Pengaruh Pemberian *Morinda Citrifolia*. Terhadap Fungsi Ginjal Diabetes Nefropati pada Tikus *Sprague Dawley* yang Diinduksi *Streptozotocin* (STZ)

DINA FITHRIANA, UDADI SADHANA, INDRANILA KS.
Staf Pengajar Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan Mataram

ABSTRACT

Background : *Morinda citrifolia* L (mengkudu) already known scientifically contain antioxidant, poliphenol dan flavonoid which reducing oxidative stress and regenerate the kidney function measured by albumin urin level, Nitrit Oxide level and laminin expression.

Purpose: The purpose of this experiment was to proving the *Morinda citrifolia* effect with dose (10, 20, 40, 80 mg/dL) to lowering albumin urin level, increasing NO level and reducing laminin expression in mesangial in streptozotocin-induced diabetic nephropathy Sprague dawley rats.

Design and method: This experiment using the post test only control group design. Sprague-dawley rat was induced streptozotocin in 40mg/kgWB doses. After eight weeks, the rats treated with *Morinda citrifolia* extract in four doses (10;20;40;80mg/dL). The purpose of this study was to determine albumin urin level, NO level and laminin expression. The data will be analyzed using SPSS.17 software using oneway-ANOVA test and post hoc LSD test, Kruskal-Wallis test and Mann-Whitney U test and Spearman's Rho test with confidence interval 95% ($p < 0,05$)

Result : The statistic analysis from rats treated with morinda extract and control group resulted a difference in albumin urin level, NO level, laminin expression, correlation between albumin urin level with NO level and laminin expression that all variables statistically significant ($p < 0,05$).

Conclusion: *Morinda citrifolia* L treatment in 10-20 mg/dL dose showed substantially improve the activity of the renal function by decrease albumin urin level, increase NO level, and reduce laminin expression.

Keywords: Nephropathy Diabetic, *Morinda citrifolia*, albumin urin and NO level, laminin expression.

PENDAHULUAN

Diabetes melitus (DM) merupakan penyakit metabolik yang prevalensinya cenderung meningkat di seluruh dunia.¹ Prevalensi di Indonesia, diperkirakan kenaikan jumlah pasien dari 8,4 juta pada tahun 2000 menjadi 21,3 juta pada tahun 2030.² Diabetes mellitus (DM) yang dikenal masyarakat sebagai penyakit gula atau kencing manis terjadi pada seseorang yang mengalami peningkatan kadar gula (glukosa) dalam darah akibat kekurangan insulin atau reseptor insulin tidak berfungsi baik. Kondisi ini dalam jangka panjang akan merusak pembuluh darah dan menimbulkan berbagai komplikasi.³

Diabetes nefropati (DN) merupakan komplikasi Diabetes mellitus pada ginjal yang dapat berakhir sebagai gagal ginjal dan saat ini 25% penderita gagal ginjal yang menjalani dialisis disebabkan oleh karena diabetes mellitus.⁴

Mikroalbuminuria merupakan petanda awal diabetes nefropati berkaitan dengan hiperfiltrasi glomerulus, penebalan membran basal, dan ekspansi matriks ekstraseluler mesangial.⁵ Hiperglikemia pada penderita DM menimbulkan peningkatan asam lemak bebas dan resistensi insulin yang mengakibatkan disfungsi endotel dengan *inhibisi sintesis* NO atau meningkatkan katabolisme NO. Hiperglikemi menghambat produksi NOS, sehingga produksi NO menurun.⁶ Penelitian lain menunjukkan peran NO (*nitric oxide*) dalam patogenesis diabetes nefropati.

Perubahan patobiologiik terjadi melalui jalur protein kinase C (suatu mediator respons seluler pada hiperglikemia), AGEs (*advanced glycation end products*), dan ROS (*reactive oxygen species*) yang menyebabkan perubahan produksi NO, sel mesangial, dan endotel.^{2,7} Laminin merupakan salah satu komponen dari mesangium dimana laminin merupakan glikoprotein yang paling berlimpah dalam membran basal yang

menghubungkan sel dengan komponen ECM (*extra cellular matrix*) di bawahnya seperti kolagen tipe IV dan heparan sulfat.⁸

Streptozotocin menghambat sekresi insulin dan menyebabkan keadaan diabetes mellitus tergantung insulin.⁹ Kadar glukosa tinggi menstimulasi peningkatan produksi kolagen oleh sel mesangial.¹⁰

Morinda citrifolia L dengan kandungan zat bioaktif antara lain xeronin, polisakarida dan vitamin sangat bermanfaat dalam proses perbaikan fungsi ginjal DN melalui aktifitas biologis zat tersebut sebagai antioksidan dan imunomodulator pada hewan coba diabetes yang diinduksi STZ.¹¹

Penelitian ini bermaksud untuk menggali informasi tentang efek MC pada DN maupun efeknya dalam menurunkan stress oksidatif dalam perbaikan fungsi ginjal melalui pengukuran kadar albumin urin, *Nitric Oxide* dan ekspresi Laminin.

METODE

Penelitian ini merupakan penelitian *true experimental* dengan menggunakan pendekatan *post test only control group design*. Sampel yang digunakan dalam penelitian ini adalah tikus *Sprague Dawley* DN, jenis kelamin jantan, berat badan 150-250 gram.

Tabel 1. Nilai tengah kadar albumin urin

Klpk	N	Median (mg/dL)	Min	Maks
K1	6	14,65	5,5	80,60
K2	6	14,27	10,6	25,61
K3	6	15,96	12,6	88,60
K4	6	96,85	13,21	158,09
K+	6	52,91	30,07	67,30

Tabel 2. Hasil uji beda kadar albumin urin

Kelompok	Mann-Whitney U	P
K1-K2	17,500	0,936
K1-K3	12,000	0,337
K1-K4	4,000	0,025 ^{*)}
K1-K+	8,000	0,109
K2-K3	12,000	0,337
K2-K4	4,000	0,025 ^{*)}
K2-K+	0,000	0,004 ^{*)}
K3-K4	9,000	0,150
K3-K+	12,000	0,337
K4-K+	9,000	0,150

Hasil uji beda kadar albumin urin pada tabel 5 menunjukkan perbedaan antara kelompok K1, K2 dengan K4 ($p=0,025$) dan K2 dengan K+ ($p=0,004$). Hasil ini menunjukkan pemberian ekstrak *Morinda citrifolia* L pada dosis 20 mg/dL (K2) menunjukkan efek kadar albumin urin yang lebih rendah dari kelompok sakit (K+).

Data kadar NO

Tabel 3. Rerata kadar NO

Kelompok	N	Mean	SD
K1	6	29,97	11,02
K2	6	32,24	4,79
K3	6	20,59	7,77
K4	6	21,82	8,98
K+	6	16,84	5,94

Hasil uji normalitas data menunjukkan distribusi data kadar NO pada kelompok K1, K2, K3, K4 normal ($p>0,05$), sedangkan pada kelompok K+ berdistribusi tidak normal ($p<0,05$). Berdasarkan hasil uji distribusi data diatas, uji hipotesis dapat dilanjutkan menggunakan uji *oneway-ANOVA*. Hasil uji *oneway-ANOVA* terdapat perbedaan dengan $p<0,05$ ($p=0,012$) yang menunjukkan adanya perbedaan kadar NO diantara kelompok penelitian, selanjutnya dilakukan uji *post hoc* untuk mengetahui kelompok-kelompok yang memiliki perbedaan.

Tabel 4. Hasil uji beda kadar NO

Kelompok	Mean Difference (I-J)	Std. Error	P
K1-K2	-2.26833	4.62710	.628
K1-K3	9.38667	4.62710	.053
K1-K4	8.15167	4.62710	.090
K1-K+	13.13167*	4.62710	.009
K2-K3	11.65500*	4.62710	.019
K2-K4	10.42000*	4.62710	.033
K2-K+	15.40000*	4.62710	.003
K3-K4	-1.23500	4.62710	.792
K3-K+	3.74500	4.62710	.426
K4-K+	4.98000	4.62710	.292

Tabel 4 menunjukkan kadar NO pada K1 berbeda bermakna dengan K+, sedangkan pada kelompok K2 berbeda bermakna dengan K3, K4, K+.

Data ekspresi laminin

Tabel 5. Rerata skor ekspresi laminin

Kelompok	N	Mean	SD
K1	6	2,36	0,09
K2	6	1,42	0,10
K3	6	2,34	0,09
K4	6	2,72	0,08
K+	6	2,90	0,06

Hasil uji normalitas data menunjukkan distribusi data ekspresi laminin pada kelompok K2, K3, K4, K+ normal ($p > 0,05$), sedangkan pada kelompok K1 berdistribusi tidak normal ($p < 0,05$). Berdasarkan hasil uji distribusi data diatas, uji hipotesis dapat dilanjutkan menggunakan uji *oneway-ANOVA*.

Hasil uji *oneway-ANOVA* terdapat perbedaan dengan $p < 0,05$ ($p = 0,000$) yang menunjukkan adanya perbedaan ekspresi laminin diantara kelompok penelitian, selanjutnya dilakukan uji *post hoc* untuk mengetahui kelompok-kelompok yang memiliki perbedaan.

Tabel 6. Hasil uji beda ekspresi laminin

Kelompok	Mean Difference (I-J)	Std. Error	P
K1-K2	.94167*	.05228	.000
K1-K3	.02500	.05228	.637
K1-K4	-.35833*	.05228	.000
K1-K+	-.54167*	.05228	.000
K2-K3	-.91667*	.05228	.000
K2-K4	-1.30000*	.05228	.000
K2-K+	-1.48333*	.05228	.000
K3-K4	-.38333*	.05228	.000
K3-K+	-.56667*	.05228	.000
K4-K+	-.18333*	.05228	.002

Hasil pada tabel 6 menunjukkan perbedaan ekspresi laminin pada K1, K2, K3, K4 dan K+, namun pada perbandingan K1 dengan K3 ($p = 0,637$) menunjukkan tidak adanya perbedaan ekspresi laminin yang signifikan. Skor ekspresi laminin ini diperoleh dari hasil pengamatan 2 pembaca melalui uji kappa dengan nilai 1 ($> 0,75$) yang berarti ada kesesuaian yang baik (excellent) antar 2 pembaca, dengan nilai probabilitas (Approx. Sig) 0,000 ($< 0,05$) yang berarti kappa benar-benar signifikan dan hasil pengamatan dari 2 pembaca benar-benar sesuai.

Ekspresi Laminin Skor 3

Ekspresi Laminin Skor 4

Korelasi kadar albumin urin dan kadar NO

Nilai dari uji korelasi antara kadar albumin urin dan kadar NO diperoleh $p < 0,05$ ($p = 0,006$) dan koefisien korelasi -0,487 yang artinya terdapat hubungan antara kadar albumin urin dan kadar NO dengan kekuatan sedang dan arah yang berlawanan.

Korelasi kadar albumin urin dan ekspresi laminin

Nilai dari uji korelasi antara kadar albumin urin dan ekspresi laminin diperoleh $p < 0,05$ ($p = 0,007$) dan koefisien korelasi 0,480 yang artinya terdapat hubungan antara kadar albumin urin dan ekspresi laminin dengan kekuatan sedang dan searah.

PEMBAHASAN

Pengaruh ekstrak *Morinda citrifolia* L terhadap kadar albumin urin

Hasil penelitian menunjukkan median kadar albumin urin terendah berada pada K2 dengan nilai 14,27 mg/dL dan kadar albumin urin tertinggi pada K4 dengan nilai 96,85 mg/dL. Hasil tersebut juga menunjukkan bahwa pemberian ekstrak morinda 10-20 mg/dL lebih efektif dapat mengurangi risiko terjadinya peningkatan kadar albumin urin pada tikus DN.

AGEs meningkat dalam perkembangan komplikasi mikrovaskuler pada *renal mesangial cell growth* yang terjadi selama diabetes nefropati. Ikatan AGEs dengan reseptor AGEs(RAGE) memicu timbulnya *reactive oxygen species* (ROS) dan aktivasi NF-B terhadap sel target, endothelium, sel mesangial dan makrofag dengan respons peningkatan permeabilitas vaskuler, sehingga terjadi *transvascular albumin leakage* yang menimbulkan mikroalbumin urin. Deckert melaporkan bahwa *heparan sulfat proteoglikan* (HS-PG) berperan pada

kebocoran albumin lewat glomerulus. HS-PG ini bermuatan listrik negatif dan disintesis dalam sel endotel, sel mesangial dan sel miomedial; berkurangnya densitas HS-PG pada glomerulus menyebabkan albumin urin.^{12,13} AGEs dapat dihambat oleh suatu inhibitor yang bersifat sebagai antioksidan.¹⁴ Kandungan *Morinda citrifolia* L kaya akan antioksidan seperti beta karoten dan vitamin C. Vitamin C mempunyai kelarutan yang tinggi di dalam air dan efisien dalam menghambat pembentukan radikal bebas. Antioksidan adalah senyawa kimia yang dapat menghambat atau mencegah reaksi oksidasi yang salah satunya adalah reaksi glikosilasi yang selanjutnya akan menghasilkan senyawa dikarbonil dan *advanced glycation end products* (AGEs). Hasil penelitian ini sesuai dengan hasil penelitian yang dilakukan Suhartono, yang membuktikan bahwa aktivitas antioksidan jus mengkudu dapat menghambat pembentukan AGEs.¹⁴ Kandungan flavonoid mengkudu juga mampu menghambat radikal bebas akibat reaktivasi ROS melalui proses oksidasi maupun dengan kemampuannya sebagai *radical scavengers*, sehingga pembentukan dan akumulasi AGEs dapat berkurang.¹⁵

Pengaruh ekstrak *Morinda citrifolia* L terhadap kadar NO

Hasil penelitian menunjukkan rerata kadar NO tertinggi berada pada K2 dan terendah pada K+. Data ini menunjukkan bahwa pemberian *Morinda citrifolia* L pada dosis 20 mg/dL lebih efektif dalam meningkatkan kadar NO.

Pada penderita DM adanya hiperglikemia, peningkatan asam lemak bebas dan resistensi insulin mengakibatkan disfungsi endotel dengan *inhibisi sintesis* NO atau meningkatkan katabolisme NO. Insulin meningkatkan aktivitas NOS dengan menstimulasi *phosphatidylinositol-3 kinase* dan *Akt kinase*. Transduksi sinyal dengan insulin melalui jalur *phosphatidylinositol-3 kinase* pada penderita resistensi insulin terganggu sehingga insulin menstimulasi NOS menjadi lebih sedikit dan produksi NO menurun.⁶

Hiperglikemia meningkatkan produksi anion superoksida oleh karena *transport elektron mitokondria*. Superoksida mengaktivasi protein kinase C. Aktivasi protein kinase C, menstimulasi NAD(P)H oksidase yang terikat pada membran untuk menghasilkan superoksida lebih banyak lagi. Reaktivitas superoksida dan NO mengakibatkan produksi peroksinitrit. Peroksinitrit mengoksidasi BH4 yang merupakan suatu kofaktor untuk NOS. Situasi ini mengakibatkan NOS untuk menghasilkan superoksida daripada menghasilkan NO. Anion superoksida juga meningkatkan produksi *advanced glycation end products* (AGEs). AGE meningkatkan produksi superoksida dan radikal oksigen reaktif, sebagai akibatnya sintesis NO menurun.^{6,16} Ikatan AGEs dengan reseptor AGEs(RAGE) memicu timbulnya *reactive oxygen species* (ROS) dan aktivasi NF-B.^{12,13}

AGEs dapat dihambat oleh suatu inhibitor yang bersifat sebagai antioksidan, dengan demikian untuk menghambat laju pembentukan senyawa dikarbonil dan AGEs diperlukan senyawa yang bersifat antioksidan. Senyawa itu salah satunya terdapat pada buah mengkudu (*Morinda citrifolia* L).¹⁴ Mengkudu juga mengandung β -karoten dan vitamin C yang berfungsi sebagai antioksidan, serta mengandung *L-arginine* sebagai bahan baku NO. Hasil penelitian ini sesuai dengan pernyataan Hirazumi bahwa kandungan antioksidan, *L-arginine* dan mediator lain dalam mengkudu dapat menstimulasi sintesis NO.¹⁷

Mengkudu juga mengandung flavonoid yang terdiri dari *flavonol* dan *catechein* yang merupakan flavonoid kuat untuk memproteksi tubuh terhadap agen ROS. Flavonoid mampu mencegah cedera akibat radikal bebas melalui berbagai cara, salah satunya melalui cara langsung dengan *scavenging* radikal bebas. Flavonoid mengoksidasi radikal lebih stabil dan mengurangi reaktivasi radikal, dengan kata lain, flavonoid menstabilkan reaksi ROS melalui reaktivasi ikatan radikal bebas, karena reaktivitas yang tinggi dari kelompok *hydroxyl* flavonoid membuat *inactive* radikal bebas.¹⁵

Pengaruh ekstrak *Morinda citrifolia* L terhadap ekspresi Laminin mesangial

Hasil analisa data ekspresi laminin menunjukkan rerata skor ekspresi laminin tertinggi berada pada kelompok K⁺ dan skor ekspresi laminin terendah pada kelompok K₂, sehingga dapat diketahui bahwa pemberian ekstrak morinda pada dosis 20 mg/dL lebih efektif terhadap ekspresi laminin.

AGEs meningkat dalam perkembangan komplikasi mikrovaskuler pada *renal mesangial cell growth* yang terjadi selama diabetes nefropati. Ikatan AGEs dengan reseptor AGEs(RAGE) memicu timbulnya *reactive oxygen species* (ROS).^{12,13} Pembentukan ROS memainkan peran penting dalam mengubah fenotipe sel mesangial yang terkena glukosa tinggi.¹⁸ ROS meningkatkan sintesis matriks dimediasi TGF- β dan ekspresi inhibitor plasminogen aktivator, pembentukan ROS mengubah metabolisme glukosa sehingga jalur alternatif untuk glikolisis meningkat, yang mengakibatkan akumulasi metabolit yang memulai sinyal patogenesis.¹⁸ Peningkatan tekanan intraglomerulus mengakibatkan perlekatan matriks ekstraseluler hingga menimbulkan endapan matriks ekstraseluler. Endapan matriks ekstraseluler ini menstimulasi ekspresi *growth factor*. *Growth factor* berperan penting dalam perubahan glomerulus menjadi sklerosis karena mediator ini menginduksi pemecahan sementara aktin sitoskeleton dalam sel mesangial, produksi yang tinggi dari laminin, fibronektin, kolagen tipe I and IV, hipertropi sel mesangial. Angiotensin II adalah growth factor tambahan yang menstimulasi sel ginjal untuk memproduksi TGF- β 1 yaitu dengan cara, meningkatkan akumulasi ECM (*extra cellular matrix*) sel mesangial yang secara primer menstimulasi ekspresi TGF- β 1. TGF- β 1 bersamaan dengan stress mekanik menginduksi *vascular endothelial growth factor* (VEGF) dan *connective tissue growth factor* (CTGF).¹⁹

Matriks mesangial normal terutama terdiri dari kolagen IV dan VI, laminin, fibronektin, thrombospondin, dan proteoglikan kondroitin sulfat.²⁰ Laminin merupakan salah satu komponen dari mesangium dimana laminin

merupakan glikoprotein yang paling berlimpah dalam membran basalis yang menghubungkan sel dengan komponen ECM (*extra cellular matrix*) di bawahnya seperti kolagen tipe IV dan heparan sulfat. Selain memperantarai perlekatan pada membrane basalis, laminin juga mengatur kelangsungan hidup, proliferasi, diferensiasi dan motilitas sel.²¹ Skor ekspresi laminin melalui pengecatan imunohistokimia dinilai melalui intensitas pewarnaan yang dihitung pada 10 glomerulus.²²

Komponen anti-oksidan seperti glutation, vitamin C, vitamin E dan beta karoten pada *Morinda citrifolia* L dapat memperbaiki keseimbangan redoks. Sejumlah sel apoptosis epitel proksimal tubulus, proteinuria, sklerosis glomerular dan tubuloninterstisial, dan malondialdehid ginjal, sebagai indeks stres oksidatif, secara signifikan menurun setelah pemberian anti-oksidatif dengan vitamin C pada tikus DMT2 dibanding dengan yang tidak diberi. Sato menyatakan, vitamin C dan vitamin E menormalkan disfungsi ginjal karena diabetes seperti volume glomerulus dan produksi TGF- β pada tikus diabetes karena diinduksi STZ. Kadar glukosa tinggi menginduksi formasi ROS, sel mesangial dan sel apoptosis tubulus proksimal tubulus dapat dihibisi pada model in vitro, menggunakan anti-oksidan taurin.^{23,24} Peningkatan ekspresi laminin akibat akumulasi AGEs dan peningkatan ROS juga dapat dihambat oleh antioksidan dan flavonoid yang terkandung pada mengkudu.^{14,15}

Korelasi kadar albumin urin dan kadar NO

Nilai dari uji korelasi MAU dan NO diperoleh $p < 0,05$ ($p = 0,040$) dengan koefisien -0,487 yang artinya terdapat hubungan antara kadar albumin urin dan kadar NO dengan kekuatan lemah dan arah yang berlawanan. Hasil ini menunjukkan bahwa semakin tinggi kadar albumin urin, maka semakin rendah kadar NO.

Hiperglikemia meningkatkan produksi anion superoksida oleh karena *transport elektron mitokondria*. Superoksida mengaktifasi protein kinase C. Aktivasi protein kinase C, menstimulasi NAD(P)H oksidase yang terikat pada membran untuk

menghasilkan superoksida lebih banyak lagi. Reaktivitas superoksida dan NO mengakibatkan produksi peroksinitrit. Peroksinitrit mengoksidasi BH4 yang merupakan suatu kofaktor untuk NOS. Situasi ini mengakibatkan NOS untuk menghasilkan superoksida daripada menghasilkan NO. *Anion superoksida* juga meningkatkan produksi *advanced glycation end products* (AGEs). AGE meningkatkan produksi superoksida dan radikal oksigen reaktif.^{6,16}

AGEs meningkat dalam perkembangan komplikasi mikrovaskuler pada *renal mesangial cell growth* yang terjadi selama diabetes nefropati. Ikatan AGEs dengan reseptor AGEs(RAGE) memicu timbulnya *reactive oxygen species* (ROS) dan aktivasi NF-B terhadap sel target, endothelium, sel mesangial dan makrofag dengan respons peningkatan permeabilitas vaskuler, sehingga terjadi *transvascular albumin leakage* yang menimbulkan mikroalbumin urin. Deckert melaporkan bahwa *heparan sulfat proteoglikan* (HS-PG) berperan pada kebocoran albumin lewat glomerulus. HS-PG ini bermuatan listrik negatif dan disintesis dalam sel endotel, sel mesangial dan sel miomedial; berkurangnya densitas HS-PG pada glomerulus menyebabkan albumin urin.^{12,13}

Penghambatan AGEs dapat dilakukan oleh suatu inhibitor yang bersifat sebagai antioksidan, dengan demikian untuk menghambat laju pembentukan senyawa dikarbonil dan AGEs diperlukan senyawa yang bersifat antioksidan. Senyawa itu salah satunya terdapat pada buah mengkudu (*Morinda citrifolia*).¹⁴ Flavonoid dalam mengkudu juga mampu menghambat terbentuknya ROS dan AGEs, sehingga berkurangnya densitas HS-PG dapat dihambat.^{14,15}

Korelasi kadar albumin urin dan ekspresi laminin mesangial

Nilai dari uji korelasi antara kadar albumin urin dan ekspresi laminin mesangial diperoleh $p < 0,05$ ($p = 0,007$) dan koefisien korelasi 0,480 yang artinya terdapat hubungan bermakna antara kadar albumin urin dan ekspresi laminin dengan kekuatan sedang dan searah.

Penelitian Nevin pada ginjal tikus diabetes menunjukkan adanya penebalan membrane basalis dan peningkatan komponen *extra cellular matrix* seperti laminin, fibronectin dan kolagen tipe IV. Peningkatan laminin pada membrane basalis mengarahkan pada berkurangnya heparan sulfat proteoglycan sebagai kompensasi akibat adanya biosintesis glikoprotein lain dari membrane basalis. Perubahan biosintesis laminin berkontribusi terhadap hilangnya *selective permeability* glomerulus. Kurangnya kontrol terhadap DM, dapat ditemukan laminin dan kolagen tipe IV sebagai hasil glikasi nonenzimatik dengan kemampuan mengikat heparan berkurang. Berkurangnya heparan sulfat pada GBM dapat bersifat menekan ikatan heparan sulfat pada kolagen tipe IV dan laminin sebagai hasil *advanced glycation*.²²

Produk AGEs merupakan reaksi antara glukosa dan protein yang akan meningkatkan produk glikosilasi dengan proses non enzimatik protein antara prekursor dikarbonil yang merupakan turunan glukosa intraseluler dengan amino dari protein intraseluler dan ekstraseluler.²⁵ Kadar AGEs dalam darah meningkat dalam perkembangan komplikasi mikrovaskuler pada *renal mesangial cell growth* yang terjadi selama diabetes nefropati. Ikatan AGEs dengan reseptor AGEs(RAGE) memicu timbulnya *reactive oxygen species* (ROS) dan aktivasi NF-B terhadap sel target, endothelium, sel mesangial dan makrofag dengan respons peningkatan permeabilitas vaskuler, sehingga terjadi *transvascular albumin leakage* yang menimbulkan mikroalbumin urin. Deckert melaporkan bahwa *heparan sulfat proteoglikan* (HS-PG) berperan pada kebocoran albumin lewat glomerulus. HS-PG ini bermuatan listrik negatif dan disintesis dalam sel endotel, sel mesangial dan sel miomedial; berkurangnya densitas HS-PG pada glomerulus menyebabkan albumin urin.^{12,13}

Penghambatan AGEs dapat dilakukan oleh suatu inhibitor yang bersifat sebagai antioksidan, dengan demikian untuk menghambat laju pembentukan senyawa dikarbonil dan AGEs diperlukan senyawa yang bersifat antioksidan. Senyawa itu salah satunya terdapat pada buah mengkudu (*Morinda citrifolia*).¹⁴ Flavonoid dalam

mengkudu juga mampu menghambat terbentuknya ROS dan AGEs, sehingga berkurangnya densitas HS-PG dapat dihambat.^{14,15}

Penelitian ini menggunakan ekstrak morinda dengan dosis bertingkat 10,20,40,80 mg/dL. Variasi dosis tersebut memberikan pengaruh yang berbeda terhadap masing-masing parameter yang diukur dalam penelitian ini yang berupa kadar albumin urin, kadar NO dan ekspresi laminin mesangial. Mengacu pada hasil penelitian, secara keseluruhan dosis morinda 10-20 mg/dL merupakan dosis efektif terhadap keseluruhan parameter penelitian. Pemberian morinda sebagai pengobatan tradisional dengan dosis tepat telah terbukti aman secara ilmiah, namun perlu diperhatikan pemberiannya kepada pasien dengan gangguan ginjal. Penelitian yang dilakukan Mueller mengungkapkan adanya kandungan *potassium* / kalium pada buah morinda yang diduga menjadi faktor tersembunyi terhadap semakin parahnya kondisi ginjal, sehingga dosis pemberian morinda pada gangguan ginjal ini tidak bisa disamakan dengan kondisi lainnya.²⁶

KESIMPULAN

1. Pemberian *Morinda citrifolia* 10-20 mg/dL dapat menurunkan kadar albumin urin
2. Pemberian *Morinda citrifolia* 10-20 mg/dL dapat meningkatkan kadar *nitric oxide* (NO)
3. Pemberian *Morinda citrifolia* 10-20 mg/dL dapat mengurangi ekspresi laminin
4. Ada hubungan sedang berlawanan arah antara kadar albumin urin dengan kadar NO
5. Ada hubungan sedang searah antara kadar albumin urin dengan ekspresi laminin mesangial ginjal

DAFTAR PUSTAKA

American Diabetes Association cure : Total prevalence of diabetes an pradiabetes, 2 0 0 7 . A v a i l a b l e a t <http://www.diabetes.org/diabetes-statistic/prevalence.jsp>
Hadisaputro S, Setyawan H. Epidemiologi dan faktor-faktor risiko terjadinya diabetes mellitus tipe 2. Dalam : Darmono, dkk

editor. Naskah lengkap diabetes mellitus ditinjau dari aspek penyakit dalam, dalam rangka purna tugas Prof. DR. dr. RJ Djokomoeljanto. Badan Penerbit Universitas Diponegoro. 2007.H 2-7
Askandar Tjokroprawiro, Hidup Sehat dan Bahagia Bersama Diabetes, Jakarta, PT Gramedia Pustaka Utama, 2000
Daniel W. Foster. 1994. Diabetes Mellitus in Harrison Prinsip-Prinsip Ilmu Penyakit Dalam. Edisi 13, EGC. Jakarta. H 2212-13.
Lindenmeyer MT. Interstitial Vascular rarefaction and reduced VEGF-A expression in Human Diabetic Nephropthy. JASN 2007; 18:1765-76.
Haidara MA, Mikhailidis DP, Rateb MA, Ahmed ZA, Yassin HZ, Ibrahim IM, Rashed LA. Evaluation of the effect of oxidative stress and vitamine E supplementation in renal function in rats with Streptozotocin-induced Type I diabetes. Jdiacomp. 2008; 20 : 301-7.
Cooper ME, Gilbert RE, Kelly DJ and Allen TJ. Experimental Diabetic Nephropathy. In chronic Complications in diabetes. Animal models and chronic complication. Harwood academic publishers. Editor SimaAAD and Shafrir E 2000; 1:p203-9.
Kumar V, Abbas AK, and Fausto N. (2004) Pathologic Basis of Disease, 7th edition, W.B. Saunders Co., Philadelphia, PA Hall P. Prevention and progression in diabetic nephropathy. Diabspect 2006;19:18-24.
Lenzen S. The mechanisms of alloxanand streptozotocin-induced diabetes. Diabetologia 2008 51:216–26
Sheridan A.M. Molecular Mechanism Underlying Diabetic Nephropathy. Nephrology Rounds. 2006; 4:1-6
Ritz E, Dikow R. Hypertension and antihypertensive treatment of diabetic nephropathy. Natur Clin Pract Nephrol. 2006; 2 (10):506-66.
Cavalot F, Massucco P, Perna P, Traversa M, Anfossi G, Trovati M: White blood cell count is positively correlated with albumin excretion rate in subjects with type 2 diabetes (Letter). Diab Care 2002; 25:2354–5.

- Jensen JS, Myrup B, Borch-Johnsen K, Jensen G, Jensen T, Feldt-Rasmussen B: Aspects of haemostatic function in healthy subjects with microalbuminuria: a potential atherosclerotic risk factor. *Thromb Res* 1995; 77:423–30.
- Suhartono Eko, Setiawan Bambang, Edyson, Ramlah. Uji aktivitas antioksidan jus buah mengkudu (*Morinda citrifolia*) dan perannya sebagai inhibitor advanced glycation end products (AGEs) akibat reaksi glikosilasi. *BIK*. 2005; 37;1:1-6.
- Jay M. Patel: A Review of Potential Health Benefits of Flavonoids. *LURJ*. 2008. (3) 2.
- Vlassara H. Recent progress in advanced glycation end product and diabetic complications. *Diabetes*. 1999; 46: 519-25
- Kustiyah Ika, Prasetyo Awal, Sarjadi. Pengaruh berbagai variasi dosis ekstrak *Morinda citrifolia* terhadap kadar lipid serum dan perkembangan lesi aterosklerotik pada aorta abdominalis tikus Wistar. *MMI*. 2003; 38;4:193-202.
- Sheridan A.M. Molecular Mechanism Underlying Diabetic Nephropathy. *Nephrology Rounds*. 2006; Vol 4; Issue 8.
- Soman, S.S. 2006. Diabetic Nephropathy. *eMedicine Specialties*.
- Mason Roger M and Wahab Nadia Abdel. Extracellular matrix metabolism in diabetic nephropathy. *JASN* 14 : 1358-1373, 2003
- Ritz E, Dikow R. Hypertension and antihypertensive treatment of diabetic nephropathy. *Natur Nephrology* 2006; 2 (10):506-66.
- Erensoya Nevin, Yilmazerb Selma, Ozturkb Melek, Tunc,demirb Matem, Uysalb Omer, Hatemi Husrev. Effects of ACE inhibition on the expression of type IV collagen and laminin in renal glomeruli in experimental diabetes. *Actahistochemica*. 2004; 106: 279–87.
- Thompson KH dan Mikahilidis L. Effects of manganese and vitamin E deficiencies on antioxidant enzymes in streptozotocin–diabetic rats. *J. Nutr. Biochem.*, 1993;4: 476-81.
- Wagener FADT, Dekker D, Berden JH, Xcharstuhl A, and van der Vlag J. The role of reactive oxygen species in apoptosis of the diabetic kidney. *Apoptosis* 2009;14:1451-8.
- Remuzzi Giuseppe and Bertani Tullio. Pathophysiology of progressive nephropathies. *NEJM* 1998;339(20):1448-56
- Mueller BA, Scott MK, Sowinski KM, Prag KA. Noni juice (*Morinda citrifolia*) : Hidden potential for hyperkalemia?. *AJKD* 2000; 35(2): 310-12