

## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### A. Daun Eceng Gondok (*Eichhornia crassipes*)

##### 1. Sistematika Tanaman

Klasifikasi tanaman daun eceng gondok (*Eichhornia crassipes*) menurut Maryoto, (2020) adalah sebagai berikut:

Kingdom	: Plantae
Subkingdom	: Tracheobionta
Superdivisio	: Spermatophyta
Divisio	: Magnoliophyta
Kelas	: Liliopsida
Ordo	: Commelinales
Familia	: Pontederiaceae
Genus	: <i>Eichhornia</i> kunth
Spesies	: <i>Eichhornia crassipes</i>



Gambar 1. Daun Eceng Gondok (Marzuki *et al.*, 2022).

##### 2. Deskripsi Tanaman

Eceng gondok (*Eichhornia crassipes*) termasuk famili *Pontederiaceae*. Tanaman ini hidup di daerah tropis sampai subtropis. Eceng gondok digolongkan sebagai gulma perairan yang mampu menyesuaikan diri terhadap perubahan lingkungan dan berkembang biak secara cepat. Eceng gondok juga memiliki akar. Akar tanaman eceng gondok termasuk dalam golongan akar serabut. Akar tanaman ini kadang dapat mencapai tanah di bawahnya, tetapi ada pula akar yang tidak mencapai tanah tersebut. Eceng gondok tidak memiliki batang penyangga daun. Setelah akar, akar tumbuh daun dan tangkai bunga tanpa batang tanaman. Daun eceng gondok termasuk daun tunggal yang

berbentuk oval. Daun tersebut akan meruncing pada pangkal dan ujung daun namun pada pangkal tangkai daun akan menggelembung karena berisi rongga udara. Permukaan daun tanaman yang licin menyebabkan daun eceng gondok tidak basah oleh air disekelilingnya. Warna daun eceng gondok hijau muda hingga hijau tua (Maryoto, 2020).

### 3. Nama Lain Tanaman

Eceng gondok mempunyai nama berbeda disetiap daerah misalnya ringgak (Lampung), tumpe (Manado), ilung – ilung (Dayak), dan kelipuk (Palembang) (Maryoto, 2020).

### 4. Kandungan Kimia Daun Eceng Gondok

Eceng gondok (*Eichhornia crassipes*) umumnya dikenal sebagai salah satu tanaman air paling invasif dari keluarga *Pontederiaceae* yang tumbuh di wilayah tropis dan subtropis di dunia. Menurut penelitian dari (Ben Bakrim *et al.*, 2022) ekstrak eceng gondok mengandung flavonoid, saponin, steroid/tripernoid dan tanin yang diduga mempunyai efek antidiabetes (Priyoherianto *et al.*, 2020)

**4.1 Flavonoid.** Flavonoid merupakan salah satu metabolit sekunder yang termasuk dalam kelompok polifenol yang terdapat pada tumbuhan. Senyawa tersebut memiliki kerangka karbon C6-C3- C6. Dua cincin golongan C6 (cincin benzena) A dan B dihubungkan oleh 3 karbon. Flavonoid dapat diklasifikasikan menjadi 6 kelompok, antara lain flavonol, flavan-3-ols (flavanol), flavon, antosianin, isoflavon, dan flavanon. Flavonoid secara alami dapat ditemukan dalam makanan seperti sereal, sayuran, buah-buahan, dan kacang-kacangan, yang berfungsi sebagai pelindung bagi tanaman tersebut. Senyawa tersebut juga bertugas memberi warna pada buah dan bunga. Selain itu, flavonoid menunjukkan manfaat kesehatan seperti anti-kardiovaskular, antidiabetes, obesitas, dan antikanker pada manusia (Cahyana & Adiyanti, 2021).

**4.2 Saponin.** Saponin adalah glikosida kompleks, senyawa yang dihasilkan dari kondensasi gula dan senyawa hidroksil organik, yang ketika dihidrolisis, menghasilkan gula (glikon) dan non-gula (aglikon). Saponin ini terdiri dari dua kelompok: saponin triterpenoid dan saponin steroid. Saponin dapat diperoleh dari tumbuhan melalui ekstraksi dan fraksinasi (Hadi & Permatasari, 2019). Daun eceng gondok yang dapat menghambat enzim-glukosidase dan mengubah glukosa menjadi karbohidrat serta menurunkan kadar gula darah. Zat ini juga memiliki fungsi penekan pada GLUT-2, sehingga mengurangi

penyerapan glukosa di usus. Kadar saponin ini berperan dalam mengurangi stres oksidatif dengan bertindak sebagai antioksidan (Fiana & Oktaria, 2016).

**4.3 Polifenol.** Polifenol adalah kelompok fitokimia penting yang banyak terdapat dalam sumber makanan dan banyak bukti telah menunjukkan polifenol memberikan perlindungan saraf, antikanker, antiinflamasi, antidiabetes, perlindungan kardiovaskular, antialergi dan meningkatkan aktivitas imunitas dalam tubuh (Moosavi *et al.*, 2016).

**4.4 Steroid/Triterpenoid** Beberapa triterpenoid memiliki aktivitas antioksidan yang signifikan. Dalam diabetes, tingkat stres oksidatif dapat meningkat, yang berkontribusi terhadap kerusakan sel dan jaringan. Dengan mengurangi stres oksidatif, triterpenoid dapat membantu melindungi ginjal dari kerusakan yang disebabkan oleh diabetes (Hadi & Permatasari, 2019).

## 5. Kegunaan Tumbuhan

Eceng gondok (*Eichhornia crassipes*) merupakan tanaman air paling invasif dari keluarga *Pontederiaceae* yang tumbuh di wilayah tropis dan subtropis di dunia (Bakrim *et al.*, 2022). Eceng gondok salah satu tanaman yang dapat dimanfaatkan senyawa bioaktifnya untuk membantu menjaga kesehatan tubuh. Menurut Aboul-Enein *et al.*, (2014) ekstrak daun eceng gondok (*Eichhornia crassipes*) mempunyai potensi sebagai antioksidan yang dapat melawan spesies oksigen reaktif dan sebagai antikanker.

Pada penelitian (Sanaa, 2012) eceng gondok terbukti menjadi sumber antibiotik baru dan bermanfaat untuk melawan beberapa strain bakteri, jamur, dan alga pathogen. Pada penelitian (Elagib, 2020) menunjukkan hasil ekstrak daun eceng gondok memiliki aktivitas antiparasit yang efektif terhadap tiga parasit yang diujikan.

## B. Ekstraksi

Metode ekstraksi merupakan proses penyarian zat aktif mulai dari bagian tanaman yang bertujuan untuk menarik komponen kimia yang terdapat pada tanaman tersebut dengan pelarut tertentu. Pelarut organik akan menembus dinding sel dan selanjutnya akan masuk kedalam rongga sel tumbuhan yang mengandung zat aktif, zat aktif tersebut akan larut dalam pelarut organik pada bagian luar sel untuk selanjutnya akan masuk kedalam pelarut sampai terjadi keseimbangan konsentrasi zat aktif (Marjoni, 2016). Secara umum proses ekstraksi

dibagi menjadi 2 yaitu metode ekstrak panas dan dingin. Metode ekstraksi antara lain (Sutrisno, 2016):

### **1. Metode Ekstraksi Dingin**

**1.1 Metode Maserasi.** Merupakan proses pengekstrakan dengan menggunakan pelarut, dan dilakukan beberapa kali pengocokan atau pengadukan pada temperatur suhu ruangan, pelarut dipisahkan dari sampel dengan penyaringan (Depkes, 1986).

**1.2 Metode Perkolasi.** Merupakan proses ekstraksi dengan pelarut yang selalu baru sampai sempurna yang umumnya dilakukan pada temperatur ruangan, prosesnya dengan pengembangan bahan, tahap perkolasi sebenarnya penampungan ekstrak terus menerus sampai diperoleh ekstrak (perkolat) yang jumlahnya 1-5 kali bahan (Mukhriani, 2014).

### **2. Metode Ekstraksi Panas**

**2.1 Metode Infundasi.** Merupakan proses ekstraksi dengan pelarut air pada temperatur penangas air dengan temperatur terukur 90°C selama 15 – 20 menit (Depkes, 1986).

**2.2 Metode Digesti.** Merupakan proses maserasi kinetik (dengan pengadukan kontinu) pada temperatur yang lebih tinggi dari temperatur ruang (kamar) yaitu secara umum dilakukan pada temperatur 40 – 50°C.

**2.3 Metode Sokletasi.** Merupakan proses ekstraksi dengan menggunakan pelarut yang selalu baru pada umumnya dilakukan dengan alat khusus sehingga terjadi ekstraksi kontinu dengan jumlah pelarut relatif konstan dengan adanya pendingin balik, Lakukan dengan menempatkan serbuk sampel dalam sarung selulosa (dapat digunakan kertas saring) dalam klonsong yang ditempatkan di atas labu dan di bawah kondensor. Pelarut yang sesuai dimasukkan ke dalam labu dan suhu penangas diatur di bawah suhu reflux (Mukhriani, 2014).

**2.4 Metode Refluk.** Merupakan metode yang memodifikasi maserasi yaitu maserasi dengan pengadukan yang kontinyu dan dilakukan pada suhu yang lebih panas antara 40 – 50°C.

## **C. Diabetes Mellitus**

### **1. Definisi Diabetes Mellitus**

Diabetes melitus merupakan kelainan metabolismik heterogen ditandai dengan adanya hiperglikemia akibat gangguan sekresi insulin, gangguan kerja insulin, atau kedua-duanya. Hiperglikemia kronis pada diabetes berhubungan dengan komplikasi mikrovaskuler jangka

panjang yang relatif spesifik yang mempengaruhi mata, ginjal dan saraf, serta peningkatan risiko penyakit kardiovaskular (CVD) (Zubin, 2018). Hiperglikemia merupakan gangguan metabolisme berupa peningkatan kadar glukosa darah melebihi normal yang menjadi karakteristik beberapa penyakit terutama diabetes mellitus disamping berbagai kondisi lain (Amanda, 2021).

## 2. Klasifikasi Diabetes Mellitus

**Tabel 1. Klasifikasi Diabetes Mellitus (Crowin, 2009).**

Tipe	Karakteristik	Etiologi	Terapi
DM tipe 1	Ketidaaan absolute insulin	Autonium idiopatik	Insulin
DM tipe 2	Insensitivitas insulin dan defesiensi sekresi insulin	Obesitas dan genetik	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diet</li> <li>• Olahraga</li> <li>• Agen hipoglikemik</li> <li>• Obat penstimulasi transporter</li> </ul>
DM tipe 3	Penyebab spesifik lain	tergantung penyebab	Tergantung penyebab
DM tipe 4	Diabetes gestational	Peningkatan kebutuhan metabolik	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diet</li> <li>• Agen hipoglikemik</li> </ul>

## 3. Komplikasi Diabetes Mellitus

Diabetes mellitus dapat memengaruhi banyak sistem organ berbeda di dalam tubuh dan seiring berjalannya waktu dapat menyebabkan komplikasi serius. Diabetes mellitus yang tidak terkontrol menyebabkan komplikasi akut dan kronis, komplikasi diabetes mellitus dibagi menjadi 2 kategori antara lain (Fatimah, 2015.).

### 3.1 Komplikasi Akut

**3.1.1 Hipoglikemia.** Kadar glukosa darah seseorang di bawah nilai normal (< 50 mg/dl). Hipoglikemia lebih sering terjadi pada penderita DM tipe 1 yang dapat dialami 1-2 kali per minggu, Kadar gula darah yang terlalu rendah menyebabkan sel-sel otak tidak mendapat pasokan energi sehingga tidak berfungsi bahkan dapat mengalami kerusakan.

**3.1.2 Hiperglikemia.** Apabila kadar gula darah meningkat secara tiba-tiba, dapat berkembang menjadi keadaan metabolisme yang berbahaya, antara lain ketoasidosis diabetik, Koma Hiperosmoler Non Ketotik (KHNK) dan kemolakto asidosis.

### **3.2 Komplikasi Kronis**

**3.2.1 Komplikasi Makrovaskuler.** Komplikasi makrovaskuler yang umum berkembang pada penderita diabetes mellitus adalah trombosit otak (pembekuan darah pada sebagian otak), mengalami penyakit jantung koroner (PJK), gagal jantung kongestif, dan stroke.

**3.2.2 Komplikasi Mikrovaskuler.** Komplikasi mikrovaskuler terutama terjadi pada penderita DM tipe 1 seperti nefropati diabetik, retinopati (kebutaan), neuropati dan amputasi.

## **4. Diagnosis Diabetes Mellitus**

Kriteria diabetes mellitus menurut Petersmann *et al.*, (2018) nilai kadar glukosa darah diabetes (tanpa memperhatikan waktu makan) 200mg/dL atau lebih dan kadar glukosa normal < 140 mg/dL, nilai kadar glukosa darah puasa diabetes >126 mg/dL, nilai kadar glukosa darah prediabetes 100 – 125 mg/dL dan nilai kadar normal < 100 mg/dL sedangkan nilai kadar glukosa darah 2 jam setelah makan untuk nilai kadar glukosa darah normal < 140 mg/dL, nilai kadar prediabetes 140 – 199 mg/dL dan nilai kadar glukosa darah diabetes 200mg/dL atau lebih.

## **5. Terapi Non Farmakologi Diabetes Mellitus**

Terapi non farmakologi diabetes mellitus dapat dilakukan dengan cara diet Kebiasaan dan pilihan pola makan memainkan peran penting dalam kesehatan. Makanan yang dikonsumsi seseorang mengubah kadar gula darah dengan berbagai cara. Jadi, penting untuk mempelajari cara membuat pilihan makanan sehat yang membantu mengontrol kadar gula darah (Kumar *et al.*, 2013).

## **6. Terapi Farmakologi Diabetes Mellitus**

**6.1 Insulin.** Insulin regular memiliki kerja onset yang relative lambat ketika diberikan secara subkutan, membutuhkan injeksi 30 menit sebelum makan untuk mencapai kontrol glukosa postpandial yang optimal dan mencegah terjadinya hiperglikemia pasca makan. Contoh insulin yaitu: *glucose, Dextrose, glucagon* (Wells *et al.*, 2009).

**6.2 Sulfonilurea.** Sulfonilurea bekerja dengan cara memberikan pelepasan insulin secara cepat dari pankreas yang berikatan dengan reseptor sulfonilurea pada permukaan sel  $\beta$  untuk menghambat penghabisan kalium mendepolarisasi sel  $\beta$  dan memfasilitasi pelepasan insulin. Contoh Sulfonilurea yaitu Tolbutamid, Klorpropamid (generasi pertama), Glibenklamid, Glipizida, Gliklazid, Glimepiride (generasi kedua) (Vaishali *et al.*, 2017)

**6.3 Biguanida.** Biguanida bekerja dengan cara meningkatkan sensitivitas insulin dan dimediasi melalui modifikasi sinyal pasca-reseptor di jalur insulin. Aksi dari golongan obat ini dapat dikaitkan dengan efek hepatiknya. Sensitivitas hati terhadap insulin meningkat, sehingga mengurangi glukoneogenesis serta glikogenolisis, yang berkontribusi terhadap efek penurunan glukosa plasma post-prandial. Otot rangka dan adiposit mengalami peningkatan regulasi transporter GLUT-4 dan GLUT-1 yang sensitif terhadap insulin ke membran sel, sehingga meningkatkan pengambilan glukosa. Metabolisme glukosa di lapisan splanknikus juga meningkat. Efek metabolik lebih lanjut termasuk penekanan oksidasi asam lemak serta penurunan trigliserida. Contoh obat golongan biguanida antara lain metformin hidroklorida (Vaishali *et al.*, 2017)

**6.4 Thiazolidindion.** Thiazolidindion bekerja dengan cara meningkatkan sensitivitas insulin pada otot dan jaringan adipose dan menghambat glukogenesis hepatic. Golongan Thiazolidindion yaitu pioglitazone dan rosiglitazo (Sukandar *et al.*, 2021).

**6.5 Inhibitor  $\alpha$ -glukosidase.** Akarbosa bekerja dengan cara menghambat alfa-glukosidase sehingga mencegah penguraian sukrosa dan karbohidrat kompleks dalam usus halus dengan demikian memperlambat penyerapan karbohidrat. Contoh obat golongan  $\alpha$ -glukosidase yaitu akarbose, dan miglitol (Sukandar *et al.*, 2021).

## D. Diabetes Nefropati (Nefropati Diabetik)

### 1. Definisi Diabetes Nefropati

Nefropati diabetik merupakan penyebab utama penyakit ginjal kronis pada pasien yang memulai terapi penggantian ginjal dan berhubungan dengan peningkatan mortalitas kardiovaskular. Nefropati diabetik secara klasik didefinisikan dengan adanya proteinuria  $> 30\text{g/L}$ . Tahap ini disebut sebagai nefropati nyata, nefropati klinis, proteinuria atau makroalbuminuria. Tahap keterlibatan ginjal ini disebut mikroalbuminuria atau nefropati (Jorge *et al.*, 2005). Nefropati juga merupakan komplikasi mikrovaskular yang terjadi pada perjalanan DM, bermula adanya hiperfiltrasi, mikroalbuminuria dan hipertensi serta berkembang menjadi penyakit ginjal diabetes atau diabetes nefropati (Sulastri, 2022)

## 2. Epidemiologi

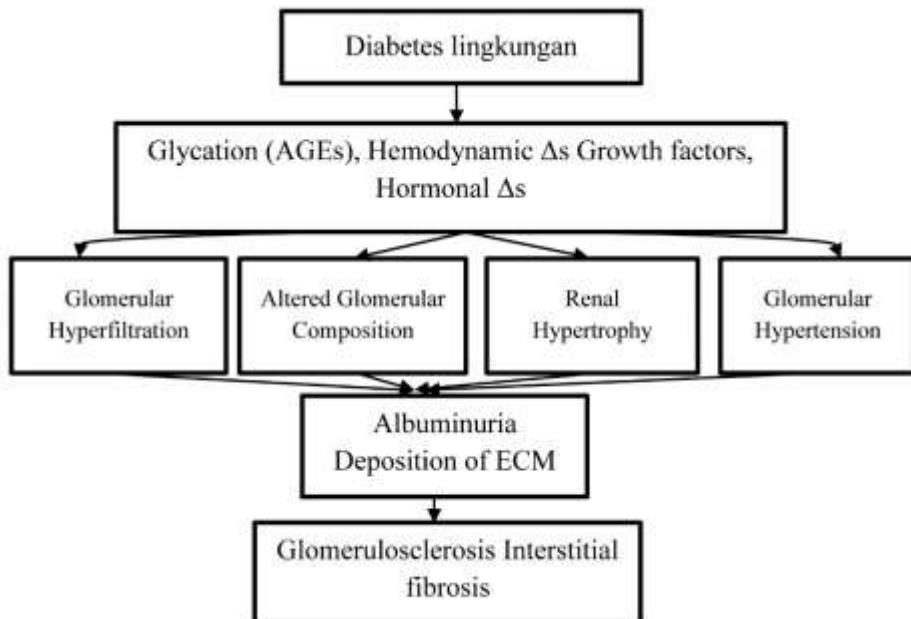
Prevalensi global diabetes pada orang dewasa meningkat dari 6,4% (285 juta) pada tahun 2010 menjadi 7,7% (439 juta) pada tahun 2030. Peningkatan paling tajam terjadi di negara berkembang (69%) dibandingkan negara maju (20%). Lebih dari 90% penderita diabetes ini akan menderita diabetes tipe 2. 36% dari tambahan 154 juta penderita diabetes akan berasal dari India dan China. Peningkatan prevalensi diabetes tipe 2 yang begitu besar di seluruh dunia selama 20 tahun ke depan akan meningkatkan prevalensi penyakit ginjal diabetik, yang terjadi pada sekitar sepertiga penderita diabetes tipe 2. Prevalensi global mikroalbuminuria pada diabetes adalah 39%. Data dari AusDiab (*The Australian Diabetes, Obesity and Lifestyle Study*) menunjukkan bahwa kejadian albuminuria pada populasi umum adalah 0,83% per tahun. Penyebab utama penyakit ginjal stadium akhir (ESRD) di seluruh dunia, mencakup sekitar sepertiga kasus. Hal ini diilustrasikan oleh pengalaman di Australia, di mana penderita diabetes tipe 2 yang memulai dialisis meningkat 5 kali lipat dari tahun 1993 hingga 2007 (Kn *et al.*, 2011).

## 3. Patofisiologi

Glukosa darah yang tidak terkontrol menyebabkan hiperfiltrasi, yang dianggap sebagai respons adaptif untuk mengatasi peningkatan beban glukosa, namun seiring berjalananya waktu, hal ini dapat menyebabkan perubahan maladaptif yang memperburuk fungsi ginjal. Hiperfiltrasi dapat menyebabkan hipertrofi glomerulus dan meningkatkan tekanan dan permeabilitas kapiler glomerulus, sehingga memungkinkan lebih banyak protein dan molekul lain bocor ke dalam urin. Hiperfiltrasi juga dapat menyebabkan glomerulosklerosis, jaringan parut pada glomeruli akibat peradangan dan fibrosis. Perubahan ini dapat mempengaruhi fungsi optimal ginjal yang mempengaruhi penyaringan cairan ekstra dan produk limbah dari darah (Vasbinder *et al.*, 2022)

Hiperglikemia sendiri yang dapat meningkatkan stres oksidatif dan mengaktifkan jalur inflamasi pada sel ginjal (Bakris, 2022). AGEs dan reseptornya dapat menginduksi produksi sitokin dan adhesi leukosit pada sel ginjal dan proteinuria dapat merangsang respon inflamasi pada sel tubulus dan jaringan interstisial (Chen *et al.*, 2022). Infeksi, yang dapat mengaktifkan kekebalan bawaan di sel ginjal. Peradangan dapat menyebabkan kerusakan ginjal dengan menyebabkan

disfungsi endotel, kebocoran pembuluh darah, kematian sel, fibrosis, dan atrofi tubulus. Peradangan juga dapat berinteraksi dengan hiperglikemia dan hiperfiltrasi dalam lingkaran yang memperburuk cedera ginjal. Oleh karena itu, hiperglikemia dapat menyebabkan hiperfiltrasi dan peradangan pada ginjal penderita diabetes. Waktu dan tingkat keparahan hiperfiltrasi dan peradangan mungkin juga bergantung pada faktor lain seperti kerentanan genetik, paparan lingkungan, penyakit penyerta, dan intervensi pengobatan.



**Gambar 2. Patofisiologi Nefropati Diabetik (Umanath & Lewis, 2018).**

#### 4. Faktor Resiko

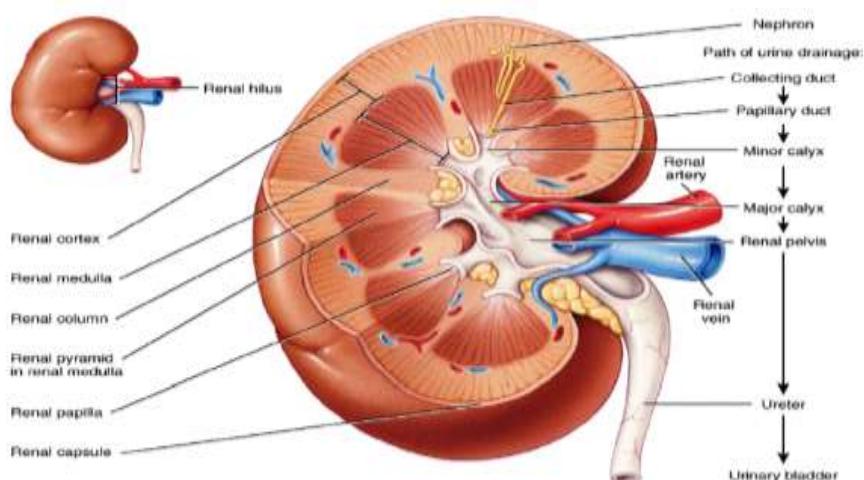
Terdapat beberapa faktor risiko yang terlibat di antaranya dapat dimodifikasi dan ada pula yang tidak dapat dimodifikasi. Regulasi metabolismik merupakan salah satu faktor risiko utama yang dapat dimodifikasi untuk berkembang nefropati diabetik. Pada penderita diabetes tipe 1 atau tipe 2, kontrol metabolisme yang ketat menyebabkan penurunan risiko mikroalbinuria dan risiko perkembangan menjadi proteinuria persisten secara signifikan. Peningkatan tekanan darah dan hipertensi juga dikaitkan dengan peningkatan risiko perkembangan penyakit ginjal diabetik. Faktor risiko lain, termasuk merokok, obesitas, anemia, dan faktor genetik (Deshpande *et al.*, 2008).

## E. Ginjal

### 1. Anatomi Ginjal

Ginjal adalah salah satu organ saluran kemih berwarna coklat kemerahan yang terletak di belakang peritoneum sebelah atas. Ukuran ginjal orang dewasa rata-rata 11,5 cm x 6 cm x 3,5 cm. berat ginjal kurang 0,4% dari berat badan manusia, yakni sekitar 120-170 gram (Purnomo, 2011). Pada bagian ginjal yang cekung sampai ke hilus ginjal yang merupakan tempat masuknya pembuluh darah, pembuluh limfe, saraf, dan ureter (Snell, 2012).

Ginjal memiliki fungsi penting, seperti filtrasi dan ekskresi produk sisa metabolisme dari aliran darah, pengaturan elektrolit yang diperlukan, dan stimulasi produksi sel darah merah. Mereka juga berfungsi untuk mengatur tekanan darah dengan menggunakan sistem renin-angiotensin-aldosteron, mengendalikan reabsorpsi air, menjaga tingkat pH yang benar serta keseimbangan kimia dan status cairan intravaskular tubuh. Ginjal juga menyerap kembali glukosa dan asam amino yang mungkin terlibat dalam pengaturan fungsi hormonal melalui aktivasi eritropoietin, kalsitriol, dan vitamin D (Yoldas & Dayan, 2014).



Gambar 3. Ginjal (Maurya *et al.*, 2018).

### 2. Histologi Ginjal

Ginjal terdiri atas banyak tubulus uriniferous yang berbelitbelit. Setiap tubulus terdiri atas dua bagian embriologis yang berbeda, yaitu nefron yang menghasilkan urin, dan tubulus collectivus yang melengkapi konsentrasi urin dan membawa urin masuk ke dalam kaliks ginjal, pelvis ginjal, ureter dan kantung kemih.

Nefron terdiri atas renal corpuscle yang bertugas memfiltrasi darah, dan tubulus ginjal yang bertugas meresorpsi filtrate untuk membentuk urin. Tubulus collectivus membawa urin dari beberapa tubulus ginjal ke terminal papillary duct, menuju kaliks minor yang berada di puncak papilla renalis (Standring, 2021). Renal corpuscle terdiri atas kumpulan kapiler yang disebut glomerulus. Glomerulus dilapisi sel yaitu sel podosit pada bagian dalam dan epitel skuamosa selapis pada bagian luar, dua lapis sel ini disebut *Bowman's capsule* (Eroschenko, 2010).

## **F. Pemeriksaan Fungsi Ginjal**

### **1. Pemeriksaan Kadar Ureum**

Ureum merupakan produk akhir katabolisme protein dan asam amino yang diproduksi oleh hati dan didistribusikan melalui cairan intraseluler dan ekstraseluler ke dalam darah untuk kemudian difiltrasi oleh glomerulus. Pemeriksaan ureum sangat membantu menegakkan diagnosis gagal ginjal akut. Klirens ureum merupakan indikator yang kurang baik karena sebagian besar dipengaruhi diet. Pengukuran ureum serum dapat dipergunakan untuk mengevaluasi fungsi ginjal, status hidrasi, menilai keseimbangan nitrogen, menilai progresivitas penyakit ginjal, dan menilai hasil hemodialysis (Verdiansah, 2016).

### **2. Pemeriksaan Kadar Kreatinin**

Kreatinin merupakan hasil pemecahan kreatin fosfat otot, diproduksi oleh tubuh secara konstan tergantung massa otot. Kadar kreatinin berhubungan dengan massa otot, menggambarkan perubahan kreatinin dan fungsi ginjal. Kadar kreatinin relatif stabil karena tidak dipengaruhi oleh protein dari diet. Ekskresi kreatinin dalam urin dapat diukur dengan menggunakan bahan urin yang dikumpulkan selama 24 jam. *The National Kidney Disease Education Program* merekomendasikan penggunaan serum kreatinin untuk mengukur kemampuan filtrasi glomerulus digunakan untuk memantau perjalanan penyakit ginjal (Verdiansah, 2016).

### **3. Pemeriksaan Kadar Asam Urat**

Asam urat adalah produk katabolisme asam nukleat purin. Walaupun asam urat difiltrasi oleh glomerulus dan disekresikan oleh tubulus distal ke dalam urin, sebagian besar asam urat direabsorpsi di tubulus proksimal. Pada kadar yang tinggi, asam urat akan disimpan pada persendian dan jaringan, sehingga menyebabkan inflamasi. Protein yang berasal dari diet atau kerusakan jaringan dipecah menjadi

adenosin dan guanin untuk selanjutnya akan dikonversi menjadi asam urat di dalam hati. Asam urat diangkut dalam plasma dari hati ke ginjal. Di dalam ginjal, asam urat akan difiltrasi oleh glomerulus. Sekitar 98-100% asam urat direabsorpsi di tubulus proksimal setelah melewati filtrasi glomerulus. Sebagian kecil asam urat akan disekresikan oleh tubulus distalis ke dalam urin. Eliminasi asam urat sekitar 70% dilakukan oleh ginjal, selebihnya akan didegradasi oleh bakteri di dalam traktus gastrointestinal. Asam urat akan dioksidasi menjadi allantoin. Salah satu metode pemeriksaan yang dipergunakan untuk memeriksa asam urat adalah metode caraway (Verdiansah, 2016).

#### **4. Pemeriksaan Cystatin C**

Cystatin C merupakan protein berat molekul rendah yang diproduksi oleh sel-sel berinti. Cystatin C terdiri dari 120 asam amino merupakan cystein proteinase inhibitor. Cystatin C difiltrasi oleh glomerulus, direabsorpsi, dan dikatabolisme di tubulus proksimal. Cystatin C diproduksi dalam laju yang konstan, kadarnya stabil pada ginjal normal. Kadar cystatin C tidak dipengaruhi oleh jenis kelamin, ras, usia, dan massa otot. Pengukuran cystatin C mempunyai kegunaan yang sama dengan kreatinin serum dan klirens kreatinin untuk memeriksa fungsi ginjal (Verdiansah, 2016).

#### **5. Pemeriksaan $\beta_2$ Microglobulin**

$\beta_2$  microglobulin adalah small nonglycosylated peptide dengan berat molekul 11.800 Da yang ditemukan pada permukaan sel berinti. Peningkatan kadar  $\beta_2$  microglobulin menunjukkan adanya peningkatan metabolisme seluler yang sering terjadi pada penyakit mieloproliferatif dan limfoproliferatif, inflamasi, dan gagal ginjal (Verdiansah, 2016).

#### **6. Pemeriksaan Mikroalbuminuria**

Mikroalbuminuria merupakan suatu keadaan ditemukannya albumin dalam urin sebesar 30-300 mg/24 jam. Keadaan ini dapat memberikan tanda awal dari penyakit ginjal. Proteinuria juga dapat digunakan untuk memonitor perkembangan penyakit ginjal dan menilai respons terapi. Proteinuria yang lebih dari 3,5 gr/hari dapat ditemukan pada sindrom nefrotik. Panel pengukuran protein meliputi albumin,  $\alpha_2$ -macroglobulin, IgG, dan  $\alpha_2$ -microglobulin dapat membantu membedakan penyakit pra-renal dan pasca-renal. Rasio albumin/kreatinin dari urin 24 jam juga telah digunakan untuk penanda fungsi ginjal. Pada pasien diabetes melitus dengan komplikasi penyakit ginjal mempunyai prevalensi proteinuria yang tinggi. Salah satu cara

pengukuran semikuantitatif dipstick urinalisis termasuk pemeriksaan yang efektif dan efisien untuk menilai proteinuria (Verdiansah, 2016).

## 7. Pemeriksaan Inulin

*Fructose polymer* inulin dengan berat molekul 5.200 Da merupakan penanda yang ideal untuk glomerular *filtration rate*. Inulin bersifat inert dan dibersihkan secara menyeluruh oleh ginjal. Klirens inulin menggambarkan fungsi filtrasi ginjal karena inulin merupakan zat yang difiltrasi bebas, tidak direabsorpsi, dan tidak disekresikan oleh tubulus ginjal (Verdiansah, 2016).

## G. Uji Diabetogenik

Aloksan dan *streptozotocin* merupakan agen diabetogenik yang cukup memadai untuk digunakan sebagai penginduksi diabetes pada hewan percobaan (Greg, 2007). Dosis *Streptozotocin* dan aloksan sebagai agen yang diperlukan untuk menginduksi diabetes tergantung pada spesies hewan, rute pemberian, dan status nutrisi. Nefrotoksisitas akibat obat merupakan kondisi yang sangat umum dan bertanggung jawab atas berbagai efek patologis pada ginjal. Kebanyakan obat yang ditemukan menyebabkan nefrotoksisitas memberikan efek toksik melalui satu atau lebih mekanisme patogenik yang umum. Ini termasuk perubahan hemodinamik intraglomerular, toksisitas sel tubular, peradangan, nefropati kristal, dan mikroangiopati trombotik (Shriman *et al.*, 2014).

### 1. *Streptozotocin-Nikotinamid (STZ-NA)*

*streptozotocin-Nikotinamid* secara selektif dapat merusak sistem produksi insulin B-sel-sel di pankreas yang mengakibatkan hiperglikemia, merupakan alat penting untuk mengembangkan model hewan komplikasi diabetes. Reagen ini dapat digunakan untuk mempelajari cedera jaringan diabetes pada sebagian besar strain hewan pengerat, meskipun tingkat keparahan cedera sebagian bergantung pada latar belakang genetik. Model yang menggunakan STZ untuk menginduksi diabetes tipe 1, telah terbukti menyebabkan sedikit peningkatan albuminuria dan kreatinin serum serta beberapa lesi histologis yang berhubungan dengan nefropati diabetik (Greg, 2007). Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Ghasemi (2016), untuk menginduksi diabetes mellitus tipe 2, STZ diberikan secara intraperitoneal dengan dosis 45 mg/KgBB tikus dan nikotinamid (NA)

110 mg/Kg tikus secara intraperitoneal dengan jeda waktu minimal 15 menit.

## 2. Aloksan

Aloksan memberikan efek diabetogenik ketika diberikan secara parenteral: intravena, intraperitoneal, atau subkutan. Penghancuran sel beta pulau pankreas yang diinduksi aloksan menghasilkan diabetes melitus permanen pada berbagai spesies dan, dalam dosis yang tepat, aloksan selektif terhadap sel beta pulau, menghasilkan efek minimal pada struktur lain. Aloksan memiliki dua efek patologis yang berbeda: secara selektif menghambat sekresi insulin yang diinduksi glukosa melalui penghambatan spesifik glukokinase, sensor glukosa sel beta, dan menyebabkan keadaan diabetes tergantung insulin melalui kemampuannya menginduksi pembentukan ROS, yang mengakibatkan nekrosis selektif dari sel beta<sup>32</sup>. Setelah memasuki sel  $\beta$ , ALX berpartisipasi dalam beberapa sel proses yang dapat menyebabkan kerusakan pada sel  $\beta$  yang menyebabkan nekrosisnya<sup>38</sup>. Aloksan bereaksi dengan dua gugus -SH pada tempat pengikatan gula glukokinase dan menyebabkan inaktivasi enzim<sup>33</sup>. Aloksan dapat menghasilkan spesies oksigen reaktif (ROS) dalam reaksi siklik dengan produk reduksinya, asam dialurat, seperti yang digambarkan dalam kotak teks 'Reaksi siklus redoks kimia antara aloksan dan asam dialurat, dan tindakan protektif enzim sitoprotektif'. Dalam sel beta, aksi toksik aloksan dimulai oleh radikal bebas yang terbentuk dalam reaksi redoks (Greg, 2007).

## H. Metode Analisa Kadar Glukosa Darah

Pemeriksaan kadar glukosa darah bertujuan untuk melakukan skrining atau pemantauan penyakit diabetes mellitus. Akurasi hasil pemeriksaan kadar glukosa darah dipengaruhi oleh banyak faktor, antara lain persiapan pasien yaitu puasa atau tidak, pengumpulan sampel, penyiapan sampel, dan metode pemeriksaan untuk pengukuran kadar glukosa darah. Beberapa jenis pemeriksaan yang berhubungan dengan pemeriksaan glukosa darah yaitu, pemeriksaan kadar glukosa darah puasa (nuchter), glukosa darah sewaktu (random) dan Glukosa sesudah makan (Postprandial) (Suyono, 2018).

### 1. Glukometer

Kadar glukosa darah ditetapkan dengan menggunakan alat Glukometer. Cuplikan darah yang diambil dari vena lateralis ekor tikus

dalam jumlah sangat sedikit yang berkisar hanya  $1\mu\text{L}$  disentuhkan dalam test strip, kemudian alat tersebut akan segera mengukur kadar glukosa darah setelah strip terisi oleh darah. Alat ukur kadar gula darah (glucometer) adalah alat ukur kadar gula dalam darah dengan prinsip kerja glukosa pada darah bereaksi dengan enzim yang berada pada strip pengukur kadar gula darah. Reaksi tersebut memunculkan arus listrik yang terhubung dengan alat ukur gula darah, intensitas arus listrik tersebut dikalkulasi sehingga kadar gula darah bisa teridentifikasi (Nugroho, 2021).

## 2. GDH (*Glucose Dehidrogenase*)

GDH merupakan sebuah metode rutin enzimatik yang dibedakan dari yang lain oleh kespesifikannya yang tinggi, kepraktisan dan keluwesannya. Pengukuran dilakukan pada daerah UV. Prinsip metode ini adalah glucose dehydrogenase mengkatalisa oksidasi dari glucose (Suyono, 2018).

## 3. GOD-PAP (*Glucose Oxsidase – Peroxidase Aminoantpirin*)

GOD-PAP merupakan reaksi kolorimetri-enzimatik untuk pengukuran pada daerah cahaya yang terlihat oleh mata. Prinsip glukosa oksidase (GOD) mengkatalisasi oksidasi dari glukosa (Suyono, 2018).

## I. Landasan Teori

Diabetes nefropati merupakan komplikasi mikrovaskular yang terjadi pada penyakit diabetes mellitus bermula dari adanya hiperfiltrasi, mikroalbuminuria dan hipertensi serta berkembang menjadi penyakit ginjal diabetes atau diabetes nefropati (Sulastri, 2022).

Hiperglikemia yang tidak dapat dikendalikan dengan tepat akibatnya terjadi komplikasi nefropati. Hiperglikemia dapat merusak pembuluh darah melalui jalur *Reactive Oxidative Species* (ROS) (Lee *et al.*, 2003). Inisiasi dan perkembangan nefropati diabetik merupakan peranan penting dari ROS. Peningkatan tekanan glomeruler, peningkatan matriks ekstraseluler menyebabkan penebalan membran basal, dilatasi mesoderm, dan hipertrofi glomerulus. Efek selanjutnya menyebabkan area filtrasi menurun dan kemudian terjadi perubahan yang mengarah pada gagal ginjal seperti glomerulosklerosis (Waspadji, 2009).

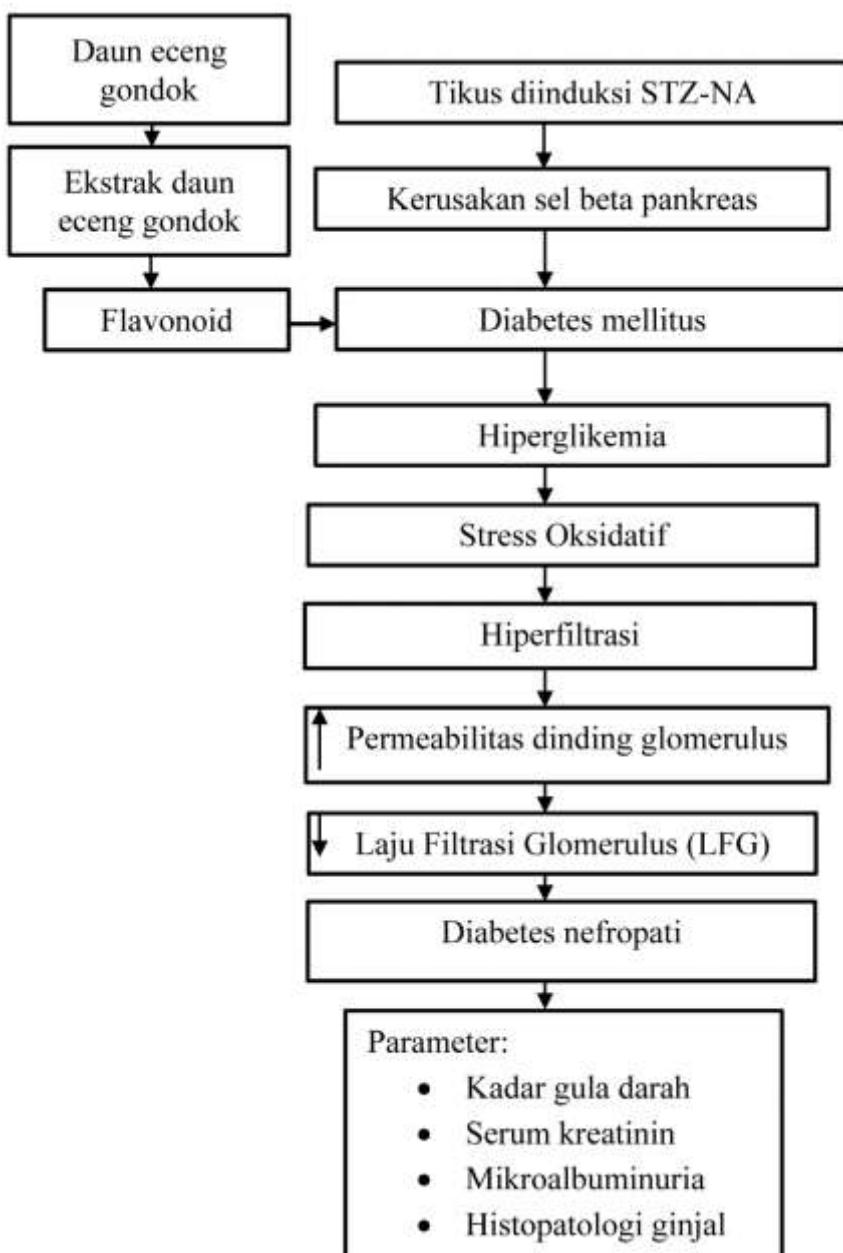
*Streptozotocin* mengakibatkan kerusakan pada sel  $\beta$  pankreas yang merupakan senyawa diabetogenic yang mengakibatkan hiperglikemia dan merupakan senyawa untuk mengembangkan model hewan komplikasi diabetes. Model yang menggunakan STZ untuk menginduksi diabetes tipe 1, telah terbukti menyebabkan peningkatan kadar albumin dan kreatinin serta berhubungan dengan nefropati diabetik (Tesch & Allen, 2007).

Pada penelitian Rufchaei *et al.*, (2021) menunjukkan bahwa ekstrak hidrometanol daun eceng gondong ( $76,8\pm7,8$ ) memiliki aktivitas antioksidan dan kandungan flavonoid total lebih tinggi dibandingkan ekstrak air daun eceng gondok ( $46,1\pm6$ ) Pada penelitian Priyoherianto *et al.*, (2020) ekstrak daun eceng gondok menunjukkan aktivitas antidiabetes dalam menghambat kerusakan sel beta pankreas dengan adanya penurunan kadar glukosa darah.

Pada penelitian raju *et al.*, (2021) menunjukkan bahwa ekstrak metanol daun eceng gondok mengandung senyawa aktif alkaloid, flavonoid, fenolik, sterol, terpenoid, dan tanin. Memiliki aktivitas antidiabetes dalam menurunkan kadar glukosa darah dan antioksidan dimana mekanisme flavonoid sebagai antioksidan yaitu menghambat reaksi oksidasi melalui mekanisme penangkal radikal bebas dengan cara menyumbangkan satu buah elektron pada elektron yang tidak berpasangan.

Prinsip dari penelitian ini adalah untuk melihat pengaruh ekstrak daun eceng gondok (*Eichhornia crassipes*) pada tikus diabetes nefropati yang diinduksi *Streptozotocin* (STZ) *Nicotinamide* (NA) dengan melihat penurunan kadar glukosa darah, dan melihat efek terhadap ginjal melalui mikroalbuminuria dan kreatinin serta pengaruhnya terhadap histopatologi ginjal.

### J. Kerangka Konsep Penelitian



Gambar 4. Kerangka Konsep

### **K. Hipotesis**

1. Ekstrak daun eceng gondok (*Eichhornia crassipes*) memiliki aktivitas dalam menurunkan kadar glukosa darah pada tikus diabates yang diinduksi STZ-Na.
2. Dosis efektif ekstrak daun eceng gondok (*Eichhornia crassipes*) memiliki efek terhadap penurunan kadar glukosa darah, mikroalbumin dan serum kreatinin pada tikus diabetes nefropati yang diinduksi STZ-Na.
3. Pemberian ekstrak daun eceng gondok (*Eichhornia crassipes*) dapat berpengaruh terhadap histopatologi ginjal pada tikus diabetes nefropati yang diinduksi STZ-Na.