

**POTENSI EKSTRAK PEGAGAN (*Centella asiatica*) DALAM
MEMPERBAIKI HISTOPATOLOGI GINJAL MENCIT (*Mus musculus*)
DIABETES KOMPLIKASI**

SKRIPSI

ZENI PUTRI LESTARI

17620004



**PROGRAM STUDI BIOLOGI
FAKULTAS SAINS DAN TEKNOLOGI
UNIVERSITAS ISLAM NEGERI MAULANA MALIK IBRAHIM
MALANG
2021**

**POTENSI EKSTRAK PEGAGAN (*Centella asiatica*) DALAM
MEMPERBAIKI HISTOPATOLOGI GINJAL MENCIT (*Mus musculus*)
DIABETES KOMPLIKASI**

SKRIPSI

Oleh :

ZENI PUTRI LESTAARI

NIM. 17620004

diajukan Kepada:

Fakultas Sains dan Teknologi

Universitas Islam Negeri (UIN) Maulana Malik Ibrahim Malang

untuk Memenuhi Salah Satu Persyaratan dalam

Memperoleh Gelar Sarjana Sains (S.Si)

PROGRAM STUDI BIOLOGI

FAKULTAS SAINS DAN TEKNOLOGI

UNIVERSITAS ISLAM NEGERI MAULANA MALIK IBRAHIM

MALANG

2021

**POTENSI EKSTRAK PEGAGAN (*Centella asiatica*) DALAM
MEMPERBAIKI HISTOPATOLOGI GINJAL MENCIT (*Mus musculus*)
DIABETES KOMPLIKASI**

SKRIPSI

Oleh:

ZENI PUTRI LESTARI

NIM. 17620004

Telah Diperiksa dan Disetujui:

Tanggal: 27 September 2021

Dosen Pembimbing I



Prof. Dr. drh. Bayvinatul M. M. Si
NIP. 19710919 200003 2 001

Dosen Pembimbing II



Mujahidin Ahmad, M. Sc
NIP. 198605122019031002

Mengetahui,

Ketua Program Studi Biologi



Dr. Evika Sandi Savitri, M. P
NIP. 19741018 200312 2 002

**POTENSI EKSTRAK PEGAGAN (*Centella asiatica*) DALAM
MEMPERBAIKI HISTOPATOLOGI GINJAL MENCIT (*Mus musculus*)
DIABETES KOMPLIKASI**

SKRIPSI

Oleh:

ZENI PUTRI LESTARI

NIM: 17620004

**Telah Dipertahankan di Depan Dewan Penguji Skripsi Dan Dinyatakan
Diterima Sebagai Salah Satu Persyaratan untuk Memperoleh Gelar Sarjana
(S.Si)**

Tanggal : 27 September 2021

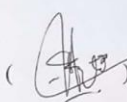
Susunan Dewan Penguji

Penguji Utama: Prof. Dr. Retno Susilowati, M.Si
NIP. 19671113 199402 2 001

Tanda Tangan

()

Ketua Penguji: Dr. Kiptiyah, M.Si
NIP. 19731005 200212 2 003

()

Sekretaris Penguji: Prof. Dr. drh. Hj. Bayyinatul M., M. Si
NIP. 19710919 200003 2 001

()

Anggota Penguji: Mujahidin Ahmad, M. Sc
NIP. 19860512 201903 1 002

()

Mengesahkan,

Ketua Program Studi Biologi



Dr. Evika Sani Savitri, M. P
NIP. 19721018 200312 2 002

HALAMAN PERSEMBAHAN

Puji syukur atas kehadiran Allah SWT atas berkat, rahmat dan karuniaNya yang telah memberikan kemudahan kepada saya untuk menimba ilmu dan melaksanakan segala kewajiban. Dengan selesainya tugas akhir ini, semoga Allah SWT memberikan manfaat terhadap ilmu yang saya dapatkan selama di bangku kuliah dan menjadikan keberkahan serta kemudahan kedepannya untuk tercapai segala tujuan dan cita-cita saya. Saya persembahkan sebuah karya kecil ini kepada orang-orang yang selalu memberi dukungan dan semangat dalam menyelesaikan skripsi ini, saya berterima kasih kepada:

1. Kedua orang tua saya, Bapak Baderun (Alm) dan Ibu Siti Malikhah yang selalu memberikan nasehat, kasih sayang, doa dan motivasi kepada saya demi masa depan.
2. Kakakku tercinta, Lailatul Badriyah yang selalu membantu dan memberikan semangat dalam proses apapun yang saya lakukan.
3. Prof. Dr. drh. Bayyinatul Muchtaromah, M.Si sebagai dosen pembimbing skripsi saya. Terima kasih atas keikhlasan dan kesabaran dalam memberikan ilmu, bimbingan serta dorongan kepada saya selama proses studi terkhusus selama proses penyusunan skripsi ini.
4. Prof. Dr. Retno Susilowati, M.Si, Dr. Kiptiyah, M.Si, Mujahidin Ahmad, M.Sc yang telah memberikan bimbingan dan arahan dengan sangat sabar kepada saya.
5. M. Basyaruddin, M.Si yang telah membantu dan memberi arahan kepada saya dalam penelitian.
6. Teman-teman Biologi 2017, khususnya Biologi Kelas A yang telah memberikan cerita, kebahagiaan, dan kebersamaan selama perkuliahan.
7. Sahabat-sahabat tercintaku: Qoyyim, Sylvi, Erza, Shofa, Asna, Pati, Hanifah, Icha, dan Fira teman seperjuanganku dalam mengerjakan skripsi dan tesis.

Semoga Allah SWT memberi balasan kebaikan dan mencatat sebagai amal jariyah. Semoga karya ini dapat bermanfaat bagi saya dan orang lain. Aamiin

MOTTO

وَمَنْ لَمْ يَذُقْ مُرَّ التَّعَلُّمِ سَاعَةً، تَجَرَّعَ ذُلَّ الْجَهْلِ طُولَ حَيَاتِهِ

Jika kamu tidak sanggup menahan lelahnya belajar, maka kamu harus sanggup menahan perihnya kebodohan (Imam Syafi'i)

“Science without religion is blind, religion without science is blame”

Ilmu tanpa agama buta, agama tanpa ilmu lumpuh

(Albert Einstein)

PERNYATAAN KEASLIAN TULISAN

Saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Zeni Putri Lestari

NIM : 17620004

Program Studi : Biologi

Fakultas : Sains dan Teknologi

Judul Penelitian :Potensi Ekstrak Pegagan (*Centella asiatica*) dalam Memperbaiki Histopatologi Ginjal Mencit (*Mus musculus*) Diabetes Komplikasi

menyatakan dengan sebenarnya bahwa skripsi yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambilalihan data, tulisan, dan / atau pikiran orang lain yang saya akui sebagai hasil tulisan dan/atau pikiran saya sendiri, kecuali dengan mencantumkan sumber cuplikan pada daftar pustaka. Apabila di kemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan skripsi ini hasil jiplakan, maka saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Malang, 27 September 2021
yang membuat pernyataan



Zeni Putri Lestari
NIM. 17620004

PEDOMAN PENGGUNAAN SKRIPSI

Skripsi yang berjudul “Potensi Ekstrak Pegagan (*Centella asiatica*) dalam Memperbaiki Histopatologi Ginjal Mencit (*Mus musculus*) Diabetes Komplikasi” ini tidak dipublikasikan namun akses terbuka dan dapat digunakan untuk umum dengan ketentuan bahwa hak Cipta ada pada penulis. Daftar pustaka diperkenankan untuk dicatat, tetapi pengutipan hanya dapat dilakukan seizin penulis dan harus disertai kebiasaan ilmiah untuk menyebutkannya.

**POTENSI EKSTRAK PEGAGAN (*Centella asiatica*) DALAM
MEMPERBAIKI HISTOPATOLOGI GINJAL MENCIT (*Mus musculus*)
DIABETES KOMPLIKASI**

Zeni Putri Lestari, Bayyinatul Muchtaromah dan Mujahidin Ahmad

ABSTRAK

Pegagan (*Centella asiatica*) merupakan tumbuhan obat memiliki aktivitas antidiabetes. Senyawa aktif pegagan dapat menurunkan kadar glukosa darah pada tikus diabetes, serta mampu meregenerasi sel ginjal mencit nefropati diabetik. Pemberian pegagan dilakukan secara oral dalam bentuk ekstrak. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui potensi ekstrak pegagan (*Centella asiatica*) dalam memperbaiki histopatologi ginjal mencit nefropati diabetik. Jenis penelitian ini adalah penelitian eksperimental menggunakan Rancangan Acak Lengkap (RAL) dengan 6 perlakuan dan 4 ulangan. Hewan coba dibagi menjadi 6 kelompok, 1 kelompok diinduksi aquades (K-), kelompok 2 sampai kelompok 6 diinjeksi STZ sebesar 40 mg/kg BB selama 3 hari dan 60 mg/kg BB selama 2 hari secara intraperitoneal. Selanjutnya mencit dibiarkan selama 1 bulan agar didapat mencit yang mengalami diabetes kronis. Kelompok tersebut dibagi menjadi 5 kelompok yaitu K+ (STZ + diberi metformin 25 mg/kg BB), P1 (STZ + ekstrak pegagan 0 mg/kg BB), P2 (STZ + ekstrak pegagan 120 mg/kg BB), P3 (STZ + ekstrak pegagan 180 mg/kg BB), dan P4 (STZ + ekstrak pegagan 240 mg/kg BB). Pemberian terapi ekstrak pegagan (*Centella asiatica*) dilakukan selama 28 hari. Parameter dalam penelitian ini adalah histologi glomerulus meliputi inti sel, piknosis, kareoreksis, dan pelebaran jarak antara glomerulus dan kapsula bowman serta histologi tubulus proksimal dan tubulus distal meliputi inti sel, piknosis, kareoreksis, dan pelebaran jarak antar tubulus. Data diolah dengan melakukan uji normalitas dan homogenitas, dilanjutkan dengan uji one-way Anova, apabila terdapat pengaruh maka dilakukan uji lanjut. Hasil analisis one-way Anova menunjukkan bahwa ekstrak pegagan (*Centella asiatica*) berpengaruh dalam memperbaiki histopatologi glomerulus dan tubulus mencit nefropati diabetik. Pemberian dosis 240 mg/kg BB (P4) adalah dosis yang paling optimal dalam meregenerasi sel-sel ginjal yang mengalami kerusakan.

Kata kunci: *Centella asiatica*, Diabetes Komplikasi, STZ, Ekstrak Pegagan, Nefropati Diabetik

POTENTIAL OF GOTU KOLA EXTRACT (*Centella asiatica*) IN IMPROVING RENAL HISTOPATHOLOGY (*Mus musculus*) DIABETES COMPLICATIONS

Zeni Putri Lestari, Bayyinatul Muchtaromah and Mujahidin Ahmad

ABSTRACT

Pegagan or Gotu Kola (*Centella asiatica*) is a medicinal plant with an antidiabetic activity. Active spiking compounds can lower blood glucose levels in diabetes mice, and can reproduce kidney cells' 'diabetes'. The cutting was done orally in the extract form. The study aims to identify pegagan extract potential (*Centella asiatica*) in fixing the histopathology of the kidneys' nose in the 'diabetes. This type of research is an experimental study using a complete random design (ral) with 6 treatments and 4 deuteronomy. Animals are tried to divide into 6 groups, 1 aquades (K-), groups 2 to 6 are STZ injections of 40 mg/kg bb for 3 days and 60 mg/kg bb for 2 days intraperitonal. In turn, the item is left over for 1 month to be found with diabetes. The group is divided into five groups k + (STZ + given metformin 25 mg/kg bb), P1 (STZ + extract pegagan 0 mg/kg bb), P2 (STZ + extract pegagan 120 mg/kg bb), P3 (STZ + extract pegagan 180 mg/kg bb), and P4 (STZ + extract pegagan 180 mg/kg bb). Pegagan extract therapy (*Centella asiatica*) takes 28 days. The parameters in the study are the spatial hytology of the ulus covering the nucleus of the cell, piknosis, careorsis, and the dilation of the distance between the obculus and the pulmonary tubulus and the distal tubulus and tubulus of the cells, piknosis, kareexisted, and intercession of tubulus. Data are processed by similar normality and homogeneity tests, followed by anova, when further testing is affected. Anova analysis revealed that the extract of pegagan (*Centella asiatica*) affected dalm to correct the histopathology of the fragulus and tubulus' diabetes. Administering 240 mg/kg bb (P4) is the most optimal dose of regenerating damaged kidney cells.

Keyword: *Centella asiatica*, diabetes complications, STZ, extract of pegagan, diabetes.

إمكانات المستخلص الحصل (*Centella asiatica*) في تحسين أمراض الأنسجة الكلوية لدى الفئران (*Mus musculus*) السكري

و مجاهدين أحمد زيني فوئري ليستاري، بيئة المحترمة

مستخلص البحث

غوتو كولا (كينتيللا اسياتيكا) هو نبات طبي له نشاط مضاد لمرض السكر. يمكن للمركب النشط لغوتو كولا أن يقلل من مستويات الجلوكوز في الدم لدى الفئران المصابة بداء السكري ، كما أنه قادر على تجديد خلايا الكلى في الفئران المصابة باعتلال الكلية السكري. يتم إعطاء غوتو كولا عن طريق الفم في شكل مستخلص. تهدف هذه الدراسة إلى تحديد إمكانات مستخلص غوتو كولا (كينتيللا اسياتيكا) في تحسين تشريح الكلى لفئران اعتلال الكلية السكري. هذا النوع من البحث هو دراسة تجريبية باستخدام التصميم العشوائي بالكامل مع 6 معالجات و 4 مكررات. قسمت حيوانات التجارب إلى 6 مجموعات ، تم تحريض مجموعة واحدة بالماء المقطر (K-) ، المجموعة 2 إلى المجموعة 6 تم حقنها بـ 40 مجم/كجم من وزن الجسم من STZ لمدة 3 أيام و 60 مجم/كجم من وزن الجسم لمدة يومين داخل الصفاق. علاوة على ذلك ، تُركت الفئران لمدة شهر للحصول على الفئران المصابة بمرض السكري المزمن. تم تقسيم المجموعة إلى 5 مجموعات ، و هي ، STZ) P1 + جسيمات نانوية غوتو كولا 0 مجم/كجم من وزن الجسم) ، STZ) P2 + جسيمات نانوية غوتو كولا 120 مجم/كجم من وزن الجسم) ، STZ) P3 + جسيمات نانوية غوتو كولا 180 مجم/كجم من وزن الجسم) ، STZ) P4 + جسيمات نانوية غوتو كولا 240 مجم/كجم من وزن الجسم). تم إجراء علاج مستخلص غوتو كولا (كينتيللا اسياتيكا) لمدة 28 يومًا. كانت المعلومات في هذه الدراسة هي أنسجة الكبد بما في ذلك النواة ، و التضخم ، و الكاربوركسيا ، و اتساع المسافة بين الكبدية و كبسولة بومان ، و أنسجة الأنابيب القريبة و البعيدة بما في ذلك النواة ، و التهاب الحلق ، و الكاربوركسيا ، و اتساع الكبدية. المسافة بين الأنابيب. تتم معالجة البيانات عن طريق إجراء اختبارات الحالة الطبيعية و التجانس ، متبوعة باختبار *Anova* أحادي الاتجاه ، إذا كان هناك تأثير ، يتم إجراء مزيد من الاختبارات. أظهرت نتائج تحليل *Anova* أحادي الاتجاه أن مستخلص غوتو كولا (كينتيللا اسياتيكا) كان له تأثير على تحسين التشريح المرضي لكبيبات الفئران المصابة باعتلال الكلية السكري. إن إعطاء جرعة 240 مجم/كجم من وزن الجسم (P4) هو أفضل جرعة في تجديد خلايا الكلى التالفة.

الكلمات الرئيسية: كينتيللا اسياتيكا ، مرض السكري المعقد ، STZ ، خلاصة غوتو كولا ، اعتلال الكلية السكري

KATA PENGANTAR

Assalamu'alaikum Wr. Wb.

Puji syukur penulis panjatkan kehadiran Allah SWT atas segala rahmat dan hidayahNya, penulis mampu menyelesaikan skripsi ini yang berjudul “**Potensi Ekstrak Pegagan (*Centella asiatica*) dalam Memperbaiki Histopatologi Ginjal Mencit (*Mus musculus*) Diabetes Komplikasi**”. Sholawat serta salam tak lupa terpanjatkan kepada Nabi besar Muhammad SAW yang memberikan bimbingan menuju jalan yang rahmatal lil alamin.

Penyusunan skripsi ini tentu tidak mampu terselesaikan jika tidak adanya bimbingan, arahan, dukungan dan support dari berbagai pihak. Ucapan terima kasih penulis ucapkan kepada:

1. Prof. Dr. H. M. Zainuddin, MA. Selaku Rektor Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang.
2. Dr. Sri Harini, M. Si selaku Dekan Fakultas Sains dan Teknologi Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang.
3. Dr. Evika Sandi Savitri, M.P, selaku Ketua Program Studi Biologi Fakultas Sains dan Teknologi Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang.
4. Prof. Dr. drh. Bayyinatul Muchtaromah, M.Si selaku dosen pembimbing dan dosen wali yang penuh dengan keikhlasan dan kesabaran memberikan bimbingan, nasehat, dan motivasi kepada penulis selama penyusunan skripsi ini.
5. Mujahidin Ahmad, M.Sc, selaku dosen pembimbing agama yang telah dengan sabar memberikan bimbingan dan pengarahan dalam penyusunan skripsi ini pada kajian Al-Qur'an dan As-Sunnah.
6. Prof. Dr. Retno Susilowati, M.Si dan Dr. Kiptiyah, M.Si selaku dosen ketua penguji dan penguji utama yang telah memberikan saran, nasehat dan kritiknya untuk kelancaran penyusunan skripsi ini.
7. Seluruh dosen, laboran, dan staf administrasi di jurusan biologi yang membantu memberikan kemudahan dalam penyusunan skripsi ini.

8. Muhamad Basyarudin, M.Si yang telah memberikan bantuan, arahan, dan masukan yang membangun kepada penulis.
9. Kedua orang tua tercinta, Ayah dan Ibu serta Kakak penulis yang selalu mendoakan dan memberi support baik moril maupun materil kepada penulis.
10. Semua teman-teman seperjuanganku yang selalu membantu, mensupport dan selalu menyemangati.

Penulis menyadari bahwa dalam penulisan skripsi ini masih terdapat kekurangan dan penulis berharap semoga skripsi ini dapat memberi manfaat kepada pembacanya. Aamiin.

Malang, 27 September 2021

Penulis

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	Error! Bookmark not defined.
HALAMAN PERSETUJUAN	Error! Bookmark not defined.
HALAMAN PENGESAHAN	Error! Bookmark not defined.
HALAMAN PERSEMBAHAN	iv
MOTTO	v
PERNYATAAN KEASLIAN TULISAN	Error! Bookmark not defined.
PEDOMAN PENGGUNAAN SKRIPSI	vii
ABSTRAK	viii
ABSTRACT	ix
مستخلص البحث	x
KATA PENGANTAR	xi
DAFTAR ISI	xiii
DAFTAR TABEL	xvi
DAFTAR GAMBAR	xvii
DAFTAR LAMPIRAN	xviii
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	8
1.3 Tujuan Penelitian	8
1.4 Hipotesis Penelitian	9
1.5 Manfaat Penelitian	9
1.6 Batasan Masalah	9
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	10
2.1 Pegagan (<i>Centella asiatica</i> L.)	10
2.1.1 Deskripsi	10
2.1.2 Klasifikasi	12
2.1.3 Kandungan Bahan Aktif	13
2.1.4 Khasiat Senyawa Pegagan	14

2.2 Tinjauan Tentang Mencit	16
2.3 Ginjal	18
2.3.1 Struktur Anatomi Ginjal	18
2.3.2 Histologi Ginjal.....	20
2.3.3 Fungsi Ginjal.....	26
2.3.4 Mekanisme Countercurrent Ginjal.....	27
2.4 Diabetes Komplikasi	28
2.4.1 Definisi Diabetes Komplikasi.....	28
2.4.2 Histopatologi Penderita Diabetes Komplikasi.....	29
2.4.3 Nefropati Diabetik	31
2.5 Hubungan antara STZ, Diabetes Komplikasi dan Kerusakan Ginjal	35
2.6 Tahapan Nekrosis Sel Ginjal	38
BAB III METODE PENELITIAN	41
3.1 Jenis Penelitian	41
3.2 Variabel Penelitian	41
3.3 Populasi Dan Sampel Penelitian.....	41
3.4 Alat Dan Bahan	42
3.5 Prosedur Penelitian.....	42
3.5.1 Pembuatan Ekstrak	42
3.5.2 Persiapan Hewan Coba	43
3.5.3 Pembagian Kelompok Sampel.....	43
3.5.4 Pembuatan Kondisi Diabetes Komplikasi pada Hewan Mencit (<i>Mus musculus</i>)	43
3.5.5 Prosedur Pemberian Terapi.....	44
3.5.6 Pembuatan Preparat Histologi Ginjal Mencit (<i>Mus musculus</i>).....	44
3.6 Teknik Analisis Data	45
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	48
4.1 Pengaruh Pemberian Ekstrak Pegagan (<i>Centella asiatica</i> L.) Terhadap Histopatologi Glomerulus Mencit (<i>Mus musculus</i>).....	48
4.2 Pengaruh Pemberian Ekstrak Pegagan (<i>Centella asiatica</i> L.) Terhadap Histopatologi Tubulus (Proksimal dan Distal) Mencit (<i>Mus musculus</i>)	64

BAB V PENUTUP	74
5.1 Kesimpulan.....	74
5.2 Saran.....	74
DAFTAR PUSTAKA	75
LAMPIRAN.....	83

DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
4.1 Hasil uji homogenitas Levene.....	51
4.2 Hasil ANOVA tingkat kerusakan glomerulus.....	51
4.3 Hasil uji duncan terhadap tingkat kerusakan glomerulus.....	52
4.4 Hasil uji homogenitas Levene.....	67
4.5 Hasil ANOVA tingkat kerusakan tubulus proksimal dan distal.....	67
4.6 Hasil uji duncan terhadap tingkat kerusakan tubulus proksimal dan distal.....	68

DAFTAR GAMBAR

2.1 Pegagan (<i>Centella asiatica</i>).....	10
2.2 Struktur Anatomi Ginjal.....	18
2.3 Nefron adalah Suatu Unit Fungsional Ginjal.....	20
2.4 Struktur Detail Glomerulus.....	22
2.5 Ultrastruktur penghalang filtrasi glomerulus.....	23
2.6 Gambaran histologis utama dari sel yang menyusun setiap bagian tubulus....	24
2.7 Mekanisme Countercurrent Ginjal.....	27
2.8 Gambar histologis glomerulosklerosis.....	31
2.9 Gambar histologis kerusakan tubulus.....	31
2.10 Struktur Kimia Streptozocin.....	36
2.11 Tahapan Nekrosis Sel.....	38
2.12 Gambaran Histopatologi Ginjal Diabetes.....	40
4.1 Hasil Pengamatan Preparat Histologi Glomerulus.....	49
4.2 Grafik rata-rata nilai kerusakan histologi glomerulus.....	50
4.3 Reaks scavenging radikal bebas oleh flavonoid.....	62
4.4 Hasil Pengamatan Preparat Histologi Tubulus.....	65
4.5 Grafik rata-rata nilai kerusakan jaringan tubulus.....	66

DAFTAR LAMPIRAN

1. Foto Pengamatan.....	88
2. Penentuan dan Perhitungan Dosis.....	89
3. Hasil SPSS Glomerulus.....	91
4. Hasil SPSS Tubulus.....	95

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Indonesia merupakan negara kepulauan dengan luas sekitar 9 juta km², berada di antara dua samudra dan dua benua yaitu Samudera Pasifik dan Samudera Hindia, serta benua Australia dan Asia. Secara keseluruhan wilayah Indonesia menyumbang 1,3% dari luas bumi, tetapi kondisi geografis ini menjadikan Indonesia sebagai negara dengan keanekaragaman hayati yang tinggi. Indonesia memiliki 17.500 pulau dan garis pantai sekitar 95.181 kilometer (Kusmana, 2015). Keanekaragaman hayati Indonesia diperkirakan berada di urutan kedua setelah Brazil. Indonesia memiliki hutan tropis yang merupakan sumber keanekaragaman hayati flora, dan lebih dari 239 jenis tanaman pangan, dan sebanyak 2.309 jenis adalah tanaman obat (Zuhud, 2019).

Di zaman modern ini, banyak orang yang memilih untuk kembali ke gaya hidup alami dengan menggunakan bahan-bahan dari alam. Salah satunya adalah memanfaatkan tanaman sebagai tanaman obat yang digunakan untuk pengobatan alami (Wijayakusuma, 2008). Dibandingkan dengan obat sintetik, penggunaan obat alami pada tanaman obat telah diturunkan dari generasi ke generasi karena murah, mudah didapat, dan memiliki efek samping pengobatan yang lebih sedikit (Jumiarni, 2017).

Allah SWT menciptakan tumbuhan di muka bumi dengan tujuan untuk kemaslahatan hamba-Nya seperti yang disebutkan dalam Al-Qur'an Surat As-Syu'ara (26) ayat 7 yang berbunyi:

أَوَلَمْ يَرَوْا إِلَى الْأَرْضِ كَمْ أَنْبَتْنَا فِيهَا مِنْ كُلِّ زَوْجٍ كَرِيمٍ ﴿٧﴾

Artinya: *“Dan apakah mereka tidak memperhatikan bumi, berapakah banyaknya Kami tumbuhkan di bumi itu berbagai macam tumbuh-tumbuhan yang baik?”*. (QS. As- Syu'ara (26):7).

Berdasarkan terjemahan surat Asy-Syu'ara ayat 7 dapat diketahui bahwa Allah SWT memberikan perintah kepada manusia secara tidak langsung untuk

memperhatikan apa yang telah diciptakan oleh Allah SWT. di muka bumi yaitu tumbuhan. Tumbuhan dalam hal tersebut disebutkan dengan bentuk kata زَوْجٌ كَرِيمٌ . Ulama menjelaskan bahwasannya makna زَوْجٌ كَرِيمٌ adalah tanaman yang baik. Menurut Shihab (2002), kata كَرِيمٌ dapat diartikan baik untuk setiap objek yang disifatinya, dalam hal ini dapat diartikan tumbuhan yang memberikan banyak manfaat. Bumi dengan segala isinya telah diciptakan oleh Allah SWT. dengan begitu banyak, tentu saja setiap yang diciptakan-Nya tidak akan bernilai sia-sia karena terdapat manfaat. Salah satunya adalah tumbuhan yang dapat dimanfaatkan sebagai tanaman obat sehingga mampu memberikan kontribusi khusus bagi makhluk-Nya yaitu manusia, yang dibekali oleh akal dan pikiran.

Menurut Zheng (2007) Pegagan (*Centella asiatica*) adalah tanaman liar yang memiliki potensi sebagai tanaman obat. Tanaman ini digunakan sebagai tanaman obat tradisional dari tahun 1884 hingga sekarang telah banyak dikenal oleh masyarakat. Pegagan mempunyai berbagai macam efek farmakologis karena berbagai senyawa aktifnya, sehingga banyak digunakan. Menurut Maulida (2019), tanaman pegagan mempunyai khasiat medis untuk pengobatan berbagai penyakit, seperti stroke atau tekanan darah tinggi, pembengkakan hati, batuk, radang, lepra, demam, sariawan, keputihan, epilepsi, menurunkan kadar kolesterol, meningkatkan daya ingat dan batu ginjal. Senyawa metabolit sekunder seperti triterpenoid, saponin, flavonoid dan tanin yang terdapat pada pegagan (*Centella asiatica*) juga memiliki aktivitas sebagai obat antidiabetes.

Federasi Diabetes Internasional menyatakan pada tahun 2015, jumlah penderita diabetes sekitar 415 juta orang di seluruh dunia, dan jumlah ini diprediksi akan terus naik hingga 640 juta orang penderita diabetes pada tahun 2040. Pasien penderita diabetes banyak yang tidak menyadari bahwa penyakit yang diderita dapat berpotensi menjadi diabetes komplikasi. Namun, biaya penanganan diabetes yang tidak murah, hal ini menjadikan banyak penderita diabetes yang tidak mampu berobat sampai akhirnya meninggal dunia. Pada tahun 2015, sekitar 5 juta kematian dikaitkan dengan diabetes (Papatheodorou dkk., 2018). Diabetes mellitus (DM) adalah penyakit metabolik kronis, sekresi insulin pankreas tidak mencukupi, dan jaringan (seperti otot dan lemak) kurang sensitif

terhadap insulin (resistensi insulin). Diabetes ditandai dengan gula darah tinggi atau hiperglikemia (Muchtaromah dkk., 2013).

Diabetes Mellitus (DM) berdasarkan ketergantungan terhadap insulin eksogen, terbagi menjadi 2 yaitu DM tipe I yang disebut *Insulin-Dependent Diabetes Mellitus* (IDDM). Diabetes tipe 1 disebabkan oleh proses autoimun yang menyerang dan menghancurkan sel, menyebabkan kerusakan sel beta pankreas, yang memproduksi insulin dan menyebabkan kekurangan insulin (Ndisang *et al.*, 2017). Sedangkan, DM tipe 2 disebut *Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus* (NIDDM) disebabkan karena kekurangan insulin. Insulin tidak dapat diproduksi secara cukup oleh tubuh dalam memenuhi kebutuhan sehingga jumlah sel beta menjadi berkurang atau disebut defisiensi insulin perifer. Defisiensi insulin terjadi melalui dua mekanisme, yaitu adanya gangguan sekresi insulin yang diakibatkan karena disfungsi sel beta pankreas dan terjadinya gangguan kerja insulin akibat kerusakan reseptor insulin (resistensi insulin) pada tingkat sel (Suyono, 2006).

Diabetes dapat mempengaruhi banyak hal pada sistem organ dalam tubuh dan dalam jangka waktu yang lama dapat menyebabkan terjadinya komplikasi. Pada diabetes, komplikasi dapat dibagi menjadi dua kategori yaitu komplikasi metabolik akut dan komplikasi vaskuler kronis (jangka panjang). Berdasarkan penyebabnya, diabetes komplikasi metabolik akut yang berkaitan dengan kematian termasuk ketoasidosis diabetik (hiperglikemia) yang disebabkan oleh kadar glukosa darah tinggi dan koma (hipoglikemia) yang disebabkan oleh kadar glukosa darah rendah. Sedangkan diabetes komplikasi vaskuler kronis dikelompokkan dalam penyakit makrovaskular (akibat kerusakan arteri) dan penyakit mikrovaskuler (kerusakan pada pembuluh darah kecil) (Price and Wilson, 2006). Komplikasi makrovaskular utama termasuk penyakit kardiovaskular yang mengakibatkan infark miokard dan penyakit serebrovaskular dalam bentuk penyakit stroke. Sedangkan komplikasi mikrovaskuler termasuk penyakit mata (retinopati), kerusakan saraf (neuropati), dan penyakit ginjal (nefropati) (Mark and Fobes, 2013).

Penyakit diabetes dapat berkembang menjadi penyakit ginjal dan sekitar sepertiga dari seluruh kejadian akan berkembang menjadi nefropati diabetes, yang

menyumbang hampir setengah dari kasus ESRD (penyakit ginjal stadium akhir) (Lea *et al.*, 2002). Nefropati diabetik (DN) atau penyakit ginjal diabetik (DKD), merupakan salah satu komplikasi utama mikrovaskuler. Nefropati diabetik (DN) berkembang pada sebagian pasien diabetes, rata-rata sekitar 15 tahun setelah timbulnya kelainan metabolik (Najafian *et al.*, 2011). Beberapa faktor seperti usia, jenis kelamin, dan ras, namun diabetes tetap menjadi penyebab paling umum yang menyebabkan penyakit ginjal stadium akhir (ESRD). Nefropati diabetik (DN) ditandai dengan penebalan membran basal glomerulus (GBM), perluasan mesangial dan sklerosis glomerulus. DN biasanya menunjukkan gejala klinis termasuk albuminuria persisten, peningkatan tekanan darah, penurunan laju filtrasi glomerulus yang berkelanjutan (GFR), peningkatan kejadian kardiovaskular dan kematian terkait peristiwa kardiovaskular (Yu and Joseph, 2018).

Perkembangan diabetes nefropati sangat kompleks karena terdapat banyak macam sel yang ada di dalam ginjal dan berbagai peran fisiologis pada organ ini. Ginjal memiliki peran selain sebagai penyaring racun dari darah untuk ekskresi, juga termasuk dalam pelepasan hormon seperti eritropoietin, aktivasi vitamin D, dan pengendalian hipoglikemia akut, pemeliharaan keseimbangan cairan dan tekanan darah melalui reabsorpsi garam. Konsentrasi glukosa yang tinggi menyebabkan efek seluler tertentu, yang mempengaruhi berbagai sel ginjal termasuk sel endotel, sel otot polos, sel mesangial, podosit, sel tubular dan sistem saluran pengumpul, dan sel inflamasi dan miofibroblas (Forbes and Mark, 2013).

Ginjal merupakan organ yang menjadi target utama dari dampak toksik yang diakibatkan oleh radikal bebas sebab ginjal memiliki volume aliran darah yang besar, mengkonsentrasikan toksin pada filtrat, serta membawa toksin lewat sel tubulus, dan mengaktifkan toksin tersebut. Apabila terjadi paparan oleh radikal bebas pada ginjal maka akan terjadi perubahan struktur dan fungsi sel ginjal. Sel ginjal yang mengalami kerusakan hingga kematian sel, maka akan terjadi disfungsi pada ginjal. Fungsi ginjal yang utama sebagai pengatur dalam mempertahankan kestabilan lingkungan di dalam tubuh melalui filtrasi oleh glomerulus, reabsorpsi dan sekresi oleh tubulus akan mengalami gangguan.

Apabila hal ini terjadi secara terus-menerus, maka akan terjadi kegagalan fungsi ginjal baik yang bersifat akut maupun kronis (Iskandar, 2017).

Hiperglikemia kronis dapat memicu peningkatan faktor stress oksidatif dari auto-oksidasi glukosa dan glikosilasi protein oleh pembentukan radikal bebas sehingga meningkatkan pembentukan *reactive oxygen species* (ROS) disertai dengan penurunan aktivitas antioksidan yang menyebabkan stress oksidatif. Stress oksidatif memainkan peran krusial dalam produksi ROS melalui aktivasi berbagai respons seluler sehingga menyebabkan efek kerusakan sel dan jaringan, seperti dapat menyebabkan kerusakan pada jaringan ginjal (Mahmoodnia *et al.*, 2017). Selain itu, radikal bebas yang terdapat dalam darah juga akan meningkat dan memicu terjadinya inflamasi pada dinding pembuluh darah. Beban kerja sel tubulus proksimal akan meningkat dan disebabkan karena kadar gula darah tinggi, sehingga dalam reabsorpsi glukosa yang kemudian menginduksi terjadinya hipermetropi sel-sel tubulus proksimal, penebalan membran basal tubulus dan dilatasi tubulus. Selanjutnya akan terjadi atrofi tubulus dan fibrosis peritubuler (Sing, 2010).

Berbagai radikal bebas dapat bereaksi dengan komponen sel, seperti asam amino, DNA, karbohidrat, dan fosfolipid, sehingga mempercepat kematian pada sel. Selain itu, akibat hipoksia dan ketidakseimbangan ion Ca^{++} serta adanya radikal bebas, fungsi mitokondria dalam neuron akan rusak. Kekurangan adenosin trifosfat (ATP) sebagai sumber energi juga dapat menyebabkan pembengkakan mitokondria, yang selanjutnya menyebabkan pembentukan radikal bebas, dan memicu apoptosis sel (Muchtaromah dkk., 2013).

Atmosukarto (2003) mengemukakan bahwa tubuh manusia akan membentuk radikal bebas secara terus menerus. Gerald (2017) menjelaskan, Kerusakan pada sel dan jaringan akibat stress oksidatif dari proses autooksidasi glukosa dapat dicegah dengan keseimbangan antioksidan pada tubuh. Antioksidan merupakan senyawa yang berfungsi menangkal radikal bebas. Menurut Serang dan Febrianto (2018) Antioksidan dibedakan antara antioksidan endogen dan antioksidan eksogen. Di dalam tubuh manusia terdapat sistem antioksidan yang mampu melawan radikal bebas dengan reaksi enzimatis dan non-enzimatis.

Sedangkan antioksidan eksogen biasanya didapat dari luar tubuh melalui makanan seperti vitamin E, vitamin C, karetonoid dan flavonoid yang bisa didapat misalnya, bahan kimia yang ada diberbagai tumbuhan yang dapat berperan sebagai terapi.

Antioksidan eksogen dapat diperoleh dari senyawa aktif yang terdapat pada tanaman. Pegagan (*Centella asiatica*) termasuk salah satu tanaman yang mengandung antioksidan dengan komponen utama *pentacyclic triterpenes* (asam *asiatic*, asam *madecassic*, *asiaticoside*, dan *madecassoside*) (Palupi dkk., 2019). Antioksidan pada *Centella asiatica* sebesar 84% sebanding dengan vitamin C (88%) (Seevaratnam *et al.*, 2012). Prakash *et al.* (2017) menjelaskan bahwa Asam *asiatic* yang merupakan senyawa khas dalam pegagan berkhasiat mengurangi kadar glukosa darah pada tikus dan pada model tikus diabetes dan asam asiatik terbukti dapat mempertahankan mengembalikan massa sel beta. Muchtaromah dkk. (2013) menyatakan beberapa sediaan pegagan dapat mengurangi sel nekrosis pada jaringan pankreas, sehingga dapat diketahui pegagan mampu meregenerasi sel nekrosis. Menurut Hebbar (2019) komponen lain yang terdapat pada pegagan di antaranya minyak volalite, fitisterol, flavonoid, tannin, dan sentelosida.

Pegagan (*Centella asiatica*) memiliki senyawa aktif yang khas yaitu asam asiatik. Menurut Junwey (2018) asam asiatik memiliki sifat anti diabetes. Kandungan senyawa aktif inilah yang menjadikan pegagan memiliki potensi sebagai bahan pengobatan penyakit diabetes, sehingga pegagan dapat digunakan dalam terapi penyakit nefropati diabetik. Rasulullah SAW bersabda, bahwa Allah menurunkan suatu penyakit dan Allah pula yang menjadikan suatu penyakit ada obatnya. Hal ini merupakan karunia dari Allah SWT. yang menjamin setiap penyakit ada obatnya. Sebagaimana sabda Nabi Muhammad SAW berikut:

عَنْ أَبِي هُرَيْرَةَ رَضِيَ اللَّهُ عَنْهُ عَنِ النَّبِيِّ صَلَّى اللَّهُ عَلَيْهِ وَسَلَّمَ قَالَ مَا أَنْزَلَ اللَّهُ دَاءً إِلَّا أَنْزَلَ لَهُ شِفَاءً

Artinya: “Dari Abu Hurairah ra dari Nabi shallallahu 'alaihi wasallam beliau bersabda: Allah tidak akan menurunkan penyakit melainkan menurunkan obatnya pula” (HR. Ibnu Majah: 3430) (Al-Qarni, 2007).

Berdasarkan hadist di atas dijelaskan bahwa tidak ada penyakit yang tidak dapat disembuhkan, termasuk diabetes melitus kronis. Pegagan yang dianggap dapat dijadikan sebagai alternatif pengganti obat tradisional, adalah tanaman yang dimanfaatkan untuk menjadi obat penyakit diabetes melitus kronis. Menurut Winarto (2003) menyatakan bahwa Pegagan sebenarnya tidak menimbulkan efek samping karena dapat dicerna oleh tubuh manusia dan memiliki toksisitas yang rendah. Pegagan banyak digunakan dalam sediaan bahan segar, bahan kering dan dalam bentuk ramuan obat herbal seperti jamu (Muchtaromah dkk., 2013). Selanjutnya, Suhita (2013) melakukan penelitian tentang uji toksisitas ekstrak pegagan dan menyatakan bahwa pemberian ekstrak pegagan secara oral pada tikus putih sehat antara dosis 100 mg/kg bb hingga dosis 400 mg/kg bb selama 9 hari tidak terjadi perubahan dan gangguan histopatologi pada organ ginjal tikus putih sehat, sehingga terbukti ekstrak pegagan aman untuk digunakan sebagai obat herbal.

Pegagan (*Centella asiatica*) yang diketahui memiliki kandungan berbagai senyawa aktif dapat dimanfaatkan dalam pengobatan alternatif diabetes komplikasi. Komplikasi diabetes kronik, terutama kerusakan mikrovaskuler, yang terjadi dalam 10-15 tahun. Sehingga dilakukan modifikasi umur dari manusia ke hewan tikus, yang mana dalam 10 tahun pada manusia sama dengan 1 bulan periode hidup pada tikus. Diperkirakan terjadinya kerusakan mikrovaskuler dalam waktu 4 minggu yang menyebabkan nefropati diabetik yang ditandai dengan terjadinya oedema intraseluler atau pembengkakan jaringan tubuh (Djari, 2008).

Umumnya suatu obat terlebih dahulu dilakukan eksperimen pada hewan coba sebelum diaplikasikan pada manusia. Hewan coba dibuat kondisi diabetes mellitus dengan kadar glukosa tinggi dan keadaan ini dilakukan dengan bantuan bahan kimia. Diabetes komplikasi dapat dibuat dengan menginduksi streptozotocin (STZ). STZ adalah agen diabetes dengan toksisitas mencerna sel beta pankreas. STZ bekerja dengan membentuk radikal bebas reaktif, yang merusak membran sel, protein, dan DNA, sehingga menyebabkan penurunan produksi insulin (diabetes). STZ merupakan zat yang menyebabkan kematian sel

beta pankreas. Oleh karena itu, penurunan jumlah sel β pankreas akan mengakibatkan penurunan sekresi insulin (Raza, 2013).

Penelitian tentang pemanfaatan tanaman obat sebagai alternatif upaya pengobatan diabetes komplikasi pada organ ginjal telah banyak dilakukan. Namun penelitian tentang potensi ekstrak pegagan (*Centella asiatica*) dalam memperbaiki histopatologi ginjal penderita diabetes komplikasi masih belum dilakukan. Berdasarkan latar belakang tersebut, sehingga penting untuk dilakukan penelitian dengan mengambil tema tentang potensi ekstrak pegagan (*Centella asiatica*) dalam memperbaiki histopatologi ginjal mencit (*Mus musculus*) diabetes komplikasi yang diinduksi streptozocin (STZ).

1.2 Rumusan Masalah

Rumusan masalah dalam penelitian ini, yaitu:

1. Bagaimana pengaruh pemberian terapi ekstrak pegagan (*Centella asiatica*) terhadap profil histologi glomerulus ginjal mencit (*Mus musculus*) diabetes komplikasi?
2. Bagaimana pengaruh pemberian terapi ekstrak pegagan (*Centella asiatica*) terhadap profil histologi tubulus ginjal mencit (*Mus musculus*) diabetes komplikasi?

1.3 Tujuan Penelitian

Tujuan penelitian ini diantaranya:

1. Untuk mengetahui pengaruh pemberian terapi ekstrak pegagan (*Centella asiatica*) terhadap profil histologi glomerulus ginjal mencit (*Mus musculus*) diabetes komplikasi.
2. Untuk mengetahui pengaruh pemberian terapi ekstrak pegagan (*Centella asiatica*) terhadap profil histologi tubulus ginjal mencit (*Mus musculus*) diabetes komplikasi.

1.4 Hipotesis Penelitian

Hipotesis pada penelitian ini adalah terdapat potensi ekstrak pegagan (*Centella asiatica*) dalam memperbaiki histopatologi organ ginjal mencit (*Mus musculus*) diabetes komplikasi yang diinduksi streptozocin (STZ).

1.5 Manfaat Penelitian

Adapun manfaat yang diperoleh dari penelitian ini adalah:

1. Untuk memberikan informasi kepada pembaca dan masyarakat tentang pegagan (*Centella asiatica*) dapat dimanfaatkan sebagai tanaman obat.
2. Untuk memberikan informasi kepada peneliti bahwa pegagan (*Centella asiatica*) mampu memperbaiki histopatologi organ ginjal pada mencit (*Mus musculus*) diabetes komplikasi yang diinduksi streptozocin (STZ).

1.6 Batasan Masalah

Batasan masalah pada penelitian ini adalah:

1. Hewan coba yang diamati adalah mencit (*Mus musculus*) galur Balb C, jenis kelamin jantan umur 2-3 bulan dengan berat badan 25-30 gram.
2. Parameter organ ginjal mencit (*Mus musculus*) yang diamati adalah histologi ginjal, kerusakan glomerulus terhadap tingkat nekrosis sel meliputi piknosis, karioreksis, dan pelebaran kapsula bowman. Pada tubulus (proksimal dan distal) meliputi piknosis, karioreksis, dan terjadinya pelebaran antar sel tubulus proksimal mencit (*Mus musculus*).

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Pegagan (*Centella asiatica* L.)

2.1.1 Deskripsi

Pegagan dengan nama latin *Centella asiatica* merupakan tanaman yang berasal dari Asia tropis. Maulida (2019) menjelaskan bahwa pegagan dapat tumbuh di beberapa tempat seperti, di area perkebunan, tepi jalan, sawah atau di lahan yang basah. Menurut Besung (2009) bahwa *Centella asiatica* dapat tumbuh paling baik pada dataran sedang dengan ketinggian 700 mdpl, namun juga bisa tumbuh pada ketinggian sekitar 2500 mdpl. Jhansi (2019) *Centella asiatica* termasuk dalam famili Apiaceae atau Umbelliferae, tanaman herbal kecil sepanjang tahun yang tumbuh subur di daerah basah di Malaysia, Indonesia, India, dan bagian lain Asia termasuk Cina.



Gambar 2.1 Pegagan (*Centella asiatica*) (Oyenihi et al. 2020)

Pegagan termasuk tanaman dengan roset akar, memiliki tangkai daun yang lunak, sistem akar yang dangkal, dan berkembangbiakan dengan stolon (Kumar, 2006). Menurut Lasmadiwati (2004) stolon pegagan tumbuh di permukaan tanah yang tumbuh dari sistem perakaran, berukuran panjang, dan menjalar ke atas. Dalam setiap buku pada stolon akan muncul tunas, dan tunas tersebut akan menjadi calon tanaman pegagan baru. Razali et al. (2019) menambahkan bahwa tanaman ini bisa mentolerir berbagai macam kondisi tetapi banyak ditemukan di daerah yang lembab dan berawa.

Allah SWT. telah menciptakan tumbuh-tumbuhan dengan berbagai macam bentuk, warna dan ukuran, sehingga setiap tumbuhan mempunyai ciri yang berbeda-beda. Pegagan (*Centella asiatica*) juga memiliki morfologi yang berbeda dengan tumbuhan yang lainnya. Allah SWT. secara tersirat menjelaskan tentang morfologi tumbuhan dalam Q.S Al-An'am (6) ayat 99:

وَهُوَ الَّذِي أَنْزَلَ مِنَ السَّمَاءِ مَاءً فَأَخْرَجْنَا بِهِ نَبَاتَ كُلِّ شَيْءٍ فَأَخْرَجْنَا مِنْهُ خَضِرًا
نُخْرِجُ مِنْهُ حَبًّا مُتَرَاكِبًا وَمِنَ النَّخْلِ مِنَ طَلْعِهَا قِنْوَانٌ دَانِيَةٌ وَجَنَّاتٍ مِّنْ أَعْنَابٍ
وَالزَّيْتُونَ وَالرُّمَّانَ مُشْتَبِهًا وَغَيْرَ مُتَشَبِهٍ ۚ نَنْظُرُوا إِلَى ثَمَرِهِ إِذَا أَثْمَرَ وَيَنْعِهِ ۚ إِنَّ فِي
ذَٰلِكُمْ لَآيَاتٍ لِّقَوْمٍ يُؤْمِنُونَ ﴿٩٩﴾

Artinya: “Dan Dialah yang menurunkan air hujan dari langit, lalu Kami tumbuhkan dengan air itu segala macam tumbuh-tumbuhan maka Kami keluarkan dari tumbuh-tumbuhan itu tanaman yang menghijau. Kami keluarkan dari tanaman yang menghijau itu butir yang banyak; dan dari mayang korma mengurai tangkai-tangkai yang menjulai, dan kebun-kebun anggur, dan (Kami keluarkan pula) zaitun dan delima yang serupa dan yang tidak serupa. Perhatikanlah buahnya di waktu pohonnya berbuah dan (perhatikan pulalah) kematangannya. Sesungguhnya pada yang demikian itu ada tanda-tanda (kekuasaan Allah) bagi orang-orang yang beriman”. (Q.S. Al-An'am (6) : 99).

Berdasarkan terjemahan Surat Al-An'am ayat 99 bahwa termasuk tanda-tanda kekuasaan Allah SWT, Dia telah menurunkan air dari langit dengan kadar yang telah ditentukan sebagai berkah dan rezeki bagi hambaNya dan untuk menumbuhkan berbagai macam tumbuhan. Pada kalimat “ فَأَخْرَجْنَا مِنْهُ خَضِرًا ” secara tidak langsung menjelaskan tentang morfologi dari tumbuhan. Menurut Ibnu Katsir (2003) bahwa kalimat “ فَأَخْرَجْنَا مِنْهُ خَضِرًا ” memiliki arti “maka Kami keluarkan daripadanya tumbuhan yang menghijau” seperti yang terlihat, tumbuhan pegagan memiliki daun berwarna hijau. Kemudian pada kata “ قِنْوَانٌ دَانِيَةٌ ” yang berarti tangkai-tangkai yang menjulai. Kedua potongan ayat tersebut menjelaskan morfologi dari tanaman pegagan.

Menurut Rohmawati (2015), pegagan (*Centella asiatica*) memiliki daun yang berwarna hijau. Kristina (2009) juga menjelaskan bahwa bentuk daun pegagan bulat seperti ginjal manusia, batangnya lunak dan lebar memanjang hingga 1 meter. Akar dan daun akan tumbuh pada setiap bagian ruas dengan panjang tangkai daun sekitar 5-15 cm dengan akar berwarna putih, rimpang pendek, dan panjang batang 10-80 cm. Tinggi tanaman sekitar 5,39-13,2 cm dengan jumlah daun 5-8 buah, 7 untuk tanaman induk dan 2-5 daun pada anaknya. Razali *et al* (2019) menambahkan bahwa ukuran daun pegagan sekitar 2-5 cm.

Centella asiatica juga memiliki bunga dengan alat kelamin biseksual, umumnya berjumlah 3 dengan posisi di tengah duduk dan di samping bertangkai pendek. Mahkota bunga pada tanaman pegagan berwarna merah muda sampai keunguan (Rohmawati, 2015). Pada surat Al-An'am ayat 99 dalam kata “ أَنْظُرُوا إِلَى ” ثَمَرَةٍ ” yang berarti perhatikanlah buahnya di waktu pohonnya berbuah. Potongan ayat tersebut menunjukkan bahwa pegagan memiliki ciri morfologi lain yaitu terdapat buah pada tanaman ini. Allah SWT memerintahkan kepada manusia melalui ayat tersebut dalam kata “ أَنْظُرُوا ” yang berarti “perhatikanlah”, hai manusia yang diciptakan disertai dengan akal fikiran diperintahkan untuk memperhatikan “ ثَمَرَةٍ ” yaitu “ buahnya ” karena setiap tumbuhan berbuah memiliki ciri khas buah tersendiri yang di dalamnya terdapat pelajaran (al-Mahalli dan as-Suyuti, 2007). Tanaman pegagan (*Centella asiatica*) diketahui memiliki buah sejati tunggal kering yang berbelah (*schizocarpium*). Buah ini berbentuk pipih lebar bertekuk dua, pada setiap lekuknya terdapat satu biji , namun ketika buah masak, buah akan pecah tetapi biji yang ada di dalam buah tidak dapat keluar (Rohmawati, 2015).

2.1.2 Klasifikasi

Klasifikasi tanaman pegagan menurut Winarto (2003) adalah sebagai berikut:

Kingdom : Plantae

Divisio : Spermatophyta

Sub divisio: Angiospermae

Kelas : Dicotyledonae

Ordo : Umbilales

Family : Apiaceae

Genus : *Centella*

Spesies : *Centella asiatica* (L.) Urban

Centella asiatica dikenal sebagai pegaga di Malaysia, pennywort India dan Gotu Kola di Eropa dan Amerika, mandookaparni di India, Luei Gong Gen atau Tung Chain di China, dan pegagan atau kaki Kuda di Indonesia (Jhansi, 2019). Menurut Lasmadiwati (2003) bahwa di Indonesia pegagan juga memiliki nama yang beragam di antaranya pegago (Minangkabau), antanan rambat (Sunda), ganggagan, kerok batok, pantegowang, panegowang, rendeng, calingan rambat, pegagan, atau gagan-gagan (Jawa); taidah (Bali); balele (Sasak, Nusa Tenggara); kelai lere (Sawo, Nusa Tenggara); wisu-wisu, pegaga (Makasar); daun tungketungke, cipubalawo (Bugis); hisuhisu (Aselayar, Sulawesi); kos tekosan, gagan (Madura), sarowati, kori-kori (Halmahera), kolotidi menora (Ternate), dan dogakue, gogakue, atau sandanan di daerah Irian.

2.1.3 Kandungan Bahan Aktif

Pegagan (*Centella asiatica*), tanaman ini memiliki banyak kandungan bahan aktif. Menurut Mereta (2020) menjelaskan bahwa pegagan mengandung makronutrien, mineral dan phytonutrien. Makronutrien di pegagan yaitu protein, karbohidrat, dan serat. Mineral yang terkandung mencakup natrium, kalium, kalsium, magnesium, fosfor dan zat besi, pegagan juga kaya akan vitamin C, Vitamin B1 (Thiamine), Vitamin B2 (Riboflavin), Vitamin B3 (Niacin), Karoten, dan Vitamin A. Phytonutrien yang terdapat didalam pegagan adalah triterpenoid, carotenoid, glycosida, flavonoid, alkaloid, minyak atsiri, dan *fatty oil* dengan kandungan terbanyak berupa terpenoid.

Kandungan utama yang terdapat pada tanaman pegagan (*Centella asiatica*) yaitu triterpenoid saponin termasuk asiaticoside, thancunaside, isothancunaside, madecassoside, brahmoside, brahmic acid, brahminoside, madasiatic acid,

mesoinositol, centelloside, carotenoids, hydrocotylin, vellarine, tanin sefia garam mineral seperti kalium, natrium, magnesium, kalsium dan besi. Pegagan mengandung berbagai bahan aktif dan yang terpenting adalah triterpenoid saponin, termasuk asiaticoside, centelloside, madecassoside, dan asam asiatik. Komponen yang lain adalah minyak volatile, tannin, phytosterols, asam amino, dan karbohidrat (Muchtaromah, dkk., 2013). Pegagan juga memiliki kandungan antioksidan yang berupa flavonoid pada batang, stolon dan akarnya (Hussin, 2007).

2.1.4 Khasiat Senyawa Pegagan

Pegagan (*Centella asiatica*) adalah tanaman obat herbal penting yang digunakan untuk berbagai aplikasi dalam pengobatan. Pemanfaatan *Centella asiatica* (*Centella*) telah dikenal selama bertahun-tahun dalam mengobati semua jenis penyakit. Penggunaan *Centella asiatica* dalam makanan dan minuman telah meningkat selama bertahun-tahun pada dasarnya karena manfaat kesehatannya seperti antioksidan, sebagai anti-inflamasi, penyembuhan luka dan meningkatkan memori (Jhansi, 2019). Tanaman ini biasa dikenal dengan nama Gotu Kola, Asiatic pennywort, Indian pennywort atau Spadeleaf dan termasuk dalam famili Umbelliferae / Apiaceae. Tanaman pegagan banyak dimanfaatkan sebagai tanaman obat, sayuran segar, lalapan atau dibuat jus (Tulung dkk., 2021). Di Cina, Asia Tenggara, India, Sri Lanka, Oceania, dan Afrika, tanaman pegagan telah lama digunakan sebagai sayuran (Prakash *et al.*, 2017).

Di Asia Tenggara, secara tradisional pegagan digunakan untuk pengobatan berbagai macam kelainan seperti kulit penyakit, rematik, radang, sifilis, penyakit mental, epilepsi, histeria, dehidrasi, dan diare. *Centella asiatica* (Gotu Kola) di negara India digunakan dalam sistem pengobatan untuk meningkatkan daya ingat dan untuk pengobatan penyakit kulit dan gangguan saraf (Prakash *et al.*, 2017). Menurut Tulung dkk (2021), Penelitian ilmiah mengenai pegagan menunjukkan khasiat diantaranya efek antineoplastik, efek pelindung tukak lambung, menurunkan tekanan dinding pembuluh, mempercepat penyembuhan luka, penambah nafsu makan, demam, gigitan ular, menyegarkan badan, menurunkan

panas, batuk kering, mimisan, peningkatan kecerdasan, dan antitrombosis. Selain itu, daun pegagan juga dapat digunakan sebagai obat penyakit gula. Menurut Oyenih *et al.* (2020) *Centella asiatica* adalah herba terkenal di seluruh dunia karena berbagai penggunaan untuk pengobatan dan pencegahan beberapa penyakit dan kondisi seperti disentri, rematik, gangguan pencernaan, dan kusta dan untuk meningkatkan plastisitas dan memori.

Tanaman Pegagan dengan khasiat obat sudah lama dimanfaatkan oleh masyarakat Jawa di Indonesia. Di Cina, tanaman dengan sebutan Gotu kola sejak 2000 tahun yang lalu, merupakan salah satu dari "ramuan ajaib kehidupan". Obat herbal dapat digunakan sebagai adaptogen, tanaman obat ini baik untuk mengurangi dan mengendalikan reaksi stres dalam fase tertentu dan memberikan tingkat keamanan terhadap stres jangka panjang (Prakash *et al.*, 2017). Menurut Lindawati (2014) herba pegagan (*Centella asiatica* (L.) Urban) merupakan tanaman obat unggulan yang sedang dikembangkan sebagai obat tradisional salah satunya sebagai antidiabetes. Menurut hasil penelitian Nurulita dkk. (2008), senyawa aktif pada pegagan yang memiliki aktivitas antidiabetes adalah flavonoid, steroid/triterpenoid dan tanin.

Menurut Chauhan *et al.* (2010) melaporkan bahwa ekstrak etanol daun pegagan dapat dimanfaatkan sebagai antidiabetes karena mampu mengurangi peningkatan kadar gula darah yang diuji pada tikus yang telah diinduksi aloksan. Senyawa bioaktif pegagan *brahmosida*, *brahminosida*, *kuersetin*, β -sitosterol, dan *kaempferol* diketahui memiliki efek hipoglikemik dan terbukti memiliki khasiat obat sebagai antidiabetes melalui mekanisme penghambatan terhadap kerja α -glukosidase (Ernawati, 2016). Pegagan (*Centella asiatica*) termasuk salah satu tanaman yang mengandung antioksidan dengan komponen utama *pentacyclic triterpenes* (asam *asiatic*, asam *madecassic*, *asiaticoside*, dan *madecassoside*). Antioksidan yang terkandung dalam tanaman ini terdapat di semua bagian mulai dari daun sampai akar (Palupi dkk., 2019).

Aktivitas antioksidan pada *Centella asiatica* sebanding dengan aktivitas rosemary dan tumbuhan sage yang memiliki potensi yang sangat bagus dieksplorasi sebagai sumber antioksidan alami. Antioksidan pada *Centella*

asiatica (84%) sebanding dengan Vitamin C (88%) dan ekstrak biji anggur (83%) (Seevaratnam *et al.*, 2012). Asam *asiatic* yang terkandung dalam pegagan berkhasiat mengurangi kadar glukosa darah pada tikus dan pada model tikus diabetes, dan asam *asiatic* terbukti dapat mempertahankan mengembalikan massa sel beta (Prakash *et al.*, 2017).

2.2 Tinjauan Tentang Mencit

Allah SWT. telah menciptakan bumi sebagai tempat hidup bagi makhluk-Nya. Di muka bumi, selain tumbuhan, hewan juga diciptakan oleh Allah SWT. Tumbuhan dan hewan dengan berbagai bentuk dan ukuran diciptakan sesuai dengan kebutuhannya. Setiap makhluk hidup yang diciptakan oleh Allah SWT. memiliki bentuk, ukuran, dan ciri fisiologi yang berbeda-beda. Perbedaan-perbedaan inilah yang menjadikan makhluk hidup dapat dikelompokkan berdasarkan ciri-cirinya. Perbedaan tersebut juga yang memperlihatkan keberagaman makhluk hidup yang diciptakan oleh Allah SWT, salah satunya adalah hewan yang diciptakan oleh Allah SWT dengan berbagai macam karakternya. Sebagaimana firman Allah dalam Al-Qur'an Surat An-Nuur (24) ayat 45:

وَاللَّهُ خَلَقَ كُلَّ دَابَّةٍ مِّن مَّاءٍ فَمِنْهُمْ مَّن يَمْشِي عَلَى بَطْنِهِ وَمِنْهُمْ مَّن يَمْشِي
عَلَى رِجْلَيْنِ وَمِنْهُمْ مَّن يَمْشِي عَلَى أَرْبَعٍ يَخْلُقُ اللَّهُ مَا يَشَاءُ إِنَّ اللَّهَ عَلَى كُلِّ شَيْءٍ قَدِيرٌ
(٤٥)

Artinya: “Dan Allah Telah menciptakan semua jenis hewan dari air, Maka sebagian dari hewan itu ada yang berjalan di atas perutnya dan *sebagian berjalan dengan dua kaki sedang sebagian (yang lain) berjalan dengan empat kaki. Allah menciptakan apa yang dikehendakiNya, Sesungguhnya Allah Maha Kuasa atas segala sesuatu.*” (QS. An-Nuur (24): 45).

Allah SWT menciptakan berbagai jenis hewan seperti dalam Surat An-Nur ayat 45. Menurut Ibnu Katsir (2003), Allah SWT mengungkapkan kebesarannya

dalam menciptakan makhluk-Nya yang memiliki berbagai macam bentuk, yang Dia ciptakan dari air. Diantara makna Surat An-Nur ayat 45 terdapat kata “وَمِنْهُمْ مَنْ يَمْشِي عَلَى أَرْبَعٍ” yang artinya “sedangkan sebagian (yang lain) berjalan dengan empat kaki”, menurut tafsir Ibnu Katsir (2003), ayat tersebut menjelaskan hewan ternak dan hewan lain yang memiliki empat kaki. Kemudian disebutkan dalam ayat selanjutnya yang bermakna apa yang Dia kehendaki pasti ada, sedangkan apa yang tidak Dia kehendaki pasti tidak ada. Pada makna tersebut dijelaskan kelompok hewan yang memiliki empat kaki sebagai alat geraknya, sebagaimana mencit yang masuk kedalam kelompok hewan berkaki empat.

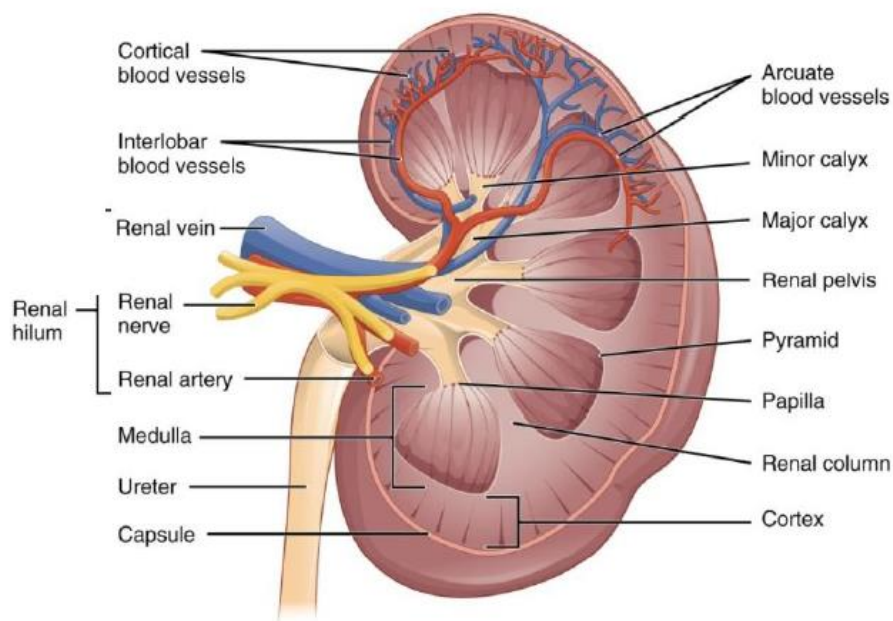
Mencit merupakan hewan yang sering dipakai sebagai hewan penelitian di laboratorium yang diklasifikasikan dalam kingdom Animalia, Filum Chordata, Sub-Filum Vertebrata, Kelas Mamalia, Ordo Rodentia, Sub-Ordo Myoimorphia, Famili Muridae, Genus *Mus*, dan spesies *Mus musculus*. Menurut Tolistiawaty dkk. (2014) bahwa, mencit merupakan hewan coba yang dipelihara dan digunakan para peneliti sebagai hewan model dalam pembelajaran serta meningkatkan berbagai bidang ilmu dalam skala riset laboratorium. Tidak hanya mencit (*Mus musculus*), hewan laboratorium yang kerap digunakan ialah tikus putih (*Rattus norvegicus*), kelinci (*Oryctolagus cuniculus*), serta hamster (*Allocricetulus curtatus*).

Mencit (*Mus musculus*) sering digunakan sebagai hewan percobaan di laboratorium. Mencit memiliki siklus hidup yang pendek, jumlah anak yang dilahirkan dalam 1 waktu kelahiran cukup banyak, mudah dalam penanganan, memiliki sifat-sifat yang bervariasi serta sifat fisiologis dan sifat anatomisnya yang terkarakterisasi begitu baik sehingga sekitar 40%-80% mencit lebih banyak digunakan dalam penelitian. Mencit sendiri memiliki tingkat kesuburan yang tinggi sehingga mampu menghasilkan keturunan sekitar 1 juta selama 1 tahun. Produktivitas seksual mencit terjadi sekitar 7-8 bulan dengan rata-rata anak yang dilahirkan berjumlah 6-10 anak/kelahiran. Mencit mampu hidup selama 1-3 tahun, namun perbedaan usia yang terdapat di berbagai galur terutama berdasarkan kepekaan terhadap lingkungan hidup dan penyakit (Tolistiawaty dkk., 2014).

2.3 Ginjal

2.3.1 Struktur Anatomi Ginjal

Tubuh manusia terdiri dari hampir dua pertiga adalah air. Sistem ginjal memengaruhi berbagai bagian tubuh dengan menjaga agar sistem organ lain berfungsi normal dan menjaga keseimbangan cairan. Sistem kemih pada ginjal terdiri dari dua ginjal, dua ureter, kandung kemih dan uretra. Ginjal manusia terletak diantara vertebra Thorakal-12 (T12) dan Lumbal-3 (L3), dan panjang ginjal kurang lebih 11-13 cm (Susianti, 2019). Ginjal adalah organ berpasangan dan berbentuk seperti kacang, masing-masing beratnya sekitar 150 gram pada pria dewasa dan sekitar 135 gram pada wanita dewasa. Ginjal dikelilingi oleh kapsul berserat tipis yang melekat di hilus. Permukaan potongan ginjal menunjukkan 3 struktur utama: korteks perifer, medulla bagian dalam dan yang paling dalam pelvis ginjal (Mohan, 2015).



Gambar 2.2 Struktur Anatomi Ginjal (Fauci *et al.*, 2001)

Korteks ginjal membentuk bagian tepi luar dari ginjal dan tebalnya sekitar 1 cm. Bagian ini seluruhnya berisi glomeruli dan sekitar 85% dari tubulus nefron. 15% nefron yang tersisa terdiri dari tubulus pengumpul, duktus pengumpul, *loop*

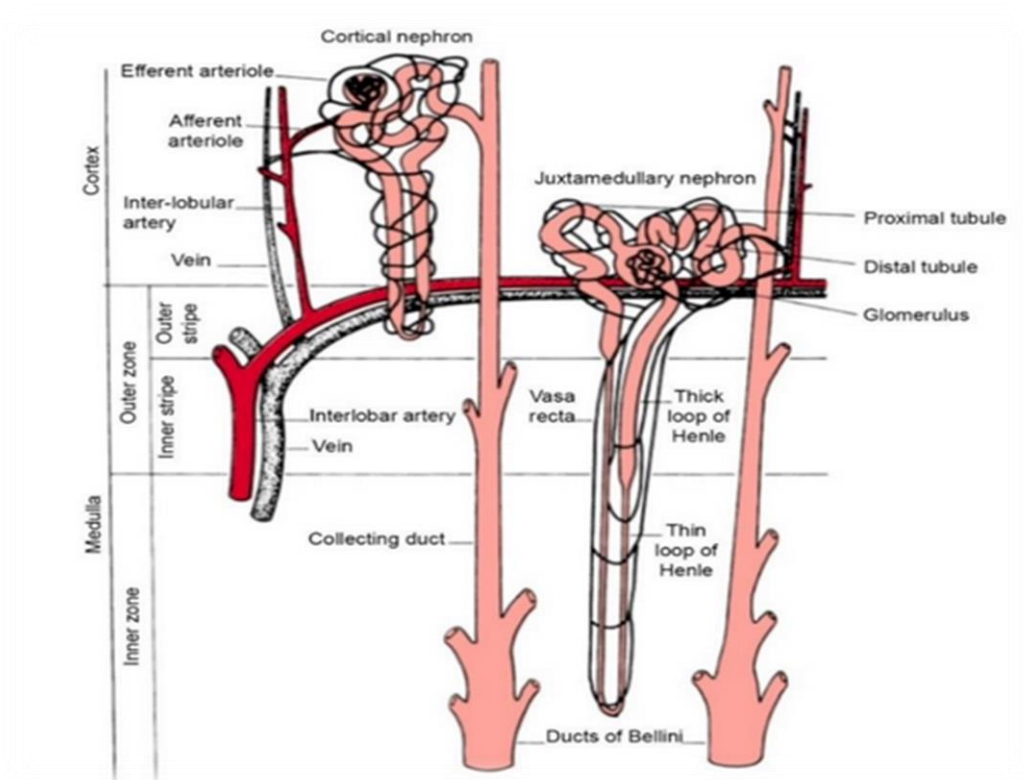
of Henle dan vasa recta mengirimkan lilitannya ke medula, sehingga disebut nefron juxtamedullary. Bagian terakhir dari korteks ini membentuk garis-garis samar yang disebut *medullary rays*, struktur ini terletak di korteks tetapi diperuntukkan bagi medula. Kolom jaringan kortikal ginjal itu meluas ke ruang antara piramida yang berdekatan disebut kolom ginjal (septa) Bertin dan mengandung arteri interlobar (Mohan, 2015).

Medula ginjal terdiri dari 8-18 piramida ginjal berbentuk kerucut. Basis piramida ginjal terletak berdekatan dengan korteks luar dan membentuk persimpangan kortiko-meduler, sedangkan bagian ujung masing-masing disebut papilla ginjal berisi lubang dari setiap piramida ginjal untuk keluarnya urin yang dikumpulkan dari duktus pengumpul dan turun ke kelopak kecil (Mohan, 2015). Papila ginjal merupakan saluran pengumpul urine yang dihasilkan oleh nefron. Urine yang dihasilkan akan diteruskan menuju ke kaliks ginjal dan akan berkumpul di pelvis renalis. Renal pelvis atau pelvis ginjal adalah area pengumpulan urin berbentuk corong untuk dialirkan ke ureter. Kelopak minor (jumlahnya 8-18 pada ginjal normal) mengumpulkan urin dari papila ginjal dan mengalirkan ke kelopak utama (2-3 pada ginjal normal). Selanjutnya, dari ureter akan menuju ke kandung kemih, lanjut ke uretra, dan berakhir sengan di ekskresi oleh tubuh. Hilus ginjal merupakan struktur untuk tempat keluar masuknya pembuluh darah, saluran limfatik, saraf, dan ureter (Susianti, 2019).

Ureter adalah tabung dengan panjang 27 sampai 30 cm dan diameter 1 sampai 5 mm. Ureter memanjang dari ginjal ke kandung kemih. Fungsinya mengalirkan urine dari ginjal ke kandung kemih melalui kontraksi peristaltik. Kandung kemih terletak di belakang simfisis pubis dan merupakan reservoir urin sebelum meninggalkan tubuh. Ada tiga cara pada kandung kemih, yaitu dua tempat dimana urin masuk ke kandung kemih dari ureter, dan satu lokasi dimana urin masuk ke uretra dari kandung kemih. Uretra adalah saluran yang terhubung dari kandung kemih ke luar tubuh. Wanita memiliki panjang sekitar 4 cm dan panjang pada pria sekitar 21 cm. Kandung kemih terbuka untuk memungkinkan urin mengalir dari ureter (Wallace, 1998).

2.3.2 Histologi Ginjal

Parenkim pada ginjal terdiri dari sekitar 1 juta mikrostruktur yang disebut nefron. Nefron adalah unit fungsional ginjal. Nefron yang ditemukan di korteks dan medula disebut dengan *juxtamedullary nephron* sedangkan nefron yang ditemukan di korteks yang disebut *cortical nephron*. Nefron, terdiri dari 5 bagian utama, masing-masing memiliki peran fungsional dalam pembentukan urin: kapsul glomerulus (kapsul glomerulus dan Bowman), tubulus kontortus proksimal (TKP), lengkung Henle (*loop of Henle*), tubulus kontortus distal (TKD), dan saluran pengumpul (Mohan, 2015). Struktur spesifik dari nefron ditunjukkan pada gambar 2.3.



Gambar 2.3 Nefron adalah Suatu Unit Fungsional Ginjal (Burtis *et al.*, 2015)

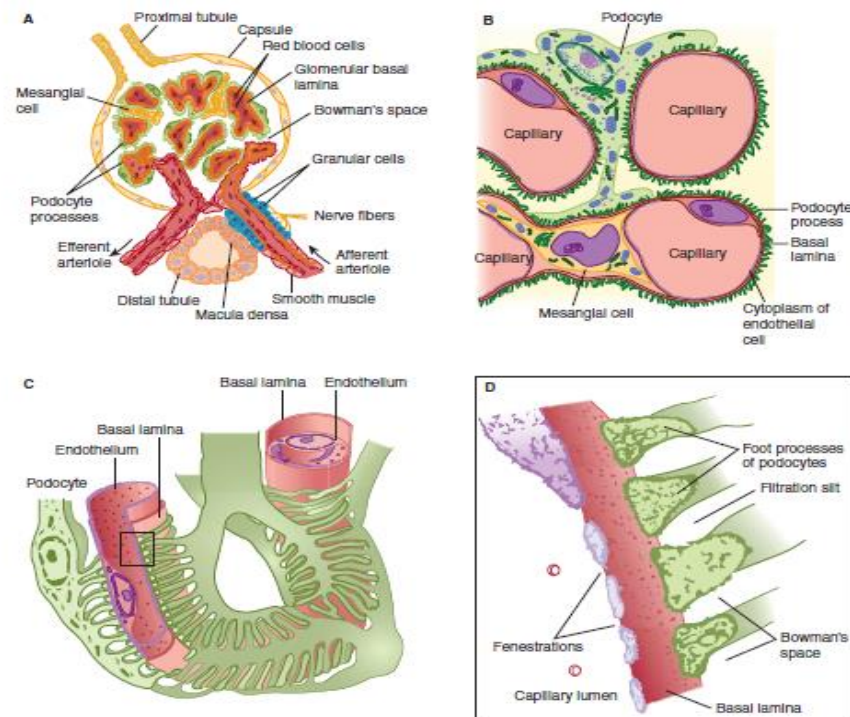
1. Glomerulus

Glomerulus, yang berdiameter sekitar 200 μm dibentuk oleh anyaman-anyaman seberkas kapiler yang melebar ke dalam, dengan ujung dari nefron adalah kapsul Bowman. Kapiler disuplai oleh arterioler aferen dan dikelurkan oleh

arteriol eferen (Gambar 2.4), dan berasal dari glomerulus filtrat telah terbentuk. Diameter aferen arteriol lebih besar daripada arteriol eferen. Dua lapisan seluler pisahkan darah dari filtrat glomerulus di kapsul Bowman's: endotel kapiler dan epitel khusus kapsul. Endotelium kapiler glomerulus adalah fenestrasi, dengan pori-pori berdiameter 70–90 nm. Endotelium kapiler glomerulus sepenuhnya dikelilingi oleh membran basal glomerulus bersama dengan sel khusus yang disebut podosit. Podosit memiliki banyak pseudopodia yang berinterdigitasi (Gambar 2.4) untuk membentuk filtrasi celah di sepanjang dinding kapiler. Celahnya kira-kira 25 nm lebar, dan masing-masing ditutup oleh selaput tipis. Glomerulus membran basal, lamina basal, tidak terlihat celah atau pori-pori (Ganong, 2016).

Subbagian kapiler berasal dari hasil aferen arteriol dalam pembentukan lobulus (hingga 8 jumlahnya) dalam glomerulus. Setiap lobulus dari berkas glomerulus terdiri dari batang pendukung sentrilobular yang terdiri dari mesangium mengandung sel mesangial (≤ 3 per lobulus) dan mesangial matriks. Mesangium terus menerus di hilus dengan sel lacis dari *juxta glomerular apparatus*. Selain mempunyai peran sebagai sel pendukung, sel mesangial juga terlibat dalam produksi dari matriks mesangial dan membran basal glomerulus, yang berfungsi dalam endositosis dari makro molekul yang bocor dan juga untuk mengontrol aliran darah glomerulus (Mohan, 2015).

Sel bintang atau sel mesangial terletak di antara lamina basal dan endotel. Sel ini mirip dengan sel yang disebut pericytes, yang ditemukan di dinding kapiler di tempat lain di tubuh. Sel mesangial adalah sangat umum antara dua kapiler yang berdampingan, dan di tempat ini membran basal membentuk selubung dengan kedua kapiler (Gambar 2.4). Sel mesangial bersifat kontraktile dan berperan dalam regulasi filtrasi glomerulus. Sel mesangial mengeluarkan matriks ekstraseluler, ambilan kompleks imun, dan terlibat dalam perkembangan penyakit glomerulus (Ganong, 2016).



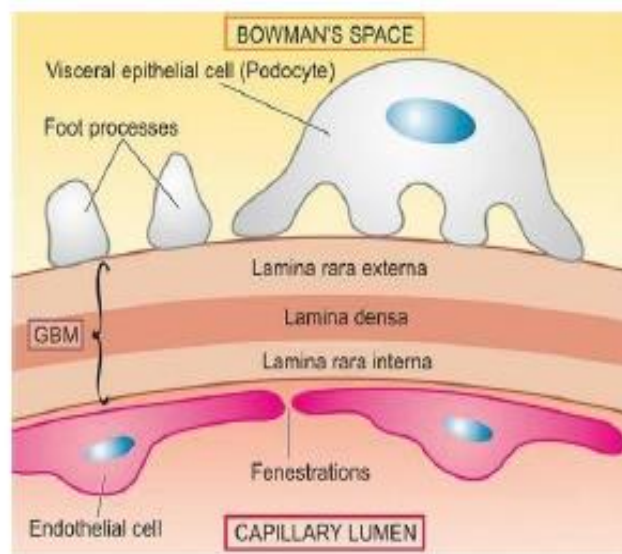
Gambar 2.4 Struktur Detail Glomerulus.

a) Bagian *vascular pole*, menunjukkan *capillary loop*. b) Hubungan sel mesangial dan podosit dengan kapiler glomerulus. c) Detail cara podosit membentuk celah filtrasi pada lamina basal, dan hubungan lamina dengan endotel kapiler. d) Pembesaran persegi panjang di C untuk menunjukkan proses podosit. Bahan fuzzy pada permukaannya adalah polianion glomerulus (Ganong, 2016).

Secara fungsional, membran glomerulus memungkinkan adanya kebebasan bagian zat netral hingga diameter 4 nm dan hampir seluruhnya mengecualikan mereka yang berdiameter lebih besar dari 8 nm. Namun, muatan pada molekul serta diameternya memengaruhi perjalanannya ke kapsul Bowman. Jumlah seluruhnya daerah endotel kapiler glomerulus di mana filtrasi terjadi pada manusia berukuran sekitar $0,8 \text{ m}^2$ (Ganong, 2016).

Fungsi utama glomerulus adalah filtrasi kompleks dari kapiler ke kantong kemih. Filtrat glomerulus komposisinya sangat mirip dengan plasma tetapi tidak memiliki protein dan sel. Biasanya, laju filtrasi glomerulus (GFR) sekitar 125 ml/menit. Terdapat 3 komponen penghalang dalam filtrasi glomerulus sebagai

berikut, ditunjukkan pada Gambar 2.5: (a) Sel endotel terfenestrasi yang melapisi *capillary loop*. (b) Membran basement glomerulus (GBM) yang di atasnya terdapat *endothelial cells rest*. Selanjutnya terdiri dari 3 lapisan tengah lamina densa, dibatasi oleh lamina rara interna pada sisi endotel kapiler dan lamina rara eksterna pada sisi viseral epitel kapiler. (c) Filtrasi celah pori-pori antara foot process dari sel epitel viseral (podosit) di luar GBM (Mohan, 2015).

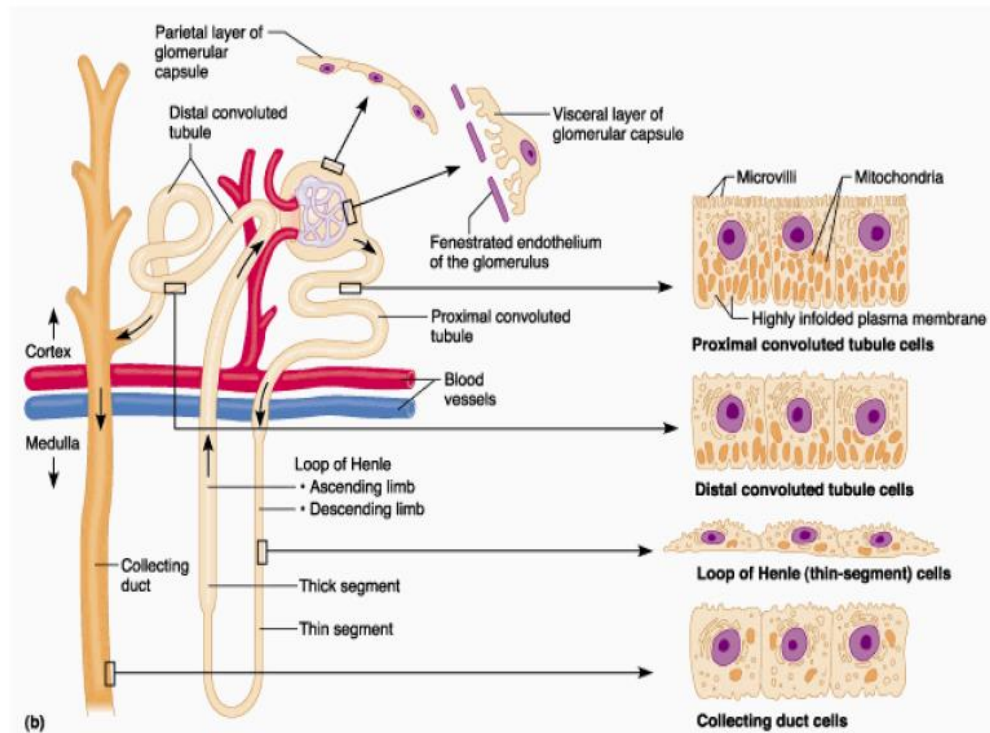


Gambar 2.5 Ultrastruktur penghalang filtrasi glomerulus (Mohan, 2015)

Hambatan untuk filtrasi ukuran makromolekul dan berat molekul albumin dan yang lebih besar tergantung pada berikut: a) Lamina densa normal. b) Pemeliharaan muatan negatif pada kedua lamina rarae. c) Selubung yang sehat dari sel epitel glomerulus (Mohan, 2015).

2. Tubulus Kontortus Proksimal (TKP)

Tubulus ginjal merupakan bagian dengan jumlah parenkim ginjal yang terbesar. Struktur epitel tubulus ginjal bervariasi di berbagai bagian nefron. Ciri-ciri umum sel yang menyusun dinding dari tubulus yang ditunjukkan Gambar 2.7.



Gambar 2.6 Gambaran histologis utama dari sel yang menyusun setiap bagian tubulus (Ganong, 2016)

Tubulus kontortus proksimal (TKP) merupakan bagian pertama yang muncul dari glomerulus dan sangat terspesialisasi berpisah secara fungsional. Tubulus proksimal dilapisi oleh sel kuboid dengan permukaan sel yang menghadap ke lumen mempunyai bentuk seperti sikat (*brush border*) terdiri dari mikrovili dan berisi banyak sekali mitokondria, aparatus Golgi dan retikulum endo plasma (Mohan, 2015). Tubulus proksimal manusia berkelok-kelok berukuran sekitar 15 mm panjangnya dan diameter 55 μm . Dindingnya terdiri dari satu lapisan sel yang letaknya agak berjauhan satu sama lain dan bersatu oleh *apical tight junctions*. Di antara sel-sel terdapat perluasan ruang ekstraseluler yang disebut ruang antarsel lateral. Fungsi utama tubulus proksimal adalah: reabsorpsi via transport, pompa natrium, kalium, glukosa, asam amino, protein, vitamin, bikarbonat, fosfat, kalsium dan asam urat, dan reabsorpsi pasif dengan 80% yang disaring adalah air (Ganong, 2016).

3. Lengkung Henle (Loop of Henle)

Tubulus proksimal yang berkelok-kelok menghubungkan bagian berikutnya dari setiap nefron adalah lengkung Henle. Bagian loop yang turun dan bagian proksimal dari tungkai yang menaik terdiri dari sel-sel yang tipis dan permeabel. Di sisi lain, bagian tebal dari tungkai menaik terdiri dari sel-sel tebal yang mengandung banyak mitokondria. Nefron dengan glomeruli di bagian luar korteks ginjal memiliki loop Henle pendek (nefron kortikal), sedangkan nefron dengan glomerulus di wilayah juxtamedullary korteks (nefron juxtamedullary) memiliki loop panjang yang memanjang ke bawah ke dalam piramida meduler. Pada manusia, hanya 15% nefron yang memiliki lilitan panjang (Ganong, 2016).

Ujung tebal dari lengkung Henle yang menaik mencapai glomerulus nefron tempat tubulus muncul dan terletak di antara arteriol aferen dan eferennya. Sel-sel khusus pada akhirnya membentuk makula densa, yang dekat dengan eferen dan terutama arteriol aferen. Makula, sel lacis di sekitarnya, dan sel granular yang mensekresi renin di arteriol aferen membentuk aparatus juxtaglomerular (Ganong, 2016). Fungsi utama lengkung Henle adalah reabsorpsi aktif natrium, kalium dan klorida, dan difusi pasif air mengakibatkan filtrasi urin pekat (Mohan, 2015).

4. Tubulus Kontortus Distal (TKD)

Tubulus distal berbelit-belit, yang dimulai dari makula densa, panjangnya sekitar 5 mm. Epitelnya lebih rendah dari pada tubulus proksimal, dan meskipun terdapat beberapa mikrovili, tidak ada batas sikat (*brush border*) yang jelas. Tubulus distal bergabung membentuk duktus pengumpul yang panjangnya sekitar 20 mm dan melewati korteks ginjal dan medula untuk bermuara ke pelvis ginjal di puncak piramida meduler. Epitel saluran pengumpul terdiri dari sel utama (sel P) dan sel selingan (sel I). Sel P, yang mendominasi, relatif tinggi dan memiliki sedikit organel. Sel tersebut terlibat dalam reabsorpsi Na^+ dan reabsorpsi air yang distimulasi vasopresin. Sel I, yang hadir dalam jumlah yang lebih kecil dan juga ditemukan di tubulus distal, memiliki lebih banyak mikrovili, vesikel sitoplasma, dan mitokondria. Sel tersebut berkaitan dengan sekresi asam dan transpor HCO_3^- .

Panjang total nefron, termasuk saluran pengumpul, berkisar antara 45 hingga 65 mm (Ganong, 2016).

Sel di ginjal yang tampaknya memiliki fungsi sekretori tidak hanya mencakup sel granular di aparatus juxtaglomerular tetapi juga beberapa sel di jaringan interstisial medula. Sel-sel ini disebut sel interstitial medullary renalis (RMIC) dan merupakan sel khusus seperti fibroblast. Sel ini mengandung tetapan lipid dan merupakan situs utama ekspresi siklooksigenase 2 (COX-2) dan prostaglandin sintase (PGES). PGE₂ adalah prostanoid utama yang disintesis di ginjal dan merupakan pengatur parakrin penting untuk homeostasis garam dan air. PGE₂ disekresikan oleh RMICs, oleh makula densa, dan oleh sel-sel di duktus pengumpul, prostasiklin (PGI₂) dan prostaglandin lainnya disekresikan oleh arteriol dan glomeruli (Ganong, 2016).

5. Saluran Pengumpul

Sistem saluran pengumpul adalah jalur yang terakhir dimana urin mencapai ujung papilla ginjal. Sel-sel yang melapisi saluran pengumpul berbentuk kuboid tetapi tidak memiliki sikat (*brush border*) berbatasan. Saluran pengumpul menyerap kembali air di bawah kendali ADH, dan mengeluarkan ion H⁺ dan K⁺ (Mohan, 2015).

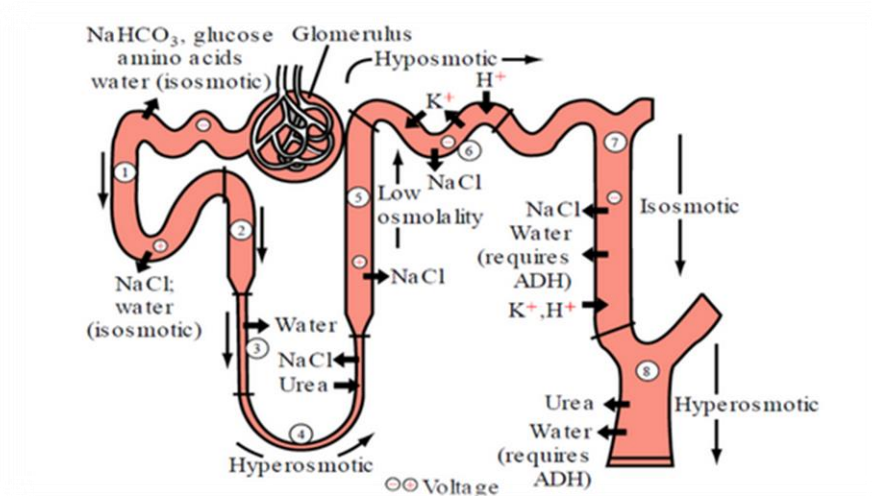
2.3.3 Fungsi Ginjal

Fungsi ginjal adalah membantu volume dan cairan tubuh melalui proses penyeimbangan dan eliminasi. Ginjal menghilangkan udara, elektrolit, sisa metabolisme, asam urat, kreatinin dan zat berlebih lainnya di dalam tubuh yang tidak berguna bagi tubuh (Samuelson, 2007). Ginjal menyaring melalui glomerulus, reabsorpsi tubulus dan sekresi tubulus untuk menghilangkan air, elektrolit, sisa metabolisme dan zat berlebih di dalam tubuh. Darah dari glomerulus disaring oleh kapiler glomerulus ke dalam kapsul Bowman. Endotel glomerulus meningkatkan penyaringan darah. Endotelium bersifat porous (Befinsda, dengan jendela) dan memiliki permeabilitas tinggi terhadap semua zat darah kecuali makromolekul (seperti protein plasma dan sel darah merah), sehingga cairan dan zat lain yang diperoleh dari filtrasi (glomerular filtrat) pada

dasarnya tidak ada protein. Filtrat glomerulus yang dihasilkan selama proses filtrasi kemudian memasuki tubulus ginjal, dan filtrat mengalir melalui bagian berikut: bagian proksimal tubulus ginjal, tubulus proksimal, ansa Henle, tubulus distal, dan tubulus nodular. Memasuki tubulus nodular, sebelum urin diekskresikan. Sepanjang jalurnya, sebelum berubah menjadi urin, beberapa zat yang masih berguna bagi tubuh manusia secara selektif diserap kembali ke dalam tubulus proksimal (air, elektrolit, asam amino, gula dan peptida) dan tubulus distal (ion Na dan asam karbonat). Ion Hidrogen kemudian kembali ke sirkulasi darah, sedangkan KH dan ion amonium disekresikan di tubulus distal (Guyton & Hall 2006).

2.3.4 Mekanisme Countercurrent Ginjal

Ginjal merupakan organ yang berfungsi mengatur keseimbangan elektrolit dan air, asam basa, ekskresi air dari produk metabolit dan toksik, juga mengeluarkan hormon seperti hormon eritropoietin, renin, 1-25 dihidroksikalsiferol, dan prostaglandin. Keadaan ini dapat menyebabkan gangguan pada organ maupun sel yang dipengaruhi oleh hormon tersebut, apabila ginjal mengalami kerusakan. Selain itu juga terdapat beberapa fungsi ginjal lainnya yaitu sebagai pengatur transportasi garam, elektrolit dan air. Proses pengaturan tersebut terdapat pada Gambar 2.7 (Susianti, 2019).



Gambar 2.7 Mekanisme Countercurrent Ginjal (Burtis *et al.*, 2015)

Mekanisme ini menggambarkan proses transportasi molekul di nefron. Di tubulus proksimal (1) garam dan air direabsorpsi dengan kecepatan tinggi pada keadaan isotonik. Sebagian besar (65% sampai 75%) proses reabsorpsi terjadi di sini, demikian juga reabsorpsi glukosa, asam amino, dan bikarbonat. Di bagian *pars recta* (2) asam organik disekresi dan natrium klorida direabsorpsi. *Loop of Henle* terdiri dari 3 bagian yaitu bagian *thin descending* (3), *ascending limbs* (4) dan *thick ascending* (5). Cairan menjadi hiperosmotik karena absorpsi air di lengkung *loop of Henle* dan menjadi hipoosmotik karena reabsorpsi natrium klorida pada tubulus distal (6). Reabsorpsi aktif natrium terjadi di *convoluted tubule* dan di kortikal tubulus kolektivus (7). Bagian segmen berikutnya impermeabel terhadap air bila tidak ada hormon ADH dan reabsorpsi natrium pada segmen ini meningkat karena hormon aldosteron. Duktus kolektivus (8) memungkinkan terjadinya keseimbangan air dengan interstitium hiperosmotik ketika terdapat hormon ADH (Susianti, 2019).

2.4 Diabetes Komplikasi

2.4.1 Definisi Diabetes Komplikasi

Diabetes dapat mempengaruhi banyak hal pada sistem organ dalam tubuh dan pada jangka waktu yang lama dapat menyebabkan komplikasi serius. Pada diabetes, komplikasi dapat dibagi menjadi dua kategori yaitu komplikasi metabolik akut dan komplikasi vaskuler kronis (jangka panjang). Berdasarkan penyebabnya, diabetes komplikasi metabolik akut disebabkan karena terjadi perubahan yang relatif akut dari konsentrasi glukosa plasma. Sedangkan diabetes komplikasi vaskuler kronis dikelompokkan dalam penyakit mikrovaskuler (kerusakan pada pembuluh darah kecil) dan penyakit makrovaskular (akibat kerusakan arteri) (Price and Wilson, 2006).

Komplikasi metabolik akut berhubungan dengan kematian termasuk ketoasidosis diabetikum (KAD) dari darah yang sangat tinggi terhadap konsentrasi glukosa (hiperglikemia) dan koma hiperosmolar sebagai akibat glukosa darah rendah (hipoglikemia) (Forbes and Mark, 2013). Terjadinya KAD disebabkan karena menurunnya konsentrasi insulin secara efektif dan terjadi

peningkatan hormon kontra insulin (katekolamin, kortisol, glukagon, *growth hormone*). Kombinasi defisiensi insulin dan meningkatnya hormon kontra insulin menyebabkan pelepasan asam lemak bebas yang tidak terkendali dari jaringan adiposa ke sirkulasi darah. Setelah itu, terjadi oksidasi asam lemak bebas dalam hepar menjadi benda keton sehingga terjadi ketonemia dan asidosis metabolik. Terdapat perbedaan antara ketoasidosis diabetikum (KAD) dengan koma hiperosmolar yaitu dehidrasinya yang lebih berat dan ketersediaan insulin endogen lebih besar dari KAD. Kadar insulin pada koma hiperosmolar tidak cukup untuk memenuhi kebutuhan glukosa oleh jaringan sensitif insulin, namun mampu dalam mencegah terjadinya lipolisis dan ketogenesis (Tjokropawiro, 2015).

Penyakit diabetes komplikasi sangat luas dan setidaknya sebagian terjadi karena peningkatan kronik pada kadar glukosa darah, yang menyebabkan kerusakan pembuluh darah (Forbes and Mark, 2013). Bertambah tingginya kadar gula darah secara terus menerus akan mengakibatkan penyakit yang serius yang dapat mempengaruhi jantung, pembuluh darah, ginjal, mata dan saraf (IDF, 2015). Komplikasi dari diabetes dapat diklasifikasikan sebagai mikrovaskular atau makrovaskular. Komplikasi mikrovaskuler termasuk kerusakan sistem saraf (neuropati), kerusakan sistem ginjal (nefropati) dan kerusakan mata (retinopati). Sedangkan komplikasi makrovaskular termasuk penyakit kardiovaskular, stroke, dan penyakit pembuluh darah perifer. Penyakit vaskular perifer dapat menyebabkan memar atau cedera yang terjadi tidak menyembuhkan, gangren, dan, pada akhirnya, amputasi (Despande *et al.*, 2008).

2.4.2 Histopatologi Penderita Diabetes Komplikasi

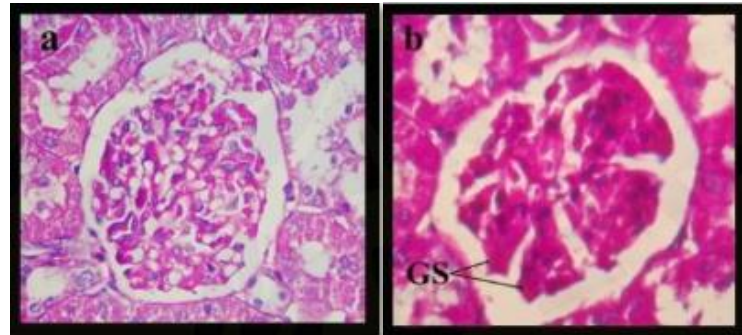
Terjadinya kondisi diabetes komplikasi, semua jenis sel ginjal termasuk sel endotel, sel tubulointerstisial, sel-sel podosit dan mesangial akan mengalami kerusakan. Di sisi lain, cedera dan disfungsi salah satu jenis dapat meluas ke semua jenis ginjal dan mempengaruhi fungsi ginjal (Maezawa *et al.*, 2015). Kerusakan sel tersebut secara progresif akhirnya akan menimbulkan nefropati diabetik. Perubahan histologis nefropati diabetik pada tikus sangat mirip dengan

yang terjadi pada manusia (Yamamoto *et al.*, 1993). Tikus dan mencit sebagai hewan model yang paling banyak digunakan untuk penelitian diabetes yang melibatkan injeksi dosis rendah streptozotocin toksin sel beta, yang menunjukkan berbagai perubahan awal struktural dan fungsional pada nefropati diabetik manusia. Perubahan awal yang terjadi seperti hipertrofi ginjal, peningkatan laju filtrasi glomerulus, albuminuria, dan perubahan ultrastruktural seperti penebalan membran basal glomerulus dan ekspansi mesangial (Forbes and Mark, 2013).

Beberapa faktor yang terkait dengan nefropati diabetik (ND) di antaranya adalah genetik, hiperglikemia, aktivasi poliol, aktivasi sistem renin-angiotensin, spesies oksigen reaktif (ROS), aktivasi jalur protein kinase C, peningkatan produk akhir glikosilasi (AGE) dan hiperfiltrasi glomerulus (Ziyadeh, 2004). Perubahan struktur yang terjadi pada glomerulus dapat berupa hipertrofi, ekspansi matriks mesangial, glomerulosklerosis, dan penebalan membran glomerulus basal. Studi morfometri menunjukkan bahwa matriks mesangial dan ketebalan membran memiliki gambaran yang erat dengan nefropati diabetik (Pourghasem *et al.*, 2014). Penebalan membran basal pada glomerulus dan tubulus, serta akumulasi komponen matriks ekstraselular diakibatkan karena adanya peningkatan ekspresi gen dan sintesis protein seperti kolagen IV, laminin, dan fibronectin (Ziyadeh, 2004). Pada manusia, glomerulosklerosis muncul dalam 2 bentuk yaitu difus dan nodular, namun menurut penelitian, pada tikus hanya tampak lesi difus dan tidak ada laporan yang menunjukkan bentuk nodular (Alsaad and Herzenberg, 2007; Pourghasem *et al.*, 2015). Contoh gambar kerusakan glomerulus pada ND dapat dilihat pada Gambar 2.8.

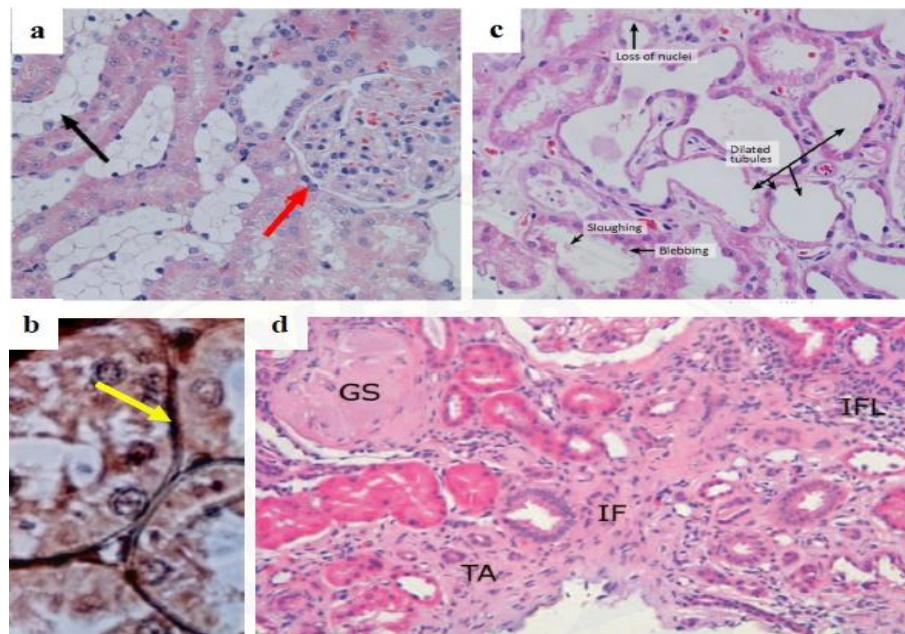
Penelitian yang dilakukan Singh dan Farrington menunjukkan bahwa perubahan struktur histologi dan fungsi tubulus telah terjadi terlebih dahulu sebelum terjadi perubahan pada glomerulus (Singh and Farrington, 2010). Perubahan awal yang sering terjadi pada tubulus di antaranya hipertrofi tubular, penebalan membran basal tubular dan peradangan interstisial dengan infiltrasi sel mononuklear (Najafian and Alpers, 2011). Progresifitas kelainan tubulointerstitium selanjutnya menyebabkan fibrosis tubulointerstitial dan atrofi

tubular (IFTA). Contoh gambar kerusakan tubulus pada nefropati diabetik (ND) dapat dilihat pada Gambar 2.9.



Gambar 2.8 Gambar histologis glomerulosklerosis (Perkasa *et al.*, 2012)

Keterangan: a.Glomerulus normal; b.Glomerulosklerosis



Gambar 2.9 Gambar histologis kerusakan tubulus (Liu *et al.*, 2015)

Keterangan: a. panah merah= ekspansi mesangial; panah hitam= degenerasi vacuolar; panah kuning= penebalan membran basal tubulus; GS= global sklerosis;

IF= fibrosis interstisial; TA= atrofi tubulus=; IFL= inflamasi interstisial

2.4.3 Nefropati Diabetik

2.4.3.1 Diagnosis dan Perjalanan Klinis

Nefropati diabetik merupakan salah satu penyakit komplikasi DM kronis yang bisa dideteksi dini dan dikenal pula dengan penyakit ginjal diabetik. Pasien

DM dikatakan dalam stadium nefropati diabetik apabila ditemui albuminuria (protein di dalam ginjal) tanpa ada kelainan ginjal yang lain. Kondisi ini biasanya diikuti dengan hipertensi serta terjadi penurunan fungsi dan kerja ginjal. Komplikasi ini dapat memicu terjadinya kerusakan, baik pada jaringan ataupun pembuluh darah sehingga fungsi kerja ginjal akan berkurang. Apalagi, hingga dilakukan pencucian darah (hemodialisa) maupun cangkok (transplantasi) ginjal (Dalimartha dan Felix, 2012).

Untuk mengenali penderita diabetes telah mengidap nefropati diabetik ataupun belum, bisa dilakukan diagnosa dari sebagian indikasi berikut, menurut (Dalimartha dan Felix, 2012): Pertama, Ditemukannya protein dalam ginjal (proteinuria ataupun albuminuria). Para penderita diabetes yang sudah mengidap DM dalam kurun waktu selama 5- 15 tahun, kurang lebih 20- 40% akan menderita nefropati diabetik yang terjadi tanpa indikasi. Pada kondisi ini, umumnya sudah ditemui albumin yang menetap (persisten) di dalam ginjal yang merupakan gejala dini dari nefropati diabetik. Kandungan proteinuria/albuminuria yang besar dapat memicu kehancuran ginjal. Oleh sebab itu, pengidap diabetes dianjurkan untuk tetap menjaga kadar proteinuria dalam keadaan rendah supaya kehancuran ginjal bisa dicegah. Perihal itu, apabila telah terjadi proteinuria, maka akan lebih banyak dijumpai banyak diabetes yang mengidap penyakit hipertensi. Derajat albuminuria terus bertambah bersamaan dengan memburuknya keadaan ginjal. Klasifikasi albuminuria dapat dihitung dengan menggunakan perbandingan albumin/kreatinin urin sewaktu. Keadaan normal apabila hasilnya $< 30 \mu\text{g}/\text{mg}$ kreatinin, terjadi mikroalbuminuria jika hasilnya $30\text{-}299 \mu\text{g}/\text{mg}$ kreatinin, dan terjadi makroalbuminuria jika hasilnya $> 300 \mu\text{g}/\text{mg}$ kreatinin.

Kedua, Bengkak (edema) Retensi cairan awal mulanya mengakibatkan berat tubuh bertambah. Bila tidak diatasi bisa menimbulkan gagal jantung kongestif serta edema paru-paru dengan indikasi sesak nafas, paling utama ketika berjalan. Ketiga, Tekanan darah tinggi (hipertensi), munculnya tekanan darah tinggi terjadi secara bertahap serta terus bertambah (progresif) sehingga hal ini harus diwaspadai. Kondisi semacam ini dapat menyebabkan hipertensi maligna yang memperparah kerja ginjal.

Keempat, Gagal ginjal kronis (*chronic renal failure*). Gagal ginjal kronis (dalam waktu lama) ialah komplikasi terburuk serta umumnya akan berakhir dengan gagal ginjal kronis stadium akhir (terminal). Pengidap DM jenis 1 umumnya meninggal dalam kondisi uremia. Munculnya gagal ginjal disertai dengan bermacam indikasi akibat uremia, di antaranya penderita DM kronik akan mengalami mual, muntah-muntah, cegukan, tidak nafsu makan (*anorexia*), kendala konsentrasi, dan kendala pemahaman serta tingkah laku. Indikasi yang berat biasanya terjadi kejang serta koma. Pengidap biasanya ditemui dengan keadaan anemia (darah rendah), kandungan kreatinin serta ureum yang besar, dan pada fase akhir bisa terjadi perdarahan dari selaput lendir mulut. Kurang lebih 75–100% pengidap DM akan menderita gagal ginjal terminal yang merupakan tahapan terakhir dari gagal ginjal kronis yang terjadi dalam kurun waktu 10 tahun setelah munculnya albuminuria. Untuk mendiagnosa secara dini terjadinya mikroalbuminuria, dapat dicoba sendiri oleh pasien DM. Alatnya hanya berbentuk carik uji bernama Micral-test yang banyak dijual di apotek serta toko obat. Cara penggunaannya lumayan mudah, hanya dengan mencelupkan carik uji ke dalam urine kurang lebih 5 detik, setelah itu ditunggu sampai 1 menit. Terakhir, dengan membandingkan warna hasil reaksi pada tabel yang terdapat pada tabung carik uji. Selanjutnya, untuk diagnosa makroalbuminuria dapat dilakukan dengan pengecekan dipstik (reagen tablet).

Diagnosa nefropati diabetik diberlakukan ketika kadar jumlah albumin $\geq$ 30 miligram di dalam urine selama 24 jam pada 2 dari 3 kali pengecekan dalam kurun waktu 3-6 bulan tanpa pemicu albuminuria yang lain. Prosedur penerapan nefropati diabetik dilaksanakan dengan mengatur kadar glukosa darah serta tekanan darah. Diet protein yang diberikan 0,8 gram/ kilogram BB/ hari. Apabila kerja ginjal semakin menurun, diet protein dikurangi menjadi 0,6-0,8 gram/ kilogram BB/ hari. Untuk mengontrol tekanan darah digunakan obat penyekat reseptor angiotensin II (ARB) ataupun penghambat ACE (ACE inhibitor). Apabila klirens kreatinin <15 ml/menit, secara umum adalah termasuk gejala hemodialisis (Dalimartha dan Felix, 2012).

2.4.3.2 Patofisiologi nefropati diabetik

Nefropati diabetik merupakan penyebab utama terjadinya penyakit gagal ginjal stadium akhir. Secara klinis, hal ini ditandai dengan perkembangan proteinuria dengan disertai penurunan laju filtrasi glomerulus, yang terus berlanjut dalam jangka waktu yang lama, seringkali lebih dari 10-20 tahun. Jika tidak diobati, uremia yang terjadi akan berakibat fatal. Penyakit ginjal yang juga merupakan faktor risiko utama dari perkembangan komplikasi makrovaskular seperti serangan jantung, hipertensi dan kontrol glikemik yang buruk menjadi tanda awal nefropati diabetik yang nyata, meskipun sebagian pasien mengalami nefropati kontrol glikemik yang baik dan tekanan darah normal (Forbes and Mark, 2013).

Nefropati diabetik yang terjadi tidak bisa dihindari akan tetapi dapat diperlambat dengan alternatif pengobatan herbal. Beberapa faktor resiko penyakit ginjal diabetik, seperti hiperfiltrasi glomerulus yaitu peningkatan laju filtrasi glomerulus (LFG), hiperfiltrasi sistemik glomerulus, disfungsi vaskuler (endotel), sehingga terjadi kontrol metabolisme yang buruk seperti peningkatan hemoglobin glikosilat atau HbA1C, terjadi perubahan biokimia pada membran basal glomerulus (MBG) yang menyebabkan peningkatan permeabilitas vaskuler dan kerusakan struktur jaringan, faktor genetik dan faktor makanan (diet tinggi protein, natrium, dan lemak) (Pardede, 2008).

Apabila ditemukan mikroalbuminuria atau penurunan laju filtrasi glomerulus (LFG) pada penderita nefropati diabetik, maka akan terjadi perubahan histopatologi yang berkelanjutan pada membran basal glomerulus (MBG) dan mesangium ginjal, dan terjadi peningkatan kolagen tipe IV dan V, laminin, serta protein serum yang terdapat di dalam membran basal glomerulus (MBG) yang mengalami penebalan, dan proteoglikan heparan sulfat pada membran basal glomerulus (MBG) juga mengalami perubahan. Terjadinya perubahan pada membran basal glomerulus (MBG) ini merupakan serangkaian awal dari perubahan pada membran basal glomerulus (MBG) dan menyebabkan proteinuria pada MBG dan daerah luas permukaan filtrasi glomerulus menjadi berkurang. Beberapa faktor yang menyebabkan terjadinya nefropati diabetik di antaranya

kelainan hemodinamik ginjal, kelainan metabolisme, dan predisposisi genetik (Pardede, 2008).

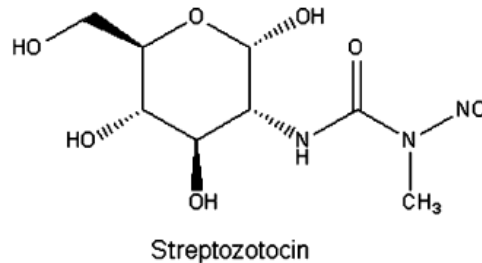
2.5 Hubungan antara STZ, Diabetes Komplikasi dan Kerusakan Ginjal

STZ (2-deoxy-2(3-methyl-3-nitrosoureido)-D-glucopyranose) digunakan sebagai bahan kimia untuk menginduksi hewan coba model diabetes. Dari strukturnya, STZ merupakan turunan N-nitrosourea dari D-glukosamin hasil isolasi dari *Streptomyces* (Raza, 2013). Streptozocin (STZ) dapat menyebabkan kematian pada sel β pankreas. Terjadinya penurunan jumlah sel β pankreas selanjutnya diikuti dengan penurunan sekresi insulin ke dalam darah (Kamal dkk., 2017). STZ juga dipakai sebagai obat anti tumor sintetik yang dimanfaatkan untuk obat kemoterapi pengidap kanker, yang paling utama yaitu kanker pada pankreas Langerhans (Akhbarzadah, 2007).

STZ memiliki banyak efek pada proses biologis, seperti kerusakan sel akut dan kronis, karsinogenesis, teratogenesis dan mutagenesis. Peran STZ dengan menggunakan GLUT-2 adalah untuk menghancurkan sel beta pankreas, yang menyebabkan kerusakan DNA (Zafar, 2010). STZ langsung bekerja pada sel β pankreas melalui sitotoksitas yang dimediasi oleh reactive oxygen species (ROS), sehingga dapat memicu peningkatan produksi radikal bebas yang berlebihan dan menyebabkan stres oksidatif (Tatto, 2017).

Pemberian STZ (streptozocin) pada hewan coba dapat mengakibatkan terjadinya diabetes yang akan merusak sel beta langerhans di pancreas. Mekanisme cara kerja STZ yaitu dengan membentuk radikan bebas yang reaktif sehingga mampu memicu terjadinya kerusakan pada membran sel, protein serta DNA (*deoxyribonucleic acid*), yang akan mengakibatkan terjadinya gangguan pada sel beta pancreas langerhans dalam memproduksi insulin (Saputra dkk., 2018). Menurut Szkudelski (2001) menjelaskan bahwa STZ yang diinduksi akan masuk ke sel beta di pulau langerhans pancreas melalui GLUT-2 (*glucose transported 2*) sehingga mengakibatkan terjadinya alkilasi. Kejadian ini diawali dengan penghambatan pembentukan ATP (adenin trifosfat) di mitokondria

sehingga terbentuknya radikal bebas, selanjutnya enzim *xanthine oxidase* menjadi meningkat dan siklus Krebs terhambat.



Gambar 2.10 Struktur Kimia Streptozocin (Kamal dkk., 2017)

Ketika STZ berada di dalam sel, ia meningkatkan guanylyl cyclase dan meningkatkan pembentukan cGMP dan melepaskan nitrat oksida. Nitrat oksida adalah stres oksidatif yang mampu menyebabkan kerusakan sel. Kemudian, ATP yang mengalami defosforilasi meningkatkan substrat xantin oksidase, dan sel β sangat sensitif terhadap enzim radikal hidroksil. Xantin oksidase menghasilkan hidrogen peroksida, dan berbagai spesies oksigen reaktif mengaktifkan fragmentasi DNA (Szkudelski, 2001). Selain itu, STZ dapat menghancurkan DNA melalui proses metilasi DNA, yang membentuk ion karbon (CH_3^+) dan kemudian mengaktifkan kinerja enzim poly ADP-ribosylase (PARP). Dengan adanya aktivitas NAD^+ , sel β pankreas akhirnya mengalami nekrosis (Eleazu, 2013).

Penyakit metabolik yang disebabkan oleh streptozotocin adalah diabetes. Diabetes adalah salah satu sindrom metabolik yang mengubah karbohidrat, lipid dan metabolisme protein dan juga meningkatkan risiko komplikasi dari berbagai penyakit pembuluh darah (Zaki *et al.*, 2017). Diabetes sendiri merupakan sekelompok penyakit metabolik yang ditandai dengan hiperglikemia. Hal ini terjadi karena berbagai penyebab, seperti sekresi insulin yang tidak normal, kerja insulin yang tidak normal, atau keduanya. Hal ini terkait dengan kerusakan jangka panjang, disfungsi, atau kegagalan berbagai organ (Gustaviani, 2006). Penyakit ini dapat menyebabkan berbagai komplikasi akut dan kronis, sehingga mempengaruhi berbagai jaringan dan organ tubuh manusia. Komplikasi akut dapat berupa ketoasidosis diabetikum, koma hiperosmolar, hiperglikemia non-

ketotik, asidosis laktat, hipoglikemia iatrogenik yang disebabkan oleh respon insulin atau syok insulin, dan infeksi akut (Yuriska, 2009).

Utami (2003) menjelaskan bahwa terjadinya peningkatan kadar glukosa darah (hiperglikemi) akibat modifikasi oksidatif dari berbagai substrat dapat menyebabkan kerusakan sel yang berujung pada pembentukan radikal bebas. Modifikasi oksidatif ini menyebabkan ketidakseimbangan antara antioksidan tubuh dan radikal bebas yang terbentuk. Radikal bebas adalah salah satu produk reaksi bahan kimia yang sangat reaktif dalam tubuh manusia dan bersifat tidak stabil karena mengandung elektron tidak berpasangan. Karena bersifat reaktif, radikal bebas mampu menyebabkan perubahan kimiawi dan destruktif komponen sel hidup, seperti protein, lipid, dan karbohidrat, dan asam nukleat. Salah satu organ tubuh manusia yang menjadi sasaran dari efek racun dari radikal bebas adalah Ginjal, karena organ ini memiliki volume darah yang tinggi, racun terkonsentrasi di filtrat, dan racun dibawa melalui sel tubular ginjal. Akibat paparan radikal bebas, Ginjal akan mengalami perubahan struktural dan fungsional pada sel ginjal. Saat sel ginjal rusak hingga terjadi kematian sel, maka fungsi utama ginjal dalam mempertahankan lingkungan internal ginjal yang stabil melalui penyaringan darah (filtrasi) di bagian glomerulus, penyerapan kembali (reabsorpsi) dan sekresi pada tubulus akan mengalami gangguan. Apabila kejadian ini berlangsung secara terus-menerus, maka dapat mengakibatkan terjadinya gagal ginjal, baik yang bersifat akut maupun kronis (Iskandar, 2014).

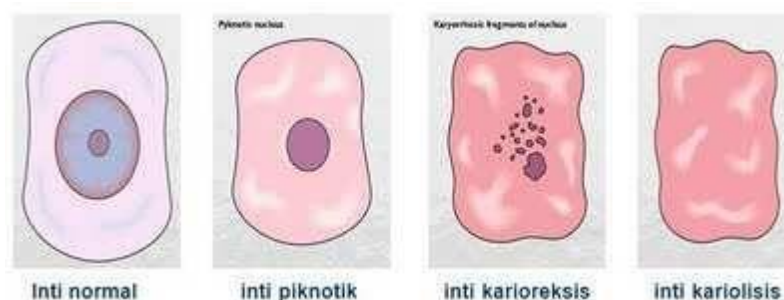
Apabila kondisi hiperglikemia terjadi secara kronis dan tidak segera ditangani, maka penderita dapat mengalami komplikasi. Zaki *et al.* (2017) menambahkan bahwa akibat kondisi hiperglikemik yang meningkat akan terjadi glikosilasi dan kelainan morfologi yang berkembang selama periode waktu tertentu dan akan menyebabkan komplikasi diabetes seperti, retinopati, neuropati dan kardiomiopati dan nefropati. Menurut Brown *et al.* (2005) menjelaskan bahwa terjadinya nefropati diabetik ditandai dengan hipertrofi dari struktur glomerulus dan tubular dari ginjal, penebalan membran basal, hiperfiltrasi glomerulus dan akumulasi ekstraseluler komponen matriks di mesangium glomerulus dan tubular interstitium. Penelitian Wang *et al* (2010) menyatakan bahwa tikus yang telah

diinduksi STZ selama 8 minggu, terjadi kerusakan pada struktur histologi ginjal terutama bagian glomerulus mengalami sklerosis.

2.6 Tahapan Nekrosis Sel Ginjal

Nekrosis adalah suatu bentuk kerusakan sel yang menyebabkan sel mati sebelum waktunya di jaringan hidup melalui autolisis. Kerusakan atau trauma sel akut (misalnya, oksigen yang tidak mencukupi, perubahan suhu yang cepat, atau kerusakan mekanis) dapat menyebabkan nekrosis. Kematian sel ini dapat terjadi secara tidak terkendali, menyebabkan kerusakan sel, dan dapat menyebabkan gangguan kesehatan yang serius (Kevin, 2010).

Sel akan mengalami kematian ketika memperoleh stimulus yang terlalu berat dan melebihi kemampuan sel dalam beradaptasi, dimana sel sudah tidak mampu lagi mengimbangi kebutuhan yang berubah. Sekumpulan sel yang telah mati akan teridentifikasi oleh enzim-enzim lisis yang selanjutnya akan melarutkan komponen seluler dan mengakibatkan peradangan. Sel-sel yang telah mati kemudian akan dicerna oleh sel darah putih, sehingga sel darah putih mengalami perubahan pada morfologinya. Degenerasi yang terjadi selanjutnya disebabkan karena perubahan signifikan pada nukleus, terutama pada sel yang mengalami nekrosis. Perubahan yang terjadi ditandai dengan perubahan mikroskopik dan makroskopik serta perubahan kimia klinis (Kevin, 2010).



Gambar 2.11 Tahapan Nekrosis Sel

Tanda-tanda yang dapat dilihat pada nukleus (inti sel) ketika nekrosis terjadi antara lain piknosis (*pyknosis*), di mana nukleus menyusut dan mengerut, adanya gumpalan, peningkatan densitas kromatin, batas tidak beraturan dan warna

gelap. Jenis kedua adalah karioreksis (*karyorrhexis*), yaitu dinding inti yang pecah, inti dihancurkan, sehingga kromatin terpisah dan membentuk fragmen, dan materi kromatin tersebar di dalam sel. Selain itu, Kariolisis (*karyolysis*) merupakan inti yang tercerna, sehingga tidak bisa diwarnai lagi dan hilang sama sekali (Kevin, 2010).

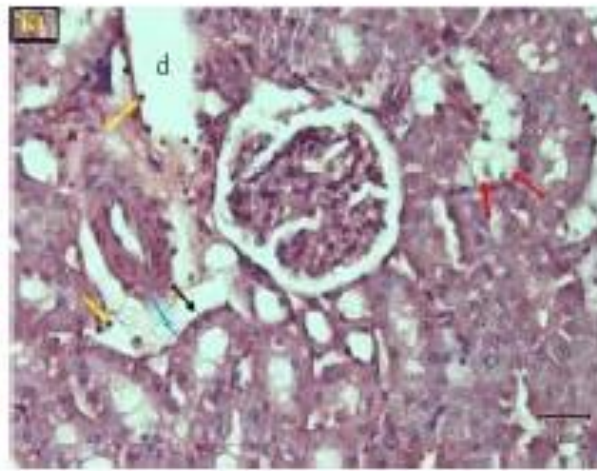
Ginjal termasuk organ yang memiliki fungsi utama yaitu mengekskresi sisa-sisa metabolisme (juga termasuk zat-zat beracun yang terdapat di dalam tubuh manusia). Glomeruli ginjal yang memiliki permukaan luas, sehingga dengan mudah dapat terpapar bahan kimiawi, selain itu, ginjal juga menerima aliran darah dalam jumlah yang cukup besar. Bahan kimia tersebut akan dikeluarkan bersama dengan urin, Kemampuan ginjal untuk mengkonsentrasikan larutan dan zat juga membuat ginjal rentan terhadap kerusakan kimiawi (Guyton, 2007).

Ginjal juga memiliki bagian yang paling rentan terhadap kerusakan kimiawi, salah satunya adalah tubulus proksimal. Tubulus proksimal ginjal sensitif terhadap hipoksia akan mudah hancur dikarenakan keracunan akibat kontak dengan zat yang diekskresikan melalui ginjal. Kerusakan ginjal yang sering terjadi yaitu nekrosis sel tubulus ginjal dan hiperplasia tubulus ginjal atau hipoplasia. Bagian ginjal selain tubulus yang dapat mengalami kerusakan adalah loop Henry serta glomerulus (Prasetyaning dkk., 2013).

Perubahan morfologi yang disebabkan oleh kerusakan sel non-fatal disebut degenerasi atau kerusakan yang dapat diperbaiki. Perubahan ini termasuk pembengkakan sel dan perubahan berlemak. Dalam keadaan ini, kombinasi zat kimia yang bersentuhan dengan ginjal dapat menyebabkan pembengkakan pada sel epitel di tubulus proksimal dan tubulus distal ginjal. Pada stadium lanjut dapat menyebabkan nekrosis tubulus ginjal, yang ditandai dengan rusaknya inti sel tubular berupa kariolisis, piknosis, ataupun karioreksis (Robbins, 2005).

Kerusakan pada ginjal menyebabkan nekrosis pada sel ginjal yang salah satunya disebabkan oleh penyakit diabetes. Penelitian Kamaliani (2019) menjelaskan bahwa pengamatan mikroskopis histologi ginjal menunjukkan bahwa glomeruli dan bagian tubular telah mengalami degenerasi lemak dan nekrosis. Pada

steatosis, inti sel epitel tubulus ginjal didorong ke samping, dan vakuola lemak terisi dengan sitoplasma. Nekrosis pada tubulus yang terjadi seperti hilangnya epitel, terlepasnya membran basalis, inti sel yang piknotik, inti sel pecah (karyorheksis), inti sel menghilang (karyolisis), hingga terjadi deskuamasi yaitu sekelompok sel epitel yang hilang karena tidak ada jaringan di sekitar epitel yang menahannya



Gambar 2.12 Gambaran Histopatologi Ginjal Diabetes

Tanda pana merah: degenerasi melemak, panah kuning: piknotis, panah biru: karyorheksis, panah hitam: karyolisis. Pada gambar terlihat tubulus yang mengalami desquamasi (d) (HE, 400x) (Kamliani dkk., 2019).

Tubulus proksimal merupakan bagian dari nefron yang paling rentan terhadap zat toksik atau kerusakan iskemik, karena terjadi proses absorpsi dan sekresi pada tubulus proksimal, sehingga zat toksik lebih terkonsentrasi. Proses cedera tubulus ginjal dimulai saat zat toksik masuk ke dalam sel epitel tubulus ginjal dan kemudian bereaksi terhadapnya dalam bentuk degenerasi. Degenerasi melemak menunjukkan terjadinya nefritis akibat zat beracun di tubulus ginjal. Kerusakan epitel lebih lanjut mungkin termasuk nekrosis sel dan juga desquamasi sel. Kemudian, jaringan tubulus ginjal yang mengalami dehidrasi menjadi jaringan ikat, mengakibatkan penurunan fungsi ginjal. Fungsi ginjal akan menurun hingga lebih dari 25%, sehingga dapat menyebabkan gagal ginjal (Kamaliani et al., 2019).

BAB III

METODE PENELITIAN

3.1 Jenis Penelitian

Penelitian ini merupakan jenis penelitian eksperimental menggunakan Rancangan Acak Lengkap (RAL) dengan 6 perlakuan dan 4 ulangan. Penelitian dilakukan bertujuan untuk mengetahui pengaruh pemberian ekstrak pegagan (*Centella asiatica*) terhadap histopatologi ginjal mencit (*Mus musculus*) jantan yang mengalami diabetes mellitus komplikasi. Perlakuan yang dilakukan terdiri dari perlakuan kontrol negatif/tanpa perlakuan, kontrol positif/mencit diabetes yang diberi metformin/obat antidiabetes standart, dan mencit diabetes yang diberi perlakuan ekstrak pegagan dengan 4 dosis berbeda.

3.2 Variabel Penelitian

Variabel yang digunakan dalam penelitian ini adalah:

1. Variabel bebas : ekstrak pegagan (*Centella asiatica*) dengan dosis 0 mg/kg BB, 120 mg/kg BB, 180 mg/kg BB, dan 240 mg/kgBB secara oral.
2. Variabel Terikat : histologi glomerulus mencit (*Mus musculus*) yang meliputi inti sel, piknosis, karioreksis, dan pelebaran jarak antara glomerulus dan kapsula bowman. Pada histologi tubulus proksimal dan tubulus distal meliputi inti sel, piknosis, karioreksis, dan pelebaran jarak antar tubulus mencit (*Mus musculus*).
3. Variabel Kontrol : mencit (*Mus musculus*) galur Balb C, jenis kelamin jantan umur 2-3 bulan dengan berat badan 25-30 gram yang diaklimatisasi selama 2 minggu pada minggu pertama sampai minggu ke dua dengan diberi makan pellet BR1 dan diberi minum secara *ad libitum*.

3.3 Populasi Dan Sampel Penelitian

Hewan coba yang digunakan dalam penelitian ini adalah mencit (*Mus musculus*) galur Balb C, jenis kelamin jantan, umur 2-3 bulan dengan berat badan 25-30 gram. Sampel diperoleh dari Unit Pengembangan Hewan

Percobaan (UPHP) Jl. Soekarno Hatta Malang. Jumlah kelompok sampel pada penelitian ini ada 6 kelompok dan masing–masing kelompok terdiri dari 4 ulangan, jadi total keseluruhan sampel mencit yang digunakan sebanyak 24 ekor.

3.4 Alat Dan Bahan

Alat yang digunakan dalam penelitian ini meliputi timbangan analitik, beaker glass 1000ml, shaker, Erlenmeyer 500 ml, gelas ukur, corong gelas, pengaduk kaca, tube 15 ml, kertas saring, rotary evaporator, corong buncher, spatula, hot plate, stirrer, Kertas Whatmann, Kertas Label, Plastik Wrap, Kantong Plastik, Karet Gelang, wadah hewan coba, alu, mortar, spuit, alat bedah, papan bedah, mikroskop, deck glass, cover glass, oven parafin, kaset block, alat uji menghindar pasif, microplate reader.

Bahan yang digunakan pada penelitian ini antara lain mencit jantan (*Mus musculus*) galur Balb C berumur 3 bulan, serbuk simplisia pegagan, Aquades, Etanol 70%, STZ, asam sitrat, sekam, pakan mencit, minum mencit, air sukrosa, skopolamin.

3.5 Prosedur Penelitian

3.5.1 Pembuatan Ekstrak

Pembuatan ekstrak pegagan (*Centella asiatica*) diawali dengan 200 gram simplisia pegagan yang halus direndam dengan menggunakan pelarut ethanol 70% perbandingan 1:5 (1000 ml) kemudian dihomogenkan dengan shaker selama 24 jam. Setelah 24 jam, disaring dengan menggunakan kertas whatmann atau dapat dilakukan dengan vacuum yang menggunakan corong buncher. Ampas yang dihasilkan kemudian dimaserasi lagi dengan menggunakan pelarut yang sama dan dihomogenkan selama 24 jam menggunakan shaker dengan kecepatan 130 rpm. Filtrat yang diperoleh dari penyaringan (maserasi) segera dipekatkan dengan rotary evaporator pada suhu 50°C dan hasilnya ditempatkan pada Erlenmeyer 250 ml untuk disimpan di lemari pendingin.

3.5.2 Persiapan Hewan Coba

Mencit (*Mus musculus*) jantan yang digunakan sebagai hewan coba diletakkan dalam kandang yang berisi 5 ekor pada setiap kandang, kemudian mencit diaklimatisasi. Aklimatisasi merupakan pemeliharaan hewan coba yang dilakukan dengan tujuan adaptasi terhadap lingkungan baru. Aklimatisasi pada hewan coba dilakukan selama 2 minggu. Selama proses aklimatisasi, mencit diberikan makan dengan Br dan minum secara *ad linitum*. Kemudian mencit ditimbang berat badannya.

3.5.3 Pembagian Kelompok Sampel

Penelitian ini terdapat 6 kelompok, masing-masing kelompok terdiri dari 4 ulangan. Pembagian tiap kelompok perlakuan sebagai berikut:

1. Kelompok kontrol negatif (K-): mencit diinduksi aquades
2. Kelompok kontrol positif (K+): mencit diinduksi STZ dan diberi metformin/obat antidiabetes (25 mg/kg BB)
3. Kelompok perlakuan I (P1): mencit diinduksi STZ, dan tidak diberi terapi ekstrak pegagan (*Centella asiatica*) (0 mg/kg BB).
4. Kelompok perlakuan II (P2): mencit diinduksi STZ, diberi terapi ekstrak pegagan (*Centella asiatica*) dengan dosis 120 mg/kg BB selama 28 hari.
5. Kelompok perlakuan III (P3): mencit diinduksi STZ, diberi terapi ekstrak pegagan (*Centella asiatica*) dengan dosis 180 mg/kg BB selama 28 hari.
6. Kelompok perlakuan IV (P4): mencit diinduksi STZ, diberi terapi ekstrak pegagan (*Centella asiatica*) dengan dosis 240 mg/kg BB selama 28 hari.

3.5.4 Pembuatan Kondisi Diabetes Komplikasi pada Hewan Mencit (*Mus musculus*)

Pembuatan kondisi diabetes komplikasi pada mencit (*Mus musculus*) dengan diinduksi streptozotocin dengan *Multiple Low Dosage* (MLD) sebesar 40 mg/kg BB selama 3 hari dan 60 mg/kg BB selama 2 hari berturut-turut. STZ dilarutkan dalam buffer sitrat (pH 4.5) dan diinjeksi secara intraperitoneal (Han dkk, 2017). Pada hari ke 6 dilakukan pengecekan gula darah puasa pada mencit. Jika glukosa darah puasa mencit ≥ 150 mg/dl berarti mencit dalam kondisi

diabetes kemudian dibiarkan selama 1 bulan untuk menunggu terjadinya kerusakan mikrovaskular (Djari, 2008), yang menyebabkan kerusakan beberapa organ (komplikasi). Perlakuan ini dilakukan sampai kurun waktu 28 hari.

3.5.5 Prosedur Pemberian Terapi

Sediaan pegagan (*Centella asiatica*) yang berbentuk ekstrak diberikan secara oral pada mencit (*Mus musculus*) jantan. Ekstrak pegagan diberikan dengan 4 dosis berbeda yaitu 0, 120, 180, dan 240 mg/kg BB setiap hari selama 28 hari. Untuk mencit kelompok K (-) diinjeksi aquadest dan kelompok K (+) diinjeksi STZ dan diberi obat antidiabetes standar/ metformin (25 mg/kg BB).

3.5.6 Pembuatan Preparat Histologi Ginjal Mencit (*Mus musculus*)

Tahap-tahap pembuatan preparat histologi ginjal mencit (*Mus musculus*) sebagai berikut:

Tahap pertama adalah coating. Tahap ini dimulai dengan menandai objek glass yang akan digunakan dengan kikir kaca pada area tepi kemudian direndam dengan alkohol 70% minimal selama satu malam. Selanjutnya, objek glass dikeringkan menggunakan tissue dan direndam dalam larutan gelatin 0,5% selama 30-40 detik per slide, kemudian dikeringkan dengan posisi disandarkan sehingga gelatin yang melapisi kaca dapat merata. Tahap kedua, organ yang telah disimpan dalam larutan formalin 10% dicuci dengan alkohol selama 2 jam. Selanjutnya, dilakukan pencucian secara bertingkat dengan alkohol yaitu 90%, 95%, etanol absolute (3 kali), xylol (3 kali) masing-masing selama 20 menit. Tahap ketiga adalah proses *infiltrasi* yaitu dengan menambahkan paraffin 3 kali selama 30 menit. Tahap keempat, embedding. Bahan beserta paraffin dituangkan ke dalam kotak karton atau wadah yang telah dipersiapkan dan diatur sehingga tidak ada udara yang terperangkap di dekat bahan. Blok paraffin dibiarkan semalam dalam suhu ruang kemudian diinkubasi dalam freezer sehingga blok benar-benar keras. Tahap kelima, pada tahap ini dilakukan pemotongan dengan mikrotom. Pertama, cutter dipanaskan dan ditempelkan pada dasar blok sehingga paraffin sedikit meleleh. Kemudian holder dijepitkan pada mikrotom putar dan ditata sejajar dengan mata pisau mikrotom. Pengirisan atau penyayatan diawali dengan mengatur ketebalan

irisan. Untuk ginjal dipotong dengan ukuran 5 μ m. Kemudian, pita hasil irisan diambil dengan menggunakan kuas dan dimasukkan air dingin untuk membuka lipatan lalu dimasukkan air hangat dan dilakukan pemilihan irisan yang terbaik. Irisan yang dipilih diambil dengan gelas objek yang sudah di coating lalu dikeringkan di atas hot plate. Tahap deparafinasi, yakni preparat dimasukkan dalam xylol sebanyak dua kali setiap 5 menit. Tahap rehidrasi, preparat dimasukkan dalam larutan etanol bertingkat mulai dari etanol (2 kali), etanol 95%, 90%, 80%, dan 70% masing-masing selama lima menit. Kemudian preparat direndam dalam aquades selama 10 menit. Tahap pewarnaan, preparat ditetesi *hematoxylen* selama tiga menit atau sampai didapatkan hasil warna yang terbaik. Selanjutnya, dicuci dengan air mengalir selama 30 menit dan dibilas dengan aquadest selama 5 menit. Setelah itu preparat dimasukkan dalam pewarnaan eosin alkohol selama 30 menit dan dibilas dengan aquades selama 5 menit. Tahap berikutnya adalah dehidrasi dengan memasukkan preparat pada seri ethanol bertingkat dari 80%, 90%, dan 95% hingga etanol absolut (2 kali) masing-masing 5 menit. Tahap clearing, dilakukan dengan memasukkan preparat pada xylol dua kali selama 5 menit dan dikeringkan. Selanjutnya dilakukan *mounting* dengan entellan. Hasil akhir dimatai di bawah mikroskop, difoto dan kemudian dicatat skor kerusakan pada organ.

3.6 Teknik Analisis Data

Untuk mengetahui pengaruh pemberian ekstrak pegagan (*Centella asiatica*) terhadap gambaran histopatologi organ ginjal mencit (*Mus musculus*) dilakukan melalui perhitungan tingkat kerusakan organ ginjal (glomerulus, tubulus proksimal dan tubulus distal) dalam setiap preparat. Pengamatan ini dilakukan dengan menggunakan perbesaran 400x. Acuan penilaian atau skoring pada masing-masing organ yang diamati secara hisyologis (Mufarrichah, 2011):

Skoring	Glomerulus	Tubulus (proksimal dan distal)
1	Tidak terdapat kerusakan sel pada setiap lapang pandang	Tidak terdapat kerusakan sel pada setiap lapang pandang
1,5	Terjadi kerusakan sel (meliputi piknosis, kareoreksis, dan kaliolisis) kurang dari 25% pada setiap lapang pandang	Terjadi kerusakan sel (meliputi piknosis, kareoreksis, dan kaliolisis) kurang dari 25% pada setiap lapang pandang
2	Terjadi kerusakan (meliputi piknosis, kareoreksis, dan kariolisis) 25% sampai kurang dari 50% pada setiap lapang pandang	Terjadi kerusakan (meliputi piknosis, kareoreksis, dan kariolisis) 25% sampai kurang dari 50% pada setiap lapang pandang
2,5	Terjadi kerusakan sel (meliputi piknosis, kareoreksis, dan kariolisis) 50% sampai kurang dari 75% pada setiap lapang pandang	Terjadi kerusakan sel (meliputi piknosis, kareoreksis, dan kariolisis) 50% sampai kurang dari 75% pada setiap lapang pandang
3	Terjadi kerusakan sel (meliputi piknosis, kareoreksis, dan kariolisis) lebih dari sama dengan 75% pada setiap lapang pandang	Terjadi kerusakan sel (meliputi piknosis, kareoreksis, dan kariolisis) lebih dari sama dengan 75% pada setiap lapang pandang
3,5	Penurunan jumlah sel yang sangat banyak ditandai adanya pelebaran jarak antara glomerulus dan kapsula bowman (diukur jarak terjauh dari tepi glomerulus hingga tepi kapsula bowman)	Penurunan jumlah sel yang sangat banyak ditandai adanya pelebaran jarak antar tubulus (diukur jarak terjauh dari tepi tubulus hingga tepi tubulus lainnya)

Hasil data skoring yang diperoleh dihitung dengan uji statistik yaitu terlebih dahulu diuji normalitas (uji kolmogorov smirnov test) dan uji homogenitas (uji homogenitas levene) . Selanjutnya, setelah diketahui hasil data normal dan homogen maka akan dilanjutkan dengan analisis parametrik menggunakan uji *one way anova*, apabila terdapat perbedaan yang signifikan dilanjutkan dengan uji Duncan dengan taraf signifikansi 5% untuk mengetahui kelompok yang berbeda secara signifikan.

BAB IV

HASIL DAN PEMBAHASAN

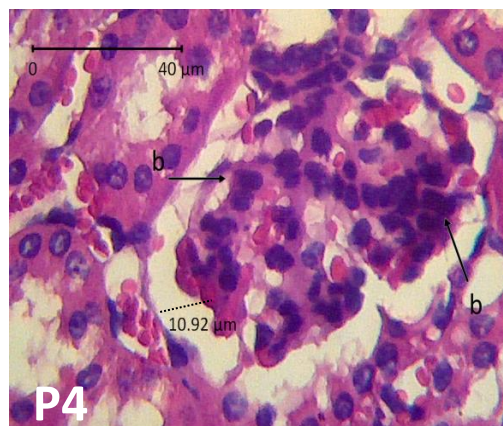
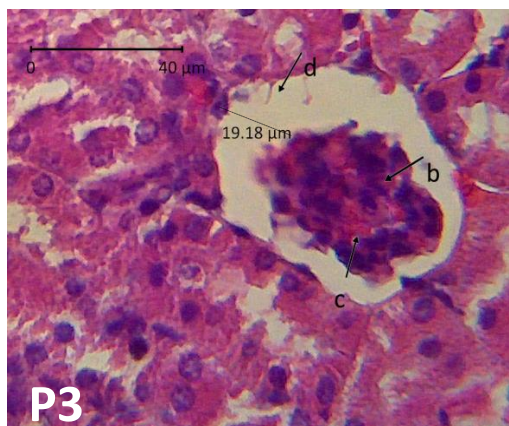
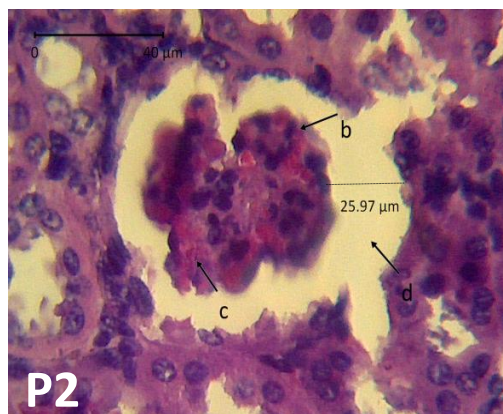
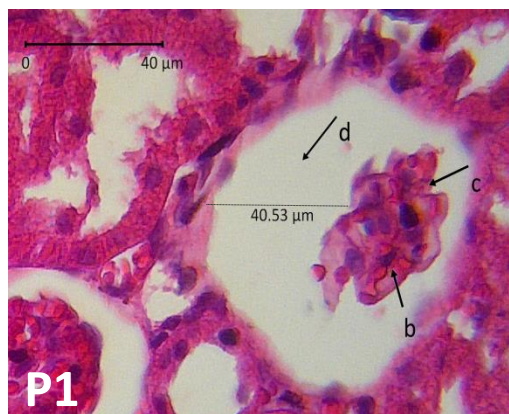
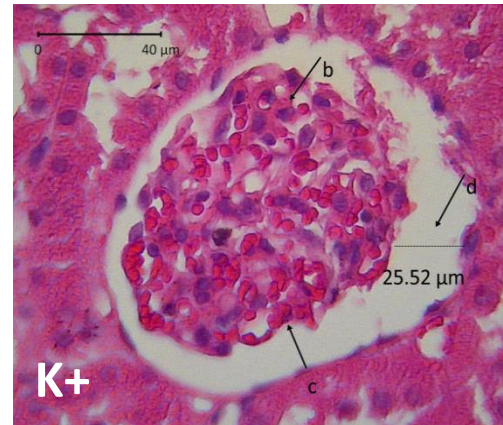
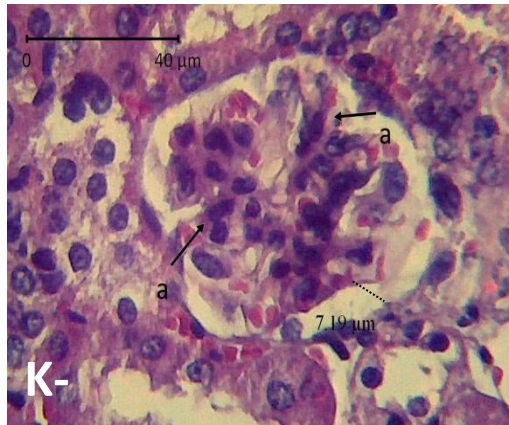
4.1 Pengaruh Pemberian Ekstrak Pegagan (*Centella asiatica* L.) Terhadap Histopatologi Glomerulus Mencit (*Mus musculus*)

Hasil penelitian pengaruh pemberian ekstrak pegagan (*Centella asiatica* L.) terhadap histopatologi ginjal mencit (*Mus musculus*) diabetes komplikasi yang telah diamati menggunakan mikroskop komputer dengan perbesaran 400x yang ditunjukkan pada gambar 4.1.

Pengamatan yang telah dilakukan terhadap preparat histologi glomerulus ginjal mencit dimulai dari kontrol negatif (K-) yang diinduksi aquades yaitu glomerulus yang tidak mengalami kerusakan, selnya masih normal dan padat sehingga tidak mengalami penurunan jumlah sel dan pelebaran jarak antar sel glomerulus dan kapsula bowman tidak terjadi. Jarak antara glomerulus dan kapsula bowman adalah 7,19 μm , hal ini berarti jaraknya masih normal. Berbeda dengan kontrol positif (K+) yang diinduksi streptozotocin (STZ) dan diberi terapi obat anti diabetes standart (metformin) yaitu glomerulus mengalami kerusakan, terjadi penurunan jumlah sel pada glomerulus dan juga terlihat adanya pelebaran jarak antara glomerulus dan kapsula bowman yang mencapai 25,52 μm , hal ini terjadi karena sel-sel dalam jaringan glomerulus mengerut, inti sel tercerna dan selnya menghilang sehingga terjadi pelebaran jarak dan glomerulus mengalami penyusutan. Selain itu juga terjadi kerusakan lainnya berupa tahap kerusakan sel yaitu pada inti sel, piknosis, dan kareoreksis.

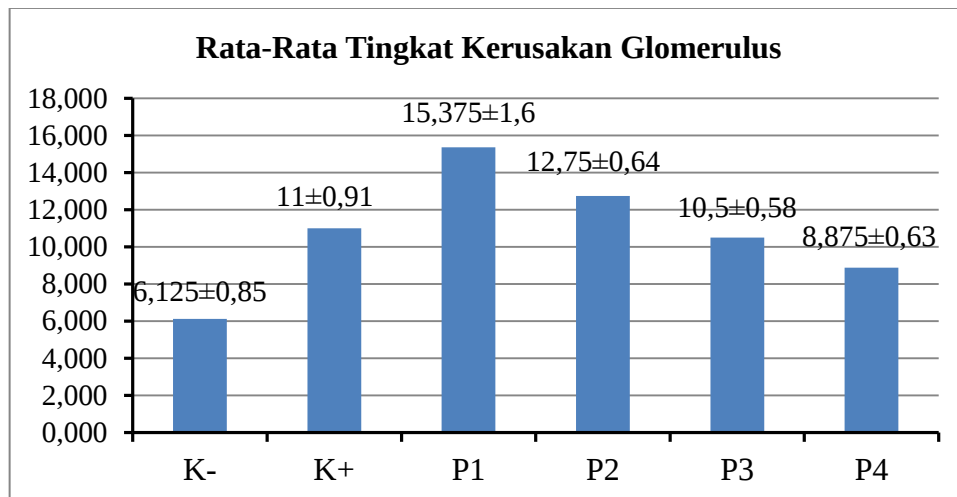
Perlakuan pemberian terapi dengan ekstrak pegagan (*Centella asiatica*) untuk kelompok P1 (0 mg/kg BB), diamati pada histologi glomerulus menunjukkan adanya pelebaran jarak antara kapsula bowman dan glomerulus yang mencapai 40,53 μm . Kerusakan lainnya terlihat yaitu adanya inti piknosis dan karioreksis. Pada kelompok P2 (120 mg/kg BB), terlihat pada histologi glomerulus masih terjadi pelebaran jarak antara kapsula bowman dan glomerulus yaitu 25,97 μm , juga terlihat adanya inti piknosis dan karioreksis. Selanjutnya, pada kelompok P3 (180 mg/kg BB), terlihat pada histologi glomerulus juga masih

terjadi pelebaran jarak antara kapsula bowman dan glomerulus yaitu 19,18 μm , inti piknosis dan karioreksis. Kelompok P4 (240 mg/kg BB) terlihat histologi glomerulus sudah mengalami penurunan jarak (10,92 μm), dan glomerulus mengalami perbaikan sel namun masih terlihat adanya inti piknosis. Pada P4 terlihat hanya sedikit kerusakan yang terjadi.



Gambar 4.1 Hasil Pengamatan Preparat Histologi Glomerulus Mencit (*Mus musculus*) (K-) kontrol negatif, (K+) kontrol positif, P1, P2, P3 dan P4 dengan perbesaran 400x. Keterangan: K- tidak ada kerusakan. (a) sel normal (b) inti piknosis (c) inti karioreksis (d) jarak antara kapsula bowman dan glomerulus semakin jauh.

Hasil pengamatan mikroskopik terhadap glomerulus mencit (*Mus musculus*) diabetes komplikasi terlihat pada jaringan glomerulus mengalami kerusakan. Grafik rata-rata nilai kerusakan yang terdapat pada histologi glomerulus yang diberikan perlakuan terapi ekstrak pegagan (*Centella asiatica*) dengan P1 (0 mg/kg BB), P2 (120 mg/kg BB), P3 (180 mg/kg BB), dan P4 (240 mg/kg BB) dapat dilihat pada gambar 4.2.



Gambar 4.2 Diagram batang pengaruh pemberian ekstrak pegagan (*Centella asiatica*) dengan perlakuan P1 (0 mg/kg BB), P2 (120 mg/kg BB), P3 (180 mg/kg BB) dan P4 (240 mg/kg BB) terhadap tingkat kerusakan glomerulus mencit (*Mus musculus*) diabetes komplikasi.

Berdasarkan gambar 4.2 di atas, dapat diketahui bahwa rata-rata tingkat kerusakan glomerulus mengalami penurunan yang signifikan yaitu pada perlakuan K+ (44±0,58), P1(61,5±1,6), P2 (51±0,29), P3 (42±0,58), P4 (35,5±0,25), dan K- (24,5±0,85). Pada gambar diagram tersebut terlihat bahwa P1 mengalami kerusakan yang paling tinggi di antara semua perlakuan.

Gambaran histologi glomerulus dimulai berdasarkan tingkat kerusakan yang berupa pelebaran jarak antara kapsula bowman dan glomerulus, inti piknosis, dan inti karioreksis. Hasil penelitian tentang pengaruh pemberian

ekstrak pegagan (*Centella asiatica*) pada glomerulus ginjal mencit (*Mus musculus*) yang mengalami nefropati diabetik menunjukkan hasil yang beragam pada setiap kelompok perlakuan. Data hasil pengamatan tingkat kerusakan sel jaringan glomerulus diperoleh dengan melakukan uji statistik menggunakan *Software SPSS*. Uji statistik yang pertama yaitu uji normalitas menggunakan uji *Kolmogorov-Smirnov Test*. Hasil dari uji normalitas tersebut yaitu nilai signifikansi ($P = 0.200 > 0.05$) (lampiran 3). Hal ini menunjukkan bahwa data terdistribusi secara normal. Kemudian dilanjutkan dengan melakukan uji homogenitas dengan uji Homogenitas Levene.

Hasil uji homogenitas menunjukkan signifikansi ($P = 0.990 > 0.05$) (lampiran 3). Nilai tersebut menunjukkan bahwa data yang diperoleh homogen. Dengan demikian, pemberian ekstrak pegagan (*Centella asiatica*) dapat berpengaruh terhadap histopatologi glomerulus ginjal mencit (*Mus musculus*) diabetes komplikasi yang diinduksi STZ (Tabel 4.1).

Tabel 4.1 Hasil uji homogenitas Levene

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
.038	3	20	.990

Berdasarkan hasil pengamatan terhadap kerusakan pada sel jaringan glomerulus ginjal mencit (*Mus musculus*), data skor yang diperoleh selanjutnya diuji menggunakan uji *ANOVA One-Way* dengan taraf signifikansi 5%.

Tabel 4.2 Ringkasan hasil ANOVA pengaruh pemberian ekstrak pegagan (*Centella asiatica*) terhadap tingkat kerusakan glomerulus mencit (*Mus musculus*) diabetes komplikasi dengan berbagai perlakuan.

SK	Db	JK	KT	F hitung	F tabel 5%
Perlakuan	5	201,677	40,335	58,968	2,77
Galat	18	12,313	0,648		
Total	23	213,99			

Dari tabel 4.2 di atas dapat diketahui bahwa $F_{hitung} > F_{tabel}$ (0,05) pada perlakuan dosis yaitu $58,968 > 2,77$, sehingga hipotesis 0 (H_0) ditolak dan hipotesis 1 (H_1) diterima yang menunjukkan bahwa terdapat pengaruh pemberian ekstrak pegagan (*Centella asiatica*) terhadap histopatologi glomerulus mencit (*Mus musculus*) diabetes komplikasi.

Perlakuan yang lebih efektif dalam pemberian ekstrak daun pegagan (*Centella asiatica*) dari dosis yang berbeda dapat dilihat dengan menggunakan uji lanjut dengan menggunakan uji duncan 5% pada tabel 4.3 di bawah ini.

Tabel 4.3 Ringkasan hasil uji duncan 5% pengaruh pemberian ekstrak pegagan (*Centella asiatica*) terhadap tingkat kerusakan glomerulus mencit (*Mus musculus*) diabetes komplikasi.

Perlakuan	Rata-Rata $\pm$ SD	Notasi Uji Duncan 5%
K-	6,125 $\pm$ 0,85	a
P4	8,875 $\pm$ 0,25	b
P3	10,500 $\pm$ 0,58	c
K+	11,000 $\pm$ 0,58	c
P2	12.750 $\pm$ 0,29	d
P1	15.375 $\pm$ 1,6	e

Berdasarkan tabel 4.3 di atas rata-rata tingkat kerusakan glomerulus mencit (*Mus musculus*) diketahui bahwa dari gambaran histologi P4 (240 mg/kg BB) merupakan dosis yang paling optimal untuk memperbaiki sel yang rusak ditandai dengan semakin tinggi signifikansi antara P4 dengan P1,P2,P3 dan K+. Rata-rata tingkat kerusakan yang terjadi pada glomerulus yaitu pada perlakuan K- (kontrol negatif) menunjukan notasi huruf a yang berarti glomerulus tidak mengalami kerusakan. Selanjutnya pada perlakuan P4 menunjukkan notasi huruf b sehingga dosis pada perlakuan P4 merupakan dosis perlakuan terbaik yang membuktikan bahwa sel glomerulus pada mencit yang telah diberi terapi dengan ekstrak pegagan (*Centella asiatica*) mampu meregenerasi sel-sel glomerulus yang mengalami kerusakan. Dengan demikian, ekstrak pegagan (*Centella asiatica*) pada dosis 240 mg/kg BB (P4) adalah dosis yang paling besar pengaruhnya dan

memiliki potensi dalam memperbaiki tingkat kerusakan sel glomerulus pada mencit (*Mus musculus*) diabetes komplikasi.

Pada histologi glomerulus kelompok perlakuan P1 (gambar 4.1) terlihat pada jaringan glomerulus mengalami kerusakan yang paling besar dan berbeda nyata dari semua kelompok perlakuan. Glomerulus terlihat mengalami perluasan pada bagian ruang kapsula bowman. Glomerulus juga cenderung menyusut sehingga terjadi perluasan pada bagian kapsula bowman. Hal ini dikarenakan efek dari pemberian STZ yang berulang dan tidak diberi terapi ekstrak pegagan (*Centella asiatica*). Pemberian STZ secara berulang mengakibatkan hewan coba mengalami diabetes kronis dan memicu adanya radikal bebas. Menurut Mega (2000), kerusakan sel disebabkan karena radikal bebas dapat merusak sel secara langsung sehingga akan terjadi kematian pada sel dan disfungsi sel.

Secara fisiologis radikal bebas yang terdapat di dalam tubuh dengan jumlah yang berlebih sangat berbahaya karena dapat menyebabkan terjadinya kerusakan sel termasuk pada sel ginjal, yaitu kerusakan protein dan asam nukleat. Terjadinya penumpukan radikal bebas reaktif akan menyebabkan sel mengalami kerusakan dan diawali dengan kerusakan pada membran sel antara lain, mengubah struktur, fluiditas, dan fungsi membran. Menurut Mardiani (2008) menyatakan bahwa adanya stress oksidatif di dalam tubuh, hal ini akan memicu terbentuknya radikal bebas berikutnya, ketika radikal bebas yang reaktif tidak dihentikan maka selanjutnya akan dapat merusak membran sel.

Kondisi stress oksidatif berperan terhadap komplikasi diabetik nefropati. DM ditandai dengan hiperglikemia kronik yang dapat meningkatkan produksi *Reactive Oxygen Spesies* (ROS). Peningkatan kadar ROS tanpa diimbangi jumlah antioksidan yang memadai dapat menimbulkan stres oksidatif serta kerusakan oksidatif pada sel dan organ ginjal. Pada penderita diabetes, kadar antioksidan mengalami penurunan sehingga berpotensi menimbulkan kerusakan sel epitel glomerulus ginjal yang ditandai perubahan struktur sel seperti piknosis, karioreksis dan kariolisis. Piknosis adalah sel yang memiliki inti sel yang mengecil, memadat dan terlihat basofilik (biru tua). Karioreksis adalah sel

yang memiliki inti sel yang bersegmen-segmen dan nampak basofilik. Kariolisis adalah sel nekrosis yang memiliki inti sel yang menghilang (Hardianto, 2019).

Sel epitel glomerulus ginjal adalah sel pipih selapis yang melapisi permukaan pembuluh darah pada glomerulus. Pada sel epitel terdapat pori-pori (fenestra) yang membuat lebih permeabel terhadap air dan zat terlarut dibandingkan dengan sel epitel pada kapiler di tempat lain. Epitel memiliki fungsi barier dan regulasi vaskuler yaitu vasodilatasi dan vasokonstriksi. Kerusakan sel epitel oleh aktifitas sitokin pro-inflamasi (TNF- α) dapat terjadi melalui kondisi stress oksidatif (Ross & Pawlina, 2011).

Glomerulus berfungsi sebagai filter darah, akibat tingginya kadar gula darah maka akan merusak filter tersebut yang disebabkan oleh penumpukan gula yang banyak dalam glomerulus sehingga terjadi peningkatan tekanan osmotik dan terjadi nekrosis sel pada glomerulus. Menurut Eria (2007) menyatakan bahwa glomerulus sebagai filter darah dan pada dasarnya akan menghasilkan filtrat yang bebas protein. Adanya pengumpulan jumlah protein yang banyak di mesangium maupun dalam ruang kapsula bowman menunjukkan adanya peningkatan permeabilitas kapiler sehingga molekul protein yang berukuran besar dapat menembus filter. Hal tersebut terjadi karena tubulus proksimal yang berfungsi untuk memproses hasil filtrasi dari glomerulus untuk direabsorpsi mengalami penurunan fungsi sehingga akan mengakibatkan tubuh kekurangan protein.

Menurut Rivandi (2015) secara patofisiologi terjadinya kerusakan pada ginjal diawali dengan hiperfiltrasi. Hiperfiltrasi dapat terjadi pada bagian sisa nefron yang sehat, namun dalam jangka waktu yang lama nefron akan mengalami skleriosis. Mekanisme terjadinya peningkatan laju filtrasi glomerulus pada diabetik nefropati disebabkan oleh dilatasi arteriol aferen. Kondisi hiperglikemia juga mengakibatkan efek langsung terjadinya rangsangan hipertrofi sel, sintesis matriks ekstraseluler, serta produksi TGF- β . Pada awalnya, glukosa akan mengikat residu amino serta non-enzimatik menjadi basa glikasi, lalu terjadi penyusunan ulang untuk mencapai bentuk yang lebih stabil tetapi masih reversibel. Jika proses ini berlanjut terus, akan terbentuk *Advanced Glycation*

End-Product (AGEs) yang ireversibel. Terbentuknya AGEs menyebabkan terjadinya hipertrofi sel, sintesa matriks ekstraseluler serta inhibisi sintesis *Nitric Oxide*. Proses ini akan terus berlanjut sampai terjadi ekspansi mesangium dan pementukan nodul serta fibrosis tubulointerstitialis. Kadar glukosa yang tinggi menyebabkan terjadinya glikosilasi protein membran basalis, sehingga terjadi penebalan selaput membran basalis, dan terjadi pula penumpukkan zat serupa glikoprotein membran basalis pada mesangium sehingga semakin lama kapiler-kapiler glomerulus terdesak, dan aliran darah terganggu yang dapat menyebabkan glomerulosklerosis dan hipertrofi nefron yang akan menimbulkan nefropati diabetik. Nefropati diabetik menimbulkan berbagai perubahan pada pembuluh-pembuluh kapiler dan arteri.

Hasil pengamatan preparat histologi glomerulus mencit (*Mus musculus*) yang diinduksi streptozotocin (STZ) dengan *Multiple Low Dosage* (MLD) sebesar 40 mg/kg BB selama 3 hari dan 60 mg/kg BB selama 2 hari beturut-turut dan dibiarkan selama 1 bulan untuk menunggu terjadinya kerusakan mikrovaskuler pada glomerulus. Hasil menunjukkan bahwa dari semua kelompok perlakuan menunjukkan terjadinya kerusakan pada jaringan glomerulus. STZ (streptozotocin) yang diinduksikan pada mencit merupakan zat yang berfungsi untuk menaikkan jumlah kadar gula darah sehingga mencit tersebut mengalami keadaan hiperglikemia. Hasil dari kontrol positif (K+) pada penelitian menunjukkan bahwa terdapat kerusakan apabila dibandingkan dengan kelompok perlakuan yang diberikan terapi dengan ekstrak pegagan (*Centella asiatica*) dengan dosis yang berbeda. Pada kelompok perlakuan P1 (0 mg/kg BB) yang diinduksi STZ tanpa diberi terapi ekstrak pegagan (*Centella asiatica*) menunjukkan bahwa terjadi kerusakan dengan jumlah yang sangat besar. Hal ini dikarenakan pemberian STZ (streptozotocin) yang mengakibatkan tubuh akan memproduksi radikal bebas secara terus menerus sehingga dalam jangka waktu yang lama akan mengakibatkan terjadinya kerusakan pada organ ginjal. Menurut Hardianto (2019) menyatakan bahwa STZ mampu meningkatkan *Inducible Nitric Oxide Synthase* (iNOS) yang berperan menghambat aktivasi acotinase dalam memproteksi mtDNA dan meningkatkan jumlah radikal bebas yang juga akan

menurunkan proteksi mtDNA sehingga terjadi nekrosis sel β pankreas yang menurunkan sekresi insulin. Keadaan penurunan sekresi insulin dan peningkatan resistensi insulin akan menimbulkan hiperglikemia dan meningkatkan produksi ROS. Pada tahapan selanjutnya akan menyebabkan stres oksidatif yang mampu meningkatkan sitokin pro-inflamasi yang berkontribusi dalam kerusakan sel.

Pada gambar 4.2 di atas terbukti bahwa pemberian terapi ekstrak pegagan (*Centella asiatica*) dapat memperbaiki kerusakan pada sel glomerulus yang telah diinduksi oleh streptozotocin (STZ). Selanjutnya, pada tabel 4.3 apabila ditinjau dari pengaruh pemberian terapi ekstrak pegagan (*Centella asiatica*) dosis 120 mg/kg BB (P2) dapat memberikan pengaruh terhadap perbaikan histologi glomerulus yang mengalami kerusakan, tetapi pengaruhnya sangat sedikit karena dosis yang diberikan juga terlalu kecil. Selanjutnya pada perlakuan pemberian terapi ekstrak pegagan (*Centella asiatica*) dengan dosis 180 mg/kg BB (P3) apabila dibandingkan dengan perlakuan kontrol positif (K+) secara signifikan memiliki potensi dapat menurunkan tingkat kerusakan sel glomerulus, hal ini menunjukkan bahwa pemberian terapi ekstrak pegagan (*Centella asiatica*) mampu menurunkan nekrosis sel yang ditimbulkan akibat diabetes yang selanjutnya dapat berpengaruh terhadap perubahan struktur dan fungsi ginjal pada mencit (*Mus musculus*). Kemudian, jika dibandingkan dengan pelebaran jarak yang terdapat di antara kapsula bowman dan glomerulus dengan dosis 240 mg/kg BB (P4) maka jaraknya adalah 10,92 μm . Hal ini menunjukkan bahwa pemberian terapi ekstrak pegagan (*Centella asiatica*) dengan dosis 240 mg/kg BB merupakan dosis yang optimal untuk memperbaiki sel dan meregenerasi sel kembali.

Pada kontrol positif (K+) dengan pemberian obat diabetes standart atau Metformin juga memiliki potensi dalam menurunkan tingkat kerusakan pada jaringan glomerulus. Hal ini dapat diketahui bahwa pemberian metformin jika dibandingkan dengan kelompok perlakuan pemberian terapi pegagan (*Centella asiatica*) yaitu P2 (120 mg/kg BB) maka jumlah sel yang rusak lebih sedikit dan jarak antar kapsula dan bowman juga kecil. Selanjutnya, apabila kontrol positif (K+) dibandingkan dengan pemberian terapi ekstrak pegagan (*Centella asiatica*) dosis 180 mg/kg BB (P3), pada uji duncan metformin (M) menunjukkan huruf c,

begitu juga dengan ekstrak pegagan dosis 180 mg/kg BB (P2) menunjukkan huruf c (lampiran 3). Hal ini membuktikan bahwa kontrol positif (K+) sama dengan perlakuan pemberian terapi ekstrak pegagan (*Centella asiatica*) dosis 180 mg/kg BB (P3). Masola *et al* (2018) menjelaskan bahwa efek in vivo *Centella asiatica* pada inflamasi sitokin di ginjal pada model tikus diabetes yang menunjukkan resistensi insulin dan memiliki potensi terhadap diabetes mellitus dan komplikasi yang sebanding dengan efek antidiabetes dari metformin atau obat antidiabetes standart. Sopianti, dkk (2020) menambahkan bahwa metformin adalah suatu obat anti hiperglikemik golongan biguanid, yang banyak digunakan untuk terapi kontrol Diabetes Mellitus Tipe II. Metformin mempunyai mekanisme kerja dengan menurunkan konsentrasi kadar glukosa darah tanpa menyebabkan hipoglikemia.

Gumantara dan Oktarina (2017) menjelaskan bahwa metformin cenderung memiliki efek hipoglikemia yang kecil, tetapi memiliki efek gastrointestinal yang cukup tinggi yaitu >10%. Salah satu transporter membran bagi metformin adalah *Organic Cation Transporter-1* (OCT-1). Dimana transporter ini diekspresikan di sel usus, hati, dan ginjal yang berperan dalam *uptake* obat ke dalam sel. OCT-1 adalah salah satu transporter membran terkuat yang diekspresikan disisi sel-sel sinusoidal (yang berhadapan dengan darah) dan berkontribusi besar terhadap penyimpanan darah dari banyak kation organik. Apabila terjadi suatu perubahan atau disfungsi varian OCT-1 sehingga dapat mempengaruhi bioavailabilitas obat ini dalam plasma yang mungkin berpengaruh terhadap efektivitas metformin dan dapat menyebabkan penurunan absorpsi metformin diikuti peningkatan konsentrasi metformin dalam saluran cerna.

Terjadinya hiperglikemia kronis dapat memicu proses autooksidasi glukosa, progresi protein, dan perubahan keseimbangan oksidasi dan antioksidan tubuh sehingga menghasilkan radikal bebas yang berlebihan. Pembentukan radikal bebas yang berlebihan pada tubuh penderita diabetes akan menyebabkan penurunan kandungan enzim antioksidan dalam tubuh dan mengakibatkan kerusakan jaringan. Karena radikal bebas di dalam tubuh sangat banyak, maka diperlukan antioksidan alami pada tumbuhan. Tumbuhan tersebut adalah pegagan

(*Centella asiatica*). Pegagan merupakan salah satu tumbuhan liar yang terdapat di Indonesia. Menurut Ferhad (2018), pegagan memiliki kandungan flavonoid dan triterpenoid yang cukup tinggi. Adanya senyawa flavonoid dan triterpenoid menunjukkan bahwa pegagan memiliki aktivitas antioksidan. Antioksidan menurut Gerald (2017) merupakan suatu zat yang dapat menghambat reaksi oksidasi atau mencegah pembentukan radikal bebas dalam proses oksidasi. Radikal bebas dapat diartikan sebagai atom-atom molekul yang bersifat tidak stabil dan sangat reaktif dikarenakan adanya satu atau lebih elektron yang tidak memiliki pasangan pada orbital terluarnya. Untuk mencapai kestabilan, atom atau molekul dalam radikal bebas akan bereaksi dengan molekul di sekitarnya untuk memperoleh pasangan elektron.

Senyawa yang terkandung dalam pegagan (*Centella asiatica*) yang tergabung dalam golongan triterpenoid adalah senyawa Umbeliferone, 7-methoxycoumarin, asam betulinik, asam asiatic, asam madasiatic, methyl asiatic, asam isothannkunik, asam madekasik, brahmoside, asam terminolik, dan scheffuroside. Sedangkan senyawa flavonoid adalah senyawa apigenin, luteolin, kaemferol, quercetin, dan rutin. Golongan senyawa tersebut juga merupakan golongan senyawa yang memiliki aktivitas antioksidan yang cukup tinggi (Ramadhan, 2019).

Menurut Orhan (2012), manfaat pegagan untuk kesehatan dapat mengobati berbagai penyakit, salah satunya sebagai obat antidiabetes. Kemampuan Gotu kola dalam menjaga kesehatan tidak terlepas dari bahan aktif yang dikandungnya. Menurut Seevaratnam (2012), Madecassoside dan asam asiatic merupakan senyawa antioksidan yang bermanfaat sebagai agen penyembuhan luka. Lachman (2009) menambahkan bahwa senyawa brahmoside yang terkandung juga dapat melancarkan peredaran darah. Selain itu, Pegagan (*Centella asiatica*) juga mengandung senyawa khas yaitu asam asiatic yang menurut Junwey (2018) merupakan senyawa yang memiliki sifat anti diabetes. Senyawa yang terkandung dalam pegagan dapat berperan sebagai pertahanan tubuh terhadap radikal bebas. Radikal bebas dapat menyebabkan stres oksidatif dan senyawa oksigen reaktif dalam plasma dan sel, sehingga tidak akan terjadi kerusakan sel.

Penelitian yang telah dilakukan oleh Chauhan *et al.* (2010) melaporkan bahwa ekstrak etanol pegagan dapat dimanfaatkan sebagai obat antidiabetes karena mampu mengurangi peningkatan kadar gula darah. Pegagan (*Centella asiatica*) diketahui mempunyai senyawa khas yaitu asam asiatik yang berfungsi menurunkan kadar glukosa darah. Kandungan zat aktif yang terkandung dalam pegagan (*Centella asiatica*) berperan dalam menurunkan tingkat kerusakan glomerulus. Dengan adanya asupan antioksidan yang terkandung dalam tanaman pegagan (*Centella asiatica*) dapat memperbaiki sel glomerulus yang rusak, yang terlihat pada histologi P2, P3, dan P4. Perlakuan pemberian terapi ekstrak pegagan (*Centella asiatica*) sudah mengalami perbaikan sel jika dibandingkan dengan perlakuan kontrol positif (K+) yang telah diinduksi STZ dan diberi obat anti diabetes standart atau metformin dan juga P1 (0 mg/kg BB) yang telah diinduksi STZ, tetap tidak diberi terapi ekstrak pegagan (*Centella asiatica*). Menurut Prakash, *et al.* (2017) menyatakan bahwa asam asiatik yang terkandung dalam pegagan berkhasiat mengurangi kadar glukosa darah yang telah diujikan pada model tikus diabetes, dan asam asiatik juga terbukti mampu mengembalikan massa sel beta pankreas.

Pegagan (*Centella asiatica*) memiliki senyawa aktif yang khas yaitu asam asiatik. Menurut Junwey (2018) asam asiatik memiliki sifat anti diabetes. Hal ini menunjukkan bahwa pegagan merupakan tanaman yang memiliki potensi sebagai bahan pengobatan penyakit diabetes, sehingga pegagan dapat digunakan dalam terapi penyakit nefropati diabetik. Rasulullah SAW bersabda bahwa Allah yang menurunkan penyakit, dan Allah pula yang menjadikan suatu penyakit ada obatnya. Sebagaimana sabda Rasulullah SAW dalam HR Abu Dawud berikut:

إِنَّ اللَّهَ أَنْزَلَ الدَّاءَ وَالِدَوَاءَ وَجَعَلَ لِكُلِّ دَاءٍ دَوَاءً فَتَدَاوَوْا وَلَا تَدَاوَوْا بِحَرَامٍ

Artinya: “Sesungguhnya Allah telah menurunkan penyakit dan obatnya, demikian pula Allah menjadikan bagi setiap penyakit ada obatnya. Maka berobatlah kalian dan janganlah berobat dengan yang haram.” (HR. Abu Dawud) (Al-Qarni, 2007)

Hadist tersebut mengatakan bahwa setiap penyakit mempunyai obat atau penawar. Hal tersebut menyatakan kebesaran Allah SWT. yang Maha Adil bagi

setiap makhluk-Nya karena telah menciptakan penyakit dengan makna agar manusia berfikir untuk mencari jalan keluar dari penyakit yang dideritanya. Salah satu anjurannya adalah dengan berobat. Salah satu pengobatan terhadap penyakit-penyakit seperti diabetes adalah dengan menggunakan tumbuh-tumbuhan atau herba karena tumbuhan mengandung banyak senyawa aktif yang bermanfaat bagi kesehatan. Adapun salah satu contoh tumbuhan bermanfaat adalah pegagan (*Centella asiatica*) yang dalam penelitian ini dapat digunakan dalam pengobatan nefropati diabetik.

Aktivitas antioksidan pada *Centella asiatica* sebanding dengan aktivitas rosemary dan tumbuhan sage yang memiliki potensi yang sangat bagus dieksplorasi sebagai sumber antioksidan alami. Menurut Seevaratnam *et al.*, (2012) menyatakan bahwa antioksidan pada *Centella asiatica* (84%) sebanding dengan vitamin C (88%) dan ekstrak biji anggur (83%). Antioksidan berupa vitamin C sangat berfungsi untuk memperbaiki kerusakan glomerulus. Menurut Beckman (2001) vitamin C atau asam askorbat bekerja secara ekstraseluler (di luar sel), selebihnya akan memasuki sel endotel dan bekerja intraseluler (di dalam sel). Secara ekstraseluler, antioksidan ini meredam radikal superoksida yang dihasilkan pada proses auto-oksidasi glukosa dan sintesis nitrit oksida. Jika terlalu banyak radikal superoksida, ia akan bereaksi dengan nitrit oksida menghasilkan radikal preoksinitritakan menjaga fungsi vasodilatasi pembuluh darah yang diperankan oleh nitrit oksida. Dalam sel endotel, asam askorbat mempengaruhi sintase oksida nitrat, sehingga dapat menghambat radikal bebas superoksida sebagai produk sampingan dari pembentukan oksida nitrat, dan keseimbangan antara antioksidan dan radikal bebas. Antioksidan dan radikal bebas yang seimbang akan berpengaruh dalam perbaikan sel glomerulus. Dengan demikian, semakin tinggi dosis ekstrak pegagan (*Centella asiatica*) yang diberikan, maka semakin kecil kerusakan selnya.

Pegagan (*Centella asiatica*) dapat dimanfaatkan sebagai tanaman obat untuk mengobati penyakit diabetes, karena di dalam pegagan terdapat kandungan antioksidan. Antioksidan merupakan molekul yang dapat menetralkan radikal bebas dengan cara menerima dan memberikan elektron untuk eliminasi

kondisi tidak berpasangan. Menurut Gerald (2017) antioksidan adalah suatu zat yang dapat menghambat reaksi oksidasi atau mencegah pembentukan radikal bebas dalam proses oksidasi. Antioksidan yang terdapat pada pegagan (*Centella asiatica*) membuktikan bahwa pegagan dapat meregenerasi jaringan ginjal yang rusak sehingga ginjal dapat melakukan fungsinya kembali dengan baik. Adanya antioksidan dan radikal bebas yang seimbang di dalam tubuh akan berpengaruh dalam perbaikan sel glomerulus akibat nefropati diabetik. Allah SWT menciptakan segala sesuatu berpasang-pasangan. Seperti halnya radikal bebas di dalam tubuh bertindak sebagai racun sedangkan antioksidan merupakan penawar racunnya. Penjelasan tentang radikal bebas dan antioksidan secara tidak langsung dijelaskan oleh Allah SWT. dalam surat Adz dzariyat ayat 49 yang berbunyi:

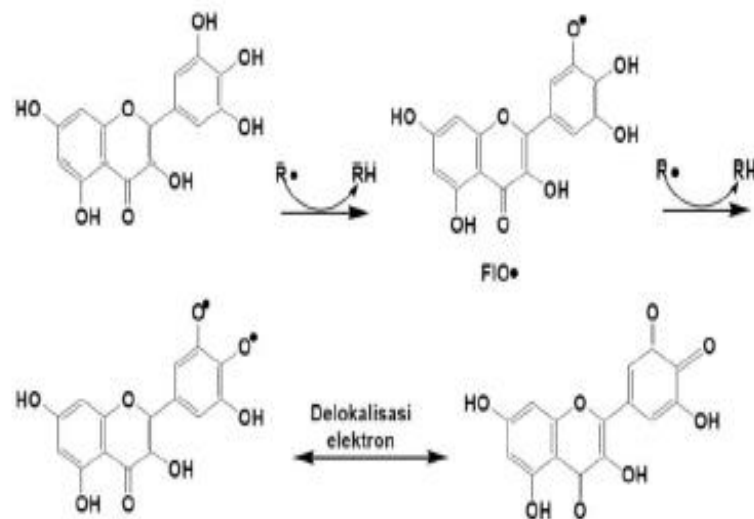
وَمِنْ كُلِّ شَيْءٍ خَلَقْنَا زَوْجَيْنِ لَعَلَّكُمْ تَذَكَّرُونَ ﴿٤٩﴾

Artinya: “Dan segala sesuatu Kami ciptakan berpasang-pasangan supaya kamu mengingat kebesaran Allah.

Dalam surat Adz dzariyat ayat 49 terdapat kata *وَمِنْ كُلِّ شَيْءٍ خَلَقْنَا زَوْجَيْنِ* yang artinya “dan segala sesuatu Kami ciptakan berpasang-pasangan” menerangkan bahwa kehidupan ataupun kejadian di dunia ini dijadikan berpasang-pasangan. Menurut Quraish (2002), Dan segala sesuatu baik makhluk hidup maupun mati telah Kami ciptakan berpasang-pasangan agar mereka saling melengkapi supaya kamu mengingat bahwa hanya Allah Yang Maha Esa hanya Dia Yang Maha Kuasa. Allah SWT menjadikan makhluk satu itu akan menjadi pasangan dari makhluk yang satu lainnya. Allah menjadikan langit yang menjadi pasangannya bumi, matahari, dan rembulan, laki-laki dan perempuan, dan lain-lain. Begitu juga dengan radikal bebas yang dipasangkan dengan antioksidan, apabila keduanya tidak seimbang maka akan terjadi kerusakan pada organ. Antara radikal bebas dan antioksidan harus seimbang di dalam tubuh. Jika radikal bebas yang tinggi maka harus ada antioksidan eksogen dari tanaman. Salah satu tanaman yang banyak mengandung antioksidan adalah tanaman pegagan (*Centella asiatica*). Senyawa yang terdapat dalam pegagan (*Centella asiatica*) yang tergabung dalam golongan triterpenoid adalah senyawa asam asiatik, asam madasiatik, asam madekasik, dan

brahmoside, Sedangkan senyawa flavonoid adalah senyawa apigenin, luteolin, kaemferol, quercetin, dan rutin yang dapat memperbaiki kerusakan sel akibat diabetes.

Pegagan (*Centella asiatica*) mengandung flavonoid sebagai antioksidan, yang menunjukkan terjadinya penghambatan preoksida lipid oleh ekstrak pegagan (*Centella asiatica*) dan melibatkan senyawa yang mampu menangkal radikal bebas. Senyawa polifenol terutama flavonoid diduga berperan dalam penghambatan peroksida lipid karena senyawa tersebut memiliki kemampuan menangkal radikal bebas. Flavonoid mendonasikan sebuah atom (H) dari gugus hidroksil (OH) fenolik pada saat bereaksi dengan radikal bebas.



Gambar 4.3 Reaksi scavenging radikal bebas oleh flavonoid (Kochhar, 1990)

Kemampuan flavonoid sebagai antioksidan disebabkan karena flavonoid bertindak sebagai *scavenger* radikal bebas. Menurut Rahmah (2011) berdasarkan struktur kimia flavonoid sebagai *scavenger* radikal bebas. Terjadi abstraksi atom hidrogen sebagai radikal bebas (R-) sehingga dapat menghasilkan radikal fenoksil flavonoid (FIO-) yang memiliki reaktifitas lebih rendah. Radikal fenoksil flavonoid (FIO-) dapat diserang kembali sehingga terbentuk fenoksil flavonoid (FIO-) kedua. Radikal fenoksil flavonoid (FIO-) memiliki ikatan rangkap terkonjugasi sehingga dapat menstabilkan strukturnya dengan delokalisasi elektron ataupun resonansi untuk menghilangkan efek radikal

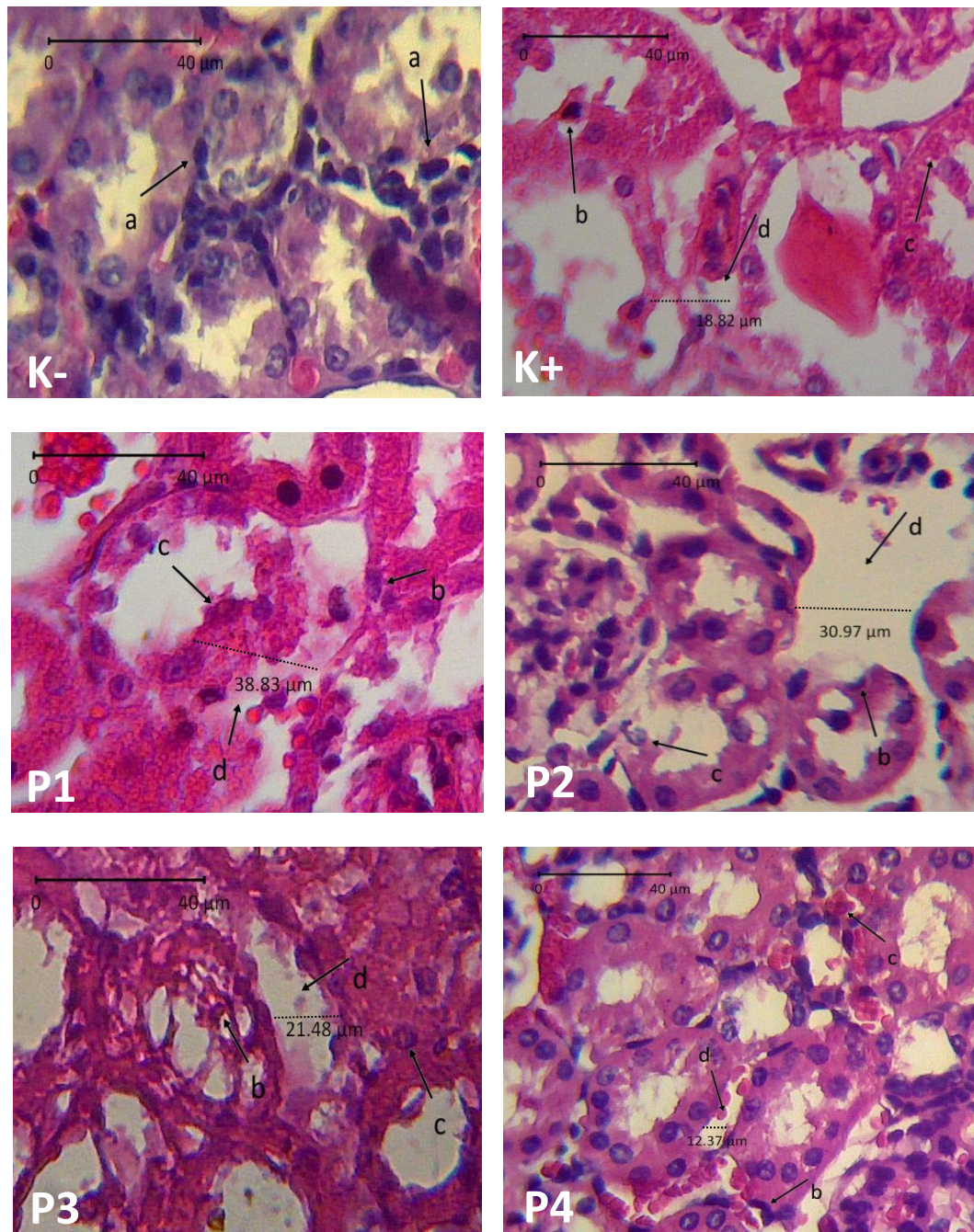
bebas. Penelitian Shofia (2013) menyatakan bahwa tikus diabetes mellitus yang diberikan perlakuan terapi rumput laut coklat (*Sargassum prismaticum*) yang mengandung flavonoid merupakan antioksidan yang berfungsi sebagai scavenger radikal bebas sehingga dapat menekan pembentukan ROS yang merupakan penyebab kerusakan jaringan memberikan perbaikan jaringan yang ditunjukkan dengan sempitnya jarak antara kapsula bowman dan glomerulus.

Apabila ditinjau dari pengaruh pemberian ekstrak pegagan (*Centella asiatica*) dosis 240 mg/kg BB (P4) memiliki potensi paling besar dalam memperbaiki kerusakan sel glomerulus yang telah diinduksi STZ dan apabila dilihat dari hasil gambar histologi glomerulus tampak hanya sedikit nekrosis sel yang terjadi jika dibandingkan dengan kontrol negatif (K-) yang tidak mengalami nekrosis sel. Selanjutnya, pada terapi pemberian ekstrak pegagan (*Centella asiatica*) dosis 240mg/kg BB (P4) apabila dibandingkan dengan kontrol positif (K+) menunjukkan terjadinya penurunan tingkat kerusakan jaringan glomerulus. Dengan demikian, ekstrak pegagan (*Centella asiatica*) dosis 240 mg/kg BB merupakan dosis yang paling bagus untuk menurunkan tingkat kerusakan jaringan glomerulus mencit (*Mus musculus*) diabetes komplikasi yang diinduksi streptozotocin (STZ).

4.2 Pengaruh Pemberian Ekstrak Pegagan (*Centella asiatica* L.) Terhadap Histopatologi Tubulus (Proksimal dan Distal) Mencit (*Mus musculus*)

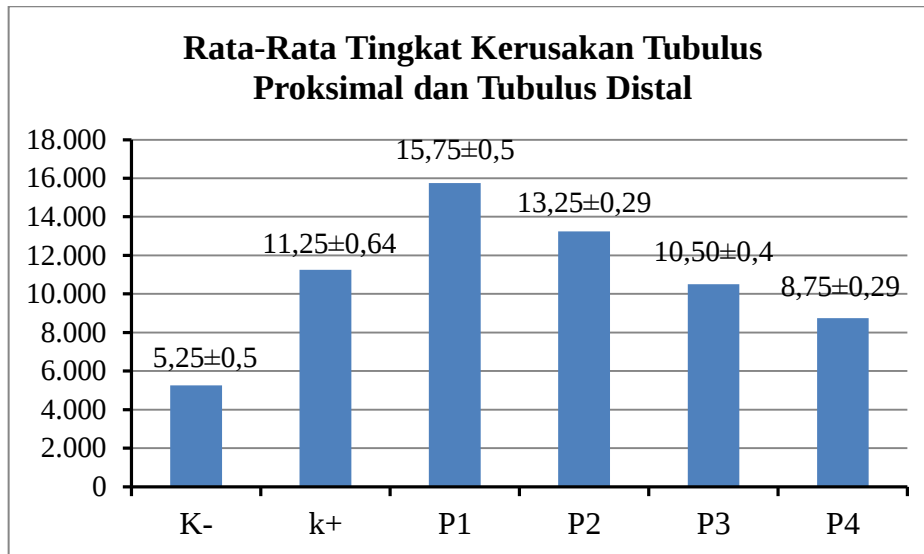
Sedangkan hasil penelitian pengaruh pemberian terapi ekstrak pegagan (*Centella asiatica*) terhadap gambaran histologi tubulus (proksimal dan distal) mencit (*Mus musculus*) diabetes komplikasi menggunakan mikroskop komputer dengan perbesaran 400x yang ditunjukkan pada gambar 4.4.

Pengamatan histopatologi sel tubulus proksimal dan tubulus distal ginjal mencit (*Mus musculus*) dimulai dari kontrol negatif (K-) yang diinduksi aquades tidak mengalami kerusakan yaitu sel-selnya masih normal dan padat sehingga baik penurunan jumlah sel maupun pelebaran jarak antar tubulus tidak terjadi. Sedangkan pada gambar histologi kontrol positif (K+) yang diinduksi streptozotocin (STZ) dan diberikan obat anti diabetes standart atau metformin, tubulus mengalami kerusakan baik tubulus proksimal maupun tubulus distal, sehingga terjadi penurunan jumlah sel pada jaringan tubulus dan tubulus ginjal juga mengalami pelebaran jarak antar tubulus (18,82 μm), selain itu terlihat juga adanya kerusakan pada inti, yaitu inti piknosis, dan karioreksis. Pada pemberian ekstrak pegagan (*Centella asiatica*) kelompok P1 terlihat adanya pelebaran jarak antar tubulus yang mencapai 38,83 μm , inti piknosis dan karioreksis. Pelebaran jarak ini menunjukkan bahwa jumlah sel pada tubulus proksimal dan tubulus distal mengalami penurunan sehingga susunan selnya tidak normal lagi. Kelompok P2 terlihat tubulus mengalami penurunan jarak, dan pelebaran jarak antar tubulus yang mencapai 30,97 μm dan masih terdapat inti piknosis dan karioreksis. Kelompok P3 terlihat mengalami perbaikan sel dengan jarak 21,48 μm dan inti piknosis dan karioreksis. Selanjutnya, pada kelompok perlakuan P4, terlihat tubulus sudah mengalami perbaikan sel dengan jarak (12,37 μm), namun masih terlihat adanya inti piknosis dan karioreksis.



Gambar 4.4 Hasil Pengamatan Preparat Histologi Tubulus (Proksimal dan Distal) Mencit (*Mus musculus*) (K-) kontrol negatif, (K+) kontrol positif, P1, P2, P3 dan P4 dengan perbesaran 400x. Keterangan: K- tidak ada kerusakan. (a) sel normal (b) inti piknosis (c) inti karioreksis (d) jarak antar tubulus semakin jauh.

Hasil pengamatan mikroskopik tubulus proksimal dan tubulus distal mencit (*Mus musculus*) terlihat adanya kerusakan pada jaringan tubulus. Rata-rata nilai kerusakan pada jaringan tubulus yang diberikan terapi ekstrak pegagan (*Centella asiatica*) dengan P1 (0 mg/kg BB), P2 (120 mg/kg BB), dan P3 (180 mg/kg BB), dan P4 (240 mg/kg BB) dapat dilihat pada gambar 4.5.



Gambar 4.5 Diagram batang pengaruh pemberian ekstrak pegagan (*Centella asiatica*) dengan perlakuan P1 (0 mg/kg BB), P2 (120 mg/kg BB), dan P3 (240 mg/kg BB), dan P4 (240 mg/kg BB) terhadap tingkat kerusakan tubulus proksimal dan tubulus distal mencit (*Mus musculus*) diabetes komplikasi.

Hasil dari diagram batang pada gambar 4.5 dapat diketahui bahwa rata-rata tingkat kerusakan histologi tubulus mengalami penurunan. Pada K+ (11,25±0,64), P1 (15,75±0,5), P2 (13,25±0,29), P3 (10,50±0,4), P4 (8,75±0,29), dan K- (5,25±0,5). Pada gambar diagram tersebut terlihat bahwa P1 mengalami kerusakan yang paling tinggi di antara semua perlakuan.

Gambaran histologi tubulus dimulai berdasarkan tingkat kerusakan yang berupa pelebaran jarak antar tubulus, inti piknosis, dan inti kareoreksis. Hasil penelitian tentang pengaruh pemberian terapi ekstrak pegagan (*Centella asiatica*) pada tubulus proksimal dan tubulus distal ginjal mencit (*Mus musculus*) yang mengalami nefropati diabetik menunjukkan hasil yang beragam pada setiap kelompok perlakuan. Data hasil pengamatan tingkat kerusakan sel jaringan

glomerulus diperoleh dengan melakukan uji statistik menggunakan *Software SPSS*. Uji statistik yang pertama yaitu uji normalitas menggunakan uji *Kolmogorov-Smirnov Test*. Hasil dari uji normalitas tersebut yaitu nilai signifikansi ($P=0.200 > 0.05$) (lampiran 3). Hal ini menunjukkan bahwa data terdistribusi secara normal. Kemudian dilanjutkan dengan melakukan uji homogenitas dengan uji Homogenitas Levene.

Hasil uji homogenitas menunjukkan signifikansi ($P=0.528 > 0.05$) (lampiran 3). Nilai tersebut menunjukkan bahwa data yang diperoleh homogen. Dengan demikian, pemberian ekstrak pegagan (*Centella asiatica*) dapat berpengaruh terhadap histopatologi tubulus proksimal dan tubulus distal ginjal mencit (*Mus musculus*) diabetes komplikasi yang diinduksi STZ (Tabel 4.4).

Tabel 4.4 Hasil uji homogenitas Levene

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
.857	5	18	.528

Berdasarkan hasil pengamatan terhadap kerusakan pada sel jaringan tubulus proksimal dan tubulus distal ginjal mencit (*Mus musculus*), data skor yang diperoleh selanjutnya diuji menggunakan uji *ANOVA One-Way* dengan taraf signifikansi 5%.

Tabel 4.5 Ringkasan hasil ANOVA pengaruh pemberian ekstrak pegagan (*Centella asiatica*) terhadap tingkat kerusakan tubulus proksimal dan tubulus distal mencit (*Mus musculus*) diabetes komplikasi dengan berbagai perlakuan.

SK	Db	JK	KT	F hitung	F tabel 5%
Perlakuan	5	263,208	52,642	252,680	2,77
Galat	18	3,750	0,208		
Total	23	266,958			

Dari tabel 4.5 di atas dapat diketahui bahwa $F_{hitung} > F_{tabel}$ (0,05) pada perlakuan dosis yaitu $252,689 > 2,77$, sehingga hipotesis 0 (H_0) ditolak dan

hipotesis 1 (H_1) diterima yang menunjukkan bahwa terdapat pengaruh pemberian ekstrak pegagan (*Centella asiatica*) terhadap histopatologi tubulus proksimal dan tubulus distal mencit (*Mus musculus*) diabetes komplikasi.

Perlakuan yang lebih efektif dalam pemberian ekstrak daun pegagan (*Centella asiatica*) dari dosis yang berbeda dapat dilihat dengan menggunakan uji lanjut dengan menggunakan uji duncan 5% pada tabel 4.6 di bawah ini.

Tabel 4.6 Ringkasan hasil uji duncan 5% pengaruh pemberian ekstrak pegagan (*Centella asiatica*) terhadap tingkat kerusakan tubulus proksimal dan tubulus distal mencit (*Mus musculus*) diabetes komplikasi.

Perlakuan	Rata-Rata $\pm$ SD	Notasi Uji Duncan 5%
K-	5,25 $\pm$ 0,5	a
P4	8,75 $\pm$ 0,29	b
P3	10,5 $\pm$ 0,4	c
K+	11,25 $\pm$ 0,64	d
P2	13,25 $\pm$ 0,29	e
P1	15,75 $\pm$ 0,5	f

Berdasarkan hasil uji duncan yang disajikan pada tabel 4.6 yaitu rata-rata tingkat kerusakan tubulus proksimal dan tubulus distal ginjal mencit (*Mus musculus*) dan diketahui bahwa pemberian terapi ekstrak pegagan (*Centella asiatica*) terhadap tingkat kerusakan tubulus mencit (*Mus musculus*) pada perlakuan K- terlihat sangat berbeda nyata dengan perlakuan P4. P4 berbeda nyata dengan P3. P3 juga berbeda nyata dengan P2. P2 berbeda sangat nyata dengan K+. Begitu juga dengan P1 yang juga berbeda sangat nyata baik dengan P1, P2, maupun P3. Dengan demikian, pemberian ekstrak pegagan (*Centella asiatica*) pada dosis 240 mg/kg BB (P4) adalah dosis yang paling besar pengaruhnya dalam menurunkan tingkat kerusakan sel tubulus proksimal dan tubulus distal pada ginjal mencit (*Mus musculus*) diabetes komplikasi yang diinduksi STZ. Semakin besar dosis yang diberikan, maka semakin besar pula pengaruhnya terhadap penurunan tingkat kerusakan tubulus proksimal dan tubulus distal mencit diabetes komplikasi. Hal ini terjadi karena dalam dosis

tersebut zat yang aktif yang terkandung dalam ekstrak *Centella asiatica* sangat banyak, akibatnya sel-sel yang ada di dalam tubulus proksimal dan tubulus distal dapat meregenerasi kembali sel tubulus yang mengalami kerusakan sehingga kerusakan dan nekrosis sel yang terjadi akan semakin sedikit.

Ketepatan dosis sangat penting dalam konsep pengobatan karena setiap obat memiliki aturan dosis tertentu agar bekerja dengan optimal. Termasuk dalam hal ketepatan dosis aturan konsumsi setiap obat untuk kesehatan tubuh. Dengan dosis yang tepat dan atas izin Allah, suatu penyakit akan sembuh. Sebagaimana sabda Nabi Muhammad SAW dalam HR. Muslim berikut:

لِكُلِّ دَاءٍ دَوَاءٌ فَإِذَا أُصِيبَ دَوَاءُ الدَّاءِ بَرَأَ بِإِذْنِ اللَّهِ عَزَّ وَجَلَّ

Artinya: “Setiap penyakit ada obatnya, apabila telah ditemukan obat yang tepat untuk suatu penyakit, maka akan sembuhlah penyakit itu dengan izin Allah ‘azza wajalla.”(HR. Musmim).

Hadist tersebut berhubungan dengan ukuran atau kadar dosis dalam penelitian. Jika kadar obat yang diberikan tepat, maka sembuhlah suatu penyakit dengan izin Allah SWT. Pemberian dosis yang terlalu rendah menyebabkan suatu obat tidak memberikan pengaruh, namun dosis yang terlalu tinggi juga dapat menjadi toksik (racun). Penggunaan dosis dengan kadar yang tepat diharapkan dapat memberikan manfaat, khususnya dalam penelitian ini yaitu dapat memperbaiki kerusakan pada ginjal mencit yang mengalami nefropati diabetik.

Hasil pengamatan preparat histologi tubulus pada ginjal mencit (*Mus musculus*) diabetes komplikasi yang diinduksi STZ dari semua kelompok perlakuan menunjukkan adanya sel pada jaringan tubulus mengalami kerusakan atau nekrosis (Gambar 4.4). Pada kontrol negatif (K-) yang diinduksi aquades, terlihat pada preparat histologi sel tubulus proksimal dan tubulus distal tidak mengalami kerusakan yaitu terlihat sel-sel tubulus masih normal dan padat sehingga tubulus tidak mengalami pelebaran jarak antar tubulus dan penurunan jumlah sel tidak terjadi. Sedangkan pada kontrol positif (K+) yang diinduksi STZ dan diberi obat antidiabetes standart atau metformin, terlihat pada preparat histologi tubulus proksimal dan tubulus distal mengalami penurunan

jumlah sel sehingga terjadi pelebaran jarak antar tubulus (18,82 μm), dan terlihat adanya kerusakan pada inti, yaitu inti piknosis dan karioreksis.

Kerusakan ginjal berupa nekrosis sel akibat hiperglikemia dan stres oksidatif yang terjadi selama hiperglikemia. Hal ini disebabkan kerusakan sel tubulus ginjal yang disebabkan oleh racun organik yang dihasilkan oleh kadar gula darah yang tinggi di dalam tubuh. Menurut Wityatmojo (2009), kerusakan sel tubulus ginjal dapat berupa nekrosis sel, karena sel epitel tubulus ginjal kontak langsung dengan bahan yang direabsorpsi. Menurut Damjanov (2000), ciri tubulus proksimal yang normal adalah *brush border* terlihat utuh, sedangkan ciri lain mirip dengan membrana basalis, ukurannya normal, tidak ada piknosis dan disolusi nukleus, serta lumen tidak membesar atau menyempit (ukuran normal).

Tubulus proksimal memiliki mekanisme transpor aktif yang menyerap kembali protein melalui pinositosis. Cheville (2006) menyatakan bahwa jika kemampuan tubulus untuk menyerap protein terlampaui karena adanya protein dalam jumlah besar, hal ini akan menyebabkan terbentuknya endapan protein di dalam lumen. Adanya protein di dalam lumen disebabkan oleh lolosnya protein plasma dari kapiler glomerulus, kemudian protein tersebut akan mendiami lumen tubulus. Menurut Junquiera (2007) Dalam keadaan normal, protein makromolekul tidak dapat melewati glomerulus, tetapi dalam kondisi patologis protein ini dapat melewati glomerulus. Pada disfungsi glomerulus, benda asing melewati ruang Bowman ke tubulus proksimal dengan kecepatan abnormal. Hal ini menyebabkan degenerasi dan bahkan kematian sel epitel tubulus proksimal jika terlalu banyak bahan-bahan yang harus diserap kembali.

Keadaan hiperglikemia juga menjadi penyebab terjadinya gangguan penurunan reabsorpsi pada ginjal, hal ini karena terdapat gangguan pada hipofisis posterior yang mengakibatkan sekresi ADH mengalami penurunan untuk melakukan reabsorpsi dan darah tidak menerima pasokan cairan hasil reabsorpsi tersebut. Hal ini akan menyebabkan hanya terdapat sedikit cairan yang terdapat di dalam plasma dan sel yang ada di dalamnya tidak dapat menjalankan fungsi secara normal. Menurut Sing (2010) kondisi hiperglikemia menyebabkan beban kerja dari sel-sel tubulus menjadi meningkat dalam melakukan fungsinya

mereabsorpsi glukosa yang kemudian akan menginduksi terjadinya hipertrofi sel-sel tubulus, penebalan membran basal tubulus, dan dilatasi tubulus. Pada tahap selanjutnya akan terjadi atrofi tubulus dan fibrosis peritubuler.

Menurut Prasetyaning (2013), ginjal memiliki satu fungsi utama yaitu sebagai organ ekskresi yang penting dalam tubuh. Ada beberapa faktor yang mempengaruhi kerentanan ginjal terhadap efek toksik, salah satunya adalah meskipun berat ginjal hanya sekitar 0,5% dari berat badan, aliran darah yang diterima ginjal melalui ginjal berjumlah 20- 25% dari curah jantung pembuluh darah. Tingginya aliran darah ginjal menyebabkan berbagai obat dan bahan kimia dalam sirkulasi sistemik masuk ke ginjal dalam jumlah banyak. Zat toksik ini akan terakumulasi di ginjal, sehingga struktur ginjal itu sendiri akan berubah terutama di tubulus ginjal, karena disinilah zat toksik tersebut direabsorpsi dan dikeluarkan (Hodgson, 2005). Salah satu manifestasi yang sering ditemukan akibat zat nefrotoksik pada ginjal adalah gagal ginjal akut, terutama nekrosis tubular akut (NTA). Adanya kerusakan dalam tubulus ginjal akibat zat nefrotoksik ini dilihat dengan adanya: penyempitan tubulus kontortus proksimal, nekrosis sel epitel tubulus kontortus proksimal dan adanya hialin cast di tubulus distal (Prasetyaning, 2013).

Kerusakan yang terjadi pada tubulus proksimal dan distal disebabkan oleh tingginya kadar radikal bebas yang terbentuk di dalam tubuh. Hal ini dapat menyebabkan kerusakan pada tubulus ginjal, dan antioksidan eksogen tidak dapat menetralkan radikal bebas yang ada. Banyaknya radikal bebas yang melebihi jumlah antioksidan yang ada dapat menyebabkan stres oksidatif. Menurut King (2004), hiperglikemia menyebabkan peningkatan produksi spesies oksigen reaktif (ROS), seperti superoksida (O_2^-), hidrogen peroksida (H_2O_2), oksida nitrat (NO) dan tingkat antioksidan eksogen berkurang. Menurut Taneda (2010), jika jumlah radikal bebas dan antioksidan tidak seimbang maka akan memicu stres oksidatif dan menyebabkan kerusakan tubulus.

Berdasarkan gambar 4.4, dapat diketahui bahwa pada kelompok perlakuan yakni P2, P3, dan P4 membuktikan bahwa pemberian terapi ekstrak pegagan (*Centella asiatica*) dapat memperbaiki kerusakan sel pada tubulus proksimal

maupun tubulus distal yang diinduksi STZ. Sedangkan pada tabel 4.6 apabila ditinjau dari pengaruh pemberian terapi ekstrak pegagan (*Centella asiatica*) dosis 120 mg/kg BB (P2) dapat memperbaiki kerusakan sel tubulus meskipun hanya sedikit jaringan yang membaik. Apabila kontrol positif (K+) dibandingkan dengan ekstrak pegagan (*Centella asiatica*) dosis 120 mg/kg BB (P2) maka pengaruhnya tidak terlalu banyak dalam memperbaiki nekrosis sel sehingga masih terdapat pelebaran jarak antar tubulus, hal ini terjadi karena dosis yang diberikan terlalu kecil. Akan tetapi, apabila kontrol positif (K+) dibandingkan dengan ekstrak pegagan (*Centella asiatica*) dosis 240 mg/kg BB (P4) maka kerusakan sel yang terjadi mengalami perbaikan yang cukup besar, dan pelebaran jarak yang terjadi antar tubulus kembali normal yaitu 12,37 μ m.

Terjadinya hiperglikemia dari proses auto-oksidasi glukosa sehingga akan memicu terjadinya produksi radikal bebas dalam jumlah yang berlebih, sehingga akan membuat antioksidan dan oksidan dalam tubuh menjadi tidak seimbang. Produksi radikal bebas yang berlebihan akibat diabetes akan menurunkan kandungan antioksidan enzimatik tubuh dan menyebabkan nekrosis sel pada jaringan. Oleh karena itu, perlu mengonsumsi antioksidan alami yang diekstrak dari tumbuhan. Tumbuhan tersebut adalah pegagan (*Centella asiatica*).

Pegagan (*Centella asiatica*) mengandung banyak senyawa aktif dan mengandung antioksidan yang cukup banyak. Jika radikal bebas dalam tubuh stabil, sel tidak akan rusak lagi dan proses degradasi sel akan kembali normal. Menurut Hashim dkk., (2011) Pegagan memiliki aktivitas antioksidan sebesar 84%. Menurut Razali *et al.*, (2019) Sifat antioksidan tersebut didapat karena pegagan mengandung senyawa aktif utama berupa senyawa triterpen, yaitu asam asiatik, asiaticoside, dan madecassoside. Menurut Chen *et al.*, (2018) menyatakan bahwa Asam asiatik pegagan diketahui dapat melindungi dari nefropati diabetik pada tikus melalui penghambatan stress oksidatif. Hebbbar (2019) menambahkan bahwa Komponen lain yang terdapat dalam pegagan diantaranya minyak volatile, fitosterol, flavonoid, tannin, dan sentelosida. Kandungan aktif pada pegagan bermanfaat dalam menjaga sel tubuh dari kerusakan dengan cara menangkal radikal bebas sebagai penyebab kerusakan.

Hasil penelitian ekstrak pegagan (*Centella asiatica*) terhadap tingkat kerusakan ginjal mencit ini sesuai dengan penelitian Rahmah (2017) melakukan penelitian pemberian infusa daun murbei (*Morus alba* L.) berpengaruh terhadap penurunan tingkat kerusakan histologi glomerulus dan tubulus proksimal tikus putih (*Rattus norvegicus*) diabetes kronis dengan dosis optimum adalah 1000 mg/kg BB. Selanjutnya, penelitian Kamaliani dkk (2019), menyatakan bahwa pemberian ekstrak daun kelor dapat menurunkan jumlah degenerasi melamak dan nekrosis sel serta memperbaiki histopatologi ginjal pada tikus Wistar dengan diabetes eksperimental. Dosis 400 mg/kgBB memiliki efek terbaik dalam memperbaiki kerusakan ginjal. Menurut Winarto (2003) menyatakan bahwa Pegagan sebenarnya tidak menimbulkan efek samping karena dapat dicerna oleh tubuh manusia dan memiliki toksisitas yang rendah. Hal ini sesuai dengan penelitian yang telah dilakukan oleh Suhita (2013) uji toksisitas ekstrak pegagan dan pemberian ekstrak pegagan secara oral pada tikus putih sehat antara dosis 100 mg/kg bb hingga dosis 400 mg/kg bb selama 9 hari tidak terjadi perubahan dan gangguan histopatologi pada organ ginjal tikus putih sehat, sehingga terbukti ekstrak pegagan aman untuk digunakan sebagai obat herbal.

Dengan demikian dapat diketahui bahwa pegagan (*Centella asiatica*) dapat digunakan sebagai alternatif obat herbal untuk mengobati berbagai penyakit salah satunya diabetes (nefropati diabetik). Hal ini karena senyawa yang terkandung dalam pegagan mengandung banyak antioksidan. Jumlah radikal bebas dalam tubuh meningkat, sehingga tubuh membutuhkan asupan antioksidan eksogen. Dengan antioksidan yang cukup dalam tubuh, radikal bebas tidak akan mengganggu molekul lain. Jika antioksidan menangkap radikal bebas terlalu banyak, maka sel-sel yang rusak akibat radikal bebas tersebut akan diperbaiki dengan cara meregenerasi sel untuk mengembalikan sel ke keadaan normal. Dapat dilihat bahwa ekstrak pegagan (*Centella asiatica*) berpotensi memperbaiki histopatologi sel ginjal yang rusak dan meregenerasi sel pada tubulus ginjal yang rusak akibat adanya radikal bebas. Sel-sel tubulus kemudian akan kembali menjalankan fungsinya, yaitu sebagai saluran pembawa toksin yang akan dikeluarkan melalui urin.

BAB V

PENUTUP

5.1 Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian dan pembahasan di atas, sehingga dapat disimpulkan sebagai berikut:

1. Pemberian ekstrak pegagan (*Centella asiatica*) berpengaruh terhadap penurunan tingkat kerusakan histologi glomerulus dengan menunjukkan adanya perbaikan sel glomerulus yang mengalami kerusakan dan pelebaran jarak antara glomerulus dan kapsula bowman semakin kecil.
2. Terdapat pengaruh pemberian ekstrak pegagan (*Centella asiatica*) terhadap histopatologi tubulus mencit (*Mus musculus*) diabetes komplikasi dengan dosis yang paling optimal adalah dosis P4 (240 mg/kg BB).

5.2 Saran

Berdasarkan hasil penelitian, maka peneliti memberikan saran untuk dilakukan penelitian lanjutan yaitu pengaruh pemberian terapi ekstrak pegagan (*Centella asiatica*) terhadap kadar SOD dan MDA ginjal mencit (*Mus musculus*) diabetes komplikasi yang diinduksi STZ.

DAFTAR PUSTAKA

- Abdullah dan Abdurrahman. 2003. *Tafsir Ibnu Katsir* Jilid 3 hal 263. Bogor: Pustaka Imam Asy-Syafi'i.
- Abdullah dan Abdurrahman. 2004. *Tafsir Ibnu Katsir* Jilid 6 hal 94. Bogor: Pustaka Imam Asy-Syafi'i.
- Achman, Jaromir. 2009. Major Factors Influencing Antioxidant Contents and Antioxidant Activity in Grapes and Wines. *International Journal of Wine Research*. Vol 1. No. 1.
- Akhbarzadeh A, Nourozian D, Mehrabi MR, Jamshadi, Farhangi A. 2007. Induction of Diabetes by Streptozotocin in Rats. *Indian Journal of Clinical Biochemistry*. 22 (2).
- Al-Mahally, Imam Jalaluddin dan as-Sayuti. 2007. *Tafsir Jalalain* Jilid 1 hal 549. Bandung: Sinar Baru Algensindo.
- Al-Mahally, Imam Jalaluddin dan as-Sayuti. 2007. *Tafsir Jalalain* Jilid 2 hal 248. Bandung: Sinar Baru Algensindo.
- Al-Qarni, 'Aidh. 2007. *Tafsir Muyassar*. Jakarta: Qisthi Press Vol 7: 10646.
- Arfian, N., Maharani, A., Latifa, E. F., Kusumaningtyas, I., Witono, M. A., Athollah, K., & Sari, D. C. R. 2020. Ethanollic Extract of *Centella asiatica* Ameliorates Kidney Ischemia/reperfusion Injury Through Inhibition of Inflammatory Process. *Malaysian Journal of Medicine and Health Science*. 16(3):71-77.
- Arfian, N., Setyaningsih, W. A. W., Anggorowati, N., Romi, M. M., & Sari, D. C. R. 2019. Ethanol Extract of *Centella asiatica* (Gotu Kola) Attenuates Tubular Injury Through Inhibition of Inflammatory Cytokines and Enhancement of Anti-Fibrotic Factor in Mice with 5/6 Subtotal Nephrectomy. *The Malaysian journal of medical sciences: MJMS*. 26(5):53.
- Atmosukarto K. 2003. Mencegah penyakit degeneratif dengan makanan. *Cermin dunia kedokteran*. 140:41-49.
- Barret K. E., Susan M.B., Scott B., Heddwen L.B. 2015. *Fisiologi Kedokteran Ganong*. Penerbit Buku Kedokteran EGC. Jakarta.
- Barret, Kim E., Barman, Susan., Boitano., Scott., and Brooks, Heddwen L. 2016. *Ganong's review of Medical Physiology*. 25th Edition. New York: McGraw-Hill.
- Barski, Oleg A., Srivinas M. Tipparaju, and Aruni Bhatnagar. 2009. The Aldo-Keto Reductase Superfamily and its Role in Drug Metabolism and Detoxification. *Drug Metab Rev*. Vol.40.No. 4.
- Beckman JA, Goldfine AB, Gordon MB, Creager MA. 2001. Ascorbate restores endothelium-dependent vasodilatation impaired by acute hyerglycemia in humans. *Circulation*; 103:1618-23.
- Besung, I Nengah Kerta. 2009. Pegagan (*Centella Asiatica*) Sebagai Alternatif Pencegahan Penyakit Infeksi Pada Ternak. *Buletin Veteriner Udayana*. 1 (2).

- Chauhan, et al. 2010. Anti-diabetic effect of ethanolic and methanolic leaves extract of *Centella asiatica* on alloxan induced diabetic rats. *Intetnational Journal of Pharma and Bio Sciences*. 1(2):i-6.
- Chauhan, P.K. et al. 2010. Evaluation of the Anti-diabetic Effect of Ethanolic and Methanolic Ekstracts of *Centella asiatica* Leaves Extract on Alloxan Induced Diabetic Rats. *Advances in Biological Research*. 4 (1): 27-30.
- Chen, Y. N., Wu, C. G., Shi, B. M., Qian, K., & Ding, Y. (2018). The protective effect of asiatic acid on podocytes in the kidney of diabetic rats. *American journal of translational research*. 10(11):3733.
- Dalimartha, Setiawan and Adrian, Felix. 2012. *Makanan dan Herbal untuk Penderita Diabetes Mellitus*. Jakarta: Penebar Swadaya.
- Deshpande, A. D., Harris-Hayes, M., & Schootman, M. 2008. Epidemiology of diabetes and diabetes-related complications. *Physical therapy*, 88(11), 1254-1264.
- Djari, Ponco. 2008. *Pengaruh Pemberian Antioksidan Likopen, Karoten dan Vitamin C dalam Melawan Sinar UV*. Artikel Penelitian Bagian, Biokomia UMM. Malang: UMM Press.
- Eleazu, CO. Elazu KC, Chukwuma. 2013. Review of the Mechanism of Cells Death Resulting from Streptozotocin Challenge in Experimental Animals, its Practical Use and Potential Risk to Humans. *Journal of Diabetes and Metabolic Disorder*. 12(16).
- Fauci AS, Lae LC. 2001. *Chronic Kidney Disease*. Dalam: Longo DL., Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Janeson JL, Loscalo J, penyunting Harrison's Principle of Internal Menidine, Edisi ke-18. New York: McGraw-Hill.
- Ferhad, Adibah, Auliyani Andam Suri, Astri Handayani, Sri Redjeki, and Ria Kodariah. 2018. The Effect of Pegagan (*Centella asiatica* (L.) Urban) Ethanol Extracts on Hippocampal PSD-95 Protein Expression in Male Wistar Rats. *Traditional Medicine Journal*. Vol 23. No 3.
- Forbes, J. M., & Cooper, M. E. 2013. Mechanisms of diabetic complications. *Physiological reviews*, 93(1), 137-188.
- Gerald, S. 2107. Antioidants. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*. 61:165-170.
- Grewal, Ajmer Singh. 2016. Updates on Aldose Reductase Inhibitors for Management of Diabetic Complications and Non-diabetic Disease. *Mini-Reviews in Medical Chemistry*. Vol. 16.
- Guyton A.C. and J.E. Hall. 2007. *Buku Ajar Fisiologi Kedokteran*. Edisi 9. Jakarta: EGC.
- Guyton AC., Hall JE. 2006. *Fisiologi Kedokteran Ed-11*. Jakarta: EGC.
- Hardianto, E. 2019. Potensi Sari Biji Kedelai (*Glycine max*), Rimpang Jahe (*Zingiber officinale*) dan Kombinasinya terhadap Kadar *Superoxide Dismustase* (Sod) dan Jumlah Nekrosis Sel Epitel Glomerulus Ginjal pada Tikus Model Diabetes Mellitus. *Jurnal Kedokteran Komunitas*, 6(3).
- Hashim, P., Sidek, H., Helan, M.H.M., Sabery, A., Palanisamy, U.D., Ilham, M.. 2011. Triterpene composition and bioactivities of *Centella asiatica*. *Molecules*. 16(2):1310-1322.
- Hebbar, S. 2019. RP-HPLC Method Development and Validation of Asiatic Acid Isolated From the Plant *Centella asiatica*. *Int J App Pharm*. 11(3).

- Hussin, M., A.A. Hamid, S. Mohamad, N. Saari, M. Ismail and M.H. Bejo. 2007. Protective effect of *Centella asiatica* extract and powder on oxidative stress in rats [abstract]. *Science Direct*. 100(2).
- IDF. 2015. *Diabetes Atlas 7th Edition*. Brussels: International Diabetes Feredation.
- Iskandar, F. F. 2014. *Pengaruh infusa bawang tiwai (Eleutherina Americana Merr) terhadap gambaran mikroskopik ginjal tikus putih jantan (Rattus Novergicus Strain Wistar) yang diinduksi uranium* (Doctoral dissertation, University of Muhammadiyah Malang).
- Iskandar, F. F. 2017. Pengaruh Infusa Bawang Tiwai (*Eleutherina americana* Merr) Terhadap Gambaran Mikroskopik Ginjal Tikus Putih Jantan (*Rattus novergicus* Strain Wistar) yang Diinduksi Uranium. *Saintika Medika: Jurnal Ilmu Kesehatan Dan Kedokteran Keluarga*, 10(2), 153-162.
- Jawi dan Sri Nilawati. 2007. Gambaran Histologis Hepar Serta Kadar SGOT dan SGPT Darah Mencit yang Diberikan Alkohol Secara Akut dan Kronis. *Dexa Medica*, No.1, Vol.20.
- Jhansi, D., & Kola, M. 2019. The antioxidant potential of *Centella asiatica*: A review. *Journal of Medicinal Plants*, 7(2), 18-20.
- Jumiarni, Wa Ode dan Oom Komalasari. 2017. Eksplorasi Jenis dan Pemanfaatan Tumbuhan Obat pada Masyarakat Suku Muna di Pemukiman Kota Wuna. *Tradisional Jurnal Medika*. 22 (1).
- Junquera et al. 2007. *Histologi Dasar Teks dan Atlas*. Jakarta: Buku Kedokteran EGC.
- Kabir, A. U., Samad, M. B., D'Costa, N. M., Akhter, F., Ahmed, A., & Hannan, J. M. A. 2014. Anti-hyperglycemic activity of *Centella asiatica* is partly mediated by carbohydrase inhibition and glucose-fiber binding. *BMC complementary and alternative medicine*, 14(1):1-14.
- Kamaliani, B. R., Setiasih, N. L. E., & Winaya, I. B. O. 2019. Gambaran Histopatologi Ginjal Tikus Wistar Diabetes Melitus Eksperimental yang Diberikan Ekstrak Etanol Daun Kelor. *Buletin Veteriner Udayana Volume*, 11(1), 71-77.
- Kamall, Sodiq, Margono, Nurul H, Rohmayanti dan Heni L. 2017. Dosis Streptozotocyn Mempengaruhi Mortalitas Mencit Balb-C dalam Proses induksi Hewan Model Diabetes Mellitus. *The University Research Colloquium*.
- Kevin, Theodorus. 2010. Uji Toksisitas Akut *Monocrotophos* Dosis Bertingkat Per Oral Dilihat Dari Gambaran Histopatologis Otak Besar Mencit Balb/C. Universitas Diponegoro Semarang. *Karya Tulis Ilmiah*.
- King GL, Mary RL. 2004. Hyperglycemia-Induced Oxidative Stress in Diabetic Complication. *Histochem Cell Biol*. 122:333-338.
- Kristina, N. N., Kusumah, E. D., & Lailani, P. K. 2015. Analisis fitokimia dan penampilan polapita protein tanaman pegagan (*Centella asiatica*) hasil konservasi in vitro. *Buletin Penelitian Tanaman Rempah dan Obat*, 20(1), 11-20.
- Kumar, Verendra dan Gupta. 2006. Asiatic *Centella*. *Jurnal Penelitian. Provital Group*.

- Kumar, Vinay., Abbas, Abul K., and Aster, Jon C. 2018. *Robbins Basic Pathology, Tenth Edition*. Philadelphia, Pennsylvania : Elsevier.
- Kusmana, C., & Hikmat, A. 2015. Keanekaragaman hayati flora di Indonesia. *Journal of Natural Resources and Environmental Management*, 5(2), 187-187.
- Lasmadiwati, Endah. 2004. *Pegagan: Meningkatkan Daya Ingat, Membuat Awet Muda, Menurunkan Gejala Stress dan Meningkatkan Stamina*. Jakarta: Penebar Swadaya.
- Lea, J. P., & Nicholas, S. B. 2002. Diabetes mellitus and hypertension: key risk factors for kidney disease. *Journal of the National Medical Association*, 94(8 Suppl), 7S.
- Lindawati, N. Y., & Nugroho, A. E. 2014. *Pengaruh Kombinasi Ekstrak Terpurifikasi Herba Sambiloto (Andrographis Paniculata (Burm. F.) Nees) Dan Herba Pegagan (Centella Asiatica (L.) Urban) Terhadap Kadar Glukosa Darah dan Translokasi Protein Glut-4 pada Tikus Diabetes Mellitus Tipe 2 Resisten Insulin* (Doctoral dissertation, [Yogyakarta]: Universitas Gadjah Mada).
- Liu, X., R. Hu, H. Lian, Y. Liu, J. Liu, G. Lin, L. Liu, X. Duan, K. Yong, L. Ye. 2015. Dual color immunofluorescent labeling with quantum dots of the diabetes-associated proteins aldose reductase and Toll-like receptor 4 in the kidneys of diabetic rats. *International Journal of Nanomedicine*. 10. 3651-3662.
- Maezaw, Y., M. Takemoto, K. Yokote. 2015. Cell biology of diabetic nephropathy: roles of endothelial cells, tubulointerstitial cells and podocytes. *Journal of Diabetes Investigation*. 6. 3-15.
- Mahmoodnia, L., Aghadavod, E., Beigrezaei, S., & Rafieian-Kopaei, M. 2017. An update on diabetic kidney disease, oxidative stress and antioxidant agents. *Journal of renal injury prevention*. 6(2):153.
- Mardiana, Helvi T. 2008. Pengaruh Pemberian Timbal (pb) terhadap Kadar Melondialdehyde (MDA) Plasma Mencit. *Tesis*. Medan: Pascasarjana Universitas Sumatra Utara.
- Mareta, C. A. 2020. Efektifitas Pegagan (*Centella asiatica*) Sebagai Antioksidan. *Jurnal Medika Utama*, 2(01), 390-394.
- Masola, B., Oguntibeju, O. O., & Oyenih, A. B. (2018). *Centella asiatica* ameliorates diabetes-induced stress in rat tissues via influences on antioxidants and inflammatory cytokines. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 101, 447-457.
- Maulida, U., Jofrisha, J., & Mauliza, M. 2019. Uji Aktivitas Antidiabetes Ekstrak Etanol pada Tanaman Pegagan (*Centella Asiatica* (L) Urban). *KATALIS: Jurnal Penelitian Kimia dan Pendidikan Kimia*, 2(2), 1-8.
- Mega, Michael S. 2000. The Cholinergic Deficit in Alzheimer's Disease: Impact on Cognition, Behaviour and Function. *International Journal of Neuropsychopharmacology*. 3 (2).
- Mensah-Brown, E. P. K., Obineche, E. N., Galadari, S., Chandranath, E., Shahin, A., Ahmed, I., ... & Adem, A. 2005. Streptozotocin-induced diabetic

- nephropathy in rats: the role of inflammatory cytokines. *Cytokine*, 31(3), 180-190.
- Mohan, Harsh. 2015. *Textbook of Pathology, Seventh Edition*. New Delhi, India: Jaypee Brothers Medical Publishers (P) Ltd. ISBN: 978-93-5152-369-7.
- Muchtaromah, B., Grian, T. P., & Hakim, L. 2013. Gambaran histologi pankreas tikus diabetes mellitus kronis yang dicekoki daun *Centella asiatica* (L.) urban dalam bentuk segar, rebusan dan ekstrak etanol. *Saintis (Jurnal Integrasi Sains dan Islam)*, 2(1).
- Najafian, B., Alpers, C. E., & Fogo, A. B. 2011. Pathology of human diabetic nephropathy. *Diabetes and the Kidney*, 170, 36-47.
- Ndisang, J. F., Vannacci, A., & Rastogi, S. 2017. Insulin resistance, type 1 and type 2 diabetes, and related complications 2017. *Journal of Diabetes Research*.
- Orhan, Ilkay Erdogan. 2012. Review Article : *Centella asiatica* (L.) Urban: From Traditional Medicine to Modern Medicine with Neuroprotective Potential. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. Article ID: 946259.
- Oyenihi, A. B., Ahiane, B. O., Oyenihi, O. R., & Masola, B. 2020. *Centella asiatica*: its potential for the treatment of diabetes. In *Diabetes* (pp. 213-222). Academic Press.
- Palupi, F. D., Waskita, B., & Nuhriawangsa, A. M. P. 2019. Pengaruh dosis dan lama waktu pemberian ekstrak etanol pegagan (*Centella asiatica*) terhadap kadar gula darah dan derajat insulinitis tikus model diabetes melitus tipe 2. *Media Gizi Mikro Indonesia*, 10(2), 111-124.
- Papatheodorou, K., Banach, M., Bekiari, E., Rizzo, M., & Edmonds, M. 2018. Complications of diabetes 2017. *Journal of Diabetes Research*.
- Pardede, S. O. 2016. Nefropati diabetik pada anak. *Sari Pediatri*, 10(1), 8-17.
- Pourghasem, M., E.Nasiri, H. Shafi H. 2014. Early Renal Histological Changes in Alloxan-Induced Diabetic Rats. *International Journal of Molecular and Cellular Medicine*. 3. 11-15.
- Prakash, V., Jaiswal, N. I. S. H. I. T. A., & Srivastava, M. 2017. A review on medicinal properties of *Centella asiatica*. *Asian J Pharm Clin Res*, 10(10), 69.
- Prasetyaning, U., Andari, D., & Agustini, S. M. 2013. Pengaruh Pemberian Minuman Berenergi Subakut Terhadap Gambaran Histologi Ginjal Tikus Putih Strain Wistar. *Saintika Medika: Jurnal Ilmu Kesehatan dan Kedokteran Keluarga*, 9(1), 46-53.
- Price, S.A., dan Wilson, L. M. 2006. Patofisiologi: konsep klinis proses-proses penyakit, Edisi 6. Alih bahasa oleh Hartanto. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC.
- Ramadhan, Realsyah. 2019. Uji Aktivitas Antioksidan Menggunakan Dpph Dan Potensi Obat Oral Senyawa Nanopartikel Ekstrak Pegagan (*Centella Asiatica*) Tersalur Kitosan Berdasarkan Hasil Analisis Lcms. Fakultas Sains dan Teknologi UIN Malang. *Skripsi*.

- Raza H, Jhon A. 2013. *Streptozotocin-Induced Cytotoxicity, Oxidative Stress and Mitochondrial Dysfunction in Human Hepatoma HepG2 Cells*. Vol.13. Issue.5751-5767.
- Razali, N. N. M., Ng, C. T., & Fong, L. Y. 2019. Cardiovascular protective effects of *Centella asiatica* and its triterpenes: a review. *Planta medica*, 85(16), 1203-1215.
- Rivandi, J., & Yonata, A. 2015. Hubungan diabetes melitus dengan kejadian gagal ginjal kronik. *Jurnal Majority*, 4(9), 27-34.
- Rohmawati, Mukti. 2015. Karakterisasi Morfologi Dan Anatomi Pegagan (*Centella Asiatica* (L.) Urban.) Di Kabupaten Batang Sebagai Sumber Belajar Pada Mata Kuliah Praktikum Morfologi Dan Anatomi Tumbuhan. UIN Walisongo. *Skripsi*.
- Samuelson, DA. 2007. *Textbook of Veterinary Histology*. Missouri: Elseiver.
- Saputra, N. T., Suartha, I. N., & Dharmayudha, A. A. G. O. 2018. Agen diabetagonik streptozotocin untuk membuat tikus putih jantan diabetes mellitus. *Buletin Veteriner Udayana*, 116-121.
- Schrijvers B.F., de Vriese A.S, and Flyvbjerg A. 2004. Form Hyperglycemia to Diabetic Kidney Disease: The Role of Metabolic, Hemodynamic, Intracellular Factors and Growth factors/Cytokines Endocrine. *Reviews*: 25(6):971-1010.
- Seevaratnam, V., Banumathi, P., Premalatha, M. R., Sundaram, S. P., & Arumugam, T. 2012. Functional properties of *Centella asiatica* (L.): a review. *Int J Pharm Pharm Sci*, 4(5), 8-14.
- Shihab, M. Quraish. 2002. *Tafsir al-Misbah; Pesan, Kesan, dan Keserasian Alquran* Jilid 10 hal 12. Jakarta: Lentera Hati.
- Shihab, M. Quraish. 2002. *Tafsir al-Misbah; Pesan, Kesan, dan Keserasian Alquran* Jilid 13 hal 350. Jakarta: Lentera Hati.
- Shofia, Vivi. 2013. Studi Pemberian Ekstrak Rumpun Laut Coklat (*Sargassum prismaticum*) terhadap Kadar Malondialdehid dan Gambaran Histologi Jaringan Ginjal pada Tikus Diabetes Mellitus Tipe 1. *Kimia Student Jurnal*. Vol. 1, No. 1. Universitas Brawijaya.
- Simanjuntak. 2007. Radikal Bebas dan Senyawa Toksik Karbon Tetraklorida. No.1, Vol.18. *Bina Widya. Fakultas Kedokteran*.
- Singh, D. K., K.Farrington. 2010. The tubulointerstitium in early diabetic nephropathy: prime target or bystander? *International Journal of Diabetes in Developing Country*. 30(4). 185-190.
- Sopianti, D. S. 2020. Review, Gambaran Efek Samping Metformin pada Pasien Diabetes Melitus Tipe II. *Jurnal Ilmiah Pharmacy*, 7(2), 209-221.
- Suhita, L. P. R., Sudira, I. W., & Winaya, I. B. O. 2013. Histopatologi ginjal tikus putih akibat pemberian ekstrak pegagan (*Centella asiatica*) peroral. *Buletin Veteriner Udayana*.
- Susianti, Hani. 2019. *Memahami interpretasi pemeriksaan laboratorium penyakit ginjal kronis. Cetakan 1*. Malang: UB Press.
- Suyono S. 2006. *Diabetes Melitus di Indonesia. Buku ajar Ilmu Penyakit Dalam. Ed. IV*. Jakarta: Pusat penerbitan Ilmu Penyakit dalam FK UI.

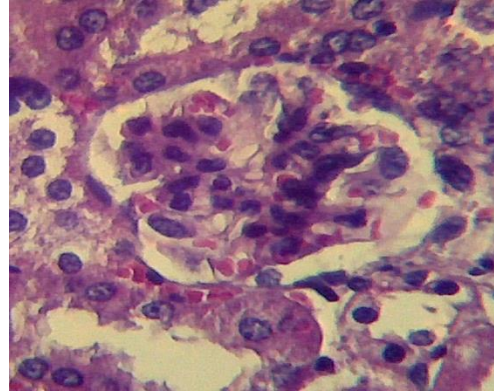
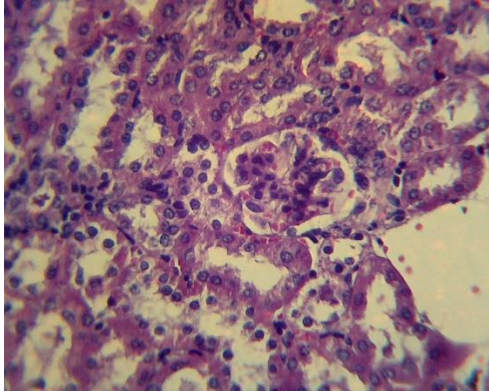
- Szkudelski, T. 2001. The Mechanism of Alloxan and Streptozotocin Action in β -cells of the Rat Pancreas. *Physiol Res.* (50).
- Taneda S, Honda K, Tomidokoro K, Uto K, Nitta K. 2010. Eicosapentaenoic Acid Restored Diabetic Tubular Injury Through Regulating Oxidative Stress and Mitochondrial Apoptosis. *Am J Physiol Renal Physiol.*
- Tatto, Dermiati, Niluh PD, Feiverin Tibe. 2017. Efek Antihiperkolesterol dan Antihiperhgikemik Ekstrak Daun Ceremai (*Phyllanthus acidus* (L.) Skeels) pada Tikus Putih Jantan (*Rattus norvegicus*) Hiperkolesterol Diabetes. *Jurnal Farmasi Galenika.* 3(2).
- Tjokroprawiro, A., P. Boedi, C. Effendi dan D. S. Santoso. 2015. *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga*. Surabaya: Airlangga University Press.
- Tolistiawaty, Intan, Junus W, Phetisya P, dan Oktaviani. 2014. Gambaran Kesehatan pada Mencit (*Mus musculus*) di Instalansi Hewan Coba. *Jurnal Vektor Penyakit.* 8(1).
- Tulung, G. L., Bodhi, W., & Siampa, J. P. 2021. Uji Efektivitas Ekstrak Etanol Daun Pegagan (*Centella asiatica* (L.) Urban) sebagai Antidiabetes Terhadap Tikus Putih Jantan (*Rattus norvegicus*) yang Diinduksi Aloksan. *Pharmacon*, 10(1), 736-742.
- Utami, P dan Tim Lentera. 2003. *Tanaman Obat yang Mengatasi Diabetes Mellitus* Cetakan Ketiga. Yogyakarta : PT. Agromedia.
- Wallace, M. A. 1998. Anatomy and physiology of the kidney. *AORN journal*, 68(5), 799-820.
- Widyatmoko B.S. 2009. Aktivitas Antioksidan Vitamin C dan E pada Kadar SGOT dan SGPT Serum Tikus Putih yang Terpapar Allethrin. *Skripsi*.
- Wijayakusuma, H. M. 2008. *Ramuan Lengkap Herbal Sembuhkan Penyakit*. Jakarta: Pustaka Bunda.
- Winarto, W.P dan M. Subakti. 2003. Khasiat dan Manfaat Pegagan Tanaman Penambah Daya Ingat. Jakarta: Agromedia Pustaka.
- Yamamoto, T., T. Nakamura, N. A. Noble, E. Ruoslahti, W. A. Border. 1993. Expression of transforming growth factor beta is elevated in human and experimental diabetic nephropathy. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 90. 1814-1818.
- Yasurin P, Malinee S, Theerawut P. 2016. Review : The Bioavailability Activity of *Centella asiatica*. *KMUTNB International Journal of Applied Science and Technology.* 9(1):1-9.
- Yu, S. M. W., & Bonventre, J. V. 2018. Acute kidney injury and progression of diabetic kidney disease. *Advances in chronic kidney disease*, 25(2), 166-180.
- Yuriska, Anindhita. 2009. Efek Aloksan terhadap Kadar Glukosa Darah Tikus Wistar. Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro. *Karya Ilmiah*.
- Zafar M, Naqvi SN. 2010. Effect of STZ-Induced Diabetes on the Relative Weight of Kidney, Liver and Pancreas in Albino Rats. *A Comparative Study.* 28 (1).
- Zaki, L. H., Mohamed, S. M., Bashandy, S. A., Morsy, F. A., Tawfik, K. M., & Shahat, A. A. 2017. Hypoglycemic and antioxidant effects of Hibiscus

- rosa-sinensis L. leaves extract on liver and kidney damage in streptozotocin induced diabetic rats. *African Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 11(13), 161-169.
- Zheng C, Qin L. 2007. Chemical components of *Centella asiatica* and their bioactivities. *J Chinese Integ. Med.* 5(3).
- Ziyadeh FN. 2004. Mediators of diabetic renal disease: the case for TGF- β as the major mediator. *Journal of the American Society of Nephrology*. 15(1): 555-557.
- Zuhud EAM, Hikmat A. 2009. *Hutan tropika Indonesia sebagai Gudang Obat Bahan Alam bagi Kesehatan Mandiri Bangsa*. Bogor: Pusat Penelitian dan Pengembangan Hutan Tanaman. Balitbang Kehutanan. Kementerian Kehutanan. Hal. 17-28.

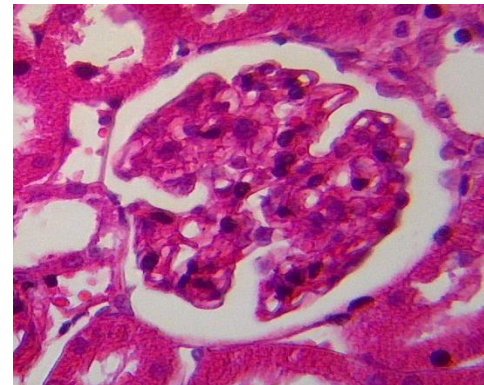
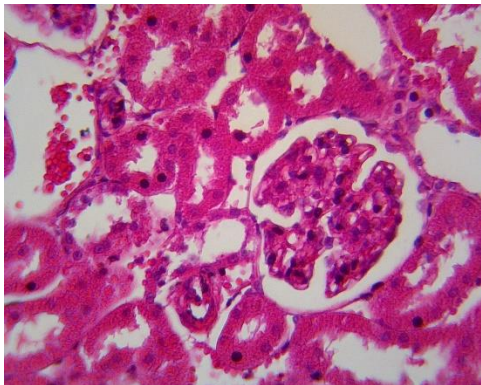
LAMPIRAN

Lampiran 1. Foto Pengamatan

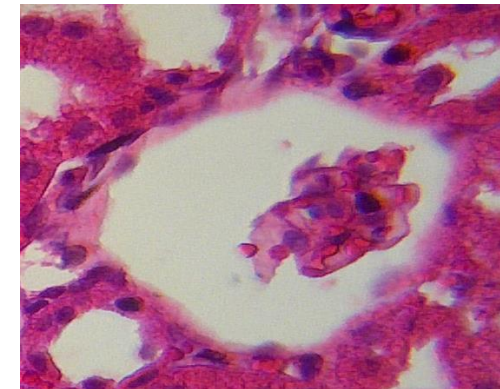
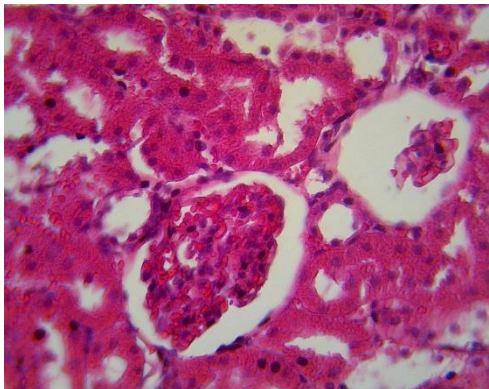
K- (Kontrol Negatif) Perbesaran 400X



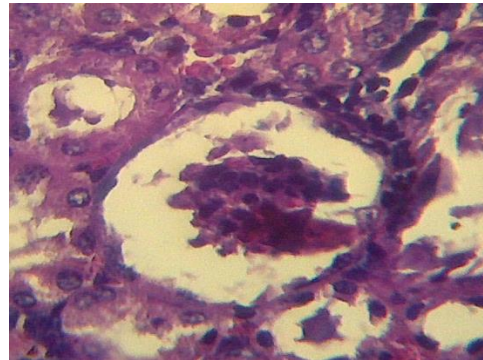
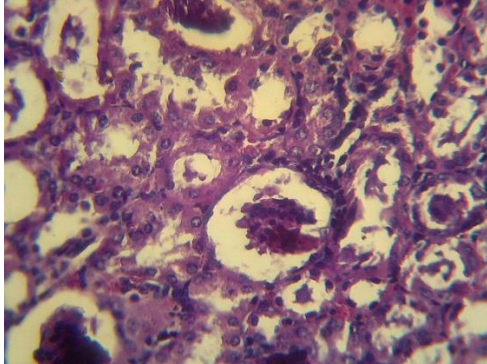
K+ (Kontrol Positif) Perbesaran 400X



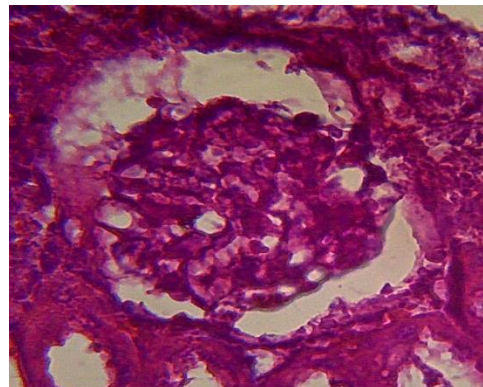
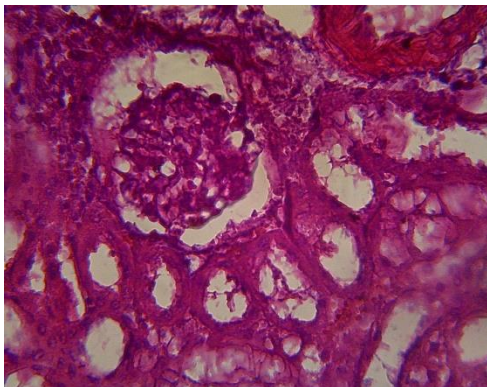
P1 (Eksatrak Pegagan 0 mg/kg BB) Perbesaran 400X



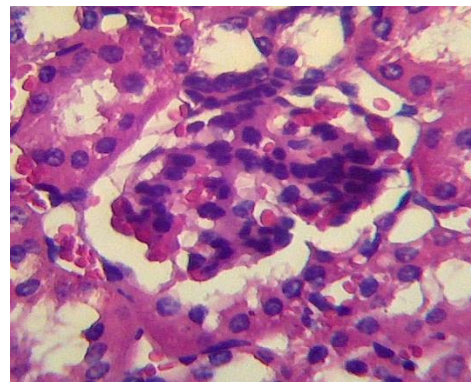
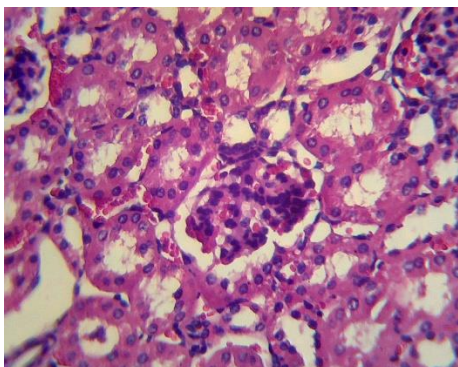
P2 (Ekstrak Pegagan 120 mg/kg BB) Perbesaran 400X



P3 (Ekstrak Pegagan 180 mg/kg BB) Perbesaran 400X



P4 (Ekstrak Pegagan 240 mg/kg BB) Perbesaran 400X



Lampiran 2. Penentuan dan Perhitungan Dosis

1. Perhitungan dosis STZ

Dosis STZ menggunakan repeated low dose yaitu 40 mg/kgBB

Dosis untuk mencit 30 gram:

$$\frac{n}{30} = \frac{40}{1000}$$

$$n = \frac{40}{1000} \times 30$$

$$n = \frac{12000}{1000}$$

$$n = 1.2 \text{ mg/kg BB}$$

Proses pelarutan STZ dalam buffer sitrat 0.02 M:

- STZ 500 mg dilarutkan dalam 50 ml buffer sitrat 0.02 M (dalam 1 ml larutan mengandung 10 mg STZ)

$$1 : 10$$

1 ml asam sitrat : 10 mg STZ

Untuk 1 ekor dalam 1 hari : 1.2 mg STZ dalam 0.12 ml asam sitrat

Untuk 25 ekor dalam 1 hari: 30 mg STZ dalam 3 ml asam sitrat

2. Hitungan dosis terapi Ekstrak pegagan (*Centella asiatica*)

- Dosis 120 mg/kgBB untuk 1 ekor mencit dengan berat badan 30 gram:

$$120 = 1000$$

$$n = 30 \text{ gram}$$

$$\frac{n}{30} = \frac{120}{1000}$$

$$n = \frac{120}{1000} \times 30$$

$$n = \frac{3600}{1000} = 3.6$$

- Dosis 180 mg/kgBB untuk 1 ekor mencit dengan berat badan 30 gram:

$$180 = 1000$$

$$n = 30 \text{ gram}$$

$$\frac{n}{30} = \frac{180}{1000}$$

$$n = \frac{180}{1000} \times 30$$

$$n = \frac{5400}{1000} = 5.4$$

- Dosis 240 mg/kgBB untuk 1 ekor mencit dengan berat badan 30 gram:

$$240 = 1000$$

$$n = 30 \text{ gram}$$

$$\frac{n}{30} = \frac{240}{1000}$$

$$n = \frac{240}{1000} \times 30$$

$$n = \frac{7200}{1000} = 7.2$$

Lampiran 3. Hasil SPSS Glomerulus

- Hasil Skoring Glomerulus

Ulangan	Lapang Pandang	P1	P2	P3	P4	K+	K-
1	1	3	2.5	2.5	2	2	1.5
	2	3	3	2.5	1.5	2	1
	3	3.5	2.5	2	1.5	2	1.5
	4	3.5	2.5	2	1.5	2	1
	5	3	2.5	2	2	2.5	1
Jumlah		16	13	11	8.5	10.5	6
2	1	3	2.5	2	1.5	2	1.5
	2	3.5	2.5	2	2	2	1.5
	3	3	3	2	2	2.5	1.5
	4	3	2.5	2	1.5	2	1
	5	3.5	2.5	2	2	2	1
Jumlah		16	13	10	9	10.5	6.5
3	1	3	2.5	2	1.5	2	1
	2	3	2.5	2	2	2.5	1
	3	3.5	2.5	2	2	2	1
	4	3.5	2.5	2	2	2.5	1
	5	3.5	2.5	2	1.5	2.5	1
Jumlah		13	12.5	10	9	11.5	5
4	1	3	2.5	2.5	2	2.5	1.5
	2	3.5	2.5	2	2	2.5	1.5
	3	3.5	2.5	2.5	1.5	2.5	1
	4	3	2.5	2	2	2	1.5
	5	3.5	2.5	2	1.5	2	1.5
Jumlah		16.5	12.5	11	9	11.5	7
Total		61,5	51	42	35,5	44	24,5
Rata-rata		15.375	12.75	10.5	8.875	11	6.125

- Uji Normalitas

Descriptives

		Statistic	Std. Error
Data	Mean	10.7708	.62263
	95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	9.4828
		Upper Bound	12.0588
	5% Trimmed Mean	10.7685	
	Median	10.7500	
	Variance	9.304	

	Std. Deviation	3.05023	
	Minimum	5.00	
	Maximum	16.50	
	Range	11.50	
	Interquartile Range	3.88	
	Skewness	.095	.472
	Kurtosis	-.249	.918

Tests of Normality						
	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Data	.107	24	.200*	.970	24	.656

*. This is a lower bound of the true significance.

a. Lilliefors Significance Correction

- **Uji Homogenitas**

Descriptives								
data								
	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean		Minimum	Maximum
					Lower Bound	Upper Bound		
Kontrol Negatif	4	6.1250	.85391	.42696	4.7662	7.4838	5.00	7.00
Kontrol Positif	4	11.0000	.57735	.28868	10.0813	11.9187	10.50	11.50
P1=Ekstrak Pegagan (0 mg/kg BB)	4	15.3750	1.60078	.80039	12.8278	17.9222	13.00	16.50
P2=Ekstrak Pegagan (120 mg/kg BB)	4	12.7500	.28868	.14434	12.2907	13.2093	12.50	13.00
P3=Ekstrak Pegagan (180 mg/kg BB)	4	10.5000	.57735	.28868	9.5813	11.4187	10.00	11.00

P4=Ekstrak Pegagan (240 mg/kg BB)	4	8.8750	.25000	.12500	8.4772	9.2728	8.50	9.00
Total	24	10.7708	3.05023	.62263	9.4828	12.0588	5.00	16.50

Test of Homogeneity of Variances

		Levene Statistic	df1	df2	Sig.
Data	Based on Mean	.038	3	20	.990
	Based on Median	.028	3	20	.993
	Based on Median and with adjusted df	.028	3	19.727	.993
	Based on trimmed mean	.036	3	20	.990

- Oneway Anova**

Descriptives								
data								
	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean		Minimum	Maximum
					Lower Bound	Upper Bound		
Kontrol Negatif	4	6.1250	.85391	.42696	4.7662	7.4838	5.00	7.00
Kontrol Positif	4	11.0000	.57735	.28868	10.0813	11.9187	10.50	11.50
P1=Ekstrak Pegagan (0 mg/kg BB)	4	15.3750	1.60078	.80039	12.8278	17.9222	13.00	16.50
P2=Ekstrak Pegagan (120 mg/kg BB)	4	12.7500	.28868	.14434	12.2907	13.2093	12.50	13.00
P3=Ekstrak Pegagan (180 mg/kg BB)	4	10.5000	.57735	.28868	9.5813	11.4187	10.00	11.00
P4=Ekstrak Pegagan (240 mg/kg BB)	4	8.8750	.25000	.12500	8.4772	9.2728	8.50	9.00

Total	24	10.7708	3.05023	.62263	9.4828	12.0588	5.00	16.50
-------	----	---------	---------	--------	--------	---------	------	-------

ANOVA					
Data	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	201.677	5	40.335	58.968	.000
Within Groups	12.313	18	.684		
Total	213.990	23			

- Uji lanjut Duncan

Post Hoc Tests

Homogeneous Subsets

Data						
Duncan ^{a,b}						
Perlakuan	N	Subset				
		1	2	3	4	5
Kontrol Negatif	4	6.1250				
P4=Ekstrak Pegagan (240 mg/kg BB)	4		8.8750			
P3=Ekstrak Pegagan (180 mg/kg BB)	4			10.5000		
Kontrol Positif	4			11.0000		
P2=Ekstrak Pegagan (120 mg/kg BB)	4				12.7500	
P1=Ekstrak Pegagan (0 mg/kg BB)	4					15.3750
Sig.		1.000	1.000	.404	1.000	1.000

Means for groups in homogeneous subsets are displayed.

Based on observed means.

The error term is Mean Square(Error) = .684.

a. Uses Harmonic Mean Sample Size = 4.000.

b. Alpha = 0.05.

Lampiran 4. Hasil SPSS Tubulus

- Hasil Skoring Tubulus

Ulangan	Lapang Pandang	P1	P2	P3	P4	K+	K-
1	1	3	2.5	2	2	2	1
	2	3	2.5	2	2	2	1
	3	3.5	2.5	2	1.5	2	1
	4	3.5	2.5	2.5	1.5	2	1
	5	3	3	2	1.5	2.5	1
Jumlah		16	13	10.5	8.5	10.5	5
2	1	3	3	2	2	2.5	1
	2	3.5	2.5	2.5	2	2.5	1
	3	3	2.5	2.5	1.5	2	1
	4	3.5	3	2	2	2	1
	5	3	2.5	2	1.5	2	1
Jumlah		16	13.5	11	9	11	5
3	1	3	3	2	1.5	2.5	1
	2	3	3	2	2	2.5	1
	3	3	2.5	2	2	2	1
	4	3	2.5	2	2	2.5	1
	5	3	2.5	2	1.5	2.5	1
Jumlah		15	13.5	10	9	12	5
4	1	3	2.5	2	1.5	2	1
	2	3	2.5	2.5	1.5	2.5	1
	3	3.5	2.5	2	2	2	1
	4	3.5	2.5	2	1.5	2.5	1.5
	5	3	3	2	2	2.5	1.5
Jumlah		16	13	10.5	8.5	11.5	6
Total		63	53	42	35	45	21
Rata-rata		15.75	13.25	10.5	8.75	11.25	5.25

- Uji Normalitas

Descriptives			
		Statistic	Std. Error
Data	Mean	10.7917	.69543
	95% Confidence Interval for Lower Bound	9.3531	
	Mean Upper Bound	12.2303	
	5% Trimmed Mean	10.8241	
	Median	10.7500	
	Variance	11.607	

	Std. Deviation	3.40689	
	Minimum	5.00	
	Maximum	16.00	
	Range	11.00	
	Interquartile Range	4.75	
	Skewness	-.201	.472
	Kurtosis	-.645	.918

Tests of Normality						
	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Data	.091	24	.200*	.945	24	.211

*. This is a lower bound of the true significance.

a. Lilliefors Significance Correction

• Uji Homogenitas

Descriptives								
data								
	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean		Minimum	Maximum
					Lower Bound	Upper Bound		
Kontrol Negatif	4	5.2500	.50000	.25000	4.4544	6.0456	5.00	6.00
Kontrol Positif	4	11.2500	.64550	.32275	10.2229	12.2771	10.50	12.00
P1=Ekstrak Pegagan (0 mg/kg BB)	4	15.7500	.50000	.25000	14.9544	16.5456	15.00	16.00
P2=Ekstrak Pegagan (120 mg/kg BB)	4	13.2500	.28868	.14434	12.7907	13.7093	13.00	13.50
P3=Ekstrak Pegagan (180 mg/kg BB)	4	10.5000	.40825	.20412	9.8504	11.1496	10.00	11.00
P4=Ekstrak Pegagan (240 mg/kg BB)	4	8.7500	.28868	.14434	8.2907	9.2093	8.50	9.00

Total	24	10.7917	3.40689	.69543	9.3531	12.2303	5.00	16.00
-------	----	---------	---------	--------	--------	---------	------	-------

Test of Homogeneity of Variances					
		Levene Statistic	df1	df2	Sig.
Data	Based on Mean	.857	5	18	.528
	Based on Median	.375	5	18	.859
	Based on Median and with adjusted df	.375	5	9.600	.854
	Based on trimmed mean	.748	5	18	.598

- Uji Oneway ANOVA

Descriptives								
data								
					95% Confidence Interval for Mean			
	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	Lower Bound	Upper Bound	Minimum	Maximum
Kontrol Negatif	4	5.2500	.50000	.25000	4.4544	6.0456	5.00	6.00
Kontrol Positif	4	11.2500	.64550	.32275	10.2229	12.2771	10.50	12.00
P1=Ekstrak Pegagan (0 mg/kg BB)	4	15.7500	.50000	.25000	14.9544	16.5456	15.00	16.00
P2=Ekstrak Pegagan (120 mg/kg BB)	4	13.2500	.28868	.14434	12.7907	13.7093	13.00	13.50
P3=Ekstrak Pegagan (180 mg/kg BB)	4	10.5000	.40825	.20412	9.8504	11.1496	10.00	11.00
P4=Ekstrak Pegagan (240 mg/kg BB)	4	8.7500	.28868	.14434	8.2907	9.2093	8.50	9.00
Total	24	10.7917	3.40689	.69543	9.3531	12.2303	5.00	16.00

ANOVA					
data					
	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	263.208	5	52.642	252.680	.000
Within Groups	3.750	18	.208		
Total	266.958	23			

- Uji Lanjut Duncan

Post Hoc Tests

Homogeneous Subsets

Data							
Duncan ^{a,b}							
Perlakuan	N	Subset					
		1	2	3	4	5	6
Kontrol Negatif	4	5.2500					
P4=Ekstrak Pegagan (240 mg/kg BB)	4		8.7500				
P3=Ekstrak Pegagan (180 mg/kg BB)	4			10.5000			
Kontrol Positif	4				11.2500		
P2=Ekstrak Pegagan (120 mg/kg BB)	4					13.2500	
P1=Ekstrak Pegagan (0 mg/kg BB)	4						15.7500
Sig.		1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000

Means for groups in homogeneous subsets are displayed.

Based on observed means.

The error term is Mean Square(Error) = .208.

a. Uses Harmonic Mean Sample Size = 4.000.

b. Alpha = 0.05.



**KEMENTERIAN AGAMA
UNIVERSITAS ISLAM NEGERI MAULANA MALIK IBRAHIM MALANG
FAKULTAS SAINS DAN TEKNOLOGI**

JURUSAN BIOLOGI

Jl. Gajayana No. 50 Malang 65144 Telp./ Faks. (0341) 558933
Website: <http://biologi.uin-malang.ac.id> Email: biologi@uin-malang.ac.id

Form Checklist Plagiasi

Nama : Zeni Putri Lestari

NIM : 17620004

Judul : Potensi Ekstrak Pegagan (*Centella asiatica*) dalam Memperbaiki
Histopatologi Ginjal Mencit (*Mus musculus*) Diabetes Komplikasi

No	Tim Checkplagiasi	Skor Plagiasi	TTD
1	Azizatur Rohmah, M.Sc		
2	Berry Fakhry Hanifa, M.Sc		
3	Bayu Agung Prahardika, M.Si		
4	Maharani Retna Duhita, M.Sc	14%	

Mengetahui,
Program Studi Biologi

Dr. Evika Sandi Savitri, M. P
NIP. 19741018 200312 2 002



KEMENTERIAN AGAMA
UNIVERSITAS ISLAM NEGERI MAULANA MALIK IBRAHIM MALANG
FAKULTAS SAINS DAN TEKNOLOGI
PROGRAM STUDI BIOLOGI
Jl. Gajayana No. 50 Malang 65144 Telp (0341) 558933, Fax. (0341) 558933

KARTU KONSULTASI SKRIPSI

Nama : Zeni Putri Lestari
NIM : 17620004
Program Studi : S1 Biologi
Semester : Genap TA 2020/2021
Pembimbing : Prof.Dr.drh.Bayyinatul Muchtaromah,M.Si
Judul Skripsi : Potensi Ekstrak Pegagan (*Centella asiatica*) dalam Memperbaiki Histopatologi Ginjal Mencit (*Mus musculus*) Diabetes Komplikasi

No	Tanggal	Uraian Materi Konsultasi	Ttd. Pembimbing
1.	20 Januari 2021	Konsultasi Bab 1,2,dan 3	
2.	13 Februari 2021	Konsultasi dan Revisi Bab 1,2, dan 3	
3.	6 April 2021	Konsultasi dan Revisi Bab 1,2, dan 3	
4.	7 Mei 2021	Konsultasi dan Revisi Bab 1 dan 3	
5.	11 Mei 2021	ACC Proposal Skripsi	
6.	30 Juni 2021	Konsultasi Analisis Data	
7.	2 September 2021	Konsultasi Bab 4 dan 5	
8.	8 September 2021	ACC Skripsi	
9.			
10.			
11.			
12.			

Pembimbing Skripsi,

Prof.Dr.drh.Hj.Bayyinatul Muchtaromah,M.Si
NIP. 19710919 200003 2 001

Malang, 09 September 2021
Ketua Program Studi,

Dr. Indira Sandi Savitri, M.P
NIP.197410182003122002



KEMENTERIAN AGAMA
UNIVERSITAS ISLAM NEGERI MAULANA MALIK IBRAHIM MALANG
FAKULTAS SAINS DAN TEKNOLOGI
PROGRAM STUDI BIOLOGI
Jl. Gajayana No. 50 Malang 65144 Telp (0341) 558933, Fax. (0341) 558933

KARTU KONSULTASI SKRIPSI

Nama : Zeni Putri Lestari
NIM : 17620004
Program Studi : S1 Biologi
Semester : Genap TA 2020/2021
Pembimbing : Mujahidin Ahmad,M.Si
Judul Skripsi : Potensi Ekstrak Pegagan (*Centella asiatica*) dalam Memperbaiki Histopatologi Ginjal Mencit (*Mus musculus*) Diabetes Komplikasi

[illegible]

Pembimbing Skripsi,

Mujahidin Ahmad, M. Sc
NIP. 198605122019031002

Malang, 09 September 2021
Ketua Program Studi,



Dr. Evika Sandi Savitri, M.P
NIP.19741018200312200