### PENGARUH TERAPI EKSTRAK DAUN KUMIS KUCING (Orthosiphon stamineus Benth) TERHADAP KADAR BLOOD UREA NITROGEN DAN KREATININ PADA TIKUS (Rattus norvergicus) MODEL GLOMERULONEFRITIS AKUT

### **SKRIPSI**

Oleh: UMI FARIDA 125130107111014



PROGRAM STUDI KEDOKTERAN HEWAN FAKULTAS KEDOKTERAN HEWAN UNIVERSITAS BRAWIJAYA MALANG 2019

### PENGARUH TERAPI EKSTRAK DAUN KUMIS KUCING (Orthosiphon stamineus Benth) TERHADAP KADAR BLOOD UREA NITROGEN DAN KREATININ PADA TIKUS (Rattus norvergicus) MODEL GLOMERULONEFRITIS AKUT

### **SKRIPSI**

Sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar Sarjana Kedokteran Hewan

Oleh:

UMI FARIDA 125130107111014



PROGRAM STUDI KEDOKTERAN HEWAN FAKULTAS KEDOKTERAN HEWAN UNIVERSITAS BRAWIJAYA MALANG 2019

### LEMBAR PENGESAHAN SKRIPSI

### PENGARUH TERAPI EKSTRAK DAUN KUMIS KUCING (Orthosiphon stamineus Benth) TERHADAP KADAR BLOOD UREA NITROGEN DAN KREATININ PADA TIKUS (Rattus norvergicus) MODEL GLOMERULONEFRITIS AKUT

Oleh:

### <u>UMI FARIDA</u> 125130107111014

Setelah dipertahankan di depan Majelis Penguji
Pada tanggal 01 Maret 2019
Dan dinyatakan memenuhi syarat untuk memperoleh gelar
Sarjana Kedokteran Hewan

Pembimbing I

Pembimbing II

Prof. Dr. Aulanni'am, drh., DES NIP. 19600903 198802 2 001 drh. Fajar Shodiq Permata, M.Biotech.
NIP. 19870501 201504 1001

Mengetahui, Dekan Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Brawijaya

Dr. Ir. Sudarminto Setyo Yuwono, M.App.Sc.

NIP. 19631216 198803 1 002

### LEMBAR PERNYATAAN

Saya yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama : Umi Farida

NIM : 125130107111014

Program Studi : Pendidikan Dokter Hewan

Penulis Skripsi berjudul

Pengaruh Terapi Ekstrak Daun Kumis Kucing (Orthosiphon stamineus Benth)
Terhadap Kadar BLOOD UREA NITROGEN Dan Kreatinin Pada Tikus
(Rattus norvergicus) Model Glomerulonefritis Akut

Dengan ini menyatakan bahwa:

- 1. Isi dari skripsi yang saya buat adalah benar-benar karya saya sendiri dan tidak menjiplak karya orang lain, selain nama-nama yang tercantum di isi dan tertulis di daftar pustaka dalam skripsi ini.
- 2. Apabila dikemudian hari ternyata skripsi yang saya tulis terbukti hasil jiplakan, maka saya akan bersedia menanggung segala resiko yang akan saya terima.

Demikian pernyataan ini dibuat dengan segala kesadaran.

Malang, 20 Maret 2019 Yang Menyatakan,

<u>Umi Farida</u> NIM. 125130107111014

### Pengaruh Terapi Ekstrak Daun Kumis Kucing (Orthosiphon stamineus Benth) Terhadap Kadar BLOOD UREA NITROGEN Dan Kreatinin Pada Tikus (Rattus norvergicus) Model Glomerulonefritis Akut

### **ABSTRAK**

Glomerulonefritis adalah keadaan patologis ginjal yang ditandai pembengkakan glomeruli dan penurunan filtrasi Blood Urea Nitrogen (BUN) dan kreatinin. Streptokinase digunakan untuk induksi glomerulonefritis akut. Kandungan flavonoid pada daun kumis kucing bertindak sebagai antioksidan yang menetralisir radikal bebas sehingga dapat menurunkan kadar BUN dan kreatinin serum. Penelitian bertujuan mengetahui pengaruh terapi ekstrak daun kumis kucing terhadap BUN dan kreatinin serum pada tikus model glomerulonefritis hasil induksi streptokinase. Penelitian menggunakan metode Rancangan Acak Lengkap (RAL) menggunakan 20 tikus jantan berumur 8-12 minggu yang dibagi menjadi 5 kelompok: kontrol negatif yakni tikus sehat, kontrol positif dengan induksi streptokinase 6000 IU, kelompok terapi masing-masing dengan induksi streptokinase 6000 IU dan pemberian ekstrak daun kumis kucing dengan dosis (P1) 250 mg/kgBB, (P2) 500 mg/kgBB, dan (P3) 1000 mg/kgBB. Induksi glomerulonefritis dengan injeksi streptokinase 6000 IU pada vena coccygea dilakukan pada hari ke-1, 6, dan 11. Pengukuran BUN menggunakan metode urease sedangkan kadar kreatinin serum diukur dengan metode Jaffe menggunakan Biosystem Autoanalizer. Data dianalisa dengan one-way ANOVA (a< 0,05) dan uji Tukey. Hasil penelitian menunjukkan bahwa terapi ekstrak daun kumis kucing (Orthosiphon stamineus Benth) secara statistika (P<0,05) menurunkan kadar BUN dan kreatinin, dosis 1000mg/kgBB adalah dosis optimum menurunkan BUN 30,76% dan kreatinin sebesar 85,48%. Disimpulkan bahwa ekstrak daun kumis kucing dapat digunakan sebagai alternatif terapi glomerulonefritis akut berdasarkan kadar BUN dan kreatinin.

**Kata Kunci:** Glomerulonefritis akut, *Streptokinase*, Daun kumis kucing, *BUN*, Kreatinin.

### The Potency of Kumis Kucing (Orthosiphon stamineus Benth) Leaf Extract Toward Level Of Blood Urea Nitrogen And Creatinine Serum On Acute Glomerulonephritis Rats (Rattus norvegicus).

### **Abstract**

Glomerulonephritis is a renal pathological condition characterized by swelling of a glomeruli and decreased filtration ability of Blood Urea Nitrogen (BUN) and creatinine. Streptokinase used for the induction of acute glomerulonephritis. Content of flavonoids in the leaves of Kumis Kucing (Orthosiphon stamineus Benth.) acts as an antioxidant and which neutralizes free radicals to reduce BUN and creatinine serum levels. The aim of the study was to determine the effect of therapeutic extract of kumis kucing leaves on BUN and serum creatinine in streptokinase induced glomerulonephritis models. The study used the Completely Randomized Design (CRD) method. Control design using 20 male rats aged 8-12 weeks divided into 5 groups: negative controls were healthy mice, positive control with 6000 IU streptokinase induction, each treatment group with 6000 IU streptokinase induction and kumis kucing leaf extract therapy with dose (P1) 250 mg/kg BW, (P2) 500 mg/kg BW, and (P3) 1000 mg/kg BW. The induction of glomerulonephritis by injection of 6000 IU streptokinase on the coccygea vein was doing on day 1st, 6th, and 11th. Measurements of BUN using the urease method while serum creatinine levels measured by the Jaffe method using Autoanalizer Biosystem. Data were analyzed by one-way ANOVA (a=0,05) and Tukey test. The results showed that extract of kumis kucing (Orthosiphon stamineus Benth) significally (P < 0.05) decreased BUN and creatinine up to 30.76% and 85.48%, respectively with the optimum dose of 1000mg/kg BW. In conclusions leaf extract of kumis kucing can be used as an alternative therapy for acute glomerulonephritis based on BUN and creatinine levels.

**Keywords:** Acute glomerulonephritis, Streptokinase, Kumis Kucing leaf, BUN, Kreatinin.

### KATA PENGANTAR

Puji dan rasa syukur yang tak terhingga atas segala berkat penyertaan-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul "Pengaruh Ekstrak Daun Kumis Kucing (*Orthosiphon stamineus* Benth.) Pada Hewan Model Tikus (*Rattus norvegicus*) Glomerulonefritis Akut Ditinjau Dari Kadar BUN (*Blood Urea Nitrogen*) Dan Kreatinin Serum". Tak lupa penulis mengucapkan terima kasih kepada pihak-pihak yang telah mendukung penyusunan skripsi sehingga dapat berjalan dengan baik:

- 1. Prof. Dr. Aulanni'am, drh., DES., drh. Fajar Shodiq Permata, M.Biotech. dan drh. Dian Vidiastuti, M.Si. selaku dosen pembimbing yang senantiasa meluangkan waktu, memberikan bimbingan, ilmu, fasilitas, kesabaran dan motivasi kepada penulis sehingga dapat menyelesaikan skripsi.
- 2. Orang tua tercinta, Alm. Bapak Sulaiman, ibu Siti Fatimah, Papa Bambang Djoko Sulistyo dan kakak tercinta Azmil Muftachor dan Nur Chanifah yang telah banyak memberikan motivasi, saran dan teladan kepada penulis.
- 3. Dr. Ir. Sudarminto S. Yuwono, M.App.Sc. selaku Dekan Fakultas Kedokteran Hewan, untuk bimbingan dan arahan serta penjaminan fasilitas baik selama masa perkuliahan maupun selama proses penyusunan skripsi.
- 4. drh. Yudit Oktanella, M.Si dan drh. Aldila Noviatri M. Biomed, selaku dosen penguji yang telah memberikan bimbingan dan saran kepada penulis dalam penyempurnaan skripsi ini.
- 5. Tim penelitian Kumis Kucing yang telah bekerja sama dalam proses penyelesaian penelitian.

- 6. Keluarga Kos Kumis Kucing yang telah menjadi keluarga baru dalam beberapa
  - tahun ini untuk berbagi berbagai perasaan baik suka maupun duka.
- Terima kasih disampaikan kepada sahabat-sahabat dekat yang turut berbagi cerita baik suka maupun duka selama masa perkuliahan di Fakulitas Kedokteran Hewan, Universitas Brawijaya.
- 8. Teman-teman 2012 B "Class Be The Best" yang selalu memberikan semangat, keceriaan, dan inspirasi yang luar biasa bagi penulis selama menempuh pendidikan di Fakultas Kedokteran Hewan.
- 9. Seluruh kolega Fakultas Kedokteran Hewan dan pihak yang telah memberikan bantuan sehingga skripsi ini dapat terselesaikan dengan lancar.

Akhir kata, penulis berharap skripsi ini dapat memberikan manfaat serta menambah pengetahuan bagi seluruh civitas akademika khususnya kolega kedokteran hewan.

Malang, 20 Maret 2019

Penulis

### **DAFTAR ISI**

HALAMA	AN JUDUL	i
LEMBAR	PENGESAHAN SKRIPSI	ii
LEMBAR	PERNYATAAN	iii
	K	
KATA PE	NGANTAR	<b>v</b> i
<b>DAFTAR</b>	GAMBAR	X
	TABEL	
<b>DAFTAR</b>	LAMPIRAN	xii
<b>DAFTAR</b>	ISTILAH DAN LAMBANG	xiii
	NDAHULUAN	
	atar Belakang	
	umusan Masalah	
1.3 Ba	atasan Masalah	3
1.4. To	ujuan Penelitianlanfaat	4
1.5 M	anfaat	5
BAB 2. TI	NJAUAN PUSTAKA	<i>6</i>
	lomerulonefritis akut	
2.1.1	Definisi	6
2.1.2	Patofisiologi	7
2.1.3	,1	9
2.1.4		
2.1.5	Terapi	
	reptokinase	
	UN (Blood Urea Nitrogen) dan Kreatinin	
	Lumis Kucing (Orhosiphon aristatus)	
2.4.1		
2.4.2	Deskripsi	18
2.4.3	Kandungan Kimia	21
	3.1 Saponin	
	3.2 Flavonoid	
	3.2 Sinensetin	
	ikus putih (Rattus norvegicus)	
	Klasifikasi	
	ERANGKA KONSEP	
	erangka Konsep	
	ipotesis Penelitian	
	ETODE PENELITIAN	
	Vaktu dan Tempat Penelitian	
	ampel Penelitian	
	ancangan Penelitian	
	ariabel Penelitian	
	lat dan Bahan Penelitian	
4.5.1	Alat	
4.5.2	Bahan	
4.6 Ta	ahapan Penelitian	34

4.7 P	Prosedur Kerja	35
4.7.1	Persiapan Hewan Coba	35
4.7.2	Persiapan Streptokinase	35
4.7.3	Pembuatan Hewan Model Glomerulonefritis	36
4.7.4	Ekstrak Daun Kumis Kucing	37
4.7.5	Pemberian Terapi Ekstrak Daun Kumis Kucing	37
4.7.6	Pengumpulan Serum Sampel Darah	38
4.7.7	Penentuan Kadar BUN dan Kreatinin	38
4.8 A	Analisa Data	39
<b>BAB 5. H</b>	ASIL DAN PEMBAHASAN	40
5.1 P	Pengaruh Ekstrak Daun Kumis Kucing (Orthosiphon stamineus Benth)	)
Pada H	ewan Model Tikus (Rattus norvegicus) Glomerulonefritis Akut Ditinja	au
Dari Ka	adar BUN (Blood Urea Nitrogen)	40
5.2 Pen	garuh Ekstrak Daun Kumis Kucing (Orthosiphon stamineus Benth)	
Pada H	ewan Model Tikus (Rattus norvegicus) Glomerulonefritis Akut Ditinja	au
Dari Ka	adar Kreatinin Serum	45
	ESIMPULAN DAN SARAN	
	Kesimpulan	
	aran	
Daftar Pu	ıstaka	51
LAMPIR	AN	58

### DAFTAR GAMBAR

Gambar		lalaman	
2.1	Tumbuhan Kumis Kucing (Orhosiphon aristatus)	. 18	



### DAFTAR TABEL

Tabel		Halaman
4.1	Tabel Pembagian Kelompok	32
4.2	Perlakuan Pemberian Ekstrak	38
5.1	Kadar BUN (Blood Urea Nitrogen) kelompok tikus perlakuan	41
5.2	Kadar kreatinin serum kelompok tikus perlakuan	45



### DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran Halaman			
1.	Kerangka Operasional	58	
2.	Perhitungan Dosis Streptokinase	59	
3.	Perhitungan Dosis Ekstrak Daun Kumis Kucing	61	
4.	Pemeriksaan Blood Urea Nitrogen (BUN) dan Kreatinin	65	
5.	Pembuatan Ekstrak Etanol 70 % Daun Kumis Kucing	66	
6.	Hasil Uji Statistik Kadar BUN Tikus (Rattus norvegicus) yang		
	diinduksi streptokinase	67	
7.	Hasil Uji Statistik Kadar Kreatinin Tikus (Rattus norvegicus) yang	<u> </u>	
	diinduksi streptokinase	71	
8.	Dokumentasi Kegiatan	75	
9.	Laik Etik	77	
10	. Surat Determinasi Tanaman Kumis Kucing	78	
11	. Surat Keterangan Ekstrak Tanaman Kumis Kucing	79	

### DAFTAR ISTILAH DAN LAMBANG

Simbol/Singkatan	Keterangan
Ab	Antibodi
Ag	Antigen
ANOVA	Analisis of Variant
β	Beta
BB	Berat Badan
BUN	Blood Urea Nitrogen
C	Celcius
cm	Centimeter
Da	Dalton
ECM	Extra Cellular Matrix
EPS	Eksotoksin Pirogenik Streptococcus
g	Gram
GABHS	Group A beta-hemolytic streptococcal infections
GNA	Glomerulonefritis Akut
GNAPS	Glomerulonefritis Akut Post Streptococcus
HPLC	High Performance Liquid Chromatography
IgG	Imunoglobulin G
IU 📗	International Unit
IV	Intravena
kg	Kilogram
LFG	Laju Filtrasi Glomerulus
ml	Mililiter
mm	Milimeter
MAC	Membrane Attack Complex
MMP	Matrix Metalloproteinase
NK	Natural Killer
NO	Natrium Oxide
RAL	Rancangan Acak Lengkap
ROS	Reactive Oxygen Species
rpm	Revolutions per Minute
sp.	species
SPSS	Statistical Product of Service Solution
TGF-β	Transforming Growth Factor Beta

### **BAB I PENDAHULUAN**

### 1.1 Latar Belakang

Glomerulonefritis adalah peradangan ginjal yang dapat terjadi di glomerulus ditandai dengan pembengkakan glomeruli yang bertindak sebagai filter bagi darah. Frekuensi glomerulonefritis pada hewan diketahui meningkat dalam beberapa dekade terakhir. Penyebab dari glomerulonefritis pada dasarnya tidak diketahui, penyakit ini pada umumnya dianggap sebagai hasil interaksi reaksi antigen antibodi yang menyebabkan inflamasi pada jaringan yang cidera (Birchard dan Sherding, 2000). GNAPS adalah suatu bentuk peradangan glomerulus yang secara histopatologi menunjukkan proliferasi dan inflamasi glomeruli yang didahului oleh infeksi *group* A  $\beta$ -hemolytic streptococci (GABHS) dan ditandai dengan gejala nefritik seperti hematuria, edema, hipertensi, dan oliguria yang terjadi secara akut (Carapetis *et al.*, 2005).

Glomerulonefritis Akut Pasca *Streptococcus* (GNAPS) akan menyebabkan gangguan fungsi ginjal terutama pada fungsi filtrasi glomerulus dimana hal tersebut menyebabkan penurunan laju filtrasi glomerulus (*Glomerulo Filtration Rate*) serta penurunan filtrasi *Blood Urea Nitrogen* (BUN) dan Kreatinin. Kerusakan pada ginjal akan menyebabkan peningkatan kadar BUN dan kreatinin dalam darah (Bijanti, dkk., 2010).

Glomerulonefritis merupakan penyebab utama terjadinya gagal ginjal tahap akhir dan tingginya angka morbiditas baik pada anak anjing maupun pada anjing dewasa. Glomerulonefritis merupakan penyakit peradangan ginjal bilateral. Peradangan dimulai dalam glomerulus dan bermanifestasi sebagai proteinuria atau

hematuria. Lesi utama berada pada glomerulus, tetapi seluruh nefron pada akhirnya akan mengalami kerusakan, sehingga terjadi gagal ginjal (Osborne dan Fletcher, 1995).

Salah satu tanaman di Indonesia yang dapat digunakan untuk pengobatan adalah kumis kucing atau dengan nama lain *Orthosiphon Stamineus* atau *Orthosiphon aristatus*. Tanaman ini diketahui memiliki beberapa kandungan zat aktif yaitu flavonoid, tannin, saponin, phenol, serta terpenoid yang sudah dibuktikan memiliki efek nefroprotektif (Kannapan, 2010). Tanaman ini bermanfaat untuk pengobatan radang ginjal, batu ginjal, kencing manis, albuminuria dan penyakit syphilis (Arief, 2005).

Penelitian mengenai pengobatan pada penyakit glomerulonefritis akut perlu dilakukan untuk meminimalisir kerusakan ginjal yang lebih sistemik yang dapat meningkatkan angka mortalitas (Kato et al., 2008). Berdasarkan data tersebut, ekstrak daun kumis kucing berpotensi sebagai terapi herbal alternatif pada kondisi gangguan ginjal seperti glomerulonefritis akut. Penelitian menggunakan ekstrak daun kumis kucing bagi glomerulonefritis akut belum pernah dilakukan, sehingga penelitian ini diharapkan dapat menghasilkan efek therapeutik dari daun kumis kucing terhadap kadar BUN (Blood Urea Nitrogen) dan Kreatinin serum pada hewan model glomerulonefritits akut pasca Streptococcal.

### 1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian latar belakang di atas, maka rumusan masalah yang diambil adalah :

3

- 1. Apakah pemberian terapi ekstrak daun kumis kucing (*Orthosiphon stamineus* Benth.) pada hewan model tikus glomerulonefritis akut menurunkan kadar BUN dalam darah?
- 2. Apakah pemberian terapi ekstrak daun kumis kucing (*Orthosiphon stamineus* benth.) pada hewan model tikus glomerulonefritis akut menurunkan kadar kreatinin dalam darah?

### 1.3 Batasan Masalah

Berdasarkan latar belakang yang telah diuraikan, maka penelitian ini dibatasi pada :

- 1. Hewan coba yang digunakan dalam penelitian ini adalah tikus (*Rattus norvergicus*) jantan. Tikus yang digunakan berusia 6-8 minggu dengan berat badan antara 150 gram. Tikus berjumlah 20 ekor didapatkan dari Laboratorium Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya Malang. Penggunaan hewan coba dalam penelitian ini sudah mendapatkan sertifikat laik etik dari komisi etik (No: 822–KEP–UB) penelitian Universitas Brawijaya.
- Induksi glomerulonefritis dilakukan dengan pemberian injeksi Streptokinase secara intravena dengan dosis 6000 IU/ekor. Streptokinase diinduksikan sebanyak tiga kali dengan rentang waktu empat hari yaitu

diberikan pada hari pertama keenam dan kesebelas. Kondisi glomerulone-fritis ditunjukkan dengan peningkatan kadar BUN dan kreatinin (Aulanni'am dkk., 2016).

- 3. Daun Kumis kucing (*Orthosiphon stamineus* benth) yang dipergunakan didapatkan dan mendapatkan keterangan determinasi dari UPT Balai Materia Medika Batu, Malang.
- 4. Dosis ekstrak etanol daun kumis kucing (*Orthosiphon stamineus* benth) yaitu dosis bertingkat 250 mg/kg BB, 500 mg/kg BB, dan 1000 mg/kg BB yang diberikan secara peroral (PO) berdasarkan kelompok perlakuan selama 14 hari (Fery, 2014).
- 5. Variabel yang diamati pada penelitian ini adalah kadar BUN dan kadar Kreatinin serum dalam darah. Pengukuran kadar BUN diukur dengan metode Urease Salisilat, sedangkan kreatinin diukur dengan metode Jaffe, kedua pengukuran tersebut dilakukan dengan mengunakan alat *Autoanalyzer Biosystem*.

### 1.4 Tujuan Penelitian

Berdasarkan masalah yang telah diuraikan, maka tujuan dari penelitian ini antara lain ialah:

1. Mengetahui pengaruh dari pemberian terapi ekstrak etanol daun kumis kucing (*Orthosiphon stamineus* Benth) terhadap tikus model glomerulonefritis akut hasil induksi streptokinase terhadap kadar BUN (*Blood Urea Nitrogen*).

2. Mengetahui pengaruh dari pemberian terapi ekstrak etanol daun kumis kucing (*Orthosiphon stamineus* Benth) terhadap tikus model glomerulonefritis akut hasil induksi streptokinase terhadap kreatinin serum.

### 1.5 Manfaat

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan manfaat berupa informasi di bidang kedokteran hewan bahwa ekstrak daun kumis kucing (*Orthosiphon stamineus* Benth) memiliki efek anti inflamasi, antioksidan serta dapat dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai ekstrak etanol daun kumis kucing (*Orthosiphon stamineus* Benth) sebagai bentuk terapi bagi hewan dengan GNAPS.



### **BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA**

### 2.1 Glomerulonefritis akut

### 2.1.1 Definisi

Menurut Osborne dan Fletcher (1995), gejala glomerulonefritis bisa berlangsung secara mendadak (akut) atau berlangsung secara menahun (kronis). Penyakit ini seringkali tidak diketahui karena tidak menimbulkan gejala. Glomerulonefritis yang menunjukkan gejala antara lain menunjukkan gejala seperti anemia, dan hipertensi. Gejala umum berupa kelopak mata sembab, oliguria dan hematuria yang seringkali disertai dengan hipertensi. Prosentase kesembuhan penyakit ini umumnya (sekitar 80%) dapat sembuh, 10% menjadi kronis, dan 10% berakibat fatal. Gejala glomerulonefritis akut post *Streptococcus* timbul setelah 9–11 hari pasca infeksi *Streptococcus* (Noer, 2006).

Hasil survey kejadian glomerulonefritis akut pada kucing rata-rata terjadi pada kisaran umur 3-4 tahun dengan presentase 75% merupakan kucing berjenis kelamin jantan, sedangkan prosentase glomerulonefritis akut pada anjing yakni sebesar 55% dengan usia berkisar 4-8 tahun pada anjing berkelamin jantan (Brown, 2013). Glomerulonefritis dicurigai bila terjadi peningkatan proteinuria yang signifikan terdapat pada endapan urine yang tidak aktif, terutama pada pasien dengan riwayat lethargy, anoreksia, atau muntah. Seringkali, proteinuria adalah temuan insidental selama proses urinalisis rutin. Ini harus segera diinvestigasi lebih lanjut tentang asal protein yang hilang (Madaio dan Harrington, 2001).

### 2.1.2 Patofisiologi

Menurut Avner and Davis (2004), sebagian besar bentuk glomerulonefritis post *Streptococcal* akut (GNAPS) dimediasi oleh proses imunologis. Imunitas seluler dan humoral berperan penting dalam patogenesa penyakit ini. Mekanisme yang tepat dimana GNAPS terjadi masih harus ditentukan. Dua teori yang paling banyak diajukan meliputi penangkapan glomerular kompleks imun yang bersirkulasi dan yang kedua ialah pembentukan kompleks antigen-antibodi imun in-situ yang dihasilkan dari antibodi yang bereaksi dengan komponen *Streptococcus* yang tersimpan dalam glomerulus atau dengan komponen glomerulus yang disebut dengan "mimikri molekuler".

Timbulnya GNAPS (Glomerulonefritis akut post *Streptococcus*) didahului oleh infeksi bakteri *Streptococcus* ekstra renal oleh bakteri *Streptococcus* golongan A tipe 4, 12, 25. *Streptococcus* grup A dapat memproduksi 2 jenis streptokinase imunogenik yaitu streptokinase yang dapat mengubah plasminogen menjadi plasmin dan streptokinase yang mengubah C3 menjadi C3a, suatu faktor kemotaktis. Streptokinase di kenal juga sebagai fibrinolisin yang merupakan *spreading factor*, dan berperan dalam penyebaran bakteri melalui jaringan karena kemampuannya mengubah plasminogen menjadi plasmin. Plasmin akan mengaktivasi kaskade komplemen, dan menyebabkan pemecahan protein matriks ekstraselular, mencerna fibrin, serta dapat menginduksi pelepasan vasoaktif bradikinin. Sebagai hasilnya, infeksi jaringan lunak oleh *Streptococcus* grup A akan cepat menyebar dan meluas (Smith *et al.*, 2003).

Menurut Avner *et al.*, (2004), imunitas humoral oleh antigen *Streptococcus* nefritogenik ditandai dengan pembentukan kompleks antigenantibodi serta adanya deposit kompleks imun dalam glomerulus. Proses imun akan mengaktivasi komplemen melalui jalur klasik dan alternatif. Aktivasi melalui jalur klasik terutama terjadi pada fase permulaan dan akan diaktivasi oleh kompleks imun jika terjadi deposit IgG. Penelitian membuktikan bahwa aktivasi jalur alternatif juga terjadi, tampak adanya properdin glomerulus yang berarti sebuah komponen regulasi yang positif dari jalur alternatif.

Menurut Todd (2004), streptokinase mengubah plasminogen menjadi plasmin dan C3 menjadi C3a. Plasmin akan mengaktivasi komplemen dan menyebabkan pemecahan protein matriks ekstraselular. Protein NAPlr akan berikatan dengan glomerulus dan mempengaruhi plasmin teraktivasi (*activated plasmin*) yang mempunyai peranan penting pada proses inflamasi lokal.

Menurut Sekarwana (2001), periode laten antara infeksi *Streptococcus* dengan kelainan glomerulus menunjukkan bahwa proses imunologis memegang peran penting dalam mekanisme penyakit. Respon yang berlebihan dari sistem imun pejamu pada stimulus antigen dengan produksi antibodi yang berlebihan menyebabkan terbentuknya kompleks Ag-Ab yang nantinya melintas pada membran basal glomerulus, sehingga terjadi aktivasi sistem komplemen yang melepas substansi yang akan menarik neutrofil. Enzim lisosom yang dilepas netrofil merupakan faktor responsif untuk merusak glomerulus. Selanjutnya komplemen akan terfiksasi mengakibatkan lesi dan peradangan yang menarik leukosit polimorfonuklear (PMN) dan trombosit menuju tempat lesi.

Menurut Bijanti (2010), glomerulonefritis akut dapat menyebabkan penurunan filtrasi glomerulus, yang berakibat terjadinya penurunan filtrasi BUN dan kreatinin, serta reabsorpsi oleh tubulus ginjal juga dapat terganggu, sehingga menyebabkan terjadinya peningkatan kadar BUN dan kreatinin dalam darah.

### 2.1.3 Gejala Klinis

Gejala glomerulonefritis bisa berlangsung secara mendadak (akut) atau secara menahun (kronis), seringkali tidak diketahui karena tidak menimbulkan gejala. Lebih dari 50% kasus GNAPS bersifat asimtomatik. Glomerulus mengalami kerusakan akibat penimbunan antigen dari gumpalan bakteri *Streptococcus* yang mati dan antibodi yang menetralisirnya. Gumpalan ini membungkus selaput glomeruli dan mempengaruhi fungsinya (Lumbanbatu, 2003).

Periode laten rata-rata berlangsung selama 10 atau 21 hari (Bergstein, 2000). Gejala yang sering ditemukan pada glomerulonefritis akut (GNA) dapat berupa hematuria, dan edema yang dapat dijumpai pada daerah sekitar mata atau seluruh tubuh. Gambaran GNAPS yang paling sering ditemukan ialah hematuria, oligouria, edema dan hipertensi. Gejala—gejala umum yang berkaitan dengan permulaan penyakit seperti *lethargy*, anoreksia, demam, mual, muntah dan sakit kepala dapat terjadi. Gejala gastrointestinal dapat ditemukan berupa muntah, anoreksia, konstipasi dan diare. Selain itu, pada GNAPS ditemukan tingkat proteinuria secara signifikan lebih tinggi pada kelompok dengan glomerulonefritis dibandingkan dengan penyakit non glomerular (P<0,00006). Hasil tersebut dibedakan berdasarkan usia, jenis kelamin, tingkat kreatinin atau adanya hematuria atau tidak.

### 2.1.4 Diagnosa

Diagnosis GNAPS dapat ditegakkan dengan melakukan anamnesa, peneriksaan fisik dan pemeriksaan penunjang. Pada anamnesa didapatkan riwayat infeksi tenggorokan atau infeksi kulit sebelumnya. Pada pemeriksaan fisik kecurigaan akan adanya GNAPS bila didapatkan tekanan darah tinggi (hipertensi) walaupun kadang dalam batas normal, adanya edema atau sembab pada daerah wajah terutama daerah periorbital, serta timbulnya *skin rash* (Todd, 2004).

Praktek klinis saat ini menunjukkan bahwa gagal ginjal akut biasanya didiagnosis dengan melakukan pengukuran terhadap kadar kreatinin dan *blood urea nitrogen* (BUN) dalam serum (Nguyen dan Devarajan, 2008). Biomarker yang ideal untuk kerusakan akut ginjal harus bersifat non-invasif, dapat menggunakan urine atau darah, cepat dan murah, bisa dikembangkan sebagai pedoman untuk uji klinis dan dapat digunakan sebagai diagnosa awal kerusakan fungsi ginjal. Banyak pilihan biomarker telah dikembangkan untuk deteksi awal dan akurat dari penyakit ginjal akut (Cruz *et al.*, 2011).

Pemeriksaan protein urin merupakan pemeriksaan yang paling rutin untuk mengetahui fungsi ginjal selain pemeriksaan kreatinin. Proteinuria adalah meningkatnya kadar protein di dalam urin. Kejadian ini disebabkan oleh beberapa hal diantaranya meningkatnya plasma protein dengan bobot molekul rendah yang melewati glomerulus, atau dapat juga disebabkan kerusakan glomerulus yang menyebabkan transpor protein yang berlebihan ke selaput sekunder dari glomerulus (Hurley dan Vaden 1995). Protein dapat masuk ke dalam urin bila terjadi kerusakan pada glomeruli atau tubulus pada ginjal. Tes proteinuria merupakan pemerik-

saan yang hingga kini cukup efektif untuk mengetahui apakah fungsi ginjal mulai terganggu (Herdin dan Sibuea, 2005).

Protein urin digunakan untuk menentukan permeabilitas membran basalis glomerulus. Pemeriksaan menggunakan spesimen urine acak, sehingga protein dapat dideteksi dengan menggunakan suatu strip reagen atau dipstik, jika spesimen urine acak positif terhadap proteinuria biasanya dianjurkan untuk melakukan pemeriksaan urin 24 jam. Adanya sejumlah protein dalam urin merupakan indikator adanya kondisi gangguan ginjal (Kee dan Le, 1997).

Menurut Isrina dan Hariono (2014), beberapa pemeriksaan pada serum dilakukan untuk mengevaluasi fungsi ginjal. Pemeriksaan yang paling aman dilakukan sebagai skrining awal penyakit ginjal adalah pemeriksaan kadar nitrogen urea darah (BUN) dan kadar kreatinin. Peningkatan kadar nitrogen urea darah seringkali menggambarkan adanya trauma glomerulus, kerusakan tubuler dan gangguan aliran darah ke ginjal. Sedangkan peningkatan konsentrasi kreatinin serum mencerminkan adanya perubahan laju filtrasi glomerulus (LFG) (Bijanti, dkk. 2010).

### 2.1.5 Terapi

Terapi pada GNA dapat bersifat suportif dan simptomatis dengan tujuan meminimalkan kerusakan pada glomerulus, dan meningkatkan fungsi ginjal. Prinsip dari terapi yang diberikan untuk glomerulonefritis adalah dengan mengontrol inflamasi beserta gejala-gejala yang tampak serta mencegah terjadinya fibrosis. Beberapa pengobatan terhadap glomerulonefritis akut pasca *Streptococcus* pada hewan yang seringkali dilakukan terhadap GNAPS memiliki berbagai kendala

Penanganan pasien dengan GNAPS bersifat suportif dan simtomatik. Pengobatan ditujukan terhadap penyakit yang mendasarinya dan komplikasi yang ditimbulkannya (Sekarwana, 2001). Menurut Lumbanbatu (2003), tindakan umum pasien glomerolunefritis akut adalah istirahat sampai gejala edema dan kongesti vaskuler (dispneu, edema paru, kardiomegali, hipertensi) menghilang, kira- kira selama 3-4 minggu. Diet yang berupa pembatasan masukan garam (0,5-1 gr/hari) dan cairan selama edema, oligouria atau gejala vaskuler dijumpai. Protein dibatasi (0,5/kgBB/hari), diberikan furosemide (1-2) mg/kgBB/hari secara peroral dibagi atas 2 dosis sampai edema dan tekanan darah mengalami penurunan.

Menurut Smith *et. al.*, (2003), tidak ada pengobatan spesifik untuk GNAPS, pengobatan hanya merupakan tindakan supportif. Pada kasus ringan, dapat dilakukan *bedrest*, pemberian obat-obatan diuretik, atau mengatasi hipertensi yang timbul dengan vasodilator atau obat-obat anti hipertensi yang sesuai. Gagal ginjal akut perlu diberikan restriksi cairan, pengaturan nutrisi dengan pemberian diet yang mengandung kalori yang adekuat, rendah protein, rendah natrium, serta restriksi kalium dan fosfat. Kontrol tekanan darah dengan hidralazin, *calcium channel blocker*, β *blocker*, atau diuretik.

BRAWIJAYA

### 2.2 Streptokinase

Streptokinase adalah protein ekstra seluler non enzimatik yang dibentuk oleh rantai polipeptida yang terdiri dari 414 asam amino tanpa jembatan disulfur. Streptokinase merupakan enzim ekstraselular yang diproduksi oleh berbagai strain *Streptococcus* β hemolitik. Enzim adalah polipeptida rantai tunggal yang memberikan tindakan fibrinolitiknya secara tidak langsung dengan mengaktifkan plasminogen peredaran darah. Streptokinase memiliki massa molar 47 kDa dan terdiri dari 414 residu asam amino (Malke dan Ferretti, 1984).

Menurut Dewoto (2008), Streptokinase yang dihasilkan oleh beragam kelompok *Streptococcus* memiliki struktur yang berbeda. Streptokinase merupakan protein yang dibuat dari filtrat kultur Streptococus β-hemoliticus pada tahun 1962 yang berdaya fibrinolitis dengan jalan membentuk kompleks dengan plasminogen yang mengubahnya menjadi plasmin.

Streptococcus grup A dapat memproduksi 2 jenis streptokinase imunogenik yaitu streptokinase yang dapat mengubah plasminogen menjadi plasmin dan streptokinase yang mengubah C3 menjadi C3a, suatu faktor kemotaktis (C5a) (Yoshizawa N, 2004). Sediaan streptokinase yang berasal dari Streptococcus  $\beta$  hemoliticus adalah vial 1.500.000 IU (Bahaudin dkk., 2010). Streptokinase dikenal juga sebagai fibrinolisin yang merupakan spreading factor dan berperan dalam penyebaran bakteri melalui jaringan karena kemampuannya mengubah plasminogen menjadi plasmin. Plasmin akan mengaktivasi kaskade komplemen, menyebabkan pemecahan protein matriks ekstraselular, mencerna fibrin, dan menginduksi pelepasan vasoaktif bradikinin. Sebagai hasilnya, infeksi jaringan

lunak oleh *Streptococcus* grup A akan cepat menyebar dan meluas. Streptokinase dapat juga berikatan dengan struktur glomerulus yang normal dengan afinitas yang berbeda beda untuk setiap strain. Streptokinase terikat erat dengan glomerulus, dan deposit streptokinase glomerular dapat dideteksi dengan teknik pewarnaan tertentu (Rodriguez, 2009).

Streptococcus merupakan kokus tunggal berbentuk batang atau ovoid dan tersusun seperti rantai. Kokus membelah pada bidang yang tegak lurus sumbu panjang rantai. Anggota rantai tersebut sering membentuk gambaran diplokokus dan terlihat seperti batang. Beberapa Streptococcus menguraikan polisakarida kapsular seperti pneumokokus, kapsul ini mengganggu proses fagositosis. Dinding sel Streptococcus mengandung protein (antigen M, T dan R). Pertumbuhan sebagian besar Streptococcus patogen paling baik pada suhu 37° C, Streptococcus menghasilkan toksin seperti streptokinase, streptodornase, hialuronidase, eksotoksin pirogenik dan hemolisin. Streptococcus pyrogen β hemolitikus menghasilkan streptolisin. Streptolisin O berperan pada beberapa proses hemolisis (Jawetz, 2008).

### 2.3 BUN (Blood Urea Nitrogen) dan Kreatinin

BUN (*Blood Urea Nitrogen*) adalah produk akhir dari metabolisme protein yang diekskresikan melalui urin. Penurunan kadar BUN dapat disebabkan oleh hipervolemia (overhidrasi), kerusakan hati yang berat, diet rendah protein, malnutrisi dan kehamilan. Peningkatan kadar BUN dapat disebabkan oleh dehidrasi, konsumsi protein yang tinggi, suplai darah ke ginjal menurun, gagal ginjal, glomerulonefritis dan sepsis (Sutedja, 2009).

Kecepatan aliran urin menyebabkan reabsorpsi BUN menurun, begitu pula sebaliknya apabila aliran urin menurun, maka reabsorpsi BUN meningkat. Kadar ureum dalam darah hewan dapat dipengaruhi oleh kondisi patologis, seperti adanya penurunan fungsi ginjal dan kekurangan cairan tubuh. Selain itu, juga dapat dipengaruhi oleh asupan pakan tinggi protein. Protein yang dikonsumsi akan meningkatkan pelepasan asam amino yang kemudian akan menghasilkan amonia yang selanjutnya dirubah menjadi urea (Guyton dan Hall, 2007). Asupan protein yang tinggi akan meningkatkan aliran darah pada ginjal dan laju filtrasi glomerulus sampai sekitar 20-30 sesaat setelah subjek uji diberi pakan (Meyer and Harvey, 2004). Kadar ureum normal pada tikus menurut Lakshmi (2014), yaitu 15-21 mg/dL. Menurut Isrina dan Hariono (2014), kadar BUN pada anjing ialah 6-24 mg/dL, sedangkan pada kucing yakni 5-30 mg/dL.

Metode pengukuran kadar BUN menurut (Ramadhani, 2015), salah satunya ialah menggunakan metode urease-*salicylate* yang dilakukan pada alat *Autoanalyzer Biosystem* dengan prinsip kerja yaitu urea dalam sampel akan bereaksi dengan urease dan salicylate yang kemudian akan diukur secara otomatis menggunakan spektromotor. Menurut Lakshmi (2014), kadar normal kreatinin pada tikus adalah 0,2-0,8 mg/dL. Kreatinin merupakan produk akhir dari metabolisme kreatin. Kreatinin disintesis oleh hati dan terdapat pada hampir dalam semua otot rangka. Kreatinin terikat secara reversibel kepada fosfat dalam bentuk fosfokreatin, yakni senyawa penyimpan energi. Reaksi kreatin + fosfat ↔ fosfokreatin yang bersifat reversibel pada waktu energi dilepas atau diikat, namun sebagian kecil dari kreatinin itu secara irreversibel berubah menjadi kreatin yang

tidak mempunyai fungsi sebagai zat berguna dan keberadaannya dalam peredaran darah ialah untuk dieliminasi oleh ginjal.

Kreatinin merupakan hasil metabolisme dari kreatin dan fosfokreatin. Kreatinin memiliki berat molekul 113-Da (Dalton). Kreatinin difiltrasi di glomerulus dan direabsorpsi di tubular. Kreatinin plasma disintesis di otot skelet sehingga kadarnya bergantung pada massa otot dan berat badan. Proses awal biosintesis kreatin berlangsung di ginjal yang melibatkan asam amino arginin dan glisin. Pada pembentukan kreatinin tidak ada mekanisme *reuptake* oleh tubuh, sehingga sebagian besar kreatinin diekskresi lewat ginjal (Banarjee, 2005).

Peningkatan kadar kreatinin terjadi akibat kerusakan fungsi ginjal, keadaan ketotik, hiperglikemi, latihan yang berat, dan konsumsi daging yang dimasak. Beberapa obat juga dapat mengakibatkan peningkatan kadar serum kreatinin, antara lain yakni sefalosporin (pada metode Jaffe), flusitosin (pada metode enzimatik), simetidin, dan trimetoprim yang dapat memblok tubulus yang mensekresi kreatinin. Penurunan kadar serum kreatinin terjadi pada keadaan pembatasan protein diet, malnutrisi, bilirubin (pada metode jaffe), penyakit ginjal, dan penyakit hati kronis (Rosner dan Bolton, 2006).

Kadar normal kreatinin pada anjing berkisar antara 0,4-1,5 mg/dL, sedangkan pada kucing yakni 0,5-2,1 mg/dL (Isrina dan Hariono, 2014). Kadar kreatinin yang rendah pada hasil pemeriksaan kadar kreatinin serum menunjukkan status nutrisi yang rendah, karena protein yang dikonsumsi jumlahnya sangat sedikit. Sedangkan tingginya kadar kreatinin serum yang tinggi menunjukkan adanya kondisi kerusakan pada ginjal berupa nekrosis maupun apoptosis (Barok-

ah, 2007). Metode pemeriksaan kreatinin serum salah satunya ialah menggunakan metode Jaffe yang merupakan metode kolorimetri. Prinsip metode ini menurut Haribi dkk. (2009), adalah adanya reaksi kreatinin dengan asam pikrat dalam suasana basa akan membentuk kompleks kreatinin pikrat berwarna jingga dan diukur menggunakan spektrofotometer.

Menurut Nicola (2012), disfungsi renal terjadi jika kemampuan filtrasi kreatinin berkurang dan kadar kreatinin serum meningkat. Peningkatan kadar kreatinin serum dua kali lipat mengindikasikan adanya penurunan fungsi ginjal sebesar 50%, demikian juga peningkatan kadar kreatinin serum tiga kali lipat merefleksikan penurunan fungsi ginjal sebesar 75%. Beberapa penyebab peningkatan kadar kreatinin dalam darah antara lain yakni dehidrasi, kelelahan yang berlebihan, penggunaan obat yang bersifat toksik pada ginjal, disfungsi ginjal disertai infeksi, hipertensi yang tidak terkontrol, dan penyakit ginjal. Menurut Roesli (2007), ureum dan kreatinin merupakan produk metabolisme yang sangat bergantung pada filtrasi glomerulus untuk ekskresinya, sehingga keduanya akan terakumulasi di darah jika fungsi ginjal terganggu. Konsentrasi zat-zat tersebut sebanding dengan meningkatnya jumlah penurunan nefron fungsional.

### 2.4 Kumis Kucing (Orhosiphon aristatus)

### 2.4.1 Klasifikasi Kumis Kucing

Menurut Herbarium Bogoriense (2014), klasifikasi tumbuhan kumis kucing ialah sebagai berikut:

Kingdom

: Plantae

Subkingdom : Tracheobionta

Super Divisi : Spermatophyta

Divisi : Magnoliophyta

Kelas : Magnoliopsida

Sub Kelas : Asteridae

Ordo : Lamiales

Famili : Lamiaceae

: Orthosiphon Genus

: Orthosiphon stamineus Benth. Spesies



### 2.4.2 Deskripsi

Kumis kucing merupakan salah satu tumbuhan obat-obatan yang sudah terkenal baik di dalam maupun di luar negeri. Kumis kucing merupakan salah satu tumbuhan obat yang populer di Asia Tenggara. Tumbuhan ini termasuk ke dalam kingdom *Plantae*, jenis *Orthosiphon aristatus*, marga Orthosiphon, suku Labiatae, bangsa Tubiflorae, kelas Dycotiledonae, sub divisio Angiospermae, dan divisio Spermatophyta (De Padua *et al.*, 1999).



**Gambar 2.1** Tumbuhan Kumis Kucing (*Orhosiphon aristatus*) (Sumber: Sumaryono *et. al.*, 2008).

Kumis kucing merupakan tumbuhan semak tahunan yang dapat tumbuh hingga mencapai 50-150 cm. Kumis kucing memiliki batang berkayu yang berbentuk segi empat, beruas-ruas dan bercabang dengan warna coklat kehijauan. Daun kumis kucing merupakan daun tunggal yang berbentuk bulat telur, dengan ukuran panjang 7-10 cm dan lebar 8-50 cm. Bagian tepi daun bergerigi dengan ujung yang panjang runcing. Daun kumis kucing tipis dan berwarna hijau. Bunga kumis kucing berupa bunga majemuk yang terletak di ujung ranting dan cabang dengan mahkota bunga berbentuk bibir dan berwarna putih. Kelopak berlekatan

Kumis kucing (*Orthosiphon stamineus* Benth.) di Indonesia dapat dimanfaatkan dalam bentuk daun yang dikeringkan (simplisia) dipakai sebagai obat yang memperlancar pengeluaran air kemih (diuretik), sedangkan di India untuk mengobati rematik. Masyarakat menggunakan kumis kucing sebagai obat tradisional sebagai upaya penyembuhan batuk, encok, masuk angin dan sembelit (Dalimarta, 2003).

Secara kimiawi, kandungan alami yang terkandung dalam tanaman ini ialah kandungan flavonoid yang tinggi, polifenol, protein bioaktif yang aktif, glikosida, minyak atsiri, dan sejumlah potassium. Penelitian sebelumnya melaporkan bioaktif pentacyclic triterpenes asam betulinic, oleanolic acid, ursolic acid dan β-sitosterol terkandung dari daun tanaman ini (Tezuka *et al.*, 2000).

Kumis kucing (*Orthosiphon stamineus* Benth) merupakan salah satu jenis tanaman obat yang dapat digunakan dalam pengobatan tradisional. Menurut Dalimartha (2005) daun kumis kucing berkhasiat sebagai peluruh urine (diuretik), anti radang (anti-inflamasi), menghilangkan panas dan lembab, serta menghancurkan batu kandung kemih. Mahendra dan Fauzi (2005), menjelaskan bahwa berdasarkan uji pra klinis, tanaman kumis kucing berkhasiat sebagai diu-

retikum, menurunkan kadar asam urat, hipertensi, diabetes mellitus, rematik, antibakteri dan pelarut batu kalsium.

O. stamineus dikenal dengan nama Misai kucing dan Kumis kucing. O. stamineus banyak ditanam di Asia Tenggara dan negara tropis. Daun tanaman ini biasa digunakan di negara-negara Asia Tenggara dan Eropa untuk teh herbal, yang dikenal sebagai "teh Jawa" (Indubala, 2000). Ujung daun dan batang tanaman digunakan secara medis. Studi ilmiah telah menemukan bahwa daun tersebut menunjukkan sifat farmakologis dinamis seperti sifat antioksidan, antibakteri, heptoprotektif, anti-inflamasi, sitotoksik, diuretik, antihipertensi dan vasodialis (Tezuka et al., 2000).

Orthosiphon stamineus benth telah digunakan sebagai ramuan obat selama berabad-abad di negara-negara Asia Tenggara termasuk Indonesia dan Malaysia. Tanaman ini digunakan sebagai obat untuk katarak, infeksi kandung kemih dan sebagai obat untuk berbagai gangguan seperti nefritis, nefrolitiasis, hidronefrosis, kalkulus vesikal, arteriosklerosis, asam urat dan rematik. Masyarakat menggunakan kumis kucing sebagai obat tradisional sebagai upaya penyembuhan batuk, encok, masuk angin dan sembelit (Dalimarta, 2003). Salahsatu cara untuk mendapatkan ekstrak daun kumis kucing ialah dengan melakukan ekstraksi. Ekstraksi menurut Mukhriani (2014), merupakan proses pemisahan bahan dari campurannya dengan menggunakan pelarut yang sesuai.

### 2.4.3 Kandungan Kimia

### **2.4.3.1 Saponin**

Saponin adalah senyawa aktif permukaan yang kuat yang menimbulkan busa jika dikocok dalam air. Senyawa ini disebut saponin karena sifatnya yang khas menyerupai sabun. Saponin adalah suatu glikosida yang ada pada banyak macam tanaman. Saponin memiliki kegunaan dalam pengobatan, terutama karena sifatnya yang mempengaruhi absorpsi zat aktif secara farmakologi. Beberapa jenis saponin bekerja sebagai antimikroba (Masroh, 2010). Saponin adalah senyawa aktif yang kuat dan menimbulkan busa jika digosok dalam air sehingga bersifat seperti sabun dan mempunyai kemampuan antibakterial. Saponin dapat meningkatkan permeabilitas membran sel bakteri sehingga dapat mengubah struktur dan fungsi membran, menyebabkan denaturasi protein membran sehingga membran sel akan rusak dan lisis (Siswandono dan Soekarjo, 1995). Menurut Dwidjoseputro (1994) menyatakan bahwa saponin memiliki molekul yang dapat menarik air atau hidrofilik dan molekul yang dapat melarutkan lemak atau lipofilik sehingga dapat menurunkan tegangan permukaan sel yang akhirnya menyebabkan kehancuran bakteri.

Saponin berasal dari kata *sapo* (bahasa latin yang berarti sabun), merupakan senyawa surfaktan yang menimbulkan busa apabila dikocok dengan air. Saponin merupakan salah satu golongan glikosida yang merupakan campuran dari karbohidrat (glikon) dan nonkarbohidrat (aglikon). Apabila dihidrolisis akan membentuk dua komponen yaitu gula dan sapogenin. Beberapa tahun belakangan ini, saponin tertentu menjadi penting karena dapat diperoleh dari beberapa tana-

man dengan hasil yang baik dan digunakan dalam bidang kesehatan (Amelia, 2004).

### **2.4.3.2 Flavonoid**

Orthosiphon stamineus mengandung beberapa unsur aktif antara lain terpenoid dan polifenol (Tezuka et al., 2000). Flavonoid lipofilik yang diisolasi dari Orthosiphon stamineus menunjukkan aktivitas pemulungan radikal terhadap radikal diphenylpicrylhydrazyl dan penghambatan 15-lipoksigenase dari kedelai yang digunakan sebagai model untuk 15-lipoxygenase mamalia. Beberapa peneliti telah menunjukkan bahwa flavones sinensetin dan 3'-hydroxy-5,6,7,4'-tetramethoxyflavone diisolasi dari aktivitas diuretik Orthosiphon stamineus pada tikus (Loon et al., 2005).

Kumis kucing berisi beberapa zat kimia aktif, tetapi hanya satu kelas senyawa yang paling penting, yaitu kelompok fenolik. Daun kumis kucing mengandung senyawa kimia yang mempunyai daya antibakteri yaitu, alkaloid, flavonoid, tanin, polifenol, saponin (Alshaws, dkk., 2012). De Padua *et al.*, (1999), menyatakan sifat diuretik daun kumis kucing diberikan oleh senyawa kalium (potassium), inositol dan 3'-hydroxy-5,6,7,4' tetramethoxyflavone, sifat anti bakteri karena adanya senyawa turunan *caffeic acid* dan saponin serta lipophilic flavonoid sebagai antitumor dan anti-inflammasi yang menghambat proses *cyclo-oxygenase* dan *lipoxygenase*.

Studi farmakologi dari *Orthosiphone stamineus* Benth. yang ditentukan dari keseluruhan ekstrak, tingtur, fraksi yang dipilih dan senyawa murni. Studi tersebut menunjukkan aktivitas antioksidan, antitumor, diuretik, antidiabetes, an-

tihipertensi, antiinflamasi, antibakteri, dan aktivitas hepatoprotektif (Adnyana *et al.*, 2013). Selain itu, senyawa fenolik yang terkandung didalam kumis kucing memiliki banyak aktivitas biologis seperti antikarsinogenik, antiinflamasi, dan anti-aterosklerosis (Gao *et al.*, 2008).

Beaux et al., (1999), menjelaskan bahwa ekstrak air dan ekstrak alkohol dari kumis kucing dapat meningkatkan aktivitas diuretik pada tikus dengan meningkatnya pengeluaran urine serta ekskresi sodium dari kandung kemih. Aktivitas diuretik ekstrak hydroalcohol dari bagian aerial O. stamineus dilaporkan pada dosis 50 mg/kg, ekstrak ini menunjukkan efek yang serupa dengan hydrochlorotiazide dengan dosis 10 mg/kg. Efek nefroprotektif ekstrak metanol diamati dengan menggunakan model nephrotic yang diinduksi gentamisin pada tikus. Pemberian ekstrak metanol pada dosis 100 dan 200 mg/kg bb secara signifikan menurunkan kadar kreatinin serum, urea darah, protein urine dan kerusakan ginjal setelah pemberian selama 10 hari.

Beberapa penelitian memberikan bukti ilmiah untuk penggunaan tradisional *O. stamineus* dalam pengobatan batu ginjal dan asam urat. *O. stamineus* terbukti meningkatkan aktivitas antagonis reseptor adenosin A, dan pada gilirannya merangsang ginjal untuk mengalirkan urin secara berlebihan dan dengan demikian ekskresi natrium dan ion lainnya. Demikian pula, penelitian lain melaporkan bahwa *O. stamineus* mengurangi kadar asam urat pada hewan pengerat (Arafat *et al.*, 2008).

## BRAWIJAY

### 2.4.3.3 Sinensetin

Menurut Ahmad *et al.*, (2008), sinensetin merupakan flavonoid yang aktif secara farmakologi yang ditemukan dalam daun kumis kucing dan dapat dijadikan sebagai petunjuk adanya daun kumis kucing dalam suatu campuran. Menurut Olah *et al.*, (2003), daya hambat yang dimiliki oleh sinensetin cukup tinggi terhadap *Staphylococus epidermidis*. Menurut Anggraeni dan Triantoro (1992), hal ini dikarenakan sinensetin merupakan senyawa yang paling stabil dalam kumis kucing, namun kadar sinensetin dalam daun kumis kucing yaitu sebesar 0.365% (bunga ungu) dan 0.100% (bunga putih). Kadar sinensetin memang relatif kecil, namun berdasarkan riset dilaporkan bahwa sinensetin mempunyai aktivitas diuretik dan potensi sebagai antioksidan dan antibakteri (Akowuah *et al.*, 2005).

### 2.5 Hewan Model

### 2.5.1 Klasifikasi Tikus putih (*Rattus norvegicus*)

Menurut Singgih dan Upik (2006), taksonomi tikus laboratorium adalah sebagai berikut :

Kingdom : Animal

Filum : Chordata

Subfilum : Vertebrata (Craniata)

Kelas : Mamalia

Subkelas : Theria

Infrakelas : Eutharia

Ordo : Rodentia

Subordo : Myomorpha

Superfamili : Muroidea

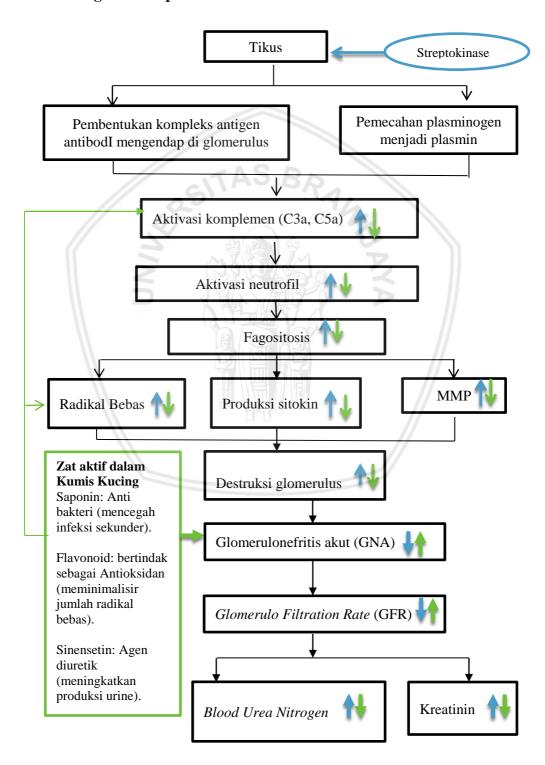
Famili : Muridae Subfamili : Murinae Genus : Rattus

Spesies : Rattus norvegicus L.

Menurut Sihombing (2011), tikus putih (*Rattus norvergicus*) digunakan sebagai hewan model penelitian karena kemampuan reproduksi tinggi, mudah diperoleh, ekonomis, dan sistem fisiologis yang mirip *pet animal* mamalia. Menurut Wati dkk., (2013), Induksi obat pada hewan coba telah dilakukan pada penelitian sebelumnya dimana penelitian tersebut menunjukkan bahwa tindakan kuratif dari penyakit ginjal kronis membutuhkan hewan model fibrosis ginjal. Hewan model fibrosis ginjal akan sangat membantu saat dilakukan penelitian mengenai tindakan kuratif untuk penyakit fibrosis ginjal.

### BAB 3 KERANGKA KONSEPTUAL DAN HIPOTESIS PENELITIAN

### 3.1 Kerangka Konsep



### **Keterangan:**

**1** 

: Peningkatan dan penurunan pasca terapi

**\*** 

: Peningkatan dan penurunan pasca induksi streptokinase

: Target terapi

 $\leftarrow$ 

: Induksi streptokinase

: Pemberian ekstrak etanol daun kumis kucing (Orthosiphon stamineus Benth.)

Tikus jantan normal diinduksi streptokinase melalui rute intravena yang dilakukan 3 kali yaitu hari ke-1, ke-6 dan hari ke-11 akan menyebabkan terjadinya glomerulonefritis yang ditandai dengan peningkatan kadar BUN dan kreatinin. Mekanisme terjadinya glomerulonefritis akut ini adalah salah satu bentuk dari hipersensitivitas tipe III (kompleks imun).

Streptokinase yang bertindak sebagai antigen yang diinjeksikan akan masuk ke dalam sirkulasi darah akan memicu terjadinya reaksi hipersensitivitas tipe III. Adanya reaksi hipersensitif tersebut akan memicu sistem imun dari hewan untuk menghasilkan antibodi secara berlebih yang akan memicu terbentuknya deposit kompleks antigen-antibodi dalam glomerulus. Endapan kompleks antigenantibodi dalam dinding glomerulus mengaktifkan mediator biokimiawi inflamasi seperti leukosit, fibrin, dan juga komplemen. Adanya antigen streptokinase juga akan menyebabkan pecahnya plasminogen menjadi plasmin yang mampu mengaktivasi reaksi kaskade komplemen dengan adanya pengendapan kompleks antigen-antibodi di dalam glomerulus dan memecah C3 menjadi C3a, anafilotaksin dan C3b, kemudian akan memecah C5 menjadi C5a anafilatoksin dan C5b yang merupakan inti dari kompleks imun yang berperan dalam perusakan membrane sel target.

Endapan kompleks imun, plasmin, serta hasil pemecahan C3 akan mengaktifkan komplemen jalur alternatif seperti anafilatoksin (C3a dan C5a) yang berfungsi sebagai faktor kemotaktik. C3 akan terpecah menjadi C3a anafilatoksin dan C3b yang akan memecah C5 dirombak menjadi C5a anafilatoksin dan C5b yang merupakan inti dari kompleks imun yang berperan dalam perusakan membran sel target.

Reaksi peradangan dan destruksi pada glomerulus yang ditimbulkan dari GNAPS dapat menyebabkan peningkatan permeabilitas membrane gromelurus dan penurunan fungsi filtrasi dari glomerulus. Penurunan filtrasi juga berlaku terhadap urea darah atau BUN (*Blood Urea Nitrogen*) dan kreatinin oleh glomerulus serta reabsorbsi oleh tubulus ginjal yang menyebabkan peningkatan kadar BUN dan kreatinin dalam darah.

Komplemen yang telah teraktivasi akan menarik sel-sel neutrofil dan monosit yang kemudian akan di fagositosis untuk melepaskan radikal bebas, menginduksi enzim *motrix metalloproteinase* (MMP) dalam jumlah besar pada glomerulus dan melepaskan sitokin yang akan menyebabkan destruksi matriks ekstraseluler. Komplemen juga menyebabkan agregasi dari trombosit yang akan membentuk mikrotrombi dan melepaskan amin vasoaktif. Akibat pelepasan bahan vasoaktif oleh sel mast dan trombosit akan menimbulkan vasodilatasi, peningkatan permeabilitas vaskular serta inflamasi sehingga terjadilah kerusakan pada glomerulus yang mengakibatkan terjadinya glomerulonefritis.

Inflamasi yang terjadi pada glomerulus yang merupakan manifestasi dari glomerulonefritis akut dapat menyebabkan peningkatan permeabilitas membrane

BRAWIJAYA

glomerulus dan penurunan filtrasi glomerulus. Hal ini dapat mengakibatkan penurunan filtrasi terhadap urea dan kreatinin darah pada glomerulus yang mengakibatkan akumulasi di dalam ginjal, absorbs oleh tubulus ginjal yang menyebabkan peningkatan kadar BUN dan kreatinin dalam darah.

Ekstrak daun kumis kucing mengandung flavonoid, saponin, fenol dan berbagai macam senyawa kimia lain yang berguna bagi tubuh. Flavonoid bertindak sebagai anti inflamasi dengan cara menghambat pelepasan sitokin, menghambat akumulasi leukosit pada daerah inflamasi dan mengurangi jumlah leukosit yang immobil serta mengurangi aktivasi komplemen sehingga menurunkan adhesi leukosit ke endotel sehingga menurunkan respon inflamasi, menghambat degranulasi neutrofil, serta menghambat pelepasan histamin yang merupakan salah satu amin yasoaktif mediator inflamasi.

Efek anti inflamasi dan antioksidan dari senyawa dalam kumis kucing merupakan efek utama yang diharapkan dapat menghambat aktivitas enzim COX dan lipooksigenase serta menekan aktivasi komplemen tahap akhir yang menghasilkan komponen C5b-C9 (MAC) dan sel-sel inflamasi lainnya sehingga aktivitas radikal bebas, pelepasan sitokin, dan aktivitas enzim *matrix metalloproteinase* juga mengalami penurunan. Aktivitas dari senyawa yang terdapat pada ekstrak daun kumis kucing tersebut dapat memperbaiki kerusakan matriks ekstraseluler glomerulus dengan kandungan antioksidan dalam ekstrak daun kumis kucing yang tidak hanya penting untuk menghalangi terjadinya stress oksidatif dan kerusakan jaringan, tetapi juga penting dalam mencegah peningkatan produksi sitokin proinflamasi. Hal tersebut yang akan menyeimbangkan jumlah radikal

bebas (NO) dan antioksidan sehingga stress oksidatif akan terhenti dan respon inflamasi pada jaringan yang diakibatkan peroksidasi lipid tidak akan terjadi (Youngson, 2005). Nitric oxide (NO) merupakan radikal bebas dibentuk oleh makrofag dalam reaksi eliminasi patogen intrasel melalui jalur reactive nitrogen intermediate (RNI). Perubahan pasca terapi diharapkan menunjukkan terjadinya penurunan reaksi inflamasi sistemik yang ditandai dengan penurunan kadar *Blood Urea Nitrogen* dan kreatinin serum pasca kondisi glomerulonefritis akut post *Streptococcal* (GNAPS).

### 3.2 Hipotesis Penelitian

- 1.) Ekstrak etanol daun kumis kucing (*Orthosiphon stamineus* Benth) menurunkan kadar BUN dalam darah dari tikus (*Rattus norvergicus*) model glomerulonefritis akut.
- 2.) Ekstrak etanol daun kumis kucing (*Orthosiphon stamineus* Benth) menurunkan kadar kreatinin dalam darah dari tikus (*Rattus norvergicus*) model glomerulonefritis akut.

### BRAWIJAY

### **BAB 4 METODE PENELITIAN**

### 4.1 Waktu dan Tempat Penelitian

Pelaksanaan penelitian dimulai pada 5 Desember 2017 hingga 8 Januari 2018. Pelaksanaan penelitian terdiri atas beberapa tahapan yaitu pembuatan ekstrak daun kumis kucing yang dilaksanakan di Balai Materia Medika Batu, Malang. Tahapan perawatan, perlakuan, pembedahan serta pemeriksaan sampel dilaksanakan di Laboratorium parasitologi dan Laboratorium Patologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya Malang.

### **4.2** Sampel Penelitian

Penelitian ini menggunakan sampel berupa hewan coba tikus putih (*Rattus norvegicus*) berusia 8-12 minggu dengan berat badan kisaran 150 gram dalam keadaan sehat. Hewan coba diadaptasikan selama lima hari dengan lingkungan laboratorium. Tujuan dari aklimatisasi ini adalah untuk membiasakan tikus dengan lingkungan baru agar tidak muncul stress. Banyaknya sampel dihitung berdasarkan pendapat Kusrinigrum (2008):

t  $(n-1) \le 15$ 

 $5 (n-1) \le 15$ 

Keterangan:

 $5n-5 \le 15$ 

t = Jumlah Kelompok Perlakuan

 $5n \leq 20$ 

n = Jumlah ulangan yang diperlukan

 $n \leq 20$ 

5

 $n \leq 4$ 

Berdasarkan perhitungan yang dilakukan, maka didapati 5 macam kelompok perlakuan dengan jumlah ulangan minimal 4 kali pada setiap kelompok, sehingga dibutuhkan 20 ekor hewan coba.

### 4.3 Rancangan Penelitian

Penelitian ini bersifat eksperimental dengan menggunakan metode statistik rancangan penelitian berupa Rancangan Acak Lengkap (RAL). Menurut pendapat Kusminingrum (2008), rancangan penelitian tersebut dapat dipergunakan apabila media yang digunakan dalam penelitian sama ataupun dianggap seragam. Hewan coba dibagi menjadi lima perlakuan, antara lain sebagai berikut:

Tabel 4.1 Pembagian Kelompok

Tab	el 4.1 Peliloagian Kelompok	
No.	Kelompok	Keterangan
1	Kelompok kontrol negatif (K-)	Tikus jantan tanpa diberi perlakuan.
2	Kelompok kontrol positif (K+)	Tikus jantan diinduksi streptokinase dosis 6000 IU secara intravena.
3	Kelompok P terapi 1(P1)	Tikus jantan diinduksi streptokinase dosis 6000 IU + terapi ekstrak daun kumis kucing dengan dosis 250 mg/kgBB
4	Kelompok P terapi 2 (P2)	secara oral.  Tikus jantan diinduksi streptokinase dosis 6000 IU + terapi ekstrak daun kumis kucing dengan dosis 500 mg/kgBB secara oral.

5	Kelompok P terapi 3 (P3)	Tikus diinduksi strepto-	
		kinase dosis 6000 IU +	
		terapi ekstrak daun	
		kumis kucing dengan	
		dosis 1000 mg/kgBB	
		secara oral.	

Pengukuran kadar BUN (*Blood Urea Nitrogen*) dan kreatinin serum dilakukan *post control design*.

### 4.4 Variabel Penelitian

Variabel penelitian yang diamati dalam penelitian ini adalah:

Stamineus Benth.) dan streptokinase. Dosis ekstrak etanol daun kumis kucing yang digunakan dalam penelitian ini adalah 250 mg/kg BB, 500 mg/kg BB dan 1000 mg/kg BB. Sedangkan dosis streptokinase yang digunakan ialah

6000 IU (Aulani'am dkk, 2016).

Variabel terikat : Kadar BUN (*Blood Urea Nitrogen*) dan kreatinin dalam darah.

Variabel kendali : Homogenitas tikus (Jenis kelamin jantan, umur, berat badan), suhu, kelembaban kandang dan ruangan, pakan, kandang serta ruangan yang digunakan selama penelitian.

### 4.5 Alat dan Bahan Penelitian

### 4.5.1 Alat

Alat yang digunakan dalam penelitian ini terdiri atas kandang dengan ukuran  $35 \times 27,5 \times 12$  cm dengan diberi tutup terbuat dari kawat dan tempat pakan

dan minum juga sekam. Selain itu, *microtube, appendof,* mikro pipet *yellow tip* dan spuit 1 mL, *ice box* dan juga kapas dibutuhkan dalam induksi streptokinase pada tikus. pada pemberian ekstrak daun kumis kucing dibutuhkan plastik klip, alumunium foil, timbangan analitik, botol 100 ml, sonde lambung dan spuit 1 mL. Alat yang dibutuhkan untuk koleksi sampel ureum dan kreatinin pada tikus yakni spuit 1 mL, tabung vacutainer merah, *Centrifuge, dan Autoanalyzer Biosystem.* 

### 4.5.2 Bahan

Bahan yang dibutuhkan dalam penelitian antara lain mencakup tikus jantan berusia 8-12 minggu dengan berat badan 150 gram beserta pakan, air minum yang ad libitum dan juga sekam. *Streptokinase* dengan ringer laktat dan alkohol 70 % . Ekstrak etanol daun kumis kucing.

### 4.6 Tahapan Penelitian

Prosedur penelitian antara lain mencakup berikut:

- 1. Persiapan hewan coba
- 2. Preparasi Streptokinase
- 3. Pembuatan hewan model glomerulonefritis akut hasil induksi streptokinase.
- 4. Pembuatan ekstrak etanol daun kumis kucing
- 5. Pemberian metode terapi ekstrak daun kumis kucing.
- 6. Koleksi sampel darah
- 7. Menentukan kadar kreatinin serum
- 8. Menentukan kadar *Blood Urea Nitrogen* (BUN)

# BRAWIJAY

### 4.7 Prosedur Kerja

### 4.7.1 Persiapan Hewan Coba

Aklimatisasi terhadap hewan coba dilakukan selama 5 hari. Aklimatisasi terhadap hewan coba bertujuan untuk melakukan pengenalan hewan coba terhadap lingkungan yang baru. Aklimatisasi dilakukan dengan pengelompokan hewan coba secara *random* menjadi 5 kelompok. Tiap kelompok terdiri atas 4 ekor tikus dalam kandang. Setiap kandang diberi tanda (A-C3) untuk menunjukkan kelompok yang berbeda. Keadaan selama aklimatisasi dan perlakuan dikontrol pada kisaran lingkungan yang tetap dengan tujuan agar hewan uji beradaptasi dengan kondisi yang akan ditempati selama percobaan (Garvita, 2005). Lokasi pemeliharaan terletak pada tempat bebas dari polusi suara dan udara serta polutan lainnya. Setiap individu diberikan pakan satu hari sekali dengan komposisi sesuai standar *Association of Analytical Communities* (AOAC, 2005) terdiri dari protein 20-25 %, lemak 3-5%, serat kasar 8%, kalsium 0,8-1%, karbohidrat 45-50%, asam amino esensial, mineral esensial, karbohidrat, dan air minum *ad libitum*.

### 4.7.2 Persiapan Streptokinase

Streptokinase yang dipergunakan dalam penelitian ini berupa streptase dengan sediaan 1.500.000 IU yang dilarutkan dengan ringer laktat sebanyak 2 ml lalu dihomogenkan. Setelah itu ditempatkan pada tabung stock I. Langkah selanjutnya diambil 1ml pada Stock I dan dilarutkan pada ringer laktat 5 ml dengan kandungan 750.000 IU dan diletakkan pada tabung Stock II. Selanjutnya dari tabung stock II diambil 1ml untuk dijadikan stock III dengan kandungan 150.000 IU. Dosis Injeksi setiap tikus adalah 6000 IU, larutan sebanyak 40 µL diambil dari

stok 3 dan dilarutkan kembali dengan ringer laktat sehingga menjadi 100 μL. Hewan coba pada kelompok perlakuan B, C1, C2, C3 diinduksi streptokinase dengan dosis 6000 IU sebanyak 100 μL pada hari pertama, keenam dan kesebelas secara intravena pada vena coccygea (Aulanni'am dkk., 2016).

### 4.7.3 Pembuatan Hewan Model Glomerulonefritis

Hewan coba yang digunakan yaitu tikus putih (*Rattus norvergicus*) jantan strain *Wistar* berumur 12 minggu. Hal ini sesuai dengan pendapat Suckow (2006), bahwa 40-60 hari, tikus memasuki dewasa fisiologis. Tikus dipelihara dalam bak plastik berukuran 40x20x20 cm dengan alas sekam dilengkapi penutup kandang berbahan kawat kasa. Sebelum diberikan perlakuan terhadap hewan coba dilakukan adaptasi atau aklimatisasi terlebih dahulu selama 5 hari. Pasca adaptasi yakni pada hari pertama dilakukan injeksi streptokinase yang berkonsentrasi 6000 IU/ekor pertama pada tikus kelompok K+, P1, P2 dan P3. Injeksi kedua dilakukan pada interval empat hari dari injeksi pertama yakni hari ke-6 dan injeksi ketiga diberikan pada hari ke-11. Injeksi streptokinase tersebut dilakukan melalui rute intravena (IV). Pernyataan tersebut mengacu pada aturan pakai *streptokinase injection* (Mediline, 2012), yakni apabila dilakukan pemakaian lebih dari lima hari akan menyebabkan efek streptokinase menjadi kurang stabil.

### 4.7.4 Ekstrak Daun Kumis Kucing

Daun Kumis Kucing yang digunakan dalam penelitian ini telah mendapatkan keterangan determinasi dari Balai Meteria Medika Batu, Malang. Bagian yang digunakan adalah daunnya. Menurut Siska dkk., (2012), pembuatan ekstrak etanol daun kumis kucing dapat dilakukan dengan mengumpulkan daun kumis kucing untuk dibersihkan dari kotoran yang melekat dan dicuci dengan air, kemudian ditiriskan dan diangin-anginkan di udara terbuka hingga kering. Setelah kering, daun dihaluskan sampai menjadi serbuk dengan bantuan blender. Langkah selanjutnya daun diayak dengan derajat halus yang sesuai. Serbuk diekstraksi dengan cara maserasi yaitu serbuk simplisia sebanyak 1 kg direndam dengan etanol 70% dalam toples yang berwarna gelap bermulut lebar sampai seluruh simplisia tersebut terendam. Perendaman dilakukan selama 3 hari sambil dilakukan pengadukkan. Hasil perendaman disaring dengan kertas saring. Maserat yang didapat dipekatkan dengan *rotary evaporator* pada suhu di bawah 55°C pada putaran 57 rpm, hingga diperoleh ekstrak kental etanol 70% daun kumis kucing.

### 4.7.5 Pemberian Terapi Ekstrak Daun Kumis Kucing

Pemberian terapi dilaksanakan pada hari ke - 14 atau empat hari pasca pemberian streptokinase yang terakhir. Terapi ekstrak daun kumis kucing (*Orthosiphon stamineus* Benth.) diberikan pada kelompok C, D, dan E. Dosis ekstrak kumis etanol kumis kucing yang digunakan dalam penelitian ini yaitu 250 mg/kg BB, 500 mg/kg BB, dan 1000 mg/kg BB. Dosis ini merupakan modifikasi dosis dari penelitian sebelumnya oleh Fery (2014). Pemberian terapi dilakukan secara peroral melalui sonde lambung dengan dosis ekstrak etanol daun kumis kucing pada ketiga kelompok tersebut yaitu 250 mg/kg BB untuk kelompok C, 500 mg/kg BB untuk kelompok D, dan 1000 mg/kg BB untuk kelompok E. Pemberian secara rutin dilakukan satu kali per hari selama 14 hari.

**Tabel 4.2** Perlakuan Pemberian Ekstrak

Kelompok	Dosis Ekstrak Etanol Daun Kumis Kucing	Lama Pemberian	Rute Pemberian
P1	250 mg/kgBB	14 hari (1 kali sehari)	Peroral
P2	500 mg/kgBB	14 hari (1 kali sehari)	Peroral
P3	1000 mg/kgBB	14 hari (1 kali sehari)	Peroral

### 4.7.6 Pengumpulan Serum Sampel Darah

Sampel darah diambil sebanyak 2 kali yakni pada hari ke-12 atau 1 hari pasca induksi streptokinase yang terakhir dan pada akhir penelitian atau pada hari ke-25 pasca terapi ekstrak daun kumis kucing. Menurut Wati, (2013) Tikus dieuthanasi dengan cara dislokasi *cervicali vertebrae*, kemudian dibedah menggunkan *diseccting set* untuk diambil darahnya melalui jantung (intracardia). Darah yang diambil ditampung dalam vaccutainer merah dan didiamkan selama 15 menit, kemudian dilakukan sentrifuse selama 5 menit dengan kecepatan 5000 rpm untuk memisahkan serum dan sel-sel darah.

### 4.7.7 Penentuan Kadar BUN dan Kreatinin

Pengukuran kadar BUN (*Blood Urea Nitrogen*) dapat dilaksanakan dengan menggunakan metode urease dan kreatinin dengan metode Jaffe yang menggunakan alat *Autoanalyzer Biosystem*. Pengukuran kadar BUN dan Kreatinin menggunakan serum yang dikoleksi dari masing-masing kelompok. Praktek klinis saat ini terutama dalam kondisi gagal ginjal akut dapat dilakukan diagnosa dengan melakukan pengukuran terhadap kadar kreatinin dan (BUN) dalam serum. Untuk

mengetahui tentang penurunan fungsi ginjal yaitu salah satunya dengan analisis darah pada serum urea, asam urea, kreatinin (Agarwal dan Prabakaran, 2005).

### 4.8 Analisa Data

Analisa data yang dilakukan dalam penelitian ini ialah menggunakan Rancangan Acak Lengkap dengan lima perlakuan dan empat ulangan. Analisa data dengan metode analisa kuantitaif statistik *One Way Analysis Of Variant* (ANOVA) terhadap kadar BUN dan Kreatinin dan dilanjutkan dengan Uji Beda Nyata Jujur atau Tukey HSD dengan tingkat signifikan  $\alpha$ = 0,05 menggunakan Microsoft Office Excel dan *Statistical Package for The Social Science* (SPSS) *version 16.0 for windows* (Kusriningrum, 2008).

# BRAWIJAY

### **BAB 5 HASIL DAN PEMBAHASAN**

5.1 Pengaruh Ekstrak Daun Kumis Kucing (Orthosiphon stamineus Benth) Pada Hewan Model Tikus (Rattus norvegicus) Glomerulonefritis Akut Ditinjau Dari Kadar BUN (Blood Urea Nitrogen)

Darah adalah suatu suspensi partikel dalam suatu larutan koloid cair yang mengandung elektrolit yang berfungsi mengirimkan zat-zat dan oksigen yang dibutuhkan oleh jaringan tubuh, mengangkut bahan-bahan kimia hasil metabolisme dan juga sebagai pertahanan tubuh terhadap virus atau bakteri (Baldy, 2006). Menurut Edmund (2010), keberadaan urea dalam darah dengan kadar yang tinggi merupakan salah satu bentuk adanya gangguan dalam sistem ekskresi ginjal. Uji kadar BUN (*Blood Urea Nitrogen*) dipergunakan untuk mengevaluasi fungsi ginjal, status hidrasi, menilai keseimbangan nitrogen, menilai progresivitas penyakit ginjal, dan menilai hasil hemodialisis. Kondisi paparan benda asing baik bakteri maupun bahan kimia berlebih dapat dideteksi dengan pengujian kadar BUN (*Blood Urea Nitrogen*).

Vimala *et al.*, (2011) berpendapat, manifestasi nefrotoksik dapat berupa gagal ginjal akut yang ditandai dengan meningkatnya kadar kreatinin dan ureum serum. Seiring dengan penggunaan streptokinase maka perlu dilakukan berbagai usaha untuk mencegah aktivitas nefrotoksik. Usaha untuk mencegah terjadinya nefrotoksik adalah dengan menurunkan kadar kreatinin dan ureum dalam serum. Senyawa yang dapat menurunkan kadar kreatinin dan ureum serum adalah flavonoid, alkaloid dan fenolik yang terkandung di dalam ekstrak daun kumis kucing.

Tabel 5.1 Kadar BUN (Blood Urea Nitrogen) kelompok tikus perlakuan.

Kelompok Perlakuan	Kadar BUN Rata-Rata BUN ± SD (mg/dL)	Peningkatan BUN terhadap K(-) (%)	Penurunan BUN terhadap K(+) (%)
(K-)Kontrol negatif	$18,13 \pm 0,43^{a}$	-	-
(K+)Kontrol Positif	$27,27 \pm 0,39^{d}$	50,41	-
P1 (250	$24,7 \pm 0,69^{c}$		9,42
mg/kgBB)			
P2 (500	$22,15 \pm 0,68^{\mathrm{b}}$		18,77
mg/kgBB)	// JAS		
P3 (1000mg/kgBB)	$18,88 \pm 0,54^{a}$	DR.	30,76

**Keterangan:** Perbedaan notasi menunjukkan adanya perbedaan yang signifikan (p<0,05) antara kelompok perlakuan.

Berdasarkan analisis statistika menggunakan ANOVA yang dilanjutkan dengan uji Tukey menunjukkan bahwa terjadi perubahan kadar BUN (*Blood Urea Nitrogen*) pada masing-masing kelompok perlakuan yang telah dibandingkan dengan kelompok kontrol negatif pada (**Tabel 5.1**). Kadar rata-rata BUN (*Blood Urea Nitrogen*) kelompok kontrol negatif (K-) menunjukkan angka 18,13 ± 0,43 mg/dL. Nilai dari kadar BUN kelompok (K-) menunjukkan nilai normal BUN pada tikus. Menurut Lakshmi (2014), kadar ureum pada tikus adalah 15,00-21,00 mg/dL dan kadar kreatinin tikus yakni sebesar 0,2-0,8 mg/dL. Hasil dari kelompok (K-) digunakan sebagai pembanding kelompok perlakuan lain untuk menentukan adanya peningkatan atau penurunan yang terjadi pada kelompok perlakuan.

Nilai rata-rata kelompok perlakuan kontrol positif (K+) menunjukkan angka  $27,27 \pm 0,39$  mg/dL dan menunjukkan bahwa pemberian induksi

streptokinase tiga kali secara intravena dengan dosis 6000 IU dapat meningkatkan

Peningkatan kadar BUN (*Blood Urea Nitrogen*) disebabkan oleh streptokinase yang memiliki kemampuan mengubah plasminogen menjadi plasmin. Plasmin akan mengaktivasi kaskade komplemen, memecah protein matriks ekstraseluler dan menginduksi pelepasan vasoaktif bradikinin. Hal tersebut akan menyebabkan inflamasi pada jaringan dan menyebabkan terjadinya glomerulonefritis (Pardede, 2009). Kadar ureum dalam darah meningkat dikarenakan penurunan pengiriman natrium ke makula densa yang menimbulkan penurunan tahanan arteriol aferen yang diperantarai oleh umpan balik tubulo glomerulus sehingga meningkatkan aliran darah ginjal dan GFR. Kenaikan GFR ini menyebabkan kenaikan ekskresi produk sisa dari metabolisme protein, seperti ureum (Sumarny, 2006).

Kelompok P1, P2, dan P3 merupakan kelompok tikus yang diberikan terapi dengan menggunakan ekstrak etanol daun kumis kucing. Pada kelompok tikus P1 yang diberikan ekstrak etanol daun kumis kucing selama 14 hari dengan dosis 250 mg/kgBB menunjukkan rata-rata kadar BUN (*Blood Urea Nitrogen*) sebesar 24,7  $\pm$  0,69 mg/dL. Kelompok P2 yang diberikan ekstrak etanol daun kumis kucing selama 14 hari dengan dosis 500 mg/kgBB menunjukkan rata-rata

BRAWIJAYA

kadar BUN (*Blood Urea Nitrogen*) sebesar 22,15 ± 0,68 mg/dL. Kelompok P3 yang diberikan ekstrak etanol daun kumis kucing selama 14 hari dengan dosis 1000 mg/kgBB menunjukkan rata-rata kadar BUN (*Blood Urea Nitrogen*) sebesar 18,88 ± 0,54 mg/dL. Notasi yang sama pada P3 dengan (K-) menunjukkan bahwa tidak terjadi perbedaan signifikan antara P3 dengan (K-). Hal ini dapat diartikan bahwa dosis yang dapat menurunkan kadar BUN secara optimal terdapat pada perlakuan (P3). Penelitian ini membuktikan bahwa pemberian ekstrak etanol daun kumis kucing dengan dosis 250 mg/kgBB, 500 mg/kgBB, dan 1000 mg/kgBB memberikan hasil yang signifikan terhadap penurunan kadar BUN (*Blood Urea Nitrogen*) pada tikus putih pasca induksi streptokinase.

Kelompok (P1) menunjukkan penurunan yang signifikan (p<0,05) jika dibandingkan dengan kelompok (K+) dengan penurunan sejumlah 9,42 %. Kelompok P2 dengan jumlah pemberian ekstrak daun kumis kucing dua kali lebih besar dibanding dengan kelompok P1 menunjukkan penurunan yang lebih besar terhadap (K+) yakni sebesar 18,77%. Hal ini dapat disebabkan oleh dosis pada P1 yang paling sedikit dibandingkan dosis pada P2 dan P3 membutuhkan penambahan dosis ekstrak daun kumis kucing untuk menurunkan kadar BUN dengan prosentase yang lebih tinggi. Perlakuan P2 dengan dosis ekstrak daun kumis kucing 500 mg/kgBB menunjukkan penurunan yang hampir dua kali dibandingkan dengan P1. Kelompok P1 dan P2 menunjukkan terjadinya penurunan kadar BUN.

Menurut Hossain dan Rahman (2010), hal ini dapat disebabkan oleh kemampuan ekstrak kumis kucing dalam pengobatan penyakit ginjal berkaitan dengan aktivitas antioksidannya yang mampu menghambat peroksidasi lipid. Ekstrak daun kumis kucing bermanfaat dalam mengurangi dan memperlambat penyakit ginjal progresif yang secara signifikan yang dipercepat oleh stres oksidatif. Hal ini sesuai dengan penelitian Maheswari dan Venkatnarayanan (2013), jika hewan coba tikus yang mengalami intoksikasi Cd (Cadmium) dan Pb (Plumbum) akan menunjukkan peningkatan konsentrasi kadar urea, kreatinin darah, asam urat, dan perubahan histologis ginjal. Perubahan tersebut akan mengalami perbaikan secara signifikan pasca pemberian terapi ekstrak daun kumis kucing yang berfungsi melindungi struktur dan memperbaiki fungsi ginjal. Hal tersebut menunjukkan bahwa pemberian ekstrak daun kumis kucing secara signifikan mampu memperbaiki kerusakan yang terjadi pada ginjal.

Kelompok P3 dengan jumlah pemberian dosis ekstrak daun kumis kucing sebesar 1000 mg/kgBB menunjukkan hasil yang lebih tinggi dibandingkan dengan P1 dan P2 yakni sebesar 18,88 ± 0,54 mg/dL menunjukkan hasil paling optimal dengan tingkat penurunan terhadap (K+) sebesar 30,76%. Kadar P3 tidak berbeda nyata dengan (K-) sehingga dapat dinyatakan bahwa ekstrak daun kumis kucing dosis 1000 mg/kgBB memberikan efek penurunan rata-rata kadar BUN yang menyerupai kondisi normal. Hal ini dapat disebabkan oleh pemberian ekstrak etanol daun kumis kucing pada P3 bekerja secara optimal pada dosis tersebut, sehingga potensi penurunan kadar BUN (*Blood Urea Nitrogen*) dapat berlangsung secara maksimal dibandingkan dengan dosis pada kelompok P1 dan P2.

Menurut Ezz Din *et al.*, (2011), mekanisme dari metabolit sekunder dalam menurunkan kadar ureum dan kreatinin diduga berdasarkan aktivitas

antioksidan. Ekstrak etanol daun kumis kucing terdeteksi memiliki kandungan flavonoid, alkaloid, polifenol, tanin, saponin dan triterpenoid. Senyawa flavonoid, polifenol dan tanin merupakan senyawa yang bertanggung jawab terhadap aktivitas antioksidan. Aktivitas antioksidan pada senyawa flavonoid, fenolik dan tanin pada senyawa tersebut merupakan senyawa-senyawa fenol, yaitu senyawa dengan gugus –OH yang terikat pada karbon cincin aromatik. Senyawa fenol ini mempunyai kemampuan untuk menyumbangkan atom hidrogen.

### 5.2 Pengaruh Ekstrak Daun Kumis Kucing (Orthosiphon stamineus Benth) Pada Hewan Model Tikus (Rattus norvegicus) Glomerulonefritis Akut Ditinjau Dari Kadar Kreatinin Serum.

Gowda *et al.*, (2010), berpendapat bahwa kreatinin merupakan hasil metabolisme dari kreatin fosfat otot yang jalur ekskresi utamanya melalui ginjal, jika kadarnya di dalam darah lebih tinggi dibandingkan dengan kondisi normal, maka hal tersebut mengindikasikan terjadinya penurunan fungsi ginjal. Menurut (Lu, 1995), kreatinin dalam ginjal disaring oleh glomerulus tanpa mengalami proses reabsorbsi. Karena kreatinin tidak direabsorbsi kembali oleh tubulus ginjal maka nilai kreatinin dalam darah dapat merupakan gambaran dari kemampuan glomerulus ginjal dalam proses GFR (*Glomerulo Filtration Rate*) atau filtrasi glomerulus.

Tabel 5.2 Kadar kreatinin serum kelompok tikus perlakuan.

Kelompok Perlakuan	Kadar Kreatinin Rata-Rata ± SD (mg/dL)	Peningkatan Kreatinin terhadap K(-) (%)	Penurunan Kreatinin terhadap K(+) (%)
(K-) Kontrol Negatif	$0.6 \pm 0.08^{a}$	-	-

(K+) Kontrol Positif	$1,15 \pm 0,13^{d}$	91,66	-
P1 (250 mg/kgBB)	$1,10 \pm 0,08^{c}$	-	4,54
P2 (500 mg/kgBB)	$0.87 \pm 0.58^{b}$	-	32,18
P3 (1000 mg/kgBB)	$0,62 \pm 0,19^{a}$	-	85,48

**Keterangan:** Perbedaan notasi menunjukkan adanya perbedaan yang signifikan (p<0,05) antara kelompok perlakuan.

Berdasarkan analisis statistika menggunakan ANOVA yang dilanjutkan dengan uji Tukey dengan tingkat signifikansi (p < 0,05) menunjukkan bahwa terjadi perubahan kadar kreatinin serum pada beberapa kelompok perlakuan yang telah dibandingkan dengan kelompok kontrol negatif (K-) pada (**Tabel 5.2**). Kadar rata-rata kreatinin serum kelompok kontrol positif (K+) menunjukkan angka 1,15  $\pm$  0,13 mg/dL. Nilai dari kadar Kreatinin kelompok (K-) yang merupakan kelompok tanpa induksi streptokinase maupun pemberian ekstrak daun kumis kucing menunjukkan nilai 0,6  $\pm$  0,08 mg/dL yang sesuai dengan nilai normal kreatinin serum pada tikus sesuai dengan penelitian Lakshmi (2014), yang mengemukakan bahwa kadar normal kreatinin tikus wistar adalah 0,2-0,8 mg/dL. Hasil dari kelompok (K-) digunakan sebagai pembanding kelompok perlakuan lain untuk menentukan adanya peningkatan atau penurunan yang terjadi pada perlakuan.

Nilai rata-rata kelompok perlakuan kontrol positif (K+) menunjukkan angka  $1,15 \pm 0,13$  mg/dL dan menunjukkan bahwa pemberian induksi streptokinase tiga kali secara intravena dengan dosis 6000 IU dapat meningkatkan kadar kreatinin serum secara signifikan pada tikus. Hal ini merujuk pada penelitian Sumaryono *et al.*, (2008), kreatinin merupakan produk sisa dari

metabolisme kreatin fosfat yang kadarnya bersifat relatif konstan. Kadar kreatinin serum relatif tidak terpengaruh terhadap asupan makanan, umur, jenis kelamin, ataupun diet. Kreatinin diekskresikan seluruhnya dalam urin melalui filtrasi dari glomerulus. Meningkatnya kreatinin dalam darah merupakan indikasi rusaknya fungsi ginjal. Kadar kreatinin meningkat menunjukan telah terjadi penurunan GFR (*Glomerular Filtration Rate*) sebesar 50% dibandingkan dengan keadaan normalnya.

Kelompok P1 dengan dosis pemberian ekstrak daun kumis kucing 250 mg/kgBB menunjukkan hasil kadar kreatinin sebesar 1,10 ± 0,08 mg/dL yang menunjukkan terjadinya penurunan terhadap (K+) sebesar 4,54 %. Penurunan yang ditunjukkan oleh P1 merupakan penurunan yang berbeda nyata jika dibandingkan dengan (K+). Hal ini menunjukkan bahwa dosis ekstrak daun kumis kucing 250mg/kgBB kurang memberikan efek penurunan kadar kreatinin yang signifikan.

Kelompok P2 menunjukkan hasil rata-rata kelompok yang signifikan dengan kelompok (P1). Kelompok P2 menunjukkan hasil kadar kreatinin sebesar 0,87 ± 0,58 mg/dL dengan penurunan terhadap (K+) sebesar 32,18 %. Hal ini membuktikan bahwa pemberian ekstrak etanol daun kumis kucing dengan dosis 500 mg/kgBB pada P2 belum memberikan hasil yang optimal terhadap penurunan kadar kreatinin pada tikus pasca induksi streptokinase karena masih berada di atas batas kadar normal kreatinin.

Kadar kreatinin yang tinggi pada kelompok (K+) dan P1 dan P2 dapat disebabkan oleh induksi dari streptokinase. Streptokinase menyebabkan terjadinya

Hasil pada kelompok P3 menunjukkan penurunan kadar kreatinin sedikit lebih tinggi dibandingkan dengan (K-), namun secara statistika tidak menunjukkan perbedaan yang signifikan dengan (K-). Kelompok P3 menunjukkan kadar rata-rata kreatinin yang paling mendekati normal. Hal ini dapat dinyatakan bahwa ekstrak daun kumis kucing dengan dosis 1000 mg/kgBB memberikan efek penurunan rata-rata kadar BUN yang optimal jika dibandingkan dengan P1 dan P2 yakni sebesar 85,48%. Perbedaan kelompok P3 jika dibandingkan dengan P2 dan P1 dapat dipengaruhi oleh dosis terapi dan baik atau tidaknya fungsi ginjal pada setiap tikus. Baik atau tidaknya fungsi ginjal dapat mempengaruhi kadar ureum darah sehingga apabila kadar ureum darah meningkat dapat meracuni sel-sel tubuh karena terjadi penurunan proses filtrasi glomerulus.

BRAWIJAYA

Kreatinin serum secara khusus berfungsi untuk mengevaluasi fungsi glomerulus.

Beberapa teori menyebutkan bahwa flavonoid pada daun kumis kucing diketahui mampu berperan dalam menangkap radikal bebas atau berfungsi sebagai antioksidan alami. Aktivitas antioksidan pada daun kumis kucing tersebut memungkinkan flavonoid untuk menangkap atau menetralkan radikal bebas seperti *Reactive Oxygen Species* (ROS) atau *Reactive Nitrogen Species* (RNS) terkait dengan gugus OH fenolik, sehingga dapat memperbaiki keadaan jaringan yang rusak dengan kata lain proses inflamasi dapat terhambat. Flavonoid merupakan senyawa golongan fenol yang pada umumnya banyak terdapat pada tumbuhan berpembuluh (Prameswari, 2014)...

Wibowo et al.. (2009) berpendapat, salah satu bahan alam yang berpotensi menurunkan kadar kreatinin dan ureum dalam serum adalah daun kumis kucing. Ekstrak kumis kucing yang mengandung senyawa bioaktif antioksidan dan polifenol dapat mencegah efek nefrotoksik yang ditimbulkan oleh streptokinase. Fraksi etanol ekstrak daun kumis kucing dengan kandungan senyawa golongan fenolik, steroid, flavonoid dan alkaloid, fraksi etil asetat terdapat senyawa golongan fenolik dan alkaloid, dan fraksi n-heksana terdapat senyawa fenolik dan steroid. Terdapatnya agen penurun kadar kreatinin dan ureum diharapkan dapat meminimalisasi efek samping dari penggunaan streptokinase.

Menurut Asni *et al.*, (2009), penurunan kadar kreatinin dapat disebabkan karena pada ginjal masih terdapat antioksidan alami yakni *gluthation sulph hydril* (GSH) yang masih mampu untuk melindungi ginjal dari kerusakan akibat stres oksidatif yang ditimbulkan oleh peningkatan ROS. Ginjal memiliki konsentrasi

enzim *gluthation peroxidase* yang cukup tinggi dibandingkan dengan organ tubuh lainnya. Saat terjadi peningkatan hidrogen peroksidase akibat peningkatan ROS maka pada saat yang bersamaan enzim *gluthation peroxidase* membentuk GSH yang melindungi ginjal dari kerusakan akibat ROS. Konsentrasi GSH masih tinggi dan kuat untuk melindungi ginjal sampai dengan hari ke 14 paparan stres oksidatif.



### 3RAWIJAY4

### **BAB 6 KESIMPULAN DAN SARAN**

### 6.1 Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian yang telah dilakukan dapat diambil kesimpulan bahwa:

- 1. Pemberian ekstrak etanol daun kumis kucing (*Orthosiphon stamineus* Benth) pada tikus putih (*Rattus norvergicus*) glomerulonefritis akut dapat menurunkan *Blood Urea Nitrogen* (BUN) dengan dosis optimum 1000 mg/kgBB.
- 2. Pemberian ekstrak daun kumis kucing (*Orthosiphon stamineus* Benth) pada tikus putih (*Rattus norvergicus*) glomerulonefritis akut dapat menurunkan kreatinin serum dengan dosis optimum 1000 mg/kgBB.

### 6.2 Saran

Saran untuk penelitian selanjutnya yakni perlu dilakukan kajian lebih lanjut mengenai pengaruh ekstrak daun kumis kucing (*Orthosiphon stamineus* Benth.) pada hewan model tikus (*Rattus norvegicus*) glomerulonefritis akut induksi streptokinase terhadap kadar BUN (*Blood Urea Nitrogen*) dan kreatinin dengan dosis dan jangka waktu pemberian yang lebih panjang.

### **Daftar Pustaka**

- Adnyana, I.K., I.G.A.A., Kartika. 2013. *Kajian Efektifitas Penggunaan Tanaman Obat dalam Jamu Untuk Pengobatan Osteoporosis*. Sekolah Farmasi. Institut Teknologi Bandung, Ganesha 10 Bandung.
- Agarwal, A. and S.A., Prabakaran. 2005. Oxidative Stress and Antioxidants in Male Infertility: a Difficult Balance. *Iranian Journal of Reproductive Medicine*. 1(3): 1-8.
- Akowuah, G.A., I. Zhari, I. Norhayati, A. Sadikun. 2005. Radical Scavenging Activity of Methanol Leaf Extracts of Orthosiphon stamineus. *Journal Pharmaceutical Biology*. (42) 629-635.
- Alan, F.K. 2014. Efek Ekstrak Etanol Daun Kumis Kucing (Orthosiphon Stamineus) Terhadap Ginjal Mencit (Mus Musculus) Yang Terpapar Logam Plumbum (Pb). <a href="https://digilib.uns.ac.id">https://digilib.uns.ac.id</a> [01 Agustus 2017].
- Ahmad, I., M.S. Khan. 2008. Screening of free-living rhizospheric bacteria for their multiple plant growth promoting activities. Microbiol. Res. 173-181.
- Alshaws, M.A., M.A. Abdulla, S. Ismail, ZA. Amin, SW. Qader, HA. Hadi, NS. Harmal. 2012. Antimicrobial and Immuno modulatory Activities of Orthosiphon stamineus Benth. *Journal of Molecular medicine*. (17): 538-539.
- Amelia. 2004. *Fitokimia Komponen Ajaib Cegah PJK, DM, dan Kanker*. Bogor: Pusat Penelitian dan Pengembangan Gizi. 10-12.
- Anggraeni, T. 1992. Kandungan utama kumis kucing. Di dalam Hasil Penelitian Plasma Nutfah dan Budidaya Tanaman Obat. Prosiding Forum Komunikasi Ilmiah. Bogor, 1992. Bogor: Pusat Penelitian dan Pengembangan Tanaman Industri. 165-170.
- AOAC. 2005. Officials Methods Of Analysis Of AOAC International. Arlington VA. USA. Association of Analytical Community. 2 (16).
- Arafat, O.M., S.Y., Tham, A., Sadikun, I., Zhari, PJ Houghton, MZ Asmawi. 2008. Studies of diuretic and hypouricemic effects of Orthosiphon stamineus methanol extract in rats. *J Ethnopharmacol.* (118): 354-360.
- Arief, H. 2005. Tumbuhan Obat dan Khasiatnya, Seri 2. Cetakan I. Penerbit Penebar Swadaya. Jakarta. 65.
- Asni, E., I. Harahap, A. Prijanti, S. Wanadi, S. Jusman, M. Sadikin. 2009. Pengaruh Hipoksia Berkelanjutan terhadap Kadar Malondialdehid, Gluthation Tereduksi dan Aktivitas Katalase Ginjal Tikus. Artikel Penelitian Majalah Kedokteran Indonesia. 59(12). 595-600.
- Aulanni'am, VI., Mathlubi, Dyah Kinasih Wuragil. 2016. Studi Terapi Vitamin E pada Tikus (Rattus norvegicus) Fibrosis terhadap Ekspresi Inducible Ni-

- tric Oxide Synthase (iNOS) dan Histopatologi Glomerulus Ginjal. *Jurnal Kedokteran Hewan Universitas Brawijaya*. 1-9.
- Avner, E.D., I.D. Davis. 2004. *Acute poststreptococcal glomerulonephritis*. Nelson Textbook of Pediatrics. 17th ed. Philadelphia. Elsevier Science. 1740-1741.
- Avner, E.D., W.E., Harmon, P., Niaudet. 2004. *Pediatric nephrology*. Edisi ke-5. Philadelphia. Lippincott Williams and Wilkins. 601-613.
- Bahaudin, N., F., Zorni, N., Dita, dan G., Erie. 2010. Formularium Spesialistik Ilmu Penyakit Dalam. Kementrian Kesehatan RI. Jakarta.
- Baldy, C.M. 2006. Gangguan Sel Darah Merah dalam Price, Sylvia A. Wilson, Lorraine M. Patofisiologi, Konsep Klinis Proses-Proses Penyakit Edisi 6. Jakarta: EGC.
- Banerjee, A. 2005. *Renal physiology*. In: Clinical physiology an examination primer. USA: Cambridge University Press. 61.
- Barokah, U.I. 2007. Pengaruh Aspartam Terhadap Kadar Kreatinin Serum dan Struktur Histologi Ren Mencit (*Mus Musculus* L.) Strain Swiss. https://digilib.uns.ac.id/7548/ [10 Agustus 2017].
- Beaux, D., J., Fleurentin, F., Mortier. 1999. Effect of extracts of *Orthosiphon stamineus* Benth, L. Hieracium pilosella, L. Sambucus nigra and Arctostaphylos uva-ursi (L.) spreng in rats. *J. Phytother Res* (13):222-225.
- Bergstein, J.M. 2000. *Condition particularly associated with hematuria*. Nelson texbook of pediatrics. Edisi ke- 16. Philadelphia: WB Saunders. 1577-1582.
- Bijanti, R., M. G.A. Yuliani, R. S. Wahjuni, R. B. Utomo. 2010. *Buku Ajar: Patologi Klinik Veteriner Edisi Pertama*. Airlangga University Press. Surabaya.
- Birchard, S.J and R.G., Sherding. 2000. *Saunders Manual of Small Animal Practice*. 2<sup>nd</sup> ed. Pennsylvania: W. B. Saunders Company. Hlm. 913-957.
- Brown, S. A. 2013. *Glomerular Disease In Small Animals*. Merck Veterinary Manual.
- Carapetis, J.R, A.C., Steer, EK., Mullolans. 2005. The Global burden of group A streptococcal diseases (Ed.5). The Lancet Infectious Diseases. 685–694.
- Cruz, MC, A., Carolina, U., Milton, D., Sergio, ANM. Luiz, de Castro, R. 2011. *Quality of life in patients with chronic kidney disease*. Clinical Science 66 (6): 991–995.
- Dalimartha, S. 2003. *Atlas Tumbuhan Obat Indonesia*. Jilid 2. Trubus. Agriwidya. *Jakarta*. 126-130.

- Dalimartha, S. 2005. Tanaman Obat di Lingkungan Sekitar. Jakarta: Penerbit Puspa Swara.
- De Padua, L.S., N. Bunyapraphatsara, and R.H.M.J. Lemmens, (eds.). 1999. *Plant Resources of South-East Asia No 12(1): Medicinal and poisonous plant 1*. Backhuy Publishers, Leiden, The Netherlands. 711.
- Dewoto. 2008. Antikoagulan, antitrombotik, trombolitik dan hemostatik. In Farmakologi dan Terapi. Edisi V. Jakarta: Balai Penerbit Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia.
- Dwidjoseputro. 1994. *Dasar-Dasar Mikrobiologi (Edisi 1)*. Djambatan. Jakarta. 188-201.
- Eddy, H.M. 2000. Renal Fibrosis: Molecullar Pathomechanism and New Target Treatmant. Blackwell Science Ltd., USA. 1-45. 271-489.
- Edmund L. 2010. Kidney function tests. Clinical chemistry and molecular diagnosis. 4<sup>th</sup> ed. America: Elsevier. 797-831.
- Englert, J., G., Harnischfeger. 1992. *Diuretic action of aqueous Orthosiphon extract in rats*. Planta Med. 58 (03). 237-38.
- Eva, A.L. 2013. Pengaruh Maserat Lidah Buaya (Aloe Vera) Terhadap Kadar Kolesterol Darah Mencit (Mus Musculus L.) Jantan Hiperglikemia. *Jurnal Fmipa Universitas Pendidikan Indonesia*. 1 (1). 1-5.
- Ezz-Din, D., S.G., Mohamed, R.H., Abde, dan E., Ahmad. 2011. Physiological and Histological Impact of *Azadiractha indica* (neem) Leaves Extract in a Rat Model of Cisplatin Induced Hepato and Nephrotoxicity. *Journal of Medical Plants Research*. 5(23).
- Kato, S., Chmielewski M., Honda H., Pecoits-Filho R., Matsuo S., Yuzawa Y., Tranaeus A., Stenvinkel P., Lindholm B., 2008. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J. Kidney*. Aspects of Immune Dysfunction in End-stage Renal Disease. American Society of Nephrology.
- Gao, S., Takemura, S.Y., Ting, C.Y., Huang, S., Lu, Z., Luan, H., Rister, J., Thum, A.S. 2008. *The neural substrate of spectral preference in Drosophila*. Neuron 60(2): 328–342.
- Garnadi, Y. 1998. Perbandingan potensi diuretik antara infusa daun dan batang tumbuhan kumis kucing (Orthosiphon aristatus BI Miq) pada kelinci secara oral. https:// repository.ipb.ac.id/jspui/bitstream/123456 [10 Agustus 2017].
- Garvita, R.V. 2005. Efektivitas ekstrak kedelai pada prakebuntingan (5, 10, 15 hari) tikus untuk meningkatkan profil reproduksi. Bogor: Institut Pertanian Bogor.
- Gowda, S., P.B., Desai, S.S., Kulkarni, V.V., Hull, A.A.K., Math, and S.N., Vernekar. 2010. Markers of Renal Function Tests. *N Am J Med Sci.* 2

- (4): 170- 173.
- Guyton, A.C., J.E., Hall. 2007. *Buku Ajar Fisiologi Kedokteran*. 11th ed. diterjemahkan oleh Irawati dkk., Penerbit Buku Kedokteran EGC. Jakarta. 326.
- Haribi, R., S., Darmawati. 2009. Kelainan Fungsi Hati dan Ginjal Tikus Putih (Rattus Novergicus, L.) Akibat Suplementasi Tawas Dalam Pakan. Jurnal Kesehatan Universitas Muhammadiyah Semarang. 2 (2): 11-19.
- Herbarium Bogoriense. 2014. *Identifikasi Tumbuhan*. Lembaga Ilmu Pengetahuan Indonesia (LIPI). Bogor.
- Hossain, M.A., S.M.M., Rahman. 2010. Isolation and Characterisation of Flavonoids from The Leaves of Medicinal Plant *Orthosiphon stamineus*. *Arabian Journal of Chemistry*. 1-4.
- Hutapea, J.R. 2000. *Inventaris Tanaman Obat Indonesia*. Edisi I. Bhakti Husada. Jakarta. 19-20.
- Hurley K., S.L., Vaden. 1995. Proteinuria in Dogs and Cats: a Diagnostic Aproach. In: Bonagura JD, ed. Kirk's Current Veterinary Therapy XII. Saunders. Co. Philadelphia 937-940
- Indubala, J., and L,T., NG. 2000. *Herbs: The Green Pharmacy of Malaysia*. Kuala Lumpur: Vinpress Sdn. Bhd. 76.
- Isrina, D.O.S., dan B., Hariono. 2014. Patologi Klinik Veteriner Kasus Patologi Klinis. Samudra Biru. Yogyakarta.
- Jawetz, Melnick, Adelberg. 2008. Mikrobiologi Kedokteran. (H. Hartanto, C. Rachman, A. Dimanti, A. Diani). Jakarta : EGC. 199–200 : 233.
- Kannapan, N., Madhukar A., Marrymal, P.U., Sindhura, R., Mannavalan. 2010. Evaluation of Nephroprotective Activity of Orthosiphon stamineus benth Extract Using Rat Model. *Int J Pharm Tech Res* (2) 209-215.
- Kee, Joyce, L.F. 1997. Buku Saku Pemeriksaan Laboratorium dan Diagnostik dengan Implikasi Keperawatan. Editor: monica Ester. Ed. 2. EGC. Jakarta.
- Kusriningrum, R.S. 2008. *Buku Ajar Perancangan Percobaan*. Fakultas kedokteran Hewan Universitas Airlangga, Dani Abadi, Surabaya.
- Lakshmi, S.M., U.K., Reddy, and T.S., Rani. 2012. A Review on Medicinal Plants for Nephroprotective Activity. *Aian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research Vol.5* Issue 4 (2).
- Loon, Y.T., JW., Wong, S.P., Yap, K.Y., Yuen. 2005. Determination of flavonoids from Orthosiphon stamineus in plasma using a simple HPLC method with ultraviolet detection. *J. Chromatogr.* B 816, 161-166.
- Lu, F.C. 1995. *Toksikologi Dasar*. Terjemahan Edi Nugroho. Jakarta: UI Press.

- Madaio, M.P., J.T., Harrington. 2001. The diagnosis of glomerular diseases: acute glomerulonephritis and the nephrotic syndrome. Arch Intern Med. 161(1): 25-34.
- Mahendra B., dan F., Kusuma. Rahmat. 2005. *Kumis Kucing:* Pembudidayaan dan Pemanfataan Untuk Penghancur Batu Ginjal Seri Agri Sehat. Jakarta: Penabar Swadaya.
- Maheswari, C., R., Venkatnarayanan. 2013. Protective Effect Of rthosiphon stamineus Leaves Against Lead Acetate And Cadmium Chloride Induced Renal Dysfunction In Rats. *International Research Journal of Pharmacy*. 4(4). 232-234.
- Malke, J.J., Ferretti. 1984. Streptokinase: cloning, expression, and excretions by Eschericia coli Proc Natl Acad SCI USA (81): 3557-3661.
- Masroh, L.F. 2010. Isolasi Senyawa Aktif dan Uji Toksisitas Ekstrak Heksana Daun Pecut Kuda (*Stachytharpheta jamaicensis L.Vahl*). http://etheses.uin-malang.ac.id/8238. [10 Agustus 2017].
- Mediline, Ltd. 2012. Streptase. City Gate 22. Brn-Gurion St. Herzlia. 1-2
- Mukhriani, 2014, Ekstraksi, Pemisahan Senyawa, dan Identifikasi Senyawa Aktf, *Jurnal Kesehatan.* 7(2): 361-367.
- Murwani, S.G. Chtiyane, A,K. Primaden, L.Z.G. Manterio, M.R. Ramadhani, dan H. M. Ahmad, 2014. *Hewan Model Glomerulonefritis Akut (Hipersensitivitas Tipe III)*. Program Studi Pendidikan Dokter Hewan. Universitas Brawijaya. Malang.
- Nguyen, M., and P., Devarajan. 2008. Biomarkers for the early detection of acute kidney injury. Pediatr. Nephrol. 23:2151–2157.
- Nicola L., R., Minutolo, P., Chiodini, S., Borrelli, C., Zoccali, M., Postorino, C., Iodice, F., Nappi, G., Fuiano, C., Gallo, G., Conte. 2012. The effect of increasing age on the prognosis of non-dialysis with chronic kidney disease receiving stable nephrology care. *National Kidney Foundation Journal*. (82) 482-488.
- Noer, M.S. 2006. Evaluasi Fungsi Ginjal Secara Laboratorik (Laboratoric Evaluation on Renal Function). Laporan Penelitian. Universitas Airlangga. Surabaya.
- Olah, N.K., L., Radu, C., Mogosan, D., Hanganu, S., Gocan. 2003. Phytochemical and pharmacological studies on Orthosiphon stamineus Benth. (Lamiaceae) hydroalcoholic extracts. J. *Pharm. Biomed. Anal.* (33): 117-123.
- Osborne, C.A., T.F., Fletcher. 1995. Applied anatomy of the urinary system with clinicopathologic correlation. in Osborne CA, Finco DR (eds): *Canine and Feline Nephrology and Urology*. Baltimore. Williams and Wilkins. 6–11.

- Pardede, S.O., 2009. Struktur Sel Streptokokus dan Patogenesis Glomerulonefritis Akut Pascastreptokokus. Divisi Nefrologi. Departemen Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia.
- Peter, S. 2010. Clinical Nephrology: Principles and Practice of Hepatobiliary Diseases. Springer (02): 3391–3407.
- Prameswari, O.M., S.B., Wijanarko. 2014. Uji Efek Ekstrak Air Daun Pandan Wangi. *Jurnal Pangan dan Agroindustri*. 2 (2): 16-27.
- Ramadhani, D., I. Fara, D. Frans, N. Imam, PR Srie. 2015. Buku Ajar Fisiologi Kedokteran edisi 11. Jakarta: EGC.
- Razzaque, S. 2004. Fibrogenesis: Cellular and moleculer Basic. Nephrol Dial Transplant. (22): 3391–3407.
- Rodriguez, B. 2009. Multiscale modelling of drug-induced effects on cardiac electrophysiological activity. *Eur J Pharm Sci.* 36 (1): 62-77.
- Roesli, R. 2007. Cara Yang Mudah Dan Terpercaya untuk Menegakkan Diagnosis Dan Memprediksi Prognosis Gagal Ginjal Acute dan Hipertensi. *The Indonesian Jurnal Of Nephrology & Hipertension*. 7 (1): 10-12.
- Rosner, M.H., W.K., Bolton. 2006. Renal Function Testing. *American Journal of Kidney Diseases*. 47 (1). 174-183.
- Rubenstein, D., W., David, B., John. 2003. Lectures Note on Clinical Medicine. 6thEd., Oxford (UK): Blackwell Scientific Publications.
- Sekarwana, H.N. 2001. Rekomendasi mutahir tatalaksana glomerulonefritis akut pasca streptokokus. Buku naskah lengkap simposium nefrologi VIII dan simposium kardiologi V. Ikatan Dokter Anak Indonesia Palembang. 141-62.
- Sibuea, H. 2005. Ilmu Penyakit Dalam. Asdi Mahasatya. Jakarta.
- Sihombing M, dan S., Tuminah. 2011. Perubahan Nilai Hematologi, Biokimia Darah, Bobot Badan Tikus Putih pada Umur Berbeda. *Jurnal Veteriner Vol.* (12) 1: 58-64.
- Singgih H.S., U.K. Hadi. 2006. *Hama Pemukiman Indonesia: Pengenalan, Biologi dan Pengendalian*. Unit Kajian Pengendalian Hama Pemukiman. Fakultas Kedokteran Hewan IPB. Bogor. 10-17.
- Siska, HS., dan Jamaliah. 2012. Pemanfaatan Daun Kumis Kucing (*Orthosiphon spicatus* B.B.S.) Sebagai Antiglaukoma. *Jurnal Sains dan Teknologi Farmasi*. (17) 1. 16-20.
- Siswandono dan B. Soekardjo. 2000. *Kimia Medisinal: Saponin. (Edisi 2)*. Airlangga University Press. Surabaya. 228-232.
- Smith J.M, M.K. Faizan, A.A., Eddy. 2003. The child with acute nephritic syndrome. Dalam: Webb N, Postlethwaite RJ, penyunting. Clinical pediatric nephrology. Edisi ke-3. New York: Oxford University Press. 367-380.

BRAWIJAN

- Smith, O. Hamilton, A. Clyde. Hutchison III, Cynthia Pfannkoch, and J. Craig Venter. 2003. *Generating a synthetic genome by whole genome assembly: X174 bacteriophage from synthetic oligonucleotides.* Institute for Biological Energy Alternatives. Research Boulevard, Suite 600. Rockville. MD 20850. 26.
- Sondang, M.L. 2003. Glomerulonefritis akut pasca streptokokus pada anak. Sari Pediatri. 5(2):63-58.
- Suckow, M.A., S.H., Weishbroth, and C.L. Franklin. 2006. The Laboratory Rat. USA: Elsevier Academic Press: 110.
- Sulandi, A. 2014. Aktivitas Antioksidan Ekstrak Kloroform Buah Lakum (Cayratia trifolia) dengan Metode DPPH (2,2-Difenil-1-Pikrilhidrazil). naskah publikasi. (1). 1.
- Sumarny, R., D., Parodi, dan Darmono. 2006. Pengaruh Pemberian Ekstrak Kering Rimpang Temu Putih (Curcuma zedoria. Rosc.) Per Oral Terhadap Beberapa Parameter Gangguan Ginjal pada Tikus Putih Jantan. Majalah Farmasi Indonesia. 17 (1): 19-24.
- Sumaryono, S., A.E., Wibowo, S., Ningsih, K., Agustini, R., Sumarny, F., Amri, H., Winarno. 2008. Analisis Urea-Kreatinin Tikus Putih Pasca Pemberian Ekstrak Buah Mahkota Dewa dan Herba Pegagan. *Jurnal Ilmu Kefarmasian Indonesia*. 35 40.
- Sutedja, S.K.M. 2009. Buku Saku Mengenal Penyakit Melalui Hasil Pemeriksaan Laboratorium. Cetakan Kelima Amara Books. Yogyakarta. 79-80.
- Tezuka, Y., P. Stampoulis, A.H. Banskota, S. Awale, K.Q. Tran, Saiki, S. Kadota 2000. Constituents of the Vietnamese medicinal plant Orthosiphon stamineus. Chemical Pharmaceutical Bulletin. 48: 1711–1719.
- Todd, J.K. 2004. *Streptococcal infections*. Dalam: Gershon AA, Hotez PJ, Katz SL. Krugman's infectious diseases. Edisi ke-11. Philadelphia: Mosby Inc. 54-41.
- Vimala, Rohana. S, Rashih A.A and Juliza, M. 2011. Antioxidant Evaluation in Malaysian Medical Plant: *Persicaria minor* (Huds) Leaf. *Science Journal Publication*.
- Wati, I.P., Aulanni'am dan M. Chanif. 2013. Aktivitas Protease dan Gambaran Histologi Ginjal Tikus (*Rattus norvegicus*) Pasca Induksi *Cyclosporine-A. Kimia Student journal.* (1). 2: 257-263. Universitas Brawijaya Malang.
- Wibowo, M.A, M.S., Anwari, Aulanni'am dan Rahman, F. 2009. Skrining Fitokimia Fraksi Metanol, Dietil Eter dan n-Heksana Ekstrak Daun Kesum (*Polygonum minus*). *Jurnal Penelitian Universitas Tanjungpura*. 16 (4).
- Yam, M.F., C.P., Lim, L.F., Ang, L.Y. Por, ST., Wong, M.Z., Asmai, B., Rusliza and A., Mariam. 2013. *Antioxidant and Toxicity Studies of 50% Meth-*

BRAWIJAYA

anolic Extract of Orthosiphon stamineus Benth. Hindawi Publishing Corporation. BioMed Research International. 1-9.

Youngson, Robert. 2005. *Antioksidan: Manfaat Vitamin E dan C bagi Kesehatan*. Arcan. Jakarta.

