BAB II. TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Telaah Pustaka

2.1.1. Diabetes Melitus

Diabetes melitus adalah sindrom kronis terkait gangguan metabolisme karbohidrat, protein, dan lipid (Albert *et al*., 2012) yang ditandai dengan hiperglikemia dikarenakan insufisiensi sekresi insulin atau resistensi insulin atau keduanya (Purnamasari, 2014). Diabetes melitus diklasifikasikan menjadi 4 jenis yaitu DM tipe 1, DM tipe 2, DM tipe lain, dan DM gestasional. Diabetes melitus tipe 1 disebabkan oleh destruksi sel beta pankreas (penghasil insulin) karena reaksi autoimun dan paling sering terjadi pada anak-anak sehingga terjadi defisiensi total atau subtotal insulin. Diabetes melitus tipe 2 dikarenakan faktor heterogen yang menyebabkan penurunan jumlah reseptor sel target insulin, sehingga terjadi resistensi insulin yang diikuti gangguan sekresi insulin (Powers, 2012). Diabetes melitus tipe 2 adalah jenis diabetes melitus yang paling banyak terjadi hingga 90% dari total angka kejadian diabetes melitus di dunia (WHO, 2015). Diabetes melitus tipe lain dikarenakan defek genetik spesifik, infeksi, tumor, penggunaan obat atau senyawa kimia yang mengganggu kerja insulin. Diabetes melitus tipe gestasional dikarenakan perubahan hormonal yang menyebabkan perubahan metabolisme sehingga menyebabkan resistensi insulin (Powers, 2012).

Penyebab diabetes melitus tipe 2 bersifat multifaktorial yang dapat dipicu oleh beberapa faktor resiko seperti kelainan poligenik, obesitas, penuaan, kurangnya aktivitas fisik, dan hiperinsulinemia (Purnamasari, 2014). Lyssenko *et al*. (2008) melaporkan bahwa adanya riwayat keluarga yang menderita DM tipe 2, peningkatan *Body Mass Index* (BMI), peningkatan enzim hati, kebiasaan merokok, dan penurunan kadar dan kerja insulin merupakan faktor resiko dari DM tipe 2. Maka dari itu penyebab dari DM tipe 2 sulit ditegakkan secara tunggal.

Diabetes melitus tipe 2 secara garis besar memiliki beberapa tahap yang sama pada patogenesis. Hiperglikemia dan hiperinsulinemia adalah tahap awal dari DM tipe 2 sebagai respon dari sel β pankreas untuk menekan kadar gula darah tetap normal. Insulin yang berlebih ditangkap oleh miosit (sel otot skeletal), hepatosit,

dan adiposit sebagai sinyal untuk mengekspresikan *Glucose Transporter 4* (GLUT 4), suatu gerbang sel yang memfasilitasi influks glukosa dari ruang ekstraseluler ke dalam intraseluler sehingga kadar gula darah di ruang ekstraseluler termasuk darah tetap dalam kadar normal (Powers, 2012). Tingginya kadar lemak atau senyawa antara lemak intraseluler berperan pada resistensi insulin. Tingginya kadar lemak intraseluler akan menyebabkan penurunan efektivitas kerja mitokondria sehingga terjadi penumpukan senyawa antara lemak berupa Diasil Gliserol (DAG) dan peningkatan aktivitas Protein Kinase C (PKC). Senyawa tersebut mengganggu transduksi sinyal insulin. Gangguan transduksi sinyal insulin akan menyebabkan penurunan ekspresi GLUT 4, peningkatan glukoneogenesis di hepatosit, peningkatan kadar lemak bebas di darah, dan penurunan sekresi adipokin yang mengakibatkan resistensi insulin (Shulman, 2014). Akumulasi resistensi insulin yang terjadi di miosit, hepatosit, dan adiposit menyebabkan peningkatan kadar lemak dan glukosa darah yang mengakibatkan lipotoksisitas, glukotoksisitas, dan kegagalan kompensasi sekresi insulin pada sel β pankreas yang berakibat hiperglikemia dan hipoinsulinemia karena kematian sel β pankreas (Powers, 2012).

Keadaan DM tipe 2 yang akut maupun kronis dapat menimbulkan komplikasi jika tidak diobati dengan baik. Komplikasi akut DM tipe 2 yaitu ketoasidosis dan hiperglikemia hiperosmolaritas. Komplikasi kronis DM tipe 2 dapat berupa kelainan mikrovaskular (retinopati, nefropati, dan neuropati) dan makrovaskular (penyakit pembuluh darah perifer, serebrovaskuler, dan kardiovaskuler) (Powers, 2012). Komplikasi kronis DM tipe 2 diawali dengan keadaan hiperglikemia yang berkepanjangan. Hiperglikemia berkepanjangan dapat menyebabkan penumpukan sorbitol dan fruktosa intraseluler, pembentukan *Advanced Glycation End Products* (AGEs), stres oksidatif, peningkatan koagulasi, dan inflamasi sistemik. Hal tersebut dapat mengakibatkan iskemia dan hipoksia jaringan karena penyempitan pembuluh darah (Waspadji, 2014). Jeenger *et al*. (2014) melaporkan bahwa stres oksidatif yang diperantasi ROS dan RNS dapat secara langsung menyebabkan kerusakan jaringan tanpa menyebabkan hipoksia dan iskemia jaringan terlebih dahulu.

Menurut Purnamasari (2014), di Indonesia diagnosis DM dapat ditegakkan dengan beberapa kriteria yaitu,

1. Gejala klasik DM meliputi mudah lelah, polifagia, polidipsia, dan poliuria disertai kadar glukosa plasma >200 mg/dL (11,1 mmol/L) atau,
2. Gejala klasik DM disertai kadar glukosa plasma puasa (minimal 8 jam) >126 mg/dL (7,0 mmoL/L) atau,
3. Glukosa plasma 2 jam postprandial 75 gr glukosa terlarut dalam air setelah puasa minimal 8 jam >200 mg/dL (11,1 mmol/L).

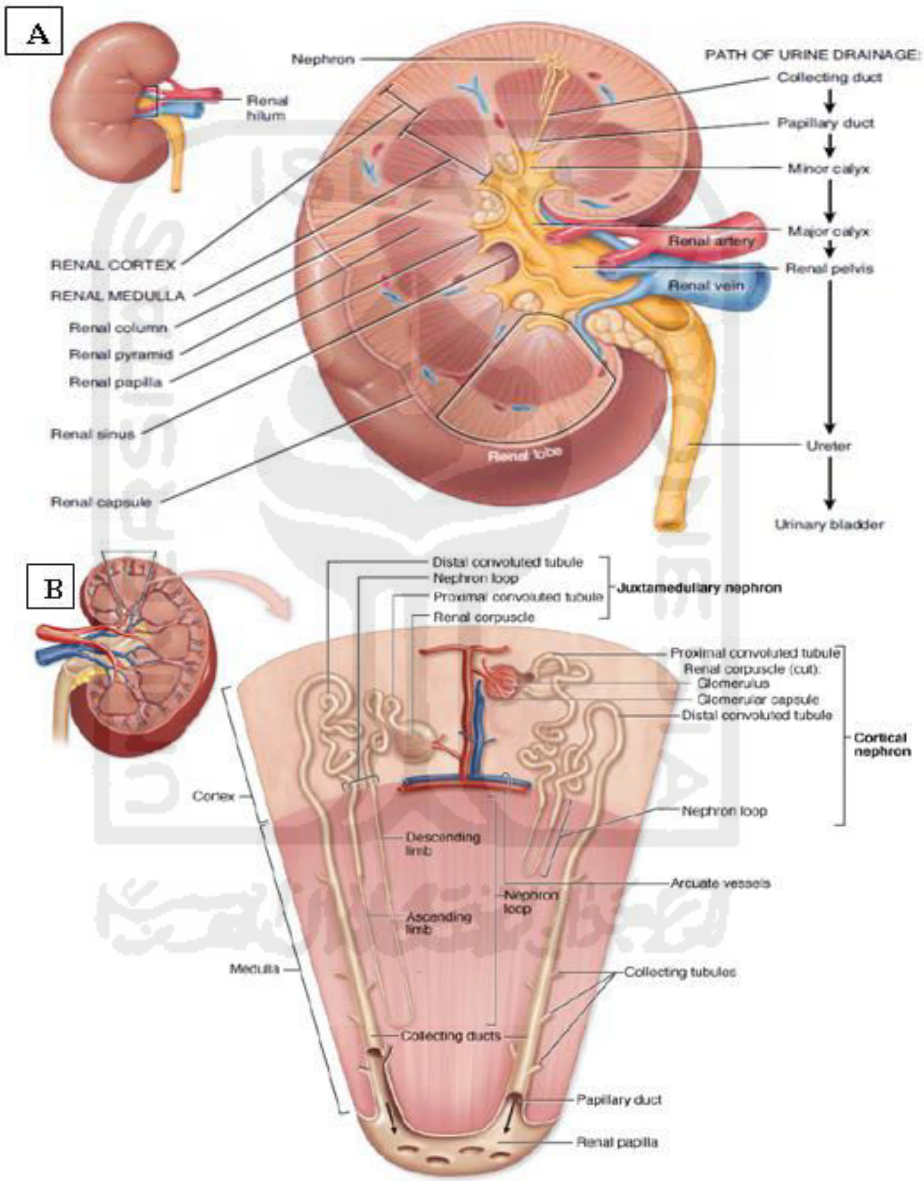
Kriteria menurut Purnamasari (2014) tersebut memiliki persamaan yaitu keadaan hiperglikemia yang dapat menyebabkan komplikasi DM kronis.

2.1.2. Ginjal

Ginjal merupakan organ utama dalam sistem ekskresi tubuh manusia yang berfungsi untuk mengeliminasi kelebihan air dan senyawa yang tidak dibutuhkan tubuh melalui urin. Ginjal terletak secara retroperitoneal dan dilapisi oleh tiga lapisan berurutan dari luar yaitu kapsula renalis berupa jaringan padat ireguler, kapsula adiposa, dan fasia renalis berupa jaringan ikat padat ireguler. Ketiga lapisan tersebut berfungsi melindungi ginjal dari trauma serta mempertahankan letak dan keutuhan ginjal. Secara anatomi ginjal dibagi menjadi bagian luar yaitu korteks dan bagian dalam yaitu medula dengan struktur tambahan berupa hilum renalis sebagai tempat masuknya pembuluh darah, pembuluh limfa, dan ureter (Gambar 1A) (Tortora dan Derrickson, 2014). Korteks dan medula merupakan struktur pembentuk jaringan parenkim ginjal dengan unit satuan kerja berupa nefron yang terdiri atas korpuskulum renal, tubulus konvolotus proksimal, lengkung nefron, tubulus konvolotus distal, dan duktus kolektivus (Gambar 1B) (Mescher, 2010).

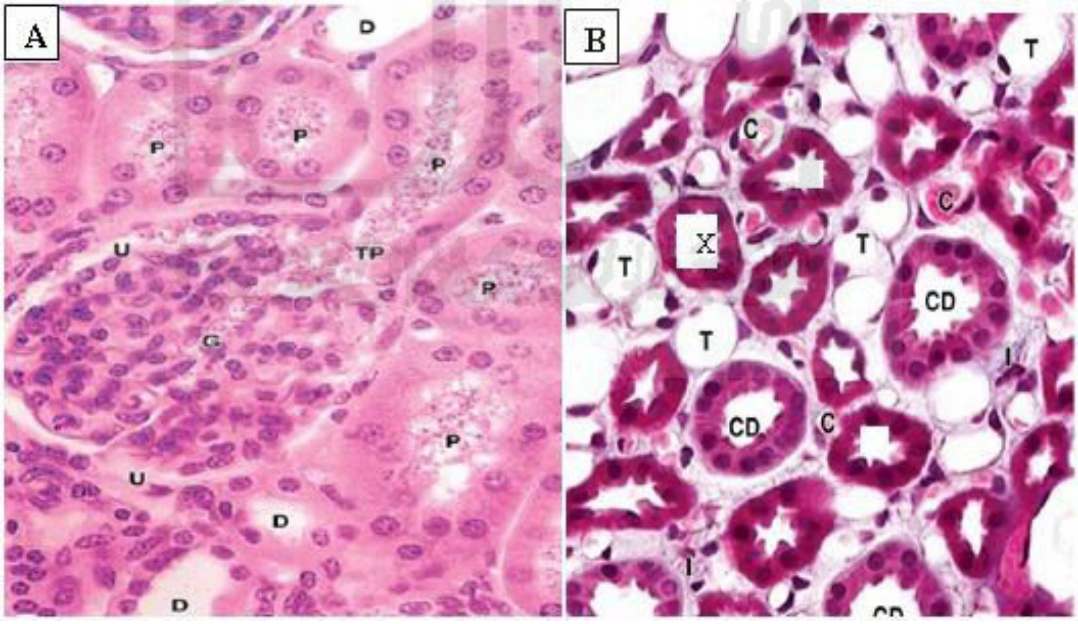
Korpuskulum renal merupakan salah satu struktur nefron yang berfungsi untuk filtrasi darah dan terletak pada korteks. Struktur korpuskulum renal terdiri dari anyaman kapiler (glomerulus) berasal dari arteriol aferen dan menjadi arteriol eferen, podosit, dan sel mesangial yang dibungkus oleh kapsula glomerular berdinding epitel squamosa simpleks (Mescher, 2010). Endotel dan lamina basalis pembuluh darah, podosit, serta sel mesangial glomerulus membentuk sebuah mekanisme penyaringan yang berfungsi untuk membatasi zat larut air yang bisa

keluar ke spasium glomerular. Zat larut air tersebut antara lain air, ion-ion, glukosa, vitamin, asam amino, protein plasma yang sanagt kecil, ammonia dan urea. Mekanisme penyaringan tersebut juga menghalangi keluarnya zat berukuran besar seperti eritrosit, leukosit, trombosit, albumin, dan molekul besar bermuatan negatif. Zat yang tersaring tersebut selanjutnya akan disalurkan ke tubulus konvolotus proksimal (Tortora dan Derrickson, 2014).



Gambar 1. Anatomi Ginjal. Anatomi ginjal terdiri dari korteks dan medula (A). Satu unit nefron (B) (Tortora dan Derrickson, 2014; Mescher, 2010).

Tubulus konvolotus proksimal dan distal terletak pada korteks (Gambar 2A) memiliki fungsi utama berupa reabsorbsi sebagaian besar zat yang sudah terfiltrasi dari glomerulus yang dikendalikan oleh hormon aldosteron, *Antidiuretic Hormone* (ADH), dan *Atrial Natriuretic Peptide* (ANP) (Mescher, 2010). Epitel kuboid simpleks yang memiliki mikrovili akan tampak tebal dan hampir menutupi lumen pada dinding tubulus konvolotus proksimal. Epitel tersebut memfasilitasi reabsorbsi terutama air, glukosa, asam amino, protein, dan ion-ion elektrolit seperti natrium, kalium, kalsium, klorida, bikarbonat, dan fosfat. Zat-zat yang direabsorbsi berfungsi untuk menjaga kadar elektrolit, pH, kadar glukosa, dan osmolaritas darah tetap normal. Tubulus konvolotus proksimal juga memiliki fungsi sekresi beberapa zat yang berlebih atau tidak dibutuhkan tubuh. Zat-zat tersebut antara lain ion kalium, ammonium, hidrogen serta obat-obatan yang dikonsumsi maupun kelebihan hormon yang larut air. Fungsi sekresi tersebut menjaga kadar elektrolit dan pH tubuh tetap dalam batas normal serta mengeliminasi zat yang tidak dibutuhkan atau bersifat toksik dari tubuh. Fungsi sekresi tertentu terutama air dalam pembentukan kepekatan urin dikendalikan oleh duktus kolektivus dan lengkung nefron yang terletak pada medula ginjal (Gambar 2B) (Tortora dan Derrickson, 2014).



Gambar 2. Histologi Ginjal. Korteks Ginjal (A) terdiri atas glomerulus (G), spasium glomerular (U), lumen tubulus (TP), tubulus konvolotus proksimal (P), dan distal (D). Medula Ginjal (B) terdiri atas duktus kolektivus (CD), lengkung nefron tebal (X), lengkung nefron tipis (T), ruang intersisial (I), dan kapiler (C) (Mescher, 2010).

2.1.3. Nefropati Diabetik

Komplikasi kronis DM tipe 2 yang meliputi mikrovaskuler (retinopati, nefropati, neuropati) dan makrovaskuler (penyakit pembuluh darah perifer, serebrovaskuler, dan kardiovaskuler) (Powers, 2012) disebabkan iskemia dan hipoksia karena gangguan aliran darah serta kerusakan peroksidasi struktural langsung oleh ROS dan RNS (Waspadji, 2014). Nefropati diabetik ditandai dengan adanya mikroalbuminuria (30 mg/hari atau 20µg/menit) yang disertai peningkatan tekanan darah dan penurunan filtrasi glomerulus yang dapat menjadi ESRD (Hendromartono, 2014). Nefropati diabetik juga ditandai dengan perubahan ukuran ginjal, volume glomerulus, dan fungsi ginjal (Sheela *et al*., 2013), perubahan struktural ginjal seperti perdarahan intertubulus, degenerasi dan nekrosis epitel tubulus (Esther dan Manonmani, 2014).

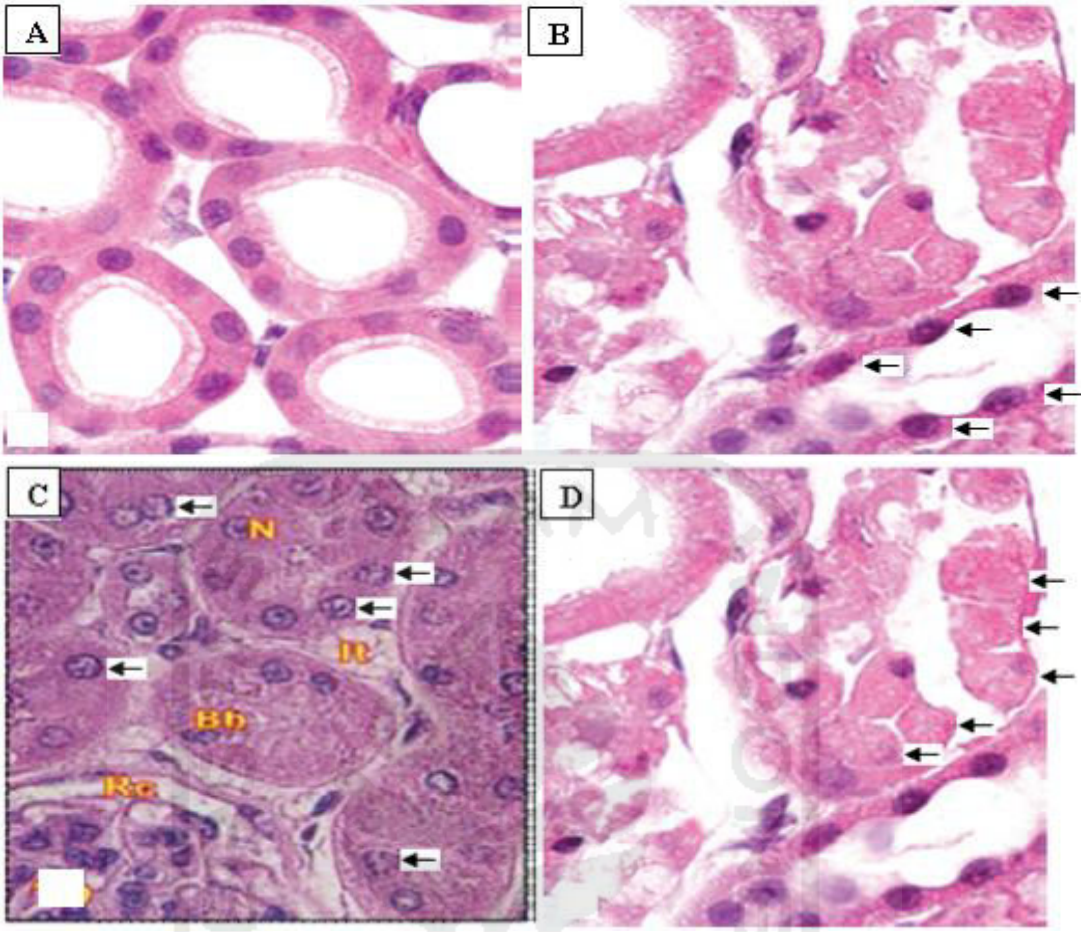
Nefropati diabetik dapat disebabkan oleh beberapa mekanisme yang diawali dengan hiperglikemia kronis. Glukosa berlebih pada ruang ekstraseluler dapat masuk ke dalam sel-sel di organ ginjal melalui *Glucose Transporter* 1 (GLUT1), gerbang sel yang memfaslitasi influks glukosa dan tidak tergantung insulin, sehingga terjadi hiperglikemia intraseluler (Hendromartono, 2014). Hiperglikermia intraseluler tak terkendali dapat terjadi pada sel-sel ginjal seperti epitel glomerulus, sel mesangial, dan epitel tubulus konvolotus proksimal. Glukosa intraseluler berlebih dapat dimetabolisme dengan jalur glikolisis hingga fosforilasi oksidatif di mitokondria yang menghasilkan hasil samping berupa karbon dioksida (CO_2) dan ROS (Forbes *et al*., 2008). Glukosa intraseluler berlebih juga dapat dimetabolisme dengan jalur poliol, DAG, dan heksoamin. Peningkatan DAG intraseluler dapat mengaktifkan PKC dan *Mitogen Activated Protein Kinase* (MAPK) yang menyebabkan ekspresi GLUT 1 dan TGF-β, sehingga mengakibatkan influks glukosa berlebih dan peningkatan ekspresi matriks ekstraseluler (MES) seperti kolagen, fibronektin, dan laminin yang disertai penghambatan degradasi MES. Penimbunan MES dapat diperbanyak dengan keadaan hiperglikemia, dimana MES yang tersusun atas protein dapat mengalami glikosilasi nonenzimatik oleh glukosa menjadi AGEs yang sulit untuk diuraikan. *Advanced Gyicated End Products* dapat berikatan dengan *Receptor Advanced Glycated End Products* (RAGE) pada sel-sel ginjal yang menyebabkan

peningkatan aktivitas PKC dan MAPK sehingga menyebabkan ekspresi TGF-β, sitokin proinflamasi, angiotensinogen, serta pembentukan ROS (Hendromartono, 2014).

Reactive Oxygen Species yang meliputi superoksida (O_2^-), hidroksil (•OH), dan hidrogen peroksida (H_2O_2) merupakan hasil dari reaksi reduksi parsial oksigen dan bersifat tidak stabil karena kekurangan elektron pada elektron berpasangannya, sehingga membutuhkan donor elektron yang bisa didapat dari DNA, glukosa, protein, dan lipid (Ray *et al*., 2014). Reaksi oksidasi terhadap DNA, glukosa, protein, dan lipid yang merupakan komponen struktural sel dapat menyebabkan kerusakan sel (Soeksmanto *et al*., 2007) yang berakibat apoptosis atau nekrosis (Kumar *et al*., 2013). Reaksi oksidasi terhadap lipid pada membran sel dapat menghasilkan radikal peroksil (•RO_2) yang tidak stabil, sehingga dapat menyebabkan reaksi berantai pada senyawa lainnya.

Epitel tubulus ginjal yang mengalami kerusakan dapat ditunjukkan dengan perubahan gambaran histologi dibandingkan dengan epitel tubulus ginjal normal. Kerusakan awal yang bersifat reversibel ditunjukkan dengan pembentukan gelembung di permukaan sel, peningkatan eosinofilia sitoplasma, dan pembengkakan sel yang mengalami kerusakan. Sel tubulus ginjal yang mengalami kerusakan ireversibel atau nekrosis ditunjukkan dengan hilangnya nukleus, fragmentasi sel, kebocoran sitoplasma, dan hilangnya integritas antar sel (Kumar *et al*., 2013).

Nekrosis tubulus ginjal dapat diidentifikasi dari pola gambaran sel. Pola nekrosis pertama adalah piknosis yang ditandai dengan kondensasi dan peningkatan basofilia nukleus serta peningkatan eosinofilia sitoplasma. Piknosis dapat disertai dengan gambaran sel yang menjadi pipih (Gambar 3B) (Yang *et al*., 2007). Pola nekrosis kedua adalah karioreksis yang ditandai dengan fragmentasi nukleus piknosis (Gambar 3C) (Abdelhalim dan Jarrar, 2011). Pola nekrosis ketiga adalah kariolisis yang ditandai dengan hilangnya basofilia nukleus akibat hidrolisis kromatin oleh enzim *Deoxyribonuclease* (DNase) dan menyisakan sitoplasma tanpa nukleus (Gambar 3D). Gambaran nekrosis selanjutnya hanya menyisakan debris sitoplasma tanpa integritas yang jelas (Kumar *et al*., 2013).



Gambar 3. Perbandingan Nekrosis Sel Tubulus Ginjal. Epitel tubulus ginjal normal (A). Epiterl tubulus ginjal yang mengalami piknosis (tanda panah) (B). Epitel tubulus ginjal yang mengalami karioreksis (tanda panah) (C). Epitel tubulus ginjal yang mengalami kariolisis (tanda panah), sel epitel tubuler normal (N), ruang intersisial (It), mikrovili (Bb), korpuskulum renal (Rc) (D) (Kumar *et al*., 2013; Hummdi, 2012).

2.1.4. Tikus Model Diabetes Melitus Tipe 2

Hewan coba eksperimental merupakan subjek yang lazim digunakan dalam penelitian untuk memahami patogenesis, komplikasi, pengujian obat, dan pengaruh genetik maupun lingkungan sebagai faktor resiko DM. Hewan coba dapat diinduksi dengan manipulasi genetik, makanan, operatif, dan induksi dengan zat kimia atau kombinasi untuk dapat menimbulkan DM (Srinivasan dan Ramarao, 2007). Jenis hewan coba yang memiliki kemiripan karakteristik endokrin dengan manusia dan lazim digunakan ialah tikus dan mencit (Islam dan Loots, 2009).

Induksi DM pada hewan coba dapat menggunakan zat kimia yang menyebabkan destruksi sel beta pankreas seperti aloksan dan streptozotosin (STZ)

(Etuk, 2010). Streptozotosin bersifat sitotoksik terhadap sel beta pankreas dengan cara meningkatkan kadar nitrit oksida (NO) intraseluler yang berakibat kerusakan DNA oleh NO, peningkatan produksi ROS yang dapat menyebabkan kerusakan DNA, glukosa, protein, dan lipid struktural sel beta pankreas, serta deplesi ATP sebagai energi akibat penurunan *Nicotinamide Adenin Dinucleotide* teroksidasi (NAD^+) (Szkuldeski, 2012). Kombinasi dari tiga mekanisme toksik tersebut dapat menyebabkan kematian atau destruksi sel beta pankreas yang bersifat analog DM tipe 1 pada manusia.

Kondisi destruksi sel beta pankreas dapat dikendalikan dengan mempertahankan kadar NAD^+. Sifat sitotoksik STZ pada hewan coba yang dapat meningkatkan ROS dan deplesi NAD^+ dapat terhambat dengan pemberian nikotinamid (NAD) sebagai bahan dasar pembentukan NAD^+. Kadar NAD^+ yang dijaga akan mempertahankan produksi ATP dan menghambat ketersediaan substrat *xantine oxidase* untuk membentuk ROS (Lenzen, 2008). Pemberian STZ yang diikuti NAD akan menyebabkan destruksi sel beta pankreas secara terkendali yang menyebabkan kondisi hiperglikemia tanpa perubahan kadar insulin plasma dan berakhir pada resistensi insulin, sehingga analog dengan kondisi DM tipe 2 pada manusia (Srinivasan dan Ramarao, 2007). Induksi kombinasi STZ dan NAD pada tikus dilaporkan dapat menimbulkan komplikasi seperti DM tipe 2 pada manusia yang salah satunya ialah nefropati diabetik yang timbul 4 hingga 8 minggu setelah pemberian kombinasi STZ dan NAD (Esther dan Manonmani, 2014).

Pemberian STZ untuk tikus yang dikombinasikan dengan pemberian NAD dapat dilakukan secara intraperitoneal, atau subkutan, atau intravena. Dosis STZ yang diperlukan untuk dapat menginduksi DM tipe 1 sebesar 80 hingga 100 mg/KgBB dosis tunggal (Szkuldeski, 2012), sedangkan dosis yang diperlukan setelah pemberia NAD untuk induksi DM tipe 2 sebesar 65 mg/KgBB pada tikus galur *Wistar* atau *Sprague Dawley* (Srinivasan dan Ramarao, 2007). Pemberian NAD dapat dilakukan secara intraperitoneal dengan dosis 230 mg/KgBB kemudian diikuti dengan pemberian STZ setelah 15 menit pemberian NAD (Srinivasan dan Ramarao, 2007; Esther dan Manonmani, 2014).

2.1.5. Mahkota Dewa

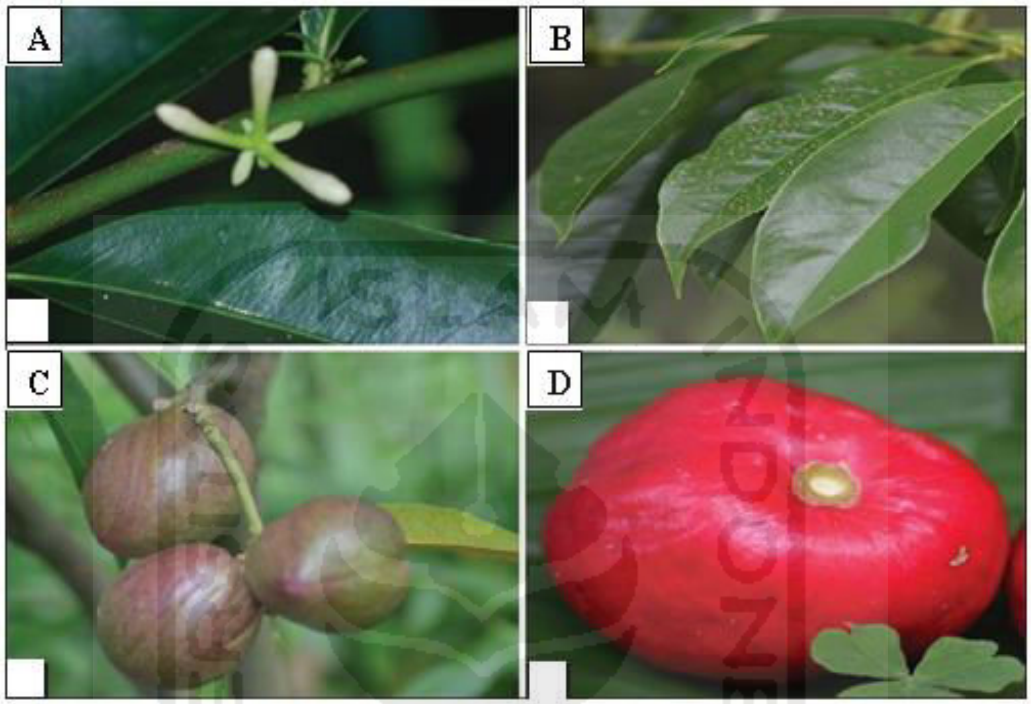
Mahkota dewa (*Phaleria macrocarpa* (*Scheff.*) *Boerl*) adalah tanaman yang berasal dari Papua, Indonesia. Mahkota dewa juga dikenal dengan nama *crown of god* (Hendra *et al*., 2011). Taksonomi tanaman mahkota dewa adalah sebagai berikut,

Kingdom : Plantae
Subdivisi : Angiospermae
Kelas : Dicotyledoneae
Bangsa : Thymelaeales
Suku : Thymelaeaceae
Marga : Phaleria
Spesies : *Phaleria macrocarpa* (*Scheff.*) *Boerl.*

Mahkota dewa tumbuh pada iklim tropis dan memiliki struktur tanaman lengkap meliputi batang, daun, bunga, dan buah (Hendra *et al*., 2011). Tinggi pohon mahkota dewa berkisar antara 1 hingga 18 meter dengan kulit batang hijau kecoklatan dan kayu berwarna putih. Mahkota dewa tumbuh di ketinggian 10 hingga 1.200 m di atas permukaan laut dengan usia produktif berkisar dari 10 sampai 20 tahun. Daun mahkota dewa berwarna hijau meruncing dengan panjang mulai dari 7 hingga 10 cm dan lebar 3 hingga 5 cm seperti pada Gambar 4B. Bunga mahkota dewa berwarna hijau hingga merah marun berjumlah majemuk dan tersusun secara berkelompok yang terdiri dari 2 hingga 4 bunga tiap kelompok seperti pada Gambar 4A (Altaf *et al*., 2013). Buah mahkota dewa berwarna hijau ketika belum matang dan berwarna merah ketika matang berbentuk gerhana dengan diameter sekitar 3 cm seperti pada Gambar 4C dan 4D (Hendra *et al*., 2011). Biji mahkota dewa berjumlah 1 hingga 2 biji tiap buah dan berwarna coklat berbentuk bulat telur dan anatrop (Altaf *et al*., 2013).

Mahkota dewa memiliki kandungan zat aktif yang dapat dimanfaatkan di dunia medis pada buah, daun, batang, dan batang. Buah mahkota dewa secara tradisional telah digunakan untuk pengobatan DM, kanker, penyakit hati, penyakit kardiovaskuler, gangguan ginjal dan lainnya. Daging buah mahkota dewa adalah bagian buah yang memiliki kandungan zat aktif tinggi meliputi fenol dan flavonoid, sehingga banyak penelitian yang mengaji manfaat dari ekstrak daging

buah mahkota dewa (Hendra *et al*., 2011). Alkaloid memiliki fungsi detoksifikasi racun secara umum, terpenoid dan saponin memiliki fungsi antiinflamasi, analgesik, dan sitotoksik, sedangkan phalerin dapat berperan sebagai antioksidan (Simanjuntak, 2008).



Gambar 4. Mahkota Dewa. Bunga mahkota dewa (A). Daun mahkota dewa (B). Buah mahkota dewa muda (C). Buah mahota dewa matang (D) (Altaf *et al*., 2013).

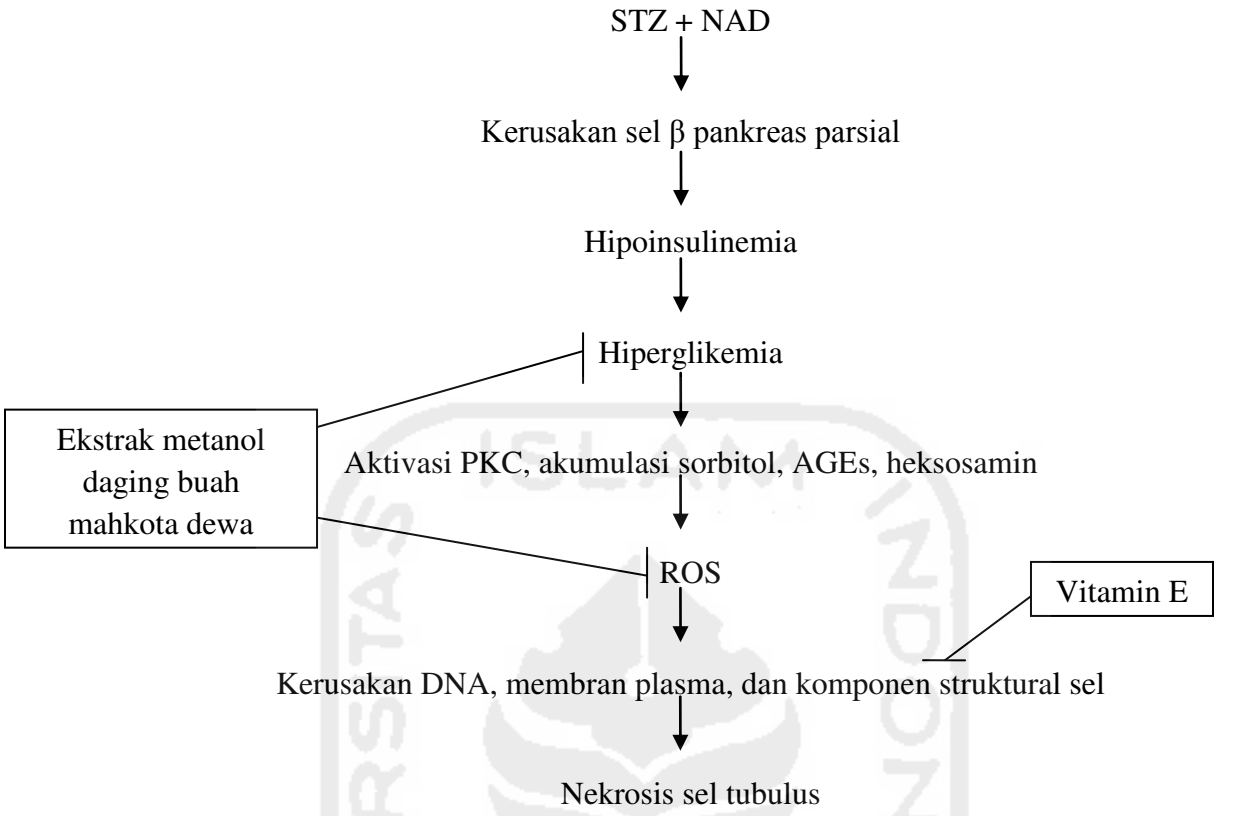
Flavonoid pada daging buah mahkota dewa meliputi kaempferol, myricetin, naringin, rutin dan quercetin memiliki manfaat dalam pengobatan DM. Flavonoid pada mahkota dewa bersifat antihiperglikemia dengan menghambat enzim α-glukosidase secara reversibel, sehingga dapat menurunkan absorbsi glukosa pada saluran cerna (Ali *et al*, 2013). Flavonoid juga dapat berfungsi sebagai antioksidan yang dapat menghambat reaksi oksidasi termasuk pembentukan ROS serta dapat menetralkan radikal bebas seperti radikal hidroksil (•OH) dengan carareduksi atau donor elektron. Flavonoid mahkota dewa juga memiliki fungsi antiinflamasi yang ditunjukkan dengan kemampuannya dalam mengeradikasi NO sebagai salah satu mediator inflamasi (Hendra *et al*., 2011). Triastuti *et al*. (2009) melaporkan bahwa ekstrak metanol daging buah mahkota dewa juga dapat meningkatkan kadar antioksidan endogen seperti SOD, CAT, GPx, dan GSH dan menurunkan kadar MDA sebagai penanda stres oksidatif pada ginjal dengan dosis 250 mg/KgBB.

2.1.6. Vitamin E

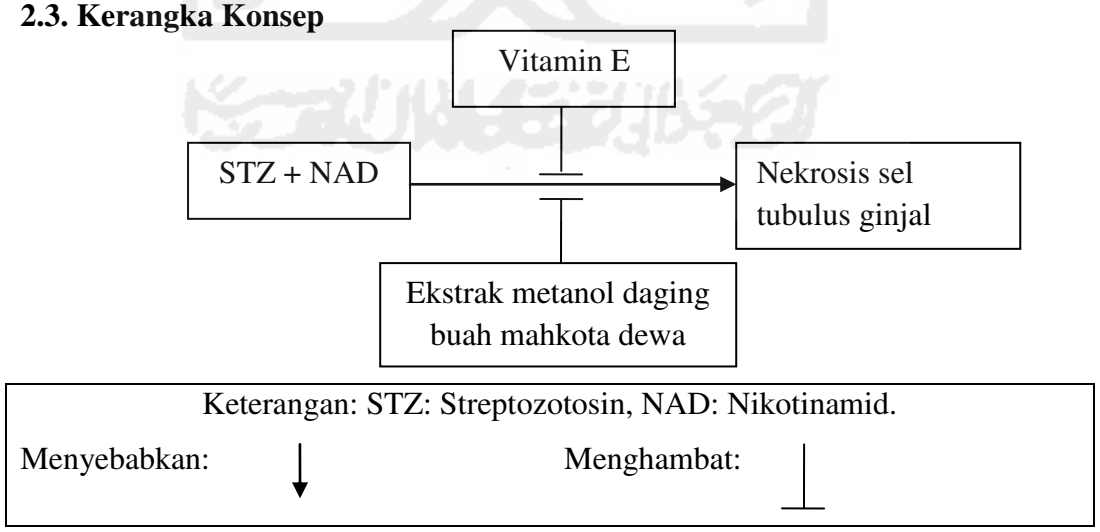
Vitamin E merupakan antioksidan larut lemak yang terdapat pada membran plasma sel tubuh, termasuk sel tubulus pada ginjal. Vitamin E dapat berfungsi sebagai antioksidan dengan memutus reaksi oksidasi berantai oleh ROS yang menghasilkan radikal peroksil (Agarwal *et al*., 2008). Fungsi antioksidan tersebut dapat mempertahankan struktur membran plasma sel dan peroksidasi lipid akibat ROS serta menetralkan ROS pada keadaan stres oksidatif (Hong *et al*., 2010). Keadaan stres oksidatif yang terjadi pada DM juga dapat ditekan dengan vitamin E untuk menghindari komplikasi DM pada beberapa organ seperti nefropati (Waspadji, 2014).

Beberapa penelitian yang mengaji kasus nefrotoksikosis pada tikus, pemberian vitamin E dapat mencegah kenaikan kadar urea darah (Atasayar *et al*., 2009), menurunkan proses peroksidasi lipid dan produksi NO, serta meningkatkan kadar SOD dan CAT pada organ ginjal (Armagan *et al*., 2008). Pemberian vitamin E pada studi gagal ginjal akut juga dapat menurunkan kadar kreatinin darah (Kitzler *et al*., 2012) dan menurunkan kadar MDA ginjal pada kasus stres oksidatif akibat hiperkolestrolemia (Prasad *et al*., 2012). Penelitian lain yang mengaji manfaat vitamin E pada kasus nefropati diabetik menunjukkan penurunan kadar MDA dan NO ginjal, penurunan kadar BUN dan kreatinin darah, serta peningkatan GPx dan GSH ginjal (Ozkaya *et al*., 2011; Haidara *et al*., 2009). Penurunan senyawa NO berlebih yang bersifat proinflamasi dapat mengurangi proses inflamasi, sehingga kadar mediator inflamasi lain yang menyebabkan kerusakan dan fibrosis pada ginjal dapat menurun. Penurunan kadar BUN dan kreatinin darah sendiri menunjukkan perbaikan fungsi filtrasi ginjal pada korpuskulum renal. Parameter kerusakan ginjal mikroskopis juga dapat dikendalikan dengan pemberian vitamin E seperti inflamasi perivaskular, kerusakan umum tubulus (Atasayar *et al*., 2009), vakuolisasi sitoplasma, infiltrasi seluler, atrofi glomerulus, dan nekrosis sel tubulus ginjal (Aslam *et al*., 2010) pada kasus nefrotoksikosis. Momeni dan Eskandari (2012) melaporkan bahwa dosis vitamin E sebesar 100 mg/KgBB secara oral dapat memberikan efek perlindungan terhadap stres oksidatif untuk mencegah kerusakan jaringan akibat ROS.

2.2. Kerangka Teori



2.3. Kerangka Konsep



2.4. Hipotesis

Terdapat perbedaan jumlah sel tubulus ginjal nekrosis antara yang mendapat ekstrak metanol daging buah mahkota dewa dengan vitamin E pada tikus model diabetes melitus tipe 2.