

UJI EKSTRAK ETANOL DAUN MIMBA (*Azadirachta indica.A juss*) TERHADAP KADAR KREATININ DAN UREUM TIKUS PUTIH JANTAN YANG DIINDUKSI STREPTOZOTOCIN

Indah Kurnia Utami¹, Fajar Aprilia¹, Syafika Alaydrus^{1*}

¹STIFA Pelita Mas Palu

*E-mail : syafikaalaydrus39@gmail.com

ABSTRAK

Nefropati merupakan kerusakan ginjal yang akibat komplikasi diabetes melitus. Hiperglikemik yang terjadi menyebabkan kerusakan glomerulus ginjal sehingga fungsi ginjal menurun. Kreatinin dan ureum merupakan parameter fungsi ginjal. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efek dan dosis ekstrak etanol daun mimba (*Azadirachta indica.A Juss*) terhadap kadar kreatinin dan ureum yang diinduksi streptozotocin. Tikus dibagi menjadi 5 kelompok terdiri dari kontrol normal, kontrol negatif, kelompok perlakuan ekstrak etanol daun mimba (*Azadirachta indica.A Juss*) dosis 50 mg/kg BB, 100 mg/kg BB dan 150 mg/kg BB. Parameter yang diamati adalah kadar kreatinin dan ureum pada hari ke-0, 7,14, 21 dan 28. Data kreatinin dan ureum yang diperoleh dianalisis menggunakan uji *one way* ANOVA pada taraf kepercayaan 95% dan dilanjutkan dengan uji Post Hoc LSD. Hasil penelitian menunjukkan ekstrak etanol daun mimba pada dosis 150 mg/kg BB dapat memberikan efek terhadap penurunan kadar kreatinin dan ureum pada tikus yang diinduksi STZ, dengan nilai rata-rata kreatinin 0,72 mg/dL dan ureum 41,56 mg/dL.

Kata Kunci: Daun Mimba, Kreatinin, Ureum

ABSTRACT

Nephropathy is kidney damage caused by diabetes mellitus complications in which hyperglycemia is a significant risk factor causing damage to the renal glomerulus which in effect reduces the function of the kidneys. Creatinine and urea are parameters of kidney function. This study aims to determine the effect and dose of ethanol extract of neem (Azadirachta indica.A Juss) leaf on creatinine and urea levels in rats that were induced by streptozotocin. The rats were divided into 5 groups as follows normal control, negative control, ethanol extract neem leaf treatment groups with various doses of 50, 100, and 150 mg/kg BW. The parameters observed were creatinine and urea levels on days 0, 7, 14, 21, and 28. The obtained data of creatinine and urea were analyzed using the one-way ANOVA test at a 95% confidence level and continued with the Post Hoc LSD test. The results showed that ethanol extract of neem leaves at a dose of 150 mg/BW affected on decreasing creatinine and urea levels in STZ induced rats, with an average creatinine value of 0.72 mg/dl and urea 41.56 mg/dl.

Keywords: Neem Leaves, creatinine, urea

PENDAHULUAN

Nefropati Diabetes merupakan penyakit ginjal yang disebabkan oleh diabetes melitus. Hiperglikemik yang terjadi pada penderita diabetes melitus menyebabkan stress oksidatif, antara *Reactive Oksidatif Species* (ROS) terhadap antioksidan (Wulandari *et al.*, 2020).

Hiperglikemik akan merusak pembuluh darah di ginjal sehingga menimbulkan gangguan pada filtrasi glomerulus sebagai penyaring darah hal ini membuat struktur ginjal berubah sehingga fungsi ginjal pun terganggu. Perubahan fungsi ginjal dapat dilihat dari peningkatan kadar kreatinin dan ureum (Aji *et al.*, 2016). Kreatinin adalah hasil pemecahan kreatinin otot, diproduksi oleh tubuh secara konstan tergantung massa otot (Verdiansyah, 2016). Ureum merupakan hasil dari metabolisme protein dalam tubuh (Wientarsih *et al.*, 2014).

Salah satu tanaman obat yang dimanfaatkan sebagai obat tradisional adalah daun mimba (*Azadirachta indica* A.Juss) (Fitriah, 2017). Tanaman mimba berasal dari *family Meliaceae* yang memiliki kandungan Flavonoid, tanin, saponin dan alkaloid (Alaydrus *et al.*, 2018). Flavonoid mempunyai kemampuan sebagai antioksidan pengangkap radikal bebas dan menghambat oksidasi lipid (Banjarnahor *et al.*, 2014). Senyawa flavonoid dapat meningkatkan *Glomerular Filtration Rate* (GFR) pada ginjal akan mengakibatkan ekskresi terhadap kreatinin dan ureum dalam darah menurun (Tandi *et al.*, 2018).

BAHAN DAN METODE

Pengambilan & Pengolahan Sampel

Sampel daun mimba dikumpulkan lalu disortasi basah, kotoran dibersihkan menggunakan air mengalir sampai bersih, lalu ditiriskan setelah itu daun mimba dirajang dan dikeringkan pada suhu kamar 20°C – 25°C sampai didapatkan simplisia kering. Pengeringan ini tidak membuat sampel menjadi busuk, sebab sebelumnya telah dilakukan pembersihan saat sortasi basah. Simplisia kering disortasi kemudian dihaluskan dan diayak agar didapat serbuk halus, serbuk simplisia disimpan didalam wadah yang kering serta tertutup rapat dan didalam ruangan yang terhindar dari cahaya dan kelembapan.

Ekstrak Etanol Daun Mimba

Ekstrak daun Mimba diekstrak dengan metode maserasi. Serbuk simplisia daun mimba dimasukkan dalam bejana dan dilarutkan dengan pelarut etanol 96% selama 3 hari diruangan terlindung dari cahaya dan sesekali dilakukan pengadukan. Kemudian disaring dengan kertas saring lalu dipisahkan menggunakan rotavapor dan diuapkan di *waterbath* hingga didapatkan ekstrak kental daun mimba.

Pembuatan Larutan Streptozotocin (STZ)

Sebanyak 0,32 gram streptozotocin ditimbang lalu dilarutkan kedalam *citrate-buffer salin* pH 4,5 sebanyak 100 ml.

Penanganan dan Perlakuan Hewan Uji

Hewan uji sebanyak 25 ekor tikus diadaptasikan selama 14 hari dilaboratorium penelitian STIFA PM Palu, dan diberikan makan standar dan minum, kemudian tikus dibagi menjadi 5 kelompok perlakuan yaitu, kelompok normal, kelompok negatif, kelompok dosis 50 mg/kg BB, 100 mg/kg BB dan 150 mg/kg BB masing-masing kelompok terdiri dari 5 ekor tikus. Setelah adaptasi selama 14 hari, seluruh kelompok dipuasakan selama 12-16 jam.

Berikut perlakuan yang diberikan pada masing-masing kelompok

1. Pada hari ke 0, dilakukan pengambilan darah semua kelompok tikus untuk memastikan darah tikus berada pada rentang normal.
2. Pada hari ke 7, selain kelompok normal, tikus diinduksi Streptozotocin dengan dosis 40 mg/kg BB .

3. Pada hari ke 14 sampai hari ke 28 tikus diberi ekstrak etanol daun mimba pada kelompok dosis 50 mg/kg BB, 100 mg/kg BB, dan 150 mg/kgBB melalui rute oral.

Parameter Penelitian

Pengambilan darah dilakukan pada hari ke-0, ke-7, ke-14 dan hari ke-28. Darah diambil sebanyak 2 ml dari vena ekor tikus, lalu darah ditampung dalam tabung *vacutainer plain*, kemudian di sentrifuge selama 15 menit dan diambil serumnya untuk pemeriksaan kadar kreatinin dan ureum.

Analisis Data

Data yang diperoleh berupa kadar glukosa darah dianalisis secara statistik menggunakan uji *One Way Anove* pada tingkat kepercayaan 95% dan untuk melihat perbedaan yang signifikan antar kelompok digunakan uji lanjut *Least Significant Differences (LSD)*.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui kandungan senyawa metabolit sekunder, mengetahui efek dari ekstrak etanol daun mimba dan dosis yang memberikan efek terhadap kadar kreatinin dan ureum pada tikus putih jantan.

Metode ekstraksi yang digunakan dalam penelitian yaitu metode maserasi. Alasan penggunaan metode ini karena bahan atau zat aktif yang terkandung di dalam simplisia belum diketahui apakah stabilitasnya tahan terhadap pemanasan diatas 80°C atau tidak. Selain itu, peralatan yang digunakan juga cukup sederhana. Proses pengentalan menggunakan rotary evaporator pada suhu 60°C-70°C. Cairan penyari yang digunakan dalam proses maserasi adalah etanol 96%. Etanol yang digunakan sebagai penyari karena tidak beracun, netral dan absorbsinya baik (Wulandari *et al.*, 2020).

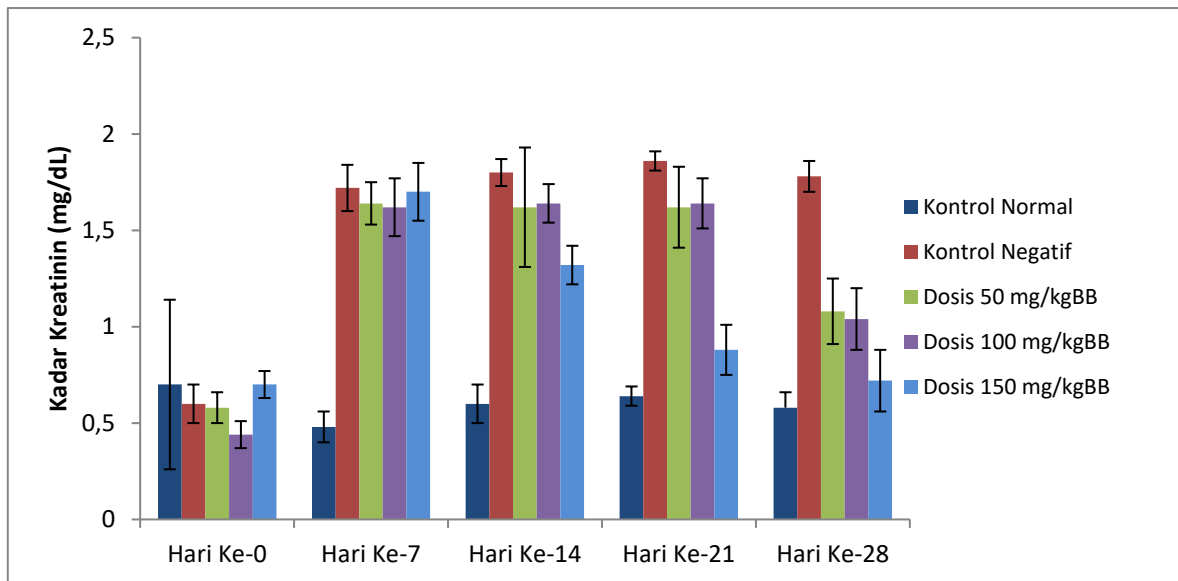
Berdasarkan hasil uji penapisan fitokimia, ekstrak etanol daun mimba positif mengandung flavonoid, alkaloid saponin dan tanin. Hal ini sesuai dengan literatur yang diperoleh bahwa daun mimba memiliki kandungan senyawa metabolit sekunder yaitu flavonoid, alkaloid, saponin dan tanin (Alaydrus *et al*, 2018).

Penelitian ini menggunakan hewan uji tikus putih jantan sebanyak 25 ekor dibagi menjadi 5 kelompok masing-masing kelompok terdiri dari 5 ekor tikus yang diadaptasikan selama 14 hari. Setelah diadaptasikan tikus putih dipuasakan selama 12 jam dengan pemberian minum. Tujuan dipuasakan agar tidak mempengaruhi absorpsi obat dan ekstrak dalam tubuh (Ayunda, 2014).

Tabel 1. Rerata Dan Standar Deviasi Kadar Kreatinin

Kelompok	Kadar Kreatinin (mg/dL) ± Standar Deviasi				
	0	7	14	21	28
Kontrol Normal	0,70±0,44	0,48±0,08 *	0,60±0,10*	0,64±0,05 *	0,58±0,08 *
Kontrol Negatif	0,60±0,10	1,7±0,12	1,8±0,07	1,86±0,05	1,78±0,08
Ekstrak 50 mg/kgBB	0,58±0,08	1,64±0,11	1,62±0,31	1,62±0,21	1,08±0,17
Ekstrak 100 mg/kgBB	0,44±0,18	1,62±0,16	1,64±0,28	1,64±0,28	1,04±0,08
Ekstrak 150 mg/kgBB	0,70±0,07	1,7±0,15	1,32±0,10 *	0,88±0,13 *	0,72±0,16 *

Keterangan : * menunjukkan adanya perbedaan signifikan antara kelompok perlakuan (P<0,05)



Gambar 1. Grafik Hasil Pengukuran Kadar Kreatinin Hari ke-0, 7, 14, 21 dan 28.

Penelitian ini diawali dengan pengukuran kadar kreatinin awal pada (hari ke-0) untuk mengetahui kadar kreatinin sebelum perlakuan. Hasil pengukuran kadar kreatinin hewan uji yang digunakan dalam rentang normal. Data hasil pengukuran kadar kreatinin tikus putih jantan pada hari ke 0 signifikasi nilai ($P > 0,05$) yaitu nilai $P = 0,363$ sehingga menunjukkan kadar kreatinin semua hewan uji pada awal penelitian dalam keadaan homogen.

Data hasil pengukuran kadar kreatinin tikus putih jantan pada hari ke 7 signifikasi nilai $p < 0,05$ yaitu 0,000 hal ini menunjukkan adanya perbedaan yang signifikan antara kelompok perlakuan maka dilakukan uji lanjut menggunakan *Least Significant Difference* (LSD). Hasil uji lanjut kadar kreatinin kelompok normal berbeda signifikan dengan semua kelompok perlakuan. Hal ini disebabkan oleh pemberian STZ yang menyebabkan pankreas membengkak terjadi degenerasi hingga nekrosis pada pulau langerhans sel β pankreas yang dapat menyebabkan kerusakan metabolisme pada hati dan ginjal, kerusakan yang terjadi pada ginjal mengakibatkan penurunan fungsi filtrasi ginjal sehingga kadar kreatinin akan meningkat (Aji *et al*, 2016).

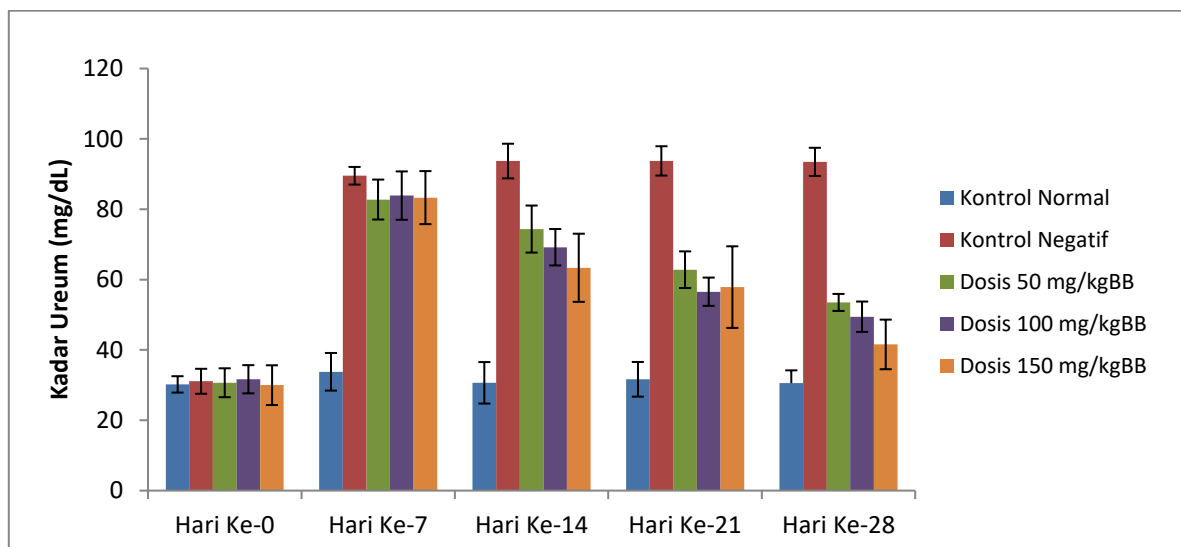
Hari ke 14 dan 21 (setelah pemberian ekstrak) belum terjadi penurunan pada dosis 50 mg/kg BB dan dosis 100 mg/kg BB namun terjadi penurunan pada dosis 150 mg/kg BB, hal ini disebabkan konsentrasi terlalu kecil sehingga efek yang ditimbulkan sangat kecil dibandingkan dengan dosis 150 mg/kg BB, hal ini menunjukkan bahwa semakin besar dosis semakin banyak zat aktif yang terkandung dalam ekstrak sehingga dapat memberikan efek (Wirawan, 2018).

Pada hari ke 28 kadar kreatinin menunjukkan nilai $p < 0,05$ yaitu 0,000. Hal ini menunjukkan terdapat perbedaan yang signifikan pada semua kelompok perlakuan sehingga dilanjutkan dengan uji lanjut LSD untuk mengetahui perbedaan bermakna antar kelompok. Hasil uji lanjut LSD menunjukkan bahwa ekstrak dosis terjadi penurunan dari 50 mg/kg BB, 100 mg/kg BB dan 150 mg/kg BB berbeda signifikan dengan kontrol negatif dengan nilai rerata 1,08mg/dl; 1,04mg/dl dan 0,72mg/dl. Dan diperoleh dosis yang efektif yaitu dosis 150 mg/kg Bb dimana kandungan zat aktif flavonoid yang besar menunjukkan aktivitas antioksidan tinggi sehingga dapat terabsorpsi dengan baik dan sempurna didalam tubuh untuk mencapai organ target. Hal ini dikarenakan nilai rerata yang diperoleh yaitu 0,72mg/dl masih dalam nilai normal.

Tabel 2 Rerata Dan Standar Deviasi Kadar Ureum

Kelompok	Kadar Ureum (mg/dL) $\pm$ Standar Deviasi				
	0	7	14	21	28
Kontrol Normal	30,19 $\pm$ 2,33	33,78 $\pm$ 5,35 *	30,64 $\pm$ 5,90 *	31,64 $\pm$ 4,93 *	30,56 $\pm$ 3,63 *
Kontrol Negatif	31,08 $\pm$ 3,55	89,51 $\pm$ 2,51	93,70 $\pm$ 4,92*	93,74 $\pm$ 4,17*	93,46 $\pm$ 4,01 *
Ekstrak 50 mg/kgBB	30,66 $\pm$ 4,11	82,75 $\pm$ 5,68	74,36 $\pm$ 6,69	62,81 $\pm$ 5,21	53,5 $\pm$ 2,42
Ekstrak 100 mg/kgBB	31,66 $\pm$ 4,01	83,87 $\pm$ 6,88	96,19 $\pm$ 5,18	56,54 $\pm$ 4,02	49,44 $\pm$ 4,31
Ekstrak 150 mg/kgBB	29,98 $\pm$ 5,65	83,30 $\pm$ 7,54	63,35 $\pm$ 9,69	57,86 $\pm$ 11,6	41,56 $\pm$ 41,5

Keterangan : * menunjukkan adanya perbedaan signifikan antara kelompok perlakuan ($P < 0,05$)

**Gambar 2.** Grafik Hasil Pengukuran Kadar Ureum Hari ke-0, 7, 14, 21 dan 28.

Pada hari ke-0 diperoleh data rerata kadar ureum (mg/dl BB) rerata untuk kelompok normal; kelompok sakit; kelompok ekstrak dosis 50 mg/kg BB; kelompok ekstrak dosis 100 mg/kg BB dan kelompok dosis ekstrak 150 mg/kg BB berturut-turut adalah 30,19; 31,08; 30,66; 31,16; 29,98 (mg/dl) yang menandakan kadar ureum awal tikus putih jantan berada di atas normal. Kadar normal ureum adalah 12,3-24,6mg/dl. Meningkatnya kadar ureum pada hari ke -0, dimana dipengaruhi oleh pakan lemak, dimana pakan yang digunakan mengandung 14-16% protein, lemak 4-6% serat 4-6% dan kadar air 9-10% (Anna and Firdus, 2017) (wolfenshon, S & Liloyd, 2013) menyatakan bahwa tikus membutuhkan protein sebanyak 12%, hal ini menunjukkan bahwa pakan yang diberikan melebihi kebutuhan normal protein tikus. Ureum merupakan produk nitrogen yang dipengaruhi oleh makanan. Makanan yang berprotein tinggi meningkatkan pelepasan asam amino ke dalam darah, kemudian direabsorbsi di tubulus proksimal. Asam amino serta natrium direabsorbsi bersamaan oleh tubulus proksimal. Kadar natrium yang menurun dibawa ke makula densa yang menyebabkan penurunan tahanan arterioler aferen. Penurunan tahanan arterioler aferen akan meningkatkan laju filtrasi glomerulus (GFR). Kenaikan GFR menyebabkan ekskresi produk sisa metabolisme seperti ureum mengalami peningkatan.

Hasil uji statistik One Way Anova hari ke 0 menunjukkan bahwa semua kelompok berbeda tidak signifikan pada kadar ureum awal hewan uji yang di tandai dengan nilai $P > 0,05$ (nilai $P = 0,987$). Hal ini menunjukkan bahwa kadar pada awal penelitian dalam keadaan homogen.

Data hasil pengukuran kadar ureum tikus putih jantan pada hari ke 7 menunjukkan perbedaan yang signifikan antara kelompok perlakuan yang ditandai dengan nilai $p < 0,05$ (nilai $p = 0,000$) sehingga dilanjutkan dengan uji lanjut post hoc LSD. Hasil uji lanjut LSD menunjukkan bahwa dosis 50 mg/kg BB, dosis 100 mg/kg BB dan 150 mg/kg BB berbeda signifikan dengan normal namun berbeda tidak signifikan dengan kontrol negatif. Hal ini dikarenakan pada kontrol normal tidak diberikan induksi streptozotocin sedangkan pada kontrol negatif dan 3 kelompok perlakuan diinduksi streptozotocin hal ini disebabkan karena streptozotocin dapat menyebabkan terjadinya kematian sel β sehingga mengakibatkan kenaikan pada kadar gula darah dan menyebabkan peningkatan *Reactive Oxygen Species* (ROS), peningkatan ROS dapat menyebabkan terjadinya glomerulosklerosis sehingga kadar ureum meningkat (Aji, Bachri and Khasanah, 2016).

Data hasil pengukuran kadar ureum tikus putih jantan pada hari ke 14 signifikasi nilai ($P < 0,05$) yaitu nilai $P = 0,000$ hal ini menunjukkan terdapat perbedaan terhadap kadar ureum sehingga dilanjutkan dengan uji lanjut LSD, hasil uji lanjut LSD menunjukkan ekstrak dosis 50, 100 dan 150 mg/kg BB berbeda signifikan dengan kontrol normal dan kontrol negatif. Hal ini menunjukkan dosis 50, 100 dan 150 mg/kg BB belum cukup efektif dalam menurunkan kadar ureum, oleh karena itu pemberian perlu dilanjutkan hingga hari ke-28 untuk melihat efek panjang dari pemberian ekstrak etanol daun mimba dosis 50, 100 dan 150 mg/kgBB.

Data hasil pengukuran kadar ureum tikus putih jantan pada hari ke 21 signifikasi nilai ($P < 0,05$) yaitu nilai $P = 0,000$ hal ini menunjukkan terdapat perbedaan terhadap kadar ureum sehingga dilanjutkan dengan uji lanjut LSD, hasil uji lanjut LSD menunjukkan ekstrak dosis 50, 100 dan 150 mg/kg BB berbeda signifikan dengan kontrol normal dan kontrol negatif. Hal ini menunjukkan bahwa pada hari ke-21 terjadi penurunan kadar ureum.

Data hasil pengukuran kadar ureum tikus putih jantan pada hari ke 28 signifikasi nilai ($P < 0,05$) yaitu nilai $P = 0,000$ hal ini menunjukkan terdapat perbedaan terhadap kadar ureum sehingga dilanjutkan dengan uji lanjut LSD, hasil uji lanjut LSD menunjukkan bahwa dosis 50 mg/kgBB, 100 mg/kgBB dan 150 mg/kgBB berbeda signifikan dengan kontrol normal dan kontrol negatif artinya pemberian ekstrak etanol dengan variasi dosis 50 mg/kgBB, 100 mg/kgBB dan 150 mg/kgBB hanya mampu memberikan efek terhadap penurunan kadar ureum.

Penurunan kadar ureum dan kreatinin diduga dikarenakan efek biologis dari kandungan senyawa metabolit sekunder yang terkandung di dalam ekstrak daun mimba. Mekanisme dari metabolit sekunder dalam menurunkan kadar ureum diduga berdasarkan aktivitas antioksidan. Seperti yang dipaparkan dalam hasil penapisan fitokimia ekstrak daun mimba, maka terdeteksi kandungan alkaloid, flavonoid, saponin dan tanin. Senyawa flavonoid dan tanin diduga kuat merupakan senyawa yang bertanggung jawab terhadap aktivitas antioksidan. Aktivitas antioksidan pada senyawa flavonoid, dan tanin dikarenakan ketiga senyawa tersebut adalah senyawa-senyawa fenol, yaitu senyawa dengan gugus -OH yang terikat pada karbon cincin aromatik. Senyawa fenol ini mempunyai kemampuan untuk menyumbangkan atom hidrogen (Michael, 2013).

KESIMPULAN

1. Ekstrak etanol etanol daun mimba (*Azadirachta indica* A.Juss.) dosis 50, 100 dan 1500 mg/kgBB memiliki efek terhadap kadar kreatinin dan ureum tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*).
2. Ekstrak etanol etanol daun mimba (*Azadirachta indica* A.Juss.) dosis 150 mg/kgBB merupakan dosis efektif dalam menurunkan kadar kreatinin namun tidak efektif terhadap penurunan kadar ureum tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*).

REFERENSI

Aji, N. P., Bachri, M. siful, dan Khasanah, N. 2016. Efek Kombinasi Ekstrak Etanol Herba Sambiloto

- (*Andrographis paniculata*) dan Daun Kelor (*Moringa oleifera*) Terhadap Kadar Ureum Dan Kreatinin Pada Tikus Wistar Yang Diinduksi Streptozotocin. *Jurnal Akademi Farmasi Prayoga*, 1(1): 13–18.
- Alaydrus, S., dan Anam, S. 2018. Efek Ekstrak Etanol Kombinasi Daun Sambiloto Dan Daun Mimba Terhadap Kadar Glukosa Darah Tikus. *Farmakologika Jurnal Farmasi*, 15(1): 09-17.
- Ayunda, R. 2014. Uji Aktivitas Jamu Gendong Kunyit Asam (*Curcuma domestica* L.) Sebagai Antidiabetes Pada Tikus Yang Diinduksi Streptozotocin. *Traditional Medicine Journal*, 19(2): 1-19.
- Banjarnahor, S. D. S., dan Artanti, N. 2014. Antioxidant Properties of Flavonoids. *Medical Journal of Indonesia*, 23(4): 239–244. Dapat diakses di <https://doi.org/10.13181/mji.v23i4.1015>
- Fitriah, R. 2017. Uji Aktivitas Antibakteri Ekstrak n -Heksana, Etil Asetat dan Etanol Daun Mimba (*Azadirachta indica* A. Juss) Terhadap *Streptococcus mutans*. *Borneo Journal Pharmascientech*, 1(2): 1-10.
- Tandi, J., 2018. Efek Nefroprotektif Ekstrak Daun Gedi merah Terhadap Kadar Kreatinin/Ureum Tikus Putih Jantan Diinduksi Etilenglikol. *Farmakologika Jurnal Farmasi*, 15(2): 160-167
- Verdiansyah, 2016. Pemeriksaan Fungsi Ginjal. *Cermin Dunia Kedokteran Journal* 43(2): 148–154.
- Wientarsih, I., Harlina, E., Purwono, R. M., dan Utami, I. T. H. 2014. Aktivitas Ekstrak Etanol Daun Alpukat Terhadap Zat Nefrotoksik Ginjal Tikus. *Veteriner*, 15(2): 246–251.
- Wulandari Ayu., dan Syafika Alaydrus., S. 2020. Uji Efek Ekstrak Etanol Biji Labu Kuning (*Cucurbita moschata* D) Terhadap kadar Kreatinin & Ureum Tikus Putih Jantan (*Rattus norvegicus*) Model Hiperkolesterolemia-Diabetes. *Acta Holist Pharm*, 2: 1–8.
- Tandi, J., Palinggi I.Y., Rammang, dan S.T., Handayani T.W., 2019. Uji Efektifitas Antihiperglikemia Daun Kelor (*Moringa Oleifera* Lam.) dan Gambaran Histopatologi Pankreas Tikus Putih Jantan (*Rattus norvegicus*) Yang di Induksi Streptozotocin. *Jurnal Jamu Indonesia*, 4(2): 63-73.