

**EFEK EKSTRAK BUAH KELAPA SAWIT (*Elaeis guineensis* Jacq.)  
TERHADAP GAMBARAN HISTOPATOLOGI GINJAL PADA TIKUS  
PUTIH (*Rattus norvegicus*) JANTAN GALUR WISTAR YANG  
DIINDUKSI STREPTOZOTOCIN**

---

**SKRIPSI**

---



**UMSU**

Unggul | Cerdas | Terpercaya

---

Oleh:

**SABIAN BINTANG RAMADHAN**

**(2108260169)**

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

**EFEK EKSTRAK BUAH KELAPA SAWIT (*Elaeis guineensis* Jacq.)  
TERHADAP GAMBARAN HISTOPATOLOGI GINJAL PADA TIKUS  
PUTIH (*Rattus norvegicus*) JANTAN GALUR WISTAR YANG  
DIINDUKSI STREPTOZOTOCIN**

**Skripsi Ini Diajukan Sebagai Salah Satu Syarat Untuk  
Memperoleh Kelulusan Sarjana Kedokteran**



Oleh:

**SABIAN BINTANG RAMADHAN  
(2108260169)**

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

## HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS

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

Nama : Sabian Bintang Ramadhan

NPM : 2108260169

Judul Skripsi : "EFEK EKSTRAK BUAH KELAPA SAWIT (*Elaeis guineensis* Jacq.) TERHADAP GAMBARAN HISTOPATOLOGI GINJAL PADA TIKUS PUTIH (*Rattus norvegicus*) JANTAN GALUR WISTAR YANG DIINDUKSI STREPTOZOTOCIN"

Demikianlah pernyataan ini saya perbuat, untuk dapat dipergunakan sebagaimana mestinya.

Medan, 31 Desember 2024



(Sabian Bintang Ramadhan)



**HALAMAN PENGESAHAN**

Skripsi ini diajukan oleh

Nama : Sabian Bintang Ramadhan

NPM : 2108160169

Judul : "EFEK EKSTRAK BUAH KELAPA SAWIT (*Elaeis guineensis* Jacq.)  
TERHADAP GAMBARAN HISTOPATOLOGI GINJAL PADA TIKUS PUTIH (*Rattus norvegicus*) JANTAN GALUR WISTAR YANG DIINDUKSI 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. Siti Mirhalina Hasibuan Sp.PA)

Penguji 2

(dr. Rini Syahrani Harahap M.Ked(PA), Sp.PA)

Mengetahui,



(dr. Siti Masliana Siregar, Sp. THT-KL (K))  
NIDN: 0104098201

Ketua Program Studi  
Pendidikan Dokter FK UMSU

(dr. Desi Isnayanti, M.Pd.Ked)  
NIDN: 0112098605

Ditetapkan di: Medan  
Tanggal: 1 Februari 2025

iii

## KATA PENGANTAR

*Assalamu 'alaikum Warahmatullah Wabarakatuh*

Segala puji hanya bagi Allah, Tuhan semesta alam yang dengan rahmat-Nya kami dapat menyelesaikan penyusunan skripsi ini. Kami menyadari bahwa setiap langkah dalam proses ini adalah anugerah dan karunia dari-Nya. Shalawat serta salam yang tiada henti kami curahkan kepada Nabi besar Muhammad SAW, utusan Allah yang penuh rahmat, yang telah membawa petunjuk dan rahmat bagi seluruh alam.

Penyusunan skripsi ini tidak akan terwujud tanpa berbagai bantuan dan dukungan dari berbagai pihak yang dengan ikhlas telah banyak berkontribusi dalam penyusunan skripsi ini. Oleh karena itu, kami mengucapkan terima kasih yang mendalam kepada:

1. Orangtua tercinta, Ayahanda Hendra Yusli, Ibunda Sumardiah yang tiada henti memberikan do'a, motivasi, kasih sayang dan dukungan moral maupun material yang sangat luar biasa dan tidak akan mungkin bisa dibalas oleh saya. Terimakasih Ayah dan Mama ini saya persembahkan untuk kalian.
2. dr. Siti Masliana Siregar Sp. T.H.T.B.K.L., Subsp.Rino(K)., selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara.
3. dr. Desi Isnayanti, M.Pd. Ked., selaku Ketua Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara.
4. Assoc. Prof. Dr. dr. Humairah Medina Liza Lubis, M.Ked(PA)., Sp.PA selaku dosen pembimbing atas bimbingan dan masukan yang sangat berharga yang telah membantu dalam perjalanan saya dalam penyelesaian skripsi ini.
5. dr. Siti Mirhalina Hasibuan Sp.PA selaku penguji 1 yang telah memberikan masukan yang sangat berharga dalam penyelesaian skripsi ini.
6. dr. Rini Syahrani Harahap M.Ked(PA).,Sp.PA selaku penguji 2 yang telah memberikan masukan yang sangat berharga dalam penyelesaian skripsi ini.

7. dr.Taufik Akbar F L,sp.BP selaku dosen pembimbing akademik yang selalu memberikan arahan dan motivasi kepada saya.
8. Abangda Fikri Juliandra Farisa dan Adinda Muhammad Bagas Hidayatullah yang telah memberikan doa dan dukungan kepada saya.
9. Sahabat seperjuangan penelitian saya Tegar Maulana Alqodri, Azra Wifa Ilham Harahap, Muhammad Wal Ikraam Wilyandra, Dinda Lestari Pandia yang telah bekerja sama membantu saya dalam penelitian ini dari awal hingga selesai.
10. Sahabat seperjuangan saya dari grup Apart SBB yaitu Vito Ricardo dan Muhammad Fauzan Alfatin Herian yang selalu memberikan dukungan semasa awal memulai kuliah hingga sekarang.
11. Seluruh staf pekerja dan laboran di Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara yang telah banyak membantu saya selama berlangsungnya penelitian.
12. Pihak-pihak yang tidak bisa saya sebutkan satu per satu yang telah ikut serta dalam membantu skripsi saya.

Akhir kata, saya berharap agar Allah SWT berkenan membalas segala bantuan dan kebaikan semua pihak yang telah bersedia membantu saya. Semoga skripsi ini membawa manfaat bagi pengembangan ilmu.

Medan, 31 Desember 2024

Penulis

Sabian Bintang Ramadhan

**PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI SKRIPSI UNTUK  
KEPENTINGAN AKADEMIS**

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

Nama : Sabian Bintang Ramadhan

NPM : 2108260169

Fakultas : Fakultas Kedokteran

Demi pengembangan ilmu pengetahuan, menyetujui untuk memberikan kepada Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara Hak Bebas Royalti Noneksklusif atas skripsi saya yang berjudul :

**“EFEK EKSTRAK BUAH KELAPA SAWIT (*Elaeis guineensis* Jacq.) TERHADAP GAMBARAN HISTOPATOLOGI GINJAL PADA TIKUS PUTIH (*Rattus norvegicus*) JANTAN GALUR WISTAR YANG DIINDUKSI STREPTOZOTOCIN”**

Beserta perangkat yang ada (jika diperlukan). Dengan Hak Bebas Royalti Noneksklusif ini Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara berhak menyimpan, mengalih media/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 : 31 Desember 2024

Yang menyatakan,



(Sabian Bintang Ramadhan)

## ABSTRAK

**Latar belakang:** Prevalensi Diabetes Melitus (DM) telah meningkat di dunia khususnya di Indonesia. Saat ini banyak penelitian tentang tanaman yang berpotensi sebagai antidiabetik sudah banyak. Salah satunya adalah buah kelapa sawit (*Elaeis guineensis Jacq.*). Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efek pemberian buah kelapa sawit sebagai antioksidan terhadap gambaran histopatologi ginjal tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) galur wistar yang diinduksi streptozotocin. **Tujuan:** Mengetahui efek ekstrak buah kelapa sawit (*Elaeis guineensis Jacq.*) pada ginjal tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) galur wistar setelah diinduksi streptozotocin melalui gambaran histopatologi. **Metode:** Penelitian ini merupakan penelitian *Study Experimental In Vivo*, dengan desain penelitian yang digunakan adalah *Post Test Only Control Design*. Menggunakan 5 kelompok, 1 kelompok kontrol positif, 1 kelompok kontrol negatif, 3 kelompok perlakuan. Penelitian hanya dilakukan pada post test, dengan cara membandingkan hasil pengamatan antara kelompok kontrol positif, kelompok kontrol negatif dan kelompok perlakuan. **Hasil:** uji statistik yang digunakan adalah uji *Kruskal Wallis* kemudian dilanjutkan dengan uji *Mann-Whitney* dengan taraf kemaknaan  $p < 0,05$ . Kelompok positif (KP), mempunyai perbedaan signifikan dengan kelompok negatif (KN) serta kelompok perlakuan 2 (P2) dan perlakuan 3 (P3). KN memiliki perbedaan signifikan dengan kelompok perlakuan 1 (P1) dan kelompok perlakuan 2 (P2). Sedangkan P3 memiliki perubahan yang tidak signifikan terhadap KN. Perbedaan signifikan ditemukan antara P1 terhadap P3 dan P2 terhadap P3. Namun, terdapat perbedaan tidak signifikan antara P1 dan P2. **Kesimpulan:** ekstrak buah kelapa sawit (*Elaeis guineensis Jacq.*) memiliki efek yang baik terhadap kerusakan ginjal tikus akibat streptozotocin.

**Kata Kunci:** Diabetes Melitus, Ginjal Tikus Jantan (*Rattus norvegicus*), Stresptozotocin, Buah Kelapa Sawit (*Elaeis guineensis Jacq.*)

## **ABSTRACT**

**Background:** *The prevalence of Diabetes Mellitus (DM) has been increasing worldwide, especially in Indonesia. Numerous studies have explored plants with potential antidiabetic properties, including oil palm fruit (Elaeis guineensis Jacq.). This study aims to investigate the effects of oil palm fruit as an antioxidant on the histopathological features of the kidneys in male Wistar rats (Rattus norvegicus) induced with streptozotocin. Objective: To examine the effect of oil palm fruit extract (Elaeis guineensis Jacq.) on the kidneys of male Wistar rats (Rattus norvegicus) through histopathological analysis after streptozotocin induction. Methods: This research employed an in vivo experimental study design with a Post-Test Only Control Group Design. The study included five groups: one positive control group, one negative control group, and three treatment groups. Observations were conducted post-test by comparing results among the positive control, negative control, and treatment groups. Results: Statistical analysis was performed using the Kruskal-Wallis test followed by the Mann-Whitney test with a significance level of  $p < 0.05$ . The positive control group (KP) showed significant differences compared to the negative control group (KN) as well as treatment group 2 (P2) and treatment group 3 (P3). The KN group had significant differences compared to treatment group 1 (P1) and treatment group 2 (P2). However, P3 showed no significant changes compared to KN. Significant differences were found between P1 and P3, as well as between P2 and P3. However, there were no significant differences between P1 and P2. Conclusion: Oil palm fruit extract (Elaeis guineensis Jacq.) has beneficial effects on kidney damage in streptozotocin-induced diabetic rats.*

**Keywords:** *Diabetes Mellitus, Male Rat Kidneys (Rattus norvegicus), Streptozotocin, Oil Palm Fruit (Elaeis guineensis Jacq.)*

## DAFTAR ISI

<b>HALAMAN JUDUL.....</b>	<b>i</b>
<b>HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS.....</b>	<b>ii</b>
<b>HALAMAN PENGESAHAN.....</b>	<b>iii</b>
<b>KATA PENGANTAR.....</b>	<b>iv</b>
<b>HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI.....</b>	<b>vi</b>
<b>ABSTRAK.....</b>	<b>vii</b>
<b>ABSTRACT.....</b>	<b>viii</b>
<b>DAFTAR ISI.....</b>	<b>ix</b>
<b>DAFTAR TABEL.....</b>	<b>xii</b>
<b>DAFTAR GAMBAR.....</b>	<b>xiii</b>
<b>DAFTAR SINGKATAN.....</b>	<b>xiv</b>
<b>DAFTAR LAMPIRAN.....</b>	<b>xv</b>
<b>BAB 1 PENDAHULUAN.....</b>	<b>1</b>
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah.....	3
1.3 Tujuan Penelitian.....	3
1.3.1 Tujuan Umum.....	3
1.3.2 Tujuan Khusus.....	3
1.4 Manfaat Penelitian.....	3
<b>BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA.....</b>	<b>4</b>
2.1 Tinjauan Tentang Diabetes Mellitus.....	4
2.1.1 Definisi.....	4
2.1.2 Klasifikasi.....	4
2.1.3 Patofisiologi.....	4
2.1.4 Komplikasi.....	5
2.2 Organ Ginjal.....	6
2.2.1 Struktur Anatomi Ginjal.....	6
2.3 Fisiologi Ginjal.....	8
2.4 Histologi Ginjal Tikus.....	9
2.5 Histopatologi Ginjal.....	10
2.6 Kelapa Sawit.....	11
2.6.1 Klasifikasi Tanaman Kelapa Sawit.....	11
2.6.2 Morfologi Buah Kelapa Sawit.....	11
2.6.3 Kandungan dan Manfaat Buah Kelapa Sawit.....	12
2.7 Streptozotocin.....	13
2.7.1 Definisi.....	13
2.7.2 Mekanisme Toksisitas Streptozotocin.....	13
2.8 Kerangka Konsep.....	14
2.9 Hipotesis.....	14
2.10 Kerangka Teori.....	16
<b>BAB 3 METODE PENELITIAN.....</b>	<b>17</b>
3.1 Definisi Operasional.....	17
3.2 Jenis Penelitian.....	18

3.3	Waktu dan Tempat Penelitian.....	18
3.3.1	Waktu Penelitian.....	18
3.3.2	Tempat Penelitian.....	18
3.4	Populasi dan Sampel.....	19
3.4.1	Populasi Penelitian.....	19
3.4.2	Sampel Penelitian.....	19
3.4.2.1	Teknik Pengambilan Sampel.....	19
3.5	Teknik Pengumpulan Data.....	20
3.5.1	Persiapan Ekstrak Buah Kelapa Sawit ( <i>Elaeis guineensis</i> Jacq.).....	20
3.5.2	Pembagian Kelompok Penelitian.....	20
3.6	Prosedur Penelitian.....	21
3.6.1	Pengurusan Etika.....	21
3.6.2	Pengumpulan Bahan.....	21
3.6.3	Alat dan Bahan.....	21
3.6.3.1	Alat.....	21
3.6.3.2	Bahan.....	22
3.6.3.3	Ekstraksi Sampel.....	22
3.6.4	Uji Kandungan Fitokimia Buah Kelapa Sawit ( <i>Elaeis guineensis</i> Jacq.).....	23
3.6.4.1	Uji Flavonoid.....	23
3.6.4.2	Uji Alkaloid.....	23
3.6.4.3	Uji Tanin.....	23
3.6.4.4	Uji Saponin.....	24
3.6.5	Persiapan Hewan Uji Coba.....	24
3.6.6	Pemberian Perlakuan.....	24
3.6.7	Pembuatan Preparat Ginjal Tikus.....	25
3.7	Pengolahan Data dan Analisis Data.....	26
3.7.1	Pengolahan Data.....	26
3.7.2	Analisis Data.....	26
3.8	Alur Penelitian.....	27
	<b>BAB 4 HASIL DAN PEMBAHASAN.....</b>	<b>28</b>
4.1	Hasil Penelitian.....	28
4.1.1	Uji Fitokimia Ekstrak Buah Kelapa Sawit ( <i>Elaeis guineensis</i> Jacq.).....	28
4.1.2	Gambaran Histopatologi Ginjal dan Skoring Ginjal Masing-masing Kelompok.....	29
4.2	Analisis Data.....	30
4.3	Pembahasan.....	32
4.3.1	Uji Fitokimia Ekstrak Buah Kelapa Sawit ( <i>Elaeis guineensis</i> Jacq.).....	32
4.3.2	Hasil Pengamatan Gambaran Histopatologi Ginjal dan Skoring pada Tiap Kelompok.....	32
4.4	Keterbatasan Penelitian.....	37

<b>BAB 5 KESIMPULAN DAN SARAN.....</b>	<b>38</b>
5.1 Kesimpulan.....	38
5.2 Saran.....	38
<b>DAFTAR PUSTAKA.....</b>	<b>39</b>
<b>LAMPIRAN.....</b>	<b>44</b>

## DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 3.1 Variabel Operasional.....	17
Tabel 3.2 Waktu Penelitian.....	18
Tabel 4.1 Hasil Uji Fitokimia Ekstrak Buah Kelapa Sawit ( <i>Elaeis guineensis Jacq.</i> ).....	28
Tabel 4.2 Hasil Skoring Tingkat Kerusakan Ginjal Tikus Masing-masing Kelompok.....	30
Tabel 4.3 Uji <i>Kruskal-Wallis</i> .....	30
Tabel 4.4 Uji <i>Mann-Whitney</i> .....	31

## DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 2.1 Posisi Ginjal Pada Regio Abdomen <sup>19</sup> .....	6
Gambar 2.2 Struktur Internal Ginjal <sup>18</sup> .....	7
Gambar 2.3 Histologi Ginjal <sup>24</sup> .....	9
Gambar 2.4 Apoptosis Pada Sel Glomerulus (Panah Biru), Degenerasi Pada Sel.....	10
Gambar 2.5 Buah Kelapa Sawit <sup>29</sup> .....	11
Gambar 2.6 Kerangka Konsep.....	14
Gambar 2.7 Kerangka Teori.....	16
Gambar 3.1 Alur Penelitian.....	27
Gambar 4.1 Hasil Pengamatan Jaringan Ginjal Tikus.....	29

## DAFTAR SINGKATAN

DM	Diabetes mellitus
IDF	<i>International Diabetic Federation</i>
IDDM	<i>Insulin-dependent diabetes mellitus</i>
GFR	<i>Glomerular Filtration Rate</i>
PCT	<i>Proximal Convoluted Tubule</i>
DCT	<i>Distal Collecting Tubule</i>
MDA	<i>Malondialdehyde</i>
PVA	Pro-vitamin A
CRP	<i>C-Reactive Protein</i>
STZ	Streptozotocin
DNA	<i>Deoxiribose Nucleic Acid</i>
cGMP	<i>Cyclic Guanosine Monophosphate</i>
ATP	<i>Adenosine triphosphate</i>
PARP	<i>Poly ADP-Ribose Synthase</i>
AGEs	<i>Advanced Glycation End Products</i>
ROS	<i>Reactive Oxygen Species</i>
UPHL	Unit Pengelolaan Hewan Laboratorium
FMIPA	Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam
SPSS	<i>Statistical Product and Service Solution</i>
mg	Miligram
kg	Kilogram
BB	Berat Badan
gr	Gram

## DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran 1. Ethical Clearence.....	44
Lampiran 2. Identifikasi Tanaman.....	45
Lampiran 3. Uji Hewan Coba.....	46
Lampiran 4. Uji Histopatologi.....	47
Lampiran 5. Dokumentasi Penelitian.....	48
Lampiran 6. Hasil Uji Statistik.....	50
Lampiran 7. Artikel Publikasi.....	57

# BAB 1

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Diabetes mellitus (DM) adalah penyakit gangguan metabolisme yang kompleks ditandai dengan hiperglikemia, yaitu kondisi abnormal di mana kadar glukosa darah meningkat secara berkelanjutan. Kondisi ini disebabkan oleh kelainan pada sekresi insulin, fungsi insulin, atau keduanya, dan secara kronis serta bervariasi yang berdampak pada gangguan metabolisme karbohidrat, lemak, dan protein.<sup>1</sup> Data terbaru dari *International Diabetic Federation* (IDF) menunjukkan setidaknya 537 juta orang mengidap DM dengan proyeksi menunjukkan bahwa pada tahun 2030 jumlah tersebut akan meningkat menjadi 642 juta jiwa. Sedangkan data di Indonesia menurut IDF, diperkirakan populasi diabetes dewasa yang berusia 20-79 tahun sebanyak 19.465.100 orang. Sementara itu, total populasi dewasa berusia 20-79 tahun adalah 179.720.500, sehingga bila dihitung dari kedua angka ini maka diketahui prevalensi diabetes usia antara 20-79 tahun adalah 10,6%.<sup>2</sup>

Kadar glukosa darah yang tinggi secara kronis dapat mengganggu homeostasis, memicu stres oksidatif, dan menyebabkan kerusakan pembuluh darah kecil, saraf, dan sistem kekebalan tubuh, yang pada akhirnya memperburuk perkembangan komplikasi diabetes. Salah satu organ yang mengalami kerusakan akibat kondisi ini adalah ginjal. Kondisi ini menyebabkan apoptosis pada pembuluh darah mikro, atrofi pada glomerulus ginjal, cedera tubulus ginjal, menginduksi nefropati diabetik, fibrosis ginjal, kelainan fungsi ginjal, dan gagal ginjal.<sup>3</sup>

Pengobatan yang ada pada saat ini untuk penyakit DM seperti agen antihiperglikemik, obat hipoglikemik oral maupun insulin dapat mengakibatkan efek samping seperti penurunan kadar gula darah, bersifat nefrotoksik, hepatotoksik dan menyebabkan terganggunya sistem pencernaan tubuh apabila dikonsumsi jangka panjang.<sup>4</sup> Selain itu, sebuah penelitian menunjukkan bahwa ketidakpatuhan pasien dalam tatalaksana DM menjadi suatu halangan terhadap

keberhasilan tujuan pengobatan. Hal ini disebabkan oleh beberapa alasan seperti harga obat yang mahal dan ketidaktahuan pasien terhadap cara penggunaan obat.<sup>5</sup>

Penggunaan obat herbal berbasis tanaman masih sering digunakan oleh masyarakat terutama yang berasal dari kalangan menengah kebawah. Penggunaan obat berbasis tanaman juga mengalami perkembangan pesat dari masa ke masa, hal ini didukung dengan adanya isu *back to nature* (kembali ke alam) dan masyarakat yang memiliki pendapat bahwa penggunaan obat herbal berbasis tanaman relatif memiliki risiko efek samping yang minimal dibandingkan dengan obat sintesis terutama untuk beberapa penyakit seperti hipertensi dan diabetes mellitus.<sup>6</sup> Senyawa fitokimia seperti flavonoid yang bisa didapatkan dari tanaman telah dibuktikan memiliki efek positif bagi kesehatan manusia maupun hewan dan saat ini dikembangkan sebagai terapi penyakit.<sup>7</sup> Menurut penelitian yang dilakukan oleh Anas secara *in vitro*, senyawa aktif golongan flavonoid pada ekstrak daun kelor (*Moringa oleifera Lam.*) menunjukkan pengaruh yang signifikan terhadap proses melarutkan kalsium batu ginjal.<sup>8</sup>

Senyawa fenolik dan karotenoid merupakan antioksidan alami yang memiliki aktivitas sebagai anti aterosklerosis, anti penuaan, antiinflamasi dan anti kanker yang bisa didapatkan dari berbagai bahan tumbuhan seperti buah-buahan, sayur-sayuran, biji-bijian dan daun-daunan.<sup>9</sup> Penelitian sebelumnya menunjukkan adanya pengaruh senyawa fenolik terhadap penurunan kadar glukosa darah pada tikus putih yang diinduksi aloksan dengan cara meningkatkan kelarutan glukosa darah dan efek penghambat kerusakan oksidatif pada sel beta pankreas.<sup>10</sup>

Indonesia adalah negara yang memiliki perkebunan yang sangat luas. Kelapa sawit (*Elaeis guineensis Jacq.*) merupakan salah satu komoditas utama perkebunan yang ada di Indonesia. Pengolahan dari kelapa sawit dapat menghasilkan minyak kelapa sawit yang bisa menciptakan berbagai macam produk dan memiliki manfaat bagi industri farmasi, kosmetik hingga makanan.<sup>11</sup> Kandungan yang ada pada minyak kelapa sawit seperti Vitamin E, flavonoid dan senyawa fenolik telah terbukti memiliki efek untuk perbaikan DM melalui sifat antihiperlipidemik, antiinflamasi serta antioksidan. Sebuah penelitian juga menunjukkan bahwa tokotrienol memiliki efek yang sangat menjanjikan dalam

melemahkan nefropati pada tikus diabetes yang diinduksi lipid melalui efek antihiperlikemik dan efek renoprotektif.<sup>12</sup>

Ekstrak buah kelapa sawit juga telah dibuktikan sangat memberikan efek terhadap penurunan glukosa darah puasa dan postprandial pada tikus yang diinduksi streptozotocin sebanyak 60 mg/kgBB selama 7 hari.<sup>13</sup> Tetapi, belum ada penelitian yang secara spesifik menunjukkan efek ekstrak buah kelapa sawit terhadap gambaran histopatologi ginjal tikus yang diinduksi diabetes, karena alasan tersebut saya memilih penelitian ini.

## **1.2 Rumusan Masalah**

Rumusan masalah pada penelitian ini yaitu “Apakah terdapat efek ekstrak buah kelapa sawit (*Elaeis guineensis* Jacq.) terhadap gambaran histopatologi ginjal tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) galur wistar yang diinduksi streptozotocin”.

## **1.3 Tujuan Penelitian**

### **1.3.1 Tujuan Umum**

Mengetahui efek ekstrak buah kelapa sawit (*Elaeis guineensis* Jacq.) pada ginjal tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) galur wistar setelah diinduksi streptozotocin melalui gambaran histopatologi.

### **1.3.2 Tujuan Khusus**

1. Menganalisis pengaruh hasil ekstrak buah kelapa sawit sebagai zat antioksidan yang tertuju pada kerusakan tubulus ginjal.
2. Menganalisis pengaruh hasil ekstrak buah kelapa sawit sebagai zat antioksidan yang tertuju pada kerusakan glomerulus ginjal.

## **1.4 Manfaat Penelitian**

Penelitian ini dapat menambah wawasan, keterampilan, pengetahuan dan juga memberikan informasi yang bersifat ilmiah terhadap efek pemberian ekstrak buah kelapa sawit terhadap transformasi patologis susunan organ ginjal.

## **BAB 2**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1 Tinjauan Tentang Diabetes Mellitus**

##### **2.1.1 Definisi**

Diabetes mellitus merupakan suatu penyakit gangguan metabolik yang bersifat kronik serta menimbulkan keadaan hiperglikemia karena menurunnya sekresi insulin, gangguan pada aktivitas insulin ataupun keduanya. Keadaan hiperglikemia yang berlangsung lama dihubungkan dengan kegagalan, kerusakan serta disfungsi pada organ tubuh seperti ginjal, saraf, mata, pembuluh darah dan jantung. Pada penderita DM, tubuh tidak mampu menggunakan atau memproduksi insulin. Hal ini ditandai dengan meningkatnya kadar gula darah yang menyebabkan gejala utama seperti polifagia, polidipsia, poliuria.<sup>14</sup>

##### **2.1.2 Klasifikasi**

Empat klasifikasi diabetes secara umum adalah sebagai berikut: Diabetes mellitus tipe 1, yang disebabkan oleh kematian total sel-sel beta pankreas dan biasanya mengakibatkan insulin berkurang secara signifikan, diabetes mellitus tipe 2, yang diakibatkan oleh gangguan sekresi insulin progresif yang mendasari resistensi insulin dan jenis-jenis diabetes spesifik lainnya, seperti gangguan genetik yang berkaitan dengan fungsi sel beta, gangguan genetik yang mempengaruhi fungsi kerja insulin, penyakit eksokrin pankreas dan penyakit diabetes mellitus yang dihasilkan oleh pengaruh obat-obatan atau bahan kimia (seperti yang digunakan setelah transplantasi organ atau untuk mengobati HIV / AIDS). Klasifikasi lainnya adalah diabetes mellitus gestasional yang bisa terjadi saat periode kehamilan.<sup>15</sup>

##### **2.1.3 Patofisiologi**

Sekitar 5-10% dari semua kasus diabetes adalah DM tipe 1, atau biasa disebut *insulin-dependent diabetes mellitus* (IDDM). Patofisiologi yang terjadi pada jenis diabetes mellitus ini terkait dengan adanya proses autoimun yang

mengakibatkan sel T menghancurkan sel beta pankreas, menyebabkan insufisiensi insulin dan akhirnya menimbulkan gejala hiperglikemia karena insulin tidak dapat diproduksi dengan baik oleh sel beta pankreas.<sup>1</sup>

Resistensi insulin dan gangguan fungsi sel beta pankreas adalah dua patofisiologi utama yang mendasari DM tipe 2 secara genetik. Orang dengan berat badan berlebihan atau obesitas berpotensi mengalami resistensi insulin. Akibatnya, insulin tidak dapat bekerja secara optimal di sel hati, otot, dan lemak, sehingga pankreas harus mengkompensasi dengan menghasilkan lebih banyak insulin. Ketika produksi insulin sel beta pankreas tidak mencukupi untuk mengkompensasi resistensi insulin yang meningkat, menyebabkan kadar glukosa darah meningkat, yang berakhir menjadi hiperglikemia kronik, hal ini secara bertahap akan merusak sel beta dan memperparah resistensi insulin.<sup>16</sup>

#### **2.1.4 Komplikasi**

Diabetes mellitus yang bersifat kronik dapat menyebabkan penurunan fungsi berbagai organ tubuh. Kerusakan makrovaskular dan mikrovaskular merupakan faktor utama yang menjadi penyebab komplikasi pada penyakit ini. Resistensi insulin adalah penyebab utama komplikasi makrovaskular, sedangkan hiperglikemia kronik adalah penyebab utama komplikasi mikrovaskular. Proses glikosilasi dan stres oksidatif pada sel endotel menyebabkan disfungsi endotel, yang merupakan awal dari kerusakan vaskular.<sup>16</sup>

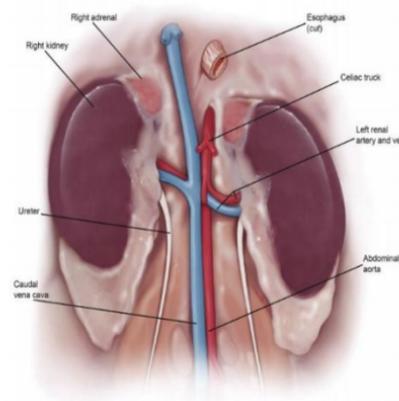
Beberapa faktor seperti usia, merokok, hipertensi, dislipidemia, konsumsi alkohol jangka panjang dapat memicu komplikasi DM. Mikroangiopati atau kelainan pada pembuluh darah kecil merupakan suatu komplikasi spesifik akibat DM. Jenis komplikasi spesifik lainnya adalah retinopati diabetik, neuropati diabetik, serta nefropati diabetik. Kelainan pembuluh darah besar atau makroangiopati diabetik (ditandai dengan adanya kumpulan zat lemak yang berada di dalam pembuluh darah), diikuti dengan katarak dan adanya infeksi seperti infeksi saluran kemih merupakan suatu komplikasi tidak spesifik yang terjadi pada DM.<sup>14</sup>

Komplikasi mikrovaskular diabetes menyebabkan kerusakan ginjal yang dikenal sebagai nefropati diabetik. Ini adalah komplikasi paling umum dari diabetes mellitus tipe 2 dan merupakan penyebab utama penyakit ginjal tahap akhir di seluruh dunia dengan tingkat morbiditas dan mortalitas yang tinggi. Sekitar 40% pasien dengan diabetes mengalami komplikasi ini setelah 10 tahun dari diagnosis. Diabetik nefropati ditandai dengan albuminuria persisten (atau tingkat ekskresi albumin lebih dari 300 mg per hari atau 200 gr per menit) yang diukur setidaknya dua kali dalam interval tiga hingga enam bulan. Penurunan progresif dalam *glomerular filtration rate* (GFR) yang seringkali disertai dengan peningkatan tekanan darah pada akhirnya akan mengarah pada penyakit ginjal tahap akhir.<sup>17</sup>

## 2.2 Organ Ginjal

### 2.2.1 Struktur Anatomi Ginjal

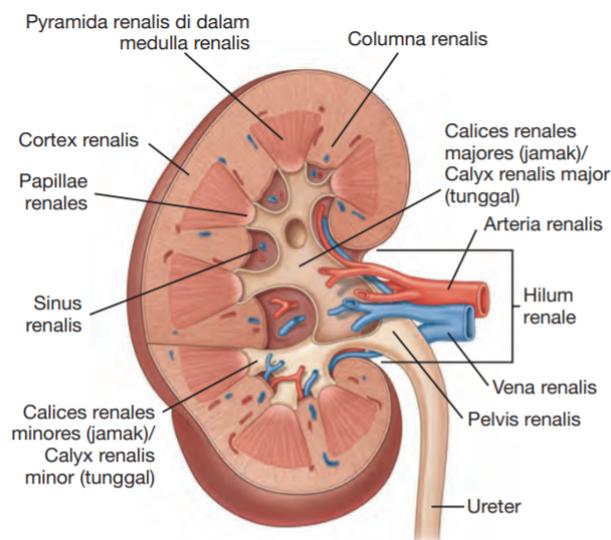
Ginjal adalah organ dari sistem urianaria yang menempati bagian dalam ruang retroperitoneal. Ginjal memiliki perpaduan warna coklat kemerahan dan mempunyai ukuran yang berbagai macam dengan lebar ginjal sekitar 5 cm, panjang sekitar 10-12 cm, serta mempunyai struktur *margo lateralis* dan *medialis*, *facies anterior* dan *posterior*, polus inferior dan superior.<sup>18</sup> *Fascia renalis* dan *fascia gerota*, juga dikenal sebagai *fascia anterior renal*, merupakan jaringan ikat yang berada disekitar ginjal dan kelenjar adrenal di dalam kapsul jaringan adiposa.



Gambar 2.1 Posisi Ginjal Pada Regio Abdomen<sup>19</sup>

Bagian dalam ginjal terdiri dari medulla (*medulla renalis*) dan korteks (*korteks renalis*). Piramida ginjal, atau biasa disebut dengan *pyramides renales* terdiri dari medulla. *Columnae renales* terletak di antara piramida ginjal. Lobus renalis adalah piramida yang memiliki kolum ginjal.<sup>20</sup> Komponen ginjal mempunyai struktur yang berbentuk cekung dan medial biasa disebut dengan hilus, ini merupakan tempat keluarnya ureter, masuknya saraf, keluar masuknya pembuluh limfe dan pembuluh darah. Bagian superior ginjal ditempati oleh pelvis renalis yang akan bercabang menjadi kaliks mayor dan minor. Komponen utama lainnya yang memiliki peran penting dan menjadi unit fungsional dari ginjal adalah nefron.<sup>21</sup>

Arteri renalis merupakan pembuluh darah yang mengalirkan darah ke seluruh ginjal dan bercabang pada bagian hilus kemudian berlanjut dan bercabang menjadi arteri interlobaris. Arteri interlobaris berlanjut dan menempati area piramida hingga ke korteks ginjal. Perdarahan ke ginjal berasal dari aorta abdominalis, yang bercabang menjadi arteri renalis dekstra dan sinistra kemudian menjadi arteri akuata. Di tepi ginjal, arteri interlobularis bercabang membentuk kapiler yang berupa gumpalan. Di sinilah penyadangan pertama terjadi dan kapiler darah akan melewati simpai bowman kemudian masuk ke vena kava inferior.<sup>20</sup>



Gambar 2.2 Struktur Internal Ginjal<sup>18</sup>

### 2.3 Fisiologi Ginjal

Dalam hal ini, fisiologi ginjal mencakup semua fungsi ginjal, seperti mengatur keseimbangan asam dan basa, keseimbangannya cairan, natrium, kalium, elektrolit, detoksifikasi, menyerap glukosa, asam amino, mengatur tekanan darah, menghasilkan berbagai hormon seperti eritropoetin, dan memulai produksi vitamin D. Adapun mekanisme ginjal dalam mengatur homeostasis tubuh adalah sebagai berikut :

#### 1) Proses Filtrasi Glomerulus

Proses ini adalah tahap awal dalam produksi urin. Tanpa memerlukan energi, tekanan hidrostatis secara pasif mendorong cairan atau larutan melewati membran. Membran filtrasi terdiri dari endotelium glomerulus yang memungkinkan komponen darah selain sel-sel untuk melewati membrane basalis dan menjadi penghalang fisik yang bersifat negatif sehingga dapat menghentikan proses penetrasi protein. Proses kaki podosit kapsul glomerulus membuat filtrasi glomerulus yang lebih selektif.<sup>22</sup>

#### 2) Reabsorpsi Tubulus

Kualitas penyerapan individu masing-masing dari empat segmen tubular berbeda. Pada *proximal convoluted tubule* (PCT), sel-sel memiliki kapasitas penyerapan tertinggi diantara yang lain. Dalam kondisi normal, PCT menyerap semua glukosa, semua asam amino, 65% natrium, dan semua air melalui pompa ion natrium kalium kemudian dapat menyerap kembali glukosa, vitamin, dan asam amino melalui transportasi aktif sekunder dengan natrium dan difusi paraselular pasif yang didorong oleh gradien elektrokimia.<sup>22</sup>

#### 3) Sekresi Tubulus

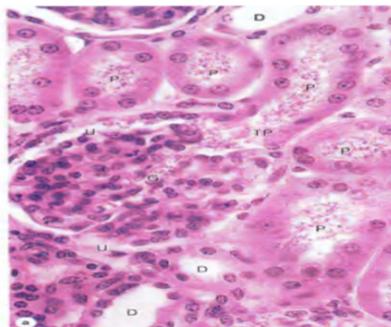
Untuk menghilangkan zat seperti obat-obatan dan metabolitnya yang melekat pada protein plasma, sekresi tubulus merupakan proses yang sangat dibutuhkan. Selain itu, sekresi tubulus digunakan untuk menghilangkan asam urat dan urea yang telah diserap secara pasif. Eliminasi kalium tambahan dapat diproses melalui pengendalian hormon aldosteron pada *distal collecting duct* (DCT) adalah salah satu fungsi sekresi tubulus. Ion hidrogen dapat dikeluarkan dari darah ketika pH

turun di bawah rentang normal. Dalam peristiwa ini asam bikarbonat dikeluarkan dan ion klorida diserap kembali ketika pH darah naik di atas tingkat normal.<sup>23</sup>

#### 2.4 Histologi Ginjal Tikus

Pada organ ginjal, nefron merupakan suatu unit fungsional yang terdiri atas glomerulus, makula densa, ansa henle, tubulus distal dan proksimal. Diperkirakan, 1-4 juta nefron terkandung dalam masing-masing ginjal. Nefron yang dimiliki tikus lebih banyak yang bersegmen panjang daripada nefron yang bersegmen pendek. Klasifikasi nefron dapat ditentukan dari letak korteks<sup>24</sup>.

Bagian medula pada tikus terbagi menjadi bagian internal dan eksternal. Beberapa sel interstitial yang merupakan bagian dari medula seperti sel yang memiliki kandungan lipid dan berbentuk tonjolan pada proses sitoplasma merupakan bagian dari struktur penyusun medula. Selain itu, sel limfosit dan perisit yang berada dekat dengan *vasa recta*, juga merupakan jenis sel interstitial pada medula. Korteks ginjal tersusun atas kapsula bowman, *tubulus kontortus proksimal*, *tubulus kontortus distal* serta glomerulus. Glomerulus ginjal tersusun oleh sel-sel mioepitel (biasa di kenal dengan sel mesangial) yang tertanam di dalam matriks ekstraseluler.<sup>19</sup> Struktur ansa henle merupakan suatu susunan yang berbentuk seperti huruf U. Ansa henle memiliki segmen yang menipis pada bagian atas dan bawah, kedua segmen ini tersusun atas sel epitel selapis gepeng. Bagian akhir pada nefron merupakan suatu tubulus yang membawa zat yang telah disaring ke sistem pengumpul yang kemudian akan dibawa lagi menuju duktus koligens.<sup>19</sup>



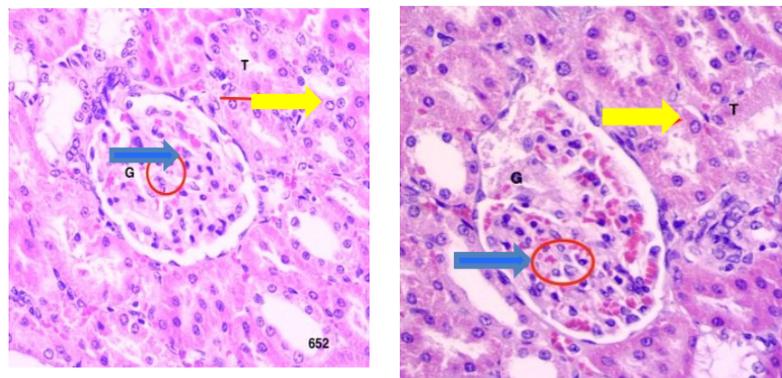
Gambar 2.3 Histologi Ginjal<sup>24</sup>

## 2.5 Histopatologi Ginjal

Paparan ginjal dengan zat-zat yang beredar pada sistem sirkulasi diperkirakan mencapai 25%. Hal ini menyebabkan zat yang memiliki sifat toksik dan radikal bebas seperti *Malondialdehyde* (MDA) merusak struktur dan fungsi jaringan ginjal. Kerusakan bisa terjadi pada nefron terutama di korpuskulus renalis dan tubulus kemudian pada kapiler darah di dalam ginjal.<sup>25</sup>

Nekrosis atau kematian sel, adalah bentuk toksisitas ginjal yang paling umum. Kematian sel pada ginjal dapat disebabkan oleh beberapa hal, seperti racun yang kuat (seperti jamur beracun seperti arsen, fosfor, dan lainnya), gangguan metabolisme, infeksi virus. Selain nekrosis, toksisitas ginjal dapat menyebabkan degenerasi sel yang merupakan kelainan sel yang disebabkan oleh cedera ringan sehingga merusak struktur dalam sel dan mengganggu proses metabolisme.<sup>26</sup>

Penelitian yang dilakukan oleh Patala terhadap tikus yang diinduksi streptozotocin sebanyak 40 mg/kgBB menunjukkan adanya kerusakan pada organ ginjal yang ditandai dengan adanya kerusakan berupa apoptosis pada sel glomerulus ginjal dan sel tubulus mengalami degenerasi.<sup>27</sup> Penelitian lain juga menunjukkan perubahan terhadap struktur ginjal tikus yang di induksi streptozotocin dengan dosis 150 mg/kgBB berupa degenerasi vaskular, nekrosis tubulus, peradangan glomerulus, degenerasi pada garis epitel dan deskuamasi.<sup>28</sup>



Gambar 2.4 Apoptosis Pada Sel Glomerulus (Panah Biru), Degenerasi Pada Sel Tubulus (Panah Kuning)<sup>27</sup>

## 2.6 Kelapa Sawit

### 2.6.1 Klasifikasi Tanaman Kelapa Sawit

Tanaman kelapa sawit (*Elaeis guineensis* Jacq.) memiliki klasifikasi sebagai berikut.<sup>29</sup>

Divisi	: <i>Tracheophyta</i>
Kelas	: <i>Magnoliopsida</i>
Ordo	: <i>Arecales</i>
Famili	: <i>Arecaceae</i>
Genus	: <i>Elaeis</i> Jacq
Spesies	: <i>Elaeis guineensis</i>

### 2.6.2 Morfologi Buah Kelapa Sawit

Buah kelapa sawit mempunyai bentuk serta ukuran yang bervariasi. Ada yang berbentuk setengah bulat, oval, memanjang hingga menggembung. Panjangnya bervariasi yaitu sekitar 2 cm hingga lebih dari 5 cm. Struktur buahnya terdiri atas pericarb yaitu serabut buah dan kernel atau inti buah yang berperan sebagai pembentuk benih. Pericarb buah terbagi menjadi bagian kulit luar (*exocarb*), sabut (*mesocarb*), cangkang (*endocarb*). Warna dari buah ini juga sangat bervariasi yaitu berwarna ungu tua hingga hitam pada ujung buah saat buah belum matang dan berubah menjadi kemerahan hingga oranye saat sudah matang.<sup>30</sup>



Gambar 2.5 Buah Kelapa Sawit <sup>29</sup>

### 2.6.3 Kandungan dan Manfaat Buah Kelapa Sawit

Kelapa sawit memiliki berbagai macam manfaat. Salah satu manfaat buah kelapa sawit yaitu karena kemampuannya untuk menghasilkan minyak sawit mentah (*Crude Palm Oil*) dan minyak sawit inti (*Palm Kernel Oil*), yang dibutuhkan sebagai bahan baku untuk industri makanan seperti minyak goreng, margarin, dan sebagai bahan fortifikasi makanan maupun non-makanan, menjadikan kelapa sawit sebagai salah satu komoditas perkebunan yang memainkan peran penting dalam perekonomian Indonesia.<sup>31</sup> Buah kelapa sawit juga memiliki manfaat terhadap kesehatan potensial karena kandungan fitonutrien seperti Vitamin E (tokoferol dan tokotrienol), karotenoid, fitostreol, fosfolipid, koenzim Q10 yang bisa diperoleh dari proses ekstraksi.<sup>32</sup> Vitamin E tokotrienol pada buah kelapa sawit memiliki efek sebagai antioksidan yang berperan penting dalam sistem imun tubuh manusia dan memiliki efek anti-kanker. Karotenoid pada buah kelapa sawit juga terbukti memiliki pengaruh baik terhadap pro-vitamin A (PVA) untuk membantu meringankan defisiensi vitamin A. Penelitian terbaru juga memaparkan efek kandungan buah kelapa sawit sebagai terapi alternatif terhadap diabetes mellitus.<sup>12</sup>

Tokotrienol telah terbukti mengurangi stres oksidatif dan peradangan yang berperan penting dalam perkembangan serta komplikasi seperti kerusakan mikrovaskular yang disebabkan oleh penyakit diabetes mellitus melalui efek anti-oksidan yang dimiliki oleh buah kelapa sawit. Tokotrienol juga memainkan peran penting dalam homeostasis glukosa dengan mengatur ekspresi gen pelepasan insulin dan mediasi sensitivitas insulin. Sebuah studi menunjukkan, tokotrienol secara signifikan menjaga homeostasis gula darah puasa dan HbA1c dengan mengurangi resistensi insulin pada pasien dengan diabetes mellitus tipe 2. Terapi tokotrienol secara signifikan mengurangi peradangan kronis pada pasien diabetes, yang ditunjukkan oleh penurunan hs-CRP serum, IL-6, dan TNF- $\alpha$ . Studi lain juga menunjukkan bahwa suplemen tokotrienol mengurangi kadar *C-Reactive Protein* (CRP) pada pasien diabetes mellitus serta mengurangi peradangan kronis dalam tubuh melalui penurunan produksi sitokin dan kemokin pro-inflamasi.<sup>33</sup>

## 2.7 Streptozotocin

### 2.7.1 Definisi

Streptozotocin (STZ), juga dikenal sebagai *2-deoksi-2-(3-metil-nitrosourea)-1-Dglukopiranososa*, adalah senyawa alami yang terdapat pada bakteri *Streptomyces achromogenes* dan memiliki sifat antibakteri yang sangat luas. STZ memiliki berat molekul 265 g/mol dan terdiri dari gugus nitrosourea dengan gugus metil terikat pada satu ujung dan gugus glukosa terikat pada ujung lain dan merupakan antibiotik yang menyebabkan kerusakan sel beta pankreas sehingga banyak digunakan secara eksperimental untuk menghasilkan model diabetes mellitus.<sup>34</sup>

### 2.7.2 Mekanisme Toksisitas Streptozotocin

Pemberian streptozotocin (STZ) menyebabkan kematian sel, hal ini karena gugus *metilnitrosourea* STZ menyebabkan metilasi *Deoxiribose Nucleic Acid* (DNA). Kerusakan pada DNA menyebabkan nekrosis sel pankreas karena terjadi deplesi terhadap simpanan energi seluler.<sup>35</sup> Tiga jalur kematian sel yang disebabkan oleh STZ sebagai berikut.

#### 1. Produksi *Nitrit Oxide*

Meningkatnya produksi *nitrit oxide* menyebabkan aktivitas akonitase yang merupakan enzim pengisomeran sitrat menjadi isositrat menjadi terganggu sehingga menyebabkan alkilasi pada DNA yang berujung pada kerusakan sel beta pankreas.<sup>34</sup>

#### 2. Metilasi DNA

Proses metilasi DNA yang diawali dari terbentuknya ion *carbonium* yang menyebabkan enzim poli-ADP ribosa sintase menjadi tidak aktif dan menimbulkan gangguan pada perbaikan sel.<sup>35</sup>

#### 3. Pembentukan Radikal Bebas

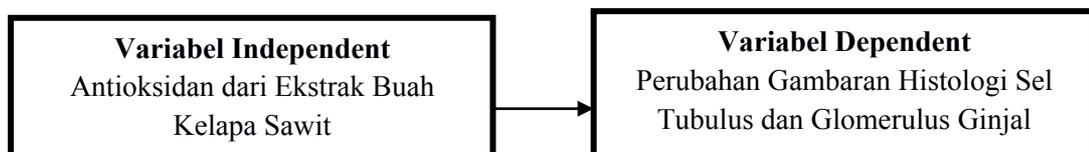
Radikal bebas yang meningkat akan menyebabkan terbentuknya stres oksidatif sehingga akan memberikan efek berupa kerusakan pada sel beta pankreas.<sup>34</sup>

Ketika STZ masuk ke dalam sel, guanilil siklase akan meningkat dan membuat *cyclic guanosine monophosphate* (cGMP) meningkat serta memicu

pelepasan dari nitrit oksida yang merupakan suatu stres oksidatif sehingga menyebabkan kerusakan sel. Terjadinya defosforilasi *Adenosine triphosphate* (ATP) akan meningkatkan xantin oksidase yang akan memproduksi radikal hidroksil dan hidrogen peroksida. Kombinasi dari macam-macam zat oksigen reaktif dan nitrit oksida tersebut akan menimbulkan fragmentasi DNA. Efek lain dari pemberian STZ adalah terjadinya metilasi DNA yang dapat merusak DNA. Proses metilasi DNA akan membentuk ion *carbonium* ( $\text{CH}_3^+$ ) yang membuat enzim *poly ADP-ribose synthase* (PARP) aktif yang memiliki tugas dalam upaya perbaikan DNA yang rusak, hal ini akan menyebabkan terjadinya deplesi  $\text{NAD}^+$  dan ATP sehingga menyebabkan kematian dari sel beta pankreas.<sup>36</sup> Kematian dari sel beta pankreas menyebabkan keadaan berkurangnya produksi insulin sehingga glukosa tidak dapat masuk ke sel tubuh, hal ini mengakibatkan kondisi yang biasa dikenal dengan hiperglikemia.

Kondisi hiperglikemia menyebabkan pembentukan *advanced glycation end products* (AGEs) yang merupakan suatu sumber *reactive oxygen species* (ROS) yang mengakibatkan kondisi stres oksidatif berlanjut secara sistemik sehingga menyebabkan kerusakan pada ginjal. Ketika ROS masuk ke dalam sel akan terjadi peroksidasi lipid yang akan mengakibatkan rusaknya DNA dan metabolisme mitokondria sel ginjal<sup>37</sup>.

## 2.8 Kerangka Konsep



Gambar 2.6 Kerangka Konsep

## 2.9 Hipotesis

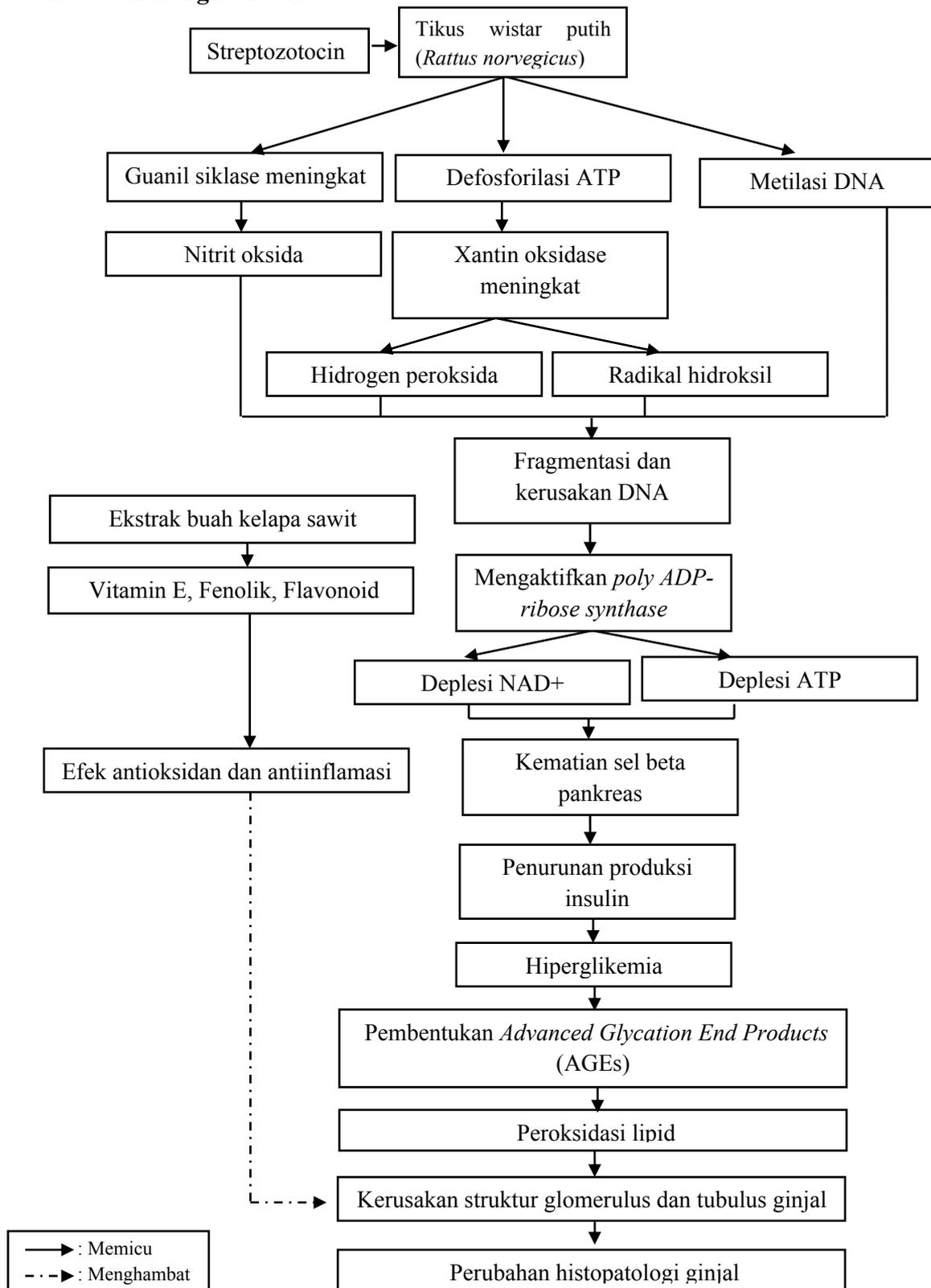
1. Hipotesis awal ( $H_0$ ) : Tidak ada efek ekstrak buah kelapa sawit (*elaeis guineensis jacq*) terhadap gambaran histopatologis jaringan ginjal tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) galur wistar diabetes melitus yang diinduksi streptozotocin.

2. Hipotesis alternatif (Ha) : Ada efek ekstrak buah kelapa sawit (*elaeis guineensis jacq*) terhadap gambaran histopatologis jaringan ginjal tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) galur wistar diabetes mellitus yang diinduksi streptozotocin.

**Bermakna** : Hipotesa awal (H0) ditolak  
Hipotesa alternatif (Ha) diterima

**Tidak Bermakna** : Hipotesa awal (H0) diterima  
Hipotesa alternatif (Ha) ditolak

## 2.10 Kerangka Teori



Gambar 2.7 Kerangka Teori

## BAB 3

### METODE PENELITIAN

#### 3.1 Definisi Operasional

Tabel 3.1 Variabel Operasional

Variabel	Definisi Operasional	Alat Ukur	Skala Ukur	Hasil Ukur
Ekstrak Buah Kelapa Sawit ( <i>Elaeis guineensis Jacq.</i> )	Sediaan yang didapat melalui pemisahan senyawa aktif dari buah kelapa sawit menggunakan pelarut yang sesuai dengan prosedur	Timbangan digital	Numerik	Dosis 100 mg/kgBB Dosis 200 mg/kgBB Dosis 300 mg/kgBB
Gambaran histopatologi ginjal setelah diberikan perlakuan	Gambaran mikroskopik dari ginjal tikus pada kelompok KN, KP, P1, P2, P3.	Mikroskop cahaya	Ordinal	Skoring tingkat kerusakan ginjal hewan uji diukur dengan penilaian sebagai berikut: <sup>38</sup> 0 = normal 1 = Normal/degeneratif < 25% lapangan pandang 2 = Degeneratif/apoptosis/piknosis kerusakan sedang 25 –50% lapangan pandang 3 = Lisis/ atropi/ apoptosis berusakan berat >50% lapangan pandang

### 3.2 Jenis Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian *Study Experimental In Vivo*, dengan dengan desain penelitian yang digunakan adalah *Post Test Only Control Design*. Menggunakan 5 kelompok, 1 kelompok kontrol positif, 1 kelompok kontrol negatif, 3 kelompok perlakuan. Penelitian hanya dilakukan pada *post test*, dengan cara membandingkan hasil pengamatan antara kelompok kontrol positif, kelompok kontrol negatif dan kelompok perlakuan.

### 3.3 Waktu dan Tempat Penelitian

#### 3.3.1 Waktu Penelitian

Tabel 3.2 Waktu Penelitian

No	Jenis kegiatan	2024-2025							
		Bulan							
		6	7	8	9	10	11	12	1
1.	Persiapan Proposal								
2.	Sidang Proposal								
3.	Ethical Clearance								
4.	Penelitian								
5.	Analisis data								
6.	Penyusunan Laporan								
7.	Presentasi Hasil Penelitian.								

#### 3.3.2 Tempat Penelitian

Studi in vivo dilaksanakan di Laboratorium Terpadu Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara dan indentifikasi serta karakterisasi senyawa dilakukan di Laboratorium Sistematika Tumbuhan Departemen Biologi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam (FMIPA) dan Fakultas Farmasi Universitas Sumatera Utara.

### **3.4 Populasi dan Sampel**

#### **3.4.1 Populasi Penelitian**

Populasi pada penelitian ini adalah tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) galur wistar. Populasi diperoleh dari Unit Pengelolaan Hewan Laboratorium (UPHL) Departemen Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara.

#### **3.4.2 Sampel Penelitian**

Sampel penelitian yang digunakan pada penelitian ini ialah tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur wistar yang memiliki kriteria sebagai berikut :

1. Kriteria inklusi :

- 1) tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) galur wistar
- 2) Usia tikus 2-3 bulan
- 3) Berat badan tikus 250-350 gr
- 4) Kondisi tikus sehat dan aktif
- 5) Tikus belum pernah digunakan sebagai sampel pada penelitian sebelumnya

2. Kriteria eksklusi :

- 1) Tikus yang mati selama proses penelitian
- 2) Tikus yang memiliki kelainan anatomi
- 3) Tikus yang sakit saat masa adaptasi

##### **3.4.2.1 Teknik Pengambilan Sampel**

Pengambilan sampel menggunakan cara *Simple Random Sampling* dengan sampel minimal yang digunakan berjumlah 5 tikus pada setiap kelompok kemudian jumlah seluruh sampel yang digunakan sebanyak 25 tikus. Jumlah sampel ditentukan melalui rumus *Federrer* :

t = kelompok perlakuan (5 kelompok)	$(t-1)(n-1) \geq 15$
n = jumlah sampel di setiap kelompok	$(5-1)(n-1) \geq 15$
	$4(n-1) \geq 15$
	$4n-4 \geq 15$
	$4n \geq 19$
	$N \geq 5$

### 3.5 Teknik Pengumpulan Data

#### 3.5.1 Persiapan Ekstrak Buah Kelapa Sawit (*Elaeis guineensis Jacq.*)

Buah kelapa sawit yang digunakan pada penelitian ini diperoleh dari PT. Perkebunan Nusantara IV Kabupaten Serdang Bedagai.

#### 3.5.2 Pembagian Kelompok Penelitian

Pada penelitian ini, semua sampel tikus yang ada dibagi menjadi 5 kelompok dengan menggunakan teknik *Simple Random Sampling* dengan pembagian kelompok sebagai berikut :

1. KP: Tikus dengan induksi streptozotocin 30 mg/kgBB *single dose*
2. KN: Tikus tanpa induksi streptozotocin dan tanpa perlakuan, hanya diberikan pakan standar dan air
3. P1 : Tikus dengan induksi streptozotocin 30 mg/kgBB *single dose* dan diberi dosis 100 mg/kgBB ekstrak buah kelapa sawit selama 28 hari
4. P2 : Tikus dengan induksi streptozotocin 30 mg/kgBB *single dose* dan diberi dosis 200 mg/kgBB ekstrak buah kelapa sawit selama 28 hari
5. P3 : Tikus dengan induksi streptozotocin 30 mg/kgBB *single dose* dan diberi dosis 300 mg/kgBB ekstrak buah kelapa sawit selama 28 hari

### **3.6 Prosedur Penelitian**

#### **3.6.1 Pengurusan Etika**

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

#### **3.6.2 Pengumpulan Bahan**

Sampel yang digunakan adalah buah kelapa sawit (*Elaeis guineensis Jacq.*) yang sudah matang dan dalam keadaan segar. Buah kelapa sawit (*Elaeis guineensis Jacq.*) yang memiliki berat 20 gr kemudian diiris tipis dan halus kemudian dikeringkan dengan oven dan dijemur. Sampel yang sudah dikeringkan dilanjutkan dengan proses pengecilan ukuran menggunakan blender.<sup>39</sup>

#### **3.6.3 Alat dan Bahan**

##### **3.6.3.1 Alat**

1. Kandang terbuat dari plastik, berbentuk persegi empat berukuran 20x25x15 cm<sup>3</sup>dengan tutup dari anyaman kawat
2. Timbangan untuk menimbang tikus
3. Tempat makan dan minum tikus Sarung tangan
4. Masker
5. Alat tulis
6. Meja tindakan
7. *Blood glucose test meter*
8. Gunting
9. Alat bedah
10. Sonde lambung
11. *Object glass*
12. *Cover glass*
13. Pipet test
14. Mikrotom
15. Cassete jaringan
16. Mikroskop

### 3.6.3.2 Bahan

1. Buah kelapa sawit (*Elais guineensis Jacq*)
2. Aquades
3. Pakan & Sekam
4. Streptozotocin (STZ)
5. EDTA
6. Etanol 70%, 80%, 96%
7. *Neutral Burrered Formalin* 10%
8. Hematoksilin Eosin
9. Hidrogen Klorida (HCL)
10. FeCl 3%

### 3.6.3.3 Ekstraksi Sampel

1. Buah kelapa sawit (*Elaeis guineensis Jacq.*) sebanyak 5 kg terlebih dahulu dibersihkan dibawah air mengalir, untuk membersihkan dari kotoran.
2. Buah kelapa sawit (*Elaeis guineensis Jacq.*) dijemur dibawah sinar matahari selama 4 hari hingga kadar air berkurang hingga tersisa 10%, dalam hal ini dapat menggunakan oven sebagai alat bantu, dengan 100c selama 15 menit.
3. Setelah buah kelapa sawit (*Elaeis guineensis Jacq.*) kering, dilakukan pengecilan ukuran buah kelapa sawit (*Elaeis guineensis Jacq.*) dengan menggunakan pisau.
4. Sebelum dilakukan ekstraksi secara maserasi, simplisia buah kelapa sawit (*Elaeis guineensis Jacq.*) sebanyak 1,2 kg di blender dengan tujuan memperkecil ukuran buah kelapa sawit (*Elaeis guineensis Jacq.*) sehingga memperluas permukaan yang akan bersentuhan dengan pelarut.
5. Pelarut yang digunakan adalah etanol 96% karena merupakan larutan universal yang dapat melarutkan senyawa bersifat polar, semipolar, dan non polar.
6. Seluruh buah kelapa sawit (*Elaeis guineensis Jacq.*) yang telah diblender kemudian di maserasi dengan etanol 96%.

7. Maserasi dilakukan selama 3x24 jam pada hari berikutnya pelarut diganti sambil sesekali dilakukan pengadukan, untuk mencegah terjadinya kejenuhan dan pada hari berikutnya pelarut diganti setiap hari.
8. Maserator ditutup, dibiarkan di tempat sejuk, terlindung dari cahaya.
9. Setelah 4 hari maserat disaring sehingga memperoleh ampas dan filtrat (ekstrak cair).
10. Dilakukan pemekatan menggunakan *rotary cavum evaporator* pada suhu 40-50°C.
11. Proses evaporasi dilakukan selama 4 hari hingga ekstrak agar pekat.

### **3.6.4 Uji Kandungan Fitokimia Buah Kelapa Sawit (*Elaeis guineensis* Jacq.)**

#### **3.6.4.1 Uji Flavonoid**

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.<sup>39</sup>

#### **3.6.4.2 Uji Alkaloid**

Sebanyak 4 mL ekstrak etanol biji kelapa sawit dimasukan ke dalam tabung reaksi kemudian ditambahkan 2 mL kloroform dan 5 mL amoniak 10 %, lalu ditambahkan 10 tetes asam sulfat 2 M untuk memperjelas pemisahan terbentuknya 2 fase yang berbeda. Bagian atas dari fase yang terbentuk diambil, kemudian ditambahkan reagen Mayer. Keberadaan alkaloid dalam sampel ditandai dengan terbentuknya endapan merah.

#### **3.6.4.3 Uji Tanin**

Identifikasi senyawa tanin dalam ekstrak buah kelapa sawit dilakukan melalui uji fitokimia menggunakan larutan FeCl<sub>3</sub>. Sebanyak 1 ml larutan FeCl<sub>3</sub> ditambahkan ke dalam sampel ekstrak buah kelapa sawit. Hasil pengujian menunjukkan bahwa sampel positif mengandung tanin, yang ditandai dengan terbentuknya warna biru tinta atau hijau kehitaman pada ekstrak.<sup>40</sup>

#### 3.6.4.4 Uji Saponin

Sebanyak 0,5 gram ekstrak buah kelapa sawit dimasukkan ke dalam tabung reaksi, lalu ditambahkan 10 mL air panas dan dikocok selama sekitar 1 menit. Uji saponin dinyatakan positif apabila terbentuk busa stabil dengan ketinggian antara 1 hingga 10 cm yang bertahan selama minimal 10 menit, serta busa tersebut tetap ada setelah ditambahkan 1 tetes HCl 2 N.<sup>41</sup>

#### 3.6.5 Persiapan Hewan Uji Coba

1. Sebanyak 30 ekor tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) galur wistar dengan berat badan 200-250 gr dimasukkan ke dalam kandang berukuran 20x25x15 cm<sup>3</sup>. Masing-masing kandang berisi 4 ekor tikus. Tikus diaklimatisasi atau di adaptasikan di kandang selama 7 hari untuk meminimalisir stres yang dapat menyebabkan terganggunya metabolisme pada tikus.
2. Tempatkan kandang pada ruangan dengan suhu 25C dan memiliki ventilasi yang baik serta cahaya yang cukup.

#### 3.6.6 Pemberian Perlakuan

Tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) galur wistar dengan berat badan berkisar antara 250-350 gr sebanyak 30 ekor diaklimatisasi selama 7 hari dengan penimbangan berat badan sebelum dan sesudah aklimatisasi. Lalu pemberian pakan standar dan air secara normal selama masa induksi. Selanjutnya tikus dibagi menjadi 5 kelompok yaitu, kontrol negatif yang hanya diberikan pakan standar dan air setiap hari selama penelitian, kelompok kontrol positif yang diinduksi 30 mg/kgbb STZ dosis tunggal secara intraperitoneal sebanyak 5 ekor, kelompok 1 perlakuan yang diinduksi 30 mg/kgbb STZ dosis tunggal dan 100 mg/kgBB ekstrak buah kelapa sawit (*Elaeis guineensis Jacq.*) sebanyak 5 ekor, kelompok 2 perlakuan yang diinduksi 30 mg/kgbb STZ dosis tunggal dan 200mg/kgBB ekstrak buah kelapa sawit (*Elaeis guineensis Jacq.*) sebanyak 5 ekor, kelompok 3 perlakuan yang di induksi 30 mg/kgbb STZ dosis tunggal dan 300 mg/kgBB ekstrak buah kelapa sawit (*Elaeis guineensis Jacq.*) sebanyak 5 ekor dan 5 ekor

tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) galur wistar cadangan. Pemberian ekstrak buah kelapa sawit (*Elaeis guineensis Jacq.*) dilakukan selama 28 hari berturut-turut setelah 3 hari pemberian STZ.

### 3.6.7 Pembuatan Preparat Ginjal Tikus

Proses pembuatan preparat ginjal tikus dilakukan melalui beberapa tahap sebagai berikut :

1. Tahap Fiksasi Ginjal : ginjal tikus difiksasikan pada larutan formalin 10% selama 12-18 jam.
2. Tahap Dehidrasi Ginjal : ginjal didehidrasi dengan menggunakan alkohol 70 %, 96% dan dua kali alkohol absolut masing-masing selama 1 jam.
3. Tahap *Clearing* (Penjernihan) : ginjal dijernihkan untuk menarik kadar alcohol dengan menggunakan xilol selama 1 jam.
4. Tahap *Embending* Ginjal : ginjal diinfiltrasi dengan menggunakan paraffin dan dimasukkan ke dalam *freezer* selama 2 jam.
5. Tahap *Sectioning* (Pemotongan) : ginjal 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
  - a) Preparat direndam pada xilol 2 kali selama 2 menit.
  - b) Direndam didalam alkohol absolut 95 % masing-masing selama 1 menit.
  - c) Preparat direndam di dalam running tap water selama 5 menit.
  - d) Preparat direndam dalam pewarnaan hematoksisilin selama 2 menit dan eosin 1% selama 2 menit, kemudian dimasukkan ke dalam alkohol 95 % selama 2 menit, dan alkohol absolut selama 2 menit.
  - e) Preparat direndam pada xilol selama 2 menit .
8. Tahap *Mounting*
  - a) Slide dibiarkan kering pada suhu ruangan.
  - b) Setelah slide kering siap untuk diamati dibawah mikroskop untuk analisis histopatologi.

### 3.7 Pengolahan Data dan Analisis Data

#### 3.7.1 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 “Efek Ekstrak Buah Kelapa Sawit (*Elaeis guineensis Jacq.*) Terhadap Gambaran Histopatologi Ginjal Pada Tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) Galur Wistar yang diinduksi Streptozotocin”. Data akan ditabulasikan dan diolah menggunakan aplikasi pengujian statistik yaitu SPSS. Pengolahan data dilakukan dengan cara berikut :

1. *Editing* (Pemeriksaan Data)

Kegiatan untuk mengetahui kelengkapan data pada lembar observasi yang akan diolah dan memastikan terisi dengan lengkap.

2. *Coding* (Pemberian Kode)

Kegiatan untuk mengklasifikasikan data.

3. *Entry and Processing* (Memasukkan Data)

Kegiatan memasukkan data-data yang telah dikumpulkan ke dalam program SPSS untuk analisis dan tabulasi.

4. *Cleaning* (Pembersihan Data)

Kegiatan pengecekan ulang data yang dimasukkan apakah terdapat kesalahan.

5. *Saving* (Penyimpanan Data)

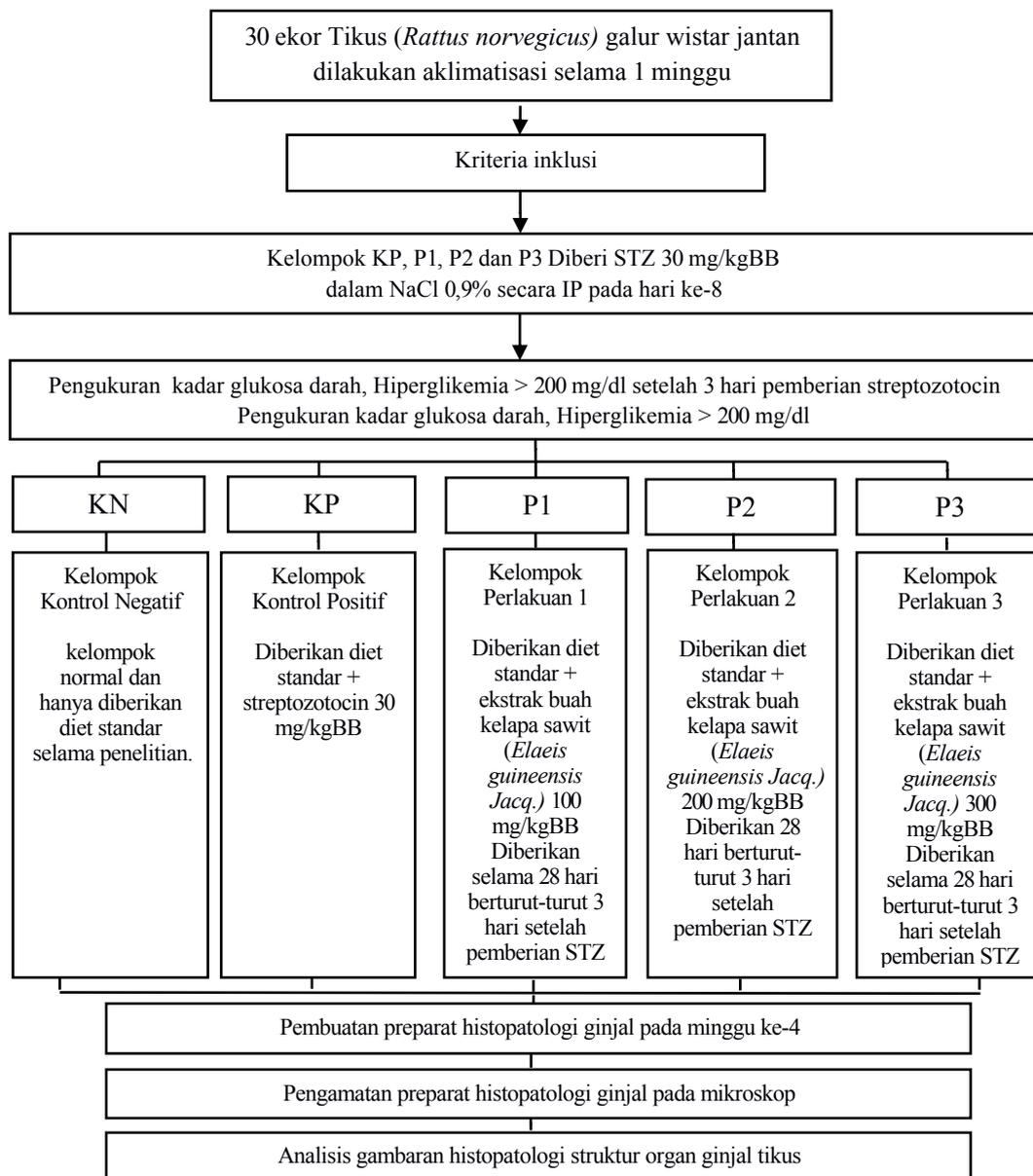
Menyimpan data yang akan dianalisis.

#### 3.7.2 Analisis Data

Hasil penelitian ini dianalisis melalui uji perbedaan rata-rata antara empat sampel dependen dengan menggunakan *Analysis of Variance* satu arah (*One-Way ANOVA*). Uji homogenitas variasi diuji dengan uji *F-Levene*. Persyaratan untuk menggunakan *One-Way ANOVA* yaitu bila data berdistribusi normal, yang diuji dengan uji *Shapiro-Wilk* Jika data tidak berdistribusi normal maka analisis uji perbedaan dilakukan dengan 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*.

### 3.8 Alur Penelitian



Gambar 3.1 Alur Penelitian

## BAB 4

### HASIL DAN PEMBAHASAN

#### 4.1 Hasil Penelitian

##### 4.1.1 Uji Fitokimia Ekstrak Buah Kelapa Sawit (*Elaeis guineensis Jacq.*)

Bahan uji berupa ekstrak buah kelapa sawit yang telah melalui serangkaian uji kualitatif fitokimia di Laboratorium Biokimia Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara, dilakukan sebagai langkah awal untuk mengidentifikasi kandungan senyawa bioaktif yang terdapat dalam ekstrak buah kelapa sawit.

Tabel 4.1 Hasil Uji Fitokimia Ekstrak Buah Kelapa Sawit (*Elaeis guineensis Jacq.*)

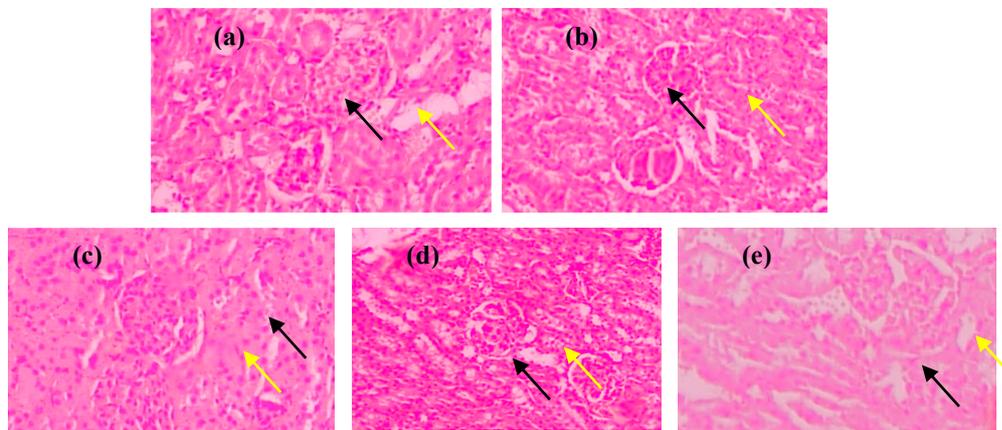
No	Parameter	Reaksi	Pengamatan
1	Flavonoid	+	Terbentuk warna jingga kemerahan
2	Alkaloid	+	Terbentuk warna putih (Mayer) Terbentuk warna merah bata (Dragendorf)
3	Saponin	+	Terbentuk busa
4	Tanin	+	Terbentuk warna hijau kehitaman

Tabel diatas menunjukkan bahwa ekstrak buah kelapa sawit (*Elaeis guineensis Jacq.*) memiliki senyawa bioaktif berupa flavonoid, alkaloid, saponin dan tanin.

Penelitian telah dilakukan dengan menggunakan 5 ekor tikus sebagai sampel dalam setiap kelompok, serta 1 ekor tikus tambahan sebagai cadangan untuk masing-masing kelompok. Selama penelitian terdapat 1 ekor tikus dari kelompok negatif dan 1 dari kelompok positif yang mati selama masa adaptasi. Penyebab kematian tikus tersebut bisa diakibatkan karena stress yang dialami oleh hewan coba perawatan, penggantian sekam dan pemberian pakan yang dilakukan oleh lebih dari satu individu yang seharusnya dilakukan oleh seorang laboran hewan coba yang ahli dan telah mengetahui perlakuan yang seharusnya terhadap hewan coba sehingga stress yang terjadi pada hewan coba dapat dihindari.

#### 4.1.2 Gambaran Histopatologi Ginjal dan Skoring Ginjal Masing-masing Kelompok

Hasil pemeriksaan histopatologi ginjal dianalisis oleh ahli patologi anatomi di Laboratorium Patologi Anatomi Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara menggunakan mikroskop *Olympus CX 22* dengan perangkat lunak *TrueChrome III* pada perbesaran 40x. Temuan dari pengamatan jaringan ginjal untuk setiap kelompok serta hasil penilaian skoring dapat dilihat pada bagian berikut.



Gambar 4.1 Hasil Pengamatan Jaringan Ginjal Tikus

Pada Gambar 4.1 **(a)** Ginjal tikus pada kontrol negatif (KN) yang memiliki skor 0 dengan perbesaran 40x. **(b)** Gambaran histopatologi pada kelompok kontrol positif (KP) yaitu terjadi degenerasi sel glomerulus dan tubulus dengan kerusakan berat dan memiliki skor 3 dengan perbesaran 40x. **(c)** Gambaran histopatologi pada kelompok perlakuan 3 (P3) menunjukkan degeneratif pada sel glomerulus dengan kerusakan yang ringan memiliki skor 1 dengan perbesaran 40x. **(d)** Gambaran histopatologi pada kelompok perlakuan 2 (P2) terlihat adanya kerusakan pada glomerulus dan tubulus dengan kerusakan sedang memiliki skor 2 dengan perbesaran 40x **(e)** Gambaran histopatologi ginjal pada kelompok perlakuan 1 (P1) menunjukkan degenerasi pada sel tubulus dan glomerulus dengan kerusakan berat memiliki skor 3 dengan perbesaran 40x

Tabel 4.2 Hasil Skoring Tingkat Kerusakan Ginjal Tikus Masing-masing Kelompok

Perlakuan	Skoring Histopatologi Ginjal Tikus					Rata-rata	Standar Deviasi	Rata-Rata±SD
	1	2	3	4	5			
KN	0	0	0	0	0	0	0	0±0
KP	3	3	3	3	2	2,8	0,4472136	2,8±0,44
P1	3	2	3	3	1	2,4	0,89442719	1,4±0,89
P2	1	2	1	1	2	1,4	0,89442719	1,4±0,89
P3	1	0	0	0	0	0,2	0,4472136	0,2±0,44

#### 4.2 Analisis 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 independen terhadap variabel dependen yang berskala ordinal dan numerik. Uji ini dilakukan karena hasil dari uji normalitas yang didapatkan dari data skoring kerusakan ginjal tikus tidak berdistribusi normal.

Tabel 4.3 Uji *Kruskal-Wallis*

P	N	P-Value
KN	5	0,001
KP	5	
P1	5	
P2	5	
P3	5	

Menurut hasil uji *Kruskal-Wallis* pada Tabel 4.4, menunjukkan nilai  $p = 0,001 < 0,05$ , jadi dapat disimpulkan bahwa KN, KP, P1, P2, dan P3 memiliki perbedaan skoring yang signifikan. Kemudian, untuk mengetahui pengaruh pemberian ekstrak buah kelapa sawit (*Elaeis guineensis Jacq.*) dengan dosis 100 mg/kgBB, 200 mg/kgBB, 300 mg/kgBB dilakukan uji *Mann-Whitney*.

Tabel 4.4 Uji *Mann-Whitney*

Perbandingan Skor	Sig.	P	Kemaknaan
KP dan KN	0.004	<0,05	Signifikan
KP dan P1	0.439	>0,05	Tidak Signifikan
KP dan P2	0.028	<0,05	Signifikan
KP dan P3	0.005	<0,05	Signifikan
KN dan P1	0.005	<0,05	Signifikan
KN dan P2	0.004	<0,05	Signifikan
KN dan P3	0.317	<0,05	Tidak Signifikan
P1 dan P2	0.214	>0,05	Tidak Signifikan
P1 dan P3	0.012	<0,05	Signifikan
P2 dan P3	0,015	>0,05	Signifikan

Hasil analisis dari tabel diatas menunjukkan bahwa kelompok positif (KP), mempunyai perbedaan signifikan dengan kelompok negatif (KN) serta kelompok perlakuan 2 (P2) dan perlakuan 3 (P3). Hal ini menunjukkan bahwa P2 dan P3 memberikan efek perubahan pada gambaran histopatologi ginjal tikus yang diinduksi streptozotocin. Sebaliknya, kelompok perlakuan 1 (P1) tidak menunjukkan perbedaan signifikan dengan KP karena perbedaan dosis antara P1 dibandingkan dengan P2 dan P3. Hal ini menunjukkan bahwa dosis pemberian ekstrak buah kelapa sawit yang lebih rendah menghasilkan efek yang lebih kecil terhadap perubahan histopatologi ginjal tikus.

KN memiliki perbedaan signifikan dengan P1 dan P2, menandakan adanya pengaruh pemberian ekstrak buah kelapa sawit pada gambaran histopatologi ginjal tetapi belum maksimal. Sedangkan P3 memiliki perubahan yang tidak signifikan terhadap KN yang berarti pemberian ekstrak buah kelapa sawit pada P3 memiliki efek yang baik terhadap perbaikan ginjal tikus.

Pada kelompok perlakuan, perbedaan signifikan ditemukan antara P1 terhadap P3 dan P2 terhadap P3. Namun, terdapat perbedaan tidak signifikan antara P1 dan P2, yang berarti kelompok tersebut memiliki efek yang sama dalam memperbaiki kerusakan pada gambaran histologi ginjal tikus.

### **4.3 Pembahasan**

#### **4.3.1 Uji Fitokimia Ekstrak Buah Kelapa Sawit (*Elaeis guineensis* Jacq.)**

Hasil uji fitokimia menunjukkan bahwa ekstrak buah kelapa sawit mengandung berbagai senyawa aktif, seperti flavonoid, alkaloid, saponin, dan tanin. Temuan ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Febri, yang mengidentifikasi berbagai senyawa kimia dalam buah kelapa sawit, seperti flavonoid, alkaloid, tanin, dan saponin. Flavonoid dan alkaloid merupakan senyawa bioaktif yang berperan penting dalam memperbaiki struktur histopatologi ginjal. Flavonoid, dengan sifat antioksidannya, mampu menetralkan radikal bebas yang merusak sel ginjal, sehingga membantu pemulihan jaringan ginjal yang mengalami kerusakan sementara alkaloid diketahui memiliki efek antiinflamasi yang membantu mengurangi peradangan pada jaringan ginjal.<sup>42</sup>

Tanin dikenal memiliki sifat antiinflamasi yang dapat membantu mengurangi peradangan serta mempercepat proses penyembuhan jaringan ginjal yang rusak. Saponin juga memiliki kemampuan sebagai antioksidan yang dapat menetralkan radikal bebas, sehingga melindungi sel-sel ginjal dari kerusakan yang disebabkan oleh oksidasi.<sup>43</sup>

#### **4.3.2 Hasil Pengamatan Gambaran Histopatologi Ginjal dan Skoring pada Tiap Kelompok**

Ginjal memainkan peran vital dalam tubuh manusia, terutama dalam menjaga keseimbangan metabolisme, ekskresi limbah, dan regulasi cairan serta elektrolit. Fungsi utama ginjal meliputi filtrasi darah untuk mengeluarkan produk akhir metabolisme seperti kreatinin dan ureum, serta mempertahankan keseimbangan asam-basa dan tekanan darah melalui mekanisme kompleks yang melibatkan nefron<sup>44</sup>.

Penelitian ini mengamati efek antioksidan dari buah kelapa sawit (*Elaeis guineensis* Jacq.) terhadap gambaran histopatologis ginjal tikus yang rusak akibat pemberian streptozotocin. Perubahan histopatologi ginjal berupa degenerasi,

piknosis, apoptosis, dan lisis merupakan skoring terhadap kerusakan pada tubulus dan glomerulus ginjal.<sup>38</sup>

Hasil pengamatan histopatologi pada kelompok kontrol negatif (KN) yang hanya diberikan pakan standar dan minum tidak didapati mengalami kerusakan dan sel tampak normal sehingga memperoleh skor 0.

Kelompok positif (KP) yang diberikan pakan standar, minum dan streptozotocin dosis 30 mg/kgBB dijumpai mengalami kerusakan berupa degenerasi dan apoptosis sebanyak 25%->50% lapangan pandang sehingga memperoleh rata-rata skor sebanyak 2,8.

Kelompok perlakuan 1 (P1) yang diberikan pakan standar, minum, streptozotocin dosis 30 mg/kgBB dan ekstrak buah kelapa sawit (*Elaeis guineensis Jacq.*) dengan dosis 100mg/kgBB didapatkan gambaran histologis berupa degenerasi pada tubulus dengan luas kerusakan 25%-50% sehingga memperoleh rata-rata skor sebanyak 2,4. Pada kelompok perlakuan 2 (P2) yang diberikan pakan standar, minum, streptozotocin dosis 30 mg/kgBB dan ekstrak buah kelapa sawit (*Elaeis guineensis Jacq.*) dengan dosis 200 mg/kgBB didapatkan gambaran histopatologis berupa degenerasi sel dan inti dengan luas kerusakan 25%-50% sehingga memperoleh rata-rata skor sebanyak 1,4.

Sedangkan pada kelompok perlakuan 3 (P3) yang diberikan pakan standar, minum, streptozotocin dosis 30mg/kgBB dan ekstrak buah kelapa sawit (*Elaeis guineensis Jacq.*) dengan dosis 300 mg/kgBB memiliki rata-rata skorn sebanyak 0,2 dengan kerusakan yang minimal pada gambaran histopatologis berupa degenerasi sel pada tubulus ginjal dengan luas kerusakan < 25%.

Berdasarkan hasil skor yang telah didapatkan membuktikan bahwa pemberian injeksi streptozotocin dosis 30 mg/kgBB dapat merusak struktur pada ginjal kemudian pemberian ekstrak buah kelapa sawit (*Elaeis guineensis Jacq.*) dengan dosis 300 mg/kgBB terkesan memberikan efek maksimal dalam memperbaiki struktur ginjal dari kerusakan yang diakibatkan oleh pemberian streptozotocin dibandingkan dengan pemberian ekstrak buah kelapa sawit (*Elaeis guineensis Jacq.*) dengan dosis 100 mg/kgBB dan 200 mg/kgBB. Tetapi untuk

melihat ada atau tidak perbedaan yang signifikan antar kelompok hasil skor yang telah didapatkan pada tiap kelompok akan tetap dianalisis.

Pada penelitian ini, didapatkan hasil pengamatan histopatologis ginjal tikus pada kelompok positif (KP) yang diberikan streptozotocin menunjukkan gambaran berupa degenerasi yang terjadi pada daerah sekitar tubulus dan glomerulus ginjal. Hal ini sejalan dengan penelitian penelitian Patala yang menemukan gambaran histopatologis pada ginjal yang diinduksi streptozotocin ginjal berupa degenerasi sel dan apoptosis pada sel tubulus serta glomerulus ginjal pada tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*).<sup>27</sup> Kondisi ini disebabkan karena efek toksik dari streptozotocin yang dimulai ketika STZ masuk ke dalam sel melalui GLUT2, yaitu transporter glukosa dengan afinitas rendah yang terletak pada membran plasma sel  $\beta$  dan sel tubulus ginjal. Kemudian hal ini berlanjut dengan kematian sel yang diakibatkan oleh kerusakan DNA karena terjadinya proses metilasi DNA. Selain itu, streptozotocin juga menyebabkan aktivitas enzim antioksidan seperti glutathion peroksidase, superperoksida dismutase, dan katalase menjadi menurun yang di tandai dengan meningkatnya malondialdehid secara signifikan.<sup>35</sup>

#### **4.3.3. Pembahasan Mengenai Analisa Data Pada Masing-masing Kelompok**

Hasil analisa gambaran histopatologi pada KN dan KP menunjukkan perbedaan yang signifikan ( $p = 0.004 < 0,05$ ) yang bermakna kerusakan gambaran histopatologi ginjal lebih besar pada KP yang diberikan streptozotocin dosis 30 mg/kgBB dibandingkan KN yang hanya diberikan pakan standar dan minum. Pernyataan ini sesuai dengan penelitian Uffor, dkk yang menyatakan bahwa pemberian streptozotocin 45 mg/kgBB dapat menyebabkan kerusakan dari gambaran histologis dari organ ginjal tikus melalui penurunan aktivitas enzim antioksidan seperti glutathion peroksidase, superperoksida dismutase, katalase dan meningkatnya malondialdehid serta ROS secara signifikan.<sup>45</sup>

Kelompok P1 yang diberikan streptozotocin dosis 30mg/kgBB dan ekstrak buah kelapa sawit (*Elaeis guineensis Jacq.*) dengan dosis 100mg/kgBB menunjukkan perbedaan yang tidak signifikan ( $P = 0.439 > 0,05$ ) dengan KP yang

diberikan streptozotocin dosis 30 mg/kgBB. Kerusakan yang terjadi pada kelompok P1 memperoleh skor 1 sampai skor 2 (terjadi degenerasi pada tubulus dengan luas kerusakan 25%-50%). Hal ini membuktikan bahwa pemberian ekstrak buah kelapa sawit (*Elaeis guineensis Jacq.*) dengan dosis 100mg/kgBB memiliki efek minimal terhadap perbaikan struktur histologis ginjal tikus yang rusak. Sedangkan, jika dibandingkan KN yang mempunyai gambaran histologi ginjal dengan skor 0 (normal) kelompok P1 memiliki perbedaan yang signifikan ( $P = 0.005 < 0,05$ ) dan hal ini memiliki makna bahwa pemberian ekstrak buah kelapa sawit (*Elaeis guineensis Jacq.*) belum bisa melindungi secara maksimal kerusakan ginjal akibat paparan toksik dari streptozotocin. P1 juga memiliki nilai yang tidak signifikan ( $P = 0.214 > 0,05$ ) terhadap P2 yang berarti P1 mempunyai efek yang sama terhadap gambaran histopatologi ginjal tikus yang diinduksi streptozotocin. Berbeda dengan yang dialami kelompok P1 terhadap P3 yang memiliki nilai yang signifikan ( $P = 0.012 < 0,05$ ) yang memiliki makna bahwa dosis ekstrak kelapa sawit yang lebih kecil pada kelompok perlakuan mempunyai efek yang minimal pula terhadap gambaran histopatologi tikus yang diinduksi streptozotocin.

Kelompok P2 yang diberikan streptozotocin dosis 30 mg/kgBB dan ekstrak buah kelapa sawit (*Elaeis guineensis Jacq.*) dengan dosis 200 mg/kgBB menunjukkan perbedaan yang signifikan ( $P = 0.005 < 0,05$ ) terhadap KP yang diberikan streptozotocin dosis 30 mg/kgBB. Kelompok P2 memiliki skor 1 hingga 2 (gambaran histopatologis berupa degenerasi sel dengan luas kerusakan 25%-50%). P2 juga memiliki nilai yang signifikan terhadap KN ( $P = 0.004 < 0,05$ ) yang memiliki makna bahwa pemberian ekstrak buah kelapa sawit pada kelompok tersebut belum memiliki hasil yang maksimal dalam memperbaiki kerusakan gambaran histologi ginjal tikus.

P3 merupakan kelompok yang diberikan streptozotocin dosis 30 mg/kgBB dan ekstrak buah kelapa sawit (*Elaeis guineensis 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 skor 0 sampai 1 (degenerasi tubulus yang minimal <25% lapangan pandang). Sedangkan jika dibandingkan dengan KN, P3 memiliki nilai perbedaan yang tidak signifikan ( $P =$

0,317>0,05). Sehingga, dari hasil yang analisis hasil histopatologi ginjal pada kelompok P3 yang diberikan dosis ekstrak kelapa sawit 300 mg/kgBB memiliki efektivitas yang maksimal dalam memperbaiki kerusakan ginjal pada tikus.

Hal ini dikaitkan dengan kandungan antioksidan yang ada pada kelapa sawit seperti flavonoid, alkaloid, saponin dan tanin yang dapat menyebabkan penurunan stres oksidatif akibatnya kebutuhan tubuh akan pertahanan antioksidan alami tahap awal menjadi berkurang, sehingga aktivitas enzim antioksidan yang lebih rendah sudah cukup untuk mempertahankan kadar MDA dalam batas fisiologis normal.<sup>46</sup>

Flavonoid adalah senyawa yang memiliki potensi sebagai antidiabetes sekaligus memberikan perlindungan terhadap kerusakan DNA inti (nDNA) dan DNA mitokondria (mtDNA) akibat reaktifnya senyawa oksigen (ROS). Dalam proses pemulihan penyakit degeneratif, flavonoid berperan penting sebagai antioksidan yang dapat memperbaiki sel  $\beta$  pankreas yang rusak. Selain itu, flavonoid juga berfungsi untuk menunda, memperlambat, dan mencegah oksidasi lipid yang berkontribusi pada pembentukan MDA, serta meningkatkan sensitivitas reseptor insulin sehingga mampu mengatasi defisiensi insulin.<sup>43</sup>

Alkaloid merupakan senyawa fitokimia yang memiliki potensi signifikan dalam pengelolaan diabetes mellitus melalui berbagai mekanisme, seperti menghambat aktivitas enzim glukosidase di usus untuk memperlambat penyerapan glukosa, meningkatkan sekresi insulin dari sel beta pankreas, serta memodulasi jalur metabolik melalui aktivasi *AMP-activated protein kinase* AMPK yang meningkatkan sensitivitas insulin dan mengurangi produksi glukosa oleh hati. Selain itu, alkaloid bertindak sebagai antioksidan yang melindungi sel tubuh, termasuk sel beta pankreas, dari kerusakan akibat stres oksidatif dan memiliki efek anti-inflamasi yang dapat mengurangi risiko komplikasi diabetes.<sup>47</sup>

Saponin berperan dalam mengontrol kadar gula darah dan mencegah komplikasi diabetes yang terkait dengan sifat antioksidannya. Kemampuan hipoglikemik saponin bekerja melalui berbagai mekanisme, seperti merangsang sintesis glikogen, menghambat aktivitas enzim disakarida, mengatur pelepasan insulin dari sel beta pankreas, serta menghambat aktivitas enzim  $\alpha$ -glukosidase.<sup>27</sup>

Menurut penelitian sebelumnya mengenai efek tanin yang diekstrak dari daun *Spondias mombin* menunjukkan efek antidiabetes pada tikus yang diinduksi dengan streptozotocin. Tanin secara signifikan mengurangi kadar glukosa darah, meningkatkan aktivitas serum amilase, dan mengembalikan berat badan tikus yang berkurang akibat induksi diabetes. Efek ini dihubungkan dengan kemampuan tanin dalam memodulasi jalur sinyal insulin, meningkatkan pengambilan glukosa, dan melindungi jaringan dari kerusakan akibat hiperglikemia.<sup>48</sup>

#### **4.4 Keterbatasan Penelitian**

Keterbatasan pada penelitian ini adalah :

1. Stress yang terjadi pada tikus selama masa adaptasi akibat lingkungan laboratorium penyimpanan hewan coba didatangi oleh banyak individu dan tidak ada peraturan yang tetap terhadap suhu dan cahaya pada lingkungan tempat penyimpanan hewan coba sehingga menyebabkan sebanyak 2 tikus mati.
2. Penelitian ini hanya melakukan uji fitokimia secara kualitatif terhadap kandungan antioksidan pada buah kelapa sawit seperti flavonoid, alkaloid, saponin dan tanin tanpa mengetahui kadarnya.
3. Uji toksisitas tidak dilakukan pada penelitian ini sehingga efek samping pemberian buah kelapa sawit tidak diketahui.

## **BAB 5**

### **KESIMPULAN DAN SARAN**

#### **5.1 Kesimpulan**

1. Terdapat perbaikan gambaran histopatologi tikus yang diinduksi streptozotocin pada kelompok perlakuan 1 yang diberikan 100 mg/kgBB dan kelompok perlakuan 2 yang diberikan 200 mg/kgBB ekstrak buah kelapa sawit selama 28 hari yaitu terjadi pengurangan minimal pada degenerasi sel dan sel piknotik pada tubulus dan glomerulus ginjal.
2. Terdapat perbaikan gambaran histopatologi tikus yang diinduksi streptozotocin pada kelompok perlakuan 3 yang diberikan 300 mg/kgBB ekstrak buah kelapa sawit selama 28 hari yaitu terjadi pengurangan maksimal pada degenerasi sel dan sel piknotik pada tubulus dan glomerulus ginjal.
3. Pemberian ekstrak buah kelapa sawit dengan dosis 300 mg/kgBB lebih baik dibandingkan dengan pemberian ekstrak buah kelapa sawit dengan dosis 100 mg/kgBB dan 200 mg/kgBB.

#### **5.2 Saran**

1. Perlu dilakukan uji fitokimia terhadap kandungan antioksidan pada ekstrak buah kelapa sawit secara kuantitatif.
2. Perlu dicantumkan gambaran histopatologi ginjal pada lapangan pandang lain dalam satu slide untuk melihat kerusakan pada struktur ginjal tikus secara spesifik.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Banday MZ, Sameer AS, Nissar S. Pathophysiology of diabetes: An overview. *Avicenna J Med.* 2020;10(04):174-188. doi:10.4103/ajm.ajm\_53\_20
2. *IDF Diabetes Atlas IDF Diabetes Atlas.*; 2021.
3. Sun Y, Tao Q, Wu X, Zhang L, Liu Q, Wang L. The Utility of Exosomes in Diagnosis and Therapy of Diabetes Mellitus and Associated Complications. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021;12(October):1-15. doi:10.3389/fendo.2021.756581
4. Dewi NLKAA, Prameswari PND, Cahyaningsih E, Megawati F, Agustini NPD, Juliadi D. Review: Pemanfaatan Tanaman sebagai Fitoterapi pada Diabetes Mellitus. *Usadha.* 2022;2(1):31-42. doi:10.36733/usadha.v2i1.5562
5. Jamil M, Dorisnita D, Ardayanti L. Hubungan Pengetahuan dan Sikap Pasien dengan Kepatuhan Penatalaksanaan Diabetes Melitus di Poliklinik Khusus Penyakit Dalam RSUP Dr. M. Djamil Padang. *J Ilm Univ Batanghari Jambi.* 2021;21(2):911. doi:10.33087/jiubj.v21i2.1581
6. Armita IP, Miftahurrahmah, Justitia B. Gambaran Histopatologi Ginjal Pada Tikus Putih Jantan Galur Wistar Setelah Pemberian Madu Intraperitoneal Post Laparotomi. *Joms.* 2021;1(2):68-75.
7. Panche AN, Diwan AD, Chandra SR. Flavonoids: An overview. *J Nutr Sci.* 2016;5. doi:10.1017/jns.2016.41
8. Anas Y, Ningtyas SI. Ekstrak Daun Kelor (*Moringa Oleifera* Lam.) Sebagai Peluruh Kalsium Batu Ginjal Secara In Vitro. *J Ilmu Farm Farm Klin.* 2022;13(2):468-479.
9. Hindrianingtyas RM, Kuswanti N. Pengaruh Ekstrak Daun Mengkudu Terhadap Panjang Ulkus dan Kadar Glukosa Darah Mencit (*Mus musculus*) Diabetes. *LenteraBio Berk Ilm Biol.* 2023;12(2):204-211. doi:10.26740/lenterabio.v12n2.p204-211
10. Kaempe HS, Suryanto E, Kawengian SES, Sam U, Manado R. POTENSI EKSTRAK FENOLIK BUAH PISANG GOROHO (*Musa spp* .) TERHADAP GULA DARAH TIKUS PUTIH (*Rattus norvegicus* ). *Chem*

- Prog.* 2013;6(1):6-9.
11. Idris I, Mayerni R, Warnita W. KARAKTERISASI MORFOLOGI TANAMAN KELAPA SAWIT (*Elaeis guineensis* Jacq. ) DI KEBUN BINAAN PPKS KABUPATEN DHARMASRAYA MORPHOLOGY CHARACTERIZATION OF OIL PALM (*Elaeis guineensis* Jacq.) IN PPKS DEVELOPMENT GARDEN, DHARMASRAYA. *Ris Perkeb.* 2020;1(September):45-53.
  12. Tan CH, Lee CJ, Tan SN, Poon DTS, Chong CYE, Pui LP. Red palm oil: A review on processing, health benefits and its application in food. *J Oleo Sci.* 2021;70(9):1201-1210. doi:10.5650/jos.ess21108
  13. Streptozotocin T. Antihyperglycemic Activity of Oil Palm *Elaeis guineensis* Fruit Extract on Streptozotocin-induced Diabetic Rats. *J Sains Kesihat Malaysia.* 2015;13(2):37-43. doi:10.17576/jskm-2015-13(2)4
  14. NMR Alfaqih, M Kep MNBAK. *Manajemen Penatalaksanaan Diabetes Mellitus.* GUEPEDIA; 2021.
  15. Rahmasari I, Wahyuni ES. Efektivitas Memordoca carantia (Pare) terhadap Penurunan Kadar Glukosa Darah. *Infokes.* 2019;9(1):57-64.
  16. Decroli E. *DIABETES MELITUS TIPE 2.* Pusat Penerbitan Bagian Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Andalas Padang; 2019.
  17. Thipsawat S. Early detection of diabetic nephropathy in patient with type 2 diabetes mellitus: A review of the literature. *Diabetes Vasc Dis Res.* 2021;18(6):1-9. doi:10.1177/14791641211058856
  18. Drake RL, Vogli AW, Michell AWM. *Gray Dasar-Dasar Anatomi Edisi Ke-2.*; 2019.
  19. Treuting P m., M.dintzis S, S. Montine K. *Comparative Anatomy and Histology: A Mouse and Human Atlas (Expert Consult).* Elsevier Science; 2017.
  20. Alwiyah F, Rudiyanto W, Indria Anggraini D, Windarti I. Anatomi dan Fisiologi Ginjal: Tinjauan Pustaka. *Tinj Pustaka Medula.* 2024;14(2):285-289.
  21. Schunke M, Schulte E, Schumacher U.

- PrometheusAtlasAnatomiManusia.pdf. Published online 2016:485.
22. Albert Z. Renal Physiology Mini Review. *J Interv Nephrol J Interv Nephro.* 2022;5(5):66-69. doi:10.47532/oain.2022.5(5).66-69
  23. Risso MA, Sallustio S, Sueiro V, Bertoni V, Gonzalez-Torres H, Musso CG. The importance of tubular function in chronic kidney disease. *Int J Nephrol Renovasc Dis.* 2019;12:257-262. doi:10.2147/IJNRD.S216673
  24. Mescher AL. Junqueira ' s Basic Histology Text & Atlas. *Mc Graw Hill.* 2017;(January):xiii + 626.
  25. Rafe MASR, Gaina CD, Ndaong NA. Gambaran histopatologi ginjal tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan yang diberi infusa pare lokal pulau Timor. *J Vet Nusantara.* 2019;3(1):61-73. <https://ejurnal.undana.ac.id/index.php/jvn/article/view/3230>
  26. Jannah DR, Budijastuti W. Gambaran Histopatologi Toksisitas Ginjal Tikus Jantan (*Rattus norvegicus*) yang diberi Sirup Umbi Yakon (*Smallanthus sonchifolius*). *LenteraBio Berk Ilm Biol.* 2022;11(2):238-246. doi:10.26740/lenterabio.v11n2.p238-246
  27. Patala R, Mandang MA, Tandi J. Uji efek ekstrak etanol daun pandan wangi terhadap histopatologi ginjal tikus putih diinduksi streptozotocin. *Farmakol J Farm.* 2022;XIX(1):67-77.
  28. Azhagumadhavan S, Senthilkumar S, Ganesan S. Histopathological Assessment of the Kidney of STZ Induced Diabetic Rats Treated with Macerated *Costus Spicatus* Jacq. Rhizome Extract. *Int J Pharm Drug Anal.* 2018;6(2):203-209.
  29. Defitri Y, Nursanti I. *IDENTIFIKASI DAN PERSENTASE SERANGAN PATOGEN PENYAKIT PADA PEMBIBITAN UTAMA TANAMAN KELAPA SAWIT (Elaeis Guineensis Jacq).; 2023.*
  30. Corley RHV, Tinker PB. The Classification and Morphology of the Oil Palm. *Oil Palm.* Published online 2015:30-52. doi:10.1002/9781118953297.ch2
  31. Irawati, Abdul. *Merancang Kelapa Sawit.* Vol 1.; 2023. [www.penerbitlitnus.co.id](http://www.penerbitlitnus.co.id)

32. Plyduang T, Atipairin A, Yoon AS, Sermkaew N, Sakdiset P, Sawatdee S. Formula development of red palm (*Elaeis guineensis*) fruit extract loaded with solid lipid nanoparticles containing creams and its anti-aging efficacy in healthy volunteers. *Cosmetics*. 2022;9(1). doi:10.3390/cosmetics9010003
33. Mahjabeen W, Khan DA, Mirza SA, Pervez MA. Effects of delta-tocotrienol supplementation on Glycemic Control, oxidative stress, inflammatory biomarkers and miRNA expression in type 2 diabetes mellitus: A randomized control trial. *Phyther Res*. 2021;35(7):3968-3976. doi:10.1002/ptr.7113
34. Munjiati NE. Pengaruh Pemberian Streptozotocin Dosis Tunggal terhadap Kadar Glukosa Tikus Wistar (*Rattus norvegicus*). *Meditory J Med Lab*. 2021;9(1):62-67. doi:10.33992/m.v9i1.1330
35. Husna F, Suyatna FD, Arozal W, Purwaningsih EH. Model Hewan Coba pada Penelitian Diabetes Animal Model in Diabetes Research. *Mini Rev Artic Pharm Sci Res*. 2019;6(3):131-141.
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. Wu T, Ding L, Andoh V, Zhang J, Chen L. The Mechanism of Hyperglycemia-Induced Renal Cell Injury in Diabetic Nephropathy Disease: An Update. *Life*. 2023;13(2):1-18. doi:10.3390/life13020539
38. Utami IK, Nurzafika, Tandi J. Uji Efek Ekstrak Etanol Daun Jarak Merah Histopatologi Ginjal Tikus Putih Jantan Diinduksi Streptozotocin. *Farmakol J Farm*. 2021;(2). <http://www.jfarma.org/index.php/farmakologika/article/view/347>
39. Antonius, Afriana A, Elgia K, et al. Ekstraksi Kelapa Sawit dengan Metode Sokhletasi. *Prakt Reaksi Senyawa Organik*. 2021;(January):1-10.
40. Putria DK, Salsabila I, Darmawan SAN, Pratiwi EWG, Nihan YA. Identifikasi Tanin pada Tumbuh-tumbuhan di Indonesia. *Pharm J Pharmacy, Med Heal Sci*. 2022;3(1):11-24. doi:10.35706/pc.v3i1.7238
41. Suleman IF, Sulistijowati R, Manteu SH, Nento WR. Identifikasi Senyawa

- Saponin Dan Antioksidan Ekstrak Daun Lamun (*Thalassia hemprichii*). *Jambura Fish Process J.* 2022;4(2):94-102. doi:10.37905/jfpj.v4i2.15213
42. Walean M, Rumondor R, Maliangkay HP, et al. PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK ETANOL KULIT BATANG PAKOBA (*Syzygium sp.*) TERHADAP GAMBARAN HISTOPALOGI GINJAL TIKUS PUTIH YANG DIINDUKSI ETILEN GLIKOL. *Chem Prog.* 2018;11(1). doi:10.35799/cp.11.1.2018.27613
  43. Maghfiroh M, Tandi J, Handayani KR. UJI EFEK EKSTRAK ETANOL UMBI TALAS HISTOPATOLOGI GINJAL TIKUS PUTIH JANTAN (*Rattus norvegicus*) DIINDUKSI STREPTOZOTOCIN. *J Ilm Farm Attamru.* 2024;5(1):1-12. doi:10.31102/attamru.2024.5.1.1-12
  44. Aziza B. Lucky. Pemeriksaan Struktur dan Fungsi Ginjal. Published online 2017:1-51.
  45. Ofor U, Edwin CSN, Ogedengbe OO, Jegede AI, Peter AI, Onyemaechi OA. Renal histopathological and biochemical changes following adjuvant intervention of *Momordica charantia* and antiretroviral therapy in diabetic rats. *Iran J Basic Med Sci.* 2019;22(11):1359-1367. doi:10.22038/IJBMS.2019.31848.7663
  46. Mohamed S. Oil Palm Leaf: A New Functional Food Ingredient for Health and Disease Prevention. *J Food Process Technol.* 2014;05(02):2-7. doi:10.4172/2157-7110.1000300
  47. Behl T, Gupta A, Albratty M, et al. Alkaloidal Phytoconstituents for Diabetes Management: Exploring the Unrevealed Potential. *Molecules.* 2022;27(18). doi:10.3390/molecules27185851
  48. Eluehike N, Onoagbe I. Changes in organ and body weight, serum amylase and antidiabetic effects of tannins from *Spondias mombin* on streptozotocin-induced diabetic rats. *J Metab Heal.* 2018;3(1). doi:10.4102/jir.v3i1.40

## LAMPIRAN

### Lampiran 1. *Ethical Clearance*



**UMSU**  
Unggul | Cerdas | Terpercaya

**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 : 1293/KEPK/FKUMSU/2024

Protokol penelitian yang diusulkan oleh :  
*The Research protocol proposed by*

**Peneliti Utama** : Sabian Bintang Ramadhan  
*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*

**"EFEK EKSTRAK BUAH KELAPA SAWIT (*Elaeis guineensis* Jacq.) TERHADAP GAMBARAN HISTOPATOLOGI GINJAL PADA TIKUS PUTIH (*Rattus norvegicus*) JANTAN GALUR WISTAR YANG DIINDUKSI STREPTOZOTOCIN"**

**"EFFECT OF OIL PALM FRUIT EXTRACT (*Elaeis guineensis* Jacq.) ON KIDNEY HISTOPATHOLOGICAL FEATURES IN MALE WISTAR WHITE RATS (*Rattus norvegicus*) INDUCED BY STREPTOZOTOCIN"**

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 Laik Etik ini berlaku selama kurun waktu tanggal 19 September 2024 sampai dengan tanggal 19 September 2025  
*The declaration of ethics applies during the periode September 19, 2024 until September 19, 2025*



Medan, 19 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:nursaharapasiribu@yahoo.com

---

Medan, 18 Desember 2024

No. : 2863/MEDA/2024  
Lamp. : -  
Hal : Hasil Identifikasi

Kepada YTH,  
Sdr/i : Sabian Bintang Ramadhan  
NIM : 2108260169  
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 : Areaceae  
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. Uji Hewan Coba



**UMSU**  
Unggul | Cerdas | Terpercaya

**MAJELIS PENDIDIKAN TINGGI MUHAMMADIYAH  
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SUMATERA UTARA  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
ANIMAL RESEARCH**

Jalan Gedung Arca No. 53 Medan 20217 Telp. (061) 7350163 – 7333162 Ext. 20 Fax. (061) 7363488

---

Nomor : 14 /ANIMALRESEARCH/FK UMSU/2024  
 Lampiran : -  
 Perihal : Surat Selesai Penelitian

Medan, 12 Jumadil Akhir 1446 H  
 13 Desember 2024 M

Kepada : Yth. Sdra  
**Sabian Bintang Ramadhan**

di  
 Tempat

المسلا عليكم ورحمة الله وبركاته

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 : Sabian Bintang Ramadhan  
 NPM : 2108260169  
 Judul Skripsi : Efek Ekstrak Buah Kelapa Sawit (*Elaeis Guineensis Jacq.*) Terhadap Gambaran Histopatologi Ginjal Pada Tikus Putih (*Rattus Norvegicus*) Jantan Galur Wistar Yang Diinduksi Streptozotocin

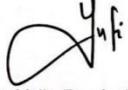
Telah selesai melakukan penelitian di Animal Research Laboratorium Terpadu FK UMSU.

Demikian kami sampaikan, agar kiranya surat ini dapat digunakan sebagaimana mestinya. Atas perhatiannya kami ucapkan terimakasih.

المسلا عليكم ورحمة الله وبركاته

Medan, 13 Desember 2024

Kepala Animal Research  
 FK UMSU

  
 Dr. Yulia Fauziyah, MSc

## Lampiran 4. Uji Histopatologi



**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

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

Assalamu'alaikum wr.wb

Ba'da salam semoga saudara selalu dalam keadaan sehat wal'afiat dan selalu dalam perlindungan 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

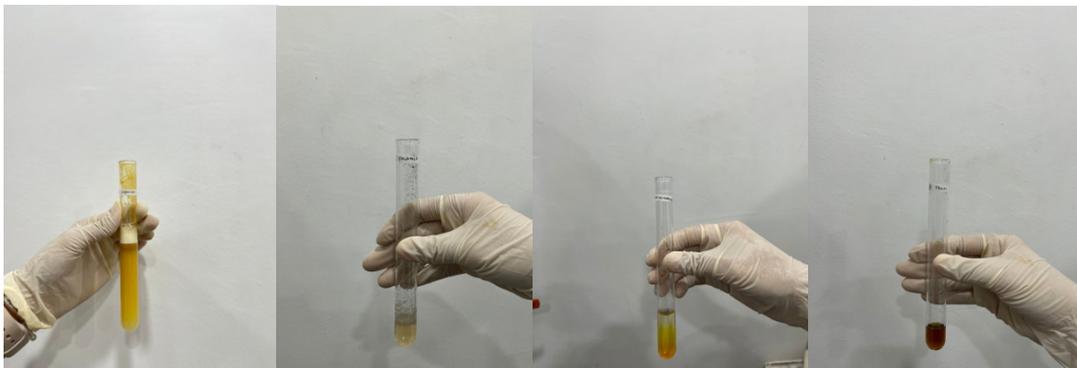
## Lampiran 5. Dokumentasi Penelitian



Pembuatan larutan streptozotocin



Induksi streptozotocin ke hewan coba



Uji Fitokimia Ekstrak Buah Kelapa Sawit



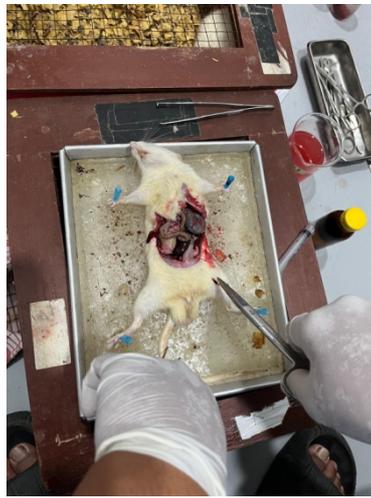
Proses adaptasi hewan coba dan pemberian pakan pada hewan coba



Pembagian kelompok hewan coba



Pemberian ekstrak buah kelapa sawit sesuai dosis



Nekropsi jaringan



Proses pemotongan organ ginjal untuk pembuatan sediaan histologi

## Lampiran 6. Hasil Uji Statistik

		Tests of Normality					
KELOMPO		Kolmogorov-Smirnov <sup>a</sup>			Shapiro-Wilk		
K		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
SKORIN G	KN	.	5	.	.	5	.
	KP	,473	5	<,001	,552	5	<,001
	P1	,349	5	,046	,771	5	,046
	P2	,473	5	<,001	,552	5	<,001
	P3	,473	5	<,001	,552	5	<,001

a. Lilliefors Significance Correction

## Kruskal-Wallis Test Ranks

KELOMPO		Mean Rank
K	N	
SKORIN G	KN	5,00
	KP	20,50
	P1	18,70
	P2	14,30
	P3	6,50
Total	25	

## Test Statistics<sup>a,b</sup>

SKORIN G	
Kruskal-Wallis	20,001
H	
df	4
Asymp. Sig.	<,001

a. Kruskal Wallis Test

b. Grouping Variable:

KELOMPOK

## Mann-Whitney Test

		Ranks		
KELOMPOK		N	Mean Rank	Sum of Ranks
SKORIN G	KN	5	3,00	15,00
	KP	5	8,00	40,00
	Total	10		

## Test Statistics<sup>a</sup>

		SKORIN G
Mann-Whitney U		,000
Wilcoxon W		15,000
Z		-2,887
Asymp. Sig. (2-tailed)		,004
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]		,008 <sup>b</sup>

a. Grouping Variable: KELOMPOK

b. Not corrected for ties.

## Mann-Whitney Test

		Ranks		
Kelompok		N	Mean Rank	Sum of Ranks
Skoring	KP	5	6,10	30,50
	P1	5	4,90	24,50
	Total	10		

## Test Statistics<sup>a</sup>

		Skoring
Mann-Whitney U		9,500
Wilcoxon W		24,500
Z		-,775
Asymp. Sig. (2-tailed)		,439
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]		,548 <sup>b</sup>

a. Grouping Variable: Kelompok

b. Not corrected for ties.

### Mann-Whitney Test

		Ranks		
	Kelompok	N	Mean Rank	Sum of Ranks
Skoring	KP	5	7,40	37,00
	P2	5	3,60	18,00
	Total	10		

### Test Statistics<sup>a</sup>

		Skoring
Mann-Whitney U		3,000
Wilcoxon W		18,000
Z		-2,194
Asymp. Sig. (2-tailed)		,028
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]		,056 <sup>b</sup>

a. Grouping Variable: Kelompok

b. Not corrected for ties.

### Mann-Whitney Test

		Ranks		
	Kelompok	N	Mean Rank	Sum of Ranks
Skoring	KP	5	8,00	40,00
	P3	5	3,00	15,00
	Total	10		

### Test Statistics<sup>a</sup>

		Skoring
Mann-Whitney U		,000
Wilcoxon W		15,000
Z		-2,785
Asymp. Sig. (2-tailed)		,005
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]		,008 <sup>b</sup>

a. Grouping Variable: Kelompok

b. Not corrected for ties.

## Mann-Whitney Test

		Ranks		
	Kelompok	N	Mean Rank	Sum of Ranks
Skoring	KN	5	3,00	15,00
	P1	5	8,00	40,00
	Total	10		

### Test Statistics<sup>a</sup>

		Skoring
Mann-Whitney U		,000
Wilcoxon W		15,000
Z		-2,825
Asymp. Sig. (2-tailed)		,005
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]		,008 <sup>b</sup>

a. Grouping Variable: Kelompok

b. Not corrected for ties.

## Mann-Whitney Test

		Ranks		
	Kelompok	N	Mean Rank	Sum of Ranks
Skoring	KN	5	3,00	15,00
	P2	5	8,00	40,00
	Total	10		

### Test Statistics<sup>a</sup>

		Skoring
Mann-Whitney U		,000
Wilcoxon W		15,000
Z		-2,887
Asymp. Sig. (2-tailed)		,004
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]		,008 <sup>b</sup>

a. Grouping Variable: Kelompok

b. Not corrected for ties.

## Mann-Whitney Test

		Ranks		
	Kelompok	N	Mean Rank	Sum of Ranks
Skoring	KN	5	5,00	25,00
	P3	5	6,00	30,00
	Total	10		

### Test Statistics<sup>a</sup>

		Skoring
Mann-Whitney U		10,000
Wilcoxon W		25,000
Z		-1,000
Asymp. Sig. (2-tailed)		,317
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]		,690 <sup>b</sup>

a. Grouping Variable: Kelompok

b. Not corrected for ties.

## Mann-Whitney Test

		Ranks		
	Kelompok	N	Mean Rank	Sum of Ranks
Skoring	KN	5	5,00	25,00
	P3	5	6,00	30,00
	Total	10		

### Test Statistics<sup>a</sup>

		Skoring
Mann-Whitney U		10,000
Wilcoxon W		25,000
Z		-1,000
Asymp. Sig. (2-tailed)		,317
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]		,690 <sup>b</sup>

a. Grouping Variable: Kelompok

b. Not corrected for ties.

## Mann-Whitney Test

		Ranks		
	Kelompok	N	Mean Rank	Sum of Ranks
Skoring	P1	5	6,60	33,00
	P2	5	4,40	22,00
	Total	10		

### Test Statistics<sup>a</sup>

		Skoring
Mann-Whitney U		7,000
Wilcoxon W		22,000
Z		-1,243
Asymp. Sig. (2-tailed)		,214
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]		,310 <sup>b</sup>

a. Grouping Variable: Kelompok

b. Not corrected for ties.

## Mann-Whitney Test

		Ranks		
	Kelompok	N	Mean Rank	Sum of Ranks
Skoring	P1	5	7,80	39,00
	P3	5	3,20	16,00
	Total	10		

### Test Statistics<sup>a</sup>

		Skoring
Mann-Whitney U		1,000
Wilcoxon W		16,000
Z		-2,520
Asymp. Sig. (2-tailed)		,012
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]		,016 <sup>b</sup>

a. Grouping Variable: Kelompok

b. Not corrected for ties.

## Mann-Whitney Test

		Ranks		
	Kelompok	N	Mean Rank	Sum of Ranks
Skoring	P2	5	7,60	38,00
	P3	5	3,40	17,00
	Total	10		

## Test Statistics<sup>a</sup>

	Skoring
Mann-Whitney U	2,000
Wilcoxon W	17,000
Z	-2,425
Asymp. Sig. (2-tailed)	,015
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,032 <sup>b</sup>

a. Grouping Variable: Kelompok

b. Not corrected for ties.

## Lampiran 7. Artikel Publikasi

### EFEK EKSTRAK BUAH KELAPA SAWIT (*Elaeis guineensis* Jacq.) TERHADAP GAMBARAN HISTOPATOLOGI GINJAL PADA TIKUS PUTIH (*Rattus norvegicus*) JANTAN GALUR WISTAR YANG DIINDUKSI STREPTOZOTOCIN

Sabian Bintang Ramadhan<sup>1</sup>, Humairah Medina Liza Lubis<sup>2</sup>

Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara

Email: [humairahmedina@umsu.ac.id](mailto:humairahmedina@umsu.ac.id)

#### ABSTRAK

**Latar belakang:** Prevalensi *Diabetes Mellitus (DM)* terus meningkat secara global, termasuk di Indonesia. Seiring dengan itu, berbagai penelitian telah dilakukan untuk mengungkap potensi tumbuhan sebagai agen antidiabetik. Salah satu tanaman yang menarik perhatian adalah kelapa sawit (*Elaeis guineensis* Jacq.). Studi ini bertujuan untuk mengevaluasi efek pemberian buah kelapa sawit yang kaya akan antioksidan terhadap perubahan histopatologi ginjal pada tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) galur Wistar yang telah diinduksi dengan *streptozotocin*. **Tujuan:** Meneliti pengaruh ekstrak buah *Elaeis guineensis* Jacq. terhadap kondisi histopatologi ginjal pada tikus putih jantan *Rattus norvegicus* galur Wistar yang telah mengalami induksi *streptozotocin*. **Metode:** Penelitian ini menggunakan pendekatan *in vivo experimental study* dengan desain *post-test only control design*. Sampel dibagi menjadi lima kelompok: satu kelompok kontrol positif, satu kelompok kontrol negatif, serta tiga kelompok perlakuan. Penelitian hanya dilakukan pada tahap *post-test*, dengan membandingkan hasil pengamatan antara kelompok kontrol positif, kelompok kontrol negatif, dan kelompok perlakuan. **Hasil:** Data dianalisis menggunakan uji *Kruskal-Wallis*, yang kemudian dilanjutkan dengan uji *Mann-Whitney* pada tingkat signifikansi  $p < 0,05$ . Hasil penelitian menunjukkan bahwa kelompok kontrol positif (KP) memiliki perbedaan signifikan dibandingkan dengan kelompok kontrol negatif (KN), serta kelompok perlakuan 2 (P2) dan kelompok perlakuan 3 (P3). Selain itu, kelompok kontrol negatif (KN) juga menunjukkan perbedaan signifikan terhadap kelompok perlakuan 1 (P1) dan kelompok perlakuan 2 (P2). Namun, kelompok perlakuan 3 (P3) tidak menunjukkan perbedaan signifikan terhadap kelompok kontrol negatif (KN). Perbedaan signifikan juga ditemukan antara kelompok perlakuan 1 (P1) dan kelompok perlakuan 3 (P3), serta antara kelompok perlakuan 2 (P2) dan kelompok perlakuan 3 (P3). Sementara itu, tidak terdapat perbedaan yang signifikan antara kelompok perlakuan 1 (P1) dan kelompok perlakuan 2 (P2). **Kesimpulan:** Ekstrak dari buah *Elaeis guineensis* Jacq. menunjukkan dampak positif dalam mengatasi kerusakan ginjal pada tikus yang disebabkan oleh *streptozotocin*.

**Kata Kunci:** Diabetes Melitus, Ginjal Tikus Jantan (*Rattus norvegicus*), Stresptozotocin, Buah Kelapa Sawit (*Elaeis guineensis* Jacq.)

**THE EFFECT OF OIL PALM FRUIT EXTRACT (*Elaeis guineensis* Jacq.) ON THE HISTOPATHOLOGICAL FEATURES OF KIDNEYS IN MALE WISTAR RATS (*Rattus norvegicus*) INDUCED WITH STREPTOZOTOCIN**

**Sabian Bintang Ramadhan<sup>1</sup>, Humairah Medina Liza Lubis<sup>2</sup>**

*Faculty of Medicine, Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara*

Email: [humairahmedina@umsu.ac.id](mailto:humairahmedina@umsu.ac.id)

**ABSTRACT**

**Background:** The prevalence of Diabetes Mellitus (DM) continues to increase globally, including in Indonesia. Along with that, various studies have been conducted to reveal the potential of plants as antidiabetic agents. One plant that has attracted attention is oil palm (*Elaeis guineensis* Jacq.). This study aims to evaluate the effect of administration of antioxidant-rich oil palm fruit on renal histopathological changes in male white rats (*Rattus norvegicus*) Wistar strain that have been induced with streptozotocin. **Objective:** Examining the effect of *Elaeis guineensis* Jacq. fruit extract on the condition of kidney histopathology in male white rats *Rattus norvegicus* Wistar strain that have undergone streptozotocin induction. **Methods:** This study used an in vivo experimental study approach with a post-test only control design. The samples were divided into five groups: one positive control group, one negative control group, and three treatment groups. The study was only conducted at the post-test stage, by comparing the observation results between the positive control group, negative control group, and treatment group. **Results:** Data were analyzed using the Kruskal-Wallis test, which was then followed by the Mann-Whitney test at a significance level of  $p < 0.05$ . The results showed that the positive control group (KP) had a significant difference compared to the negative control group (KN), as well as treatment group 2 (P2) and treatment group 3 (P3). In addition, the negative control group (KN) also showed significant differences to treatment group 1 (P1) and treatment group 2 (P2). However, treatment group 3 (P3) did not show a significant difference against the negative control group (KN). Significant differences were also found between treatment group 1 (P1) and treatment group 3 (P3), as well as between treatment group 2 (P2) and treatment group 3 (P3). Meanwhile, there was no significant difference between treatment group 1 (P1) and treatment group 2 (P2). **Conclusion:** Extracts from *Elaeis guineensis* Jacq. fruit showed a positive impact in overcoming kidney damage in rats caused by streptozotocin.

**Keywords:** Diabetes Mellitus, Male Rat Kidneys (*Rattus norvegicus*), Streptozotocin, Oil Palm Fruit (*Elaeis guineensis* Jacq.)

## PENDAHULUAN

*Diabetes mellitus* (DM) adalah suatu kelainan dalam proses metabolisme yang memiliki sifat kompleks dan ditandai dengan adanya *hiperglikemia*, yaitu kondisi di mana kadar gula dalam darah tetap berada pada tingkat yang tinggi dalam durasi yang cukup lama. Gangguan ini terjadi akibat adanya kelainan pada produksi *insulin*, fungsi *insulin*, atau kombinasi keduanya. Secara kronis, kondisi ini menyebabkan berbagai gangguan dalam metabolisme karbohidrat, lemak, serta protein.<sup>1</sup> Data terbaru dari *International Diabetic Federation* (IDF) menunjukkan “setidaknya 537 juta orang mengidap DM dengan proyeksi menunjukkan bahwa pada tahun 2030 jumlah tersebut akan meningkat menjadi 642 juta jiwa.” Sedangkan data di Indonesia menurut IDF, “diperkirakan populasi diabetes dewasa yang berusia 20-79 tahun sebanyak 19.465.100 orang. Sementara itu, total populasi dewasa berusia 20-79 tahun adalah 179.720.500, sehingga bila dihitung dari kedua angka ini maka diketahui prevalensi diabetes usia antara 20-79 tahun adalah 10,6%.”<sup>2</sup> Kondisi ini menyebabkan apoptosis pada pembuluh darah mikro, atrofi pada glomerulus ginjal, cedera tubulus ginjal, menginduksi

nefropati diabetik, fibrosis ginjal, kelainan fungsi ginjal, dan gagal ginjal.<sup>3</sup>

Pengobatan yang ada pada saat ini untuk penyakit DM seperti agen antihiperglikemik, obat hipoglikemik oral maupun insulin dapat mengakibatkan efek samping seperti penurunan kadar gula darah, bersifat nefrotoksik, hepatotoksik dan menyebabkan terganggunya sistem pencernaan tubuh apabila dikonsumsi jangka panjang.<sup>4</sup> Selain itu, sebuah penelitian menunjukkan bahwa ketidakpatuhan pasien dalam tatalaksana DM menjadi suatu halangan terhadap keberhasilan tujuan pengobatan. Hal ini disebabkan oleh beberapa alasan seperti harga obat yang mahal dan ketidaktahuan pasien terhadap cara penggunaan obat.<sup>5</sup> Pemanfaatan ramuan herbal yang berasal dari tumbuhan masih menjadi pilihan utama bagi masyarakat, terutama dari golongan ekonomi menengah ke bawah. Seiring waktu, penggunaan obat berbasis tumbuhan terus mengalami kemajuan yang signifikan. Perkembangan tren ini dipicu oleh meningkatnya pemahaman masyarakat terhadap konsep *back to nature* (kembali ke alam) serta keyakinan bahwa pengobatan berbasis tanaman

herbal lebih aman dibandingkan obat sintetis, terutama dalam menangani penyakit tertentu seperti tekanan darah tinggi dan *diabetes mellitus*. Hal ini disebabkan oleh anggapan bahwa obat herbal memiliki efek samping yang lebih minim dibandingkan dengan obat-obatan kimiawi.<sup>6</sup>

Indonesia dikenal sebagai negara dengan wilayah perkebunan yang sangat luas. Salah satu hasil perkebunan utama di negara ini adalah kelapa sawit (*Elaeis guineensis* Jacq.). Proses pengolahan tanaman ini mampu menghasilkan minyak sawit, yang menjadi bahan dasar dalam berbagai produk serta berperan penting dalam sektor industri, mulai dari *farmasi*, *kosmetik*, hingga makanan.<sup>11</sup> Kandungan yang ada pada minyak kelapa sawit seperti Vitamin E, flavonoid dan senyawa fenolik telah terbukti memiliki efek untuk perbaikan DM melalui sifat antihiperglikemik, antiinflamasi serta antioksidan. Sebuah penelitian juga menunjukkan bahwa tokotrienol memiliki efek yang sangat menjanjikan dalam melemahkan nefropati pada tikus diabetes yang diinduksi lipid melalui efek antihiperglikemik dan efek renoprotektif.<sup>12</sup> Ekstrak dari buah kelapa sawit terbukti memiliki dampak signifikan dalam

menurunkan kadar glukosa darah puasa serta *postprandial* pada tikus yang telah diberikan induksi *streptozotocin* dengan dosis 60 mg/kgBB selama tujuh hari.<sup>13</sup>

## METODE

Penelitian ini tergolong dalam *study experimental in vivo* dengan rancangan yang diterapkan berupa *post-test only control design*. Dalam pelaksanaannya, terdapat lima kelompok uji yang terdiri dari satu kelompok kontrol positif, satu kelompok kontrol negatif, serta tiga kelompok yang diberikan perlakuan. Pengamatan dilakukan hanya pada tahap *post-test*, dengan cara membandingkan hasil yang diperoleh dari kelompok kontrol positif, kontrol negatif, serta kelompok perlakuan. Pengujian *in vivo* serta analisis *phytochemical* secara kualitatif dilaksanakan di Laboratorium Terpadu Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara. Sementara itu, evaluasi hasil *histopathology* jaringan dilakukan di Laboratorium Patologi Anatomi di fakultas yang sama. Subjek penelitian ini adalah tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) galur Wistar, yang diperoleh dari Unit Pengelolaan Hewan

Laboratorium (UPHL) Departemen Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara.

Metode *Simple Random Sampling* diterapkan dalam pengambilan sampel, dengan setiap kelompok terdiri dari setidaknya 5 ekor tikus. Secara keseluruhan, jumlah sampel yang digunakan dalam penelitian ini mencapai 25 ekor tikus. Jumlah sampel ditentukan melalui rumus *Federrer*. Dalam studi ini, seluruh sampel tikus dibagi menjadi lima kelompok melalui metode *Simple Random Sampling*, dengan distribusi kelompok yang diatur sebagai berikut:

1. Kelompok Kontrol Positif (KP): Tikus dengan induksi streptozotocin 30 mg/kgBB *single dose*
2. Kelompok Kontrol Negatif (KN): Tikus tanpa induksi streptozotocin dan tanpa perlakuan, hanya diberikan pakan standar dan air
3. Kelompok Perlakuan 1 (P1) : Tikus dengan induksi streptozotocin 30 mg/kgBB *single dose* dan diberi dosis 100 mg/kgBB ekstrak buah kelapa sawit selama 28 hari
4. Kelompok Perlakuan 2 (P2) : Tikus dengan induksi streptozotocin 30

mg/kgBB *single dose* dan diberi dosis 200 mg/kgBB ekstrak buah kelapa sawit selama 28 hari

5. Kelompok Perlakuan 3 (P3) : Tikus dengan induksi streptozotocin 30 mg/kgBB *single dose* dan diberi dosis 300 mg/kgBB ekstrak buah kelapa sawit selama 28 hari

Perlakuan diberikan setiap hari pada jam yang serupa selama tujuh hari berturut-turut. Setelah itu, tikus dipenggal, dan ginjalnya diambil untuk diproses menjadi preparat histopatologi. Selanjutnya, sampel histopatologi tersebut dianalisis menggunakan mikroskop dengan perbesaran 40x pada lima area pandang yang berbeda. Proses pengamatan dilaksanakan berdasarkan kriteria penilaian dengan sistem skoring yang digunakan untuk mengevaluasi tingkat kerusakan pada korteks ginjal. Skoring tersebut mengacu pada tingkat kerusakan ginjal, yaitu:<sup>38</sup>

0 = normal

1 = Normal/degeneratif < 25% lapangan pandang

2 = Degeneratif/ apoptosis/piknosis kerusakan sedang 25 –50% lapangan pandang

3 = Lisis/ atropi/ apoptosis berusakan berat >50% lapangan pandang”

Setelah data terkumpul, langkah selanjutnya adalah melakukan analisis statistik dengan menggunakan perangkat lunak SPSS. Proses ini akan melibatkan uji perbedaan rata-rata antara empat sampel dependen melalui metode *Analysis of Variance* satu arah (*One-Way ANOVA*). Untuk menguji homogenitas variasi, digunakan uji F-Levene. Syarat

penggunaan *One-Way ANOVA* adalah data yang memiliki distribusi normal, yang diuji dengan *Shapiro-Wilk test*. Jika data tidak mengikuti distribusi normal, perbedaan antar sampel akan dievaluasi menggunakan uji Kruskal-Wallis (untuk membandingkan perbedaan antara empat sampel independen secara keseluruhan), yang kemudian akan dilanjutkan dengan uji Mann-Whitney (untuk menganalisis perbedaan antar setiap pasangan sampel).

## HASIL

**Tabel 1. Hasil Skoring Tingkat Kerusakan Ginjal Tikus Masing-masing Kelompok**

Perlakuan	Skoring Histopatologi Ginjal Tikus					Rata-rata	Standar Deviasi	Rata-Rata±SD
	1	2	3	4	5			
KN	0	0	0	0	0	0	0	0±0
KP	3	3	3	3	2	2,8	0,4472136	2,8±0,44
P1	3	2	3	3	1	2,4	0,89442719	1,4±0,89
P2	1	2	1	1	2	1,4	0,89442719	1,4±0,89
P3	1	0	0	0	0	0,2	0,4472136	0,2±0,44

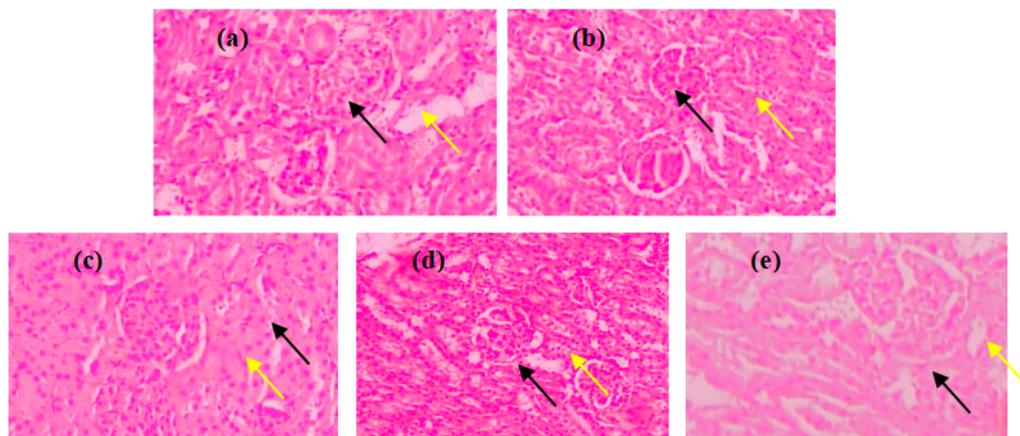
**Tabel 2. Uji Kruskal-Wallis**

**Tabel 3. Uji Mann-Whitney**

P	N	P-Value
KN	5	0,001
KP	5	
P1	5	
P2	5	
P3	5	

Perbandingan Skor	Sig.	P	Kemaknaan
KP dan KN	0.004	<0,05	Signifikan
KP dan P1	0.439	>0,05	Tidak Signifikan
KP dan P2	0.028	<0,05	Signifikan
KP dan P3	0.005	<0,05	Signifikan
KN dan P1	0.005	<0,05	Signifikan
KN dan P2	0.004	<0,05	Signifikan
KN dan P3	0.317	<0,05	Tidak Signifikan
P1 dan P2	0.214	>0,05	Tidak Signifikan
P1 dan P3	0.012	<0,05	Signifikan
P2 dan P3	0,015	>0,05	Signifikan

### Hasil Pengamatan Ginjal Tikus



Pada Gambar 4.1 **(a)** Ginjal tikus pada kontrol negatif (KN) yang memiliki skor 0 dengan perbesaran 40x. **(b)** Gambaran histopatologi pada kelompok kontrol positif (KP) yaitu terjadi degenerasi sel glomerulus dan tubulus dengan kerusakan berat dan memiliki skor 3 dengan perbesaran 40x. **(c)** Gambaran histopatologi pada kelompok perlakuan 3 (P3) menunjukkan degeneratif pada sel glomerulus dengan kerusakan yang ringan memiliki skor 1 dengan perbesaran 40x. **(d)** Pada kelompok perlakuan 2 (P2), tampak adanya kerusakan pada bagian glomerulus dan tubulus, yang menunjukkan tingkat kerusakan sedang dengan skor 2 pada pengamatan menggunakan perbesaran 40x **(e)** Deskripsi mengenai perubahan jaringan ginjal pada kelompok yang diberi perlakuan 1 (P1) menunjukkan degenerasi pada sel tubulus dan glomerulus dengan kerusakan berat memiliki skor 3 dengan perbesaran 40x.

## DISKUSI

Hasil penelitian terhadap gambaran histopatologi pada kelompok kontrol negatif (KN) dan kelompok perlakuan (KP) menunjukkan adanya perbedaan yang signifikan ( $p = 0.004 < 0,05$ ), yang mengindikasikan bahwa kerusakan pada struktur ginjal lebih parah pada KP yang diberi streptozotocin dengan dosis 30 mg/kgBB, dibandingkan dengan KN yang hanya diberi pakan standar dan air minum. Pernyataan ini sesuai dengan penelitian Uffor, dkk yang menyatakan bahwa pemberian streptozotocin 45 mg/kgBB dapat menyebabkan kerusakan dari gambaran histologis dari organ ginjal tikus melalui penurunan aktivitas enzim antioksidan seperti glutathion peroksidase, superperoksida dismutase, katalase dan meningkatnya malondialdehid serta ROS secara signifikan.<sup>45</sup>

Kelompok P1 yang diberikan streptozotocin dosis 30mg/kgBB dan ekstrak buah kelapa sawit (*Elaeis guineensis Jacq.*) dengan dosis 100mg/kgBB menunjukkan perbedaan yang tidak signifikan ( $P = 0.439 > 0,05$ ) dengan KP yang diberikan streptozotocin dosis 30 mg/kgBB. Kerusakan yang terjadi pada kelompok P1 memperoleh skor 1

sampai skor 2 (terjadi degenerasi pada tubulus dan sel inti piknotik dengan luas kerusakan 25%-50%). Hal ini membuktikan bahwa pemberian ekstrak buah kelapa sawit (*Elaeis guineensis Jacq.*) dengan dosis 100mg/kgBB memiliki efek minimal terhadap perbaikan struktur histologis ginjal tikus yang rusak. Sedangkan, jika dibandingkan KN yang mempunyai gambaran histologi ginjal dengan skor 0 (normal) kelompok P1 memiliki perbedaan yang signifikan ( $P = 0.005 < 0,05$ ) dan hal ini memiliki makna bahwa pemberian ekstrak buah kelapa sawit (*Elaeis guineensis Jacq.*) belum bisa melindungi secara maksimal kerusakan ginjal akibat paparan toksik dari streptozotocin. P1 menunjukkan pengaruh yang tidak berarti secara statistik terhadap P2, dengan nilai  $P = 0,214$  (lebih besar dari 0,05). Hal ini mengindikasikan bahwa P1 tidak memberikan perbedaan efek pada struktur histopatologi ginjal tikus yang telah diberikan induksi *streptozotocin*. Berbeda dengan yang dialami kelompok P1 terhadap P3 yang memiliki nilai yang signifikan ( $P = 0.012 < 0,05$ ) yang memiliki makna bahwa dosis ekstrak kelapa sawit yang lebih kecil pada kelompok perlakuan

mempunyai efek yang minimal pula terhadap gambaran histopatologi tikus yang diiduksi streptozotocin.

Kelompok P2 yang diberikan streptozotocin dosis 30 mg/kgBB dan ekstrak buah kelapa sawit (*Elaeis guineensis* Jacq.) dengan dosis 200 mg/kgBB menunjukkan perbedaan yang signifikan ( $P = 0.005 < 0,05$ ) terhadap KP yang diberikan streptozotocin dosis 30 mg/kgBB. Kelompok P2 memiliki skor 1 hingga 2 (gambaran histopatologis berupa degenerasi sel dan inti sel piknotik dengan luas kerusakan 25%-50%). P2 juga memiliki nilai yang signifikan terhadap KN ( $P = 0.004 < 0,05$ ) yang memiliki makna bahwa pemberian ekstrak buah kelapa sawit pada kelompok tersebut belum memiliki hasil yang maksimal dalam memperbaiki kerusakan gambaran histologi ginjal tikus.

P3 merupakan kelompok yang diberikan streptozotocin dosis 30 mg/kgBB dan ekstrak buah kelapa sawit (*Elaeis guineensis* 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 skor 0 sampai 1 (degenerasi tubulus yang minimal <25% lapangan pandang). Sedangkan jika

dibandingkan dengan KN, P3 memiliki nilai perbedaan yang tidak signifikan ( $P = 0,317 > 0,05$ ). Sehingga, dari hasil yang analisis hasil histopatologi ginjal pada kelompok P3 yang diberikan dosis ekstrak kelapa sawit 300 mg/kgBB memiliki efektivitas yang maksimal dalam memperbaiki kerusakan ginjal pada tikus.

Hal ini dikaitkan dengan kandungan antioksidan yang ada pada kelapa sawit seperti flavonoid, alkaloid, saponin dan tanin yang dapat menyebabkan penurunan stres oksidatif akibatnya kebutuhan tubuh akan pertahanan antioksidan alami tahap awal menjadi berkurang, sehingga aktivitas enzim antioksidan yang lebih rendah sudah cukup untuk mempertahankan kadar MDA dalam batas fisiologis normal.<sup>46</sup>

*Flavonoid* merupakan senyawa yang berpotensi sebagai agen antidiabetes sekaligus berperan dalam melindungi *DNA nucleus (nDNA)* dan *DNA mitochondria (mtDNA)* dari kerusakan yang disebabkan oleh senyawa oksigen reaktif (*reactive oxygen species* atau *ROS*). Dalam proses pemulihan penyakit degeneratif, *flavonoid* memiliki fungsi krusial sebagai antioksidan yang dapat meregenerasi sel  $\beta$  pankreas yang mengalami kerusakan. Selain itu, senyawa ini juga berperan

dalam menghambat, memperlambat, serta mencegah proses oksidasi lipid yang berkontribusi terhadap pembentukan *malondialdehyde* (*MDA*), serta meningkatkan sensitivitas reseptor insulin sehingga mampu mengatasi kekurangan insulin dalam tubuh.<sup>43</sup>

*Senyawa* alkaloid merupakan salah satu *fitokimia* yang berperan penting dalam pengelolaan *diabetes mellitus* melalui berbagai mekanisme. Senyawa ini dapat menghambat kerja enzim *glukosidase* di usus, sehingga memperlambat proses penyerapan glukosa. Selain itu, alkaloid juga berkontribusi dalam meningkatkan pelepasan *insulin* dari sel beta pankreas serta mengatur jalur metabolisme dengan mengaktifkan *AMP-activated protein kinase* (*AMPK*), yang berperan dalam meningkatkan sensitivitas insulin sekaligus menekan produksi glukosa oleh hati. Tidak hanya itu, alkaloid juga berfungsi sebagai *antioksidan* yang melindungi sel tubuh, termasuk sel beta pankreas, dari dampak negatif stres oksidatif. Selain sifatnya sebagai *antioksidan*, alkaloid memiliki efek *anti-inflamasi* yang membantu mengurangi kemungkinan munculnya komplikasi akibat diabetes.<sup>47</sup>

*Kandungan saponin* memiliki peran penting dalam mengatur tingkat gula dalam

darah serta mencegah berbagai komplikasi akibat diabetes, berkat sifatnya yang bersifat *antioksidan*. Kemampuan hipoglikemik saponin bekerja melalui berbagai mekanisme, seperti merangsang sintesis glikogen, menghambat aktivitas enzim disakarida, mengatur pelepasan insulin dari sel beta pankreas, serta menghambat aktivitas enzim  $\alpha$ -glukosidase.<sup>27</sup>

Menurut penelitian sebelumnya mengenai efek tanin yang diekstrak dari daun *Spondias mombin* menunjukkan efek antidiabetes pada tikus yang diinduksi dengan streptozotocin. Tanin secara signifikan mengurangi kadar glukosa darah, meningkatkan aktivitas serum amilase, dan mengembalikan berat badan tikus yang berkurang akibat induksi diabetes. Efek ini dihubungkan dengan kemampuan tanin dalam memodulasi jalur sinyal insulin, meningkatkan pengambilan glukosa, dan melindungi jaringan dari kerusakan akibat hiperglikemia.<sup>48</sup>

## KESIMPULAN

1. Pada kelompok perlakuan 1 yang menerima ekstrak buah kelapa sawit dengan dosis 100 mg/kgBB dan kelompok perlakuan 2 dengan dosis 200 mg/kgBB selama 28 hari,

terjadi perbaikan pada gambaran histopatologi ginjal tikus yang diinduksi *streptozotocin*, ditandai dengan berkurangnya degenerasi sel serta jumlah sel piknotik pada tubulus dan glomerulus, meskipun dalam tingkat minimal.

2. Sementara itu, pada kelompok perlakuan 3 yang diberikan ekstrak buah kelapa sawit dengan dosis 300 mg/kgBB selama 28 hari, perbaikan histopatologi ginjal tikus yang diinduksi *streptozotocin* lebih signifikan, ditunjukkan dengan pengurangan degenerasi sel dan sel piknotik yang lebih maksimal pada tubulus dan glomerulus.
3. Dengan demikian, pemberian ekstrak buah kelapa sawit pada dosis 300 mg/kgBB menunjukkan efektivitas yang lebih tinggi dibandingkan dengan dosis 100 mg/kgBB dan 200 mg/kgBB.

#### DAFTAR PUSTAKA

1. Banday MZ, Sameer AS, Nissar S. Pathophysiology of diabetes: An overview. *Avicenna J Med.* 2020;10(04):174-188. doi:10.4103/ajm.ajm\_53\_20
2. *IDF Diabetes Atlas IDF Diabetes Atlas.*; 2021.
3. Sun Y, Tao Q, Wu X, Zhang L, Liu Q, Wang L. The Utility of Exosomes in Diagnosis and Therapy of Diabetes Mellitus and Associated Complications. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021;12(October):1-15. doi:10.3389/fendo.2021.756581
4. Dewi NLKAA, Prameswari PND, Cahyaningsih E, Megawati F, Agustini NPD, Juliadi D. Review: Pemanfaatan Tanaman sebagai Fitoterapi pada Diabetes Mellitus. *Usadha.* 2022;2(1):31-42. doi:10.36733/usadha.v2i1.5562
5. Jamil M, Dorisnita D, Ardayanti L. Hubungan Pengetahuan dan Sikap Pasien dengan Kepatuhan Penatalaksanaan Diabetes Melitus di Poliklinik Khusus Penyakit Dalam RSUP Dr. M. Djamil Padang. *J Ilm Univ Batanghari Jambi.* 2021;21(2):911. doi:10.33087/jiubj.v21i2.1581
6. Armita IP, Miftahurrahmah, Justitia B. Gambaran Histopatologi Ginjal Pada Tikus Putih Jantan Galur Wistar Setelah Pemberian Madu Intraperitoneal Post Laparotomi. *Joms.* 2021;1(2):68-75.
7. Panche AN, Diwan AD, Chandra SR.

- Flavonoids: An overview. *J Nutr Sci.* 2016;5. doi:10.1017/jns.2016.41
8. Anas Y, Ningtyas SI. Ekstrak Daun Kelor (*Moringa Oleifera* Lam.) Sebagai Peluruh Kalsium Batu Ginjal Secara In Vitro. *J Ilmu Farm Farm Klin.* 2022;13(2):468-479.
  9. Hindrianingtyas RM, Kuswanti N. Pengaruh Ekstrak Daun Mengkudu Terhadap Panjang Ulkus dan Kadar Glukosa Darah Mencit (*Mus musculus*) Diabetes. *LenteraBio Berk Ilm Biol.* 2023;12(2):204-211. doi:10.26740/lenterabio.v12n2.p204-211
  10. Kaempe HS, Suryanto E, Kawengian SES, Sam U, Manado R. POTENSI EKSTRAK FENOLIK BUAH PISANG GOROHO (*Musa spp.*) TERHADAP GULA DARAH TIKUS PUTIH (*Rattus norvegicus*). *Chem Prog.* 2013;6(1):6-9.
  11. Idris I, Mayerni R, Warnita W. KARAKTERISASI MORFOLOGI TANAMAN KELAPA SAWIT (*Elaeis guineensis* Jacq.) DI KEBUN BINAAN PPKS KABUPATEN DHARMASRAYA MORPHOLOGY CHARACTERIZATION OF OIL PALM (*Elaeis guineensis* Jacq.) IN PPKS DEVELOPMENT GARDEN, DHARMASRAYA. *Ris Perkeb.* 2020;1(September):45-53.
  12. Tan CH, Lee CJ, Tan SN, Poon DTS, Chong CYE, Pui LP. Red palm oil: A review on processing, health benefits and its application in food. *J Oleo Sci.* 2021;70(9):1201-1210. doi:10.5650/jos.ess21108
  13. Streptozotocin T. Antihyperglycemic Activity of Oil Palm *Elaeis guineensis* Fruit Extract on Streptozotocin-induced Diabetic Rats. *J Sains Kesihat Malaysia.* 2015;13(2):37-43. doi:10.17576/jskm-2015-13(2)4
  14. NMR Alfaqih, M Kep MNBAK. *Manajemen Penatalaksanaan Diabetes Mellitus.* GUEPEDIA; 2021.
  15. Rahmasari I, Wahyuni ES. Efektivitas Memordoca carantia (Pare) terhadap Penurunan Kadar Glukosa Darah. *Infokes.* 2019;9(1):57-64.
  16. Decroli E. *DIABETES MELITUS TIPE 2.* Pusat Penerbitan Bagian Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Andalas Padang; 2019.
  17. Thipsawat S. Early detection of diabetic nephropathy in patient with type 2 diabetes mellitus: A review of the literature. *Diabetes Vasc Dis Res.* 2021;18(6):1-9. doi:10.1177/14791641211058856
  18. Drake RL, Vogli AW, Michell AWM.

- Gray *Dasar-Dasar Anatomi Edisi Ke-2.*; 2019.
19. Treuting P m., M.dintzis S, S. Montine K. *Comparative Anatomy and Histology: A Mouse and Human Atlas (Expert Consult)*. Elsevier Science; 2017.
  20. Alwiyah F, Rudiyanto W, Indria Anggraini D, Windarti I. Anatomi dan Fisiologi Ginjal: Tinjauan Pustaka. *Tinj Pustaka Medula*. 2024;14(2):285-289.
  21. Schunke M, Schulte E, Schumacher U. PrometheusAtlasAnatomiManusia.pdf. Published online 2016:485.
  22. Albert Z. Renal Physiology Mini Review. *J Interv Nephrol J Interv Nephro*. 2022;5(5):66-69. doi:10.47532/oain.2022.5(5).66-69
  23. Risso MA, Sallustio S, Sueiro V, Bertoni V, Gonzalez-Torres H, Musso CG. The importance of tubular function in chronic kidney disease. *Int J Nephrol Renovasc Dis*. 2019;12:257-262. doi:10.2147/IJNRD.S216673
  24. Mescher AL. Junqueira ' s Basic Histology Text & Atlas. *Mc Graw Hill*. 2017;(January):xiii + 626.
  25. Rafe MASR, Gaina CD, Ndaong NA. Gambaran histopatologi ginjal tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan yang diberi infusa pare lokal pulau Timor. *J Vet Nusant*. 2019;3(1):61-73. <https://ejurnal.undana.ac.id/index.php/jvn/article/view/3230>
  26. Jannah DR, Budijastuti W. Gambaran Histopatologi Toksisitas Ginjal Tikus Jantan (*Rattus norvegicus*) yang diberi Sirup Umbi Yakon (*Smallanthus sonchifolius*). *LenteraBio Berk Ilm Biol*. 2022;11(2):238-246. doi:10.26740/lenterabio.v11n2.p238-246
  27. Patala R, Mandang MA, Tandi J. Uji efek ekstrak etanol daun pandan wangi terhadap histopatologi ginjal tikus putih diinduksi streptozotocin. *Farmakol J Farm*. 2022;XIX(1):67-77.
  28. Azhagumadhavan S, Senthilkumar S, Ganesan S. Histopathological Assessment of the Kidney of STZ Induced Diabetic Rats Treated with Macerated *Costus Spicatus* Jacq. Rhizome Extract. *Int J Pharm Drug Anal*. 2018;6(2):203-209.
  29. Defitri Y, Nursanti I. IDENTIFIKASI DAN PERSENTASE SERANGAN PATOGEN PENYAKIT PADA PEMBIBITAN UTAMA TANAMAN KELAPA SAWIT (*Elaeis Guineensis* Jacq).; 2023.
  30. Corley RHV, Tinker PB. The Classification and Morphology of the

- Oil Palm. *Oil Palm*. Published online 2015:30-52.  
doi:10.1002/9781118953297.ch2
31. Irawati, Abdul. *Merancang Kelapa Sawit*. Vol 1.; 2023. www.penerbitlitnus.co.id
  32. Plyduang T, Atipairin A, Yoon AS, Sermkaew N, Sakdiset P, Sawatdee S. Formula development of red palm (*Elaeis guineensis*) fruit extract loaded with solid lipid nanoparticles containing creams and its anti-aging efficacy in healthy volunteers. *Cosmetics*. 2022;9(1). doi:10.3390/cosmetics9010003
  33. Mahjabeen W, Khan DA, Mirza SA, Pervez MA. Effects of delta-tocotrienol supplementation on Glycemic Control, oxidative stress, inflammatory biomarkers and miRNA expression in type 2 diabetes mellitus: A randomized control trial. *Phyther Res*. 2021;35(7):3968-3976. doi:10.1002/ptr.7113
  34. Munjiati NE. Pengaruh Pemberian Streptozotocin Dosis Tunggal terhadap Kadar Glukosa Tikus Wistar (*Rattus norvegicus*). *Meditory J Med Lab*. 2021;9(1):62-67. doi:10.33992/m.v9i1.1330
  35. Husna F, Suyatna FD, Arozal W, Purwaningsih EH. Model Hewan Coba pada Penelitian Diabetes Animal Model in Diabetes Research. *Mini Rev Artic Pharm Sci Res*. 2019;6(3):131-141.
  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. Wu T, Ding L, Andoh V, Zhang J, Chen L. The Mechanism of Hyperglycemia-Induced Renal Cell Injury in Diabetic Nephropathy Disease: An Update. *Life*. 2023;13(2):1-18. doi:10.3390/life13020539
  38. Utami IK, Nurzafika, Tandi J. Uji Efek Ekstrak Etanol Daun Jarak Merah Histopatologi Ginjal Tikus Putih Jantan Diinduksi Streptozotocin. *Farmakol J Farm*. 2021;(2). <http://www.jfarma.org/index.php/farmakologika/article/view/347>
  39. Antonius, Afriana A, Elgia K, et al. Ekstraksi Kelapa Sawit dengan Metode Sokhletasi. *Prakt Reaksi Senyawa Organik*. 2021;(January):1-10.
  40. Putria DK, Salsabila I, Darmawan SAN, Pratiwi EWG, Nihan YA. Identifikasi Tanin pada Tumbuhan di Indonesia. *Pharm J*

- Pharmacy, Med Heal Sci.* 2022;3(1):11-24.  
doi:10.35706/pc.v3i1.7238
41. Suleman IF, Sulistijowati R, Manteu SH, Nento WR. Identifikasi Senyawa Saponin Dan Antioksidan Ekstrak Daun Lamun (*Thalassia hemprichii*). *Jambura Fish Process J.* 2022;4(2):94-102. doi:10.37905/jfpj.v4i2.15213
  42. Walean M, Rumondor R, Maliangkay HP, et al. PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK ETANOL KULIT BATANG PAKOBA (*Syzygium sp.*) TERHADAP GAMBARAN HISTOPALOGI GINJAL TIKUS PUTIH YANG DIINDUKSI ETILEN GLIKOL. *Chem Prog.* 2018;11(1). doi:10.35799/cp.11.1.2018.27613
  43. Maghfiroh M, Tandj J, Handayani KR. UJI EFEK EKSTRAK ETANOL UMBI TALAS HISTOPATOLOGI GINJAL TIKUS PUTIH JANTAN (*Rattus norvegicus*) DIINDUKSI STREPTOZOTOCIN. *J Ilm Farm Attamru.* 2024;5(1):1-12. doi:10.31102/attamru.2024.5.1.1-12
  44. Aziza B. Lucky. Pemeriksaan Struktur dan Fungsi Ginjal. Published online 2017:1-51.
  45. Ofor U, Edwin CSN, Ogedengbe OO, Jegede AI, Peter AI, Onyemaechi OA. Renal histopathological and biochemical changes following adjuvant intervention of *Momordica charantia* and antiretroviral therapy in diabetic rats. *Iran J Basic Med Sci.* 2019;22(11):1359-1367. doi:10.22038/IJBMS.2019.31848.7663
  46. Mohamed S. Oil Palm Leaf: A New Functional Food Ingredient for Health and Disease Prevention. *J Food Process Technol.* 2014;05(02):2-7. doi:10.4172/2157-7110.1000300
  47. Behl T, Gupta A, Albratty M, et al. Alkaloidal Phytoconstituents for Diabetes Management: Exploring the Unrevealed Potential. *Molecules.* 2022;27(18). doi:10.3390/molecules27185851
  48. Eluehike N, Onoagbe I. Changes in organ and body weight, serum amylase and antidiabetic effects of tannins from *Spondias mombin* on streptozotocin-induced diabetic rats. *J Metab Heal.* 2018;3(1). doi:10.4102/jir.v3i1.40

