

GAMBARAN HIPERTROFI GLOMERULUS DAN DEGENERASI HIDROPIK GINJAL TIKUS MODEL DIABETES PADA PEMBERIAN IKAN TOMAN

Amy Nindia Carabelly¹, Udur Sinaga², Nurdiana Dewi³

¹Departemen Patologi Oral dan Maksilofasial, Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Lambung Mangkurat, Banjarmasin 70236

²Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Lambung Mangkurat, Banjarmasin 70236.

³Departemen Kedokteran Gigi Anak, Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Lambung Mangkurat, Banjarmasin 70236
Korespondensi: Amy Nindia Carabelly, email: amy.carabelly@ulm.ac.id

ABSTRAK

Latar Belakang: Pemberian obat tradisional semakin digemari masyarakat sebagai upaya pemeliharaan dan perawatan kesehatan karena memiliki efek samping yang rendah dan mudah mendapatkannya. Efek samping yang rendah pada pemberian obat tradisional apabila dosisnya tepat, sehingga perlu dilakukan uji toksisitas akut. Pengguna obat tradisional salah satunya penderita diabetes mellitus (DM). DM dapat menyebabkan *delay wound healing*. Ikan toman terbukti dapat mempercepat penyembuhan luka. Penderita DM memerlukan perhatian khusus terhadap ginjalnya karena selain efek toksik yang ditimbulkan dari dosis obat tradisional yang tidak tepat, ginjal juga dapat mengalami nefropati diabetik. **Tujuan:** Menganalisis perubahan gambaran hipertrofi glomerulus dan degenerasi hidropik pada pemberian ekstrak ikan Toman dosis 16 mL/KgBB secara oral selama 14 hari pada ginjal tikus Wistar model diabetes. **Metode:** Penelitian merupakan *true experimental design* dengan rancangan *post test only with control group design*. Penelitian terbagi menjadi kelompok perlakuan ekstrak ikan toman dosis 16 mL/Kg BB secara oral selama 14 hari pada ginjal tikus model diabetes dan kelompok kontrol berupa pemberian pakan saja. **Hasil:** Pemberian ekstrak ikan toman pada tikus model DM menunjukkan perubahan gambaran hipertrofi glomerulus seluas 25-50% serta mengalami penurunan skor hipertrofi glomerulus yang berbeda bermakna dengan kelompok kontrol. Tidak terdapat gambaran degenerasi hidropik pada kedua kelompok. **Kesimpulan:** Pemberian ekstrak ikan toman pada tikus model DM dapat menurunkan hipertrofi glomerulus dan tidak menimbulkan gambaran degenerasi hidropik.

Kata kunci: Ekstrak ikan toman, Degenerasi Hidropik, Diabetes Mellitus, Hipertrofi Glomerulus.

OVERVIEW OF GLOMERULAR HYPERTROPHY AND HYDROPIC DEGENERATION OF DIABETIC RAT KIDNEY MODELS IN GIVING TOMAN FISH

ABSTRACT

Background: Traditional medicine is increasingly favored by the community as an effort to maintain and treat health because it has low side effects and is easy to obtain. Low side effects in administering traditional medicines if the dosage is right, so it is necessary to do an acute toxicity test. One of the consumers of traditional medicine is diabetes mellitus (DM) sufferer. DM can cause delay wound healing. Toman fish is proven to accelerate wound healing. DM sufferers need special attention to their kidneys because in addition to the toxic effects caused by improper doses of traditional medicine, the kidneys can also experience diabetic nephropathy. **Objectives:** To analyze changes in glomerular hypertrophy and hydropic degeneration in the administration of 16 mL / KgBW Toman fish extract orally for 14 days in diabetic wistar rat kidneys. **Methods:** This study was a true experimental design with a post test only with control group design. The study was divided into a treatment group of toman fish extract at a dose of 16 mL / Kg BW orally for 14 days in diabetic rat kidney models and a control group in the form of feeding only. **Results:** The administration of toman fish extract in DM rat showed changes in the glomerular hypertrophy picture of 25-50% and decreased glomerular hypertrophy score which was significantly different from the control group. There was no feature of hydropic degeneration in either group. **Conclusions:** Giving toman fish extract to DM rat can reduce glomerular hypertrophy and does not cause hydropic degeneration.

Keywords: Diabetes mellitus, glomerular hypertrophy, hydropic degeneration, Toman fish extract.

PENDAHULUAN

Pemberian obat tradisional dewasa ini semakin digemari masyarakat sebagai upaya pemeliharaan kesehatan dan perawatan kesehatan karena memiliki efek samping yang rendah dan mudah mendapatkannya.^{1,2} Efek samping yang rendah pada pemberian obat tradisional akan didapatkan apabila dosisnya tepat, sehingga perlu dilakukan uji toksisitas akut. Uji toksisitas akut dilakukan untuk menentukan efek toksik suatu senyawa setelah pemberian dalam takaran tertentu.³ Salah satu masyarakat yang sering menggunakan obat tradisional adalah penderita diabetes melitus. Diabetes melitus (DM) merupakan penyakit metabolik ditandai dengan hiperglikemia akibat kerusakan pankreas dalam sekresi insulin dan resistensi insulin atau keduanya.^{4,5} Prevalensi DM usia 20-79 tahun di wilayah Asia Tenggara menurut data International Diabetes Federation (IDF) tahun 2019 terdapat sekitar 997,4 juta, dan diperkirakan akan mengalami peningkatan menjadi 1,2milyar pada tahun 2030 dan 1,3 Milyar pada tahun 2045.⁶ Prevalensi DM di Indonesia berdasarkan Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) tahun 2018 terdapat sekitar 1,5% dari total penduduk Indonesia, dan 1,3% yang terdapat di Kalimantan Selatan.⁷

Masyarakat dewasa ini cenderung tidak memperhatikan dosis pada pemberian obat tradisional sehingga dapat membahayakan organ ginjal.^{1,8,9} Kasus cedera ginjal akut

dialami sekitar 15,3% akibat pemberian obat tradisional china, dan lebih dari 40% terjadi akibat induksi obat.¹⁰ Ginjal merupakan salah satu organ sasaran dari efek zat toksik. Ginjal memiliki aliran darah yang tinggi, menyaring dan mengkonsentrasikan zat toksik pada filtrat oleh glomerulus, membawa zat toksik melalui sel tubulus dan dapat mengaktifkan zat toksik tertentu. Oleh karena itu, perubahan organ ginjal perlu diamati dalam pengujian toksisitas akut.^{11,12} Marker yang dapat digunakan untuk melihat toksisitas pada ginjal yaitu hipertrofi glomerulus dan degenerasi hidrofik. Hipertrofi glomerulus merupakan marker pendeteksi dini adanya kerusakan ginjal dan dapat menunjukkan keparahan luka yang ditimbulkan, sedangkan degenerasi hidrofik merupakan tahap awal dari proses adaptasi sel terhadap zat toksik.^{13,14}

Penderita DM yang meminum obat tradisional tentunya memerlukan perhatian khusus terhadap kondisi ginjalnya karena selain efek toksik yang ditimbulkan dari dosis obat tradisional yang tidak tepat, ginjal pada penderita DM juga dapat mengalami nefropati diabetik. Nefropati diabetik merupakan komplikasi yang sering terjadi pada DM.¹⁵ Nefropati diabetik dapat menyebabkan terjadinya peningkatan albuminuria, hipertrofi glomerulus, degenerasi hidropik, dan gagal ginjal kronis.^{13,15}

Obat tradisional dapat dimanfaatkan dalam proses mempercepat penyembuhan luka DM.² *Delay wound healing* pada DM disebabkan karena kadar glukosa dalam darah yang tinggi. Glukosa dapat teroksidasi sebelum berikatan dengan protein maupun setelah berikatan dengan protein. Kombinasi autooksidasi dan glikasi glukosa akan membentuk *advanced glycation end-products* (AGEs). Interaksi AGE dan *receptor advanced glycation end-product* (RAGE) akan menyebabkan peningkatan produksi *reactive oxygen species* (ROS) yang mengakibatkan destruksi jaringan, disfungsi jaringan, dan menginduksi inflamasi.^{16,17} Pada penelitian Apriasari *et al* (2020) didapatkan bahwa pemberian ikan Toman dosis 16 mL/Kg BB secara oral selama 14 hari pada tikus model DM dapat mempercepat penyembuhan luka, tetapi belum diketahui pengaruhnya terhadap perubahan gambaran histopatologi ginjal.¹⁸ Berdasarkan hal tersebut, tujuan penelitian ini adalah untuk menganalisis perubahan gambaran hipertrofi glomerulus dan degenerasi hidropik pada pemberian ekstrak ikan Toman dosis 16 mL/KgBB secara oral selama 14 hari pada ginjal tikus Wistar model diabetes.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini telah mendapatkan *etical clearance* dari Komisi Etik Fakultas Kedokteran Gigi ULM No. 080 / KEPKG-FKGULM / EC / I / 2020. Metode Penelitian menggunakan *true experimental* dengan

rancangan *post test only with control group design*.

Kriteria inklusi pada sampel dalam penelitian ini adalah tikus Wistar jantan, umur tikus 6-8 minggu, berat badan tikus 200-300 gram dan keadaan tikus sehat. Kriteria eksklusi yaitu tikus dengan gula darah melebihi 700 mg/dL, tikus mengalami poliuria, tikus mengalami hematuria dan kehilangan berat badan lebih dari 10% setelah masa adaptasi di laboratorium. Jumlah sampel dalam penelitian ini sebanyak 12 tikus wistar jantan, yang terbagi menjadi dua kelompok. Kelompok perlakuan adalah kelompok tikus Wistar DM yang diberikan pakan BR2 dan ekstrak ikan toman dosis 16mL/Kg BB, dan kelompok kontrol adalah kelompok tikus Wistar DM yang hanya diberikan pakan BR2 saja. Perlakuan diberi 2 kali sehari menggunakan sonde lambung steril selama 14 hari.

Pembuatan Ekstrak Ikan Toman

Ikan toman diambil dari pasar tradisional yang berada di Banjarmasin, Kalimantan Selatan. Ikan toman sebanyak 18 kg dibersihkan dan dikukus dalam panci selama ± 30 menit dengan suhu 70-80°C. Daging ikan toman kemudian dipres dengan *hand press* dan disaring dengan kain saring. Ekstrak yang dihasilkan kemudian dimasukkan ke tabung reaksi dan disentrifugasi selama 15 menit pada kecepatan 6000 *rpm*. Hasil sentrifugasi kemudian dipisahkan dengan zat-zat

pengotor dan diambil fase minyak dan fase air ekstrak ikan toman. Ekstrak yang telah dipisahkan disimpan dalam botol kaca gelap dan disimpan didalam lemari pendingin dengan suhu $\leq 4^{\circ}\text{C}$.

Perlakuan Tikus Wistar

Tikus diinduksi DM menggunakan *Streptozotocin* (STZ) dosis 40 mg/Kg BB, dan dilakukan pemeriksaan kadar glukosa darah 3 hari kemudian. Tikus dinyatakan DM apabila kadar glukosa darah melebihi ≥ 126 mg/dL. Tikus model DM kemudian diberikan ekstrak ikan toman dosis 16 mL/Kg BB secara oral menggunakan sonde lambung sebanyak dua kali sehari selama 14 hari, dengan pemberian ekstrak masing-masing 8 mL/Kg BB tiap kali pemberian. Tikus dikorbankan pada hari ke-15, kemudian dilakukan pembedahan untuk pengambilan organ ginjal. Ginjal dicuci dengan NaCl dan direndam dengan larutan *buffer* formalin 10% dan dilakukan pembuatan preparat histopatologi dengan pewarnaan *Hematoxyllin Eosin* (HE).

Pembacaan Histopatologi Ginjal

Pembacaan preparat ginjal diamati menggunakan mikroskop cahaya dengan perbesaran 100x dan dilanjutkan dengan perbesaran 400x/ 10 lapang pandang. Jumlah lesi dinilai dari persentasi luas lesi setiap lapang pandang. Penilaian tingkat kerusakan hipertrofi glomerulus dan degenerasi hidropik dinilai sebagai berikut, skor 0 (normal) bila tidak ditemukan kerusakan ginjal, skor 1 (ringan) bila kerusakan ginjal seluas $< 25\%$,

skor 2 (sedang) bila kerusakan ginjal seluas 25-50%, skor 3 (berat) bila kerusakan ginjal seluas $> 50\%$.¹⁹

Analisis Data

Uji analisis data dilakukan dengan menggunakan SPSS 26.0 *for Windows*. Hasil uji normalitas data dengan *Shapiro-wilk* untuk rerata gambaran hipertrofi glomerulus adalah $p= 0,000$ ($p<0,05$) yang berarti data tidak terdistribusi normal sehingga analisis data dilanjutkan dengan uji non parametrik yaitu uji *Kruskal-Wallis*. Hasil uji *Kruskal-Wallis* untuk gambaran hipertrofi glomerulus didapatkan nilai signifikansi $p=0,001$ ($p< 0,05$) yang berarti terdapat perbedaan bermakna. Data kemudian dilanjutkan dengan uji *Mann-Whitney* dan didapatkan $p= 0,022$ ($p< 0,05$) yang berarti terdapat perbedaan bermakna model pada kelompok tikus model DM yang diberi ekstrak ikan Toman dengan kelompok kontrol.

Hasil penelitian untuk gambaran degenerasi hidropik ginjal tikus model DM tidak bisa dilakukan uji statistik karena rerata skor adalah nol.

HASIL PENELITIAN

Hasil rata-rata gambaran hipertrofi glomerulus dan degenerasi hidropik dapat dilihat sebagai berikut:

Tabel 1. Rata-rata (*Mean* $\pm$ SD) Gambaran Hipertrofi Glomerulus dan Degenerasi Hidropik pada Ginjal Tikus Wistar

Kelompok Perlakuan	<i>Mean</i> $\pm$ SD Jumlah Sel	
	Hipertrofi Glomerulus	Degenerasi Hidropik
K1	2,00 $\pm$ 0,89	0,00 $\pm$ 0,00
K2	3,00 $\pm$ 0,00	0,00 $\pm$ 0,00

Keterangan:

K1 : Kelompok tikus diabetes yang diberikan ekstrak ikan Toman dosis 16mL/Kg BB dan pakan BR2.

K2 : Kelompok tikus diabetes yang diberikan pakan BR2 saja.

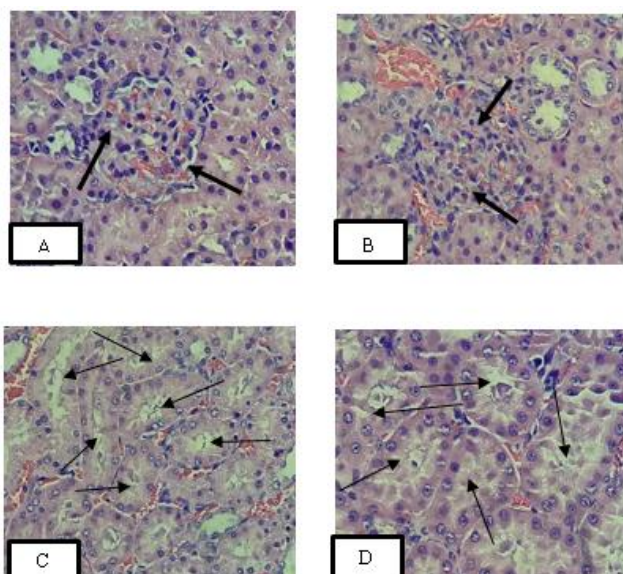
Skor 0 (Normal) : Tidak ditemukan hipertrofi glomerulus pada ginjal.

Skor 1 (Ringan) : Ditemukan hipertrofi glomerulus pada ginjal seluas <25%.

Skor 2 (Sedang) : Ditemukan hipertrofi glomerulus pada ginjal seluas 25-50%.

Skor 3 (Berat) : Ditemukan hipertrofi glomerulus pada ginjal seluas > 50%.

Gambaran histopatologi ginjal perubahan hipertrofi glomerulus dan degenerasi hidropik pada kedua kelompok dapat dilihat pada Gambar 2.



Gambar 2. A. Gambaran hipertrofi glomerulus kelompok ikan Toman terlihat adanya hipertrofi glomerulus skor 2, nampak ukuran sel glomerulus yang membesar. B. Gambaran hipertrofi glomerulus kelompok kontrol terlihat adanya hipertrofi glomerulus skor 3. C. Tidak terdapat gambaran degenerasi hidropik di tubulus pada kelompok ikan Toman. D. Tidak terdapat gambaran degenerasi hidropik di tubulus pada kelompok kontrol (*Olympus CX43*, perbesaran 400x).

PEMBAHASAN

Hipertrofi glomerulus adalah kerusakan jaringan yang ditandai dengan pertambahan ukuran organ akibat bertambahnya ukuran sel glomerulus sehingga sel yang satu dengan yang lainnya saling lepas.²⁰ Hipertrofi glomerulus merupakan marker pendeteksi dini adanya kerusakan ginjal dan juga merupakan marker penyakit ginjal yang terjadi pada penderita DM.¹³ Pada penelitian ini, gambaran hipertrofi glomerulus pada kelompok tikus dengan pemberian ikan Toman menunjukkan terdapat gambaran hipertrofi glomerulus pada ginjal seluas 25-50% atau berada di tingkat sedang. Penyebab dari hipertrofi glomerulus pada penelitian ini masih belum diketahui dengan jelas, apakah berasal dari pemberian ikan Toman atau merupakan perkembangan dari diabetic nefropati atau gabungan keduanya. Selain itu, perubahan hipertrofi glomerulus juga bersifat reversible sehingga perlu dilanjutkan pemeriksaan uji toksisitas subkronis.²¹

Gambaran hipertrofi glomerulus pada kelompok tikus dengan pemberian ekstrak ikan Toman menunjukkan terdapat penurunan skor yang berbeda bermakna dibandingkan kelompok kontrol. Hal ini menunjukkan bahwa pada ginjal tikus model DM telah mengalami hipertrofi glomerulus terlebih dahulu yang diakibatkan diabetes yang dideritanya. Konsumsi ekstrak ikan Toman justru dapat menurunkan skor hipertrofi glomerulus pada ginjal tikus model DM. Diabetes melitus (DM) merupakan penyakit metabolik yang disebabkan kerusakan pankreas dalam sekresi insulin dan resisten insulin atau keduanya yang menyebabkan glukosa dalam darah tidak dapat masuk ke dalam sel dan diubah menjadi energi atau sebagai energi cadangan. Glukosa dalam darah yang berlebihan dan kurangnya ambilan glukosa oleh otot menyebabkan terjadinya hiperglikemia.^{4,22} Ikan toman memiliki kandungan albumin sebesar 5,35% yang memiliki banyak gugus sulfhidril (SH-) sehingga potensial sebagai antioksidan. Antioksidan tersebut dapat membantu menurunkan glukosa dalam darah dengan cara mempercepat filtrasi dan ekskresi ginjal sehingga produksi urin meningkat, meningkatkan laju ekskresi glukosa melalui ginjal sehingga mempercepat keluarnya glukosa dari sirkulasi sehingga kadar glukosa dalam darah menurun.²³ Gugus sulfhidril (SH-) dari albumin yang berfungsi sebagai antioksidan memberi satu molekul

hidrogen sehingga berperan sebagai *scavenger* yang mampu meredam radikal bebas dengan mereduksi hidroksil radikal (OH), sehingga ROS menjadi stabil dan sebagai anti inflamasi pada sel endotel sehingga albumin pada ekstrak ikan toman dapat menurunkan skor hipertrofi glomerulus pada ginjal diabetes.^{23,24,25} Hasil penelitian ini sejalan dengan hasil penelitian Hsiao *et al* (2021) yang menggunakan kombinasi terapi gelombang kejut ekstrakorporeal dengan Melatonin, yang memiliki kandungan antioksidan, dapat menurunkan hipertrofi glomerulus secara signifikan pada tikus model DM.¹⁵

Pemberian ekstrak ikan toman dosis 16 mL/Kg BB secara oral selama 14 hari pada tikus model DM tidak menimbulkan perubahan gambaran degenerasi hidropik pada tubulus, hal yang juga dialami pada kelompok kontrol. Degenerasi merupakan tahap awal dari proses adaptasi sel terhadap zat toksik, degenerasi hidropik muncul ketika sel tidak mampu mempertahankan homeostasis ionik dan cairan dari zat toksik.^{14,26} Hasil penelitian ini dapat diartikan bahwa ekstrak ikan Toman tidak bersifat toksik berdasarkan gambaran degenerasi hidropik pada tubulus. Hal ini serupa dengan penelitian Suhita *et al* (2013) yang menggunakan ekstrak pegagan yang mengandung antioksidan tidak menimbulkan degenerasi hidropik pada tubulus ginjal.²⁷ Penelitian Prasetya *et al* (2017) juga

menunjukkan bahwa karotenoid ekstrak kulit pisang ambon yang memiliki aktivitas antioksidan tidak toksik terhadap histopatologi tubulus proksimal ginjal.²⁸

KESIMPULAN

Pemberian ekstrak ikan toman dosis 16 mL/Kg BB secara oral selama 14 hari pada tikus model DM menunjukkan terdapat perubahan gambaran hipertrofi glomerulus seluas 25-50%, tetapi menunjukkan penurunan hipertrofi glomerulus dibanding dengan dengan kelompok kontrol. Pemberian ekstrak ikan toman dosis 16 mL/Kg BB secara oral selama 14 hari pada tikus model DM tidak menimbulkan perubahan gambaran degenerasi hidropik. Pemberian obat tradisional dengan dosis yang tepat perlu diinformasikan pada masyarakat agar tidak menimbulkan kerusakan organ ginjal, khususnya pada penderita DM.

DAFTAR PUSTAKA

1. Leonita E dan Muliani A. *Pemberian Obat Tradisional oleh Penderita Diabetes Melitus dan Faktor-Faktor yang Berhubungan di Wilayah Kerja Puskesmas Rejosari Pekanbaru Tahun 2015*. Jurnal Kesehatan Komunitas. 2015; 3(1): 47-51.
2. Putri YK dan Rusdiana T. *Perbandingan Berbagai Interaksi Obat Dengan Herbal: Article Review*. Farmaka Suplemen. 2016; 14(1): 203-213.
3. Makiyah A, dan Tresnayanti S. *Uji Toksisitas Akut yang Diukur dengan Penentuan LD50 Ekstrak Etanol Umbi Iles-iles (Amorphophallus variabilis Bl.) pada Tikus Putih Strain Wistar*. Majalah Kedokteran Bandung. 2017; 49 (3): 145–155.
4. Pourghasem M, Shafi H, Babazadeh Z. *Histological Changes of Kidney in Diabetic Nephropathy*. Caspian J Intern Med. 2015; 6(3): 120-127.
5. Royyana A, Carabelly AN, Aspriyanto D. *The Influence of Toman Fish (Channa micropeltes) Extract On The Number of Neovascular In Diabetes Melitus Wound Healing*. Dentino Jurnal Kedokteran Gigi. 2018; 3(2): 101-107.
6. International Diabetes Federation (IDF). IDF Diabetes Atlas, Ninth edition 2019. (Online) 2019. <https://www.idf.org/e-library/welcome/copyright-permission.html> [diakses tanggal 19 Mei 2021).
7. Kementrian Kesehatan. *Riset Kesehatan Dasar Republik Indonesia*. Jakarta, 2018; p. 67.
8. Sumayyah S dan Salsabila N. *Obat Tradisional : Antara Khasiat dan Efek Sampingnya*. Majalah Farmasetika. 2017; 2(5): 1-4.
9. Hamzah DF. *Analisis Pemberian Obat Herbal Pasien Diabetes Melitus Tipe II di Kota Langsa*. Jurnal JUMANTIK. 2019; 4(2): 168-177.

10. Petejova N, Martinek A, Zadrazil J, dan & Teplan V. *Acute toxic kidney injury. Renal Failure*. 2019; 41 (1): 576-594.
11. Praptiwi, Nurkanto A, Wulansari D, dan Augusta A. *Toksisitas Akut Oral Dua Senyawa Bisanthraquinones (+)-2,2'-Epicytoskyrin A and (+)-1,1'-Bislunatin*. *Berita Biologi*. 2015; 14(1): 11-18.
12. Fitriana I, Wijayanti AD, dan Sari PW. *Toksisitas Akut Ekstrak Sembukan (Paederia scandens (Lour.) Merr pada Mencit (Mus musculus L.) Galur Swiss*. *Jurnal Farmasi Indonesia*. 2016; 13(1): 12-21.
13. Østergaard V, Sembach FE, Skytte JL, Roostalu U, Secher T, Overgaard A, Fink LN, Vrang N, Jelsing J, dan Sørensen JH. *Automated Image Analyses of Glomerular Hypertrophy in a Mouse Model of Diabetic Nephropathy Mette*. *KIDNEY360*. 2020; 1: 469–479.
14. Siahaan GS, Lintong PM, dan Loho LL. *Gambaran histopatologik ginjal tikus wistar (Rattus norvegicus) yang diinduksi gentamisin dan diberikan ubi jalar ungu (Ipomoea batatas L. Poir)*. *Jurnal e-Biomedik*. 2016; 4(1): 1-7.
15. Hsiao CC, Hou YS, Liu YH, Ko YJ, dan Lee CT. *Combined Melatonin and Extracorporeal Shock Wave Therapy Enhances Podocyte Protection and Ameliorates Kidney Function in a Diabetic Nephropathy Rat Model*. *Antioxidants*. 2021; 10 (733): 1-16.
16. Apriasari ML, Ainah Y, Febrianty E, Carabelly AN. *Antioxidant Effect of Channa micropeltes in Diabetic Wound of Oral Mucosa*. *International Journal of Pharmacology*. 2019; 15(1): 143-147.
17. Hendriyani F, Prameswari ES, Suharto A. *Peran Vitamin C, Vitamin E, dan Tumbuhan sebagai Antioksidan untuk Mengurangi Penyakit Diabetes Melitus*. *Tunas Riset Kesehatan*. 2018; 8(1): 36-40.
18. Apriasari ML, Syahadati MA, Carabelly AN. *Clinical Analysis of Channa micropeltes for Treating Wound of Diabetes Mellitus*. *Berkala Kedokteran*. 2020; 16(1): 1-10.
19. Rosaria AN, Indrasari MC, Tangsilan MA. *Pengaruh Infusa Teh Hitam (Camelia Sinensis) Terhadap Gambaran Histopatologi Hepar, Renal Dan Jumlah Sel-Sel Alfa Dan Beta Pankreas Tikus Jantan Spraguedawley Diinduksi Etanol 20%*. *Berkala Ilmiah Kedokteran Duta Wacana*. 2016; 2(1): 243-253.
20. Mandia S, Marusin N, dan Santoso P. *Analisis Histologis Ginjal Ikan Asang (Osteochilus hasseltii) di Danau Maninjau dan Singkarak, Sumatera Barat*. *Jurnal Biologi Universitas Andalas*. 2013; 2 (3): 194-200.
21. Rachmawati E dan Ulfa EU. *Uji Toksisitas Subkronik Ekstrak Kayu Kuning (Arcangelisia flava Merr) terhadap Hepar dan Ginjal*. *Global Medical and Health Communication*. 2018; 6(1): 1–6.

22. Cersosimo E, Triplitt C, Solis-Herrera C, Mandarino LJ, DeFronzo RA. *Pathogenesis of Type 2 Diabetes Melitus*. South Dartmouth: Endotext; 2018; p. 346-61.
23. Setiawan B dan Suhartono. *Stres Oksidatif dan Peran Antioksidan pada Diabetes Melitus*. Maj Kedokt Indon. 2005; 55(2): 86-91.
24. Widowati W. *Potensi Antioksidan sebagai Antidiabetes*. JKM. 2008; 7(2): 1-11.
25. Triandita N, Zakaria FR, Prangdimurti E, Putri NE. *Perbaikan Status Antioksidan Penderita Diabetes Dengan Tahu Kedelai Hitam Kaya Serat*. J. Teknol dan Industri Pangan. 2016; 27(2): 123-130.
26. Ernawati L, Witjahyo RBB, dan Ismail A. *Pengaruh Pemberian Ekstrak Cabai Rawit (*Capsicum frutescens* L.) Terhadap Gambaran Mikroskopis Ginjal Mencit Balb/C*. Jurnal Kedokteran Diponegoro. 2018; 7(4): 1647-1660.
27. Suhita NLPR, Sudira IW, dan Winaya IBO. *Histopatologi Ginjal Tikus Putih Akibat Pemberian Ekstrak Pegagan (*Centella asiatica*) Peroral*. Buletin Veteriner Udayana. 2013; 5(2): 71-78.
28. Prasetya H, Isradji I, Suparmi, Hardec A, Fahryzal M, Azizah LD, dan Ashar DFU. *Perbandingan Aktivitas Antioksidan dan Toksisitas antara Drop Vitamin A dari Karotenoid Kulit Pisang Ambon dan β -Karoten*. MKB. 2017; 49 (1): 1-7.