

“ANALISIS EFEK EKSTRAK BUAH KELAPA SAWIT (*ELAIS GUINEENSIS JACQ*) DENGAN PENILAIAN HISTOPATOLOGI JARINGAN HATI TIKUS JANTAN GALUR WISTAR (*RATTUS NORVEGICUS*) DIABETES MELLITUS SETELAH INDUKSI STREPTOZOTOCIN”

SKRIPSI



Oleh:
AZRA WIFA ILHAM HARAHA
2108260085

**FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH
SUMATERA UTARA MEDAN
2025**

“Analisis Efek Ekstrak Buah Kelapa Sawit (*Elais guineensis* Jacq) Dengan Penilaian Histopatologi Jaringan Hati Tikus Jantan Galur Wistar (*Rattus norvegicus*) Diabetes Mellitus Setelah Induksi Streptozotocin”

Skripsi ini diajukan sebagai salah Satu Syarat Untuk Memperoleh Kelulusan Sarjana Kedokteran



Oleh:
AZRA WIFA ILHAM HARAHA
2108260085

**FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH
SUMATERA UTARA MEDAN
2025**

LEMBAR PERSETUJUAN PEMBIMBING



MAJELIS PENDIDIKAN TINGGI, PENELITIAN & PENGEMBANGAN
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SUMATERA UTARA

FAKULTAS KEDOKTERAN

Jalan Gedung Arca No. 53 Medan 20217 Telp. (061) 7350163 – 7333162 Ext.
20 Fax. (061) 7363488
Website : lk@umsu@ac.id

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

LEMBAR PERSETUJUAN PEMBIMBING

Nama : Azra Wifa Ilham Harahap
NPM : 2108260085
Prodi/Bagian : Pendidikan Dokter
Judul Skripsi : Analisis Efek Ekstrak Buah Kelapa Sawit (*Elaeis Guineensis Jacq*) Dengan Penilaian Histopatologi Jaringan Hati Tikus Jantan Galur Wistar (*Rattus norvegicus*) Diabetes Mellitus Setelah Induksi Streptozotocin

Disetujui untuk disampaikan kepada panitia ujian
Medan, 02 Januari 2025

Pembimbing,

UMSU
Unggul | Cerdas | Terpercaya

Assoc Prof. Dr. dr. Humairah Medina Liza Lubis M.ked(PA), Sp.PA
NIDN: 015077401

HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS

Saya yang bertandatangan dibawah ini menyatakan bahwa skripsi ini adalah hasil karya saya sendiri dan baik semua sumber yang dikutip maupun dirujuk telah saya nyatakan dengan benar.

Nama : Azra Wifa Ilham Harahap

NPM : 2108260085

Judul Skripsi : Analisis Efek Ekstrak Buah Kelapa Sawit (*Elais Guinenensis Jacq*) Dengan Penilaian Histopatologi Jaringan Hati Tikus Jantan Galur Wistar (*Rattus norvegicus*) Diabetes Mellitus Setelah Induksi Streptozotocin

Demikianlah pernyataan ini saya perbuat, untuk dapat dipergunakan sebagaimana mestinya

Medan, 28 Desember 2024



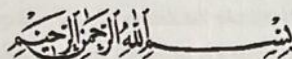
Azra Wifa Ilham Harahap



MAJELIS PENDIDIKAN TINGGI, PENELITIAN & PENGEMBANGAN
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SUMATERA UTARA

FAKULTAS KEDOKTERAN

Jalan Gedung Arca No. 53 Medan 20217 Telp. (061) 7350163 – 7333162 Ext.
20 Fax. (061) 7363488
Website : fk@umsu.ac.id



HALAMAN PENGESAHAN

Skripsi ini diajukan oleh

Nama : Azra Wifa Ilham Harahap

NPM : 2108260085

Judul : “ANALISIS EFEK EKSTRAK BUAH KELAPA SAWIT (*ELAIS GUINEENSIS JACO*) DENGAN PENILAIAN HISTOPATOLOGI JARINGAN HATI TIKUS JANTAN GALUR WISTAR (*RATTUS NORVEGICUS*) DIABETES MELLITUS SETELAH INDUKSI STREPTOZOTOCIN”

Telah berhasil dipertahankan di hadapan Dewan Penguji dan diterima sebagai bagian persyaratan yang diperlukan untuk memperoleh gelar Sarjana kedokteran Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara

DEWAN PENGUJI

Pembimbing,

(Assoc. Prof. Dr. dr. Humairah Medina Liza Lubis, M.Ked(PA), Sp.PA)

Penguji 1

(dr. Ren Astrid Allail Siregar M.Ked(PA), Sp.PA)

Penguji 2

(Dr. Yulia Fauziyah M.Sc)

Mengetahui,



Dekan FK UMSU

(dr. Siti Masliana Siregar, Sp. THT-KL(K))

NIDN:0106098201

Ketua Program Studi
Pendidikan Dokter FK UMSU

(dr. Desi Isnayanti, M.Pd.Ked)

NIDN:0112098605

Ditetapkan di : Medan

Tanggal : 30 Januari 2025

KATA PENGANTAR

Assalamualaikum Warrahmatullahi Wabarakatuh

Puji syukur penulis panjatkan kepada Allah SWT karena berkat rahmat dan hidayah-Nya, penulis dapat menyelesaikan skripsi ini dengan baik. Sholawat dan salam senantiasa penulis curahkan kepada Rasulullah SAW yang telah membimbing ummatnya menuju jalan yang benar sampai pada masa sekarang ini, sehingga berkat ketauladannya penulis terinspirasi untuk menjalani penelitian ilmiah ini dalam rangka untuk memenuhi salah satu persyaratan untuk memperoleh gelar sarjana kedokteran di fakultas kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara.

Penulis menyadari bahwa skripsi ini merupakan hasil dari perjalanan panjang yang penuh dengan tantangan, hambatan, dan perjuangan. Namun, jika tanpa dukungan, bantuan, dan bimbingan dari berbagai pihak, tidak akan mudah bagi penulis untuk menyelesaikan skripsi ini. Oleh karena itu dengan hati yang tulus, penulis mengucapkan terima kasih kepada:

1. dr. Siti Masliana Siregar, Sp.THTBKL., Subsp.Rino (K)., selaku Dekan dari Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara.
2. Dr. dr. Nurfadly, MKT., selaku Wakil Dekan I Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara.
3. dr. Muhammad Edy Syahputra Nasution, M.Ked (ORL-HNS)., Sp. THT-KL selaku Wakil Dekan III Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara
4. dr. Desi Isnayanti, M.Pd.Ked., selaku Ketua Program Studi Pendidikan Dokter dari Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara.
5. Assoc. Prof. Dr. dr. Humairah Medina Liza Lubis, M.Ked(PA)., Sp.PA., selaku dosen pembimbing skripsi, dosen pembimbing PKM 2024, dosen pendamping lapangan (DPL) program KKN 2024, atas bimbingan dan arahnya untuk penulisan skripsi yang lebih baik serta bimbingannya selama penulis menjalani Program PKM 2024. KKN 2024 dan juga studi di Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara.
6. dr. Ren Astrid Allail Siregar M. Ked(PA)., Sp. PA selaku dosen penguji I dan Dr. Yulia Fauziyah M.Sc selaku dosen penguji II atas bimbingan dan arahnya untuk penulisan skripsi yang lebih baik.

7. Orang tua dari penulis, Ayah drh Ismail Fahmi Harahap dan Ibu Wiwin Arimbi S.Pt., MM. yang telah membesarkan, mendidik, memberikan doa untuk kesehatan dan keselamatan dan keberkahan hidup, kasih sayang, dan dukungan penuh dari segi moril maupun materil kepada penulis.
8. Saudari dari penulis, adik Alya Yusra Ananda Harahap yang senantiasa telah menemani dan memberi dukungan dalam pembuatan skripsi ini.
9. Sahabat-sahabat penulis, Dzaky Syaddad Makarim, M. Asraf Dwi Fathan yang selalu memberikan semangat dan dukungan disetiap kondisi kepada penulis sehingga sampai pada selesainya penyusunan skripsi penulis
10. Terima kasih kepada Revalina Maghriba spesial partner yang telah menemani dalam suka dan duka penulis serta memberikan dukungan penuh kepada penulis selama masa penelitian sampai dengan selesai.
11. Presidium TBM FK UMSU periode 2023/2024, Pengurus Harian TBM FK UMSU periode 2023/2024. Anggota aktif TBM FK UMSU 12 periode 2023/2024. Khususnya keluarga besar “PH BIMANTARA 11”. Yang tidak bisa disebutkan satu persatu.
12. Teman dalam satu tim bimbingan penulis, Dinda Lestari Pandia, Sabian Bintang Ramadhan, Tegar Maulana Al Qodri, M. Wal Ikraam Wilyandra yang telah banyak membantu penulis dalam melaksanakan penelitian dan menyelesaikan skripsi ini.
13. Teman-teman penulis, Muhammad Lutfi, Zasti Meiwa Ayu Adyatami, Imami Gunawan Mustakim, Syakirah Rihhadatul Aisy, Patrialis Bayu Permana, Putri Windi Meureksa, Nabira Maharani, Nurul Aisyah, MH. Imam S Harahap, yang telah memberikan semangat, serta dukungan kepada penulis.
14. Pihak laboratorium, abangda Rizky Anovka yang telah banyak membantu dalam penyelesaian skripsi ini.
15. Seluruh pengajar, civitas akademika, dan staff pegawai FK UMSU atas bimbingan selama perkuliahan, dan yang telah membantu penulis selama penyelesaian skripsi ini.
16. Seluruh rekan sejawat di FK UMSU stambuk 2021 serta seluruh pihak yang tidak bisa disebutkan satu-persatu yang telah membantu dan mendukung hingga terselesaikannya penyusunan skripsi ini.

Demikian skripsi ini dibuat, semoga Allah SWT senantiasa memberikan rahmat dan hidayah-Nya serta membalas segala kebaikan dari semua pihak yang telah membantu. Penulis

dalam penyelesaian skripsi ini.

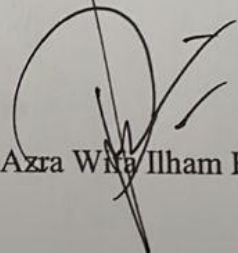
15. Seluruh pengajar, civitas akademika, dan staff pegawai FK UMSU atas bimbingan selama perkuliahan, dan yang telah membantu penulis selama penyelesaian skripsi ini.
16. Seluruh rekan sejawat di FK UMSU stambuk 2021 serta seluruh pihak yang tidak bisa disebutkan satu-persatu yang telah membantu dan mendukung hingga terselesaikannya penyusunan skripsi ini.

Demikian skripsi ini dibuat, semoga Allah SWT senantiasa memberikan rahmat dan hidayah-Nya serta membalas segala kebaikan dari semua pihak yang telah membantu. Penulis menyadari bahwa masih jauh dari kata sempurna, oleh karena itu penulis mengharapkan adanya kritik dan saran.

Akhir kata, semoga skripsi ini memberikan manfaat kepada penulis dan pembaca dalam pengembangan ilmu, semoga kita selalu dalam lindungan Allah SWT. Aamiin.

Wassalamu'alaikum warahmatullahi wabarakatuh.

Medan, 28 Desember 2024



Azra Wifa Ilham Harahap

**PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI SKRIPSI UNTUK
KEPENTINGAN AKADEMIS**

Sebagai sivitas akademika Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara,
saya yang bertanda tangan di bawah ini,

Nama : Azra Wifa Ilham Harahap
NPM : 2108260085
Fakultas : Pendidikan Dokter

Demi pengembangan ilmu pengetahuan, menyetujui untuk memberikan kepada Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara Hak Bebas Royalti Noneksklusif atas skripsi saya yang berjudul: “Analisis Efek Ekstrak Buah Kelapa Sawit (*Elais Guinennsis Jacq*) Dengan Penilaian Histopatologi Jaringan Hati Tikus Jantan Galur Wistar (*Ratttus norvegicus*) Diabetes Mellitus Setelah Induksi Streptozotocin”. Beserta perangkat yang ada (jika diperlukan). Dengan Hak Bebas Royalti Noneksklusif ini Universitas Muhammadiyah sumatera utara berhak menyimpan, mengalihmedia/formatkan, mengelola dalam bentuk pangkalan data (database), merawat dan mempublikasikan tugas akhir saya selama tetap mencantumkan nama saya sebagai penulis/pencipta dan sebagai pemilik Hak Cipta.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya.

Dibuat di : Medan

Pada tanggal : 24 Desember 2024

Yang Menyatakan,

Azra Wifa Ilham Harahap

ABSTRAK

Pendahuluan: Hiperglikemia merupakan kondisi kronis yang dapat menyebabkan komplikasi serius, seperti kerusakan organ hati dan peningkatan enzim SGOT serta SGPT, yang berhubungan erat dengan Diabetes Melitus (DM). Buah kelapa sawit (*Elaeis guineensis* Jacq.), yang kaya akan antioksidan, seperti karotenoid, vitamin E, flavanoid, alkaloid, saponin, dan tanin, memiliki potensi antidiabetik dan hepatoprotektif. Streptozotocin bekerja selektif merusak sel β pankreas sehingga menyebabkan stres oksidatif dan penurunan kadar insulin darah.

Tujuan: Analisis efek ekstrak buah kelapa sawit (*Elaeis Guineensis* Jacq) mengamati steatosis, inflamasi, fibrosis, nekrosis.

Metode: Jenis penelitian ini adalah penelitian eksperimental laboratorium dengan rancangan penelitian berupa post-test only with control group, randomized experimental design. Terdapat 5 kelompok yang diberikan perlakuan selama 28 hari, yaitu KN (Kontrol Negatif, pakan pelet), KP (Kontrol Positif, streptozotocin), P1 (Perlakuan 1, streptozotocin 30mg/kgBB dan ekstrak buah kelapa sawit dosis 100mg/kgBB), P2 (Perlakuan 2, streptozotocin 30mg/kgBB dan ekstrak buah kelapa sawit dosis 200mg/kgBB) dan P3 (Perlakuan 3, streptozotocin 30mg/kgBB dan ekstrak buah kelapa sawit dosis 300mg/kgBB). Hasil penelitian ini dianalisis dengan menggunakan uji Kruskal-Wallis dan Uji Man-Whitney untuk uji 2 kelompok independen.

Hasil: uji Kruskal-Wallis menunjukkan hasil uji kelompok didapati nilai $P = 0,000$. Uji Man-Whitney menunjukkan hasil KP terhadap P1, P2, P3. ($p = 0,015 < 0,05$, $p = 0,007 < 0,05$, $p = 0,005 < 0,05$) perbandingan kelompok bernilai signifikan.

Kesimpulan: ekstrak buah kelapa sawit dosis 300mg/kgBB merupakan dosis paling optimal terhadap perbaikan gambaran histopatologi jaringan hati tikus jantan galur wistar (*Rattus norvegicus*).

Kata Kunci: Buah Kelapa Sawit, Histopatologi Hepar, Tikus Galur Wistar, Streptozotocin

ABSTRACT

Introduction: Hyperglycemia is a chronic condition that can cause serious complications, such as liver damage and elevated SGOT and SGPT enzymes, which are closely related to Diabetes Mellitus (DM). Palm fruit (*Elaeis guineensis* Jacq.), which is rich in antioxidants, such as carotenoids, vitamin E, flavanoids, alkaloids, saponins, and tannins, has antidiabetic and hepatoprotective potential. Streptozotocin selectively damages pancreatic β -cells causing oxidative stress and decreased blood insulin levels: To analyze the effect of palm fruit extract (*Elaeis Guineensis* Jacq) observing steatosis, inflammation, fibrosis, necrosis **Methods:** This type of research is a laboratory experimental research with a research design in the form of post-test only with control group, randomized experimental design. There are 5 groups given treatment for 28 days, namely KN (Negative Control, pellet feed), KP (Positive Control, streptozotocin), P1 (Treatment 1, streptozotocin 30mg/kgBB and palm fruit extract dose 100mg/kgBB), P2 (Treatment 2, streptozotocin 30mg/kgBB and palm fruit extract dose 200mg/kgBB) and P3 (Treatment 3, streptozotocin 30mg/kgBB and palm fruit extract dose 300mg/kgBB). The results of this study were analyzed using the Kruskal-Wallis test and the Man-Whitney test for the test of 2 independent groups. **Results:** Kruskal-Wallis test showed the group test results obtained a value of $P = 0.000$. Man-Whitney test shows the results of KP against P1, P2, P3. ($p=0.015<0.05$, $p=0.007<0.05$, $p=0.005<0.05$) group comparison is significant. **Conclusion:** The dose of 300mg/kgBB of palm fruit extract is the most optimal dose for improving the histopathological picture of the liver tissue of male wistar rats (*Rattus norvegicus*).

Keywords: Palm Fruit, Histopathology of Hepar, Wistar Strain Rats, Streptozotocin

DAFTAR ISI

Daftar Isi

LEMBAR PERSETUJUAN PEMBIMBING	iii
DAFTAR ISI	xii
DAFTAR TABEL	xv
DAFTAR GAMBAR	xvi
BAB 1.....	1
PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	6
1.3 Tujuan Penelitian	6
1.3.1 Tujuan Umum	6
1.3.2 Tujuan Khusus	6
1.4 Manfaat Penelitian	7
BAB 2.....	8
TINJAUAN PUSTAKA	8
2.1 Anatomi dan Histologi Hepar	8
2.1.1 Anatomi Hepar	8
2.1.2 Histologi Hepar	9
2.2 Anatomi & Histologi Hepar Tikus	12
2.2.1 Anatomi Hepar Tikus	12
2.2.2 Histologi Hepar Tikus	12
2.3 Perbedaan Hepar Manusia dan Tikus	13
2.4 Fisiologi Hepar	13
2.5 Diabetes Mellitus	16
2.5.1 Diabetes Mellitus Type 1	16
2.5.2 Diabetes Mellitus Type 2	17
2.6 Kerusakan Hati Pada Diabetes Mellitus	18
2.7 Mekanisme Regenerasi Hepar & Sel-Sel Yang Berperan Dalam Regenerasi	19
2.7.1 Peran Sel Hepatosit Pada Regenerasi Hati	21
2.7.2 Peran Sel Stelata Hati Pada Regenerasi Hati	21
2.7.3 Sel Kupffer Pada Regenerasi Hati	21
2.8 Metode Penilaian Histopatologi Hati	22
2.9 Gambaran Kerusakan Histopatologi Hati.....	23
2.10 Buah Kelapa Sawit (<i>Elais guineensis Jacq</i>)	24

2.10.1 Taksonomi Buah Kelapa Sawit (<i>Elais guineensis Jacq</i>) ³⁴	24
2.10.2 Kandungan Dalam Buah Kelapa Sawit (<i>Elais guineensis Jacq</i>)	25
2.10.3 Senyawa Fitokimia Pada Buah Kelapa Sawit (<i>Elais guineensis Jacq</i>)	26
2.10.4 Antioksidan Buah Kelapa Sawit (<i>Elais guineensis Jacq</i>) Dalam Penurunan Kadar Glukosa Darah	26
2.11 Mekanisme Streptozotocin Induksi Diabetes Mellitus	27
2.12 Kerangka Teori	29
2.13 Kerangka Konsep	30
2.14 Hipotesis Penelitian	30
BAB 3	31
METODE PENELITIAN	31
3.1 Defenisi Operasional	31
3.2 Jenis dan Rancangan Penelitian	33
3.3.1 Waktu Penelitian	33
3.3.2 Tempat Penelitian	34
3.4. Populasi dan Sampel Penelitian	34
3.4.1. Populasi Penelitian	34
3.4.2. Sampel Penelitian dan Besar Sampel	34
3.5 Kriteria Penelitian	36
3.5.1 Kriteria Inklusi	36
3.5.2 Kriteria Eksklusi	36
3.6 Teknik Pengumpulan Data	36
3.6.1 Alat dan Bahan	36
3.6.2 Pengumpulan Buah Kelapa Sawit (<i>Elais guineensis Jacq</i>)	37
3.7 Pembuatan Ekstrak Buah Kelapa Sawit (<i>Elais guineensis Jacq</i>)	37
3.8 Uji Kandungan Fitokimia Buah Kelapa Sawit (<i>Elais guineensis Jacq</i>)	38
3.8.1 Uji Flavanoid	38
3.8.2 Uji Fenolik	38
3.9 Pembuatan Preparat Histologi Hati ⁴¹	38
3.10 Penilaian Preparat Histopatologi Hati Tikus	39
3.11 Pengurusan Etika	41
3.11.1 Aklimatisasi Tikus	41
3.11.2 Perlakuan Hiperglikemia pada Tikus Jantan Galur Wistar (<i>Rattus norvegicus</i>)	41
3.12 Pengolahan Dan Analisis Data	42
3.12.1 Pengolahan Data	42
3.12.2 Analisis Data	42
3.13 Alur Penelitian	44

BAB 4.....	45
HASIL DAN PEMBAHASAN.....	45
4.1 Hasil Penelitian.....	45
4.2 Analisa Data.....	49
4.3 Pembahasan	51
4.4 Keterbatasan Penelitian.....	54
BAB V.....	55
KESIMPULAN DAN SARAN.....	55
5.1 Kesimpulan	55
5.2 Saran	55
Daftar Pustaka.....	56

DAFTAR TABEL

Tabel 2. 1 Manja Roegnik Histopathology Scoring ³¹	22
Tabel 2. 2 Komposisi Karotenoid Dalam Buah Kelapa Sawit (<i>Elais guineensis</i> Jacq) ³⁵	26
\	
Tabel 3. 1 Defenisi Operasional.....	31
 Tabel 4. 1 Hasil Uji Fitokimia Ekstrak Buah Kelapa Sawit (<i>Elais guineensis</i> Jacq.).....	45
Tabel 4. 2 Hasil Skoring Gambaran Histopatologi Hepar Tikus	48
Tabel 4. 3 Uji Kruskal-Wallis	49
Tabel 4. 4 Uji Mann-Whitney	50

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2. 1 Anatomi Hepar ¹⁸	9
Gambar 2. 2 Histologi Hepar ²⁰	11
Gambar 2. 3 Histologi Hepar ²⁰	11
Gambar 2. 4 Anatomi Hepar Tikus ²¹	12
Gambar 2. 5 Histologi Hepar Tikus ²¹	13
Gambar 2. 6 Mekanisme Pembentukan Garam Empedu ²²	14
Gambar 2. 7 Skema Sumber Sel Untuk Regenerasi Sel ³⁰	20
Gambar 2. 8 Regulasi dan Fungsi TNF-alfa dan IL-6 dalam Regenerasi Hepar ³⁰	21
Gambar 2. 9 Gambaran Kerusakan Histopatologi Hati (SN): sel normal, (DH): Degenerasi Hidropik, (DM): Degenerasi Lemak, (Nc): Nekrosis > P: Piknosis (sel menghitam), KL: Kariolisis (sel pecah), Kr: Karioreksis (sel memudar atau memucat) ³³	24
Gambar 2. 10 Komponen dari Buah Kelapa sawit (<i>Elais guinensis Jacq</i>) ³⁵	25
Gambar 2. 11 Kerangka Teori	29
 Gambar 3. 1 Waktu Penelitian	 33
Gambar 3. 2 Alur Penelitian	44
 Gambar 4. 1 Hasil Penelitian	 46
Gambar 4. 2 Hasil Penelitian	46
Gambar 4. 3 Hasil Penelitian	47
Gambar 4. 4 Hasil Penelitian	47
Gambar 4. 5 Hasil Penelitian	48

DAFTAR LAMPIRAN

1 Lampiran 1 Ethical Clereance	62
2 Lampiran 2. Identifikasi Tanaman.....	63
3 Lampiran 3. Surat Izin Selesai Penelitian.....	64
4 Lampiran 4. Uji Statistik SPSS.....	66
5 Lampiran 5. Dokumentasi Penelitian	72
6 Lampiran 6. Daftar Riwayat Diri.....	77
7 Lampiran 7. Draft Artikel.....	78

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Fenomena hiperglikemia ialah salah satu fenomena urgensi kesehatan di kalangan masyarakat aspek global dengan peningkatan insidensi maupun prevalensi yang masih terus meningkat, peningkatan yang terjadi terutama di negara-negara berkembang, komplikasi serius terkait diabetes mellitus (DM) yang dapat mempengaruhi banyak sistem organ vital, diabetes mellitus juga ialah satu dari jenis penyakit kronis yang menjadi fokus utama yang mengkhawatirkan. Sehingga berujung pada keadaan patologis yang lebih parah dan irreversible meliputi penyakit kardiovaskular, retinopati, nefropati, neuropati, dan hepatopati.¹

Angka penyintas DM di negara Indonesia terus mengalami lonjakan. Tahun 2017 pada data (IDF) *International Diabetes Federation* Indonesia berada pada posisi ke-6 terbanyak di dunia dengan penyintas diabetes mellitus dengan angka sebesar 10,3 juta orang. Estimasi yang diperkirakan oleh lembaga dunia (IDF) *International Diabetes Federation*, mengalami lonjakan yang berjumlah 425 juta orang dengan persentase 48% yang menderita diabetes mellitus.² Data dalam perkiraan akan terus mengalami peningkatan apabila tidak melakukan upaya pencegahan dan dapat diprediksi di tahun 2045 bertambah menjadi 629 juta orang penyintas DM. Pada tahun 2017 mortalitas angka kematian sebesar 3,2-5 juta kematian yang diakibatkan oleh DM dalam rentang usia 20-79 tahun.³ Prevalensi diabetes mellitus (DM) yang terdiagnosis oleh dokter di Indonesia berdasarkan PERKENI 2015 rentang usia ≥ 15 diambil dari data dari Riskesdas 2018 dengan persentase 10,9%. Berdasarkan data tersebut menunjukkan peningkatan apabila jika disandingkan dengan data pada tahun 2013. Dikutip dari data Riskesdas 2018, dengan cakupan prevalensi DM di Sumatera Utara sebesar 1,75%.⁴

Hati adalah organ target yang biasanya digunakan sebagai penelitian uji di bidang toksikologi. Hati adalah salah satu organ yang terdampak atau menjadi target kerusakan dari adanya peningkatan kadar gula darah atau hiperglikemia. Hiperglikemia pada penderita DM adalah salah satu penyebab terjadinya gangguan fungsi glukostatik hati, kerusakan jaringan akibat hiperglikemia menyebabkan masalah kerja insulin pada organ target berupa hati dan otot, hati juga ialah salah satu sistem pencernaan yang besar tempat terjadinya metabolisme karbohidrat, protein, dan lemak, dan merupakan tempat penyimpanan

pencernaan nutrisi dari saluran pencernaan di tubuh.⁵

Hepatosit normal membentuk lempeng lempeng sel, nukleus bulat, dan sitoplasma yang cerah. Dimulai dengan degenerasi, kerusakan sel hati dapat kembali normal, karena bersifat reversibel. Dengan mengendalikan mekanisme sintesis glikogen, hati memainkan peran penting dalam menjaga (buffering) hiperglikemia postprandial. Kondisi hiperglikemia pada penderita diabetes mellitus (DM) terjadi perubahan signifikan terhadap gambaran histopatologi jaringan hati. Ditandai dengan adanya sel infiltrat radang, degenerasi lemak, serta nekrosis pada gambaran histopatologi jaringan hati. Infiltrat sel radang merupakan fenomena yang menunjukkan infiltrasi sel mononuklear seperti limfosit, makrofag dan sel plasma, kerusakan jaringan dan proliferasi pembuluh darah. Adapun infiltrasi sel-sel radang meliputi limfosit dan sel kupffer di hepar menunjukkan bahwa inflamasi yang bersifat kronis atau peralihan. Degenerasi lemak ditandai dengan peralihan morfologi dan menurunnya fungsi hati dikarenakan penumpukan lipid dalam sitoplasma. Nekrosis ialah kondisi cedera yang diakibatkan kematian sel pada jaringan normal dan bersifat ireversibel.⁶

Terjadi kerusakan jaringan yang disebabkan oleh kondisi hiperglikemia yang diderita oleh pasien DM melalui beragam mekanisme, seperti autooksidasi, modifikasi protein, serta pengaktifan jalur metabolisme poliol yang selanjutnya dapat mempercepat *release* senyawa oksigen reaktif. Salah satu sistem pencernaan penting yang ada di tubuh manusia adalah hati. Hati ialah organ yang mudah terdampak terhadap efek hiperglikemia yang dapat mengakibatkan stres oksidatif sehingga dapat memicu ke keadaan kerusakan hati. Kondisi kerusakan hati akibat hiperglikemia biasanya selalu diikuti adanya gangguan kelainan daripada sistem metabolisme karbohidrat, protein, maupun lemak. Akibatnya dapat berujung pada peningkatan stres oksidatif dan memicu respon peradangan atau inflamasi jaringan hati. Adapun respon lain yang terjadi akibat gangguan sistem metabolisme karbohidrat, protein, maupun lemak adalah dapat terjadi induksi apoptosis pada sel hepatosit dan lepasnya sitokin inflamasi sehingga menyebabkan peningkatan ekspresi adhesi dan infiltrat leukosit. Pada akhirnya dapat menyebabkan kerusakan jaringan hati dalam skala besar dan menyebabkan naiknya enzim *glutamate piruvattransfarase* (SGPT) dan *serum glutamate oxaloacetate transfarase* (SGOT).⁷

Kasus diabetes mellitus (DM) di Indonesia terus meningkat, perlunya pengobatan yang tepat untuk menurunkan level glukosa darah dan penting untuk melakukan pencegahan terhadap kejadian komplikasi akibat diabetes mellitus (DM). Beberapa tatalaksana non farmakoterapi perlu dilakukan seperti perubahan gaya hidup, aktifitas fisik, dan pemilihan

diet makanan yang lebih baik, dan tatalaksana farmakoterapi seperti penggunaan obat-obatan yang membantu untuk menurunkan kadar glukosa darah meliputi golongan sulfoniurea, biguanid, dan akarbose, dan tentunya karena bahan dasar obat-obatan tersebut berbahan kimia pasti memiliki efek samping pada tubuh.⁸ Akibat efek samping yang ditimbulkan oleh obat berbahan dasar kimia, dan dilakukan pengembangan terkait obat-obatan berbahan herbal yang mana diharapkan kedepannya memiliki efek samping yang minimal dalam penggunaannya.⁹

Disebabkan efek samping yang minimal dari pengobatan herbal, yang sering dipertimbangkan sebagai terapi anti hiperglikemia, penelitian ini menunjukkan hasil yang baik pada sejumlah besar pasien yang diberi pengobatan herbal. kelapa sawit (*Elais guineensis Jacq*) ialah satu dari tanaman yang dapat dimanfaatkan.¹⁰

Kelapa sawit (*Elais guineensis Jacq*) ialah salah satu tanaman komoditas yang dominan dibudidaya dan ditanam, dan berupa salah satu tanaman yang sangat digemari dan dibidik oleh sektor industri perkebunan didunia. Karena merupakan pemegang kunci dalam perdagangan yang bergerak di bidang pertanian. Indonesia ialah salah satu produsen kelapa sawit terbesar di dunia, dan indonesia ialah sebagai peringkat satu berstatus sebagai produsen kelapa sawit terbesar di dunia. Kelapa sawit ialah salah satu komoditas dari sektor perkebunan yang sangat strategis dalam urusan memperkuat bidang perekonomian karena menjadi sumber utama devisa ekspor sektor pertanian Indonesia, juga berkontribusi dalam hal cukup signifikan terhadap perekonomian negara. Kelapa sawit ialah produsen beraneka bahan seperti minyak makanan, minyak industri, bahan bakar nabati yang memiliki beragam manfaat. Selain daripada minyaknya, kelapa sawit mengandung beraneka macam senyawa yang punya potensi untuk dimanfaatkan dalam sektor makanan, dunia kesehatan, dan juga sektor farmasi. Diantara senyawa bioaktif yang terkandung didalamnya, fenolik dan flavanoid menjadi pusat perhatian para peneliti karena mempunyai sifat antioksidan dengan manfaat kesehatan dengan potensi yang tinggi.¹¹

Senyawa antioksidan memiliki kemampuan untuk menghentikan atau mencegah oksidasi lipid, asam nukleat, atau molekul lain. Ini dilakukan dengan menghalangi proses pembentukan atau penyebaran reaksi oksidasi berantai. Senyawa antioksidan pada dalam tubuh berfungsi sebagai penangkal radikal bebas, melindungi tubuh dari berbagai risiko penyakit degeneratif dan memperlambat proses penuaaan (*antiaging*). Antioksidan alami lebih mudah di serap oleh tubuh, mempunyai fungsi biologis lebih baik dan relatif efektif untuk pencegahan kanker dibanding antioksidan sintetik.¹²

Senyawa antioksidan yang terkandung pada buah kelapa sawit tergolong beragam,

selain fenolik dan flavanoid diantaranya karotenoid (β -karoten), lipid acid, oleat acid, (tokotrienol dan tokoferol), sterol, Vitamin E, terpenoid, glikolipid, terpenoid, fosfolipid hidrokarbon alifatik. Dengan jumlah sekitar 500-700 ppm menjadikan karotenoid (β -karoten) sebagai senyawa dengan komponen fitonutrien terbesar yang ada di buah kelapa sawit dengan manfaat karotenoid ini sebagai pencegah kanker atau antikanker, antioksidan dan menaikkan sistem kekebalan tubuh sedangkan manfaat dari vitamin E adalah sebagai antioksidan alami yang ada di buah kelapa sawit.¹³

Fenolik dan flavanoid merupakan senyawa yang terkandung alamiah didalam beragam jenis buah-buahan dan juga tumbuhan, juga pada buah kelapa sawit. Banyak penelitian telah dilakukan pada senyawa fenolik dan flavanoid karena mempunyai sifat yang meningkatkan kekebalan tubuh terhadap radikal bebas dengan adanya aktifitas antioksidan. Manfaat antioksidan dari senyawa ini terbukti mempunyai potensi dalam melakukan pencegahan penumpukan lemak, sehingga dapat mengantisipasi perluasan isu obesitas yang menjadi faktor yang memicu diabetes. Beberapa penelitian menunjukkan konsumsi senyawa fenolik dan flavanoid secara teratur juga dapat membantu meminimalisir munculnya beragam penyakit yang dapat menyerang organ seperti hati, jantung, ginjal, pankreas. Dan daya reaktif yang berlebihan dapat merujuk pada sifat-sifat antikanker, antinflamasi, antidiabetes, antialergi, dan juga antivirus.¹³

Riski et al¹⁴ melaporkan bahwa ekstrak nonpolar dan polar (*Elaeis guineensis* Jacq) memiliki efek antidiabetik untuk tikus model diabetes dengan induksi aloksan dengan dosis efektif 100 mg-200 mg/BB. Penelitian sebelumnya melakukan pemberian dosis 200mg/BB ekstrak (*Elaeis guineensis* Jacq) selama 28 hari secara efektif mengurangi kadar glukosa darah 338-111mg/dl dan 297-90mg/dl.¹⁴

Penelitian Zumaro dkk (2021)¹⁵ didapatkan ekstrak etanol daun kelapa sawit (*Elaeis guineensis* Jacq) berupa rendeman, sebesar 5,44% dan dijumpai bahwa ekstrak etanol daun kelapa sawit (*Elaeis guineensis* Jacq.) mempunyai aktivitas antioksidan dengan paparan radikal DPPH dengan nilai IC50 sebesar 133,58 ppm. Nilai IC50 ini menunjukkan bahwa aktivitas senyawa dengan sifat antioksidan ekstrak etanol daun kelapa sawit (*Elaeis guineensis* Jacq.) berada di antara 100 dan 150 ppm.¹⁵

Sasidharan et al. (2009)¹⁶ Melaporkan efek hepatoprotektif dari kelapa sawit (*Elaeis guineensis* Jacq) terhadap kerusakan jaringan hati tikus setelah induksi paracetamol dengan melihat gambaran histopatologi hati mencit, dan penulis yang sama Sasidharan et al. (2009)¹⁶ melaporkan bahwa ekstrak metanolik daun kelapa sawit (*Elaeis guineensis* Jacq) memiliki hepatoprotektif terhadap kerusakan jaringan hati mencit yang diinduksi

paracetamol dengan menilai penurunan serum marker *serum glutamate oxaloacetate transaminase* (SGOT), *serum glutamate pyruvate transaminase* (SGPT), dan bilirubin.¹⁷

Berdasarkan latar belakang dan penelitian terdahulu menerangkan bahwa kelapa sawit (*Elaeis guineensis* Jacq) berstatus sebagai antihiperglikemi, antidiabetik, antioksidan, dan sebagai hepatoprotektif, membuktikan senyawa fenolik dan flavanoid sebagai antioksidan dan berfungsi dalam regenerasi sel hati, serta menambah referensi kepustakaan terkait obat-obatan herbal yang dapat membantu regenerasi sel hati terhadap kerusakan secara histopatologi. Peneliti tertarik untuk melakukan penelitian terkait efek ekstrak buah kelapa sawit (*Elaeis guineensis* Jacq) untuk perbaikan struktur dan jaringan hati secara histopatologi

1.2 Rumusan Masalah

Apakah terdapat efek ekstrak buah kelapa sawit (*Elaeis guineensis* Jacq) dengan penilaian histopatologi jaringan hati tikus Galur Wistar (*Rattus Norvegicus*) diabetes mellitus setelah induksi streptozotocin.

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Menganalisis efek ekstrak buah kelapa sawit (*Elaeis guineensis* Jacq) dengan penilaian histopatologi jaringan hati tikus jantan Galur Wistar (*Rattus norvegicus*) diabetes mellitus setelah induksi streptozotocin.

1.3.2 Tujuan Khusus

- 1 Melihat pengaruh kelapa sawit (*Elaeis guineensis* Jacq) terhadap gambaran kerusakan histopatologi jaringan hati tikus Galur Wistar (*Rattus norvegicus*).
- 2 Menganalisis dosis optimal ekstrak buah kelapa sawit (*Elaeis guineensis* Jacq) terhadap perbaikan histopatologi hati tikus Galur Wistar (*Rattus norvegicus*)

1.4 Manfaat Penelitian

Mengetahui efektivitas dengan cara analisa efek ekstrak buah kelapa sawit (*Elaeis guineensis* Jacq) dengan penilaian histopatologi jaringan hati tikus jantan Galur Wistar (*Rattus norvegicus*) diabetes mellitus setelah induksi streptozotocin. Untuk membuktikan adanya senyawa yang berperan sebagai antioksidan pada buah kelapa sawit dan dapat melakukan perbaikan terhadap kerusakan jaringan hati tikus diabetes mellitus, dan menentukan dosis ekstrak buah kelapa sawit yang memiliki pengaruh paling baik dalam

penelitian untuk perbaikan gambaran jaringan hati tikus diabetes mellitus secara histopatologi.

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

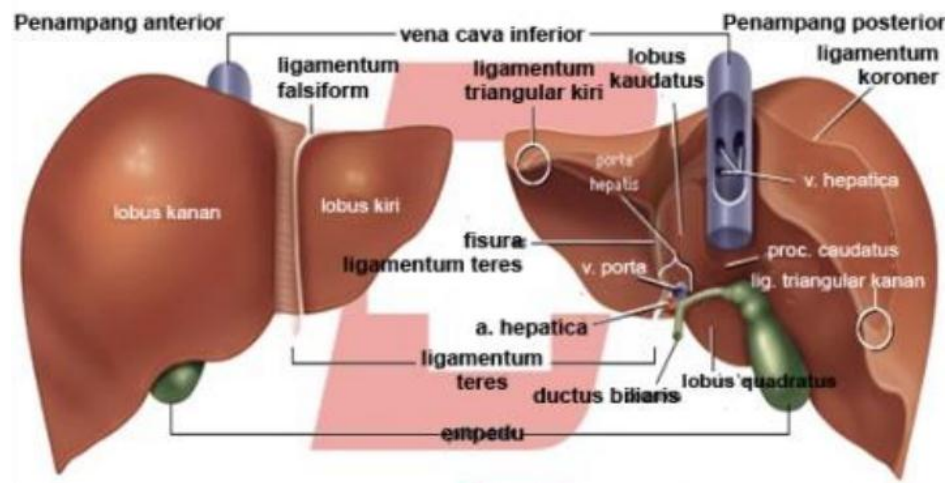
2.1 Anatomi dan Histologi Hepar

2.1.1 Anatomi Hepar

Hati merupakan organ intestinal atau pencernaan terbesar yang memiliki bobot berat rentang 1,2 - 1,8 kg atau kurang lebih 25% berat badan orang dewasa yang menduduki sebagian besar kuadran kanan atas abdomen dan merupakan tempat pusat metabolisme dalam tubuh dengan ragam fungsi yang kompleks. Hati terletak di bagian teratas dalam rongga abdomen di sebelah kanan di bawah diafragma. Hati secara luas dilindungi oleh costa. Batas atas hati berada sejajar dengan ruangan interkostal V kanan dan batas bawah menyamping ke arah atas dari iga IX kanan ke iga VIII kiri. Hati terbagi dalam dua belahan utama, meliputi lobus kanan dan lobus kiri. Permukaan atas berbentuk cembung dan terletak di bawah diafragma. Permukaan bawah tidak rata dan memperlihatkan lekukan, fisura transversus. Permukaannya dilalui dengan berbagai pembuluh darah yang masuk-keluar hati.¹⁸

Di permukaan bawah, belahan kanan dan kiri dipisahkan oleh fisura longitudinal. Kemudian, hati terbagi menjadi empat lobus meliputi: kaudata, kuadrata, kanan dan kiri. Lobulus terdiri dari setiap belahan atau lobus. Lobulus ini terdiri dari sel hati berbentuk kubus dengan jaringan hati yang mengikat cabang pembuluh darah. Unit fungsional dasar hati berupa lobulus hati, yang berbentuk silindris dengan panjang beberapa millimeter dan berdiameter 0,8 – 2 mm. Ada antara 50.000 dan 100.000 lobulus di hati manusia. Lobulus terdiri dari sel-sel hati yang besar dengan sitoplasma granular yang halus dan satu atau dua inti. Sel-sel hati disusun oleh adanya lapisan yang tebal yang disebut lamina hepatica.¹⁸

Lamina tidak teratur ini membentuk dinding dengan sel hati yang menghubungkan lamina sekitarnya. Di antara lamina terdapat ruang yang terdiri dari vena-vena kecil yang memiliki banyak ditemukan anastomosis di antaranya, serta kanalikuli, sebuah duktus empedu kecil. Kanalikuli biliaris kecil mengalir ke duktus biliaris melingkupi septum fibrosa, yang memisahkan lobulus hati yang berdekatan satu dengan lainnya. Lobulus hati terdiri dari lempeng sel hepar yang memancar secara sentrifugal dari vena sentralis seperti jeruji roda. Vena sentralis mengalir ke vena hepatica dan kemudian ke vena cava. Di area perifer lobulus ditemukan kanal atau parit portal yang setiapnya berisikan satu duktus empedu kecil, satu cabang arteri hepatica, dan satu cabang vena porta (vena interlobular). Tiga struktur ini bersama disebut triad portal.¹⁸



Gambar 2. 1 Anatomi Hepar¹⁸

2.1.2 Histologi Hepar

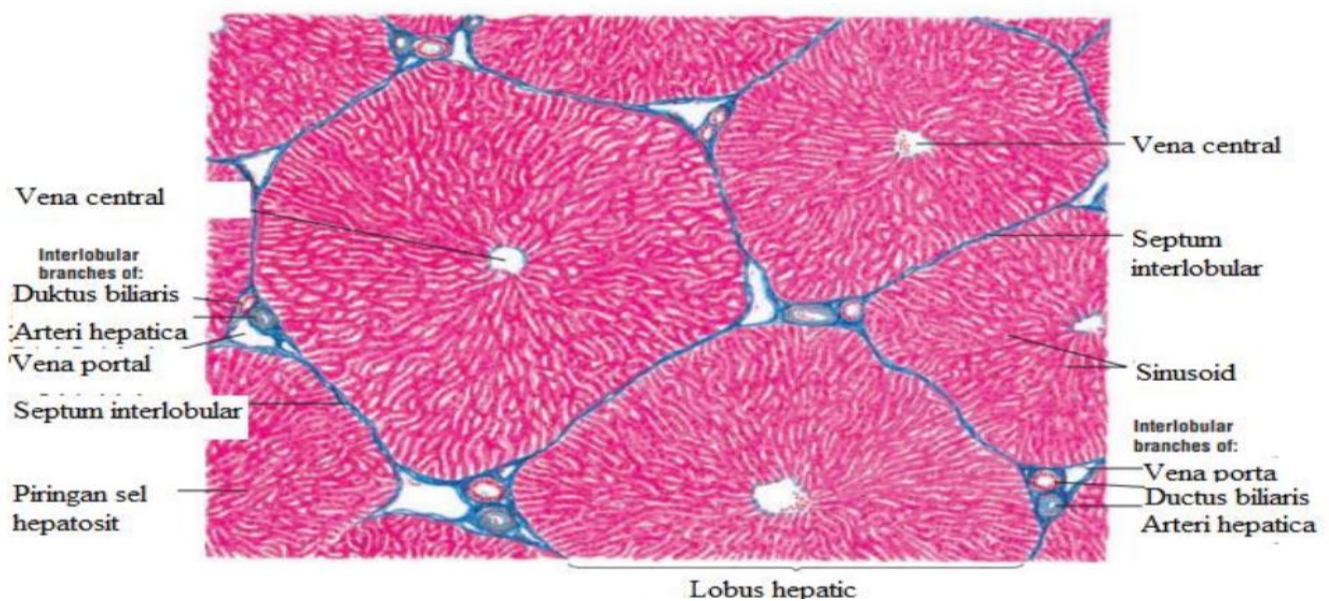
Gambaran histologi pada hepar primata atau manusia, tidak berbentuk hexagonal yang beraturan seperti yang tampak pada hepar babi. Dari gambaran histologi hepar terdiri atas lobulus-lobulus yang terdiri atas vena centralis yang berada di pusat, lempeng sel-sel hepatic yang disebut hepatosit dan hepatic sinusoid yang merupakan saluran darah yang terletak diantara sel-sel hepatic yang mengalirkan darah dari vena porta ke daerah perifer dari lobulus hepar. Baik vena centralis maupun sinusoid dilapisi oleh sel endotelium tipe discontinuous dan fenestrated. Pada bagian perifer dari lobulus hepar terdapat area portal yang tersusun oleh arteri hepatic, vena portal, serta duktus biliaris, selain itu di daerah perifer juga terdapat jaringan ikat yang membatasi lobulus satu dengan lobulus lainnya yang disebut septum interlobular.¹⁸

Dua sel penting, yang ditemukan di sinusoid hepar, yaitu sel kupffer yang ditemukan didalam lapisan sinusoid, sel ini berfungsi sebagai makrofag di hepar. Selain sel kupffer di ruang perisinusoidal terdapat sel hepatic berbentuk seperti bintang atau sitoplasma sel dengan tetesan lipid kecil penyimpanan vitamin A dan vitamin larut lemak lainnya. Endotelium dari vena centralis di setiap lobulus hepar dilapisi oleh jaringan ikat fibrosa yang sangat tipis, venula sentralis dari masing-masing lobulus menjadi dua maupun lebih dari dua vena hepatic yang besar yang menuju muara ke vena cava.¹⁸

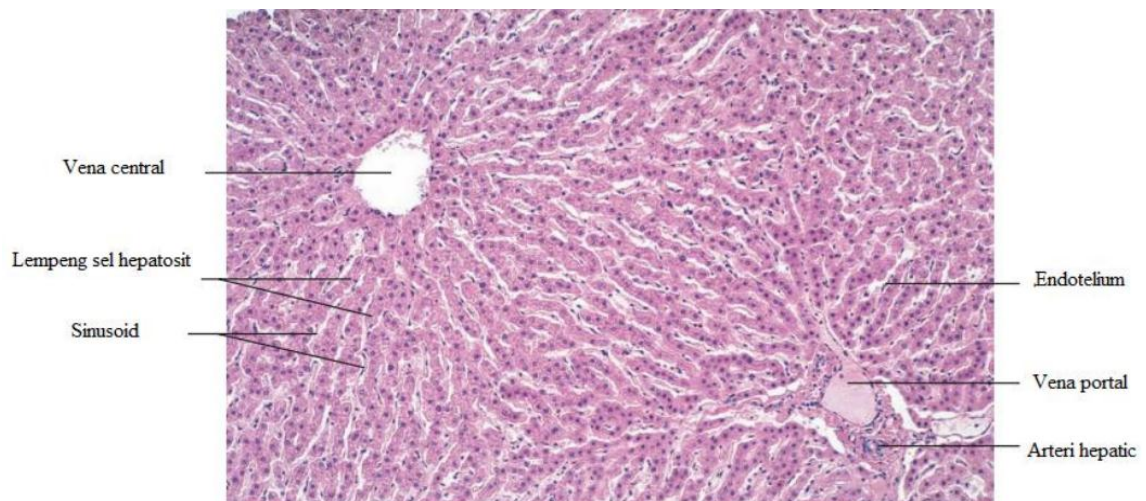
Jenis sel yang berbeda ada di hati. Hepatosit terdiri dari $\pm 60\%$ sel hati, sedangkan sisanya tersusun mulai dari sel-sel epitelial sistem empedu dan sel non parenkimal, meliputi sel endotelium, sel kupffer, dan sel stellata yang berbentuk bintang. Hepatosit sendiri dipisahkan oleh sinusoid yang mengelilingi eferen vena hepatica dan saluran hepaticus. Pada saat darah memasuki hati melalui arteri hepatica, vena porta, dan vena sentralis, oksigen akan secara

bertahap berkurang. Akibatnya, akan ada perubahan signifikan dalam kerentanan jaringan terhadap kerusakan asinus. Sinusoid yang berisi banyak mikrofil berhadapan langsung dengan membran hepatosit.¹⁹

Mikrofil juga tampak pada sisi lain sel yang membatasi saluran empedu dan merupakan petunjuk tempat permulaan sekresi empedu. Permukaan lateral hepatosit memiliki sambungan penghubung dan desmosom yang saling bertautan dengan sebelahnya. Sinusoid hati memiliki lapisan endotelial berpori yang dipisahkan dari hepatosit oleh ruang Disse (ruang perisinusoidal). Sel-sel lain yang terdapat dalam dinding sinusoid adalah sel fagositik kupffer yang merupakan bagian penting sistem retikuloendotelial dan sel stellata (juga disebut sel ito, liposit, atau perisit) yang memiliki aktivitas miofibroblastik yang dapat membantu pengaturan aliran darah sinusoidal disamping sebagai faktor penting dalam perbaikan kerusakan hati. Peningkatan aktivitas sel-sel stellata tampaknya menjadi faktor kunci dalam pembentukan fibrosis di hati.¹⁹



Gambar 2. 2 Histologi Hepar²⁰

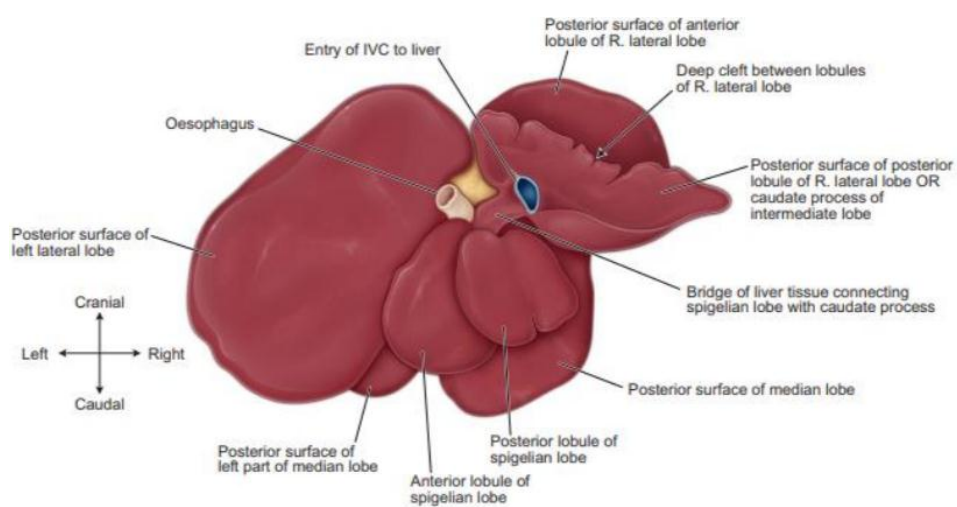


Gambar 2. 3 Histologi Hepar²⁰

2.2 Anatomi & Histologi Hepar Tikus

2.2.1 Anatomi Hepar Tikus

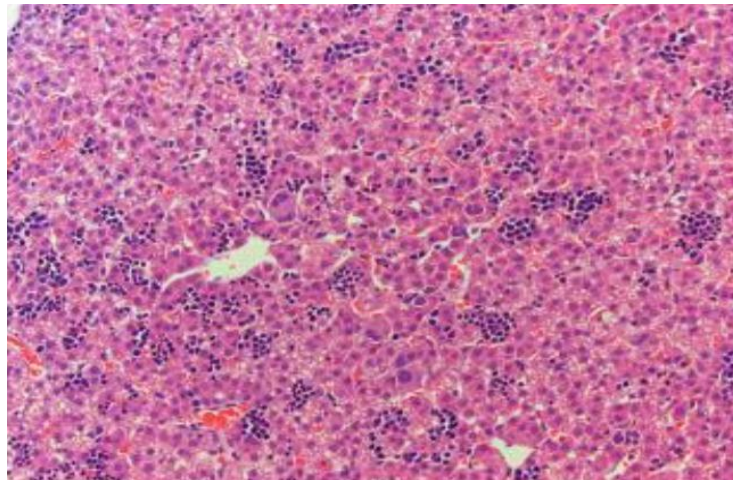
Hepar pada tikus terbagi atas beberapa lobus seperti halnya pada hepar manusia. Hepar tikus terdiri atas lobus medial yang dibagi menjadi dua bagian oleh ligamentum falciformis, selain itu terdapat 2 lobus disisi lateral hepar yaitu lobus dextra dan lobus sinistra. Pada permukaan viseral juga terlihat dua lobus kecil seperti cakram yaitu, lobus anterior dan posterior dari lobus kaudatus.²¹



Gambar 2. 4 Anatomi Hepar Tikus²¹

2.2.2 Histologi Hepar Tikus

Secara histologi hepar pada tikus tidak tersusun dalam lobulus heksagonal rapi, seperti yang terlihat pada hepar babi. Ciri kedua adalah banyaknya pembuluh darah vena besar yang berdinding tipis, beberapa diantaranya adalah vena sentral, dengan sinusoid yang membuka ke dalamnya, beberapa adalah cabang dari vena portal yang berjalan di saluran portal.²¹



Gambar 2. 5 Histologi Hepar Tikus²¹

2.3 Perbedaan Hepar Manusia dan Tikus

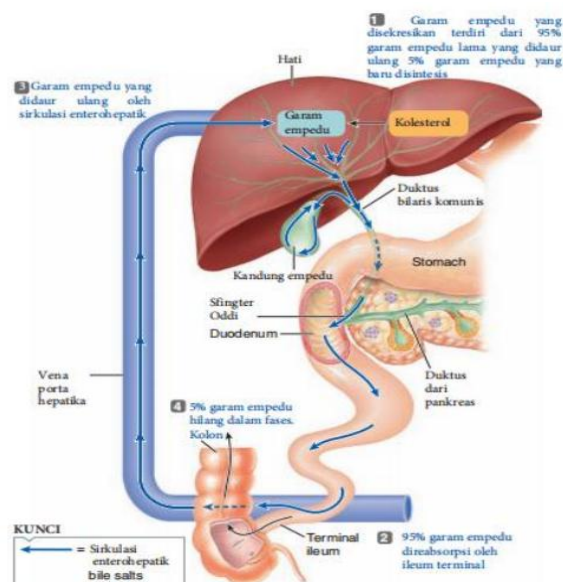
1. Pada tikus, sinusoid tidak hanya mengalir ke vena sentral tetapi juga pada vena hepatic yang jauh lebih besar seperti pada vena sublobular.
2. Pada tikus, sinusoid tidak hanya disuplai dengan darah yang berasal dari cabang terminal vena porta, tetapi dengan berbagai cabang lain dari vena porta termasuk beberapa bagian yang besar.
3. Tikus kekurangan cabang septum dari vena portal yang menyebar di sepanjang tepi imajiner lobules klasik dan membentuk sumbu Rappaport acini.
4. Pada tikus anastomosis antara vena hepatica dan vena porta adalah hal yang umum, tetapi hal yang jarang pada manusia.
5. Pada tikus pleksus duktus empedu mengelilingi vena portal kecil, tetapi pada manusia hanya ditemukan pada saluran portal yang berisi vena portal besar.²¹

2.4 Fisiologi Hepar

Hepar ialah organ metabolisme terbesar. Peran utama hepar dalam proses pencernaan yaitu penyerapan lemak dan pencernaan yang disebabkan oleh sekresi garam empedu sekresi garam empedu, hepar juga memiliki peran lain yang tidak ada kaitannya dengan pencernaan,

yaitu :

1. Proses metabolisme unsur-unsur utama nutrisi berupa lemak, protein dan karbohidrat setelah komponen ini diserap dari saluran pencernaan.
2. Mendetoksifikasi sisa zat akhir tubuh dan hormon serta obat maupun dengan senyawa asing lainnya.
3. Mengangkut hormone steroid, tiroid, dan kolesterol di darah, angiotensinogen penting dalam SRAA yang mengonservasi garam, dan merelease protein plasma, termasuk protein yang dibutuhkan untuk pembekuan darah.
4. Penyimpanan glikogen, lipid, besi, tembaga, dan beragam vitamin yang dibutuhkan tubuh.
5. Aktivasi vitamin D oleh bantuan ginjal.
6. Memfagosit bakteri dan sel darah merah tua dengan adanya makrofag residen hepar yang disebut sel kupffer.
7. Sekresi hormone trombopoietin, yang merangsang produksi trombosit, mengeluarkan hepsidin, yang menghentikan penyerapan zat besi dari usus, dan faktor pertumbuhan serupa dengan insulin-1, yang membantu merangsang pertumbuhan.
8. Memproduksi protein fase akut yang penting dalam inflamasi.
9. Mengeksresikan kolesterol dan bilirubin.²²



Gambar 2. 6 Mekanisme Pembentukan Garam Empedu²²

Hati memproduksi dan mengeluarkan sekitar 600-1000 mL empedu setiap harinya, empedu tidak mempunyai kandungan enzim pencernaan namun berperan penting dalam pencernaan karena menetralkan asam lambung dan mengemulsi lemak dengan mengubah lemak dengan ukuran yang besar menjadi lebih kecil. Empedu mengandung produk ekskresi,

seperti pigmen bilirubin, empedu juga mengandung kolesterol, lemak, hormone yang larut dalam lemak dan lesitin. Sel-sel hepatosit dapat mengeluarkan glukosa dari darah dan menyimpannya dalam wujud glikogen, selain itu sel hepatosit juga dapat menyimpan lipid, vitamin (A, B12, D, E, dan K), tembaga dan zat besi, fungsi penyimpanan ini berjangka pendek. Sel hepatosit membantu kadar glukosa dalam darah dalam batas yang sangat sempit, jika jumlah besar glukosa masuk ke dalam darah setelah seseorang mengkonsumsi makanan, akan meningkatkan osmolaritas darah dan menyebabkan hiperglikemia. Hal ini dicegah dengan cara darah dari usus mengalir ke hati, dimana glukosa dan zat lain dikeluarkan dari darah oleh sel hepatosit kemudian disimpan di sel hepatosit dan disekresikan kembali ke sirkulasi bila diperlukan.²³

Selain itu, fungsi penting hepar adalah dalam interkonversi nutrisi atau mengubah bentuk nutrisi yang masuk ke dalam tubuh manusia, jika nutrisi yang masuk tidak selalu dalam proporsi yang dibutuhkan oleh jaringan, maka hepar dapat mengubah beberapa nutrisi menjadi bentuk nutrisi lainnya. Misalnya, jika seseorang yang melakukan diet yang terlalu tinggi protein, kelebihan asam amino, dan kekurangan lemak dan karbohidrat dapat dikirim ke hepar, sel-sel hepatosit memecah asam amino dan mengedarkan banyak asam amino melalui jalur metabolisme, sehingga dapat digunakan untuk memproduksi adenosine trifosfat, lipid dan glukosa. Sel-sel hepatosit juga mengubah zat yang tidak dapat digunakan oleh sel menjadi zat yang lebih mudah digunakan oleh sel. Misalnya, lemak yang digabungkan dengan kolin dan fosfor dihepar untuk menghasilkan fosfolipid, yang merupakan komponen penting dari membrane plasma, hepar juga mengubah asam laktat yang diproduksi oleh otot menjadi glukosa.²³

Banyak zat-zat akhir yang teuntunya berbahaya bagi sel-sel tubuh yang ikut tertelan, selain itu tubuh sendiri menciptakan banyak produk sisa metabolisme yang jika terjadi penumpukan dapat menjadi racun. Hepar menciptakan garis pertahanan utama terhadap zat-zat berbahaya ini, mendetoksifikasi zat-zat berbahaya ini dengan mengubah strukturnya agar tidak terlalu beracun atau mempermudah pembuangannya.

Misalnya, amonia, produk sampingan metabolisme amino acid, bersifat toksik dan sulit dihilangkan dari sirkulasi oleh ginjal. Sel-sel hepatosit merubah amonia menjadi urea, yang kurang toksik, yang kemudian disekresikan kembali ke sirkulasi dan kemudian dikeluarkan dari sirkulasi oleh ginjal dalam urin.²³

2.5 Diabetes Mellitus

DM ialah keadaan kronis yang dijumpai dengan tingginya kadar glukosa darah dalam tubuh dikarenakan adanya gangguan dalam memproduksi atau menggunakan insulin. Insulin, hormon yang diproduksi pankreas dan digunakan oleh tubuh untuk memungkinkan tubuh

menggunakan atau menyimpan glukosa dari makanan atau digunakan saat diperlukan, adalah sumber tinggi glukosa darah dalam tubuh, yang merupakan tanda dari kondisi kronis yang dikenal sebagai diabetes mellitus (DM).²⁴

International Diabetes Federation (IDF) melaporkan prevalensi diabetes di Indonesia mengalami lonjakan dalam beberapa tahun terakhir dan ditaksir akan dijumpai sekitar 10,3 juta atau 6,3% populasi orang dewasa (usia 20-79 tahun). Gejala umum yang sering ditemukan adalah polidipsia, polifagia, poliuria dan juga kelelahan. Faktor risiko terjadinya DM adalah obesitas atau berat badan berlebihan, kurangnya aktivitas fisik, pola makan yang buruk, faktor usia, dan riwayat penyakit keluarga.²⁴

2.5.1 Diabetes Mellitus Type 1

Diabetes tipe 1, juga dikenal sebagai diabetes anak-anak, Nama ini diberikan karena penderita diabetes ini muda, tetapi juga dapat menyerang orang dewasa. Diabetes bergantung pada insulin juga disebut sebagai diabetes berfokus pada insulin. Jenis diabetes ini disebabkan oleh pankreas yang tidak dapat menghasilkan insulin dengan baik. Hormon yang bertanggung jawab untuk mengatur kestabilan kadar gula darah tubuh ialah insulin; jika tidak ada insulin, gula yang masuk ke tubuh tidak bisa diproses, yang berarti gula menumpuk di dalam darah dan menyebabkan kenaikan kadar gula darah.²⁵

2.5.1.1 Patogenesis Diabetes Mellitus Type 1

Diabetes mellitus tipe 1 adalah penyakit autoimun yang menyebabkan kerusakan pulau langerhans. Gangguan ini sebenarnya disebabkan oleh serangan autoimun tahap menahun pada sel beta, yang biasanya dimulai bertahun-tahun sebelum penyakit muncul. Penyakit ini dimulai dengan ketidakmampuan toleransi diri sel T. Kegagalan toleransi ini dapat disebabkan oleh berbagai kombinasi faktor genetik, seperti delesi klonal sel T reaktif, kelainan di timus, atau ketidakmampuan sel T efektor untuk menahan supresi sel pengatur. Sehingga, sel T yang autoreaktif bukan hanya bertahan hidup namun juga merespon terhadap antigen diri.²⁶ Sel T yang reaktif selanjutnya merespon terhadap sel beta dan merusak sel beta pankreas secara bertahap. Kerusakan sel beta pankreas ini yang nantinya akan mengakibatkan penurunan insulin sehingga menimbulkan gejala gejala pada diabetes mellitus.²⁶

2.5.2 Diabetes Mellitus Type 2

Diabetes tipe 2 atau dikenal dengan *noninsulin-dependent diabetes*, diabetes yang tidak bergantung pada insulin karena pankreas masih dapat produksi insulin hanya insulin yang dihasilkan sedikit dan tidak cukup untuk memenuhi kebutuhan yang diperlukan tubuh. Perbedaan antara diabetes 1 dengan diabetes 2 ialah penderita diabetes tipe 1 mempunyai ketergantungan untuk suntik insulin namun pada penderita diabetes tipe 2 insulin yang

dihasilkan pankreas dalam kadar yang cukup tetapi sel-sel yang berada di dalam tubuh tidak dapat memakai insulin untuk menghasilkan energi sehingga terjadi resistensi. Kelebihan berat badan pada seseorang mempunyai risiko terkena resistensi insulin. Tetapi, orang-orang dengan badan kecil juga dapat terjangkit penyakit diabetes ini. Umumnya terdapat dua penyebab utama yaitu keturunan dan hiperglikemia. Keturunan memiliki pengaruh yang besar pada penyakit diabetes ini, terjadi secara tiba-tiba ditambah dengan kurangnya kegiatan sehari-hari contohnya seperti kurangnya aktivitas fisik, pola makan yang tidak baik, kebiasaan hidup yang tidak sehat, dan kelebihan berat badan.²⁷

2.5.2.1 Patogenesis Diabetes Mellitus Type 2

Kerusakan sentral DM tipe 2 disebabkan oleh resistensi insulin pada sel otot dan hati serta kegagalan sel beta pankreas. Penemuan baru menunjukkan bahwa kegagalan sel beta lebih awal dan lebih parah dari yang diperkirakan sebelumnya. Dalam gangguan toleransi glukosa, organ lain yang terlibat dalam DM tipe 2 adalah jaringan lemak (meningkatnya lipolisis), gastrointestinal (defisiensi inkretin), sel alfa pankreas (hiperglukagonemia), ginjal (peningkatan absorpsi glukosa), dan otak (resistensi insulin). Tiga jalur patogenesis baru telah ditemukan yang berkontribusi pada hiperglikemia pada DM tipe 2. Basis patofisiologi masalah gangguan toleransi glukosa (egregious eleven) memberikan gagasan yang perlu dipahami.²⁸

2.6 Kerusakan Hati Pada Diabetes Mellitus

Beberapa jalur kritis telah diidentifikasi sebagai penyebab kerusakan hati pada pasien diabetes. Resistensi insulin, penyebab utama hiperglikemia dan hiperinsulinemia kompensasi, adalah faktor penyebab dominan. Hal ini diikuti oleh gangguan metabolisme protein, lipid dan karbohidrat, sehingga mengakibatkan kenaikan stres oksidatif dan selanjutnya memicu kaskade inflamasi. Baik stres oksidatif maupun respons inflamasi bertindak sebagai agen perusak dalam memperburuk kondisi patologis hiperglikemia.²⁹

Dalam beberapa kasus, hiperglikemia menyebabkan akumulasi lipid sel berlebihan di hati yang mengakibatkan perlemakan hepar dan, akibatnya, non alcoholic fatty liver disease (NAFLD). Selanjutnya, 2–3% pasien NAFLD mengalami peradangan hati, nekrosis dan fibrosis, yang ialah gejala dari kondisi yang dikenal sebagai steatohepatitis non-alkohol (NASH). Hati yang cedera atau fibrosis kemudian menjadi sirosis, membentuk karsinoma hepatoselular dan, akhirnya, mengalami gagal hati.²⁹

Tubuh menggunakan hati sebagai organ detoksifikasi utamanya dan memainkan peran penting dalam mengendalikan homeostasis glukosa normal. Sel Kupffer, atau makrofag hati, adalah jenis sel nonparenkim yang membantu menjaga integritas sel hati; namun, sel fagosit ini

juga rentan terhadap stres oksidatif yang dihasilkan oleh sel-sel di sekitarnya dan reaksi imun. Sel Kupffer yang teraktivasi menghasilkan anion superoksida seperti ROS, hidrogen peroksida, dan radikal hidroksil.²⁹

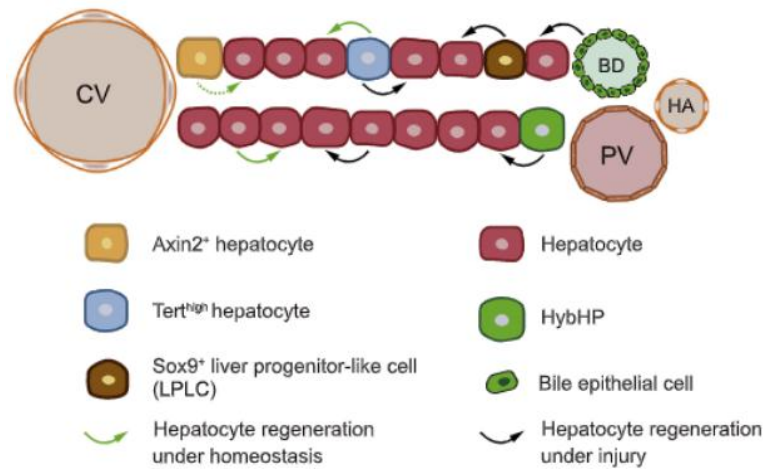
Produksi ROS yang berlebihan menyebabkan beberapa efek negatif, termasuk perubahan oksidatif yang tidak dapat diperbaiki pada lipid, protein, dan karbohidrat. Selain itu, akan menyebabkan kematian hepatosit dan pelepasan sitokin inflamasi, yang menghasilkan ekspresi molekul adhesi dan infiltrasi leukosit yang lebih tinggi. Semua tindakan ini berujung pada kerusakan jaringan hati yang menyeluruh.²⁹

2.7 Mekanisme Regenerasi Hepar & Sel-Sel Yang Berperan Dalam Regenerasi

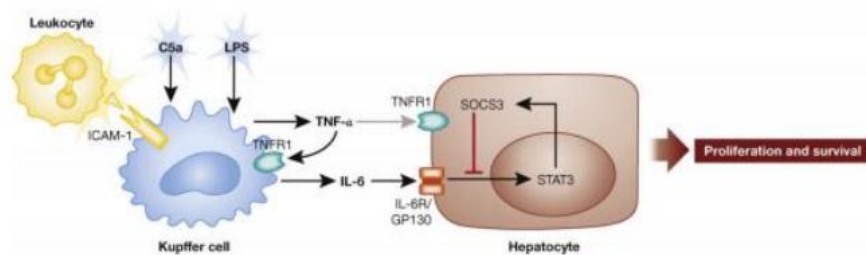
Hepar merupakan organ yang memiliki kapasitas regenerative yang tinggi, namun karena hepar merupakan pusat metabolisme dan detoksifikasi, hepar sering mengalami cedera dan secara bertahap dapat kehilangan kemampuan regenerasi. Hepar menyimpan sel-sel progenitor hepar (LPCs) di kanal heping, untuk memenuhi kebutuhan regenerasi hepar dalam kondisi fisiologis. LPCs dibagi berdasarkan sifat-sifat berikut ; kemampuan klonogenik dengan potensi proliferasi tinggi, kemampuan untuk berdiferensiasi menjadi hepatosit dan kolangiosit dalam kondisi kultur dan kemampuan repopulasi hepar setelah transplantasi. Dalam regenerasi hepar yang normal, pada dasarnya tidak disertai dengan peradangan atau nekrosis massif maupun tidak menyebabkan respon fibrotik. Pada awalnya sel-sel hepatosit menerima sinyal untuk keluar dari G0 untuk memulai ekspresi satu set gen yang dibutuhkan untuk regenerasi, selanjutnya sel hepatosit berkembang melalui siklus sel dan mengalami mitosis, yang juga diikuti oleh proliferasi sel kupffer dan sel epitel bilier, dan lebih lanjut diikuti oleh proliferasi dari endotel dan angiogenesis yang terjadi untuk memulihkan pembuluh darah hepar. Proses aktivasi, proliferasi, migrasi, diferensiasi dan kelangsungan hidup dari sel hepatosit yang beregenerasi di pengaruhi oleh beberapa factor, yaitu factor pertumbuhan dan sitokin-sitokin.³⁰

Regulator yang penting dari fase regenerasi hepar adalah TNF-alfa, ekspresi sitokin ini khususnya oleh sel kupffer melalui aktivasi factor transkripsi factor inti kB (NF-kB). Salah satu penginduksi utamanya adalah lipopolisakarida turunan enteric (LPS) yang mencapai hepar melalui aliran darah, induksi ini membutuhkan protein adaptor MyD88, yang terlibat dalam sebagian besar jalur pensinyalan reseptor seperti Toll. Selain itu, aktivasi reseptor untuk komponen komplemen C5a sangat penting untuk menginduksi TNF-alfa dan IL-6. Selain TNF-alfa, interleukin-6 (IL-6) juga ditingkatkan. Mirip dengan TNF-alfa, IL-6 terutama diproduksi oleh sel kupffer dan ekspresinya diatur oleh jalur LPS/ MyD88, oleh komponen komplemen dan oleh aktivasi ICAM-1. Peningkatan regulasi TNF-alfa lebih lanjut berkontribusi pada

peningkatan ekspresi IL-6 dengan cara autokrin.³⁰



Gambar 2. 7 Skema Sumber Sel Untuk Regenerasi Sel³⁰



Gambar 2. 8 Regulasi dan Fungsi TNF-alfa dan IL-6 dalam Regenerasi Hepar³⁰

2.7.1 Peran Sel Hepatosit Pada Regenerasi Hati

Hepatosit bertanggung jawab atas proses metabolisme dan detoksifikasi, dan mengisi 70% massa hati. Meskipun hepatosit adalah sel yang sangat berbeda, mereka memiliki kemampuan proliferasi yang tidak terbatas. Hepatosit yang baik berada dalam keadaan quiescent, mempunyai umur hidup yang relatif panjang (sekitar 5 bulan) dan mengalami turn-over yang sangat lambat (1-2 kali per tahun). Dengan masa hidup yang panjang, hepatosit dapat melakukan pembelahan sel sebanyak minimal 68 kali.³¹

2.7.2 Peran Sel Stelata Hati Pada Regenerasi Hati

Sel stelata hati adalah sel punca mesenkimal (resident stem cell) yang ditemukan pada parenkim hati dan space of Disse. Saat tidak aktif (quiescent), mereka menyimpan vitamin A (retinoid), tetapi mereka berubah menjadi miofibroblas ketika terpengaruh. Miofibroblas adalah

penghasil kolagen utama yang bertanggung jawab atas fibrogenesis hati. Ketika hati mencapai ukuran normal, sekresi TGF- β dapat menghentikan regenerasi sel stelata. Selain itu, penelitian invitro dan invivo menunjukkan bahwa sel stelata dapat berubah menjadi sel yang mirip hepatocyte, sel yang mirip progenitor, dan sel epithelial.³¹

2.7.3 Sel Kupffer Pada Regenerasi Hati

Makrofag hati biasanya terdiri dari sel Kupffer residen atau makrofag yang berasal dari monosit. Sel Kupffer adalah populasi makrofag residen terbesar di tubuh. Makrofag residen hepatik tersedia sejak sebelum kelahiran dan dipertahankan sampai dewasa tanpa bantuan monosit melalui kemampuan self-renewal dan umur panjang. Pada sinusoid hepatik, sel kupffer melakukan banyak hal, termasuk menjaga homeostasis dan melindungi host dari bakteri atau antigen patogen yang masuk melalui saluran cerna. Mereka juga dapat memicu respons kekebalan tolerogenik dan imunogenik. Sel kupffer berasal dari monosit di sirkulasi yang kemudian pergi ke hati dan berubah menjadi makrofag jaringan. Pada zona perivaskuler, hanya ada beberapa makrofag yang berasal dari monosit. Populasi makrofag berubah saat terkena jejas. Sel kupffer residen memberikan respons awal terhadap jejas dengan mengeluarkan sitokin dan kemokin pro-inflamasi seperti CCL2 dan CCL5. Jumlah sel kupffer berkurang selama inflamasi dan fibrogenesis, tetapi jumlah makrofag yang berasal dari monocyte meningkat.³¹

2.8 Metode Penilaian Histopatologi Hati

Metode penilaian yang digunakan untuk menilai gambaran histopatologi jaringan hati menggunakan Manja Roegnik Histopathology Scoring.

Tabel 2. 1 Manja Roegnik Histopathology Scoring³²

Tipe Sel	Skor
Normal	1
Degenerasi Hidropik	2
Degenerasi Lemak	3
Nekrosis	4

Dengan keterangan (N) : Normal, sel hepatosit normal, (DP) : Degenerasi parenkim, sel hepatosit tampak membesar, keruh, dan sitoplasma granular, (DH) : Degenerasi hidropik, sel hepatosit yang membengkak dan lebih besar dari yang lainnya, terdapat vakuola, (Nc) : Nekrosis, sel hepatosit berwarna gelap, tidak ada nucleus, tidak ada kromatin. pemeriksaan histopatologi hati diamati di bawah mikroskop dengan perbesaran 400x untuk melihat inti sel

(hepatosit), perbesaran 40x, 100x, 200x untuk menilai gambaran kerusakan sel hati secara histopatologi.³²

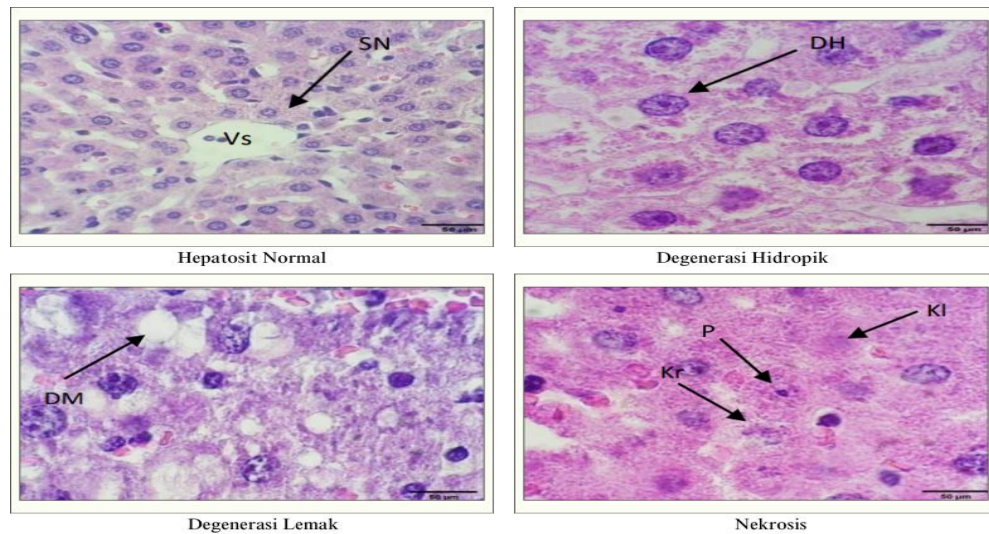
2.9 Gambaran Kerusakan Histopatologi Hati

Setiap sel hati terdiri dari lobulus hepaticus (hati), yang merupakan unit sel heksagonal. Di bagian tengah setiap lobulus terdapat vena sentralis, yang dikelilingi secara radial oleh lempeng sel hati (lamina hepatocytica), yang terdiri dari hepatosit dan sinusoid ke arah perifer. Reaksi jaringan hidup terhadap semua jenis jejas dikenal sebagai radang atau inflamasi. Reaksi vaskular menyebabkan cairan, zat terlarut, dan sel-sel dipindahkan dari sirkulasi darah ke jaringan interstitial di daerah yang terluka atau nekrosis.

Kemunduran sel, juga dikenal sebagai degenerasi sel, adalah kelainan sel yang disebabkan oleh cedera ringan. Cedera ringan yang mengenai struktur sel seperti mitokondria dan sitoplasma akan menghambat metabolisme sel dan mengganggu metabolisme lemak. Gangguan metabolisme lemak, seperti gangguan fungsi mitokondria atau hipoksia, juga dapat menyebabkan degenerasi lemak. Kerusakan ini dapat diperbaiki jika penyebabnya segera dihilangkan. Jika penyebabnya tidak dihilangkan atau kerusakan menjadi lebih parah, kerusakan menjadi ireversibel, menyebabkan sel mati atau nekrosis.³³

Radikal bebas yang dihasilkan oleh metabolisme obat dan metabolisme tubuh berinteraksi dengan biomolekul yang membentuk membran sel hati dan menyebabkan perubahan dan kerusakan pada membran sel hati. Jika dilihat secara mikroskopis, nekrosis hati menunjukkan perubahan pada inti sel, seperti kehilangan gambaran kromatin, inti menjadi keriput, tidak vasikuler, inti menjadi lebih padat, berwarna hitam (piknosis), pecah (karioreksis), atau pucat (kariolisis). Kelainan sel yang tidak dapat dihilangkan disebut nekrosis.³³

Gambar 2. 9 Gambaran Kerusakan Histopatologi Hati (SN): sel normal, (DH): Degenerasi Hidropik, (DM): Degenerasi Lemak, (Nc): Nekrosis > P: Piknosis (sel menghitam), KL: Kariolisis (sel pecah), Kr: Karioreksis (sel memudar atau memucat)³³



2.10 Buah Kelapa Sawit (*Elaeis guineensis* Jacq)

2.10.1 Taksonomi Buah Kelapa Sawit (*Elaeis guineensis* Jacq)³⁴

Tanaman kelapa sawit (*Elaeis guineensis* Jacq) merupakan tumbuhan tropis golongan palma yang termasuk tanaman tahunan. Tanaman ini adalah tanaman berkeping tunggal yang masuk dalam:

- Divisi : Embryophyta Siphonagama
- Kelas : Angiospermae
- Ordo : Monocotyledonae
- Famili : Arecaceae
- Subfamili : Cocoideae
- Genus : *Elaeis*
- Spesies : *Elaeis guineensis* Jacq

Kelapa sawit adalah tumbuhan monokotil tanpa akar tunggang. Radikula (bakal akar) bibit memanjang ke arah bawah selama enam bulan penuh, mencapai panjang 15 meter. Kebanyakan tanaman kelapa sawit memiliki batang yang tidak bercabang. Setelah fase muda (seedling), pembentukan batang melebar tanpa pemanjangan internodia (ruas). Titik tumbuh batang kelapa sawit berbentuk kubis dan tersembunyi di dalam tajuk daun di bagian paling atas batang.³⁴

Daun (frond) tanaman kelapa sawit menyerupai bulu ayam atau burung. Terdapat dua baris duri yang sangat tajam dan keras di kedua sisi pangkal pelepah daun. Buah kelapa sawit terdiri dari kulit buah (epicarp) yang licin dan keras, daging buah (mesocarp) yang berasal dari susunan serabut (fiber) dan mengandung minyak, kulit biji (endocarp) atau cangkang atau tempurung (endosperm) yang berwarna hitam dan keras, dan lembaga (embryo).³⁴

2.10.2 Kandungan Dalam Buah Kelapa Sawit (*Elaeis guineensis* Jacq)

Komponen buah kelapa sawit (*Elaeis guineensis* Jacq) terbagi menjadi dua kelompok. Kelompok pertama terdiri dari turunan asam lemak seperti gliserida parsial, fosfatida, ester, dan sterol. Kelompok kedua terdiri dari senyawa yang tidak berhubungan secara kimia dengan asam lemak. Ini termasuk pigmen, logam sisa, alkohol alifatik, sterol bebas, tokoferol, dan hidrokarbon.³⁵

Gambar 2. 10 Komponen dari Buah Kelapa sawit (*Elaeis guineensis* Jacq)³⁵

Component	%	Mg/kg (in palm oil)
Carotenoids		
<i>α-carotene</i>	36.2	
<i>β-carotene</i>	54.4	
<i>γ-carotene</i>	3.3	500 - 700
<i>Lycopene</i>	3.8	
<i>Xanthophylls</i>	2.2	
Vitamin E		
<i>α-tocopherol</i>	28	
<i>α-tocotrienol</i>	29	500 - 800
<i>γ-tocotrienol</i>	28	
<i>δ-tocotrienol</i>	14	
Sterols		
<i>Cholesterol</i>	4	
<i>Campesterol</i>	21	~300
<i>Stigmasterols</i>	21	
<i>β-sitosterol</i>	63	
Phosphatides		500 - 1000
Total alcohols		
<i>Triterpenic alcohol</i>	80	~800
<i>Aliphatic alcohol</i>	20	

2.10.3 Senyawa Fitokimia Pada Buah Kelapa Sawit (*Elaeis guineensis* Jacq)

Buah kelapa sawit (*Elaeis guineensis*) mengandung banyak senyawa kimia, termasuk karotenoid, vitamin E (tokotrienol dan tokoferol), sterol, fosfolipid, glikolipid, terpenoid, dan hidrokarbon alifatik. Karotenoid dan vitamin E, yang masing-masing memiliki peran yang sangat penting, adalah bahan utama dari beberapa bahan di atas. Salah satu prekursor vitamin A adalah karoten, yang memiliki aktivitas provitamin A tertinggi.³⁵

Tipe Karotenoid	%	Tipe Karotenoid	%
Phytoene	1.27	γ-Carotene	0,33
Cis-β-Carotene	0,68	δ-Carotene	0,83
Phytofluene	0,06	Neurosporene	0,29
β-Carotene	56,02	β-Zeacarotene	0,74

α -Carotene	35,16	α -Zeacarotene	0,23
Cis- α -Carotene	2,49	Lycopene	1,3
ζ -Carotene	0,69		

Tabel 2. 2 Komposisi Karotenoid Dalam Buah Kelapa Sawit (*Elaeis guineensis* Jacq)³⁵

2.10.4 Antioksidan Buah Kelapa Sawit (*Elaeis guineensis* Jacq) Dalam Penurunan Kadar Glukosa Darah

Buah kelapa sawit (*Elaeis guineensis* Jacq) memiliki banyak senyawa yang mengandung antioksidan tinggi, seperti karotenoid, vitamin E (tokotrienol dan tokoferol), sterol, fosfolipid, glikolipid, terpenoid, dan hidrokarbon alifatik. Buah kelapa sawit (*Elaeis guineensis* Jacq) memiliki aktivitas antioksidan yang dapat meningkatkan sensitivitas insulin, yang berarti kadar glukosa tidak sempat tinggi dalam darah. Reaksi sel terhadap insulin terjadi dengan meningkatkan ekspresi GLUT4 di membran plasma, yang meningkatkan penyerapan glukosa oleh sel dari aliran darah. Dalam kasus lain, menstabilkan elektron yang tidak stabil mencegah radikal bebas, yang mencegah kerusakan organ lain dan mengurangi komplikasi hiperglikemia.³⁵

2.11 Mekanisme Streptozotocin Induksi Diabetes Mellitus

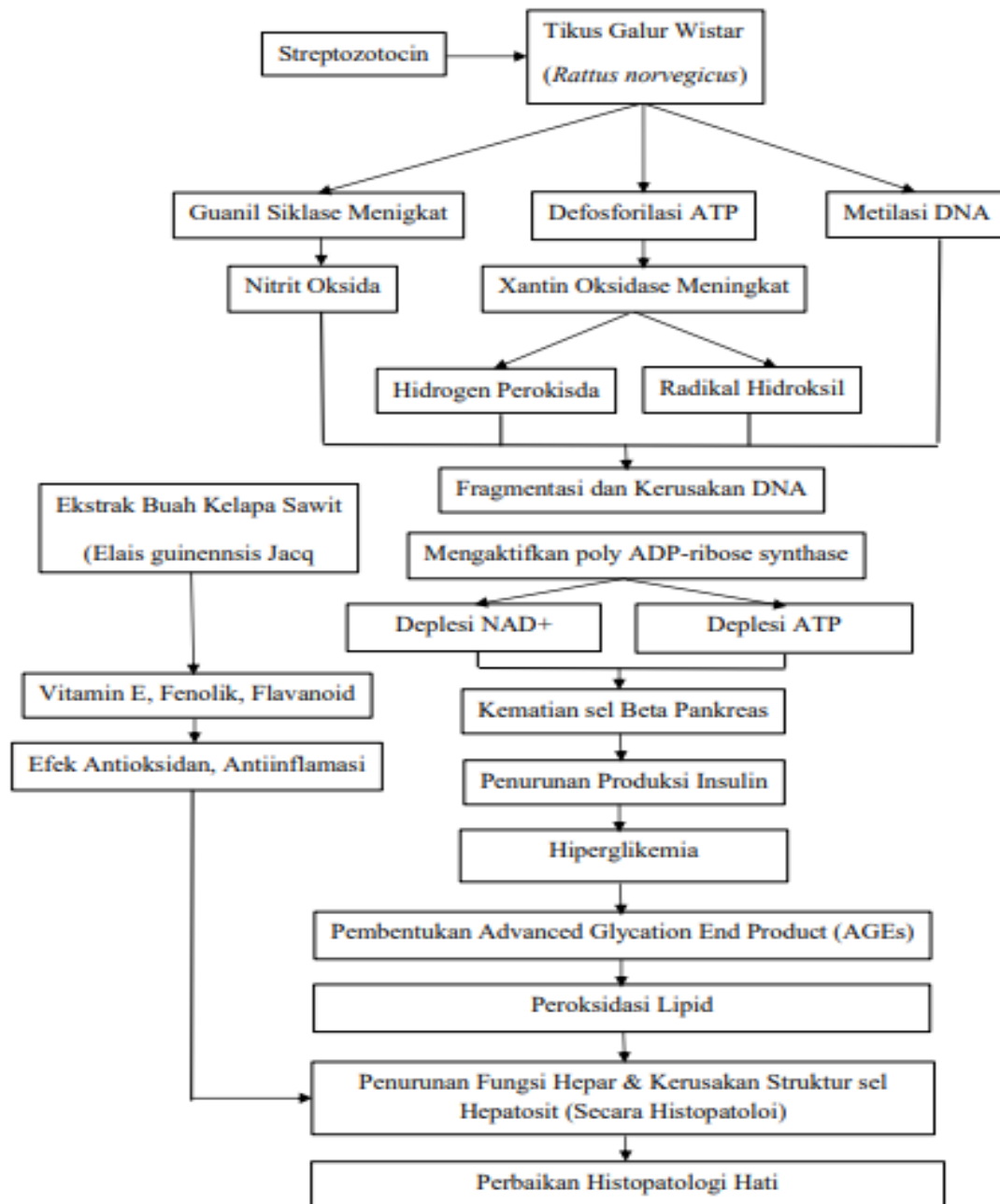
Streptozotocin (STZ) adalah zat kimia diabetogenik yang paling menonjol. STZ atau 2-deoxy-2-([methyl(nitroso)amino]carbonyl)amino)-(αdanβ)-D-glucopyranose. STZ melakukan tindakan sitotoksik yang khusus, cepat, dan ireversibel pada sel-sel pankreas. Ini terjadi karena STZ masuk ke sel-sel pankreas melalui trans-porter glukosa GLUT2. Penurunan ekspresi GLUT2 menyebabkan sensitivitas reseptor insulin perifer menurun, yang mengakibatkan peningkatan resistensi insulin dan peningkatan kadar glukosa darah.³⁶

STZ memengaruhi kadar glukosa darah melalui tiga mekanisme utama, yaitu: 1) Akumulasi atau kehilangan respons insulin fase pertama, yang menyebabkan keterlambatan dalam sekresi insulin dan kegagalan untuk menormalkan lonjakan kadar glukosa darah pasca-prandial dalam waktu yang tepat; 2) Penurunan sensitivitas insulin sebagai respons terhadap glukosa, yang berkontribusi pada perkembangan hiperglikemia; dan 3) Ketidakmampuan untuk memberikan stimulasi yang adekuat terhadap respons insulin yang seharusnya terjadi.³⁶

Diinduksinya STZ pada mus musculus (mencit) dapat menyebabkan kerusakan sel beta pankreas melalui dua mekanisme. Pertama, STZ masuk ke sel beta pankreas dengan bantuan GLUT-2. Setelah STZ masuk, NO dan spesies oksigen reaktif (ROS) terbentuk. Dengan adanya ROS dan NO di sel beta, terjadi stress oksidatif pada mitokondria. Akibatnya, jumlah NAD⁺ dan ATP di dalam mitokondria menurun. Reaksi kekebalan terhadap streptozotocin yang telah

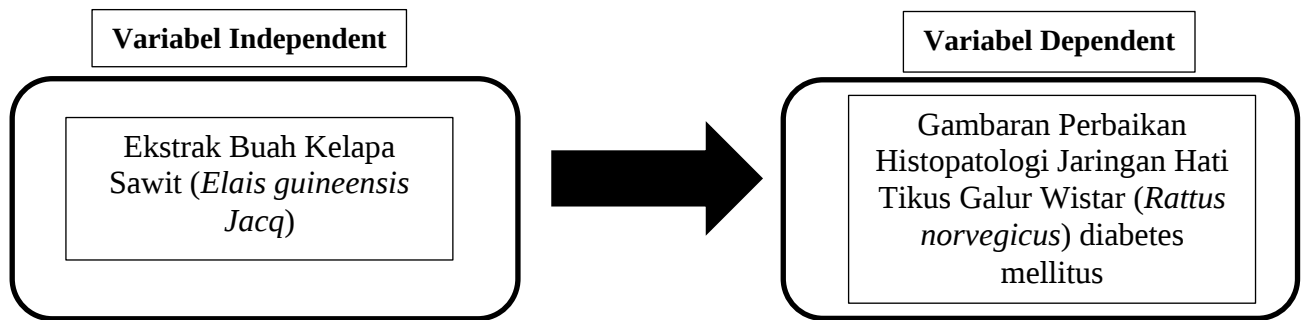
diinduksikan adalah awal dari mekanisme kedua. Induksi streptozotocin dapat menyebabkan kerusakan pada sel beta pankreas dan defisiensi insulin setelah STZ sampai di pankreas. Kemudian terjadi respon inflamasi oleh mediator inflamasi (Th1 tipe sitokin), peradangan pada pankreas, dan pembentukan ROS. Hipoglikemia terjadi ketika glikogenolisis di hepar meningkat dan intake glukosa ke dalam intrasel berkurang.³⁶

2.12 Kerangka Teori



Gambar 2. 11 Kerangka Teori

2.13 Kerangka Konsep



2.14 Hipotesis Penelitian

H0: Efek ekstrak buah kelapa sawit (*Elais guineensis Jacq*) tidak memberikan perubahan dengan penilaian histopatologi jaringan hati tikus jantan Galur Wistar (*Rattus norvegicus*) setelah induksi streptozotocin

H1: Efek ekstrak buah kelapa sawit (*Elais guineensis Jacq*) memberikan perubahan dengan penilaian histopatologi jaringan hati tikus jantan Galur Wistar (*Rattus norvegicus*) setelah induksi streptozotocin

BAB 3 METODE PENELITIAN

3.1 Defenisi Operasional

Tabel 3. 1 Defenisi Operasional

Variabel	Definisi Operasional	Alat Ukur	Hasil Ukur	Skala Ukur
Variabel Independent				
Ekstrak Buah Kelapa Sawit (<i>Elaeis guineensis</i> Jacq)	Sediaan yang diperoleh dari pemisahan senyawa aktif dari jaringan buah kelapa sawit (<i>Elaeis guineensis</i> Jacq) dengan menggunakan pelarut terpilih sesuai prosedur	Timbangan Digital	1. 100 mg/kgBB 2. 200 mg/kgBB 3. 300 mg/kgBB	Ordinal

Variabel Dependent				
Gambaran perbaikan histopatologi jaringan hati tikus Galur Wistar (<i>Rattus norvegicus</i>) diabetes mellitus	Steatosis adalah perlemakan pada sel hepatosit dengan sitoplasma yang jernih sehingga mendorong nukleus ke tepi ³⁷	Mikroskop cahaya	0 : <10% 1 : 10-30% 2 : 31-60% 3 : >60%	Ordinal
	Inflamasi adalah ditemukan Sel radang (limfosit, eosinofil, monosit, agregat sel Kupffer) pada jaringan sel hepatosit ³⁷	Mikroskop cahaya	0 : No foci 1 : <2 foci 2 : 2-4 foci 3 : >4 foci	Ordinal
	Fibrosis merupakan pembentukan jaringan ikat fibrosa pada jaringan sel organ hati dengan beberapa tingkatan tahap keparahan biasanya datang dengan pola “ <i>chicken wire</i> ” atau kawat ayam dan awal muncul pada zona 3 ³⁸			
	Nekrosis merupakan sel hepatosit yang mengalami kerusakan secara irreversible akibat bentuk keparahan dari tahap fibrosis hati atau kematian sel ³⁸	Mikroskop Cahaya	0 : None 1 : <10% 2 : 10-50% 3 : >50%	Ordinal

3.2 Jenis dan Rancangan Penelitian

Jenis penelitian ini adalah penelitian eksperimental laboratorik dengan rancangan penelitian berupa *randomized post test only control group laboratory experimental design* untuk mengetahui efek pemberian ekstrak buah kelapa sawit (*Elais guineensis Jacq*) dengan penilaian histopatologi jaringan hati tikus Jantan Galur Wistar (*Rattus norvegicus*) setelah induksi streptozotocin.

3.3 Waktu dan Tempat Penelitian

3.3.1 Waktu Penelitian

Gambar 3. 1 Waktu Penelitian

No	Kegiatan	Agustus 2024	September 2024	Oktober 2024	November 2024	Desember 2024	Jan 2025
1.	Penyusunan Proposal						
2.	Sidang Proposal						
3.	Penelitian						
4.	Analisis Data dan Evaluasi						
5.	Seminar Hasil						

3.3.2 Tempat Penelitian

Identifikasi dan karakterisasi senyawa fenolik dilakukan di Laboratorium Sistematika Tumbuhan Departemen Biologi FMIPA dan Fakultas Farmasi Universitas Sumatera Utara serta studi in vivo dilaksanakan di Laboratorium Terpadu FK Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara.

3.4. Populasi dan Sampel Penelitian

3.4.1. Populasi Penelitian

Populasi pada penelitian ini adalah tikus Galur Wistar (*Rattus norvegicus*) berjenis

kelamin jantan berumur 2-3 bulan, dalam kondisi sehat/aktif. Pemilihan menggunakan tikus Galur Wistar (*Rattus norvegicus*) berdasarkan kemiripan genetik terhadap manusia termasuk kemiripan dalam struktur anatomi dan adaptasi pada lingkungan sekitar.

3.4.2. Sampel Penelitian dan Besar Sampel

Penelitian ini menggunakan sampel hewan tikus Galur Wistar (*Rattus norvegicus*). Pengambilan sampel dilakukan secara acak dengan metode simple random sampling yang memenuhi kriteria sampel.

Besar sampel ini dihitung dengan menggunakan rumus Federer:

$$(t-1)(n-1) \geq 15$$

$$(5-1)(n-1) \geq 15$$

$$4(n-1) \geq 15$$

$$4n-4 \geq 15$$

$$4n \geq 19$$

$$N \geq 5$$

Keterangan:

n: Jumlah Sampel

t: Jumlah Kelompok

Berdasarkan hasil perhitungan menggunakan rumus Federer diatas maka besar sampel minimal perkelompok adalah 5 ekor. Dilakukan penambahan drop out sebesar 20% dari besar sampel minimal dan penambahan sampel berdasarkan besar sampel penelitian, maka besar sampel yang digunakan menjadi 6 ekor tikus Galur Wistar (*Rattus norvegicus*) untuk setiap kelompok. Jadi jumlah seluruh hewan coba yang dibutuhkan sebanyak 30 ekor tikus.

Pemilihan sampel dan pengelompokannya dilakukan dengan metode simple random sampling, setiap 30 ekor sampel yang memenuhi kriteria akan diberi nomor, untuk kemudian diambil secara acak oleh peneliti dan dibagi menjadi 5 kelompok yang sama besar.

Dimana kelompok penelitian dibagi atas 4 kelompok yaitu:

- K1 : Kontrol Negatif (KN), Tikus hanya diberi pelet dan air
- K2 : Kontrol Positif (KP), Tikus hanya diberi streptozotocin 30 mg/kgBB
- K3 : Perlakuan 1 (P1), Tikus diberi streptozotocin 30 mg/kgBB single dose, dan Pemberian ekstrak buah kelapa sawit (*Elaeis guineensis Jacq*) dosis 100mg/kgBB selama 28 hari
- K4 : Perlakuan 2 (P2), Tikus diberi streptozotocin 30 mg/kgBB *single dose*, dan pemberian ekstrak buah kelapa sawit (*Elaeis guineensis Jacq*) dosis 200mg/kgBB selama 28 hari
- K5 : Perlakuan 3 (P3), Tikus diberi streptozotocin 30 mg/kgBB *single dose*, dan pemberian ekstrak buah kelapa sawit (*Elaeis guineensis Jacq*) dosis 300mg/kgBB. selama 28 hari

3.5 Kriteria Penelitian

3.5.1 Kriteria Inklusi

1. Tikus Galur Wistar (*Rattus norvegicus*) jantan
2. Usia 2-3 bulan
3. Berat badan 250-350 gram
4. Tikus dalam kondisi sehat ditandai dengan aktif bergerak, tidak ada luka dan tidak ada cacat tubuh

3.5.2 Kriteria Eksklusi

1. Kelainan anatomi pada tikus percobaan
2. Tikus percobaan yang terlihat sakit selama adaptasi
3. Penurunan berat badan tikus sebanyak 10% selama proses adaptasi
4. Tikus mati selama masa perlakuan

3.6 Teknik Pengumpulan Data

3.6.1 Alat dan Bahan

A. Alat

1. Kandang terbuat dari plastik, berbentuk persegi empat berukuran 20x25x15 cm³ dengan tutup dari anyaman kawat
2. Timbangan untuk menimbang tikus (Neraca Ohaus, Germani ®)
3. Tempat makan dan minum tikus
4. Sarung tangan (Everglove ®),
5. Masker (Sensi ®)
6. Alat tulis
7. Meja tindakan
8. Blood glucose test meter
9. Gunting
10. Alat bedah
11. Sonde lambung
12. Object glass, cover glass
13. Pipet test
13. Mikrotom, Pisau Mikrotom

14. Cassete jaringan

15. Mikroskop

B. Bahan

1. Buah kelapa sawit (*Elaeis guineensis* Jacq)

2. Aquadest

3. Pakan & Sekam

4. Streptozotocin (STZ)

5. EDTA

6. Etanol 70%, 80%, 96%

7. Neutral Burredered Formalin 10%

8. Hematoksilin Eosin

3.6.2 Pengumpulan Buah Kelapa Sawit (*Elaeis guineensis* Jacq)

Buah kelapa sawit yang akan digunakan pada penelitian, diperoleh dari perkebunan kelapa sawit di daerah Provinsi Sumatera Utara Kabupaten Serdang Bedagai.

3.7 Pembuatan Ekstrak Buah Kelapa Sawit (*Elaeis guineensis* Jacq)

1. 1 kg buah kelapa sawit (*Elaeis guineensis*) yang didapatkan dibersihkan dengan cara mencuci. buah kelapa sawit (*Elaeis guineensis* Jacq)

2. Buah kelapa sawit (*Elaeis guineensis* Jacq) di potong menjadi bagian yang lebih kecil dan dimasukkan dalam oven 35°C untuk mengurangi kadar air.

3. Buah kelapa sawit (*Elaeis guineensis* Jacq) dibungkus dengan kertas saring kemudian dimasukkan ke dalam ekstraktor sokletasi.

4. Labu alas bulat 1000 mL pada alat sokletasi yang terisi kira-kira 350 mL (1/3 bagian volume) etanol 70% dan beberapa butir batu didih.

5. Ekstraksi dilakukan sekitar 10 jam hingga cairan tidak berwarna.

6. Ekstrak yang didapat dievaporasi menggunakan evaporator pada suhu 50° C sampai diperoleh ekstrak pekat

3.8 Uji Kandungan Fitokimia Buah Kelapa Sawit (*Elaeis guineensis* Jacq)

3.8.1 Uji Flavanoid

Sebanyak 1 mg ekstrak buah kelapa sawit dimasukkan ke dalam tabung reaksi kemudian dilarutkan menggunakan etanol sebanyak 2 ml. Berikutnya, serbuk magnesium dicampurkan kedalam tabung reaksi lalu 4-5 tetes larutan HCL yang pekat diteteskan kedalam tabung reaksi.³⁹

3.8.2 Uji Fenolik

Larutan yang telah dilakukan proses ekstraksi kemudian dimasukkan kedalam tabung reaksi. Selanjutnya, campurkan FeCl 3% yang telah larut didalam etanol sebanyak 3 tetes untuk melihat perubahan warna larutannya. Warna larutan yang berubah menjadi hitam, merah ungu, hijau dan biru menunjukkan hasil positif.⁴⁰

3.9 Pembuatan Preparat Histologi Hati⁴¹

1. Tahap fiksasi Hepar difiksasikan pada larutan formalin 10% selama 12-18 jam.
2. Tahap dehidrasi Hepar didehidrasi dengan menggunakan alkohol 70 %, 96% dan 2 kali alkohol absolut masing-masing selama 1 jam.
3. Tahap clearing (penjernihan) Hepar diclearing untuk menarik kadar alkohol dengan menggunakan xilol selama 1 jam.
4. Tahap embending Hepar diinfiltrasi dengan menggunakan paraffin dan dimasukkan ke dalam freezer selama 2 jam.
5. Tahap sectioning (pemotongan) Hepar dipotong menggunakan mikrotom manual setebal 3 - 5 mikron dan potongan direkatkan pada kaca objek.
6. Tahap deparafinasi Perendaman dengan xilol 2 kali alkohol absolut, 70 %, 95 % dan 96% masing-masing selama 3 menit.
7. Tahap pewarnaan
 - 1) Preparat direndam pada xilol 2 kali selama 2 menit
 - 2) Direndam didalam alkohol absolut 95 % masing-masing selama 1 menit
 - 3) Preparat direndam di dalam running tap water selama 5 menit
 - 4) Preparat direndam dalam pewarnaan hematoxylin selama 2 menit dan eosin 1% selama 2 menit, kemudian dimasukkan ke dalam alkohol 95 % selama 2 menit, dan alkohol absolut selama 2 menit.
 - 5) Preparat direndam pada xilol selama 2 menit
8. Tahap mounting
 - 1) Slide dibiarkan kering pada suhu ruangan
 - 2) Setelah slide kering siap untuk diamati dibawah mikroskop untuk Analisis Histopatologi Pengamatan preparat menggunakan mikroskop cahaya pada 5 lapang pandang dengan pembesaran 40x, 100x, 200x, 400x.

3.10 Penilaian Preparat Histopatologi Hati Tikus

Melakukan pengamatan preparat histologi yang telah disiapkan dengan cara melihat sediaan preparat tersebut dibawah mikroskop dengan melihat lapang pandang pada preparat dengan perbesaran 40x. 100x, 200x, 400x mengamati persentase kerusakan jaringan hati tikus

secara histopatologi menggunakan penilaian berikut :

1. Steatosis berdasarkan tipenya adalah makrovesikular dengan beberapa mikrovesikular yang membedakannya terdapat vakuola besar dan kecil pada makrovesikular droplet lipid mengisi sitoplasma sel hepatosit sehingga nukleus terdorong ke tepi, walaupun sedikit mikrovesikular memiliki karakteristik seperti jernih berbusa pada sitoplasma sel dan dapat diidentifikasi dengan mengamati sel hepatosit tunggal biasanya tidak menyebar dan awal mula timbulnya di zona 3⁴².

Persentase penilaiannya :

- None : <10%
- Mild : 10-30%
- Moderate 30-60%
- Severe >60%

2. Inflamasi diidentifikasi temuan lobular inflamasi utamanya dan portal inflamasi akan tetapi untuk portal inflamasi jarang ditemui dan biasanya pola dari portal inflamasi dikaitkan dengan tahapan fibrosis. Pada infiltrat lobular di temukan limfosit dan agregat sel kupffer yang tersebar, leukosit polimorfonuclear (PMN) dapat terlihat, eosinofil juga dapat terlihat, portal infiltrat tidak jarang terjadi akan tetapi biasanya ringan⁴².

Persentase penilaiannya :

- None : No foci
- Mild : <2 foci
- Moderate : 2-4 foci
- Severe >4 foci

3. Fibrosis merupakan pembentukan jaringan ikat fibrosa pada jaringan sel organ hati dengan beberapa tingkatan tahap keparahan biasanya datang dengan pola “*chicken wire*” atau kawat ayam dan awal muncul pada zona 3 di jaringan hati adapun tingkat keparahan dari fibrosis⁴³ adalah :

- None Fibrosis : 0
- Fibrosis perisinusoidal zona 3 : 1
- Fibrosis perisinusoidal dan portal/periportal zona 3 : 2
- Jembatan fibrosis atau fibrosis septa lobular : 3

4. Nekrosis merupakan sel hepatosit yang mengalami kerusakan secara irreversibel akibat bentuk keparahan dari tahap fibrosis hati atau kematian sel nekrosis pada umumnya memiliki beberapa bentuk pola yang dapat di amati dengan mikroskop adapun pola nekrosis diantaranya :

- *Apoptosis* atau kematian sel secara terprogram atau secara fisiologis biasanya terjadi secara lambat dan memiliki proses dengan tujuan perbaharuan sel-sel hati, akan tetapi pada kondisi patologis biasanya apoptosis akan lebih cepat terjadi, biasanya pada gambaran mikroskop akan tampak terlihat “*ashidopil bodies*”, “*apoptosis bodies*”, ataupun nama lainnya “*council bodies*” pada sel yang mengalami nekrosis.⁴⁴
- *Spotty Nekrosis* memiliki arti nekrosis kelompok kecil pada sel hepatosit dengan hadirnya limfosit dan apabila terjadi pada sel hepatosit yang lebih luas atau lobulus hati maka disebut sebagai nekrosis secara fokal.⁴⁴
- *Zonal Nekrosis* nekrosis yang melibatkan zona tertentu seperti zona asinar 3 (zona centrilobular) nekrosis pada sel hepatosit yang diakibatkan oleh iskemik, biasanya zona nekrosis dapat menyebar ke lobulus lobulus lain di hepar yang biasa dinamakan sebagai “*bridging necrosis*” atau terjadinya jembatan nekrosis dengan tipe nekrosis portal-portal, sentral-sentral, portal-sentral.⁴⁴
- *Confluent Nekrosis* yang terjadi di beberapa lobus atau multilobus jaringan hati yang diakibatkan oleh iskemik dengan beberapa tipe - nekrosis yang terjadi di lobus/multilobus, - nekrosis yang terjadi secara massive/submassive di sebagian atau seluruh jaringan hati.⁴⁴

Persentase penilaiannya :

- None : 0
- <10% : 1
- 10-50% : 2
- >50% : 3

3.11 Pengurusan Etika

Pengurusan Etika penelitian dalam penelitian ini mencakup *Etichal clearance* dan akan diajukan surat untuk mendapatkan persetujuan dari komisi etik penelitian kesehatan Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara

3.11.1 Aklimatisasi Tikus

Tikus yang memenuhi kriteria inklusi di adaptasikan di laboratorium selama satu minggu hal ini bertujuan untuk memperoleh keseragaman sebelum melakukan penelitian dan untuk mengontrol hewan coba, selama masa adaptasi diberi makan pelet dan minum secukupnya (*ad libitum*).

3.11.2 Perlakuan Hiperglikemia pada Tikus Jantan Galur Wistar (*Rattus norvegicus*)

Hiperglikemia diinduksi dengan injeksi streptozotocin (STZ) intraperitoneal 30 mg/kgBB pada tikus yang dipuasakan selama 16 jam. Kondisi hiperglikemia mereka

dikonfirmasi dengan konsentrasi glukosa darah puasa yang tinggi 72 jam setelah injeksi streptozotocin. Tikus dengan kadar glukosa darah di atas >140 mg/dl dianggap diabetes dan digunakan dalam percobaan.

Pada awal percobaan, kadar glukosa darah tikus diukur dengan menggunakan glukometer dengan cara ujung ekor tikus dipotong 1 mm menggunakan gunting, lalu darah tikus disentuhkan pada stick glukometer dan dicatat angka yang muncul pada layar glukometer. Pengamatan glukosa darah dilakukan pada hari ke-0 dan hari ke-3 pasca induksi STZ. Pada hari tersebut diamati persentase kondisi terjadinya diabetik pada tikus. Setelah hewan penelitian menjalani proses aklimatisasi selama 7 hari, dan telah diinduksi STZ hari ke 11 diberikan perlakuan ekstrak buah kelapa sawit (*Elaeis guineensis* Jacq) selama 28 hari.⁴⁵

3.12 Pengolahan Dan Analisis Data

3.12.1 Pengolahan Data

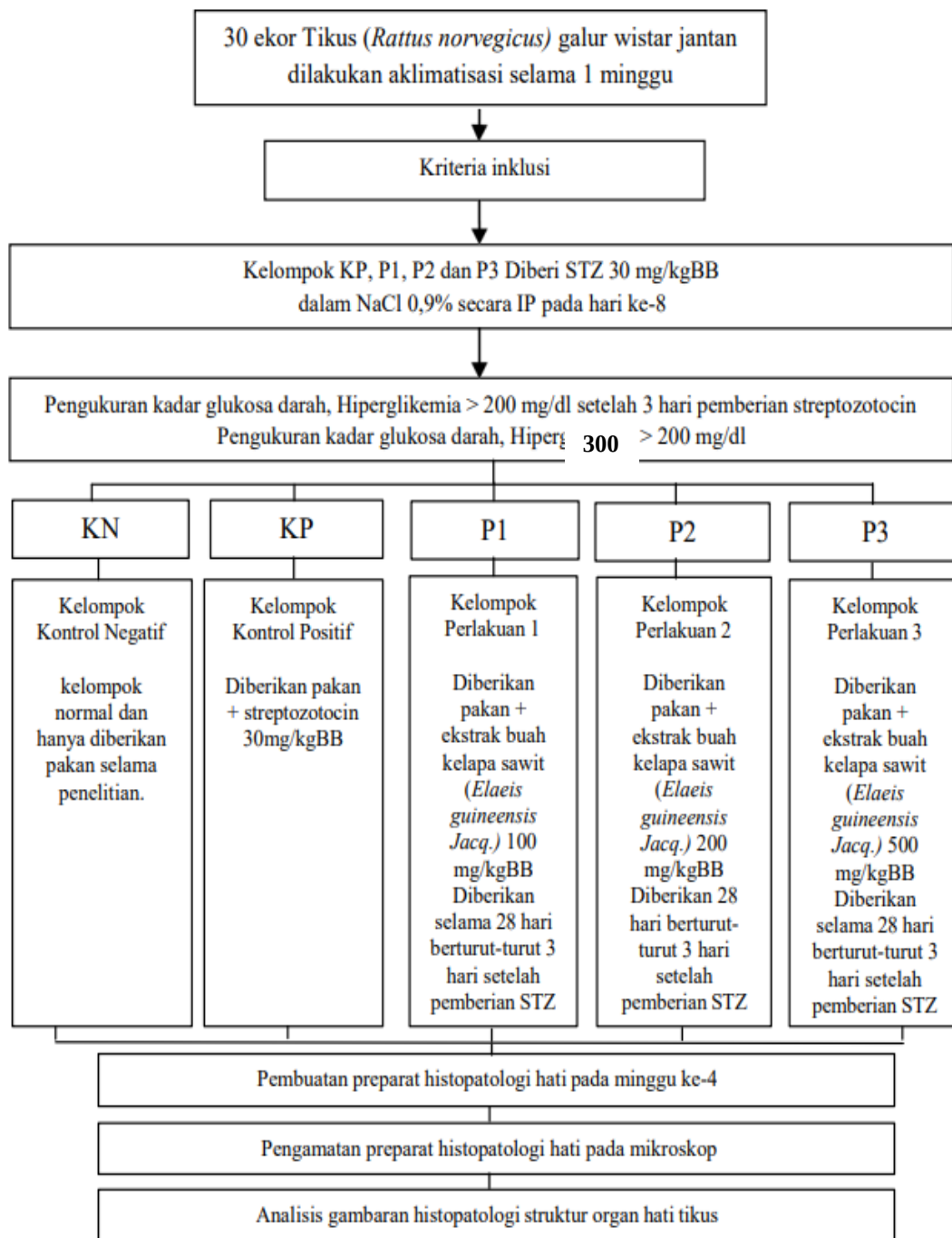
Setelah data didapatkan nantinya akan dianalisa secara statistik menggunakan program *Statistical Product and Service Solution* atau disingkat SPSS, kemudian diterangkan secara deskriptif mengenai “Analisis Efek Ekstrak Buah Kelapa Sawit (*Elaeis guineensis* Jacq) Dengan Penilaian Histopatologi Jaringan Hati Tikus Jantan Galur Wistar (*Rattus norvegicus*) Diabetes Mellitus Setelah Induksi Streptozotocin”. Data akan ditabulasikan dan dimasukkan ke laptop kemudian diolah menggunakan aplikasi pengujian statistik yaitu SPSS. Pengolahan data dilakukan dengan cara berikut :

1. **Editing** : Kegiatan untuk mengetahui kelengkapan data pada lembar observasi yang akan diolah, dan memastikan terisi dengan lengkap.
2. **Coding** : Kegiatan untuk mengklasifikasikan data
3. **Entry & Processing** : Kegiatan memasukkan data-data yang telah dikumpulkan ke dalam progrma SPSS untuk analisis dan tabulasi.
4. **Cleaning** : Kegiatan pengecekan ulang data yang dientry apakah terdapat kesalahan.
5. **Saving** : Menyimpan data yang akan dianalisis.

3.12.2 Analisis Data

Hasil penelitian ini dianalisis dengan uji non parametrik menggunakan uji Kruskal Wallis (uji perbedaan antara empat sampel independen secara keseluruhan) yang dilanjutkan dengan uji Mann-Whitney (uji perbedaan antar masing-masing sampel). Seluruh analisis dilakukan dengan menggunakan program statistik SPSS Windows Release 25.0

3.13 Alur Penelitian



Gambar 3. 2 Alur Penelitian

BAB 4 HASIL DAN PEMBAHASAN

4.1 Hasil Penelitian

Penelitian ini dilakukan setelah mendapatkan persetujuan dari Komisi Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara untuk menggunakan hewan sebagai subjek penelitian. Telah dilakukan penelitian dengan jumlah sampel 5 ekor tikus Galur Wistar (*Rattus norvegicus*) untuk setiap kelompok dan 1 ekor tikus cadangan untuk setiap kelompok. Ada 5 ekor tikus yang mati selama aklamatisasi. Hipotesis kematian tikus tersebut bisa karena stress selama masa aklamatisasi. Hal tersebut tidak mempengaruhi hasil penelitian dikarenakan tikus yang mati merupakan tikus yang sebelumnya telah dicadangkan.

Bahan uji berupa ekstrak buah kelapa sawit (*Elais guineensis Jacq*). Hasil uji identifikasi tanaman ekstrak buah kelapa sawit (*Elais Guinennsis Jacq*) dilakukan di laboratorium Herbarium Medanense di Universitas Sumatera Utara dengan hasil bahwa tanaman yang diuji adalah spesies *Elais Guinennsis Jacq*. Uji kualitatif fitokimia terhadap ekstrak buah kelapa sawit dilakukan di Laboratorium Biokimia Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara.

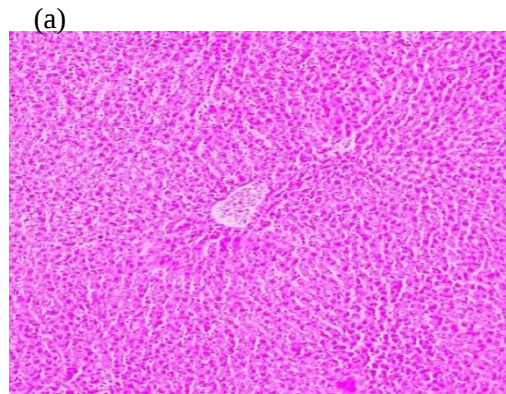
Tabel 4. 1 Hasil Uji Fitokimia Ekstrak Buah Kelapa Sawit (*Elais guineensis Jacq*.)

Parameter	Reaksi	Pengamatan
Flavanoid	+	Terbentuk warna jingga kemerahan
Alkaloid	+	Terbentuk warna putih (Meyer) Terbentuk warna merah bata (Dragendorf)
Saponin	+	Terbentuk busa
Tanin	+	Terbentuk warna hijau kehitaman

Berdasarkan tabel 4.1 dibuktikan bahwa terdapat ekstrak buah kelapa sawit (*Elais Guinennsis Jacq*) memiliki senyawa bioaktif berupa flavonoid, alkaloid, saponin, tanin.

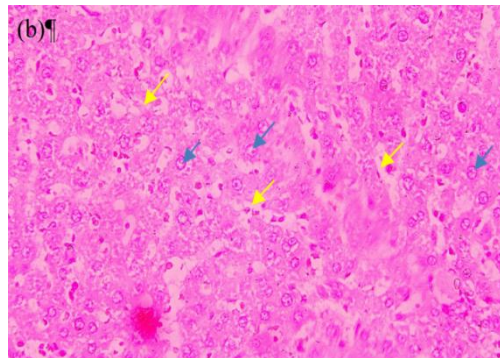
4.1.1 Gambaran Histopatologi Jaringan Hepar dan Skoring Histopatologi Hepar Masing-Masing Kelompok

Pemeriksaan histopatologi hepar dilakukan di Laboratorium Histologi Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara menggunakan mikroskop cahaya Olympus dengan perangkat lunak TrueChrome III dengan perbesaran 40x, 100x. Dari hasil penelitian yang telah dilakukan terhadap histopatologi hepar tikus jantan galur wistar (*Rattus norvegicus*) di Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara setelah pemberian ekstrak buah kelapa sawit (*Elais Guinennsis Jacq*.), didapatkan gambaran histopatologi sebagai berikut :



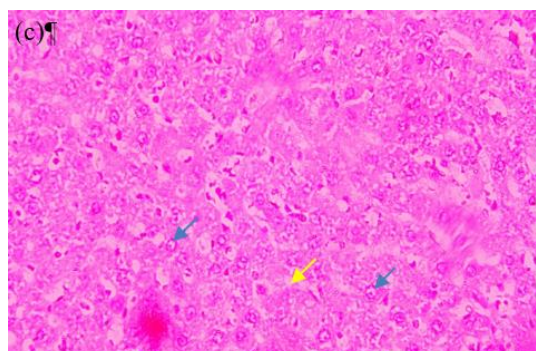
Gambar 4. 1 Hasil Penelitian

(a) Gambaran histopatologi kelompok KN perbesaran 100x dengan derajat 0, tampak batas sel tegas, dan inti sel hepatosit terlihat jelas tidak dijumpai gambaran steatosis pada kelompok kontrol negatif.



Gambar 4. 2 Hasil Penelitian

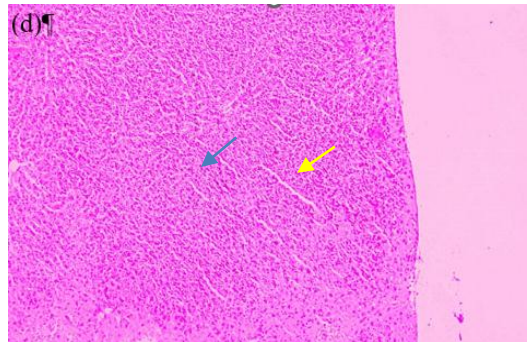
(b) Gambaran histopatologi kelompok KP perbesaran 100x dengan penilaian steatosis derajat 3, panah berwarna kuning menunjukkan batas antar sel tidak tegas, dan pada panah biru menunjukkan steatosis dengan ini yang terdorong ke tepi pada sel hepatosit.



Gambar 4. 3 Hasil Penelitian

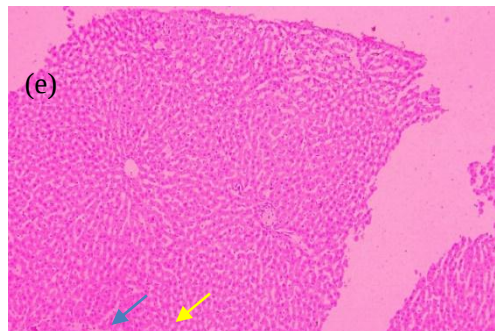
(c) Gambaran histopatologi kelompok P1 perbesaran 100x dengan penilaian steatosis derajat 2, panah kuning menunjukkan pembentukan perbaikan jaringan pada batas sel hepatosit, pada panah berwarna biru terlihat perbaikan berupa berkurangnya jumlah sel hepatosit yang

mengalami steatosis.



Gambar 4. 4 Hasil Penelitian

(d) Gambaran histopatologi kelompok P2 perbesaran 100x dengan penilaian steatosis derajat 1, pada panah kuning tampak batas sel tegas, panah biru menunjukkan hampir tidak dijumpai sel hepatosit yang mengalami steatosis.



Gambar 4. 5 Hasil Penelitian

(e) Gambaran histopatologi kelompok P3 perbesaran 100x dengan derajat 0, tampak batas sel tegas, tidak dijumpai sel hepatosit yang mengalami steatosis.

Tabel 4. 2 Hasil Skoring Gambaran Histopatologi Hepar Tikus

Steatosis No.	Kelompok				
	KN	KP	P1	P2	P3
1	0	3	2	1	0
2	0	3	2	1	0
3	0	2	1	1	0
4	0	3	2	2	1
5	0	3	2	1	0

Keterangan :

K- : Kontrol negatif diberikan pakan pelet dan minum

K+: Kontrol positif diberikan STZ 30 mg/kgBB ke setiap tikus

P1 : Kelompok perlakuan 1 diberikan injeksi STZ dan induksi ekstrak buah kelapa sawit (*Elais Guinennsis Jacq*) dosis 100 mg/kgBB.

P2 : Kelompok perlakuan 2 diberikan injeksi STZ dan induksi ekstrak buah kelapa sawit (*Elais Guinennsis Jacq*) dosis 200mg/kgBB.

P3 : Kelompok perlakuan 3 diberikan injeksi STZ dan induksi ekstrak buah kelapa sawit (*Elais Guinennsis Jacq*) dosis 300mg/kgBB

4.2 Analisa Data

Untuk mengetahui perbedaan skoring yang signifikan terhadap masing-masing kelompok dilakukan uji Kruskal Wallis yaitu uji non parametrik yang berfungsi untuk menentukan terdapat perbedaan yang signifikan dua atau lebih kelompok variabel independent terhadap variable dependen yang berskala kategorik.

Tabel 4. 3 Uji Kruskal Wallis

Kelompok	N	P-Value
KN	5	0,000
KP	5	
P1	5	
P2	5	
P3	5	

Berdasarkan hasil uji Kruskal-Wallis pada tabel 4.3, diperoleh nilai $p = 0,000 < 0,005$ maka dapat disimpulkan terdapat perbedaan yang signifikan antara variable kontrol dengan hasil gambaran perbaikan histopatologi jaringan hati tikus galur wistar (*Rattus norvegicus*) diabetes melitus. Selanjutnya digunakan uji *post-hoc Mann-Whitney* untuk menguji signifikansi perbedaan skoring antar kelompok.

Tabel 4. 4 Uji Mann-Whitney

Perbandingan Skoring	P-Value	P	Kemaknaan
KP dan KN	p : 0,004	< 0,05	Signifikan
KP dan P1	p : 0,015	< 0,05	Signifikan
KP dan P2	p : 0,007	< 0,05	Signifikan
KP dan P3	p : 0,005	< 0,05	Signifikan
KN dan P1	p : 0,004	< 0,05	Signifikan
KN dan P2	p : 0,004	< 0,05	Signifikan
KN dan P3	p : 0,317	> 0,05	Tidak Signifikan
P1 dan P2	p : 0,072	> 0,05	Tidak Signifikan
P1 dan P3	p : 0,007	< 0,05	Signifikan
P2 dan P3	p : 0,015	< 0,05	Signifikan

Berdasarkan hasil uji Mann-Whitney pada tabel 4.4 Uji Man-Whitney diperoleh hasil, bahwa terdapat efek pemberian ekstrak buah kelapa sawit terhadap gambaran histopatologi hepar tikus jantan galur wistar (*Rattus norvegicus*) yang telah diinduksi diabetes melitus.

Hasil dari analisis tabel di atas menunjukkan bahwa kelompok positif (KP) mempunyai perbedaan yang signifikan dengan kelompok negatif (KN) serta kelompok perlakuan 2 (P2) dan perlakuan 3 (P3). Hal ini menunjukkan bahwa pada P2 dan P3 terdapat efek perubahan pada gambaran histopatologi hepar tikus yang telah diinduksi streptozotocin (STZ), adapun pada kelompok positif (KP) dengan perlakuan 1 (P1) didapati hasil yang signifikan hal ini menunjukkan bahwa ekstrak buah kelapa sawit (*Elais Guinensis jacq*) yang diberikan mempunyai efek terhadap perubahan histopatologi jaringan hati tikus.

Pada kelompok negatif (KN) memiliki perbedaan nilai yang signifikan dengan P1 dan P2, menandakan adanya pengaruh pemberian ekstrak buah kelapa sawit (*Elais Guinensis jacq*) pada gambaran histopatologi jaringan hati tikus akan tetapi belum maksimal. Sedangkan pada

P3 memiliki perubahan yang tidak signifikan terhadap KN yang berarti pemberian ekstrak buah kelapa sawit (*Elais Guinennsis jacq*) pada P3 memiliki efek yang baik terhadap perbaikan jaringan hati tikus jantan galur wistar (*Rattus norvegicus*).

Pada kelompok perlakuan, perbedaan nilai signifikan didapati antara P1 terhadap P3 dan P2 terhadap P3. Namun, terdapat nilai perbedaan yang tidak signifikan antara P1 terhadap P2, yang bermakna kelompok tersebut memiliki efek yang sama dalam memperbaiki kerusakan pada gambaran histologi jaringan hati tikus jantan galur wistar (*Rattus norvegicus*).

4.3 Pembahasan

Penelitian ini mengamati efek antioksidan dari buah kelapa sawit (*Elais Guinennsis jacq*) terhadap gambaran histopatologi hepar tikus jantan galur wistar (*Rattus norvegicus*) yang mengalami kerusakan akibat pemberian streptozotocin (STZ). Perubahan histopatologi hepar tikus berupa steatosis, inflamasi, fibrosis, nekrosis merupakan skoring terhadap kerusakan pada sel hepatosit jaringan hepar.⁴⁷

Pada definisi operasional parameter yang ingin dilihat daripada perbaikan histopatologi jaringan hati tikus jantan (*Rattus norvegicus*) terdiri dari beberapa yaitu : steatosis, inflamasi, fibrosis, dan nekrosis. Setelah melakukan penilaian dari preparat jaringan hati tikus, hanya ditemukan skoring perbaikan dari kerusakan jaringan hati untuk parameter steatosis, dan untuk parameter lain seperti inflamasi, fibrosis, dan nekrosis tidak dapat teridentifikasi pada sediaan preparat, dikarenakan dosis STZ yang diaplikasikan ke tikus uji coba yang cukup rendah sehingga kurang berdampak pada kerusakan organ hati dan parameter tidak teridentifikasi, adapun skala nilai skor pada sel hepatosit yang mengalami steatosis adalah : derajat 0 : <10% (Absent), derajat 1 : 10-30% (Mild), derajat 2 : 30-60% (Moderate), derajat 3 : >60% (Severe).

Hasil pengamatan histopatologi pada kelompok kontrol negatif (KN) yang hanya diberikan pakan pelet dan minum tidak didapati mengalami kerusakan dan sel hepatosit tampak normal dengan derajat penilaian steatosis 0.

Kelompok positif (KP) yang diberikan pakan pelet, minum dan streptozotocin dosis 30 mg/kgBB dijumpai mengalami kerusakan sel hepatosit berupa steatosis derajat 3 dan 2 atau sebanyak 30->60% lapangan pandang.

Pada penelitian ini, didapatkan hasil pengamatan histopatologi hepar tikus kelompok positif (KP) yang diberikan streptozotocin menunjukkan gambaran sel hepatosit berupa steatosis (degenerasi). Hal ini sejalan dengan penelitian silvana dkk, yang menemukan gambaran histopatologi pada hepar tikus yang diinduksi streptozotocin (STZ) berupa kerusakan struktur histologi hepar meliputi degenerasi pada sel hepatosit jaringan hepar tikus jantan galur wistar (*Rattus norvegicus*).⁴⁸

Hasil analisa gambaran histopatologi pada KP dan KN menunjukkan perbedaan signifikan ($p = 0,004 < 0,05$) yang bermakna kerusakan gambaran histopatologi hepar lebih besar pada KP yang diberikan streptozotocin (STZ) dosis 30 mg/kgBB dibandingkan KN yang hanya diberikan pakan pelet, dan minum. Penelitian Nengah dkk (2018) menunjukkan bahwa dengan dosis injeksi streptozotocin (STZ) pada dosis 40 mg/kgBB dapat membuat tikus jantan putih diabetes mellitus.⁴⁶ Pernyataan ini sesuai dengan penelitian silvana dkk (2024) yang menyatakan bahwa pemberian streptozotocin 40 mg/kgBB dapat menyebabkan kerusakan dari histologi jaringan hepar tikus melalui penurunan aktivitas enzim antioksidan seperti glutathion peroksidase, superoksida, dismutase, katalase, dan meningkatkan malondialdehid serta ROS secara signifikan.⁴⁸

Kelompok P1 yang diberikan streptozotocin (STZ) dosis 30 mg/kgBB dan ekstrak buah kelapa sawit (*Elais Guinensis jacq*) dengan dosis 100 mg/kgBB menunjukkan perbedaan yang signifikan ($p = 0,015 < 0,05$) dengan KP yang diberikan streptozotocin dosis 30 mg/kgBB. Kerusakan yang terjadi pada kelompok P1 memperoleh skor 3 dan 2 (terjadi steatosis pada sel hepatosit dengan luas kerusakan jaringan 30->60%). Hal ini membuktikan bahwa pemberian ekstrak buah kelapa sawit (*Elais Guinensis jacq*) dengan dosis 100 mg/kgBB memiliki efek minimal terhadap perbaikan struktur histologis hepar tikus yang mengalami kerusakan, dan pada KN yang mempunyai gambaran histologi hepar dengan derajat 0 (normal) dengan kelompok P1 memiliki perbedaan yang signifikan ($p = 0,004 < 0,05$) dan hal ini memiliki makna bahwa pemberian ekstrak buah kelapa sawit (*Elais Guinensis jacq*). Melindungi secara minimal kerusakan hepar tikus akibat paparan toksik dari streptozotocin. P1 juga memiliki nilai tidak signifikan ($p = 0,072 > 0,05$) terhadap kelompok P2 yang bermakna P1 memiliki efek yang sama terhadap gambaran histopatologi hepar tikus yang diinduksi streptozotocin. Berbeda yang ditunjukkan kelompok P1 terhadap P3 yang memiliki nilai yang signifikan ($p = 0,007 < 0,05$) yang memiliki makna dosis ekstrak kelapa sawit (*Elais Guinensis jacq*) yang lebih besar pada kelompok perlakuan mempunyai efek yang maksimal pula terhadap gambaran histopatologi tikus yang diinduksi streptozotocin.

P2 merupakan kelompok yang diberikan streptozotocin dosis 30 mg/kgBB dan ekstrak buah kelapa sawit (*Elais Guinensis jacq*) dengan dosis 200 mg/kgBB menunjukkan perbedaan yang signifikan ($p = 0,007 < 0,05$) terhadap KP yang diberikan streptozotocin dosis 30 mg/kgBB. Kelompok P2 memiliki skor 1 hingga 2 (gambaran histopatologi berupa steatosis dengan luas kerusakan 10-60%), P2 juga memiliki nilai yang signifikan terhadap KN ($p = 0,004 < 0,05$) yang memiliki makna bahwa pemberian ekstrak buah kelapa sawit (*Elais*

Guiennsis jacq) pada kelompok tersebut belum memiliki hasil yang maksimal dalam memperbaiki kerusakan gambaran histopatologi jaringan hati tikus jantan galur wistar (*Rattus norvegicus*).

P3 merupakan kelompok yang diberikan streptozotocin 30 mg/kgBB dan ekstrak buah kelapa sawit (*Elaeis Guieensis jacq*) dengan dosis 300 mg/kgBB menunjukkan perbedaan yang signifikan ($p = 0,005 < 0,05$) terhadap KP yang diberikan streptozotocin dosis 30 mg/kgBB. P3 memiliki penilaian derajat 0-1 (gambaran histopatologi berupa steatosis dengan luas $< 10-30\%$). Sedangkan jika dibandingkan dengan KN, P3 memiliki perbedaan yang tidak signifikan ($p = 0,317 > 0,05$) sehingga, dari hasil yang dianalisis hasil histopatologi hepar pada kelompok P3 yang diberikan dosis ekstrak kelapa sawit (*Elaeis Guieensis jacq*) 300 mg/kgBB memiliki efektivitas yang maksimal dalam memperbaiki kerusakan jaringan hepar tikus jantan galur wistar (*Rattus norvegicus*).

Buah kelapa sawit (*Elaeis guineensis Jacq*) memiliki kandungan senyawa karotenoid, vitamin E (tokotrienol dan tokoferol), sterol, fosfolipid, glikolipid, terpenoid dan hidrokarbon alifatik dimana sebagai kandungan antioksidan tinggi, dimana dapat menangkal zat luaran tubuh atau radikal bebas terakumulasi di jaringan sel hepatosit hati.³⁵ Hasil akhir berupa dosis yang optimal setelah di lakukan penelitian terkait 100mg/kgBB, 200mg/kgBB, 300mg/kgBB terhadap perbaikan jaringan tikus ialah dosis pemberian ekstrak kelapa sawit dengan dosis 300mg/kgBB

4.4 Keterbatasan Penelitian

1. Penelitian ini hanya melakukan uji fitokimia secara kualitatif terhadap kandungan antioksidan pada buah kelapa sawit seperti flavanoid, alkaloid, saponin, tanin tanpa mengetahui kadarnya.
2. Uji toksisitas tidak dilakukan pada penelitian ini sehingga efek samping pemberian buah kelapa sawit tidak diketahui.

BAB V

KESIMPULAN DAN SARAN

5.1 Kesimpulan

1. Terdapat perbaikan gambaran histopatologi jaringan hati tikus terhadap parameter steatosis, yang telah diaplikasikan selama 28 hari masa induksi ekstrak buah kelapa sawit (*Elais Guinensis Jacq*) bahwasannya pengaruh pada jaringan sel hepatosit tikus.
2. Terdapat perbaikan gambaran histopatologi jaringan hati tikus dengan induksi ekstrak buah kelapa sawit (*Elais Guinensis Jacq*), perbaikan paling optimal ditemukan pada kelompok yang diinduksi ekstrak kelapa sawit dengan dosis 300mg/kgBB.

5.2 Saran

1. Perlu dilakukan uji fitokimia terhadap kandungan antioksidan pada ekstrak buah kelapa sawit secara kuantitatif.
2. Perlu meningkatkan dosis STZ untuk mendapat hasil kerusakan organ jaringan hati lebih maksimal.
3. Perlu memberikan dosis ekstrak buah kelapa sawit dengan dosis variatif untuk melihat efek dosis yang paling berpengaruh.

Daftar Pustaka

1. Giri B, Dey S, Das T, Sarkar M, Banerjee J, Dash SK. Chronic hyperglycemia mediated physiological alteration and metabolic distortion leads to organ dysfunction, infection, cancer progression and other pathophysiological consequences: An update on glucose toxicity. *Biomed Pharmacother*. 2018;107:306-328. doi:10.1016/J.BIOPHA.2018.07.157
2. Sun H, Saeedi P, Karuranga S, et al. IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract*. 2022;183:1-23. doi:10.1016/j.diabres.2021.109119
3. Rusmini R, Suyanto E, Nurwahidah N, Maharani RP. Analysis of Increasing Knowledge, Attitudes, and Behaviors for Type 2 Diabetes Complication Prevention. *Int J Soc Serv Res*. 2023;3(11):2752-2767. doi:10.46799/ijssr.v3i11.581
4. Adi S. Pengelolaan Dan Pencegahan Diabetes Melitus Tipe 2 Dewasa di Indonesia. *PB Perkeni*. Published online 2019:133.
5. Hall JE., Widjajakusumah MD, Tanzil A, Ilyas E. Guyton dan Hall Buku Ajar Fisiologi Kedokteran. Published online 2018:1102. Accessed August 30, 2024. https://books.google.com/books/about/Guyton_dan_Hall_Buku_Ajar_Fisiologi_Kedo.html?hl=id&id=TPn2DwAAQBAJ
6. Mohamed J, Nazratun Nafizah AH, Zariyantey AH, Budin SB. Mechanisms of diabetes-induced liver damage: The role of oxidative stress and inflammation. *Sultan Qaboos Univ Med J*. 2016;16(2):e132-e141. doi:10.18295/squmj.2016.16.02.002
7. González P, Lozano P, Ros G, Solano F. Hyperglycemia and Oxidative Stress: An Integral, Updated and Critical Overview of Their Metabolic Interconnections. *Int J Mol Sci*. 2023;24(11). doi:10.3390/ijms24119352
8. Artasensi A, Pedretti A, Vistoli G, Fumagalli L. Type 2 diabetes mellitus: A review of multi-target drugs. *Molecules*. 2020;25(8):1-20. doi:10.3390/molecules25081987
9. Gonzalez JS, Bebu I, Krause-Steinrauf H, et al. Differential Effects of Type 2 Diabetes Treatment Regimens on Diabetes Distress and Depressive Symptoms in the Glycemia Reduction Approaches in Diabetes: A Comparative Effectiveness Study (GRADE). *Diabetes Care*. 2024;47(4):610-619. doi:10.2337/dc23-2459
10. Zain MSC, Lee SY, Nasir NM, Fakurazi S, Shaari K. Metabolite Characterization and Correlations with Antioxidant and Wound Healing Properties of. *Molecules*. 2020;25(23):1-20.
11. Masitah TH, Setiawan M, Indiasuti R, Wardhana A. Determinants of the palm oil

- industry productivity in Indonesia. *Cogent Econ Financ.* 2023;11(1). doi:10.1080/23322039.2022.2154002
12. Alkhoori MA, Kong ASY, Aljaafari MN, et al. Biochemical Composition and Biological Activities of Date Palm (*Phoenix dactylifera* L.) Seeds: A Review. *Biomolecules.* 2022;12(11):1-14. doi:10.3390/biom12111626
 13. Rahaman MM, Hossain R, Herrera-Bravo J, et al. Natural antioxidants from some fruits, seeds, foods, natural products, and associated health benefits: An update. *Food Sci Nutr.* 2023;11(4):1657-1670. doi:10.1002/fsn3.3217
 14. Sulistiarini R, Helmi H, Narsa AC. *Elaeis guineensis* Jacq. leaves are a potential biomass for herbal medicine resources: A mini review. *J Appl Pharm Sci.* 2022;12(10):147-155. doi:10.7324/JAPS.2022.121016
 15. Zumaro M, Rija'i HR, Narsa AC, Sulistiarini R, Helmi H. Aktivitas Antioksidan Ekstrak Etanol Daun Kelapa Sawit (*Elaeis guineensis* Jacq.). *Proceeding Mulawarman Pharm Conf.* 2021;14:125-128. doi:10.25026/mpc.v14i1.566
 16. Sasidharan S, Sharmini R, Vijayarathna S, et al. Antioxidant and hepatoprotective activity of methanolic extracts of *Elaeis guineensis* Jacq leaf. *Pharmacologyonline.* 2009;3(September):84-90.
 17. Owoyele BV, Owolabi GO. Traditional oil palm (*Elaeis guineensis* jacq.) and its medicinal uses: A review. *Tang [Humanitas Med.* 2014;4(3):16.1-16.8. doi:10.5667/tang.2014.0004
 18. Azmi F. Anatomi Dan Histologi Hepar. *Kedokteran.* 2016;(20):147-154.
 19. Atlas of Histology with Functional Correlations. Accessed August 30, 2024. <https://shop.lww.com/Atlas-of-Histology-with-Functional-Correlations/p/9781496316769>
 20. DiFiore's. *Atlas of Histology with Functional Correlations.*; 2008. <http://medcontent.metapress.com/index/A65RM03P4874243N.pdf>
 21. Maynard RL., Downes N. Anatomy and histology of the laboratory rat in toxicology and biomedical research. Published online 2019:359.
 22. Sherwood Human Physiology 9th Edition PDF Free Download - Medical Study Zone. Accessed August 30, 2024. <https://medicalstudyzone.com/sherwood-human-physiology-9th-edition-pdf-free-download/>
 23. Tate P. Seeley's Principles of Anatomy and Physiology. Published online 2011:961. Accessed August 30, 2024. https://books.google.com/books/about/Seeley_s_Principles_of_Anatomy_and_Physi.htm

- l?hl=id&id=euhKAgAAQBAJ
24. HRRao G. Hyperglycaemia, Dyslipidaemia and Diabetes Mellitus. *Diabetes Obes Int J*. 2019;4(2):1-6. doi:10.23880/doi-16000198
 25. Primavera M, Giannini C, Chiarelli F. Prediction and Prevention of Type 1 Diabetes. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11(June):1-9. doi:10.3389/fendo.2020.00248
 26. Zajec A, Trebušak Podkrajšek K, Tesovnik T, et al. Pathogenesis of Type 1 Diabetes: Established Facts and New Insights. *Genes (Basel)*. 2022;13(4). doi:10.3390/genes13040706
 27. Pleus S, Tytko A, Landgraf R, et al. Definition, Classification, Diagnosis and Differential Diagnosis of Diabetes Mellitus: Update 2023. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2024;132(3):112-124. doi:10.1055/a-2166-6643
 28. Galicia-garcia U, Benito-vicente A, Jebari S, Larrea-sebal A. Costus ignus: Insulin plant and it's preparations as remedial approach for diabetes mellitus. *Int J Mol Sci*. Published online 2020:1-34.
 29. Buku ajar ilmu penyakit dalam. Ed.2: Fakultas Kedokteran Universitas ... - Google Buku. Accessed August 30, 2024. https://books.google.co.id/books/about/Buku_ajar_ilmu_penyakit_dalam_Ed_2.html?id=BICSDwAAQBAJ&redir_esc=y
 30. Jiang S, Young JL, Wang K, Qian Y, Cai L. Diabetic-induced alterations in hepatic glucose and lipid metabolism: The role of type 1 and type 2 diabetes mellitus (Review). *Mol Med Rep*. 2020;22(2):603-611. doi:10.3892/mmr.2020.11175
 31. Safithri F. Mekanisme Regenerasi Hati secara Endogen pada Fibrosis Hati. *MAGNA MEDICA Berk Ilm Kedokt dan Kesehat*. 2018;2(4):9. doi:10.26714/MAGNAMED.2.4.2018.9-26
 32. Lutfiah A, Habibah NA. Indonesian Journal of Mathematics and Natural Sciences. *Indones J Math Nat Sci*. 2022;45(1):1-8.
 33. Zohan Nazarudin1, Izzati Muhimmah2 , Ika Fidianingsih3Zohan Nazarudin1 , Izzati Muhimmah2 IF. Segmentasi Citra untuk Menentukan Skor Kerusakan Hati secara Histologi. *Semin Nas Inform Medis*. 2017;VIII(1):15.
 34. Schultes R. Taxonomic, nomenclatural and ethnobotanic notes on Elaeis. Published online 1990.
 35. Babu BK, Mathur RK, Ravichandran G, Anitha P, Venu MVB. Genome-wide association study for leaf area, rachis length and total dry weight in oil palm (*Eleaiguineensis*) using genotyping by sequencing. *PLoS One*. 2019;14(8):1-10.

- doi:10.1371/journal.pone.0220626
36. Ghasemi A, Jeddi S. Streptozotocin As a Tool for Induction of Rat Models of Diabetes: a Practical Guide. *EXCLI J.* 2023;22:274-294. doi:10.17179/excli2022-5720
 37. Veteläinen RL, Bennink RJ, De Bruin K, Van Vliet A, Van Gulik TM. Hepatobiliary function assessed by 99mTc-mebrofenin cholescintigraphy in the evaluation of severity of steatosis in a rat model. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2006;33(10):1107-1114. doi:10.1007/s00259-006-0125-3
 38. Brown GT, Kleiner DE. Histopathology of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis. *Metabolism.* 2016;65(8):1080. doi:10.1016/J.METABOL.2015.11.008
 39. Antonius, Afriana A, Elgia K, et al. Ekstraksi Kelapa Sawit dengan Metode Sokhletasi. *Prakt Reaksi Senyawa Organik.* 2021;(January):1-10.
 40. Lestari L, Ata PF, Yulianti AD, et al. PENENTUAN KADAR FENOLIK DAN FLAVONOID TOTAL PADA BUAH KELAPA SAWIT (*Elaeis guineensis* Jacq) DENGAN METODE SPEKTROFOTOMETRI UV-VIS. *Lantanida J.* 2023;11(2):158. doi:10.22373/lj.v11i2.19676
 41. Asri M, Kalsum U. Uji Hepatoprotektor Ekstrak Etanol Buah Pepino (*Solanum muricatum*) Terhadap Tikus Putih Jantan Galur Wistar Yang Diinduksi CCL4. *Media Kesehat Politek Kesehat Makassar.* 2021;16(1):167. doi:10.32382/medkes.v16i1.1695
 42. Brunt EM, Tiniakos DG. Histopathology of nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol.* 2010;16(42):5286-5296. doi:10.3748/wjg.v16.i42.5286
 43. Lo RC, Kim H. Histopathological evaluation of liver fibrosis and cirrhosis regression. *Clin Mol Hepatol.* 2017;23(4):302-307. doi:10.3350/cmh.2017.0078
 44. Krishna M. Patterns of necrosis in liver disease. *Clin Liver Dis.* 2017;10(2):53-56. doi:10.1002/cld.653
 45. Fidiansih I. Pengaruh Suspensi Bubuk Kedelai Kuning terhadap Struktur Histologik Ginjal Tikus Diabetik Diinduksi Streptozotocin. *Mutiara Med.* 2011;11(2):79-87.
 46. Saputra NT, Suartha IN, Dharmayudha AAGO. Agen Diabetagonik Streptozotocin untuk Membuat Tikus Putih Jantan Diabetes Mellitus. *Bul Vet Udayana.* 2018;10(2):116. doi:10.24843/bulvet.2018.v10.i02.p02
 47. Faramayuda F, Windyaswari AS, Karlina Y, Maulana MR, Guntina RK. EFFECT OF EXTRACTION METHOD ON ANTIOXIDANT ACTIVITY OF PALM PALM LEAVES (*Elaeis guineensis* Jacq.). *Med Sains J Ilm Kefarmasian.* 2024;9(1):67-76. doi:10.37874/ms.v9i1.994

48. Tana S, Mujiono DS, Suprihatin T, Biologi PS, Sains F, Diponegoro U. Buletin Anatomi dan Fisiologi Volume 9 Nomor 2 Agustus 2024 Histopatologi Hepar Tikus (*Rattus norvegicus*) yang Diinduksi Streptozotocin Setelah Pemberian Serbuk Rimpang Kunyit (*Curcuma longa*) Liver Histopatology of White Rats (*Rattus norvegicus*) Induced with Streptozotocin After Administration of Turmeric Rhizome Powder (*Curcuma longa* L .). 2024;9.

Lampiran 1 Ethical Clearance



KOMISI ETIK PENELITIAN KESEHATAN
HEALTH RESEARCH ETHICS COMMITTEE
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SUMATERA UTARA
FACULTY OF MEDICINE UNIVERSITY OF MUHAMMADIYAH SUMATERA UTARA

KETERANGAN LOLOS KAJI ETIK
DESCRIPTION OF ETHICAL APPROVAL
"ETHICAL APPROVAL"
 No : 1278/KEPK/FKUMSU/2024

Protokol penelitian yang diusulkan oleh :
The Research protocol proposed by

Peneliti Utama : Azra Wifa Ilham Harahap
Principal in investigator

Nama Institusi : Fakultas kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara
Name of the Institution *Faculty of Medicine University of Muhammadiyah of Sumatera Utara*

Dengan Judul
Title

"ANALISIS EFEK EKSTRAK BUAH KELAPA SAWIT (*Elais guineensis* Jacq) DENGAN PENILAIAN HISTOPATOLOGI JARINGAN HATI TIKUS JANTAN GALUR WISTAR (*Rattus norvegicus*) DIABETES MELLITUS SETELAH INDUKSI STREPTOZOTOCIN"

"ANALYSIS OF THE EFFECTS OF PALM FRUIT EXTRACT (*Elais guineensis* Jacq) WITH HISTOPATHOLOGICAL ASSESSMENT OF LIVER TISSUE OF MALE WISTAR RATS (*Rattus norvegicus*) DIABETES MELLITUS AFTER STREPTOZOTOCIN INDUCTION"

Dinyatakan layak etik sesuai 7 (tujuh) Standar WHO 2011, yaitu 1) Nilai Sosial, 2) Nilai Ilmiah
 3) Pemerataan Beban dan Manfaat, 4) Resiko, 5) Bujukan / Eksploitasi, 6) Kerahasiaan dan Privacy, dan
 7) Persetujuan Setelah Penjelasan, yang merujuk pada Pedoman CIOMS 2016. Hal ini seperti yang ditunjukkan oleh terpenuhinya indikator setiap standar.

Declared to be ethically appropriate in accordance to 7 (seven) WHO 2011 Standards, 1) Social Values, 2) Scientific Values, 3) Equitable Assessment and Benefits, 4) Risks, 5) Persuasion / Exploitation, 6) Confidentiality and Privacy, and 7) Informed Consent, referring to the 2016 CIOMS Guidelines. This is as indicated by the fulfillment of the indicator of each standard

Pernyataan Etik ini berlaku selama kurun waktu tanggal 07 September 2024 sampai dengan tanggal 07 September 2025
The declaration of ethics applies during the periode September 07, 2024 until September 07, 2025



Medan, 07 September 2024
 Ketua

 Assoc. Prof. Dr. dr. Nurfadly, MKT

Lampiran 2. Identifikasi Tanaman



LABORATORIUM SISTEMATIKA TUMBUHAN
HERBARIUM MEDANENSE
(MEDA)
UNIVERSITAS SUMATERA UTARA
 Jl. Bioteknologi No.1 Kampus USU, Medan – 20155
 Telp. 061 – 8223564 Fax. 061 – 8214290 E-mail. nursaharapasaribu@yahoo.com

Medan, 18 Desember 2024

No. : 2861/MEDA/2024
 Lamp. : -
 Hal : Hasil Identifikasi

Kepada YTH,
 Sdr/i : Azra Wifa Ilham Harahap
 NIM : 2108260085
 Instansi : Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara

Dengan hormat,
 Bersama ini disampaikan hasil identifikasi tumbuhan yang saudara kirimkan ke Herbarium Medanense, Universitas Sumatera Utara, sebagai berikut:

Kingdom : Plantae
 Divisi : Spermatophyta
 Kelas : Monocotyledoneae
 Ordo : Arecales
 Famili : Arecaceae
 Genus : Elaeis
 Spesies : *Elaeis guineensis* Jacq.
 Nama Lokal: Buah Sawit

Demikian, semoga berguna bagi saudara.


 Kepala Herbarium Medanense.

Prof. Dr. Etti Sartina Siregar S.Si., M.Si.
 NIP. 197211211998022001

Lampiran 3. Surat Izin Selesai Penelitian



UMSU
Unggul | Cerdas | Terpercaya

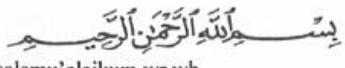
MAJELIS PENDIDIKAN TINGGI MUHAMMADIYAH
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SUMATERA UTARA
FAKULTAS KEDOKTERAN
LABORATORIUM PATOLOGI ANATOMI

Jalan Gedung Arca No. 53 Medan 20217 Telp. (061) 7350163 – 7333162 Ext. 20 Fax. (061) 7363488
 Website : www.umsu.ac.id E-mail : fk.umsu@yahoo.com
 Bankir : Bank Syariah Mandiri, Bank Bukopin, Bank Mandiri, Bank BNI 1946, Bank Sumut.

No. : 13/ Bagian.Patologi Anatomi/FK UMSU/2024 Medan, 29 Jumadil Akhir 1446 H
 Lampiran : - 31 Desember 2024 M
 Hal : Surat Selesai Penelitian

Kepada : Yth. Sdra
Tegar Maulana Al-Qadri
Sabian Bintang Ramadhan
Azra Wifa Ilham Harahap
Dinda Lestari Pandia

Di Tempat

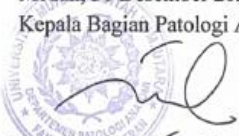

 Assalamu'alaikum wr.wb

Ba'da salam semoga saudara selalu dalam keadaan sehat wal'afiat dan selalu dalam
 lindungan Allah SWT dalam menjalankan aktifitas sehari-hari , amin.
 Bersama surat ini kami sampaikan bahwa :

Nama : Tegar Maulana Al-Qadri
 Sabian Bintang Ramadhan
 Azra Wifa Ilham Harahap
 Dinda Lestari Pandia

Telah selesai melakukan penelitian di Laboratorium Patologi Anatomi FK UMSU.
 Demikian kami sampaikan, agar kiranya surat ini dapat digunakan sebagaimana mestinya,
 Atas perhatiannya kami ucapkan terimakasih

Medan, 31 Desember 2024
 Kepala Bagian Patologi Anatomi FK UMSU


 Assoc. Prof. Dr. dr. Humairah Medina liza Lubis, M.Ked.(PA), Sp. PA



UMSU
Unggul | Cerdas | Terpercaya

Nomor : 13 /
 Lampiran : -
 Perihal : Sur
 Kepada : Yth.
 Azr
 di
 438
 lind
 Nam
 NPM
 Judu
 Deng
 Diab
 UMS
 me
 43

Lampiran 4. Uji Statistik SPSS

Uji Kruskal-Wallis

Ranks			
	Kelompok	N	Mean Rank
Skor	KONTROL NEGATIF	5	5.50

KONTROL POSITIF	5	21.50
PERLAKUAN 1	5	18.90
PERLAKUAN 2	5	13.60
PERLAKUAN 3	5	5.50
Total	25	

Test Statistics^{a,b}

	Skor
Kruskal-Wallis H	22.653
df	4
Asymp. Sig.	.000

a. Kruskal Wallis Test

b. Grouping Variable: Kelompok

Uji Man-Whitney

Ranks				
	Kelompok	N	Mean Rank	Sum of Ranks
Skor	KN	5	3.00	15.00
	KP	5	8.00	40.00
	Total	10		

Test Statistics^a

	Skor
Mann-Whitney U	.000
Wilcoxon W	15.000
Z	-2.887
Asymp. Sig. (2-tailed)	.004
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.008 ^b

a. Grouping Variable: Kelompok

b. Not corrected for ties.

Ranks				
	Kelompok	N	Mean Rank	Sum of Ranks
Skor	KP	5	7.60	38.00
	P1	5	3.40	17.00
	Total	10		

Test Statistics^a

Skor	
Mann-Whitney U	2.000
Wilcoxon W	17.000
Z	-2.425
Asymp. Sig. (2-tailed)	.015
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.032 ^b

a. Grouping Variable: Kelompok

b. Not corrected for ties.

Ranks				
	Kelompok	N	Mean Rank	Sum of Ranks
Skor	KP	5	7.90	39.50
	P2	5	3.10	15.50
	Total	10		

Test Statistics^a

Skor	
Mann-Whitney U	.500
Wilcoxon W	15.500
Z	-2.683
Asymp. Sig. (2-tailed)	.007
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.008 ^b

a. Grouping Variable: Kelompok

b. Not corrected for ties.

Ranks				
	Kelompok	N	Mean Rank	Sum of Ranks
skor	KP	5	8.00	40.00
	P3	5	3.00	15.00
	Total	10		

Test Statistics^a

skor	
Mann-Whitney U	.000
Wilcoxon W	15.000
Z	-2.785
Asymp. Sig. (2-tailed)	.005
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.008 ^b

a. Grouping Variable: Kelompok

b. Not corrected for ties.

Ranks

	Kelompok	N	Mean Rank	Sum of Ranks
Skor	KN	5	3.00	15.00
	P1	5	8.00	40.00
	Total	10		

Test Statistics^a

Skor	
Mann-Whitney U	.000
Wilcoxon W	15.000
Z	-2.887
Asymp. Sig. (2-tailed)	.004
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.008 ^b

a. Grouping Variable: Kelompok

b. Not corrected for ties.

Ranks

	Kelompok	N	Mean Rank	Sum of Ranks
Skor	KN	5	3.00	15.00
	P2	5	8.00	40.00
	Total	10		

Test Statistics^a

Skor	
Mann-Whitney U	.000
Wilcoxon W	15.000
Z	-2.887
Asymp. Sig. (2-tailed)	.004
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.008 ^b

a. Grouping Variable: Kelompok

b. Not corrected for ties.

Ranks

	Kelompok	N	Mean Rank	Sum of Ranks
Skor	KN	5	5.00	25.00
	P3	5	6.00	30.00
	Total	10		

Test Statistics^a

Skor	
Mann-Whitney U	10.000
Wilcoxon W	25.000

Z	-1.000
Asymp. Sig. (2-tailed)	.317
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.690 ^b

a. Grouping Variable: Kelompok

b. Not corrected for ties.

Ranks

	Kelompok	N	Mean Rank	Sum of Ranks
Skor	P1	5	7.00	35.00
	P2	5	4.00	20.00
	Total	10		

Test Statistics^a

	Skor
Mann-Whitney U	5.000
Wilcoxon W	20.000
Z	-1.800
Asymp. Sig. (2-tailed)	.072
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.151 ^b

a. Grouping Variable: Kelompok

b. Not corrected for ties.

Ranks

	Kelompok	N	Mean Rank	Sum of Ranks
Skor	P1	5	7.90	39.50
	P3	5	3.10	15.50
	Total	10		

Test Statistics^a

	Skor
Mann-Whitney U	.500
Wilcoxon W	15.500
Z	-2.683
Asymp. Sig. (2-tailed)	.007
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.008 ^b

a. Grouping Variable: Kelompok

b. Not corrected for ties.

Ranks

	Kelompok	N	Mean Rank	Sum of Ranks
Skor	P2	5	7.60	38.00
	P3	5	3.40	17.00
	Total	10		

Test Statistics^a

	Skor
Mann-Whitney U	2.000
Wilcoxon W	17.000
Z	-2.425
Asymp. Sig. (2-tailed)	.015
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.032 ^b

a. Grouping Variable: Kelompok

b. Not corrected for ties.

Lampiran 5. Dokumentasi Penelitian

Uji Fitokimia



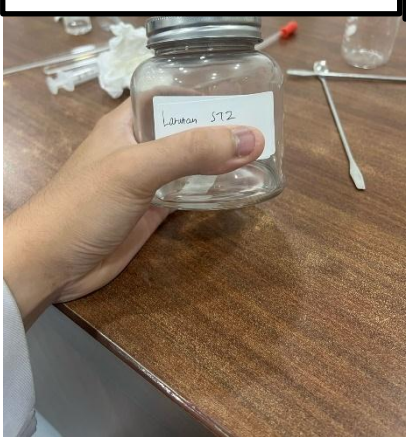
Pengupasan Biji Sawit



Pengeringan Biji Sawit



Hasil Larutan STZ



Injeksi STZ Intraperitoneal





Dekantasi Ek



Pembedahan Tikus



Pemotongan Organ