Berbeda bermakna

## PEMBAHASAN

Hasil ini menunjukkan bahwa ginjal dapat menyaring darah dengan baik. Sesuai dengan salah satu fungsi ginjal yaitu menyaring darah, sehingga hanya molekul yang berukuran kecil seperti air, elektrolit, dan sisa metabolisme (ureum dan kreatinin) yang akan difiltrasi dari darah, sedangkan molekul berukuran besar (protein dan sel darah tetap tertahan di dalam darah (Purnomo, 2011).

Jika bilirubin (+) di dalam urin menunjukkan adanya proses hemolisis, gangguan hati dan gangguan empedu (Gandasoebrata, 2006).

Hasil pemeriksaan urobilinogen di dalam urin dalam keadaan normal adalah (-), jika ditemukan dalam jumlah yang kecil masih dapat dikatakan normal, tetapi jika ditemukan dalam jumlah yang banyak menunjukkan adanya penyakit hemolitik ataupun hepatoselular (Simerville *et al.*, 2005).

Keton di dalam urin biasanya ditemukan pada diabetes tidak terkontrol, tetapi juga dapat ditemukan pada diet bebas karbohidrat dan kelaparan (Simerville *et al.*, 2005).

Proteinuria didefinisikan sebagai ekskresi protein urin lebih dari 150 mg per hari (10 sampai 20 mg per dL) dan merupakan ciri khas dari penyakit ginjal. Mikroalbuminuria didefinisikan sebagai ekskresi 30 sampai 150 mg protein per hari dan merupakan tanda penyakit ginjal dini, terutama pada pasien diabetes. Pada dipstik ditulis hasil (+) sesuai dengan sekitar 30 mg protein per dL dan dianggap positif; (++) sesuai dengan 100 mg per dL, (+++) 300 mg per dL, dan (+++++) sesuai dengan 1.000 mg per dL. Pada penelitian ini jumlah protein dalam urin yang tinggi pada hari ke 90 tidak dapat disimpulkan sebagai akibat pemberian kombinasi ekstrak buah belimbing wuluh dan daun tapak dara jangka panjang, karena pada hari ke 0 penelitian jumlah protein dalam urin memang sudah tinggi.

Nitrit merupakan hasil reduksi dari nitrat yang diakibatkan oleh bakteri. Jika hasil dipstik menunjukkan positif maka terdapat organisme dalam jumlah yang banyak yaitu lebih dari 10.000 per mL. Dipstik urin ini spesifik untuk pemeriksaan nitrit tetapi tidak sangat sensitif. Dipstik ini sensitif terhadap paparan udara sehingga

wadah urin harus ditutup rapat agar tidak menimbulkan hasil positif palsu (Simerville *et al.*, 2005).

Jika ditemukan glukosa di dalam urin dapat dicurigai adanya suatu diabetes melitus atau nilai ambang glukosa yang rendah sehingga harus dilakukan pemeriksaan kadar glukosa darah (puasa dan 2 jam setelah makan) atau mungkin test toleransi glukosa (Purnomo, 2011).

Urin normal memiliki pH 5,5 - 6,5. Jika didapatkan pH yang relatif basa kemungkinan terdapat infeksi oleh bakteri pemecah urea, sedangkan pH yang terlalu asam kemungkinan terdapat asidosis pada tubulus ginjal atau ada batu asam urat.

Berat jenis urin adalah uji sederhana yang dapat menunjukkan kemampuan ginjal dalam fungsinya memekatkan (*to concentrate*) urin. Berat jenis yang rendah (< 1,008) menandakan adanya insufisiensi ginjal, asupan air yang banyak, poliuria, atau *sindroma inappropriata anti diuretic hormone* atau SIADH (Purnomo, 2011).

Jika didapatkan leukosituria pada urin yang telah dikultur ternyata steril. Kemungkinan adalah keganasan atau batu saluran kemih atau mungkin tuberkulosis. Kemungkinan lainnya adalah terjadinya infeksi di organ setelah kapiler glomerulus, karena pada pemeriksaan darah semua tikus menunjukkan hasil negatif yang berarti bahwa tidak ada sel darah yang memasuki kapiler glomerulus.

Pada belimbing wuluh mengandung asam askorbat atau vitamin C (Anita *et al.*, 2011). Asam askorbat yang terdapat pada belimbing wuluh tidak berpengaruh pada pembentukan batu ginjal kalsium oksalat.

Ureum normal pada tikus putih jantan galur wistar adalah 41,64-62,67 mg/dL (Rasyad dan Hamdani, 2012). Pada penelitian ini kenaikan kadar ureum pada hari ke 90 relatif tinggi, tetapi kenaikan ureum tidak spesifik, karena selain disebabkan oleh kelainan fungsi ginjal dapat juga disebabkan karena dehidrasi, asupan protein yang tinggi, dan proses katabolisme yang meningkat seperti pada demam ataupun infeksi (Purnomo, 2011)

Kreatinin adalah produk protein otot yang merupakan hasil akhir metabolisme otot yang dilepaskan dari otot dengan kecepatan yang hampir konstan dan diekskresi dalam urin dengan kecepatan yang sama. Kreatinin diekskresikan oleh ginjal melalui kombinasi filtrasi dan sekresi (Corwin, 2001). Oleh karena produksi kreatinin pada orang yang dalam keadaan aktif, setiap harinya relatif konstan, yakni lebih kurang 1 mg/menit pada orang dewasa, maka pemeriksaan ini cukup dipercaya sebagai uji fungsi ginjal. Nilai kreatinin dipengaruhi oleh usia, besar atau volume massa otot, dan jenis kelamin (Purnomo, 2011)

Kadar kreatinin normal pada tikus putih jantan galur wistar adalah 0,578-1,128 mg/dL (Rasyad dan Hamdani, 2012). Pada penelitian ini kadar kreatinin relatif konstan dan masih dalam batas normal kadar kreatinin dalam darah, sehingga hasil dari pemeriksaan kreatinin ini tidak menggambarkan adanya gangguan fungsi ginjal.

Kelemahan pada penelitian ini adalah adanya 2 tikus pada kelompok C yang mati pada saat penelitian berlangsung. Kemungkinan hal ini diakibatkan oleh cara pemberian ekstrak yang salah bukan akibat dari ekstrak yang diberikan karena pada tikus yang masih hidup pada kelompok C ini tidak menunjukkan adanya kelainan yang disebabkan oleh ekstrak ini.

## KESIMPULAN DAN SARAN

### Kesimpulan

Kesimpulan yang dapat ditarik dari hasil penelitian yang telah dilakukan adalah pemberian kombinasi ekstrak etanol buah belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi* L) dan daun tapak dara (*Catharanthus roseus* G.) jangka lama tidak menyebabkan efek toksisitas terhadap fungsi ginjal.

### Saran

Untuk penelitian selanjutnya, sebaiknya dilakukan uji toksisitas preklinis yang tingkatnya lebih tinggi, sampai pada uji klinis pada manusia serta mencari dosis yang tepat, efektif dan aman untuk dikonsumsi oleh manusia.

## DAFTAR PUSTAKA

- Ambili S, Subramoniam A, Nagajaran NS. 2009. Studies on the antihyperlipidemic properties of *Averrhoa bilimbi* fruit in rats. *Planta Med.* Jan;75(1):55-8
- Anita, R.Y., Geetha, R.V., & Laksmi, T., 2011. *Averrhoa bilimbi* Linn–Nature’s Drug Store- A Pharmacological Review. *Inter. J. of Drug Development & Research* , Vol. 3, Issue 3 ,101-108.
- Badan POM RI. 2008. Direktorat Obat Asli Indonesia.
- Bakul, G.; Unni, V. N.; Seethaleksmy, N. V.; Mathew, A.; Rajesh, R.; Kurien, G.; Rajesh, J.; Jayaraj, P. M.; Kishore, D. S.; Jose, P. P. 2013. Acute oxalate nephropathy due to '*Averrhoa bilimbi*' fruit juice ingestion. *Indian Journal of Nephrology.* Vol. 23 Issue 4, p297
- BPOM. 2005. Standardisasi Ekstrak Tumbuhan Obat Indonesia, Salah Satu Tahapan Penting Dalam Pengembangan Obat Asli Indonesia. *Info POM.* Vol 6(4) : 5
- Chung Im, Kim E, Li M, Peebles CAM, Jung W, Song H, Ahn J, Sin K, 2011. Screening 64 Cultivars *Catharanthus roseus* for the production of Vindoline, Catharantine, and Serpentine. *Biotechnol, Prog.* 27(4):973-943
- Corwin, Elizabeth J. 2001. *Buku Suku Patofisiologi (hands book of pathophysiologi).* Jakarta: EGC.
- Depkes RI. 2000. *Parameter Standar Umum Ekstrak Tumbuhan Obat.* Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia. hal. 1,5,10-11
- Donatus, I.A. 2005. Toksikologi Dasar, *Laboratorium Farmakologi dan Toksikologi,* Fakultas Farmasi, UGM, Yogyakarta
- Eatau, D. L. and Klassen , C.D. 2001. Principle of Toxicology, In Klassen C.D. (Ed), Casarett and Doull’s Toxicology : The Basic Science of Poison, 6<sup>th</sup> Ed, Mc. Graw Hill, New Yorks
- Gandarasoebtrata, R. 2006. *Penuntun Laboratorium Klinik.* Jakarta : Dian Rakyat.

- Gunawan, D., dan Mulyani. 2006. *Ilmu Obat Alam (Farmakognoasi)*. Jilid I. Jakarta: Penebar Swadaya. Halaman 98-105
- Kementrian Kesehatan RI 2000. *Parameter Standar Umum Ekstrak Tumbuhan Obat*. Jakarta: Depkes RI. pp: 5;
- Kevin, LYW., Hussin, AH., Zhari, I, Chin, JH. 2012. Sub-acute oral toxicity study of methanol leaves extract of *Catharanthus roseus* in rats. *Journal of Acute Disease* (2012)38-41
- Kumar, A.S., Kavimani,S., & Jayaveera, K.N., 2011. Review on medicinal plants with potential antidiabetic activity. *Int. J. of Phytopharmacology*, 2(2), 53-60.
- Loomis, T.A. 1978. *Toksikologi Dasar, diterjemahkan oleh Imono Argo Donatus*, Edisi III, IKIP Semarang Press, Semarang
- Man S, Gao W, Wei C, Liu C. 2012. Anticancer Drugs from Traditional Toxic. *ChineseMedicine: Review. Phytother. Res.* 26: 1449-1465 (2012)
- MENKES. 2009. *Farmakope Herbal Indonesia Edisi Pertama*. Available at : <http://www.hukor.depkes.go.id/upprodkepmenkes/KMK%20/.pdf> diakses Juli 2013
- Nammi, S., Boini, M.K., Lodagala, S.D., and Behara, R.B., 2003. The juice of fresh leaves of *Catharanthus roseus* Linn. reduces blood glucose in normal and alloxan diabetic rabbits. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, vol. 3, article 4
- National Plant Database. 2005. *National Tropical Botanical Garden*. Available from [http://www.ntbg.org/plants/plant\\_details.php?plantid=10971](http://www.ntbg.org/plants/plant_details.php?plantid=10971) diakses juni 2014
- Price, Sylvia A. Lorraine, M. Wilson. 2006. *Patofisiologi Konsep Klinis Proses-Proses Penyakit*. Edisi VI. Jakarta : Penerbit Buku Kedokteran EGC
- Purnomo, B.B. 2011. *Dasar-dasar Urologi*. Edisi Ketiga. Malang : Sagung Seto
- Rahayu, M. 2011. *Pengaruh Pemberian Folat Terhadap Kadar Homosistein Dan Profil Lipid Pada Tikus Diabetes*. Tesis.
- Sheerwood, L. 2011. *Fisiologi Manusia Dari Sel ke Sistem*. Edisi 6. Jakarta : EGC
- Simerville, MD., Jeff, A., Pahira, JJ., *Urinalysis: A Comprehensive Review. Georgetown University School of Medicine, Washington, D.C: Am Fam Physician.* 2005 Mar 15;71(6):1153-1162.
- Singh, S.N., Vats,P., and Suri, S.,2001, Effect of an antidiabetic extract of *Catharanthus roseus* on enzymic activities in streptozotocin induced diabetic rats. *Journal of Ethnopharmacology*, vol. 76, no. 3, pp. 269–277.
- Smith, J.B., Mangkuwidjojo, S. 1988. *Pemeliharaan, Pembiakan, dan Penggunaan Hewan Percobaan di Daerah Tropis*. Jakarta: Universitas Indonesia., pp. 37-44
- Soeparman, dkk. 2001. *Ilmu Penyakit Dalam Jilid II*. Jakarta : Balai Penerbit FKUI.
- Sutedjo, AY. 2008. *Mengenal Penyakit Melalui Hasil Pemeriksaan Laboratorium*. Yogyakarta : Amara Books
- Sutrisna, EM., Sujono, T.A. 2013. *Pengembangan Agen Fitoterapi Tanaman Belimbing Wuluh (*Averrhoa bilimbi* L.) dan Daun Tapak Dara (*Catharanthus roseus* G.) Sebagai agen Hipoglikemik (Uji Keamanan, Formulasi, dan Pengembangan Kemasan Produk)*. Laporan Hibah Bersaing. Surakarta.
- Suyatna, F.D., Arini, S., Gan, S. 2011. *Farmakologi dan Terapi*. Edisi V. Departemen Farmakologi dan Terapeutik FKUI. Jakarta : Badan Penerbit FKUI.

- Taufiqurrahman, M.A., 2008. *Pengantar Metodologi Penelitian untuk Ilmu Kesehatan*. Safei I., Hastuti S., Saddhono K., (eds). Surakarta: UNS Press, pp: 62-63, 101-102.
- Thomas. A.N.S., 2007. *Tanaman Obat Tradisional*. Jakarta : Kanisius.pp 107-110
- Verma P, Mathur AK, Srivastawa A, Mathur A. 2012. Emerging trends in research on spatial and temporal organization of terpenoid indole alkaloid pathway in *Catharanthus roseus*: A literature update. *Protoplasma* 249: 255-268
- WHO. 2011. Traditional Medicine. <http://www.who.int/mediacentre/factsheet/fs134/en/>, diakses Maret 2014.
- Wijayakusuma, H. dan Dalimarta, S. 2006. *Ramuan Tradisional Untuk Pengobatan Darah Tinggi*. Jakarta: Penebar Swadaya. Halaman 13, 42-43.