

**PENGARUH SENYAWA ANTIOKSIDAN DALAM EKSTRAK  
BUAH KELAPA SAWIT (*Elaeis guineensis* Jacq.)  
TERHADAP HISTOPATOLOGI JANTUNG  
PADA *RATTUS NORVEGICUS* STRAIN WISTAR  
YANG DIINDUKSI STREPTOZOTOCIN**

**SKRIPSI**



**DINDA LESTARI PANDIA  
2108260137**

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

**PENGARUH SENYAWA ANTIOKSIDAN DALAM EKSTRAK  
BUAH KELAPA SAWIT (*Elaeis guineensis* Jacq.)  
TERHADAP HISTOPATOLOGI JANTUNG  
PADA *RATTUS NORVEGICUS* STRAIN WISTAR  
YANG DIINDUKSI STREPTOZOTOCIN**

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



**DINDA LESTARI PANDIA  
2108260137**

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



MAJELIS PENDIDIKAN TINGGI, PENELITIAN & PENGEMBANGAN  
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SUMATERA UTARA

FAKULTAS KEDOKTERAN

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

20 Fax. (061) 7363488

Website : [fk@umsu.ac.id](mailto:fk@umsu.ac.id)

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

### HALAMAN PENGESAHAN

Skripsi ini diajukan oleh:

Nama : Dinda Lestari Pandia  
NPM : 2108260137  
Judul Skripsi : PENGARUH SENYAWA ANTIOKSIDAN DALAM EKSTRAK BUAH KELAPA SAWIT (*Elaeis guineensis Jacq.*) TERHADAP HISTOPATOLOGI JANTUNG PADA *RATTUS NORVEGICUS STRAIN 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. Yenita, M.Biomed., Sp.KKLP)

Penguji 2

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

Mengetahui,



Dekan FK UMSU

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

NIDN: 0106098201

Ketua Program Studi  
Pendidikan Dokter  
FK UMSU

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

NIDN: 0112098605

Ditetapkan di: Medan

Tanggal : 22 Januari 2025

## HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS

Saya yang bertandatangan 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 : Dinda Lestari Pandia

NPM : 2108260137

Judul Skripsi : Pengaruh Senyawa Antioksidan Dalam Ekstrak Buah Kelapa Sawit (*Elaeis guineensis Jacq.*) Terhadap Histopatologi Jantung Pada *Rattus Norvegicus Strain Wistar* Yang Diinduksi Streptozotocin

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

Medan, 28 Desember 2024



Dinda Lestari Pandia

## KATA PENGANTAR

*Assalamu'alaikum Warahmatullahi Wabarakatuh.*

Puji Syukur penulis panjatkan kepada Allah SWT karena berkat rahmat dan hidayah-Nya, penulis dapat menyelesaikan skripsi ini dengan baik. Shalawat dan senantiasa penulis curahkan kepada Rasulullah SAW, yang telah membimbing umat manusia menuju ke jalan yang benar dan memberikan inspirasi bagi penulis untuk menjalani penelitian ilmiah ini dalam rangka memenuhi salah satu persyaratan untuk memperoleh gelar sarjana kedokteran di Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara.

Penulis menyadari bahwa skripsi ini merupakan hasil dari perjalanan panjang yang penuh tantangan, hambatan, dan perjuangan. Namun, jika tanpa dukungan, bantuan, dan bimbingan dari berbagai pihak, tidak akan mudah bagi penulis untuk menyelesaikan skripsi ini.

Oleh karena itu dengan hati yang tulus, penulis mengucapkan terima kasih kepada:

1. dr. Siti Masliana Siregar, Sp.THTBKL., Subsp.Rino (K)., selaku Dekan dari Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara.
2. Dr. dr. Nurfadly, MKT., selaku Wakil Dekan I Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara.
3. dr. Muhammad Edy Syahputra Nasution, M.Ked (ORL-HNS)., Sp. THT-KL selaku Wakil Dekan III Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara
4. dr. Desi Isnayanti, M.Pd.Ked., selaku Ketua Program Studi Pendidikan Dokter dari Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara.
5. Assoc. Prof. Dr. dr. Humairah Medina Liza Lubis, M.Ked(PA)., Sp.PA., selaku dosen pembimbing skripsi sekaligus dosen pembimbing akademik, atas bimbingan dan arahnya untuk penulisan skripsi yang lebih baik serta bimbingannya selama penulis menjalani studi di Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara.
6. dr. Yenita, M.Biomed., Sp.KKLP selaku dosen penguji I dan dr. Rini Syahrani

Harahap, M.Ked(PA)., Sp.PA selaku dosen penguji II atas bimbingan dan arahnya untuk penulisan skripsi yang lebih baik.

7. Orang tua dari penulis, Ayah dr. H. Ruslan Pandia, Sp.OG dan Ibu Listi Erwita Lubis, Amd. Keb yang telah membesarkan, mendidik, memberikan doa untuk kesehatan dan keselamatan, kasih sayang, dan dukungan penuh dari segi moral maupun materil kepada penulis.
8. Kedua saudara/i dari penulis, kakak dr. Lidia Juwita Sari Pandia dan abang dr. Rudiansah Pandia yang senantiasa telah menemani dan memberi dukungan penuh dalam pembuatan skripsi ini.
9. Teman-teman seperjuangan penulis, Astrid Fitri Amanda, Chintia Amanda, Khorirah Nur Aulia Dalimunthe, Yessi Anis Maida Daulay, Putri Windi Salehah Meureksa, Wina Syadinda Daulay, Nesya Alya Fayyaza, Nur Cantika Syafira, Khairunnisa, Rahmat Aldrian Putera, yang selalu ada dalam suka dan duka serta hadir untuk memberikan bantuan dan dukungan tiada henti selama pendidikan serta dalam penyusunan skripsi penulis.
10. Teman dalam satu tim bimbingan penulis, Azra Wifa Ilham Harahap, Sabian Bintang Ramadhan, Tegar Maulana Al Qodri, M. Wal Ikraam Wilyandra yang telah banyak membantu penulis dalam melaksanakan penelitian dan menyelesaikan skripsi ini.
11. Teman satu pembimbing akademik penulis, Ranti Safira, Bellyana Rajma A, Naufal A. Damanik, M. Ramadhan Fazri S. yang selalu memberikan bantuan dan dukungan tiada henti selama pendidikan serta dalam penyusunan skripsi penulis.
12. Sahabat-sahabat penulis, Irbah Salsabilla, Nadhila Izzati, Nurjihan Fayza Nst, Windy Nabila, Zainatun Nawwariyah, Annisa Sekar Indah S., Riwanda Arfan S., Michael Sembiring, M. Farhan Alfariz, Riri Ainun Masyithah, Vanya Zahra, Tiara Mentari JIP., Adrino S. Nst, M. Hilmi Ramadhan yang telah selalu ada, terus memberikan semangat, serta dukungan kepada penulis.
13. Kakak senior sejawat, kakanda Hera Zein Akbar yang telah banyak membantu penulis dalam penyelesaian skripsi ini.
14. Pihak laboratorium, abangda Rizky Anovka dan kakanda Rini Juita Sianipar

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

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

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

*Wassalamu 'alaikum warahmatullahi wabarakatuh.*

Medan, 28 Desember 2024



Dinda Lestari Pandia

**PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI SKRIPSI  
UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS**

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

Nama : Dinda Lestari Pandia  
NPM : 2108260137  
Fakultas : Kedokteran

demikian pengembangan ilmu pengetahuan, menyetujui untuk memberikan kepada Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara Hak Bebas Royalti Non-eksklusif atas skripsi saya yang berjudul "**PENGARUH SENYAWA ANTIOKSIDAN DALAM EKSTRAK BUAH KELAPA SAWIT (*Elaeis guineensis* Jacq.) TERHADAP HISTOPATOLOGI JANTUNG PADA *RATTUS NORVEGICUS* STRAIN *WISTAR* YANG DIINDUKSI STREPTOZOTOCIN**" beserta perangkat yang ada (jika diperlukan). Dengan Hak Bebas Royalti Non-eksklusif ini Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara berhak menyimpan, mengalihmedia/formatkan, mengelola dalam bentuk pangkalan data (database), merawat dan mempublikasikan tugas akhir saya selama tetap mencantumkan nama saya sebagai penulis/pencipta dan sebagai pemilik Hak Cipta.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya.

Dibuat di : Medan

Pada tanggal : 22 Januari 2025

Yang Menyatakan



Dinda Lestari Pandia

## ABSTRAK

**Pendahuluan** : Salah satu faktor risiko utama PKV adalah diabetes melitus, sebuah kondisi metabolik kronis yang ditandai dengan hiperglikemia atau kadar gula darah yang tinggi secara terus-menerus. Senyawa metabolit sekunder dalam minyak kelapa sawit dapat memiliki efek protektif terhadap berbagai kondisi penyakit. Senyawa ini memiliki potensi untuk melindungi terhadap kerusakan oksidatif dan inflamasi, yang merupakan mekanisme kunci dalam patogenesis PKV yang diinduksi oleh diabetes. **Metode** : Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental *in vivo*, dengan desain penelitian *posttest only control group design*. Penelitian dilakukan mulai bulan Mei 2024 – Januari 2025 di Laboratorium Terpadu Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara. Populasi dan sampel yang digunakan dalam penelitian ini adalah tikus *strain Wistar* Jantan dengan Teknik pengambilan sampel menggunakan teknik sampling kuota (*quota sampling*) dengan jumlah sampel sebanyak 30 tikus. Tikus dibagi menjadi 5 kelompok : kelompok negatif, kelompok perlakuan, perlakuan ekstrak kelapa sawit dosis 100 mg/kgBB, perlakuan ekstrak kelapa sawit dosis 200 mg/kgBB dan perlakuan ekstrak kelapa sawit dosis 300 mg/kgBB. Tikus dilakukam aklimatiasi selama 7 hari, kemudian kelompok kontrol positif diberikan perlakuan selama 4 minggu dengan ketentuan setiap kelompok. Analisis data menggunakan analisis uji *Kruskal Wallis* dan dilanjutkan dengan uji *Mann-Whitney*. **Hasil** : Nilai *mean* dan standar deviasi pada kelompok KN sebesar 0,00 dan 0,000, KP sebesar 2,00 dan 0. Pada P1 didapati nilai *mean* dan standar deviasi sebesar 2,00 dan 0,00, Pada sebesar 1,2 dan 1,06 dan Pada P3 sebesar 1,12 dan 0,9. Dari hasil uji *Kruskall – Wallis* didapati nilai signifikan sebesar 0,003 *p-value* (<0,05) sehingga dapat disimpulkan bahwa KN, KP, P1, P2, dan P3 memiliki perbedaan yang signifikan. Pengaruh pemberian ekstrak buah kelapa sawit dengan dosis 100 mg/kgBB, 200 mg/kgBB dan 300 mg/kgBB dilakukan uji *Mann – Whitney* didapatkan nilai signifikan sebesar 0,008 *p-value* (<0,05) sehingga terdapat perbedaan yang signifikan antar kelompok ataupun *variable*. **Kesimpulan** : Pemberian ekstrak buah kelapa sawit dosis 300 mg/kgBB lebih baik dibandingkan dengan pemberian ekstrak buah kelapa sawit dosis 100 mg/kgBB dan 200 mg/kgBB

## ABSTRACT

**Introduction:** One of the primary risk factors for cardiovascular disease (CVD) is diabetes mellitus, a chronic metabolic condition characterized by persistent hyperglycemia or elevated blood glucose levels. Secondary metabolite compounds in palm oil may have protective effects against various diseases. These compounds have the potential to protect against oxidative damage and inflammation, which are key mechanisms in the pathogenesis of diabetes-induced CVD. **Methods:** This study is an *in vivo* experimental study with a posttest-only control group design. The research was conducted from May 2024 to January 2025 at the Integrated Laboratory of the Faculty of Medicine, Muhammadiyah University of North Sumatra. The population and sample consisted of male Wistar strain rats, selected using quota sampling, with a total sample size of 30 rats. The rats were divided into five groups: negative control group, positive control group, and three treatment groups receiving palm fruit extract at doses of 100 mg/kgBW, 200 mg/kgBW, and 300 mg/kgBW, respectively. The rats underwent a 7-day acclimatization period, followed by a 4-week treatment period specific to each group. Data analysis was conducted using the Kruskal-Wallis test followed by the Mann-Whitney test for further comparison. **Results:** The mean and standard deviation values were 0.00 and 0.000 for the negative control group (KN), 2.00 and 0.00 for the positive control group (KP), 2.00 and 0.00 for group P1, 1.2 and 1.06 for group P2, and 1.12 and 0.9 for group P3. The Kruskal-Wallis test revealed a significant value of 0.003 ( $p$ -value < 0.05), indicating significant differences among the groups (KN, KP, P1, P2, P3). The effect of administering palm fruit extract at doses of 100 mg/kgBW, 200 mg/kgBW, and 300 mg/kgBW was further analyzed using the Mann-Whitney test, yielding a significant value of 0.008 ( $p$ -value < 0.05), indicating significant differences between the groups and variables. **Conclusion:** The administration of palm fruit extract at a dose of 300 mg/kgBW is more effective compared to doses of 100 mg/kgBW and 200 mg/kgBW.

## DAFTAR ISI

<b>LEMBAR JUDUL .....</b>	<b>i</b>
<b>HALAMAN PENGESAHAN .....</b>	<b>ii</b>
<b>HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS.....</b>	<b>iii</b>
<b>KATA PENGANTAR.....</b>	<b>iv</b>
<b>PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI SKRIPSI UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS .....</b>	<b>vii</b>
<b>ABSTRAK .....</b>	<b>viii</b>
<b>DAFTAR ISI.....</b>	<b>x</b>
<b>DAFTAR TABEL.....</b>	<b>xiii</b>
<b>DAFTAR GAMBAR.....</b>	<b>xiv</b>
<b>DAFTAR LAMPIRAN .....</b>	<b>xv</b>
<b>DAFTAR SINGKATAN.....</b>	<b>xvi</b>
<b>BAB 1 PENDAHULUAN .....</b>	<b>1</b>
1.1 Latar Belakang .....	1
1.2 Rumusan Masalah .....	3
1.3 Tujuan Umum .....	3
1.4 Tujuan Khusus .....	3
1.5 Manfaat Penelitian .....	3
1.5.1 Manfaat Teoritis .....	3
1.5.2 Manfaat Praktis .....	4
<b>BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA.....</b>	<b>5</b>
2.1 Ekstrak Buah Kelapa Sawit.....	5
2.1.1 Morfologi .....	5
2.1.2 Kandungan .....	11
2.1.3 Kegunaan.....	12
2.1.4 Kandungan Dalam Buah Kelapa Sawit ( <i>Elaeis guineensis</i> <i>Jacq.</i> ).....	13
2.1.5 Senyawa Fitokimia Pada Buah Kelapa Sawit ( <i>Elaeis guineensis</i> <i>Jacq.</i> ).....	14
2.1.6 Antioksidan Buah Kelapa Sawit ( <i>Elaeis guineensis Jacq.</i> ) Dalam Penurunan Kadar Glukosa Darah .....	16
2.2 Senyawa Flavonoid .....	17
2.3 Jantung .....	19
2.3.1 Anatomi Jantung .....	19
2.3.2 Fisiologi Jantung .....	23
2.3.3 Histologi Jantung.....	24
2.4 Kriteria Skor Dallas Untuk Miokarditis.....	29
2.5 Patogenesis Diabetes Mellitus Terhadap Kardiovaskular.....	30
2.6 Hubungan Senyawa Antioksidan Terhadap Inflamasi Seperti Sistem Pertahanan ROS .....	32
2.6.1 Spesies Oksigen Reaktif (ROS) dan Inflamasi.....	32

2.6.1.1	Spesies Oksigen Reaktif (ROS) .....	32
2.6.1.2	Inflamasi dan ROS .....	32
2.6.2	Senyawa Antioksidan dan Mekanisme Kerjanya .....	33
2.6.2.1	Definisi dan Fungsi Senyawa Antioksidan .....	33
2.6.2.2	Contoh Senyawa Antioksidan .....	33
2.6.3	Hubungan Antara Senyawa Antioksidan dan Inflamasi.....	33
2.6.3.1	Pengaruh Senyawa Antioksidan terhadap Inflamasi .....	33
2.7	Farmakokinetik Flavonoid dan Interaksi Radikal Bebas dengan Antioksidan .....	34
2.7.1	Farmakokinetik Flavonoid .....	34
2.7.1.1	Penyerapan .....	34
2.7.1.2	Distribusi .....	35
2.7.1.3	Metabolisme .....	35
2.7.1.4	Eliminasi.....	35
2.7.2	Interaksi Radikal Bebas dengan Antioksidan.....	36
2.7.2.1	Radikal Bebas.....	36
2.7.2.2	Mekanisme Antioksidan.....	36
2.7.3	Contoh Flavonoid dan Efeknya .....	36
2.7.3.1	Quercetin .....	36
2.7.3.2	Epigallocatechin Gallate (EGCG) .....	37
2.8	<i>Rattus norvegicus strain Wistar</i> .....	37
2.9	Streptozotocin .....	38
2.9.1	Mekanisme Kerja .....	38
2.9.2	Farmakokinetik.....	39
2.10	Kerangka Teori.....	40
2.11	Kerangka Konsep .....	41
2.12	Hipotesis.....	41
	<b>BAB 3 METODE PENELITIAN .....</b>	<b>42</b>
3.1	Definisi Operasional.....	42
3.2	Jenis Penelitian.....	43
3.2.1	Waktu Penelitian .....	43
3.2.2	Tempat Penelitian.....	43
3.3	Populasi dan Sampel Penelitian .....	44
3.3.1	Kriteria Inklusi .....	44
3.3.2	Kriteria Ekslusi.....	45
3.4	Teknik Pengambilan Sampel.....	45
3.4.1	Alat dan Bahan .....	45
3.4.2	Cara Pengerjaan Penelitian.....	46
3.5	Prosedur Terminasi Tikus .....	47
3.6	Pembuatan Preparat Histologi Jantung .....	47
3.7	Persiapan Pembuatan Ekstrak Kelapa Sawit ( <i>Elaeis guineensis Jacq.</i> ).....	48
3.8	Pengumpulan Data .....	49
3.9	Analisis Data .....	50
3.10	Alur Penelitian .....	51
	<b>BAB 4 HASIL DAN PEMBAHASAN .....</b>	<b>52</b>

4.1	Hasil Penelitian .....	52
4.1.1	Hasil Uji Ekstrak Buah Kelapa Sawit .....	52
4.1.2	Gambaran Histopatologi Jantung Masing – Masing Kelompok.....	53
4.2	Analisis Data .....	54
4.3	Pembahasan.....	56
4.3.1	Hasil Uji Fitokimia.....	56
4.3.2	Histopatologi Jantung Masing – Masing Kelompok.....	58
4.3.3	Pembahasan Mengenai Analisa Data pada Masing – Masing Kelompok.....	60
4.3.4	Keterbatasan Penelitian .....	63
	<b>BAB 5 KESIMPULAN DAN SARAN .....</b>	<b>64</b>
5.1	Kesimpulan .....	64
5.2	Saran.....	64
	<b>DAFTAR PUSTAKA .....</b>	<b>65</b>
	<b>LAMPIRAN.....</b>	<b>70</b>

## DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 2.1 Komposisi Asam Lemak pada Minyak Kelapa Sawit .....	11
Tabel 2.2 Komposisi Trigliserida pada Minyak Kelapa Sawit .....	12
Tabel 2.3 Syarat Mutu Minyak Kelapa Sawit <sup>16</sup> .....	13
Tabel 3.1 Variabel Operasional.....	42
Tabel 4.1 Hasil Uji Fitokimia Ekstrak Buah Kelapa Sawit .....	53
Tabel 4.2 Hasil Skoring Tingkat Kerusakan Jantung Tikus Masing – Masing Kelompok .....	54
Tabel 4.3 Hasil Uji <i>Kruskal – Wallis</i> .....	54
Tabel 4.4 Hasil Uji <i>Mann-Whitney</i> .....	55

## DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 2.1 Morfologi Kelapa Sawit .....	6
Gambar 2.2 Biji Sawit.....	8
Gambar 2.3 Struktur Umum Flavonoid (1), Isoflavonoid (2), dan Neoflavonoid (3) .....	17
Gambar 2.4 Struktur Lanneaflavonol (4), Dihidrolanneaflavonol (5), Miricitrin (6), Dan Betmidin (7) .....	18
Gambar 2.5 Jantung Normal dan Sirkulasinya .....	20
Gambar 2.6 Endokardium .....	24
Gambar 2.7 Serat Purkinje .....	25
Gambar 2.8 Miokardium.....	26
Gambar 2.9 Dinding Pembuluh Darah.....	27
Gambar 2.10 Endothelium <sup>21</sup> .....	28
Gambar 2.11 <i>Cappilare</i> <sup>21</sup> .....	28
Gambar 2.12 <i>Rattus norvegicus strain Wistar</i> .....	38
Gambar 2.13 Struktur Streptozotocin .....	38
Gambar 2.14 Kerangka Teori.....	40
Gambar 2.15 Kerangka Konsep .....	41
Gambar 3.1 Alur Penelitian.....	51
Gambar 4.1 Hasil Pengamatan Jaringan Miokardium Tikus .....	53

## DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran 1. <i>Ethical Clearance</i> .....	70
Lampiran 2. Surat Izin Penelitian.....	71
Lampiran 3. Identifikasi Tumbuhan Buah Kelapa Sawit.....	72
Lampiran 4. Surat Selesai Penelitian .....	73
Lampiran 5. Uji Fitokimia Kelapa Sawit .....	76
Lampiran 6. Hasil Gambaran Histopatologi .....	77
Lampiran 7. Data Statistik <i>IBM SPSS</i> .....	78
Lampiran 8. Dokumentasi .....	84
Lampiran 9. Daftar Riwayat Hidup.....	86
Lampiran 10. Artikel Penelitian.....	87

## DAFTAR SINGKATAN

ACE	- Angiotensin-Converting Enzyme
AGE	- Advanced Glycation End-products
AMPK	- AMP-activated Protein Kinase
ATP	- Adenosine Triphosphate
CVD	- Cardiovascular Disease
CD	- Cardiomyocytes
FFA	- Free Fatty Acid (Asam Lemak Bebas)
GLUT 2	- Glucose Transporter 2
GPx	- Glutathione Peroxidase
HE	- Hematoxylin-Eosin
HF	- Heart Failure
HFpEF	- Heart Failure with preserved Ejection Fraction
HFrEF	- Heart Failure with reduced Ejection Fraction
HDL	- High-Density Lipoprotein
IL-6	- Interleukin-6
KLT	- Kromatografi Lapis Tipis
LDL	- Low-Density Lipoprotein
NF- $\kappa$ B	- Nuclear Factor Kappa B
PJK	- Penyakit Jantung Koroner
PI3K-Akt	- Phosphoinositide 3-Kinase/Protein Kinase B
PKV	- Penyakit Kardiovaskular
RSPO	- Roundtable on Sustainable Palm Oil
ROS	- Reactive Oxygen Species
SPSS	- Statistical Package for the Social Sciences
STZ	- Streptozotocin
SOD	- Superoxide Dismutase
VCI	- Vena Cava Inferior
VCS	- Vena Cava Superior
VLDL	- Very Low-Density Lipoprotein
WHO	- World Health Organization
Spp.	- Spesies (plural)
Tg	- Tandem (kelompok buah sawit)
ppm	- Part Per Million (bagian per juta)
Kg	- Kilogram (satuan berat)
m	- Meter (satuan panjang)
cm	- Centimeter (satuan panjang)
H	- Tinggi tanaman (unit panjang)
$^{\circ}$ C	- Celsius (satuan suhu)

# **BAB 1**

## **PENDAHULUAN**

### **1.1 Latar Belakang**

Secara global, salah satu penyebab utama kematian adalah penyakit kardiovaskular (CCP). Berdasarkan data dari Organisasi Kesehatan Dunia (WHO), PKV bertanggung jawab atas sekitar 17,9 juta kematian tahun, atau 31% dari semua kematian di seluruh dunia. Diabetes mellitus, penyakit metabolik kronis yang ditandai dengan hiperglikemia, atau kadar gula darah yang meningkat secara konsisten, adalah salah satu faktor risiko utama PKV. Jenis diabetes yang paling umum, diabetes mellitus tipe 2, sering memiliki efek samping yang besar, seperti membahayakan organ penting termasuk jantung dan arteri darah. Kondisi hiperglikemia kronis pada diabetes dapat menyebabkan stres oksidatif dan inflamasi, yang merupakan kontributor utama dalam perkembangan PKV.<sup>1,2</sup>

Diabetes melitus tipe 1, meskipun kurang umum dibandingkan dengan tipe 2, juga memiliki dampak yang signifikan terhadap kesehatan kardiovaskular. Pada diabetes tipe 1, penghancuran sel beta pankreas yang menghasilkan insulin menyebabkan kekurangan insulin absolut, sehingga mengakibatkan hiperglikemia. Salah satu model yang sering digunakan dalam penelitian diabetes tipe 1 adalah induksi streptozotocin pada tikus. Streptozotocin adalah agen diabetogenik yang selektif terhadap sel beta pankreas, menyebabkan kerusakan sel beta dan menghasilkan kondisi hiperglikemia yang serupa dengan diabetes tipe 1 pada manusia.<sup>2</sup>

Salah satu pendekatan yang sedang berkembang dalam upaya untuk mengurangi dampak buruk dari diabetes dan komplikasinya adalah penggunaan senyawa alami yang memiliki potensi efek terapeutik. Senyawa flavonoid, yang merupakan kelompok besar dari senyawa fenolik yang ditemukan dalam berbagai tanaman, telah menunjukkan berbagai efek biologis yang menguntungkan, termasuk sifat antioksidan, antiinflamasi, dan kardioprotektif. Flavonoid bekerja dengan cara mengurangi produksi radikal bebas, meningkatkan aktivitas enzim

antioksidan, dan menghambat jalur inflamasi, yang semuanya berkontribusi dalam melindungi jantung dari kerusakan akibat stres oksidatif dan inflamasi.<sup>3,4</sup>

Industri makanan dan farmasi sangat bergantung pada minyak nabati, yang terutama berasal dari buah kelapa sawit (*Elaeis guineensis* Jacq.). Minyak kelapa sawit kaya akan lemak, tetapi juga mengandung sejumlah zat bioaktif, seperti flavonoid, karotenoid, dan tokotrienol. Beberapa studi telah menunjukkan bahwa senyawa-senyawa ini memiliki potensi untuk melindungi terhadap kerusakan oksidatif dan inflamasi, yang merupakan mekanisme kunci dalam patogenesis PKV yang diinduksi oleh diabetes. Minyak kelapa sawit juga kaya akan vitamin E, yang dikenal memiliki efek antioksidan yang kuat.<sup>3-5</sup>

Penelitian sebelumnya telah menunjukkan bahwa flavonoid dalam minyak kelapa sawit dapat memiliki efek protektif terhadap berbagai kondisi penyakit. Sebagai contoh, penelitian sebelumnya juga menunjukkan bahwa tokotrienol, sebuah bentuk vitamin E yang ditemukan dalam minyak kelapa sawit, dapat mengurangi risiko aterosklerosis dengan menghambat oksidasi LDL. Selain itu, penelitian lain sebelumnya menunjukkan bahwa tokotrienol memiliki efek protektif terhadap iskemia-reperfusi jantung, yang merupakan kondisi yang sering terkait dengan PKV.<sup>6,7</sup>

Penelitian ini berfokus pada pengaruh senyawa antioksidan dalam ekstrak minyak kelapa sawit terhadap histopatologi jantung pada tikus putih *strain Wistar* yang telah diinduksi streptozotocin. Induksi streptozotocin pada tikus menyebabkan hiperglikemia dan kerusakan oksidatif, yang pada akhirnya dapat menyebabkan perubahan patologis pada jaringan jantung. Melalui analisis histopatologi, penelitian ini akan memberikan wawasan mengenai mekanisme kerja senyawa antioksidan dalam melindungi jantung dari kerusakan akibat hiperglikemia dan stres oksidatif.<sup>3,8</sup>

Selain itu, penelitian ini juga akan mengevaluasi potensi penggunaan minyak kelapa sawit sebagai sumber bahan alami dalam pengembangan terapi baru untuk PKV. Buah kelapa sawit adalah salah satu produk unggulan Indonesia, yang merupakan salah satu produsen terbesar minyak kelapa sawit di dunia. Pemanfaatan ekstrak buah kelapa sawit dalam bidang medis tidak hanya akan

memberikan nilai tambah ekonomi tetapi juga mendukung pengembangan terapi yang lebih aman dan efektif berbasis bahan alami.

## **1.2 Rumusan Masalah**

Bagaimana pengaruh senyawa antioksidan dalam ekstrak buah kelapa sawit (*Elaeis guineensis* Jacq.) terhadap histopatologi jantung pada *Rattus norvegicus strain Wistar* yang telah diinduksi streptozotocin.

## **1.3 Tujuan Umum**

Menganalisis pengaruh senyawa antioksidan dalam ekstrak buah kelapa sawit terhadap gambaran histopatologis jantung pada *Rattus norvegicus strain Wistar* yang telah diinduksi streptozotocin.

## **1.4 Tujuan Khusus**

1. Melihat penurunan respon inflamasi dari hasil gambaran histopatologis jantung *Rattus norvegicus strain Wistar* yang telah diinduksi streptozotocin setelah diberikan ekstrak buah kelapa sawit.
2. Melihat perbaikan jaringan sel otot jantung dari hasil gambaran histopatologis jantung *Rattus norvegicus strain Wistar* yang telah diinduksi streptozotocin setelah diberikan ekstrak buah kelapa sawit.
3. Membandingkan hasil gambaran histopatologis jantung *Rattus norvegicus strain Wistar* yang telah diinduksi streptozotocin antara kelompok berbagai dosis ekstrak buah kelapa sawit dan kelompok kontrol.

## **1.5 Manfaat Penelitian**

### **1.5.1 Manfaat Teoritis**

1. Menambah pengetahuan mengenai potensi senyawa antioksidan dalam ekstrak buah kelapa sawit sebagai agen protektif terhadap kerusakan jantung yang diakibatkan oleh diabetes.

2. Memberikan wawasan baru tentang mekanisme antioksidan dan antiinflamasi dari senyawa metabolit sekunder dalam konteks penyakit kardiovaskular yang diinduksi oleh diabetes.

### **1.5.2 Manfaat Praktis**

1. Memberikan dasar ilmiah bagi pengembangan terapi alternatif berbasis senyawa alami dari buah kelapa sawit untuk pengelolaan penyakit kardiovaskular pada pasien diabetes.
2. Mendukung penggunaan sumber daya alam yang melimpah seperti ekstrak kelapa sawit dalam aplikasi medis, yang dapat memberikan nilai tambah ekonomi bagi negara penghasil buah kelapa sawit.
3. Memberikan informasi bagi praktisi medis tentang potensi penggunaan ekstrak buah kelapa sawit sebagai suplemen dalam pengelolaan diabetes dan komplikasi kardiovaskular.

## **BAB 2**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1 Ekstrak Buah Kelapa Sawit**

Salah satu sumber minyak nabati adalah minyak kelapa sawit (*Elaeis guineensis* Jacq.), yang termasuk dalam keluarga palmae. Dengan 22 provinsi yang sekarang melihat pengembangan perkebunan kelapa sawit, Indonesia memiliki potensi yang sangat besar untuk kelapa sawit. Ada banyak kegunaan tanaman kelapa sawit. Baik bisnis makanan maupun non-makanan dapat memanfaatkan produk tanaman ini.<sup>3,9</sup>

Tanaman tropis yang dikenal sebagai kelapa sawit (*Elaeis guineensis* Jacq.) berasal dari Afrika Barat. Karena menghasilkan minyak kelapa sawit, salah satu minyak nabati paling populer di dunia, tanaman ini sangat signifikan secara ekonomi. Dalam industri kuliner, kosmetik, dan bahan bakar, minyak sawit banyak digunakan. Di banyak negara, terutama di Asia Tenggara, di mana Indonesia dan Malaysia adalah produsen terkemuka di dunia, minyak sawit telah berkembang menjadi komoditas vital.<sup>5,9</sup>

#### **2.1.1 Morfologi**

##### **1. Taksonomi Kelapa Sawit**

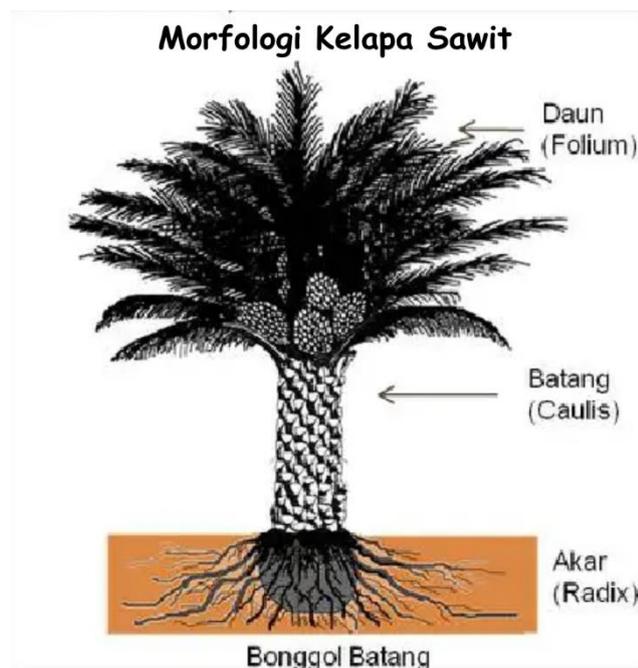
Taksonomi kelapa sawit dikelompokkan sebagai berikut:

- Kingdom : *Streptophyta*
- Sub kingdom : *Viridiplantae*
- Divisi : *Tracheophyta*
- Filum : *Angiosperms*
- Ordo : *Arecales*
- Famili : *Areaceae* (dahulu disebut *Palmae*)
- Sub famili : *Cocoidae*
- Genus : *Elaeis*
- Spesies : *E. guineensis*

Taksonomi ini menunjukkan bahwa kelapa sawit termasuk dalam keluarga palem, yang mencakup berbagai tanaman tropis penting.<sup>5,10</sup>

## 2. Morfologi Kelapa Sawit

Klasifikasi tanaman kelapa sawit adalah Kingdom : *Plantae*, Infra Kingdom: *Streptophyta*, Sub Kingdom : *Viridiplantae*, Divisi : *Tracheophyta*, Super Divisi : *Embryophyta*, Sub Divisi : *Spermatophytina*, Ordo : *Arecales*, Kelas : *Magnoliopsida*, Genus : *Elaeis* Jacq, Family : *Areceaceae*, Spesies : *Elaeis guineensis* Jacq.<sup>5</sup>



Gambar 2.1 Morfologi Kelapa Sawit<sup>10</sup>

Meskipun akar kelapa sawit biasanya lebih dekat ke tanah, mereka kadang-kadang dapat mencapai kedalaman yang lebih dalam. Akar utama, sekunder, tersier, dan kuartener yang membentuk sistem akar berserat kelapa sawit. Akar primer muncul dari pangkal batang, menyebar secara horizontal, dan terjun ke dalam bumi pada sudut yang berbeda. Mereka biasanya berdiameter 6–10 mm. Akar sekunder dengan diameter 2-4 mm dibentuk oleh percabangan akar primer. Akar sekunder biasanya terbelah lagi untuk menghasilkan akar kuartener setelah bercabang untuk membentuk akar tersier dengan diameter 0,7–1,2 mm.<sup>5,11</sup>

Batang kelapa sawit tidak bisa bercabang karena titik tumbuhnya hanya satu. Oleh sebab itu, arah tumbuhnya hanya satu (vertikal atau ke atas). Titik pertumbuhan ini akan menghasilkan segmen batang dan daun, yang akan menaikkan tinggi batang. Secara alami, tanaman kelapa sawit dapat tumbuh setinggi 25 meter. Namun, tanaman ini hanya tingginya sekitar 12 meter karena alasan pertanian. Segmen daun sebelumnya akan mengembangkan pola perkembangan yang teratur jika Anda memperhatikan dengan seksama. Pola yang dihasilkan berbentuk seperti spiral. Rumus daunnya adalah  $1/8$  karena 8 bintik interstisial. Tergantung pada karakter bawaan (genetik) sejak lahir, spiral dapat dimulai dari kiri ke kanan atau sebaliknya. Tanaman kelapa sawit hanya dapat tumbuh secara horizontal hingga diameter kurang lebih 90 cm. Selain itu, umur komersial tanaman kelapa sawit adalah sekitar 25 tahun.<sup>9,12</sup>

Susunan daun kelapa sawit digabungkan, bersirip rata dan bertulang sejajar dan membentuk satu daun yang panjangnya mencapai 7,5-9 meter. Dalam satu pohon kelapa sawit dewasa ada 40-60 pelepah. Jika pemangkasan tidak dilakukan pada saat panen, jumlah daun akan mencapai lebih dari 60. Dalam setahun setiap pohon akan menghasilkan 20-30 daun dan kemudian berkurang menjadi 18-25 daun seiring bertambahnya usia tanaman. Jumlah sebaran pada setiap pelepah berkisar antara 250-400 daun. Daun muda yang masih tunas berwarna kuning pucat. Jumlah daun, panjang daun, dan jumlah sebaran tergantung pada usia tanaman. Jumlah daun dan sebaran meningkat seiring dengan usia tanaman. Daun juga akan lebih panjang daripada tanaman yang belum matang. Daun terbuka lebih cepat di tanah subur, yang memudahkan mereka untuk menjalankan perannya sebagai tempat respirasi dan fotosintesis.<sup>9,10</sup>

Pabrik kelapa sawit itu monoecious. Ini menunjukkan bahwa satu pohon memiliki mekar jantan dan betina. Pengaturan untuk bunga jantan dan betina berbeda satu sama lain. Namun kadang-kadang, satu kelompok bunga akan memiliki mekar jantan dan betina (*hermafrodit*). Umumnya tanaman kelapa sawit melakukan penyerbukan silang. Bunga muncul dari ketiak daun dan setiap ketiak daun hanya dapat menghasilkan satu infloresen (bunga majemuk). Pada masing-masing tanaman, terlihat bahwa ketiak daun tertentu tidak menghasilkan

infloresen karena infloresens prospektif tertentu biasanya putus selama tahap awal perkembangannya.<sup>13</sup>

Berondolan, buahnya, dikumpulkan dalam tandan. Ada sekitar 1.600 tandan dalam satu bundel. Tanaman muda akan menyediakan 20 hingga 22 tandan setiap tahun. Tanaman yang lebih tua sering menghasilkan 12-14 tandan buah setiap tahun. Setiap bundel memiliki berat antara 25 dan 35 kilogram. Tiga jenis kelapa sawit dibedakan berdasarkan ketebalan cangkangnya, dan mereka adalah sebagai berikut:<sup>11</sup>

1. *Pisifera* adalah jenis yang biasanya memiliki aborsi buah dan tidak membuat cangkang. Kandungan minyak dalam *pisifera* subur bisa mencapai 40%.
2. *Dura* adalah jenis dengan ekstraksi minyak 16-18% dan ketebalan cangkang 2-8 mm. Kultivar komersial biasanya diproduksi menggunakannya sebagai pohon induk.
3. *Tenera* adalah hibrida cangkang tipis 0,5–4,0 mm dari *dura* dan *pisifera*. Tergantung pada jenisnya, ekstraksi minyak mungkin berkisar antara 22 hingga 32 persen atau lebih tinggi.



Gambar 2.2 Biji Sawit<sup>11</sup>

## 1. Struktur Buah

Buah kelapa sawit adalah drupa yang memiliki struktur khas. Berikut adalah deskripsi lapisan-lapisan pada buah kelapa sawit:<sup>14</sup>

- Eksokarp: Lapisan luar buah yang keras dan berwarna oranye hingga merah. Permukaannya kasar dan sering kali dilapisi dengan lapisan lilin.
- Mesokarp: Lapisan tengah yang merupakan bagian yang paling berlemak. Mesokarp ini berfungsi sebagai sumber utama minyak sawit setelah proses ekstraksi.
- Endokarp: Lapisan dalam yang melindungi biji atau inti. Endokarp ini keras dan memiliki struktur seperti cangkang yang melindungi embrio di dalamnya.

## 2. Deskripsi Morfologi<sup>9,15</sup>

- Buah: Setiap tandan buah kelapa sawit terdiri dari banyak buah kecil yang terikat pada tangkai. Ukuran buah bervariasi, tetapi umumnya bulat atau oval.
- Daun: Daun kelapa sawit berbentuk pinat, dengan bagian yang panjang dan daun yang menyirip.
- Batang: Batang kelapa sawit tegak, berbentuk silindris, dan sering kali terbungkus oleh sisik daun yang telah gugur.

Tergantung pada jenis tanamannya, buah kelapa sawit dapat berkisar dalam warna dari hitam hingga ungu hingga merah. Setiap selubung daun memiliki rumpun buah yang muncul darinya. Sekitar 2.000 buah palem dengan berbagai tingkat kematangan biasanya membentuk tandan. Tandan berwarna merah-oranye dianggap matang atau siap untuk dipanen. Kulit buah palem dewasa memiliki lebih banyak karoten, pigmen merah alami, yang memberikan warnanya.<sup>9</sup>

Ada empat komponen penting untuk buah kelapa sawit, antara lain:

1. Eksoskarp : Kulit buahnya licin dan merah.
2. Mesoskarp : Serat buah dengan kandungan minyak tinggi
3. Endoskarp : Cangkang pelindung di sekitar inti

4. Inti sawit (kernel) : Sebetulnya adalah biji yang merupakan bagian dalam perbanyak generatif tanaman. Inti sawit terbagi menjadi dua komponen, yakni:

- a. Endosperm, merupakan jaringan cadangan makanan yang mengandung karbohidrat, lemak, dan protein difungsikan untuk mensuplai kebutuhan nutrisi dalam pertumbuhan embrio dan kecambah muda.
- b. Embrio adalah pendahulu dari individu kelapa sawit baru, tanaman kecil.

Pengolahan buah sawit menghasilkan minyak sawit. Trigliserida dan nontrigliserida (nutrisi) adalah konstituen minyak kelapa sawit, yang merupakan molekul yang tidak larut dalam air seperti minyak nabati lainnya pada umumnya.<sup>9</sup>

### 3. Proses Budidaya dan Pemanfaatan

#### a. Budidaya

Kelapa sawit memerlukan iklim tropis dengan curah hujan tinggi dan suhu yang stabil antara 24-32°C. Tanaman ini tumbuh optimal di tanah yang kaya akan nutrisi dan memiliki drainase yang baik. Proses budidaya meliputi penanaman bibit, pemeliharaan tanaman, dan pemanenan buah. Pemanenan dilakukan setiap 7-10 hari untuk mendapatkan hasil maksimal.<sup>15</sup>

#### b. Pemanfaatan

Minyak kelapa sawit digunakan dalam berbagai produk, termasuk:<sup>9,14,15</sup>

- Makanan: Digunakan dalam pembuatan margarin, minyak goreng, dan beberapa produk makanan olahan.
- Kosmetik: Dalam sabun, sampo, dan produk perawatan kulit.
- Industri: Dalam produksi biofuel dan produk-produk industri lainnya.

Produksi kelapa sawit sering kali dikaitkan dengan deforestasi, hilangnya habitat satwa liar, dan perubahan iklim. Deforestasi untuk memberi jalan bagi tanaman kelapa sawit dapat meningkatkan emisi karbon dan membahayakan keanekaragaman hayati. Menerapkan metode pertanian berkelanjutan dan memperoleh sertifikasi seperti RSPO (*Roundtable on Sustainable Palm Oil*) adalah contoh langkah-langkah mitigasi.<sup>15,16</sup>

### 2.1.2 Kandungan

Minyak kelapa sawit mengandung senyawa antioksidan seperti betakaroten, tokoferol dan tokotrienol. Asam lemak yang terkandung di dalam minyak kelapa sawit sebagian besar adalah asam lemak jenuh yaitu asam palmitat. Tidak seperti asam lemak tak jenuh, yang memiliki setidaknya satu ikatan rangkap antara atom karbon penyusunnya, asam lemak jenuh hanya memiliki satu ikatan. Minyak tinggi asam lemak tak jenuh sering digunakan dalam pembuatan mayones karena asam lemak jenuh lebih stabil, sedangkan asam lemak tak jenuh memiliki dua atau lebih ikatan rangkap dan membentuk cairan pada suhu 25°C bahkan pada suhu rendah. Hal ini karena asam lemak tak jenuh memiliki titik beku yang lebih tinggi daripada asam lemak jenuh. Asam lemak yang membentuk trigliserida menentukan apakah mereka cair atau padat. Jika trigliserida mengandung banyak asam lemak tak jenuh dengan titik leleh rendah, mereka akan cair. Susunan asam lemak minyak kelapa sawit adalah sebagai berikut:<sup>9,16</sup>

Tabel 2.1 Komposisi Asam Lemak pada Minyak Kelapa Sawit<sup>9</sup>

Asam Lemak	Minyak Kelapa Sawi Terhadap Asam Lemak Total (%)	
	Kisaran	Rata-Rata
Asam lemak jenuh:		
Kaproat	-	-
Kaprilat	-	-
Kaprat	-	-
Laurat	0,1 – 1,0	0.2
Maristat	0,9 – 1,5	1.1
Palmiat	41,8 – 45,8	44.0
Strearate	4,2 – 5,1	4.5
Arakidat	-	-
Asam lemak tak jenuh		
Palmitoleat	0.1 – 0.3	0.1
Oleat	37.3 – 40.8	39.2
Linoleiat	9.1 – 11.0	10.1
Linolenat	0.0 – 0.6	0.4
Arakidonat	0.2 – 0.7	0.4
Reksadekadonat	-	-

Minyak kelapa sawit tinggi tokoferol dan mengandung asam lemak jenuh dan tak jenuh dalam jumlah yang seimbang. Lebih sulit bagi lemak dengan kandungan asam lemak jenuh yang tinggi untuk menghasilkan emulsi daripada

lemak dengan asam lemak yang memiliki satu atau dua ikatan rangkap dan jumlah atom karbon yang sama. Dibandingkan dengan lemak dengan asam lemak jenuh rantai panjang, lemak dengan rantai asam lemak jenuh yang lebih pendek akan membuat emulsi lebih mudah.<sup>16</sup>

Trigliserida, yang merupakan ester gliserol dengan tiga molekul asam lemak, membentuk minyak kelapa sawit. Minyak berada dalam fase cair pada suhu kamar karena semakin tak jenuh asam lemak dalam molekul trigliserida, semakin rendah titik cairan minyak. Lemak semi-kompak dengan komposisi yang ditetapkan adalah minyak kelapa sawit.<sup>9</sup>

Kualitas minyak sawit secara signifikan dipengaruhi oleh asam lemak bebas, kadang-kadang dikenal sebagai *FFA*. Air hadir dan akan bereaksi dengan minyak (trigliserida) untuk membuat *FFA*. Hasil minyak pada buah kelapa sawit akan menurun jika konsentrasi *FFA* tinggi. Susunan trigliserida minyak kelapa sawit adalah sebagai berikut:

Tabel 2.2 Komposisi Trigliserida pada Minyak Kelapa Sawit<sup>16</sup>

<b>Trigliserida</b>	<b>Jumlah (%)</b>
Tripalmitin	3 – 5
Dipalmito - Stearin	1 – 3
Oleo - Miristopalmitin	0 – 5
Oleo – Dipalmitin	21 – 43
Oleo – Palmitostearin	10 – 11
Palmito – Diolein	32 – 48
Stearo – Diolein	0 – 6
Linoleo – Diolein	o – 12

### 2.1.3 Kegunaan

Selain trigliserida, zat non-trigliserida seperti nutrisi juga ada dalam minyak kelapa sawit. Karotenoid, vitamin E (tokotrienol dan tokoferol), sterol, fosfolipid, glikolipid, terpenoid, dan hidrokarbon alifatik adalah beberapa zat kimia yang membentuk nutrisi, bersama dengan kontaminan tambahan. Vitamin E dan karotenoid adalah dua dari banyak zat kimia yang bermanfaat bagi kesehatan. 500–700 ppm (500 mg/2 kg buah kelapa sawit) karotenoid hadir dalam buah kelapa sawit.<sup>9,16</sup>

Selain karotenoid, minyak sawit juga memiliki kandungan vitamin E yang terdiri dari tokoferol sebesar 60 – 70 %. Kadar tokoferol cukup tinggi yaitu 500-800 ppm (600mg/ 2 kg buah kelapa sawit). Tokoferol memiliki beberapa bentuk isomer yaitu  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ -, dan  $\delta$ -tokoferol. Aktivitas terbesar dimiliki oleh komponen  $\alpha$ -tokoferol. Tabel II.3 dan II.4 berturut – turut menunjukkan komposisi karotenoid dan tokoferol dalam minyak kelapa sawit.<sup>9,16</sup>

Minyak kelapa sawit banyak digunakan sebagai bahan baku di berbagai industri, termasuk sektor makanan dan non-makanan. Kualitas minyak sawit harus diperhitungkan berdasarkan fungsi dan aplikasinya. Standar mutu minyak sawit adalah sebagai berikut.<sup>9,16</sup>

Tabel 2.3 Syarat Mutu Minyak Kelapa Sawit<sup>16</sup>

No.	Jenis Uji	Satuan	Persyaratan
1.	Keadaan		
	- Bau	-	Normal
	- Rasa	-	Normal
	- Warna	Merah/Kuning	Maks 5,0/50
2.	Kadar air dan bahan menguap (b/b)	%	Maks 0,1
	Asam lemak bebas		
3.	(dihitung sebagai asam palmitat)	%	Maks 0,3
4.	Bilangan peroksida	Mek O <sub>2</sub> /kg	Maks 10*
5.	Vitamin A	IU/g	Min 45*
6.	Minyak pelican		Negatif
7.	Cemaran		
	- Kadmium (Cd)	Mg/kg	Maks 0,2
	- Timbal (Pb)	Mg/kg	Maks 0,1
	- Timah (Sn)	Mg/kg	Maks 40,0/250,0**
	- Merkuri (Hg)	Mg/kg	Maks 0,05
8.	Cemaran arsen (As)	Mg/kg	Maks 0,1

#### 2.1.4 Kandungan Dalam Buah Kelapa Sawit (*Elaeis guineensis* Jacq.)

Buah kelapa sawit (*Elaeis guineensis* Jacq.) merupakan sumber utama minyak nabati yang kaya akan berbagai komponen bioaktif. Minyak yang diekstraksi dari mesokarp buah ini mengandung asam lemak jenuh dan tak jenuh, dengan dominasi asam palmitat (sekitar 41,3–49,0%), asam oleat (34,0–43,2%), dan asam linoleat (8,4–12,9%). Komposisi asam lemak ini berperan penting dalam menentukan karakteristik fisik dan nutrisi minyak kelapa sawit.<sup>52</sup>

Selain asam lemak, buah kelapa sawit juga mengandung senyawa minor namun signifikan seperti fosfolipid. Fosfolipid dalam minyak sawit terdiri dari beberapa jenis, termasuk fosfatidilinositol, fosfatidiletanolamin, fosfatidilkolin, fosfatidilgliserol, dan difosfatidilgliserol. Meskipun persentasenya kecil, fosfolipid berperan dalam stabilitas emulsi dan kualitas minyak selama penyimpanan.<sup>53</sup>

Komponen bioaktif lain yang terdapat dalam buah kelapa sawit adalah karotenoid, terutama pada mesokarp. Karotenoid berfungsi sebagai antioksidan alami yang memberikan warna oranye kemerahan pada minyak sawit mentah. Selain itu, karotenoid memiliki potensi sebagai agen fotoprotektif dan termoprotektif, yang dapat melindungi sel dari kerusakan akibat paparan cahaya dan suhu tinggi.<sup>54</sup>

Meskipun penelitian mengenai kandungan senyawa antioksidan dalam buah kelapa sawit masih terbatas, beberapa studi menunjukkan adanya senyawa antioksidan dalam bagian lain dari tanaman ini. Misalnya, ekstrak bunga jantan kelapa sawit diketahui mengandung flavonoid, meskipun dalam jumlah yang relatif kecil (sekitar 0,17%). Kehadiran flavonoid dan metabolit sekunder lain ini menarik untuk diteliti lebih lanjut mengingat potensinya sebagai antioksidan yang dapat memberikan manfaat kesehatan, termasuk dalam melindungi jaringan jantung dari kerusakan oksidatif.<sup>55</sup>

### **2.1.5 Senyawa Fitokimia Pada Buah Kelapa Sawit (*Elaeis guineensis* Jacq.)**

Buah kelapa sawit (*Elaeis guineensis* Jacq.) mengandung berbagai senyawa fitokimia yang berpotensi memberikan manfaat kesehatan. Salah satu kelompok utama adalah senyawa fenolik, yang dikenal memiliki aktivitas antioksidan signifikan. Penelitian yang telah dilakukan sebelumnya menggunakan metode spektrofotometri UV-Vis mengidentifikasi bahwa ekstrak buah kelapa sawit mengandung total fenolik sebesar 1,46 mg/L. Kehadiran senyawa fenolik ini berperan penting dalam menetralkan radikal bebas dan mencegah kerusakan oksidatif pada sel.<sup>56</sup>

Selain senyawa fenolik, buah kelapa sawit juga mengandung flavonoid, yang merupakan subkelompok dari senyawa fenolik dengan struktur kimia spesifik. Flavonoid memiliki berbagai aktivitas biologis, termasuk antiinflamasi, antikanker, dan kardioprotektif. Dalam studi yang sama, ditemukan bahwa ekstrak buah kelapa sawit memiliki total kandungan flavonoid sebesar 5,81 mg/L. Kandungan flavonoid ini menunjukkan potensi buah kelapa sawit sebagai sumber senyawa bioaktif yang bermanfaat bagi kesehatan manusia.<sup>56</sup>

Lebih lanjut, analisis fitokimia menggunakan kromatografi lapis tipis (KLT) telah digunakan untuk mengidentifikasi keberadaan senyawa fitokimia dalam berbagai tanaman. Meskipun metode ini belum secara spesifik diterapkan pada buah kelapa sawit, penelitian yang telah dilakukan sebelumnya pada buah purnajawa menunjukkan bahwa KLT efektif dalam mendeteksi senyawa seperti flavonoid, fenolik, dan steroid. Penerapan metode serupa pada buah kelapa sawit dapat memberikan informasi lebih lanjut mengenai profil fitokimia yang terkandung di dalamnya.<sup>57</sup>

Buah kelapa sawit juga mengandung fitokimia tambahan seperti karotenoid dan tokoferol, selain flavonoid dan fenolik. Karotenoid adalah antioksidan yang melindungi sel dari kerusakan oksidatif dan memberikan minyak sawit mentah rona oranye kemerahan. Tokoferol, yang merupakan bentuk vitamin E, juga berperan sebagai antioksidan dan berkontribusi pada stabilitas minyak serta manfaat kesehatan lainnya. Kehadiran berbagai senyawa fitokimia ini menjadikan buah kelapa sawit sebagai sumber potensial untuk pengembangan produk kesehatan dan *nutraceutical*.<sup>58</sup>

Secara keseluruhan, komposisi fitokimia dalam buah kelapa sawit menunjukkan potensi terapeutik yang signifikan. Namun, diperlukan penelitian lebih lanjut untuk memahami mekanisme aksi dan manfaat klinis dari senyawa-senyawa ini, terutama dalam konteks pencegahan dan pengobatan penyakit kardiovaskular. Studi mendalam mengenai interaksi antara senyawa fitokimia dalam buah kelapa sawit dan sistem biologis manusia akan membantu dalam pengembangan aplikasi klinis yang efektif dan aman.<sup>58</sup>

### **2.1.6 Antioksidan Buah Kelapa Sawit (*Elaeis guineensis* Jacq.) Dalam Penurunan Kadar Glukosa Darah**

Buah kelapa sawit (*Elaeis guineensis* Jacq.) kaya akan senyawa antioksidan, seperti karotenoid dan tokoferol, yang berperan penting dalam mengurangi kadar glukosa darah. Senyawa-senyawa ini bekerja dengan menghambat oksidasi glukosa dalam darah, sehingga pankreas dapat memproduksi insulin secara optimal. Minyak kelapa sawit merah, yang tinggi karotenoid, telah terbukti dalam penelitian mengurangi kadar glukosa darah lebih cepat daripada konsentrat karotenoid saja.<sup>59</sup>

Selain itu, sifat antioksidan minyak sawit merah membantu melindungi sel pankreas dari kerusakan oksidatif. Akibatnya, dimungkinkan untuk mempertahankan atau meningkatkan produksi insulin, yang akan membantu mengontrol kadar glukosa darah. Dengan mencegah glukosa teroksidasi, kualitas antioksidan dari konstituen minor minyak kelapa sawit merah membantu mempertahankan operasi pankreas secara teratur.<sup>59</sup>

Selain itu, konsentrasi karotenoid yang tinggi dari minyak sawit merah dapat menurunkan kadar gula darah. Sebagai antioksidan, karotenoid melindungi sel-sel – termasuk sel pankreas penghasil insulin – dari kerusakan oksidatif. Karotenoid berkontribusi pada pemeliharaan sintesis insulin yang efisien, yang diperlukan untuk manajemen glukosa darah, dengan melindungi sel-sel ini.<sup>60</sup>

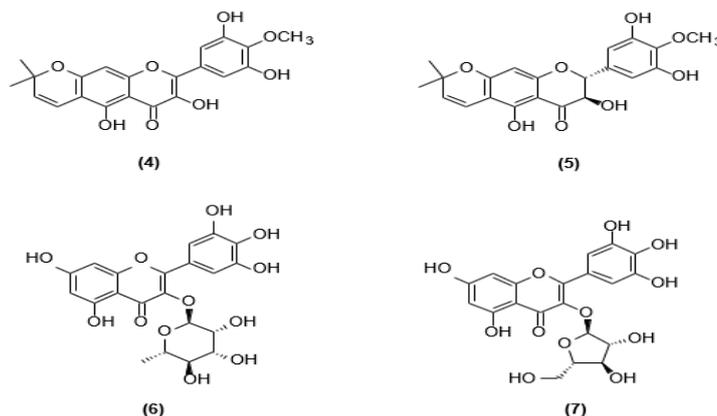
Selain itu, zat bioaktif dengan sifat antioksidan kuat seperti tokoferol dan tokotrienol ditemukan dalam minyak kelapa sawit merah. Zat-zat ini dapat meningkatkan sensitivitas insulin, yang sangat penting untuk mengontrol kadar glukosa darah, selain melindungi sel dari kerusakan oksidatif. Penciptaan produk kelapa sawit merah sebagai sumber makanan nutraceutical dan fungsional memiliki banyak janji untuk mengelola dan mencegah diabetes.<sup>61</sup>

Secara keseluruhan, antioksidan yang terdapat dalam buah kelapa sawit, terutama dalam bentuk minyak sawit merah, menunjukkan potensi signifikan dalam menurunkan kadar glukosa darah. Mekanisme ini melibatkan perlindungan sel-sel pankreas, peningkatan produksi insulin, dan peningkatan sensitivitas



Flavonoid adalah kelompok senyawa utama pada polifenol yang merupakan salah satu kelompok senyawa metabolit sekunder yang mengandung antioksidan yang baik. Flavonoid bermanfaat sebagai antioksidan dengan menyediakan atom hidrogen yang baik karena kecenderungannya untuk mengkelat logam, baik dalam bentuk glukosida (yang memiliki rantai samping glukosa) atau dalam bentuk bebas yang disebut aglicon. Berbagai penelitian epidemiologis telah menunjukkan bahwa mengkonsumsi tumbuhan yang mengandung flavonoid dengan aktivitas antioksidan kuat dapat menurunkan serangan penyakit kardiovaskular, kanker, diabetes, dan penyakit neurodegeneratif.<sup>17</sup>

Isolasi dari akar *L.Alata* menghasilkan 4 senyawa golongan flavonoid, dimana 2 di antaranya adalah senyawa baru flavonoid terprenilasi, yaitu lanneaflavonol (4) dan dihidrolanneaflavonol (5), dan 2 senyawa yang lain adalah senyawa flavonoid yang sudah diketahui sebelumnya, yaitu miricetin-3-O- $\alpha$ -ramnopiranosida (miricitrin) (6) dan miricetin-3-O- $\alpha$ -arabinofuranosida (betmidin) (7). Struktur dari masing-masing senyawa flavonoid tersebut disajikan pada Gambar 2.2 di bawah ini.<sup>17</sup>



Gambar 2.4 Struktur Lanneaflavonol (4), Dihidrolanneaflavonol (5), Miricetin (6), Dan Betmidin (7)<sup>18</sup>

Persentase glikosida flavonol terisolasi dari aktivitas pembersihan radikal bebas kontras dengan asam askorbat, antioksidan alami. Urutan nilai % penghambatan radikal bebas dari senyawa flavonoid yang didapatkan dari hasil

isolasi adalah senyawa 7>6>4>5. Hal ini sesuai dengan gagasan bahwa glikosida dapat menghasilkan radikal hidrogen ekstra karena jumlah gugus hidroksil bebas yang lebih banyak, mampu meredam radikal bebas lebih baik daripada aglikon.<sup>17</sup>

Flavonoid dapat diekstraksi dari jaringan tanaman menggunakan pelarut polar seperti etanol, metanol, atau kombinasi pelarut tersebut karena mengandung banyak gugus hidroksil yang tidak tersubstitusi, menjadikannya molekul polar.<sup>17</sup>

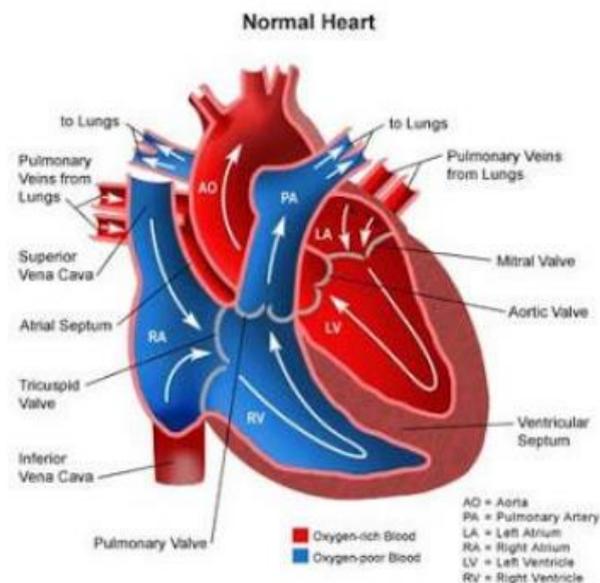
Isolasi merupakan suatu proses pemisahan atau penarikan senyawa bahan alam dengan bantuan pelarut yang sesuai. Kromatografi dan ekstraksi adalah dua metode untuk memisahkan komponen aktif metabolit sekunder dari tanaman. Agen penyaringan dalam prosedur ekstraksi ini akan melarutkan molekul metabolit sekunder berdasarkan karakteristik polaritasnya. Sifat bahan baku obat, kemampuan beradaptasi terhadap setiap jenis proses ekstraksi, dan pentingnya menghasilkan ekstrak yang sempurna atau hampir sempurna adalah beberapa kriteria yang masuk ke dalam memilih metode ekstraksi. Hasil dari pemisahan senyawa ini dapat dilanjutkan dengan karakterisasi sehingga senyawa tersebut bisa di klasifikasikan jenisnya, karakterisasi adalah proses penentuan sifat atau ciri-ciri dari suatu senyawa.<sup>17</sup>

Flavonoid dapat menghambat peroksidasi lipid, menekan kerusakan jaringan yang disebabkan oleh radikal bebas, dan menghambat enzim tertentu karena merupakan antioksidan yang dapat mentransfer elektron atau atom hidrogen ke senyawa radikal bebas dengan menghentikan tahap awal reaksi.<sup>17</sup>

## **2.3 Jantung**

### **2.3.1 Anatomi Jantung**

Seukuran kepala tangan, jantung adalah organ berotot dan berongga. Tugas utama jantung adalah memompa darah ke arteri darah dengan berkontraksi berulang kali dan berirama. Empat bilik jantung dikenal sebagai atrium, yang merupakan dua ruang atas, dan ventrikel, yang merupakan dua ruang bawah dan berfungsi sebagai pompa. Septum adalah dinding yang membagi dua atrium dan ventrikel menjadi bagian kiri dan kanan.<sup>19</sup>



Gambar 2.5 Jantung Normal dan Sirkulasinya.<sup>20</sup>

Batas-batas jantung yaitu:

1. Kanan : vena cava superior (VCS), atrium kanan, vena cava inferior (VCI)
2. Kiri : ujung ventrikel kiri
3. Anterior : atrium kanan, ventrikel kanan, sebagian kecil ventrikel kiri
4. Posterior : atrium kiri, 4 vena pulmonalis
5. Inferior : ventrikel kanan yang terletak hampir horizontal sepanjang diafragma sampai apeks jantung
6. Superior : apendiks atrium kiri

Perikardium, membran pelindung tunggal, mengelilingi jantung, yang ditempatkan di rongga dada. Perikardium, miokardium, dan endokardium adalah tiga lapisan yang membentuk dinding jantung. Kerangka otot berserat dan jantung terdiri dari jaringan ikat padat yang membentuk dinding jantung. Serat otot di jantung padat anastomosis dan bercabang. Jantung adalah organ berongga, berbentuk kerucut, berotot dengan puncak di bawah dan pangkal di atas. Bagian atas, atau puncak, miring ke kiri.<sup>19</sup>

Jantung memiliki berat sekitar 300 gram, meskipun berat dan ukurannya dipengaruhi oleh usia, jenis kelamin, berat badan, beratnya aktifitas fisik, dll.

Rata-rata jantung orang dewasa berdetak antara 60 hingga 80 kali per menit, mengeluarkan sekitar 70 mililiter darah dari setiap ventrikel dengan setiap detak, dengan total output sekitar 5 liter per menit.<sup>19</sup>

Jantung terletak di antara dua paru-paru di rongga mediastinum toraks, atau rongga dada. Perikardium, membran yang menyelimuti jantung, terdiri dari dua lapisan: membran paru dan perikardium parietal, lapisan luar yang terhubung ke tulang dada. Selain itu, epikardium, juga dikenal sebagai perikardium visceral, adalah lapisan terluar jantung.<sup>19</sup>

Cairan perikardium, yang ditemukan di dalam lapisan jantung, berfungsi untuk mengurangi gesekan yang disebabkan oleh aksi pemompaan jantung. Dinding jantung terdiri dari tiga lapisan: endokardium adalah lapisan dalam, lapisan tengah, juga dikenal sebagai miokardium, adalah lapisan otot, dan lapisan luar dikenal sebagai perikardium. Organ jantung terdiri dari empat ruang: atrium, yang memiliki dua dinding tipis, dan ventrikel, yang memiliki dua dinding tebal.<sup>19</sup>

#### 1. Atrium<sup>20</sup>

- a. Atrium kanan berfungsi sebagai ruang penyimpanan darah rendah oksigen dari seluruh tubuh. Darah dipompa ke ventrikel kanan dan kemudian ke paru-paru melalui sinus koroner, vena cava superior dan inferior, dan jantung itu sendiri.
- b. Atrium kiri menerima darah yang kaya oksigen dari kedua paru-paru melalui empat vena paru. Setelah itu, darah bergerak melalui aorta ke ventrikel kiri dan kemudian ke seluruh tubuh.

#### 2. Ventrikel (bilik)<sup>20</sup>

Permukaan dalam ventrikel memperlihatkan alur-alur otot yang disebut trabekula. Beberapa alur tampak menonjol, yang disebut muskulus papilaris. Ujung muskulus papilaris dihubungkan dengan tepi daun katup atrioventrikuler oleh serat-serat yang disebut korda tendinae.

- a. Ventrikel kanan, menerima darah dari atrium kanan dan dipompakan ke paru-paru melalui arteri pulmonalis.

- b. Atrium kiri memasok darah ke ventrikel kiri, yang kemudian memompanya ke seluruh tubuh melalui aorta. Septum ventrikel adalah partisi yang membagi kedua ventrikel ini.

Jantung memiliki katup yang memungkinkannya terhubung melintasi ruang, termasuk:

- a. Katup atrioventrikular dinamai demikian karena terletak di antara ventrikel dan atrium. Ini adalah:<sup>20</sup>
  - 1) katup trikuspidalis. Ini memiliki tiga daun katup dan terletak di antara atrium kanan dan ventrikel kanan. Bicuspidalis atau katup mitral. Ini memiliki dua katup dan terletak di antara atrium kiri dan ventrikel kiri. Selanjutnya, katup atrioventrikular menghentikan aliran balik selama fase sistolik ventrikel (kontraksi) dan memungkinkan darah mengalir dari setiap atrium ke ventrikel selama fase diastol ventrikel.
- b. Katup semilunaris<sup>20</sup>
  - 1) Katup pulmonal
    - Terletak di arteri pulmonalis, yang membagi ventrikel kanan dari arteri ini.
  - 2) Katup aorta
    - Itu terletak di antara aorta dan ventrikel kiri. Kedua katup semilunar ini bentuknya identik, dengan tiga selebaran katup simetris dan tonjolan seperti corong yang terhubung ke cincin serat. Katup semilunar menghentikan aliran balik periode diastol ventrikel dan memungkinkan darah mengalir dari setiap ventrikel ke aorta atau arteri pulmonalis selama sistolik ventrikel.

Empat katup membantu jantung mengedarkan darah melalui semua biliknya, menjaganya tetap mengalir ke arah yang benar dan mencegahnya kembali. Keempat katup ini adalah katup trikuspid yang terletak di antara atrium kanan dan ventrikel kanan, katup pulmonal, terletak di antara ventrikel kanan dan arteri pulmonal, katup mitral yang terletak di antara atrium kiri dan ventrikel kiri dan katup aorta, terletak di antara ventrikel kiri dan aorta. Selebaran anterior dan posterior adalah dua selebaran yang membentuk katup mitral. Ada tiga selebaran di katup yang berlawanan<sup>19</sup>

Baik sistem saraf simpatik maupun parasimpatis menginervasi jantung melalui saraf aferen dan eferen; saraf parasimpatis berasal dari saraf vagus melalui preksus jantung, dan serat ganglion pasca pendek bergerak melalui nodus SA dan AV sebelum hanya sedikit menyebar ke ventrikel; Saraf simpatik berasal dari batang toraks dan serviks atas, dan memasok ventrikel dan atrium. Jantung tidak memiliki persarafan somatik, tetapi stimulasi aferen vagal dapat mencapai tingkat kesadaran dan dirasakan sebagai rasa sakit.<sup>20</sup>

Arteri koroner memasok darah ke jantung. Dari sinus aorta anterior, arteri koroner kanan bergerak antara trunkus pulmonalis dan usus buntu atrium kanan sebelum turun ke kurva AV kanan dan akhirnya tiba di kurva intervensi posterior. Arteri dominan kanan adalah arteri yang berlanjut sebagai arteri keturunan posterior (PDA) pada 85% dari semua individu. Arteri koroner kiri terbelah menjadi arteri turunan anterior kiri, juga dikenal sebagai intervenskular dan sirkumfleks turunan anterior kiri (LAD), setelah muncul dari sinus aorta posterior kiri. LAD turun di depan dan di belakang puncak jantung.<sup>19</sup>

Sebagian besar darah vena mengalir ke atrium kanan melalui sinus koroner, yang mengarah ke sinus venosus sistemik di atrium kanan, yang mengalir di celah atrioventrikular dan secara anatomi mirip dengan atrium kiri.<sup>19</sup>

### **2.3.2 Fisiologi Jantung**

Mengenai perannya sebagai pompa darah, jantung dapat dilihat sebagai dua komponen yang berbeda. Masing-masing memiliki atrium kiri dan atrium-ventrikel kanan. Menurut bagaimana dua komponen pompa jantung bersirkulasi, pompa jantung kiri berkontribusi pada sirkulasi sistemik untuk seluruh tubuh, sedangkan pompa kanan melayani sirkulasi paru. Jantung terus melakukan dua bentuk sirkulasi ini, yang terkait langsung dengan oksigen yang dibutuhkan manusia untuk bertahan hidup.<sup>20</sup>

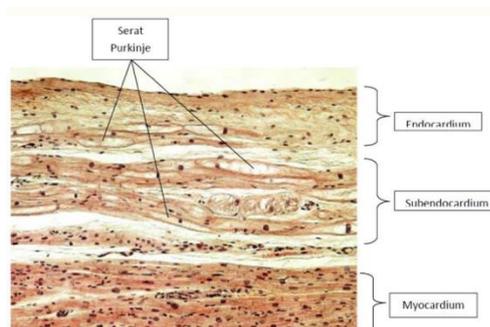
Darah mengalir ke dan dari jantung melalui lima arteri darah utama. Darah biru, yang diambil dari sirkulasi vena, dikeringkan ke sisi kanan jantung oleh vena cava inferior dan superior. Darah memasuki atrium kanan, bergerak ke ventrikel kanan melalui katup trikuspid, dan keluar dari ventrikel melalui katup paru.<sup>20</sup>

Setelah menjalani oksigenasi di paru-paru dan melepaskan karbon dioksida, darah biru berubah menjadi merah. Keempat vena paru kemudian membawa darah merah ini ke atrium kiri. Melalui katup mitral, darah bergerak dari atrium kiri ke ventrikel kiri sebelum dipompa ke aorta.<sup>20</sup>

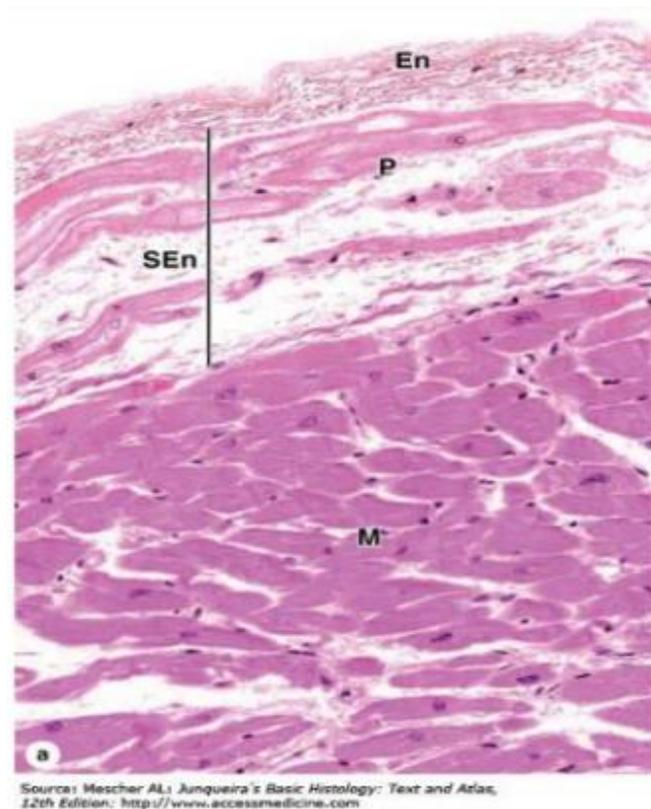
Tekanan darah sistolik adalah tekanan arteri yang dihasilkan dari kontraksi ventrikel kiri; Tekanan darah diastolik adalah tekanan yang menyebabkan arteri segera turun saat ventrikel terisi darah; kedua atrium berkontraksi secara bersamaan, seperti halnya kedua ventrikel; dan tekanan darah sistolik adalah tekanan arteri yang dihasilkan dari kontraksi ventrikel kiri, yang kemudian rileks dan darah dari atrium kiri mengalir ke ventrikel ini.<sup>20</sup>

### 2.3.3 Histologi Jantung

Dari dalam ke luar, dinding jantung terdiri dari tiga lapisan: epikardium, miokardium, dan endokardium. Endokardium adalah lapisan tipis yang melapisi katup jantung dan terdiri dari jaringan ikat subendotel tipis dan endotelium datar berlapis. Di bagian yang lebih dalam, ada jaringan ikat longgar subendokardial yang terhubung langsung ke endomium serat otot jantung di lapisan miokardium. Pada lapisan subendokardial, ditemukan adanya pembuluh darah kecil dan serat purkinje.<sup>21</sup>



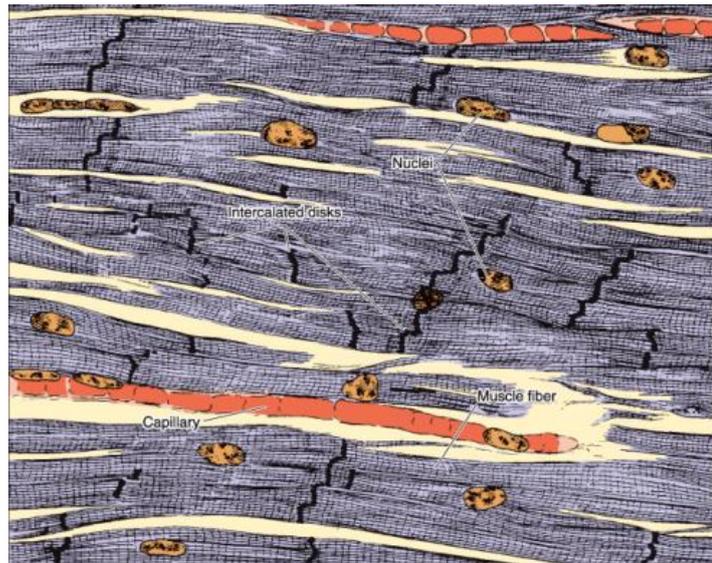
Gambar 2.6 Endokardium<sup>21</sup>



Gambar 2.7 Serat Purkinje<sup>21</sup>

Berdasarkan bentuknya, serat purkinje berbeda dengan serat otot jantung. Pada serat purkinje terlihat bahwa bentuk dan warnanya tampak lebih pucat. Pada serat purkinje juga terdapat glikogen dan mitokondria yang banyak. Pada miofibril, tampak relatif lebih sedikit dan terletak di serat perifer. Untuk diameter fibril juga lebih besar dan memiliki fungsi fisiologis sebagai konduktor. Untuk keadaan darurat dapat berfungsi sebagai *pacemaker* (15-40x/menit).<sup>21</sup>

Miokardium merupakan lapisan yang paling tebal dan terdiri dari seratserat otot jantung yang mengelilingi tiap ruangan. Miokardium membentuk hampir 95% dari dinding jantung. Lapisan miokardium pada dinding ventrikel jantung jauh lebih tebal dibandingkan dinding atrium. Hal ini dikarenakan ventrikel berperan dalam memompa darah dari jantung ke sirkulasi sitemik dan pulmonal.<sup>21</sup>



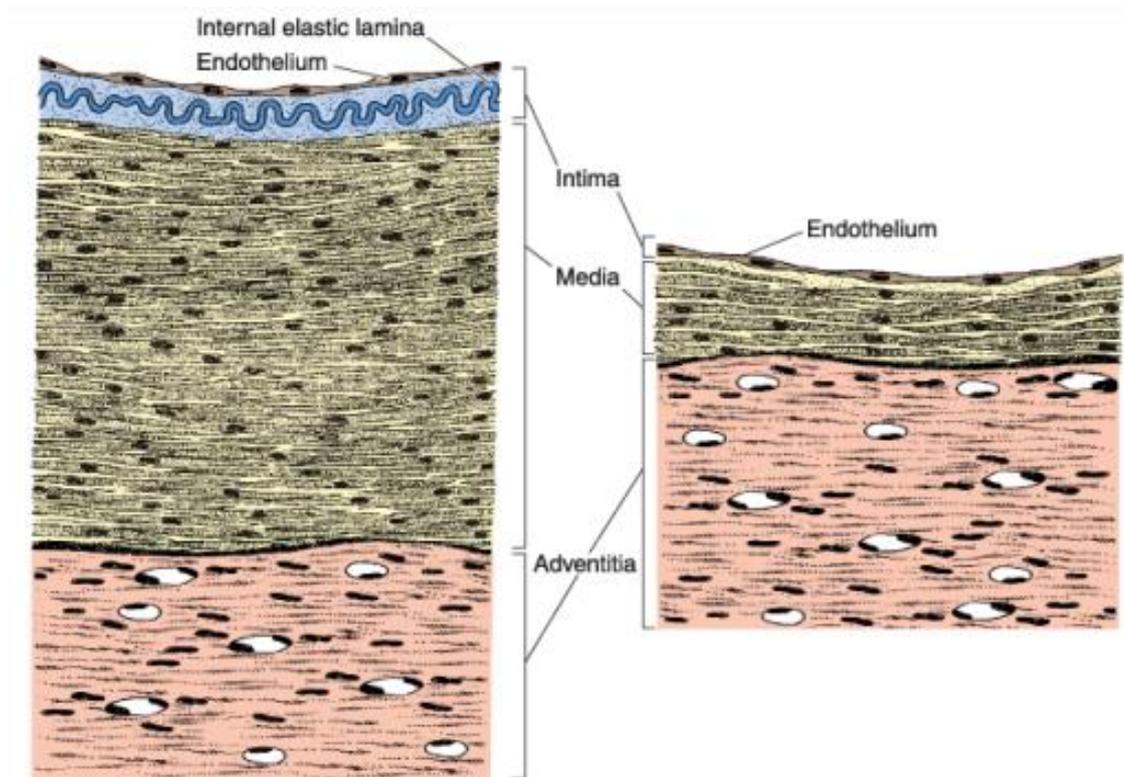
Gambar 2.8 Miokardium<sup>21</sup>

Miokardium berkontraksi dalam kardiomyosit kontraktile untuk memompa darah melalui aliran darah. Faktor natriuretik atrium diproduksi oleh mioendokrin kardiomyosit. Secara khusus, untuk mengatur kontraksi ritme jantung pada nodul kardiomyosit. Lapisan terakhir yang terletak paling luar adalah epikardium yang terdiri dari lapisan mesotel selapis gepeng dengan jaringan ikat longgar di bawahnya, yaitu lamina subepikardia. Lamina subepikardia mengandung jaringan ikat, jaringan adiposa, saraf, dan pembuluh darah koronaria.<sup>21</sup>

Mitokondria di otot jantung menempati lebih dari setengah volumenya, dan mereka menggunakan lebih banyak energi. Trigliserida dan glikogen menawarkan energi. Ada banyak mioglobin di miokardium. Memiliki diameter 15 mm dan panjang 80 mm, inti 1-2 yang terletak ditengah berbentuk oval. Sel otot jantung bercabang dan saling beranyaman yang teratur dalam lamina-lamina. Pada retikulum sarkoplasma otot jantung tidak membentuk sisterna terminal dan tidak seluas pada otot skelet, ujung kecil RS terletak dekat tubulus T. Tubulus T dapat memungkinkan kalsium ekstraseluler melewatinya. Sel-sel otot pada hipertrofi jantung akan memanjang dan membesar diameternya.<sup>20</sup>

Ada serosa dan fibrosis pada perikardium. Jaringan ikat yang kuat, elastis, dan padat tidak teratur yang terlihat pada fibrosis membantu menjaga kontraksi

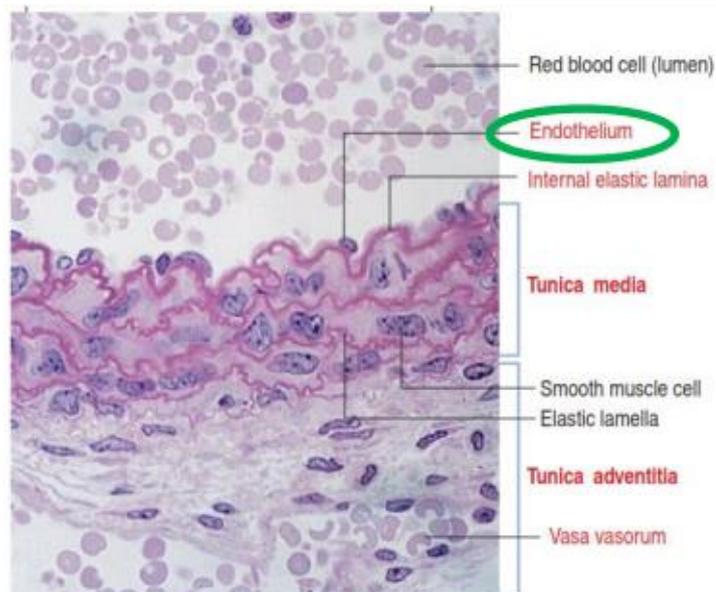
jantung agar tidak terlalu meregang. Melindungi jantung dan mempertahankan lokasi anatominya juga bermanfaat. Jaringan ikat fibroelastis dan sel epitel simpleks skuamosa (mesotel) ditemukan di seros dan berfungsi untuk menghasilkan cairan pelumas.



Copyright ©2006 by The McGraw-Hill Companies, Inc.  
All rights reserved.

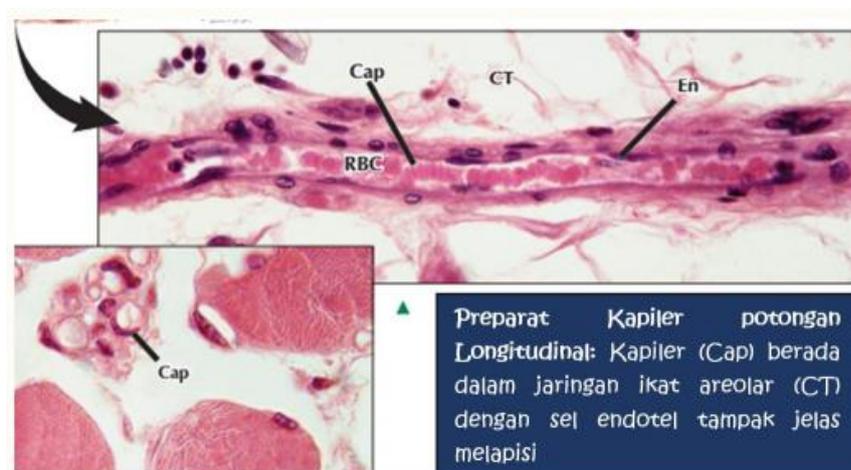
Gambar 2.9 Dinding Pembuluh Darah<sup>21</sup>

Terdapat 3 bagian dinding pembuluh darah yaitu tunika intima, tunika media dan tunika adventisia.



Gambar 2.10 Endothelium<sup>21</sup>

Kolagen tipe II, IV, dan V disekresikan di endotel. Ini mengandung enzim yang melekat pada membran ACE. Selain itu, ada enzim yang mengikat lipoprotein lipase dan mengaktifkan *bradykinin*, *serotonin*, *prostaglandin*, *trombin*, dan *norepinefrin*.<sup>21</sup>



Gambar 2.11 *Cappilare*<sup>21</sup>

Pertukaran gas, metabolit, nutrisi, dan produk limbah antara darah dan jaringan dilakukan oleh endotel dan perisit yang ditemukan dalam kapiler. Selain itu, ada otot, jaringan saraf, dan jaringan ikat. Mayoritas kelenjar memiliki fungsi testis dan endokrin.<sup>21</sup>

## 2.4 Kriteria Skor Dallas Untuk Miokarditis

Kriteria Skor Dallas adalah metode yang digunakan untuk diagnosis miokarditis, yaitu peradangan otot jantung. Kriteria ini dikembangkan untuk membantu identifikasi miokarditis dengan menggunakan pemeriksaan histopatologi dari biopsi miokardium. Berikut adalah penjelasan lengkap mengenai kriteria ini, termasuk detail histologis, klinis, dan sumber terbaru.<sup>22</sup>

### 1. Kriteria Histopatologis

Kriteria Dallas berfokus pada temuan histopatologis dalam jaringan jantung yang diambil melalui biopsi. Berikut adalah detail kriteria histopatologis:

- Peradangan Miokardium:

Miokarditis harus menunjukkan adanya infiltrasi sel-sel inflamasi dalam jaringan miokardium. Sel-sel inflamasi ini biasanya terdiri dari limfosit, tetapi dapat juga mencakup sel-sel lain seperti neutrofil atau eosinofil, tergantung pada etiologi penyakit. Kriteria ini harus dievaluasi melalui pemeriksaan mikroskopis jaringan biopsi.<sup>22</sup>

- Kerusakan Miokard:

Selain adanya peradangan, harus ada bukti kerusakan atau nekrosis pada sel-sel miokardium. Nekrosis atau degenerasi sel ini dapat terlihat sebagai perubahan struktural pada sel otot jantung, seperti pecahnya membran sel atau hilangnya struktur seluler normal.<sup>22</sup>

### 2. Pengabaian Penyebab Lain

Diagnosis Banding:

Untuk diagnosis miokarditis, penyebab lain yang dapat meniru miokarditis harus dikesampingkan. Ini termasuk infeksi, toksisitas, atau penyakit autoimun yang dapat menyebabkan gejala atau perubahan histopatologis yang mirip.

Misalnya, infeksi virus, efek samping obat, atau penyakit sistemik seperti lupus dapat meniru gejala miokarditis.<sup>23</sup>

### 3. Kesesuaian Klinis

#### Kesesuaian Gejala:

Temuan histopatologis harus sesuai dengan gambaran klinis pasien. Gejala klinis miokarditis meliputi nyeri dada, gagal jantung, aritmia, dan gejala sistemik seperti demam atau malaise. Evaluasi klinis penting untuk memastikan bahwa hasil biopsi mendukung diagnosis miokarditis.<sup>23</sup>

### 4. Prosedur Biopsi dan Evaluasi

#### a. Biopsi Jaringan:

Biopsi miokardium adalah prosedur yang dilakukan untuk mendapatkan sampel jaringan otot jantung. Prosedur ini harus dilakukan dengan hati-hati karena kualitas dan ukuran sampel dapat mempengaruhi hasil diagnosis. Biopsi biasanya dilakukan melalui kateterisasi jantung.<sup>24</sup>

#### b. Penilaian Histopatologi:

Sampel jaringan yang diambil akan diperiksa di bawah mikroskop untuk mengevaluasi adanya sel-sel inflamasi dan kerusakan sel miokardium. Kadang-kadang, pewarnaan khusus seperti pewarnaan imunohistokimia dapat digunakan untuk mengidentifikasi jenis sel inflamasi tertentu.<sup>24</sup>

## 2.5 Patogenesis Diabetes Mellitus Terhadap Kardiovaskular

Diabetes mellitus adalah penyebab langsung kardiomiopati diabetik, yang merupakan faktor risiko independen untuk gagal jantung. Diabetes juga menyebabkan jalur RAAS diaktifkan, yang mempercepat perkembangan aterosklerosis, penurunan kardiomiosit, dan fibrosis miokard yang luas juga.<sup>25</sup>

Diabetes Mellitus merupakan salah satu faktor risiko yang berkontribusi pada perkembangan PJK. Ketika pankreas tidak menghasilkan cukup insulin, hormon yang mengontrol gula darah atau glukosa, tubuh tidak dapat menggunakan insulin yang dihasilkannya secara efisien, mengakibatkan diabetes mellitus atau penyakit sistemik. Prevalensi dan jumlah kasus diabetes telah meningkat dalam beberapa dekade terakhir.<sup>26</sup>

Dasar hubungan antara diabetes dan gagal jantung bukan hanya komplikasi penyakit jantung iskemik, tetapi juga gangguan metabolisme seperti toksisitas glukosa dan lipotoksitas berdasarkan resistensi insulin, disfungsi endotel pembuluh darah, gangguan mikrosirkulasi, dan kegagalan kapiler. Berbagai mekanisme terlibat. Telah diusulkan bahwa disfungsi jantung dalam ketiadaan penyakit arteri koroner signifikan, hipertensi, dan penyakit katup harus disebut sebagai "kardiomiopati diabetik".<sup>27</sup>

Ada berbagai jenis gagal jantung yang terkait dengan diabetes. Kecuali penyakit arteri koroner, frekuensi disfungsi diastolik ventrikel kiri setinggi 40–60%. Menurut laporan, diabetes mempengaruhi lebih dari 40% individu dengan gagal jantung dengan fraksi ejeksi yang dipertahankan (HFpEF), dan patogenesis HFpEF dianggap terkait erat dengan diabetes. Gagal jantung dengan fraksi ejeksi rendah (HFrEF) dan disfungsi sistolik ventrikel kiri sering berkembang saat diabetes memburuk, tetapi disfungsi diastolik ventrikel kiri adalah tanda awal.<sup>27</sup>

Tabel dibawah ini menunjukkan mekanisme yang saat ini dianggap menyebabkan gagal jantung yang terkait dengan diabetes, dan ini tidak terbatas pada kardiomiopati diabetik. Hiperglikemia dan hiperinsulinemia yang diinduksi diabetes menyebabkan kerusakan kapiler, fibrosis miokardium, dan hipertrofi miokardium dengan disfungsi mitokondria. Lipotoksitas dengan penumpukan lemak atau droplet lipid yang luas teramati pada miosit kardiak. Selain itu, stres oksidatif dan peradangan yang meningkat menyebabkan fibrosis dan hipertrofi jantung.<sup>27</sup>

1. Penyakit arteri koroner.
2. Iskemia akibat gangguan kapiler (sirkulasi mikrokoroner abnormal).
3. Fibrosis miokardium meningkat dan hipertrofi miokardium.
4. Peningkatan aktivitas sistem renin-angiotensin-aldosteron (RAAS).
5. Metabolisme energi miokardium terganggu dan lipotoksitas.
6. Stres oksidatif yang meningkat akibat produk akhir glikasi maju (AGEs), peningkatan aktivitas RAAS, dan disfungsi mitokondria.
7. Disfungsi mitokondria.
8. Inflamasi.

9. Penanganan kalsium miokardium yang abnormal.
10. Disregulasi otonom dalam jantung.
11. Retensi natrium akibat hiperinsulinemia.

## **2.6 Hubungan Senyawa Antioksidan Terhadap Inflamasi Seperti Sistem Pertahanan ROS**

Senyawa antioksidan memiliki peran yang signifikan dalam mengatur dan mengendalikan proses inflamasi dalam tubuh. Hubungan antara senyawa antioksidan dan inflamasi berkisar pada kemampuannya untuk menangkal spesies oksigen reaktif (ROS) yang dapat menyebabkan kerusakan sel dan jaringan. Berikut adalah penjelasan lengkap mengenai hubungan ini, termasuk bagaimana senyawa antioksidan berinteraksi dengan sistem pertahanan ROS dan dampaknya terhadap inflamasi.<sup>28</sup>

### **2.6.1 Spesies Oksigen Reaktif (ROS) dan Inflamasi**

#### **2.6.1.1 Spesies Oksigen Reaktif (ROS)**

ROS adalah molekul yang mengandung oksigen yang sangat reaktif yang dapat membahayakan sel-sel tubuh. Mereka terdiri dari peroksida seperti hidrogen peroksida ( $H_2O_2$ ), hidroksil ( $\bullet OH$ ), dan radikal bebas seperti superoksida ( $O_2 \bullet^-$ ). Tubuh secara alami memproduksi ROS sebagai produk sampingan dari proses metabolisme, terutama di mitokondria. Namun, lipid, protein, dan DNA dapat mempertahankan kerusakan oksidatif dari ROS yang berlebihan.<sup>28</sup>

#### **2.6.1.2 Inflamasi dan ROS**

Inflamasi adalah respons biologis terhadap kerusakan jaringan atau infeksi, dan melibatkan aktivasi berbagai sel imun dan pelepasan mediator inflamasi. ROS berperan ganda dalam proses inflamasi:

- Sebagai Mediator Inflamasi: ROS dapat berfungsi sebagai sinyal yang memicu aktivasi sel-sel imun dan pelepasan mediator inflamasi seperti sitokin (misalnya,  $TNF-\alpha$ ,  $IL-1\beta$ ) dan prostaglandin.<sup>28</sup>

- Sebagai Molekul Kerusakan: ROS berlebihan dapat menyebabkan kerusakan jaringan dan meningkatkan peradangan dengan merusak sel-sel yang terkena.<sup>28</sup>

## 2.6.2 Senyawa Antioksidan dan Mekanisme Kerjanya

### 2.6.2.1 Definisi dan Fungsi Senyawa Antioksidan

Senyawa antioksidan adalah molekul yang dapat menetralkan ROS dan melindungi sel-sel dari kerusakan oksidatif. Mereka dapat berfungsi dengan cara:<sup>29</sup>

- Menghilangkan ROS: Mengkonversi ROS menjadi molekul yang kurang reaktif atau tidak berbahaya melalui reaksi kimia.
- Mengaktifkan Enzim Antioksidan: Meningkatkan aktivitas enzim antioksidan alami seperti *glutathione peroxidase*, *catalase*, dan *superoxide dismutase (SOD)*.
- Mencegah Pembentukan ROS: Menghambat proses yang menyebabkan pembentukan ROS, seperti reaksi peroksidasi lipid.

### 2.6.2.2 Contoh Senyawa Antioksidan

- Vitamin C (Asam Askorbat): Mengurangi spesies oksigen reaktif dengan cara bertindak sebagai donor elektron.<sup>29</sup>
- Vitamin E (Tokoferol): Mencegah peroksidasi lipid dengan memutus rantai reaksi pembentukan ROS dalam membran sel.<sup>29</sup>
- *Glutathione*: Molekul antioksidan utama dalam sel, berfungsi sebagai buffer redoks dan melindungi sel dari kerusakan oksidatif.<sup>29</sup>
- Polifenol: Senyawa alami dalam makanan seperti buah-buahan, sayuran, teh, dan anggur yang memiliki kemampuan antioksidan dan antiinflamasi.<sup>29</sup>

## 2.6.3 Hubungan Antara Senyawa Antioksidan dan Inflamasi

### 2.6.3.1 Pengaruh Senyawa Antioksidan terhadap Inflamasi

Senyawa antioksidan dapat mempengaruhi proses inflamasi dengan beberapa cara:<sup>30</sup>

- Mengurangi Stres Oksidatif: Dengan mengurangi tingkat ROS, senyawa antioksidan mengurangi kerusakan oksidatif pada sel-sel dan jaringan, yang pada gilirannya mengurangi respons inflamasi.
- Modulasi Jalur Inflamasi: Senyawa antioksidan dapat menghambat aktivasi jalur inflamasi seperti jalur *NF- $\kappa$ B* (*Nuclear Factor kappa B*) yang berperan dalam regulasi gen-gen inflamasi.
- Mengatur Aktivitas Sel Imun: Antioksidan dapat mempengaruhi aktivitas sel imun seperti makrofag, limfosit, dan neutrofil yang berperan dalam respon inflamasi.

Senyawa antioksidan memainkan peran penting dalam pengaturan inflamasi dengan cara mengurangi produksi ROS dan kerusakan oksidatif pada sel-sel tubuh. Dengan menetralkan ROS, senyawa antioksidan dapat mengurangi stres oksidatif, menghambat jalur inflamasi, dan mendukung kesehatan secara keseluruhan. Penelitian terbaru menunjukkan bahwa terapi antioksidan memiliki potensi dalam mengelola berbagai kondisi inflamasi dan penyakit kronis yang terkait dengan kerusakan oksidatif.<sup>30</sup>

## **2.7 Farmakokinetik Flavonoid dan Interaksi Radikal Bebas dengan Antioksidan**

Flavonoid adalah kelompok senyawa polifenolik yang banyak ditemukan dalam makanan dan memiliki berbagai manfaat kesehatan, termasuk aktivitas antioksidan. Untuk memahami manfaat ini secara efektif, penting untuk mengeksplorasi farmakokinetik flavonoid dan interaksi mereka dengan radikal bebas serta antioksidan.<sup>31</sup>

### **2.7.1 Farmakokinetik Flavonoid**

Farmakokinetik flavonoid mencakup bagaimana senyawa ini diserap, didistribusikan, dimetabolisme, dan dieliminasi dari tubuh. Proses ini sangat mempengaruhi efektivitas dan biodisponibilitas flavonoid.<sup>31</sup>

#### **2.7.1.1 Penyerapan**

- Absorpsi Oral: Flavonoid umumnya diserap melalui saluran pencernaan setelah dikonsumsi. Namun, penyerapan flavonoid dari makanan atau

suplemen seringkali tidak lengkap karena ukuran molekulnya dan kemampuannya untuk dilarutkan dalam air.<sup>32</sup>

- Biodisponibilitas: Flavonoid memiliki biodisponibilitas yang bervariasi, seringkali rendah, karena metabolisme cepat di saluran pencernaan dan hati. Misalnya, quercetin dan rutin, dua flavonoid yang umum, memiliki biodisponibilitas yang terbatas akibat konjugasi metabolik di usus dan hati.<sup>32</sup>

#### **2.7.1.2 Distribusi**

- Transportasi dalam Plasma: Flavonoid, yang sering melekat pada protein plasma, tersebar dalam plasma darah setelah penyerapan. Meskipun distribusinya tergantung pada karakteristik kimia masing-masing flavonoid, mereka dapat ditemukan di berbagai jaringan dan organ.<sup>31,32</sup>
- Penetrasi ke dalam Jaringan: Tergantung pada jenis flavonoid, flavonoid dapat mencapai sistem saraf pusat dan melintasi penghalang darah-otak.<sup>31,32</sup>

#### **2.7.1.3 Metabolisme**

- Metabolisme Hati: Flavonoid sering dimetabolisme di hati melalui konjugasi dengan glukuronida, sulfat, atau metil. Proses ini mengubah flavonoid menjadi bentuk yang lebih larut dalam air, memfasilitasi ekskresi.<sup>18</sup>
- Metabolit Aktif: Beberapa metabolit flavonoid dapat memiliki aktivitas biologis dan berkontribusi pada efek kesehatan yang ditimbulkan oleh flavonoid.<sup>18</sup>

#### **2.7.1.4 Eliminasi**

- Ekskresi: Flavonoid dan metabolitnya diekskresikan melalui urine dan feses. Waktu paruh flavonoid bervariasi, dengan beberapa flavonoid seperti quercetin memiliki waktu paruh yang relatif pendek.<sup>33</sup>

## 2.7.2 Interaksi Radikal Bebas dengan Antioksidan

### 2.7.2.1 Radikal Bebas

Karena mengandung satu atau lebih elektron yang tidak berpasangan, radikal bebas adalah bahan kimia yang sangat reaktif yang dapat membahayakan biomolekul termasuk DNA, protein, dan lipid. Radikal bebas meliputi, misalnya:<sup>33</sup>

- Superoksida ( $O_2 \cdot^-$ ): Dihasilkan dari aktivitas mitokondria dan berbagai reaksi enzimatik.
- Hidroksil Radikal ( $\cdot OH$ ): Sangat reaktif dan terbentuk dari hidrogen peroksida melalui reaksi Fenton.
- Peroksil Radikal ( $ROO\cdot$ ): Terbentuk selama peroksidasi lipid.

### 2.7.2.2 Mekanisme Antioksidan

Radikal bebas dapat dinetralkan oleh molekul antioksidan, melindungi sel dari bahaya oksidatif. Mereka melakukannya melalui sejumlah metode:<sup>34</sup>

- Donasi Elektron: Antioksidan seperti vitamin C dapat memberikan elektron kepada radikal bebas, mengubahnya menjadi molekul yang kurang reaktif.
- Pencegahan Peroksidasi Lipid: Antioksidan seperti vitamin E dapat memutus rantai peroksidasi lipid, mencegah kerusakan sel membran.
- Regenerasi Antioksidan: Beberapa antioksidan dapat membantu regenerasi bentuk aktif antioksidan lain. Misalnya, vitamin C dapat mengembalikan bentuk aktif vitamin E.

## 2.7.3 Contoh Flavonoid dan Efeknya

### 2.7.3.1 Quercetin

- Farmakokinetik: Quercetin memiliki penyerapan yang moderat dan cepat dimetabolisme di hati. Metabolit utama dari quercetin termasuk quercetin-3-glukuronida.<sup>35</sup>
- Efek Antioksidan: Quercetin menunjukkan kemampuan untuk mengatasi berbagai radikal bebas dan mengurangi stres oksidatif dalam model penelitian.<sup>35</sup>

### 2.7.3.2 Epigallocatechin Gallate (EGCG)

- Farmakokinetik: EGCG, ditemukan dalam teh hijau, memiliki penyerapan yang rendah tetapi efektif dalam mencapai konsentrasi tinggi di jaringan.<sup>35</sup>
- Efek Antioksidan: EGCG menunjukkan potensi tinggi dalam mengurangi pembentukan radikal bebas dan melindungi sel-sel dari kerusakan oksidatif.<sup>35</sup>

Farmakokinetik flavonoid mencakup penyerapan, distribusi, metabolisme, dan eliminasi yang mempengaruhi efektivitas biologis mereka. Flavonoid berfungsi sebagai antioksidan dengan menetralkan radikal bebas, mengurangi kerusakan oksidatif, dan modulasi inflamasi. Penelitian terbaru terus memperluas pemahaman kita tentang bagaimana flavonoid dan antioksidan lainnya berinteraksi dengan sistem pertahanan tubuh terhadap stres oksidatif, menawarkan wawasan untuk pengembangan strategi pencegahan dan terapeutik berbasis diet.<sup>32,35</sup>

## 2.8 *Rattus norvegicus strain Wistar*

Tikus Wistar, sering dikenal sebagai tikus putih (*Rattus norvegicus*), adalah hewan percobaan yang sering digunakan dalam pengujian, penelitian, dan pengajaran biomedis. Genetika dan strain yang dapat diakses secara luas dan dikarakterisasi dengan baik harus disalahkan untuk ini.<sup>36</sup>

Taksonomi *Rattus norvegicus strain Wistar* adalah sebagai berikut :<sup>36</sup>

Kingdom : *Animalia*  
 Phylum : *Chordata*  
 Kelas : *Mammalia*  
 Ordo : *Rodentia*  
 Subordo : *Myomorpha*  
 Famili : *Muridae*  
 Genus : *Rattus*  
 Spesies : *Norvegicus*

Berdasarkan sejarah perkembangbiakannya, tikus laboratorium dapat dibagi menjadi *outbred* dan *inbred*. Galur *outbred* biasanya digunakan untuk tujuan studi umum di mana homozigositas tidak terlalu penting dan cocok untuk

studi perilaku. Galur *inbred* digunakan untuk meneliti masalah yang berkaitan dengan karakteristik genetik dan fenotipik. Model tikus juga dibuat di laboratorium dengan teknik tertentu yang menginduksi perubahan pada hewan. *Strain* tikus berbeda secara signifikan dalam morfologinya. Sebagai contoh, galur albino secara konsisten menunjukkan gangguan penglihatan, sementara galur lain tampaknya memiliki ketajaman penglihatan yang lebih baik.<sup>36</sup>



Gambar 2.12 *Rattus norvegicus* strain Wistar<sup>37</sup>

## 2.9 Streptozotocin

Salah satu analog nitrosurea yang merupakan komponen N-methyl-N-nitrosurea adalah streptozotocin (STZ) (Lenzen, 2008). Streptozotocin, juga dikenal sebagai methylnitrosourea antiplastik, adalah molekul antibiotik alami. Bakteri *Streptomyces achromogenes* adalah sumber bahan kimia ini.<sup>38</sup>



Gambar 2.13 Struktur Streptozotocin<sup>38</sup>

### 2.9.1 Mekanisme Kerja

STZ dapat menimbulkan efek toksik dengan cara menembus sel  $\beta$  pankreas melalui transporter glukosa *GLUT 2*. Setelah menembus sel pankreas,

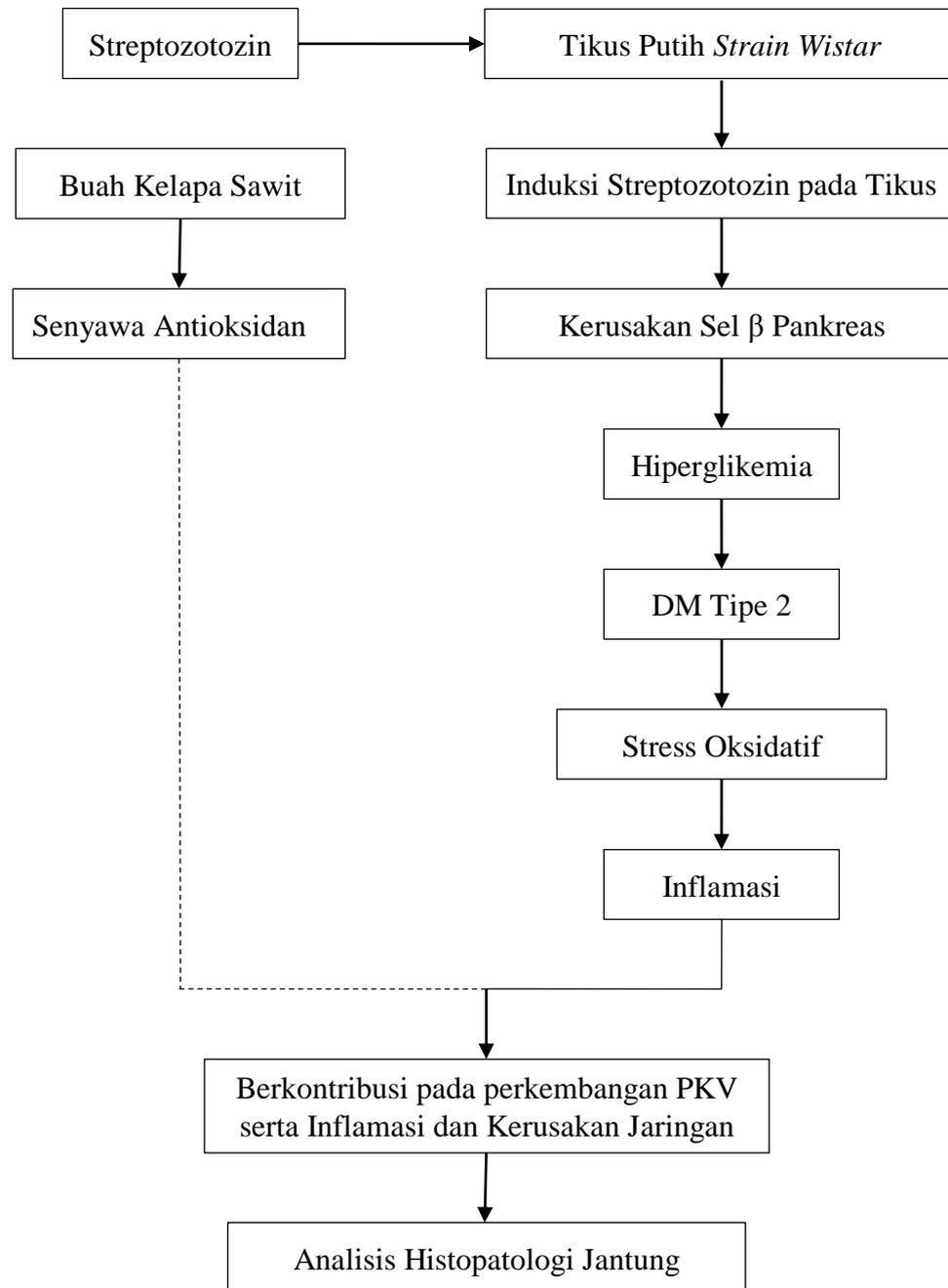
terjadi alkilasi DNA melalui peningkatan aktivitas guanilil siklase dan pembentukan *cGMP* oleh STZ melalui gugus nitrosourea yang mengakibatkan kerusakan pada sel  $\beta$  pancreas.<sup>38</sup>

Selain itu, STZ dapat menyebabkan produksi oksigen reaktif, yang memainkan peran penting dalam cedera sel pankreas dengan meningkatkan anion superoksida dan aktivitas oksidasi xanthine mitokondria. Dalam hal ini, STZ akan menghambat siklus Krebs dan mengurangi konsumsi oksigen mitokondria, yang akan membatasi produksi ATP dan secara drastis mengurangi nukleotida sel di pankreas, yang pada akhirnya mencegah sekresi dan sintesis insulin.<sup>38</sup>

### 2.9.2 Farmakokinetik

Pada streptozotocin, agen nitrosourea yang mengandung bagian glukosa dan mengganggu fungsi DNA akan mengalkilasi DNA, mengikat silang untaian DNA, dapat memodifikasi protein dan menghambat enzim yang terlibat dalam sintesis DNA. Untuk *half-life* terjadi selama 35 – 40 menit dengan *bioavailability* sebesar 17 – 25% dan memiliki onset selama 17 hari (dengan jadwal dosis 1500 mg/m<sup>2</sup>). Metabolism Streptozotocin dilakukan di *liver* dan di sekresi di *urine* (60 – 70 %).<sup>38</sup>

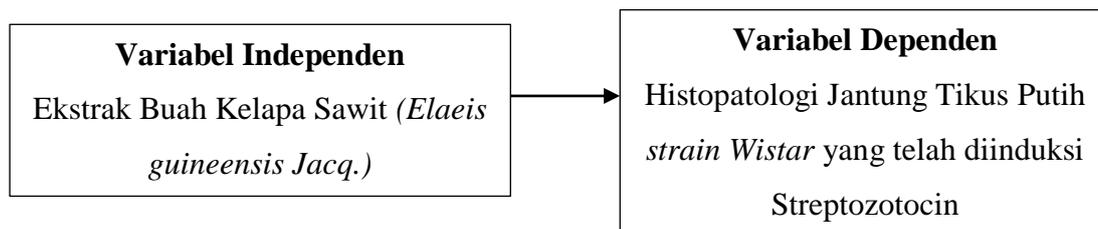
## 2.10 Kerangka Teori



Keterangan :  
 —————> : Menyebabkan / Menghasilkan  
 - - - - - : Menghambat

Gambar 2.14 Kerangka Teori

## 2.11 Kerangka Konsep



Gambar 2.15 Kerangka Konsep

## 2.12 Hipotesis

**Hipotesis awal (H<sub>0</sub>)** : Tidak ada efek antioksidan dan antiinflamasi ekstrak buah kelapa sawit (*Elaeis guineensis* Jacq.) terhadap gambaran histopatologis jaringan sel otot jantung tikus putih *strain* Wistar yang diinduksi streptozotocin.

**Hipotesis alternatif (H<sub>a</sub>)** : Ada efek antioksidan dan antiinflamasi ekstrak buah kelapa sawit (*Elaeis guineensis* Jacq.) terhadap gambaran histopatologis jaringan sel otot jantung tikus putih *strain* Wistar yang diinduksi streptozotocin.

**Bermakna** : Hipotesa awal (H<sub>0</sub>) ditolak  
Hipotesa alternatif (H<sub>a</sub>) diterima

**Tidak Bermakna** : Hipotesa awal (H<sub>0</sub>) diterima  
Hipotesa alternatif (H<sub>a</sub>) ditolak

## BAB 3

### METODE PENELITIAN

#### 3.1 Definisi Operasional

Tabel 3.1 Variabel Operasional

No	Variabel	Definisi	Alat Ukur	Hasil Ukur	Skala
1	<b>Independen</b>	Merupakan sebuah	Timbangan	-Dosis 100	Numerik
	Ekstrak	kandungan yang	digital	mg/kgBB	
	Buah	diperoleh dengan		-Dosis 200	
	Kelapa	cara mengekstrak		mg/kgBB	
	Sawit	buah kelapa sawit,		-Dosis 300	
	( <i>Elaeis guineensis Jacq.</i> )	yang dapat mempengaruhi kesehatan		mg/kgBB	
2	<b>Dependen</b>	Kondisi jaringan	Mikroskop	Skor kerusakan	Ordinal
	Histopatologi Jantung Tikus <i>strain Wistar</i>	dan fungsi jantung tikus <i>strain Wistar</i> yang telah dirangsang sehingga dalam kondisi gula darah yang tinggi	cahaya	dinilai menggunakan kriteria Dallas, yaitu:	
	Tikus <i>strain Wistar</i> yang telah diinduksi Streptozotocin			Skor 0: tidak terdapat infiltrasi sel radang dan nekrosis	
				Skor 1: ada infiltrat sel radang	
				Skor 2: ada infiltrat sel radang dan nekrosis	

### 3.2 Jenis Penelitian

Jenis penelitian ini menggunakan studi eksperimental *in vivo*, dengan desain penelitian *posttest only control group design*, yaitu untuk melihat apakah terdapat pengaruh pemberian senyawa antioksidan dalam ekstrak kelapa sawit terhadap histopatologi jantung tikus *strain Wistar* yang telah diinduksi streptozotocin.

#### 3.2.1 Waktu Penelitian

Penelitian ini akan dilakukan mulai bulan Mei 2024 – Januari 2025.

Tabel 3.2. Waktu Penelitian

No.	Jenis Kegiatan	Mei	Juni	Juli	Agustus	September	Oktober	November	Desember	Januari
1	Studi literatur	■	■	■						
2	Mempersiapkan alat dan bahan penelitian			■	■					
3	Melakukan <i>survey</i> lokasi penelitian				■	■				
4	Eksperimen						■	■	■	
5	Analisis data								■	■
6	Penyusunan laporan									■

#### 3.2.2 Tempat Penelitian

Penelitian ini dilakukan di Laboratorium Terpadu Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara.

### 3.3 Populasi dan Sampel Penelitian

Populasi dan sampel penelitian terdiri dari tikus galur Wistar jantan, dan jumlah sampel ditentukan menggunakan rumus Federer. Pengambilan sampel acak sederhana digunakan untuk memilih sampel yang memenuhi kriteria sampel:

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

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

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

$$4n-4 \geq 15$$

$$4n \geq 19$$

$$N \geq 5$$

Keterangan:

n: Jumlah Sampel

t: Jumlah Kelompok

Lima kepala adalah ukuran sampel minimum per kelompok, sesuai dengan hasil perhitungan menggunakan rumus Federer di atas. Enam tikus strain Wistar digunakan untuk setiap kelompok setelah putus tambahan 20% dari ukuran sampel minimum selesai dan sampel ditambahkan berdasarkan ukuran sampel penelitian. Dengan demikian, total diperlukan 30 tikus untuk percobaan. Adapun kriteria inklusi dan eksklusi dari sampel yang digunakan, yaitu:

#### 3.3.1 Kriteria Inklusi

1. Tikus *strain Wistar* jantan.
2. Usia 2-3 bulan.
3. Berat badan tikus 250-350 gram.
4. Tikus tidak dalam keadaan stres dan sudah beradaptasi dengan lingkungan penelitian.
5. Tikus dalam kondisi sehat tanpa kecacatan fisik dan aktif.
6. Tikus yang belum pernah digunakan dalam penelitian lain sebelumnya.

### 3.3.2 Kriteria Eksklusi

1. Tikus yang sakit dan mati selama pemeliharaan dan proses penelitian.
2. Tikus yang mengalami stres saat beradaptasi dengan lingkungan.
3. Tikus dengan penurunan berat badan hingga <250 gram.

### 3.4 Teknik Pengambilan Sampel

Penelitian ini menggunakan teknik *quota sampling*, yang berarti jumlah sampel yang akan digunakan telah ditentukan sebelumnya. Akibatnya, 30 tikus putih *Strain Wistar* digunakan dalam penelitian ini, dan mereka secara acak ditugaskan ke kelompok kontrol positif dan negatif selain cadangan..

#### 3.4.1 Alat dan Bahan

1. Alat
  - a. Kandang terbuat dari plastik, berbentuk persegi empat berukuran 20x25x15 cm<sup>3</sup> dengan tutup dari anyaman kawat
  - b. Timbangan untuk menimbang tikus (*Neraca Ohaus, Germani* ®)
  - c. Tempat makan dan minum tikus
  - d. Sarung tangan (*Everglove* ®),
  - e. Masker (*Sensi* ®)
  - f. Alat tulis
  - g. Meja tindakan
  - h. *Blood glucose test* meter
  - i. Gunting
  - j. Alat bedah
  - k. Sonde lambung
  - l. *Object glass, cover glass*
  - m. Pipet test
  - n. Mikrotom, Pisau Mikrotom
  - o. *Cassete* jaringan
  - p. Mikroskop

## 2. Bahan

- a. Buah kelapa sawit (*Elaeis guineensis* Jacq.)
- b. Aquadest
- c. Pakan & Sekam
- d. Streptozotocin (STZ)
- e. EDTA
- f. Etanol 70%, 80%, 96%
- g. *Neutral Burrered Formalin* 10%
- h. *Hematoxylin Eosin*

### 3.4.2 Cara Pengerjaan Penelitian

#### 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

#### 2. Aklimatisasi Tikus

Tikus yang memenuhi kriteria inklusi diadaptasikan di laboratorium selama satu minggu, hal ini bertujuan untuk memperoleh keseragaman sebelum melakukan penelitian dan untuk mengontrol hewan coba, selama masa adaptasi diberi makan pakan standar dan minum secukupnya (*ad libitum*). Pastikan untuk menandai garis dengan spidol pada setiap ekor tikus di masing-masing kelompok perlakuan agar preparat organ tikus yang ingin diambil tidak tertukar satu sama lain.

#### 3. Perlakuan Hiperglikemia pada Tikus Perlakuan

Hiperglikemia diinduksi dengan injeksi streptozotocin (STZ) *single dose* secara intraperitoneal (30 mg/kgBB dalam NaCl 0,9%) pada tikus yang dipuaskan selama 8 jam. Kondisi hiperglikemia mereka dikonfirmasi dengan konsentrasi glukosa darah puasa yang tinggi 72 jam setelah injeksi streptozotocin. Tikus dengan kadar glukosa darah >200 mg/dL dianggap diabetes dan digunakan dalam percobaan.

Kadar glukosa darah tikus ditentukan pada awal percobaan dengan memotong ujung ekornya dengan gunting sebesar 1 mm. Darah tikus itu kemudian disentuh pada tongkat glukometer, dan angka yang ditampilkan di layar glukometer dicatat. Kadar glukosa darah dipantau pada hari pertama dan ketiga setelah pengenalan STZ. Hari itu, proporsi tikus dengan diabetes dicatat. Setelah hewan penelitian mengalami hiperglikemia, pada hari ke 4 mulai diberi perlakuan ekstrak buah kelapa sawit (*Elaeis guineensis Jacq.*) selama 28 hari.

### 3.5 Prosedur Terminasi Tikus

Setelah perlakuan pemberian ekstrak buah kelapa sawit selama 28 hari selesai, lakukan tahapan terminasi tikus dengan langkah-langkah berikut:

1. Letakkan tikus di atas permukaan yang datar dengan posisi terlentang.
2. Lakukan dislokasi serviks dengan cara memegang kepala tikus menggunakan tangan tidak dominan dan menarik ekor tikus dengan tangan dominan secara cepat dan kuat. Pastikan terjadi pemisahan antara tulang leher dan tengkorak.
3. Konfirmasi kematian tikus dengan memeriksa hilangnya refleks kornea, pernapasan, dan denyut jantung.
4. Lakukan prosedur pembedahan untuk mengambil organ jantung tikus, lalu membuang bangkai tikus sesuai dengan protokol penelitian dan regulasi yang berlaku, seperti menggunakan kantong sampah khusus atau insinerator.

### 3.6 Pembuatan Preparat Histologi Jantung

1. Selama 12 hingga 18 jam, tahap fiksasi jantung diperbaiki pada larutan formalin 10%.
2. Selama satu jam, jantung mengalami dehidrasi menggunakan alkohol absolut masing-masing 70%, 96%, dan dua kali.
3. Tahap *clearing* (penjernihan) jantung di *clearing* untuk menarik kadar alkohol dengan menggunakan xilol selama 1 jam.
4. Tahap *embedding* jantung diinfiltrasi dengan menggunakan paraffin dan dimasukkan ke dalam *freezer* selama 2 jam.

5. Mikrotom manual digunakan untuk memotong jantung menjadi bagian-bagian yang setebal 3 hingga 5 mikron, dan fragmen-fragmen tersebut kemudian ditempelkan 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 *hematoxylin* selama 2 menit dan *eosin* 1% selama 2 menit, kemudian dimasukkan ke dalam alkohol 95 % selama 2 menit, dan alkohol absolut selama 2 menit.
  - 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 Persiapan Pembuatan Ekstrak Kelapa Sawit (*Elaeis guineensis* Jacq.)**

1. Sebanyak 5 kg buah kelapa sawit (*Elaeis guineensis* Jacq.) dibersihkan dengan air yang mengalir agar terpisah dari kotorannya.
2. Selama 4 hari dilakukan penjemuran langsung dibawah matahari untuk menghilangkan kandungan air yang terdapat pada buah hingga 10%, bisa juga dipanaskan dalam oven selama 15 menit dengan suhu 100°C.
3. Setelah kering, digunakan pisau untuk memperkecil ukuran buah.
4. Sebanyak 1,2 kg buah di blender hingga didapatkan ukuran buah yang sesuai yang bertujuan untuk memperluas daerah yang terkena pelarut yang digunakan. Lalu dilakukan ekstraksi maserasi.
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 yang telah diblender kemudian di maserasi dengan etanol 96%.
7. Dalam waktu 3x24 jam dilakukan maserasi. Di hari selanjutnya pelarut dilakukan pergantian dengan dilakukan pengadukan agar memperkecil tingkat kejenuhan, dan dilakukan di setiap harinya.
8. Tutup maserator, dan disimpan di tempat yang sejuk, dan terhindar dari cahaya.
9. Setela 4 hari, lakukan penyaringan untuk memisahkan filtrate (ekstrak cair) dan destilat menggunakan kertas saring.
10. Pisahkan ekstrak dengan pelarut dengan menggunakan alat *rotary cavuum evaporator* dengan suhu 40-50 °C hingga diperoleh ekstrak murni (pekat).

### **3.8 Pengumpulan Data**

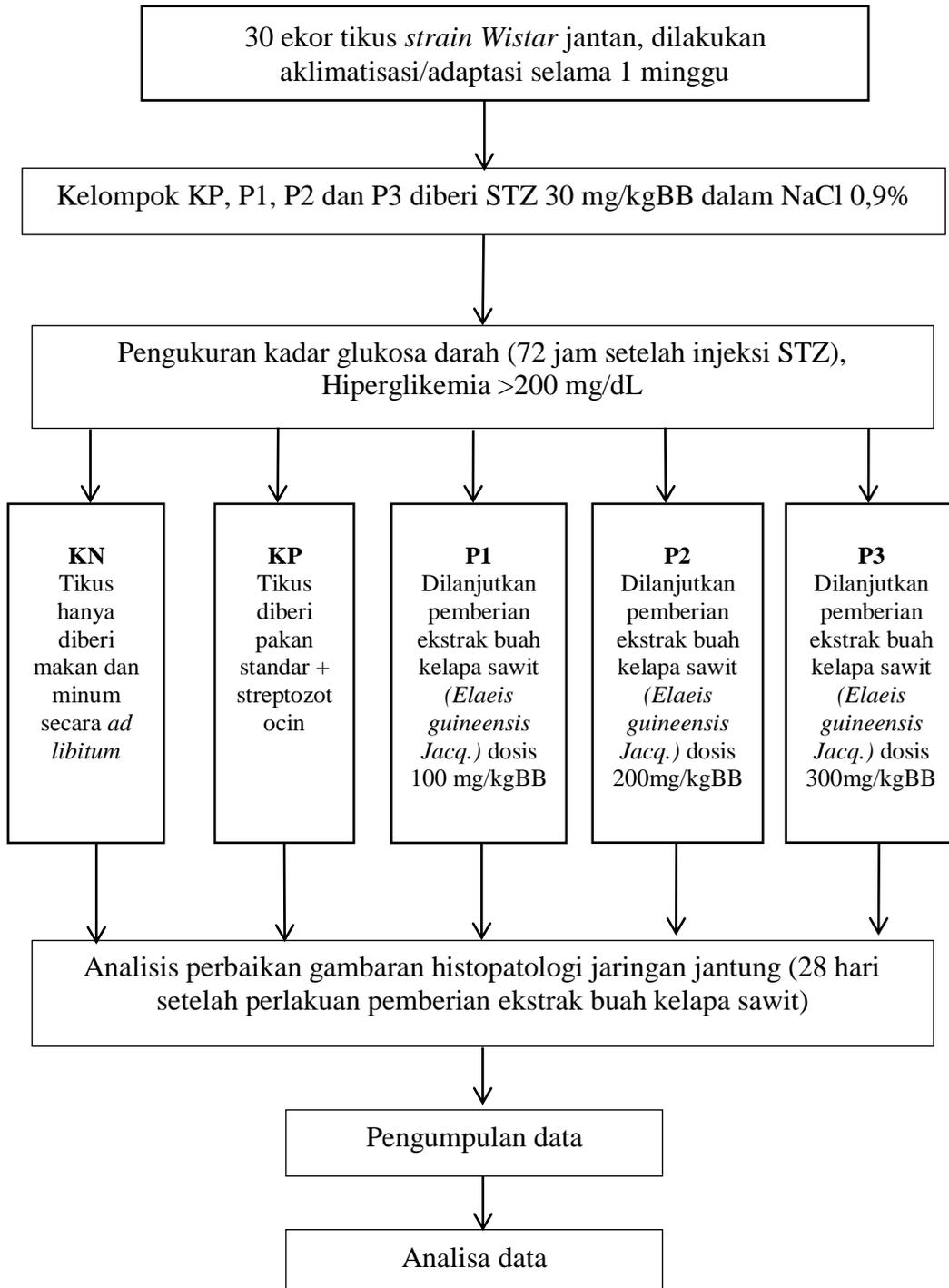
Pada penelitian ini data dikumpulkan berupa data primer, data primer yang dikumpulkan meliputi:

1. Mengidentifikasi tikus berdasarkan jenis tikus, jenis kelamin tikus, dan berat badan tikus.
2. Setelah diidentifikasi tikus di aklimatisasi selama 7 hari dengan pakan standar dan air minum untuk beradaptasi.
3. Kemudian sampel dibagi menjadi kelompok kontrol negatif (tanpa perlakuan), kelompok kontrol positif (dengan perlakuan), dan kelompok cadangan.
4. Semua tikus diinduksi streptozotocin kecuali kelompok kontrol negatif.
5. Kelompok kontrol positif diberikan perlakuan selama 4 minggu dengan ketentuan kelompok 1 diberikan ekstrak buah kelapa sawit (*Elaeis guineensis Jacq.*) 100 mg/kgBB 5 ekor, kelompok 2 diberikan ekstrak buah kelapa sawit (*Elaeis guineensis Jacq.*) 200 mg/kgBB 5 ekor, kelompok 3 diberikan ekstrak buah kelapa sawit (*Elaeis guineensis Jacq.*) 300 mg/kgBB 5 ekor.
6. Penarikan kesimpulan
7. Penyajian data

### 3.9 Analisis Data

Hasil penelitian ini diperiksa menggunakan analisis varian satu arah (*One-Way ANOVA*), yang mengukur perbedaan rata-rata antara empat sampel dependen. Uji *F-Levene* digunakan untuk menguji uji homogenitas variasi. Tes *Shapiro-Wilk* menentukan apakah data didistribusikan secara teratur, yang merupakan prasyarat untuk menggunakan *ANOVA*. Uji *Kruskal-Wallis*, yang mengukur perbedaan antara empat sampel independen yang diambil bersama-sama, dan uji *Mann-Whitney*, yang mengukur perbedaan antara setiap sampel, digunakan untuk menganalisis uji perbedaan jika data tidak didistribusikan secara teratur. Program statistik *IBM SPSS, Windows Release 25.0*, digunakan untuk semua analisis.

### 3.10 Alur Penelitian



Gambar 3.1 Alur Penelitian

## **BAB 4**

### **HASIL DAN PEMBAHASAN**

#### **4.1 Hasil Penelitian**

Telah dilakukan penelitian dengan jumlah sampel 25 tikus *strain Wistar* jantan pada setiap kelompok dan 1 ekor tikus cadangan untuk setiap kelompok. Dalam melakukan induksi hiperglikemik digunakan streptozotocin, intervensi dilakukan dengan ekstrak kelapa sawit (*Elaeis guineensis Jacq.*). Semua tikus diinduksi streptozotocin kecuali kelompok kontrol negatif.

Selain itu juga dilakukan identifikasi tanaman di Laboratorium FMIPA Universitas Sumatera Utara dan analisis sampel secara kualitatif menggunakan metode uji fitokimia terhadap buah kelapa sawit (*Elaeis guineensis Jacq.*) di Laboratorium Biokimia Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara. Prosedur skrining metabolit sekunder uji fitokimia pada ekstrak buah kelapa sawit diawali dengan memasukkan ekstrak kedalam tabung reaksi secukupnya. Lalu ekstrak diuji dengan pereaksi yang sesuai dan diamati perubahan warna dan bentuk yang terjadi terhadap larutan ekstrak. Setelah itu catat hasil yang didapat dari hasil pengamatan. Penelitian ini dapat dilaksanakan karena telah disetujui oleh komite etik FK UMSU dengan nomor kaji etik 1325/KEPKFKUMSU/2024.

#### **4.1.1 Hasil Uji Ekstrak Buah Kelapa Sawit**

Adapun hasil uji herbarium untuk buah kelapa sawit adalah:

Kingdom : *Streptophyta*  
Sub kingdom : *Viridiplantae*  
Divisi : *Tracheophyta*  
Filum : *Angiosperms*  
Ordo : *Arecales*  
Famili : *Areaceae* (dahulu disebut *Palmae*)

Sub famili : *Cocoidae*  
 Genus : *Elaeis*  
 Spesies : *E. guineensis*

Tabel 4.1 Hasil Uji Fitokimia Ekstrak Buah Kelapa Sawit

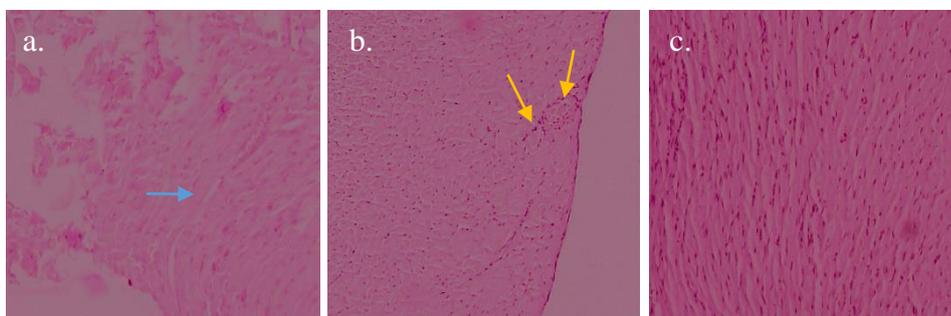
No	Parameter	Reaksi	Pengamatan
1	Flavonoid	+	Terbentuk warna jingga kemerahan
2	Alkaloid	+	Terbentuk warna putih (Mayer) Terbentuk warna merah bata (Dragendorf)
3	Saponin	+	Terbentuk busa
4	Tanin	+	Terbentuk warna hijau kehitaman
5	Triterpenoid	+	Terbentuk warna coklat kemerahan

Keterangan:

+ : Terdapat senyawa  
 - : Tidak terdapat senyawa

#### 4.1.2 Gambaran Histopatologi Jantung Masing – Masing Kelompok

Mikroskop *Olympus CX 22* dengan perangkat lunak *TrueChrome III* pada perbesaran 40x digunakan oleh ahli patologi anatomi di Laboratorium Histologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara, untuk menyelidiki temuan histopatologi otot jantung tikus. Gambar berikut menampilkan hasil skor dan temuan tentang jaringan otot jantung untuk setiap kelompok perawatan.



Keterangan:

→ : Infiltrasi sel radang limfosit dan neutrofil  
 → : jaringan nekrosis

Gambar 4.1 Hasil Pengamatan Jaringan Miokardium Tikus

Pada Gambar 4.1. (a) Skor 2 pada kelompok KP dan beberapa dari P1, ditemukan nekrosis jaringan miokardium, (b) Skor 1 pada beberapa kelompok P1 dan P2, hanya ditemukan infiltrat sel radang, (c) Skor 0 pada kelompok KN dan kelompok P3, tidak ditemukan infiltrat sel radang maupun nekrosis jaringan miokardium.

Tabel 4.2 Hasil Skoring Tingkat Kerusakan Jantung Tikus Masing – Masing Kelompok

<b>Kelompok</b>	<b>N</b>	<b>Mean</b>	<b>SD</b>
KN	5	0,00	0,000
KP	5	2,00	0,000
P1	5	2,00	0,000
P2	5	1,20	1,095
P3	5	0,40	0,548

Rata-rata dan standar deviasi kelompok KN masing-masing adalah 0,00 dan 0,000, menurut tabel di atas. Nilai median dan rata-rata dalam KP ditentukan menjadi 0,000 dan 2,00. Rata-rata dan standar deviasi pada P1 masing-masing ditentukan menjadi 2,00 dan 0,000. Rata-rata dan standar deviasi pada P2 masing-masing adalah 1,20 dan 1,095. Rata-rata dan standar deviasi pada P3 masing-masing adalah 0,40 dan 0,548.

## 4.2 Analisis Data

Uji *Kruskal-Wallis*, uji non-parametrik yang digunakan untuk menilai apakah ada perbedaan yang signifikan antara dua atau lebih kelompok variabel independen dengan variabel dependen pada skala ordinal dan numerik, digunakan untuk memastikan perbedaan signifikan dalam penilaian untuk setiap kelompok. Tes ini dilakukan karena fakta bahwa temuan uji normalitas yang berasal dari data peringkat cedera jantung tikus tidak didistribusikan secara teratur.

Tabel 4.3 Hasil Uji *Kruskal – Wallis*

<b>Kelompok</b>	<b>N</b>	<b>P-value</b>
KN	5	
KP	5	
P1	5	<b>0,003</b>
P2	5	
P3	5	

\*Uji *Kruskal – Wallis*

Berdasarkan tabel diatas didapati nilai signifikan sebesar 0,003 p-value (<0,05) sehingga dapat disimpulkan bahwa KN, KP, P1, P2, dan P3 memiliki perbedaan yang signifikan. Kemudian, untuk mengetahui pengaruh pemberian ekstrak buah kelapa sawit dengan dosis 100 mg/kgBB, 200 mg/kgBB dan 300 mg/kgBB dilakukan uji *Mann – Whitney*.

Tabel 4.4 Hasil Uji *Mann-Whitney*

<b>Perbandingan Skoring</b>	<b>P-value</b>	<b>P</b>	<b>Kemaknaan</b>
KP dan KN	0.003	< 0.05	Signifikan
KP dan P1	1.000	> 0.05	Tidak Signifikan
KP dan P2	0.134	> 0.05	Tidak Signifikan
KP dan P3	0.005	< 0.05	Signifikan
KN dan P1	0.003	< 0.05	Signifikan
KN dan P2	0.005	< 0.05	Signifikan
KN dan P3	0.134	> 0.05	Tidak Signifikan
P1 dan P2	0.134	> 0.05	Tidak Signifikan
P1 dan P3	0.005	< 0.05	Signifikan
P2 dan P3	0.212	> 0.05	Tidak Signifikan

\*Uji *Mann - Whitney*

Pemberian ekstrak buah sawit berdampak pada gambaran histopatologis jaringan otot jantung tikus jantan galur wistar (*Rattus norvegicus*) yang telah diinduksi oleh streptozotocin (STZ), menurut hasil uji *Mann-Whitney* pada Tabel 4.4. Hasil dari analisis tabel diatas menunjukkan bahwa kontrol positif (KP) mempunyai perbedaan signifikan dengan kelompok negatif (KN) serta kelompok perlakuan 3 (P3). Hal ini menunjukkan bahwa pada P3 terdapat perubahan pada gambaran histopatologi jantung tikus yang telah diinduksi streptozotocin, adapun pada kontrol positif (KP) dengan perlakuan 3 (P3) didapati hasil yang signifikan hal ini menunjukkan bahwa ekstrak buah kelapa sawit (*Elaeis guineensis Jacq.*) sudah memberikan efek terhadap perubahan histopatologi otot jantung tikus.

Pada kontrol negatif (KN) memiliki perbedaan nilai yang signifikan dengan P1 dan P2, menandakan adanya pengaruh pemberian ekstrak buah kelapa sawit (*Elaeis guineensis Jacq.*) pada gambaran histopatologi otot jantung tikus akan tetapi belum maksimal. Sedangkan pada P3 memiliki perubahan yang tidak signifikan terhadap KN yang berarti pemberian ekstrak buah kelapa sawit (*Elaeis*

*guineensis* Jacq.) pada P3 memiliki efek yang baik terhadap perbaikan jaringan otot jantung tikus.

Pada kelompok perlakuan, perbedaan nilai signifikan didapati antara P1 terhadap P3. Namun, terdapat terdapat nilai perbedaan yang tidak signifikan antara P1 terhadap P2 dan P2 terhadap P3, yang bermakna kelompok tersebut memiliki efek yang sama dalam memperbaiki kerusakan pada gambaran histologi jaringan otot jantung tikus.

### **4.3 Pembahasan**

#### **4.3.1 Hasil Uji Fitokimia**

Menurut tabel di atas, temuan analisis kualitatif menunjukkan bahwa komponen metabolit sekunder seperti flavonoid, alkaloid, saponin, tanin, dan triterpenoid hadir dalam ekstrak buah kelapa sawit (*Elaeis guineensis* Jacq.). Flavonoid diidentifikasi melalui pembentukan warna jingga kemerahan, sementara alkaloid menunjukkan warna putih dengan pereaksi Mayer dan warna merah bata menggunakan pereaksi Dragendorf. Kehadiran metabolit sekunder ini relevan dengan potensi bioaktivitas ekstrak, seperti efek antioksidan, antiinflamasi, dan pengaturan kadar glukosa darah. Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa metabolit sekunder, termasuk flavonoid dan alkaloid, memiliki kemampuan memperbaiki kerusakan jaringan akibat stres oksidatif pada model hiperglikemia.<sup>39</sup>

Hasil uji saponin menunjukkan pembentukan busa, yang merupakan karakteristik khas senyawa ini dan mencerminkan potensinya sebagai agen surfaktan yang dapat meningkatkan permeabilitas membran. Selain itu, tanin diidentifikasi melalui perubahan warna menjadi hijau kehitaman, yang mengindikasikan aktivitas antimikroba dan efek antioksidan. Triterpenoid terdeteksi dengan perubahan warna coklat kemerahan, menunjukkan peranannya dalam mekanisme antiinflamasi dan penyembuhan luka. Penelitian terkini mendukung bahwa tanin dan triterpenoid berkontribusi dalam menurunkan peradangan pada kondisi hiperglikemik.<sup>40</sup>

Proses analisis fitokimia dilakukan dengan menggunakan metode uji kualitatif yang melibatkan pereaksi spesifik untuk tiap parameter. Hasil positif untuk kelima parameter fitokimia menunjukkan bahwa ekstrak buah kelapa sawit mengandung senyawa bioaktif yang dapat dikembangkan lebih lanjut sebagai terapi potensial pada kondisi hiperglikemia. Studi terbaru menegaskan bahwa ekstrak tanaman yang kaya akan metabolit sekunder, seperti yang ditemukan dalam penelitian ini, memiliki peluang besar untuk dikembangkan dalam pengobatan diabetes melitus tipe 2.<sup>41</sup>

Selain sebagai antioksidan, senyawa flavonoid dan alkaloid dalam ekstrak buah kelapa sawit juga diketahui berperan dalam meningkatkan sensitivitas insulin melalui modifikasi jalur sinyal molekuler, seperti *PI3K-Akt* dan *AMPK*, yang berkontribusi dalam pengendalian glukosa darah. Penelitian terbaru mengungkapkan bahwa flavonoid mampu menghambat enzim  $\alpha$ -glukosidase dan  $\alpha$ -amilase, sehingga memperlambat absorpsi glukosa di usus. Mekanisme ini memberikan efek hipoglikemik yang signifikan pada model tikus diabetes, sejalan dengan hasil penelitian ini yang menunjukkan potensi metabolit sekunder sebagai agen antidiabetes.<sup>39</sup>

Senyawa flavonoid dalam ekstrak buah kelapa sawit (*Elaeis guineensis Jacq.*) menunjukkan aktivitas protektif terhadap jaringan jantung melalui mekanisme antioksidan dan antiinflamasi. Flavonoid bekerja dengan menetralkan *reactive oxygen species (ROS)* yang dihasilkan selama proses hiperglikemia dan inflamasi sistemik. Penelitian terkini menunjukkan bahwa flavonoid mampu mengurangi ekspresi sitokin proinflamasi seperti *TNF- $\alpha$*  dan *IL-6*, yang menjadi mediator utama dalam kerusakan jaringan jantung. Selain itu, flavonoid juga menginduksi ekspresi enzim antioksidan endogen seperti *superoxide dismutase (SOD)* dan *catalase*, sehingga memperbaiki keseimbangan redoks dan melindungi sel miokardium dari apoptosis. Studi terbaru menunjukkan bahwa pemberian flavonoid secara teratur dapat menurunkan indeks kerusakan histopatologi jantung pada model tikus diabetes hingga 40%.<sup>42</sup>

Flavonoid juga berperan dalam mengatur homeostasis metabolik jantung dengan meningkatkan sensitivitas insulin melalui aktivasi jalur *PI3K-Akt* dan

menghambat pembentukan *advanced glycation end-products (AGEs)*. Pada kondisi hiperglikemia, *AGEs* mempercepat proses fibrosis dan kerusakan vaskular jantung. Dengan menghambat pembentukan *AGEs*, flavonoid melindungi struktur mikrovaskular dan mencegah terjadinya remodeling jantung yang ireversibel. Penelitian terbaru menunjukkan bahwa suplementasi flavonoid dari sumber nabati, termasuk ekstrak kelapa sawit, secara signifikan mengurangi kejadian fibrosis interstitial dan disfungsi miokardial pada tikus yang diinduksi streptozotocin. Hasil ini konsisten dengan temuan penelitian saat ini, yang menunjukkan bahwa citra histopatologis jantung kelompok perlakuan meningkat jika dibandingkan dengan kelompok kontrol positif.<sup>43</sup>

Tanin dan triterpenoid juga menunjukkan potensi terapeutik yang signifikan. Dengan mencegah produksi produk akhir glikasi lanjutan (*AGE*), yang berkontribusi pada masalah diabetes mellitus, tanin diketahui memiliki aksi hipoglikemik. Selain itu, triterpenoid memiliki efek protektif pada sel beta pankreas melalui mekanisme antiinflamasi dan antiapoptosis. Studi ini mendukung pengembangan senyawa bioaktif dari ekstrak buah kelapa sawit sebagai agen farmakologis untuk mengurangi peradangan kronis dan stres oksidatif, yang merupakan patofisiologi utama pada diabetes melitus tipe 2.<sup>41</sup>

#### **4.3.2 Histopatologi Jantung Masing – Masing Kelompok**

Berdasarkan Tabel 4.2, analisis skoring tingkat kerusakan histopatologi jantung menunjukkan perbedaan signifikan antar kelompok perlakuan. Kelompok kontrol negatif (KN) yang tidak mengalami induksi streptozotocin menunjukkan nilai mean sebesar  $0,00 \pm 0,000$ , yang merepresentasikan tidak adanya kerusakan jaringan jantung. Sebaliknya, kelompok kontrol positif (KP) yang diinduksi streptozotocin tanpa intervensi menunjukkan nilai mean sebesar  $2,00 \pm 0,000$ , yang menggambarkan kerusakan jantung berat akibat efek hiperglikemia yang tidak terkontrol. Temuan ini mendukung bukti bahwa hiperglikemia kronis dapat menyebabkan stres oksidatif dan inflamasi yang memicu kerusakan mikrovaskular dan nekrosis miokardium.<sup>44</sup>

Kelompok perlakuan P1 yang menerima intervensi dosis terkecil dengan ekstrak buah kelapa sawit menunjukkan skor kerusakan serupa dengan KP ( $2,00 \pm 0,000$ ). Hal ini menunjukkan bahwa pemberian intervensi dengan dosis terkecil mungkin tidak cukup efektif dalam mencegah kerusakan miokardium yang sudah diinisiasi oleh streptozotocin. Sebaliknya, kelompok P2 yang menerima dosis lebih tinggi dari ekstrak menunjukkan penurunan skor kerusakan menjadi  $1,20 \pm 1,095$ , yang mengindikasikan adanya efek perlindungan terhadap kerusakan jaringan. Penurunan ini kemungkinan disebabkan oleh kandungan flavonoid dalam ekstrak buah kelapa sawit yang memiliki aktivitas antioksidan dan antiinflamasi yang kuat.<sup>39</sup>

Kelompok P3 menunjukkan nilai mean terendah di antara kelompok perlakuan ( $0,40 \pm 0,548$ ), yang hampir mendekati kondisi normal pada kelompok KN. Hal ini menunjukkan bahwa intervensi dengan ekstrak buah kelapa sawit pada dosis optimal mampu memitigasi sebagian besar efek kerusakan akibat hiperglikemia. Kandungan triterpenoid dalam ekstrak diketahui dapat meningkatkan regenerasi sel miokardium dan mengurangi apoptosis seluler melalui modulasi jalur *NF- $\kappa$ B*.<sup>41</sup>

Bahan kimia flavonoid yang ditemukan dalam ekstrak buah kelapa sawit (*Elaeis guineensis Jacq.*) memainkan peran penting dalam mengurangi kerusakan histopatologis yang disebabkan oleh streptozotocin. Salah satu mediator utama kerusakan jaringan pada hiperglikemia adalah spesies oksigen reaktif (ROS), yang dapat dilawan oleh aktivitas flavonoid, antioksidan yang kuat. Menurut penelitian terbaru, flavonoid dapat meningkatkan pengembangan enzim antioksidan termasuk *glutathione peroxidase (GPx)* dan *superoxide dismutase (SOD)*, yang bersama-sama membantu melindungi jaringan jantung dari kerusakan oksidatif. Flavonoid juga mencegah jalur *NF- $\kappa$ B* diaktifkan, yang menurunkan ekspresi sitokin pro-inflamasi seperti *TNF- $\alpha$*  dan *IL-1 $\beta$* . Faktor-faktor ini penting untuk perbaikan histopatologis yang ditunjukkan pada kelompok terapi P2 dan P3.<sup>45</sup>

Selain efek antioksidan, flavonoid juga memiliki mekanisme protektif melalui modulasi metabolisme glukosa dan homeostasis energi. Senyawa ini diketahui dapat mengaktifkan jalur *AMPK*, yang berkontribusi pada pengaturan

metabolisme seluler dan peningkatan sensitivitas insulin. Aktivasi *AMPK* juga diketahui mampu menghambat apoptosis sel miokardial dengan menekan pembentukan *advanced glycation end-products (AGEs)*, yang merupakan faktor utama dalam komplikasi mikrovaskular pada diabetes. Studi terbaru mendukung bahwa pemberian flavonoid dapat secara signifikan menurunkan tingkat apoptosis dan fibrosis pada jaringan jantung tikus yang diinduksi hiperglikemia. Temuan ini sejalan dengan hasil penelitian pada kelompok P3, di mana skor kerusakan histopatologi mendekati normal, menunjukkan efektivitas flavonoid dalam memperbaiki struktur dan fungsi jaringan jantung.<sup>46</sup>

Hasil histopatologi lebih lanjut menunjukkan bahwa kerusakan jaringan pada kelompok KP dan P1 ditandai dengan infiltrasi sel radang, edema, dan nekrosis miokardium. Sebaliknya, kelompok P3 menunjukkan perbaikan struktur jaringan dengan tampaknya proliferasi jaringan ikat disertai minimal infiltrasi sel radang dan tidak adanya nekrosis signifikan. Efek perlindungan ini mendukung penelitian sebelumnya yang menyatakan bahwa pemberian senyawa bioaktif seperti tanin dan saponin mampu mengurangi inflamasi sistemik dan stres oksidatif yang berkontribusi pada kerusakan jantung.<sup>40</sup>

Menurut temuan penelitian, ekstrak buah kelapa sawit menawarkan banyak janji sebagai tindakan pencegahan terhadap penyakit jantung yang diinduksi hiperglikemia. Kelompok P3 memiliki tingkat kemanjuran tertinggi ketika diberikan dosis yang sesuai. Pengembangan ekstrak tumbuhan untuk penggunaan klinis dalam mengobati masalah kardiovaskular pada diabetes melitus tipe 2 didukung oleh penelitian ini.<sup>47</sup>

### **4.3.3 Pembahasan Mengenai Analisa Data pada Masing – Masing Kelompok**

Nilai  $p < 0,003$ , seperti yang ditunjukkan oleh temuan uji *Kruskal-Wallis* pada Tabel 4.3, menunjukkan bahwa ada perbedaan yang signifikan antara kelompok ( $p < 0,05$ ). Uji ini digunakan karena data skoring kerusakan jantung tikus tidak terdistribusi normal berdasarkan hasil uji normalitas sebelumnya. Hasil ini menunjukkan adanya pengaruh pemberian ekstrak buah kelapa sawit (*Elaeis*

*guineensis Jacq.*) terhadap tingkat kerusakan jaringan jantung pada model tikus hiperglikemik. Penelitian sebelumnya mendukung bahwa uji *Kruskal-Wallis* efektif dalam membandingkan data ordinal dan non-normal, terutama dalam studi eksperimen preklinis.<sup>48</sup>

Pengaruh pemberian ekstrak buah kelapa sawit (*Elaeis guineensis Jacq.*) terhadap gambaran histopatologis jantung pada tikus Wistar yang diinduksi streptozotocin dinilai dalam penelitian ini berdasarkan hasil uji *Mann-Whitney*, yang ditunjukkan pada Tabel 4.4. STZ adalah agen diabetogenik yang merusak sel-sel pankreas, menyebabkan hiperglikemia dan stres oksidatif yang membahayakan jaringan jantung. Stres oksidatif ini merupakan kontributor signifikan terhadap patogenesis kardiomiopati diabetik, yang ditandai dengan perubahan struktural dan fungsional pada miokardium.<sup>39</sup>

Perbandingan antara kelompok kontrol positif (KP) dan kontrol negatif (KN) menunjukkan perbedaan signifikan ( $p=0,003$ ), mengindikasikan bahwa induksi STZ berhasil menyebabkan kerusakan histopatologi pada jantung tikus. Ini konsisten dengan penelitian sebelumnya yang menunjukkan bahwa STZ dapat menyebabkan kerusakan oksidatif pada sel jantung, yang ditandai dengan peningkatan fibrosis dan apoptosis. Berkurangnya kemampuan antioksidan endogen dan peningkatan generasi radikal bebas adalah penyebab kerusakan ini.<sup>40</sup>

Analisis antara KP dan kelompok perlakuan 3 (P3) menunjukkan perbedaan signifikan ( $p=0,005$ ), menandakan bahwa pemberian ekstrak buah kelapa sawit pada dosis tertentu mampu memperbaiki kerusakan histopatologi jantung akibat induksi STZ. Efek protektif ini kemungkinan besar disebabkan oleh kandungan flavonoid dalam ekstrak, yang memiliki aktivitas antioksidan kuat. Flavonoid diketahui dapat menetralkan radikal bebas, mengurangi peroksidasi lipid, dan meningkatkan aktivitas enzim antioksidan, sehingga melindungi sel miokardium dari kerusakan oksidatif.<sup>49</sup>

Perbandingan antara KP dengan kelompok perlakuan 1 (P1) dan perlakuan 2 (P2) tidak menunjukkan perbedaan signifikan (masing-masing  $p=1,000$  dan  $p=0,134$ ). Hal ini mengindikasikan bahwa dosis ekstrak pada P1 dan P2 mungkin belum cukup efektif untuk memberikan efek protektif yang signifikan terhadap

kerusakan histopatologi jantung. Penelitian dosis-respons pada senyawa flavonoid menunjukkan bahwa efek terapeutik bergantung pada dosis, di mana dosis yang lebih tinggi mungkin diperlukan untuk mencapai efek yang diinginkan.<sup>50</sup>

Kelompok KN memiliki perbedaan signifikan dengan P1 ( $p=0,003$ ) dan P2 ( $p=0,005$ ), namun tidak dengan P3 ( $p=0,134$ ). Ini menunjukkan bahwa pada P1 dan P2, meskipun tidak berbeda signifikan dengan KP, terdapat perbaikan histopatologi dibandingkan dengan KN. Pada P3, perbaikan tersebut lebih menonjol hingga tidak berbeda signifikan dengan KN, menandakan pemulihan yang mendekati normal. Efek ini mungkin terkait dengan peningkatan dosis ekstrak yang memberikan aktivitas antioksidan lebih kuat, sehingga mampu mengembalikan struktur histologis jantung mendekati kondisi normal.<sup>39,50</sup>

Perbandingan antara kelompok perlakuan menunjukkan bahwa P1 berbeda signifikan dengan P3 ( $p=0,005$ ), namun tidak dengan P2 ( $p=0,134$ ). Selain itu, P2 tidak berbeda signifikan dengan P3 ( $p=0,212$ ). Ini mengindikasikan bahwa peningkatan dosis ekstrak memberikan efek yang lebih baik pada perbaikan histopatologi jantung, dengan P3 menunjukkan hasil yang paling optimal. Namun, perbedaan antara P2 dan P3 yang tidak signifikan mungkin menunjukkan bahwa dosis pada P2 sudah mendekati ambang efektif, dan peningkatan dosis lebih lanjut tidak memberikan manfaat tambahan yang signifikan.<sup>51</sup>

Menurut temuan penelitian, memberikan ekstrak buah kelapa sawit tikus Wistar dapat membantu mereka pulih dari kerusakan histopatologis yang disebabkan oleh STZ. Konsentrasi flavonoid ekstrak, yang telah terbukti memiliki sifat antioksidan dan kardioprotektif, kemungkinan besar merupakan penyebab tindakan ini. Namun demikian, kemanjuran ekstrak ini tampaknya bergantung pada dosis, dengan dosis yang lebih besar menghasilkan hasil yang lebih baik. Ini konsisten dengan penelitian sebelumnya tentang penggunaan flavonoid untuk perlindungan jantung yang menunjukkan hubungan dosis-respons yang menguntungkan.<sup>42</sup>

Temuan ini mendukung potensi penggunaan ekstrak buah kelapa sawit sebagai agen terapeutik dalam mencegah atau memperbaiki kerusakan jantung akibat stres oksidatif. Namun, diperlukan penelitian lebih lanjut untuk

menentukan dosis optimal dan memahami mekanisme kerja yang mendasari efek protektif ini. Selain itu, penelitian pada model hewan lain dan uji klinis pada manusia diperlukan untuk memastikan keamanan dan efektivitas ekstrak ini sebelum dapat direkomendasikan untuk penggunaan klinis. Dalam konteks pengembangan terapi berbasis senyawa antioksidan, penting untuk mempertimbangkan faktor-faktor seperti bioavailabilitas, metabolisme, dan potensi interaksi dengan obat lain. Pendekatan multidisiplin yang melibatkan farmakologi, toksikologi, dan ilmu klinis diperlukan untuk mengoptimalkan penggunaan ekstrak buah kelapa sawit dalam pengobatan penyakit kardiovaskular terkait diabetes. Dengan demikian, penelitian ini memberikan dasar yang kuat untuk eksplorasi lebih lanjut mengenai manfaat terapeutik senyawa antioksidan dalam ekstrak buah kelapa sawit dan kontribusinya terhadap kesehatan jantung.<sup>41</sup>

#### **4.3.4 Keterbatasan Penelitian**

1. Durasi penelitian

Durasi pemberian ekstrak buah kelapa sawit relatif singkat sehingga tidak dapat mengevaluasi efek jangka panjang senyawa antioksidan terhadap histopatologi jantung.

2. Analisis histopatologi terbatas pada jantung

Penelitian ini hanya fokus pada histopatologi jantung, sementara efek sistemik ekstrak buah kelapa sawit pada organ lain, seperti hati, ginjal, atau pankreas, belum dievaluasi.

3. Pendekatan histopatologi

Analisis yang dilakukan hanya terbatas pada evaluasi histopatologi, tanpa pengukuran parameter biokimia lain yang mungkin memberikan wawasan lebih mendalam, seperti kadar enzim antioksidan atau tingkat stres oksidatif.

## **BAB 5**

### **KESIMPULAN DAN SARAN**

#### **5.1 Kesimpulan**

1. Gambaran histopatologis tikus yang diinduksi streptozotocin membaik pada kelompok perlakuan 1, yang menerima 100 mg/kgBB ekstrak buah kelapa sawit, dan pada kelompok perlakuan 2, yang menerima 200 mg/kgBB selama 28 hari. Namun, ada sedikit peningkatan dalam proliferasi jaringan ikat di lokasi nekrosis jaringan dan infiltrasi sel inflamasi di otot jantung tikus.
2. Gambaran histopatologis tikus yang diinduksi streptozotocin membaik pada kelompok perlakuan 3, yang menerima 300 mg/kgBB ekstrak buah kelapa sawit selama 28 hari. Peningkatan tersebut mengungkapkan proliferasi jaringan ikat maksimum di lokasi nekrosis jaringan dan infiltrasi sel inflamasi pada otot jantung tikus, terutama pada peningkatan perubahan struktur histologis otot jantung tikus.
3. Pemberian ekstrak buah kelapa sawit dengan dosis 300 mg/kgBB memiliki hasil yang lebih efektif dibandingkan dengan dosis 100 mg/kgBB dan 200 mg/kgBB yang lebih rendah.

#### **5.2 Saran**

1. Studi lebih lanjut diperlukan untuk mengevaluasi efek jangka panjang pemberian ekstrak buah kelapa sawit pada organ jantung, termasuk potensi toksisitas atau efek akumulatif senyawa antioksidan.
2. Penelitian mendatang dapat menggunakan pendekatan lain, seperti analisis biokimia untuk mengukur parameter stres oksidatif, kadar glukosa darah, atau aktivitas enzim antioksidan, guna melengkapi temuan histopatologi.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Ibrahim N 'Izzah, Fairus S, Mohamed IN. The effects and potential mechanism of oil palm phenolics in cardiovascular health: A review on current evidence. *Nutrients*. 2020;12(7):1-22. doi:10.3390/nu12072055
2. Rajavel V, Abdul Sattar MZ, Abdulla MA, Kassim NM, Abdullah NA. Chronic administration of oil palm (*Elaeis guineensis*) leaves extract attenuates hyperglycaemic-induced oxidative stress and improves renal histopathology and function in experimental diabetes. *Hindawi*. 2012;12. doi:10.1155/2012/195367
3. Tow WK, Goh APT, Sundralingam U, Palanisamy UD, Sivasothy Y. Flavonoid composition and pharmacological properties of *elaeis guineensis* jacq. Leaf extracts: A systematic review. *Pharmaceuticals*. 2021;14(10):1-20. doi:10.3390/ph14100961
4. Owoyele BV, Owolabi GO. Traditional oil palm (*Elaeis guineensis* jacq.) and its medicinal uses: A review. *Tang [Humanitas Medicine]*. 2014;4(3):16.1-16.8. doi:10.5667/tang.2014.0004
5. Zain MSC, Lee SY, Teo CY, Shaari K. Adsorption and Desorption Properties of Total Flavonoids from Oil Palm (*Elaeis guineensis* Jacq.) Mature Leaf on Macroporous Adsorption Resins. *Molecules*. 2020;25(4). doi:10.3390/molecules25040778
6. Kumar M, Deshmukh P, Kumar M, Bhatt A, Sinha AH, Chawla P. Vitamin E Supplementation and Cardiovascular Health: A Comprehensive Review. *Cureus*. Published online November 2, 2023. doi:10.7759/cureus.48142.
7. Ramanathan N, Tan E, Loh LJ, Soh BS, Yap WN. Tocotrienol is a cardioprotective agent against ageing-associated cardiovascular disease and its associated morbidities. *Nutr Metab (Lond)*. 2018;15(1):1-15. doi:10.1186/s12986-018-0244-4
8. Hamzah N, Safuan S, Wan Ishak WR. Protective Effects of the Polyphenolic-Rich Fraction of Cornsilk against Oxidative Stress in Streptozotocin-Induced Diabetic Rats. *Jurnal Gizi dan Pangan*. 2023;18(1):41-50. doi:10.25182/jgp.2023.18.1.41-50
9. Martino DF, Aulia B, Ika N, et al. Efektivitas Minyak Kelapa Sawit ( *Elaeis guineensis* Jacq .) terhadap Peningkatan Jumlah Fibroblas dalam Penyembuhan Luka Bakar. *Jurnal Pendidikan Tambusai*. 2024;8:10169-10174.
10. Pahan I. Panduan budidaya kelapa sawit untuk pekebun. 2021.
11. Senaro AP, Widiyanto, Adji SS. DAMPAK EKSPANSI KELAPA SAWIT TERHADAP PERUBAHAN EKONOMI DAN LINGKUNGAN. *Journal of Management and Bussines (JOMB)*. 2024;6(April):531-543.
12. Hansen JT, Netter FH. *Netter's Clinical Anatomy*. 2014. Philadelphia: Elsevier.
13. Hutabarat S. ISPO dan Keberlanjutan Perkebunan Kelapa Sawit di Indonesia. *Indonesian Journal of Agricultural Economics*. 2022;13(2):130-139.

14. Listiyanti R, Indriyani S, Ilmiyah N. Karakteristik Morfologi Jenis-Jenis Paku Epifit pada Tanaman Kelapa Sawit di Desa Tegalrejo. *Al Kawnu : Science and Local Wisdom Journal*. 2022;2(1):99-106. doi:10.18592/ak.v1i1.7281
15. Idris I, Mayerni R, Warnita W. MORPHOLOGY CHARACTERIZATION OF OIL PALM (*Elaeis guineensis* Jacq.) IN PPKS DEVELOPMENT GARDEN, DHARMASRAYA. *Jurnal Riset Perkebunan*. 2020;1(September):45-53.
16. Anjani IG, Saputri AB, Armeira ANP, Januarita D. Analisis Konsumsi Dan Produksi Minyak Kelapa Sawit Di Indonesia Dengan Menerapkan Metode Moving Average. *JURIKOM (Jurnal Riset Komputer)*. 2022;9(4):1014. doi:10.30865/jurikom.v9i4.4506
17. Ningsih IS, Chatri M, Advinda L, Violita. Flavonoid Active Compounds Found In Plants Senyawa Aktif Flavonoid yang Terdapat Pada Tumbuhan. *Serambi Biologi*. 2023;8(2):61. doi:10.21082/jlitri.v8n2.2002.61-66
18. Billowria K, Ali R, Rangra NK, Kumar R, Chawla PA. Bioactive Flavonoids: A Comprehensive Review on Pharmacokinetics and Analytical Aspects. *Crit Rev Anal Chem*. 2022;0(0):1-15. doi:10.1080/10408347.2022.2105641
19. Hansen JT. *Netter's Clinical Anatomy*. 3rd editio. Elsevier; 2014.
20. Hall JE. *Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology*. 13th ed. W B Saunders; 2023.
21. Mescher AL. *Histologi Dasar Junqueira Teks & Atlas*. Edisi 12. EGC; 2009.
22. Ammirati E, Frigerio M, Adler ED, et al. Management of Acute Myocarditis and Chronic Inflammatory Cardiomyopathy: An Expert Consensus Document. *Circ Heart Fail*. 2020;13(11):E007405. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.120.007405
23. Vidusa L, Kalejs O, Maca-Kaleja A, Strumfa I. Role of Endomyocardial Biopsy in Diagnostics of Myocarditis. *Diagnostics*. 2022;12(9). doi:10.3390/diagnostics12092104
24. Piccirillo F, Watanabe M, Di Sciascio G. Diagnosis, treatment and predictors of prognosis of myocarditis. A narrative review. *Cardiovascular Pathology*. 2021;54(xxxx):107362. doi:10.1016/j.carpath.2021.107362
25. Paramita AKY, Saraswati MR, Wiryawan N. The characteristics of heart failure in patients with diabetes mellitus in Sanglah Hospital Denpasar. *Jurnal Penyakit Dalam Udayana*. 2021;5(2):37-45. doi:10.36216/jpd.v5i2.152
26. Torawoba OR, Nelwan JE, Asrifuddi A. Diabetes Melitus Dan Penyakit Jantung Koroner Pada Pasien Rawat Jalan Rumah Sakit. *Jurnal Kesmas Jambi*. 2021;10(4):87-92.
27. Nakamura, K., et al. Pathophysiology and Treatment of Diabetic Cardiomyopathy and Heart Failure in Patients with Diabetes Mellitus. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022. 23, 2:3587 - 3590.
28. Li D, Ding Z, Du K, Ye X, Cheng S. Reactive Oxygen Species as a Link between Antioxidant Pathways and Autophagy. *Oxid Med Cell Longev*. 2021;2021. doi:10.1155/2021/5583215

29. Checa J, Aran JM. Reactive oxygen species: Drivers of physiological and pathological processes. *J Inflamm Res.* 2020;13:1057-1073. doi:10.2147/JIR.S275595
30. Andrés Juan C, Manuel Pérez de la Lastra J, Plou FJ, Pérez-Lebeña E, Reinbothe S. The Chemistry of Reactive Oxygen Species (ROS) Revisited: Outlining Their Role in Biological Macromolecules (DNA, Lipids and Proteins) and Induced Pathologies. *Int J Mol Sci.* 2021;22:4642.
31. Khan J, Deb PK, Priya S, et al. Dietary flavonoids: Cardioprotective potential with antioxidant effects and their pharmacokinetic, toxicological and therapeutic concerns. *Molecules.* 2021;26(13):1-24. doi:10.3390/molecules26134021
32. Batiha GES, Beshbishy AM, Ikram M, et al. The pharmacological activity, biochemical properties, and pharmacokinetics of the major natural polyphenolic flavonoid: Quercetin. *Foods.* 2020;9(3). doi:10.3390/foods9030374
33. Ilyasov I, Beloborodov V, Antonov D, et al. Flavonoids with glutathione antioxidant synergy: Influence of free radicals inflow. *Antioxidants.* 2020;9(8):1-20. doi:10.3390/antiox9080695
34. Losada-Barreiro S, Sezgin-Bayindir Z, Paiva-Martins F, Bravo-Díaz C. Biochemistry of Antioxidants: Mechanisms and Pharmaceutical Applications. *Biomedicines.* 2022;10(12). doi:10.3390/biomedicines10123051
35. Tao Y, Zhu F, Pan M, Liu Q, Wang P. Pharmacokinetic, Metabolism, and Metabolomic Strategies Provide Deep Insight Into the Underlying Mechanism of Ginkgo biloba Flavonoids in the Treatment of Cardiovascular Disease. *Front Nutr.* 2022;9(March):1-11. doi:10.3389/fnut.2022.857370
36. Modlinska K, Pisula W. The natural history of model organisms the norway rat, from an obnoxious pest to a laboratory pet. *Elife.* 2020;9:1-13. doi:10.7554/eLife.50651
37. Otto GM, Franklin C, Clifford C. *Biology and Diseases of Rats Glen.* Vol 3.; 2020.
38. Furman BL. Streptozotocin-Induced Diabetic Models in Mice and Rats. *Curr Protoc.* 2021;1(4):1-21. doi:10.1002/cpz1.78
39. Singh S, Bansal A, Singh V, Chopra T, Poddar J. Flavonoids, alkaloids and terpenoids: a new hope for the treatment of diabetes mellitus. *J Diabetes Metab Disord.* 2022;21(1):941-950. doi:10.1007/s40200-021-00943-8
40. Ardalani H, Hejazi Amiri F, Hadipanah A, Kongstad KT. Potential antidiabetic phytochemicals in plant roots: a review of in vivo studies. *J Diabetes Metab Disord.* 2021;20(2):1837-1854. doi:10.1007/s40200-021-00853-9
41. Lee J, Noh S, Lim S, Kim B. Plant extracts for type 2 diabetes: From traditional medicine to modern drug discovery. *Antioxidants.* 2021;10(1):1-42. doi:10.3390/antiox10010081
42. Jubaidi FF, Zainalabidin S, Taib IS, Hamid ZA, Budin SB. The potential role of flavonoids in ameliorating diabetic cardiomyopathy via alleviation of

- cardiac oxidative stress, inflammation and apoptosis. *Int J Mol Sci.* 2021;22(10). doi:10.3390/ijms22105094
43. Jin Y, Arroo R. The protective effects of flavonoids and carotenoids against diabetic complications—A review of in vivo evidence. *Front Nutr.* 2023;10. doi:10.3389/fnut.2023.1020950
  44. Donia T, Khamis A. Management of oxidative stress and inflammation in cardiovascular diseases: mechanisms and challenges. doi:10.1007/s11356-021-14109-9/Published
  45. Sopian S, Taib IS, Latip J, et al. Therapeutic approach of flavonoid in ameliorating diabetic cardiomyopathy by targeting mitochondrial-induced oxidative stress. *Int J Mol Sci.* 2021;22(21). doi:10.3390/ijms222111616
  46. Huo Y, Mijiti A, Cai R, et al. Scutellarin alleviates type 2 diabetes (HFD/low dose STZ)-induced cardiac injury through modulation of oxidative stress, inflammation, apoptosis and fibrosis in mice. *Hum Exp Toxicol.* 2021;40(12\_suppl):S460-S474. doi:10.1177/096032712111045948
  47. Rahman MM, Dhar PS, Sumaia, et al. Exploring the plant-derived bioactive substances as antidiabetic agent: An extensive review. *Biomedicine and Pharmacotherapy.* 2022;152. doi:10.1016/j.biopha.2022.113217
  48. Guzik P, Więckowska B. Data distribution analysis – a preliminary approach to quantitative data in biomedical research. *J Med Sci.* Published online June 27, 2023. doi:10.20883/medical.e869
  49. Akpoveso OOP, Ubah EE, Obasanmi G. Antioxidant Phytochemicals as Potential Therapy for Diabetic Complications. *Antioxidants.* 2023;12(1). doi:10.3390/antiox12010123
  50. Sharma P, Hajam YA, Kumar R, Rai S. Complementary and alternative medicine for the treatment of diabetes and associated complications: A review on therapeutic role of polyphenols. *Phytomedicine Plus.* 2022;2(1). doi:10.1016/j.phyplu.2021.100188
  51. Liu Y, Luo J, Peng L, et al. Flavonoids: Potential therapeutic agents for cardiovascular disease. *Heliyon.* 2024;10(12). doi:10.1016/j.heliyon.2024.e32563
  52. Sindayikengera S, et al. Technological impact on the quality of palm oil from Burundi: *Elaeis guineensis*, variety of Dura and Tenera. *Food Nutr Sci.* 2024;15(8):759-69.
  53. Yılmaz B, Ağagündüz D. Fractionated palm oils: emerging roles in the food industry and possible cardiovascular effects. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2022;62(7):1990-8.
  54. Extract of Oil Palm. Aktivitas termoproteksi dan fotoproteksi ekstrak kasar karotenoid mesokarp kelapa sawit (*Elaeis guineensis* Jacq.) terhadap kestabilan klorofil-A. 2019.
  55. Motmainna M, Hasan MM, Hossen MS, Bhuiyan MAH, Islam MT, Rana MS, et al. Allelopathic potential of tropical plants—a review. *Agronomy.* 2023;13(8):2063.
  56. Lestari PFA, Septianingrum A, Prihartini Y, Yuniarta Y. Penentuan kadar fenolik dan flavonoid total pada buah kelapa sawit (*Elaeis guineensis* Jacq) dengan metode spektrofotometri UV-VIS. *Lantanida J.* 2023;11(2):158-67.

57. Sianturi R, Suada IK, Wirawan IGP. Analisis fitokimia ekstrak buah purnajiwa dengan metode kromatografi lapis tipis. *J Agroekoteknologi Trop*.
58. Low ETL, Alexander D, Ong-Abdullah M, Singh R, Matasci N, Chan KL, et al. Chromosome-scale *Elaeis guineensis* and *E. oleifera* assemblies: comparative genomics of oil palm and other Arecaceae. *G3 (Bethesda)*. 2024;14(9):jkae135.
59. Rasdiana FZ, Said Z, Rachmat R, Suyanto S. Aplikasi minyak sawit merah sebagai sumber provitamin A dan pengaruhnya terhadap karakteristik kimia gula merah tebu. *J Teknol Pertan Andalas*. 2023;27(1):76-82.
60. Soares TF, Alves RC, Oliveira MBPP. From olive oil production to by-products: emergent technologies to extract bioactive compounds. *Food Rev Int*. 2024:1-28.
61. Taha NTH, El-Hadary MS, El-Refae MM, Kamel AH, Ghallab NA, Ahmed MA. Reversing gingival symptoms of vitamin A deficiency by red palm oil supplementation. *Al-Azhar J Dent Sci*. 2024;27(3):357-66.
62. Hartwig A, Arand M, MAK Commission. Triglycerides (lard oil, palm oil, rapeseed oil, soybean oil). The MAK Collection for Occupational Health and Safety. 2024;9(2):Doc037.

## LAMPIRAN

### Lampiran 1. Ethical Clearance

  
**UMSU**  
*Unggul | Cerdas | Berprestasi*

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 : 1325/KEPK/FKUMSU/2024

Protokol penelitian yang diusulkan oleh :  
The Research protocol proposed by

Peneliti Utama : Dinda Lestari Pandia  
*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*

**"PENGARUH SENYAWA FLAVONOID DALAM EKSTRAK BUAH KELAPA SAWIT (*Elaeis guineensis* Jacq.) TERHADAP HISTOPATOLOGI JANTUNG PADA RATTUS NORVEGICUS STRAIN WISTAR YANG DIINDUKSI STREPTOZOTOCIN"**

**"THE EFFECT OF FLAVONOID COMPOUNDS IN PALM FRUIT EXTRACT (*Elaeis guineensis* Jacq.) ON CARDIAC HISTOPATHOLOGY IN RATTUS NORVEGICUS WISTAR STRAIN 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 16 Oktober 2024 sampai dengan tanggal 16 Oktober 2025  
*The declaration of ethics applies during the periode Oktober 16, 2024 until Oktober 16, 2025*

  
Medan, 16 Oktober 2024  
Ketua  
Assoc. Prof. Dr. Nurfadly, MKT



### Lampiran 3. Identifikasi Tumbuhan Buah Kelapa Sawit



**LABORATORIUM SISTEMATIKA TUMBUHAN  
HERBARIUM MEDANENSE  
(MEDA)**

**UNIVERSITAS SUMATERA UTARA**

Jl. Bioteknologi No.1 Kampus USU, Medan - 20155

Telp. 061 - 8223564 Fax. 061 - 8214290 E-mail [nursaharapasaribu@yahoo.com](mailto:nursaharapasaribu@yahoo.com)

Medan, 18 Desember 2024

No. : 2864/MEDA/2024  
Lamp. : -  
Hal : Hasil Identifikasi

Kepada YTH,  
Sdr/i : Dinda Lestari Pandia  
NIM : 2108260137  
Instansi : Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara

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

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

Demikian, semoga berguna bagi saudara.

Kepala Herbarium Medanense  
  
Prof. Dr. Feni Sartina Siregar S.Si., M.Si.  
NIP: 197211211998022001

## Lampiran 4. Surat Selesai Penelitian



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

Jalan Gedung Aree No. 53 Medan 20217 Telp: (061) 7350163 - 7333162 Ext. 26 Fax: (061) 7363488

---

Nomor : 16 /ANIMALRESEARCH/FK UMSU/2024  
 Lampiran : -  
 Perihal : **Surat Selesai Penelitian**

Medan, 12 Jumadil Akhir 1446 H  
13 Desember 2024 M

Kepada : Yth. Sdra  
**Dinda Lestari Pandia**

di  
Tempat

السَّلَامُ عَلَيْكُمْ وَرَحْمَةُ اللَّهِ وَبَرَكَاتُهُ

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 : Dinda Lestari Pandia  
 NPM : 2108260137  
 Judul Skripsi : Pengaruh Senyawa Flavonoid Dalam Ekstrak Buah Kelapa Sawit (*Elaeis Guineensis Jacq.*) Terhadap Histopatologi Jantung Pada *Rattus Norvegicus* Strain Wistar Yang Diinduksi Streptozotocin

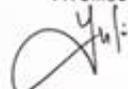
Telah selesai melakukan penelitian di Animal Research Laboratorium Terpadu FK UMSU.

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

وَالسَّلَامُ عَلَيْكُمْ وَرَحْمَةُ اللَّهِ وَبَرَكَاتُهُ

Medan, 13 Desember 2024

Kepala Animal Research  
FK UMSU

  
 Dr. Yulia Fauziyah, MSc



KEMENTERIAN PENDIDIKAN, KEBUDAYAAN,  
RISET, DAN TEKNOLOGI  
UNIVERSITAS SUMATERA UTARA  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
DEPARTEMEN PATOLOGI ANATOMIK  
Jl. Universitas No. 1 Lt. 1 Gedung Abdul Hakim - Tel. & Fax: (061) 8211746, Email: pa\_bumih@yahoo.com

Nomor : 76/UN5.2.1.1.8/PSS/2024

Medan, 24 Desember 2024

Lamp. :

Hal : Biaya Penelitian Pemakaian Laboratorium  
Di Departemen Patologi Anatomi  
Fakultas Kedokteran USU

Kepada Yth,

**Dinda Lestari Pandia**  
Fakultas Kedokteran UMSU  
Di Medan.

Dengan hormat,

Sesuai dengan Surat Keputusan Rektor Universitas Sumatera Utara nomor 1560/UN5.1.R/SK/PSS/2018 perihal Tarif Sewa Laboratorium/Studio, Bengkel, Klinik, Pusat Studi, Pusat Bahasa dan Aset di Lingkungan Universitas Sumatera Utara, maka dengan ini kami menyampaikan kepada peneliti :

Nama	: Dinda Lestari Pandia
Institusi	: Fakultas Kedokteran UMSU
Judul Penelitian	: "Pengaruh Senyawa Flavonoid Dalam Ekstrak Buah Kelapa Sawit ( <i>Elaeis Guineensis Jacq</i> ) Terhadap Histopatologi Jantung Pada <i>Rattus Norvegicus</i> Strain Wistar yang Diinduksi Streptozotocin."
Jumlah sampel penelitian	: 15 x Rp 15.000 = 225.000 (Sewa Alat) dengan Pewarnaan Haematoxyline – Eosin (HE).

Biaya penelitian tersebut dibayarkan ke **Bank Sumut** No. rekening **119-01-03-0000-101** dengan nama rekening **Usaha Dan Sewa Aset USU**, dengan menuliskan di rekening tersebut untuk pembayaran pemakaian alat di Laboratorium Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran USU. Demikian hal ini kami sampaikan, atas perhatian dan kerjasamanya kami ucapkan terimakasih

Hormat kami,  
Ka. Departemen Patologi Anatomi  
Fakultas Kedokteran USU



Dr. dr. Lidya Imelda Laksmi, M.Ked(PA), Sp.PA, Subsp U.R.L(K)  
NIP. 19760110 200812 2 002

cc. Arsip



**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 : ft.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 lindungan Allah SWT dalam menjalankan aktifitas sehari-hari , amin.

Bersama surat ini kami sampaikan bahwa :

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

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

Medan, 31 Desember 2024  
Kepala Bagian Patologi Anatomi FK UMSU

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

**Lampiran 5. Uji Fitokimia Kelapa Sawit**

Tanin (+)



Alkoid Pereaksi  
Dragendorf (+)



Flavonoid (+)



Saponin (+)



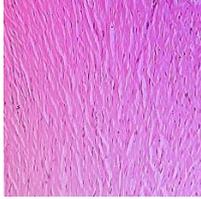
Triterpenoid (+)



Alkoid Pereaksi  
Mayer (+)

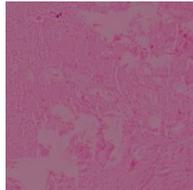
## Lampiran 6. Hasil Gambaran Histopatologi

### Kontrol Negatif



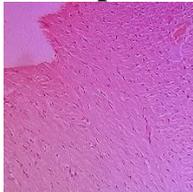
Skor: 0

### Kontrol Positif

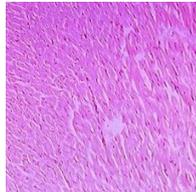


Skor: 2

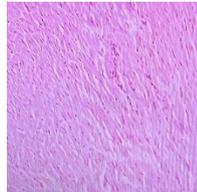
### Kelompok P1



Skor: 2



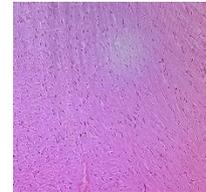
Skor: 2



Skor: 2

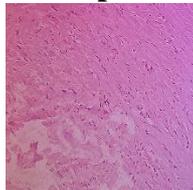


Skor: 2

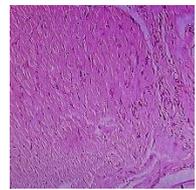


Skor: 2

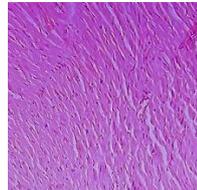
### Kelompok P2



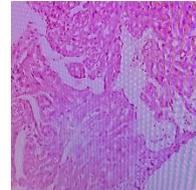
Skor: 2



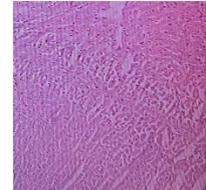
Skor: 2



Skor: 0

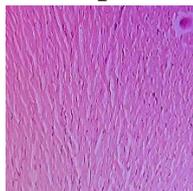


Skor: 2

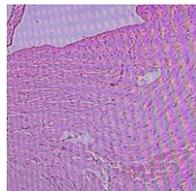


Skor: 0

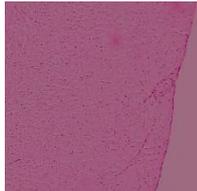
### Kelompok P3



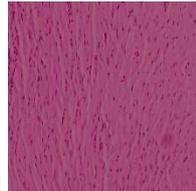
Skor: 0



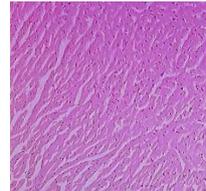
Skor: 1



Skor: 0



Skor: 1



Skor: 0

## Lampiran 7. Data Statistik IBM SPSS

### Normality Test

	Tests of Normality					
	Kolmogorov-Smirnov <sup>a</sup>			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
KELOMPOK	.156	25	.120	.893	25	.013
SKORING	.338	25	<,001	.683	25	<,001

a. Lilliefors Significance Correction

### Kruskal-Wallis Test

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

SKORING	
Chi-Square	9.000
df	1
Asymp. Sig.	.003

a. Kruskal Wallis Test

b. Grouping Variable:

KELOMPOK

Berdasarkan tabel diatas didapati nilai signifikan sebesar 0,003 p-value (<0,05) sehingga terdapat perbedaan yang signifikan antar 4 variabel dependen

### Mann-Whitney Test

#### KP dan KN

#### Mann-Whitney Test

	Ranks			
	Perlakuan	N	Mean Rank	Sum of Ranks
Skor_Dallas	KN	5	3.00	15.00
	KP	5	8.00	40.00
Total		10		

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

Skor_Dallas	
Mann-Whitney U	.000
Wilcoxon W	15.000
Z	-3.000
Asymp. Sig. (2-tailed)	.003
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.008 <sup>b</sup>

a. Grouping Variable: Perlakuan

b. Not corrected for ties.

**KP dan P1****Mann-Whitney Test**

		Ranks		
	Perlakuan	N	Mean Rank	Sum of Ranks
Skor_Dallas	KP	5	5.50	27.50
	P1	5	5.50	27.50
	Total	10		

**Test Statistics<sup>a</sup>**

		Skor_Dallas
Mann-Whitney U		12.500
Wilcoxon W		27.500
Z		.000
Asymp. Sig. (2-tailed)		1.000
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]		1.000 <sup>b</sup>

a. Grouping Variable: Perlakuan

b. Not corrected for ties.

**KP dan P2****Mann-Whitney Test**

		Ranks		
	Perlakuan	N	Mean Rank	Sum of Ranks
Skor_Dallas	KP	5	6.50	32.50
	P2	5	4.50	22.50
	Total	10		

**Test Statistics<sup>a</sup>**

		Skor_Dallas
Mann-Whitney U		7.500
Wilcoxon W		22.500
Z		-1.500
Asymp. Sig. (2-tailed)		.134
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]		.310 <sup>b</sup>

a. Grouping Variable: Perlakuan

b. Not corrected for ties.

**KP dan P3****Mann-Whitney Test**

		Ranks			
		Perlakuan	N	Mean Rank	Sum of Ranks
Skor_Dallas	KP		5	8.00	40.00
	P3		5	3.00	15.00
	Total		10		

**Test Statistics<sup>a</sup>**

		Skor_Dallas
Mann-Whitney U		.000
Wilcoxon W		15.000
Z		-2.835
Asymp. Sig. (2-tailed)		.005
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]		.008 <sup>b</sup>

a. Grouping Variable: Perlakuan

b. Not corrected for ties.

**KN dan P1****Mann-Whitney Test**

		Ranks			
		Perlakuan	N	Mean Rank	Sum of Ranks
Skor_Dallas	KN		5	3.00	15.00
	P1		5	8.00	40.00
	Total		10		

**Test Statistics<sup>a</sup>**

		Skor_Dallas
Mann-Whitney U		.000
Wilcoxon W		15.000
Z		-3.000
Asymp. Sig. (2-tailed)		.003
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]		.008 <sup>b</sup>

a. Grouping Variable: Perlakuan

b. Not corrected for ties.

**KN dan P2****Mann-Whitney Test**

		Ranks			
		Perlakuan	N	Mean Rank	Sum of Ranks
Skor_Dallas	KN		5	4.00	20.00
	P2		5	7.00	35.00
	Total		10		

**Test Statistics<sup>a</sup>**

		Skor_Dallas
Mann-Whitney U		5.000
Wilcoxon W		20.000
Z		-1.964
Asymp. Sig. (2-tailed)		.050
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]		.151 <sup>b</sup>

a. Grouping Variable: Perlakuan

b. Not corrected for ties.

**KN dan P3****Mann-Whitney Test**

		Ranks			
		Perlakuan	N	Mean Rank	Sum of Ranks
Skor_Dallas	KN		5	4.50	22.50
	P3		5	6.50	32.50
	Total		10		

**Test Statistics<sup>a</sup>**

		Skor_Dallas
Mann-Whitney U		7.500
Wilcoxon W		22.500
Z		-1.500
Asymp. Sig. (2-tailed)		.134
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]		.310 <sup>b</sup>

a. Grouping Variable: Perlakuan

b. Not corrected for ties.

**P1 dan P2****Mann-Whitney Test**

		Ranks			
		Perlakuan	N	Mean Rank	Sum of Ranks
Skor_Dallas	P1		5	6.50	32.50
	P2		5	4.50	22.50
	Total		10		

**Test Statistics<sup>a</sup>**

		Skor_Dallas
Mann-Whitney U		7.500
Wilcoxon W		22.500
Z		-1.500
Asymp. Sig. (2-tailed)		.134
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]		.310 <sup>b</sup>

a. Grouping Variable: Perlakuan

b. Not corrected for ties.

**P1 dan P3****Mann-Whitney Test**

		Ranks			
		Perlakuan	N	Mean Rank	Sum of Ranks
Skor_Dallas	P1		5	8.00	40.00
	P3		5	3.00	15.00
	Total		10		

**Test Statistics<sup>a</sup>**

		Skor_Dallas
Mann-Whitney U		.000
Wilcoxon W		15.000
Z		-2.835
Asymp. Sig. (2-tailed)		.005
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]		.008 <sup>b</sup>

a. Grouping Variable: Perlakuan

b. Not corrected for ties.

## P2 dan P3

### Mann-Whitney Test

Ranks				
	Perlakuan	N	Mean Rank	Sum of Ranks
Skor_Dallas	P2	5	6.60	33.00
	P3	5	4.40	22.00
	Total	10		

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

	Skor_Dallas
Mann-Whitney U	7.000
Wilcoxon W	22.000
Z	-1.247
Asymp. Sig. (2-tailed)	.212
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.310 <sup>b</sup>

a. Grouping Variable: Perlakuan

b. Not corrected for ties.

### Report

#### SKORING

KELOMPOK	Mean	N	Std. Deviation
KN	.00	5	.000
KP	2.00	5	.000
P1	2.00	5	.000
P2	1.20	5	1.095
P3	.40	5	.548
Total	1.12	25	.971

### Lampiran 8. Dokumentasi



Gambar 1

Tindakan injeksi STZ pada tikus



Gambar 2

Tindakan terminasi tikus



Gambar 3

10 kg buah kelapa sawit



Gambar 4

Pemberian ekstrak kelapa sawit dengan sonde lambung



Gambar 5

Aklimatisasi tikus



Gambar 6

Proses pengambilan organ jantung tikus



Gambar 7

Organ jantung tikus di dalam pot berisi cairan formalin 10%



Gambar 8

Pembuatan *slide* histopatologi organ jantung tikus



Gambar 9

Preparasi pembuatan ekstrak



Gambar 10  
Ekstrak kelapa sawit  
setelah di maserasi



Gambar 11  
Ekstrak kelapa sawit tahap  
*rotary*



Gambar 12  
Hasil ekstrak kelapa  
sawit

## Lampiran 10. Artikel Penelitian

### PENGARUH SENYAWA ANTIOKSIDAN DALAM EKSTRAK BUAH KELAPA SAWIT (*Elaeis guineensis* Jacq.) TERHADAP HISTOPATOLOGI JANTUNG PADA *RATTUS NORVEGICUS* STRAIN WISTAR YANG DIINDUKSI STREPTOZOTOCIN

Dinda Lestari Pandia<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

**Pendahuluan** : Salah satu faktor risiko utama PKV adalah diabetes melitus, sebuah kondisi metabolik kronis yang ditandai dengan hiperglikemia atau kadar gula darah yang tinggi secara terus-menerus. Senyawa metabolit sekunder dalam minyak kelapa sawit dapat memiliki efek protektif terhadap berbagai kondisi penyakit. Senyawa ini memiliki potensi untuk melindungi terhadap kerusakan oksidatif dan inflamasi, yang merupakan mekanisme kunci dalam patogenesis PKV yang diinduksi oleh diabetes. **Metode** : Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental *in vivo*, dengan desain penelitian *posttest only control group design*. Penelitian dilakukan mulai bulan Mei 2024 – Januari 2025 di Laboratorium Terpadu Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara. Populasi dan sampel yang digunakan dalam penelitian ini adalah tikus *strain Wistar* Jantan dengan Teknik pengambilan sampel menggunakan teknik sampling kuota (*quota sampling*) dengan jumlah sampel sebanyak 30 tikus. Tikus dibagi menjadi 5 kelompok : kelompok negatif, kelompok perlakuan, perlakuan ekstrak kelapa sawit dosis 100 mg/kgBB, perlakuan ekstrak kelapa sawit dosis 200 mg/kgBB dan perlakuan ekstrak kelapa sawit dosis 300 mg/kgBB. Tikus dilakukam aklimatiasi selama 7 hari, kemudian kelompok kontrol positif diberikan perlakuan selama 4 minggu dengan ketentuan setiap kelompok. Analisis data menggunakan analisis uji *Kruskal Wallis* dan dilanjutkan dengan uji *Mann-Whitney*. **Hasil** : Nilai *mean* dan standar deviasi pada kelompok KN sebesar 0,00 dan 0,000, KP sebesar 2,00 dan 0. Pada P1 didapati nilai *mean* dan standar deviasi sebesar 2,00 dan 0,00, Pada sebesar 1,2 dan 1,06 dan Pada P3 sebesar 1,12 dan 0,9. Dari hasil uji *Kruskall – Wallis* didapati nilai signifikan sebesar 0,003 *p-value* (<0,05) sehingga dapat disimpulkan bahwa KN, KP, P1, P2, dan P3 memiliki perbedaan yang signifikan. Pengaruh pemberian ekstrak buah kelapa sawit dengan dosis 100 mg/kgBB, 200 mg/kgBB dan 300 mg/kgBB dilakukan uji *Mann – Whitney* didapatkan nilai signifikan sebesar 0,008 *p-value* (<0,05) sehingga terdapat perbedaan yang signifikan antar kelompok ataupun *variable*. **Kesimpulan** : Pemberian ekstrak buah kelapa sawit dosis 300 mg/kgBB lebih baik dibandingkan dengan pemberian ekstrak buah kelapa sawit dosis 100 mg/kgBB dan 200 mg/kgBB

## ABSTRACT

**Introduction:** One of the primary risk factors for cardiovascular disease (CVD) is diabetes mellitus, a chronic metabolic condition characterized by persistent hyperglycemia or elevated blood glucose levels. Secondary metabolite compounds in palm oil may have protective effects against various diseases. These compounds have the potential to protect against oxidative damage and inflammation, which are key mechanisms in the pathogenesis of diabetes-induced CVD. **Methods:** This study is an in vivo experimental study with a posttest-only control group design. The research was conducted from May 2024 to January 2025 at the Integrated Laboratory of the Faculty of Medicine, Muhammadiyah University of North Sumatra. The population and sample consisted of male Wistar strain rats, selected using quota sampling, with a total sample size of 30 rats. The rats were divided into five groups: negative control group, positive control group, and three treatment groups receiving palm fruit extract at doses of 100 mg/kgBW, 200 mg/kgBW, and 300 mg/kgBW, respectively. The rats underwent a 7-day acclimatization period, followed by a 4-week treatment period specific to each group. Data analysis was conducted using the Kruskal-Wallis test followed by the Mann-Whitney test for further comparison. **Results:** The mean and standard deviation values were 0.00 and 0.000 for the negative control group (KN), 2.00 and 0.00 for the positive control group (KP), 2.00 and 0.00 for group P1, 1.2 and 1.06 for group P2, and 1.12 and 0.9 for group P3. The Kruskal-Wallis test revealed a significant value of 0.003 ( $p$ -value  $< 0.05$ ), indicating significant differences among the groups (KN, KP, P1, P2, P3). The effect of administering palm fruit extract at doses of 100 mg/kgBW, 200 mg/kgBW, and 300 mg/kgBW was further analyzed using the Mann-Whitney test, yielding a significant value of 0.008 ( $p$ -value  $< 0.05$ ), indicating significant differences between the groups and variables. **Conclusion:** The administration of palm fruit extract at a dose of 300 mg/kgBW is more effective compared to doses of 100 mg/kgBW and 200 mg/kgBW.

## PENDAHULUAN

Secara global, salah satu penyebab utama kematian adalah penyakit kardiovaskular (PKV). Berdasarkan data dari Organisasi Kesehatan Dunia (WHO), PKV bertanggung jawab atas sekitar 17,9 juta kematian tahun, atau 31% dari semua kematian di seluruh dunia. Diabetes mellitus, penyakit metabolik kronis yang ditandai dengan hiperglikemia, atau kadar gula darah yang meningkat secara konsisten, adalah salah satu faktor risiko utama PKV. Jenis diabetes yang paling umum, diabetes mellitus tipe 2, sering memiliki efek samping yang besar, seperti membahayakan organ penting termasuk jantung dan arteri darah. Kondisi hiperglikemia kronis pada diabetes dapat menyebabkan stres oksidatif dan inflamasi, yang merupakan kontributor utama dalam perkembangan PKV.<sup>1,2</sup>

Diabetes mellitus tipe 1, meski kurang umum dari tipe 2, berdampak signifikan pada kesehatan kardiovaskular. Kondisi ini disebabkan oleh kerusakan sel beta pankreas, mengakibatkan defisiensi insulin absolut dan hiperglikemia. Model penelitian yang umum digunakan adalah induksi streptozotocin pada tikus, yang secara selektif merusak sel beta pankreas dan meniru kondisi diabetes tipe 1 pada manusia.<sup>2</sup>

Pendekatan yang berkembang dalam mengurangi dampak diabetes dan komplikasinya adalah pemanfaatan senyawa alami dengan potensi terapeutik. Flavonoid, kelompok senyawa fenolik dalam tanaman, memiliki efek antioksidan, antiinflamasi, dan kardioprotektif. Mekanismenya meliputi pengurangan radikal bebas, peningkatan aktivitas enzim antioksidan, serta penghambatan jalur inflamasi, yang berperan dalam melindungi jantung dari stres oksidatif dan peradangan.<sup>3,4</sup>

Industri makanan dan farmasi sangat bergantung pada minyak nabati, yang terutama berasal dari buah kelapa sawit (*Elaeis guineensis Jacq.*). Minyak kelapa sawit kaya akan lemak, tetapi juga mengandung sejumlah zat bioaktif, seperti flavonoid, karotenoid, dan tokotrienol. Beberapa studi telah menunjukkan bahwa senyawa-senyawa ini memiliki potensi untuk melindungi terhadap kerusakan oksidatif dan inflamasi, yang merupakan mekanisme kunci dalam patogenesis PKV yang diinduksi oleh diabetes. Minyak kelapa sawit juga kaya akan vitamin E, yang dikenal memiliki efek antioksidan yang kuat.<sup>3-5</sup>

Penelitian sebelumnya telah menunjukkan bahwa flavonoid dalam minyak kelapa sawit dapat memiliki efek protektif terhadap berbagai kondisi penyakit. Sebagai contoh, penelitian sebelumnya juga menunjukkan bahwa tokotrienol, sebuah bentuk vitamin E yang ditemukan dalam minyak kelapa sawit, dapat mengurangi risiko aterosklerosis dengan menghambat oksidasi LDL. Selain itu, penelitian lain sebelumnya menunjukkan bahwa tokotrienol memiliki efek protektif terhadap iskemia-reperfusion jantung, yang merupakan kondisi yang sering terkait dengan PKV.<sup>6,7</sup>

Penelitian ini berfokus pada pengaruh senyawa antioksidan dalam ekstrak minyak kelapa sawit terhadap histopatologi jantung pada tikus putih *strain Wistar* yang telah diinduksi streptozotocin. Induksi streptozotocin pada tikus menyebabkan hiperglikemia dan kerusakan oksidatif, yang pada akhirnya dapat menyebabkan perubahan patologis pada jaringan jantung. Melalui analisis histopatologi, penelitian ini akan memberikan wawasan mengenai mekanisme kerja senyawa antioksidan dalam melindungi jantung dari kerusakan akibat hiperglikemia dan stres oksidatif.<sup>3,8</sup>

## METODE

Penelitian ini menggunakan metode eksperimen *in vivo* dengan desain *posttest only control group design* dari Mei 2024 - Januari 2025 di Laboratorium Terpadu Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara. Sampel penelitian adalah tikus Wistar jantan berusia 2-3 bulan, berat badan 250-350 gram, sehat dan belum pernah digunakan sebagai sampel penelitian sebelumnya. Sampel dihitung menggunakan rumus Federer dan diperoleh total 30 ekor tikus yang dibagi menjadi 5 kelompok perlakuan, masing-masing terdiri dari 6 ekor tikus.

Alat yang digunakan meliputi kandang plastik berbentuk persegi empat berukuran 20x25x15 cm<sup>3</sup> dengan tutup dari anyaman kawat, timbangan tikus (*Neraca Ohaus, Germani*®), tempat makan dan minum tikus, sarung tangan (*Everglove*®), masker (*Sensi*®), alat tulis, meja tindakan, *blood glucose test meter*, gunting, alat bedah, sonde lambung, *object glass, cover glass, pipet test*, mikrotom, pisau mikrotom, *cassete jaringan*, dan mikroskop. Bahan yang digunakan meliputi buah kelapa sawit (*Elaeis guineensis Jacq.*), aquadest, pakan & sekam, streptozotocin (STZ), EDTA, etanol dengan konsentrasi 70%, 80%, dan 96%, *neutral buffered formalin 10%*, serta pewarna *hematoxylin eosin*.

Penelitian diawali dengan pengurusan *ethical clearance* dari komisi etik penelitian kesehatan Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara. Tikus percobaan yang memenuhi kriteria inklusi diaklimatisasi selama satu minggu dengan pemberian pakan standar dan air *ad libitum*. Hiperlikemia diinduksi dengan streptozotocin (STZ) pada dosis 30 mg/kgBB secara intraperitoneal pada tikus yang telah dipuasakan selama 8 jam. Kadar glukosa darah diukur menggunakan *blood glucose test meter*, dengan kadar glukosa darah >200 mg/dL dikonfirmasi mengalami diabetes. Setelah mengalami hiperglikemia,

tikus diberikan perlakuan dengan ekstrak buah kelapa sawit (*Elaeis guineensis Jacq.*) selama 28 hari. Kelompok perlakuan terdiri dari: (1) Kontrol negatif (tanpa perlakuan), (2) Kontrol positif (STZ tanpa ekstrak), (3) Perlakuan 1 (STZ + ekstrak kelapa sawit 100 mg/kgBB/hari), (4) Perlakuan 2 (STZ + ekstrak kelapa sawit 200 mg/kgBB/hari), dan (5) Perlakuan 3 (STZ + ekstrak kelapa sawit 300 mg/kgBB/hari).

Setelah 28 hari perlakuan, tikus diterminasi dengan metode dislokasi servikal. Jantung diisolasi dan diperbaiki dalam larutan formalin 10% selama 12-18 jam, kemudian mengalami dehidrasi dengan etanol 70%, 80%, 96%, dan *clearing* menggunakan xilol. Proses *embedding* dilakukan menggunakan parafin, kemudian dipotong dengan mikrotom setebal 3-5 mikron dan diwarnai menggunakan pewarnaan *hematoxylin-eosin* untuk analisis histopatologi di bawah mikroskop.

Ekstrak buah kelapa sawit diperoleh dengan metode maserasi menggunakan etanol 96% sebagai pelarut. Sebanyak 5 kg buah kelapa sawit dikeringkan hingga kadar airnya tersisa 10%, kemudian diblender hingga ukuran halus sebelum diekstraksi selama 3x24 jam. Filtrat dipisahkan menggunakan kertas saring, kemudian diuapkan menggunakan *rotary vacuum evaporator* pada suhu 40-50°C hingga diperoleh ekstrak pekat.

Hasil penelitian dianalisis menggunakan *One-Way ANOVA* untuk mengidentifikasi perbedaan rata-rata antar sampel, dengan uji *F-Levene* untuk menguji homogenitas varians dan uji *Shapiro-Wilk* untuk menguji normalitas distribusi data. Jika data tidak berdistribusi normal, analisis dilanjutkan dengan uji *Kruskal-Wallis* untuk membandingkan beberapa kelompok independen dan uji *Mann-Whitney* untuk analisis perbedaan antar pasangan sampel.

## HASIL

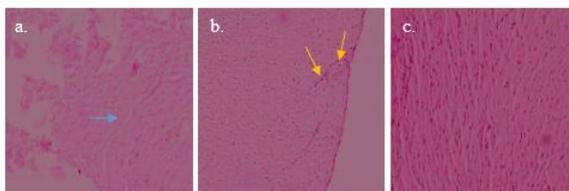
Hasil uji herbarium untuk buah kelapa sawit adalah:

Kingdom	: <i>Streptophyta</i>
Sub kingdom	: <i>Viridiplantae</i>
Divisi	: <i>Tracheophyta</i>
Filum	: <i>Angiosperms</i>
Ordo	: <i>Arecales</i>
Famili	: <i>Areaceae</i>
Sub famili	: <i>Cocoidae</i>
Genus	: <i>Elaeis</i>
Spesies	: <i>E. guineensis</i>

**Tabel 1. Hasil Uji Fitokimia Ekstrak Buah Kelapa Sawit**

No	Parameter	Reaksi	Pengamatan
1	Flavonoid	+	Warna jingga kemerahan
2	Alkaloid	+	Warna putih (Mayer) Warna merah bata (Dragendorf)
3	Saponin	+	Busa
4	Tanin	+	Warna hijau kehitaman
5	Triterpenoid	+	Warna coklat kemerahan

Tabel 1 menunjukkan bahwa ekstrak buah kelapa sawit mengandung bahan aktif seperti flavonoid, alkaloid, saponin, tanin, dan triterpenoid.



**Gambar 1. Gambaran Histopatologi Jantung Masing – Masing Kelompok**

- : Infiltrasi sel radang limfosit dan neutrofil  
→ : Jaringan nekrosis

Pada gambar 1 (a) Skor 2 pada kelompok KP dan beberapa dari P1,

ditemukan nekrosis jaringan miokardium, (b) Skor 1 pada beberapa kelompok P1 dan P2, hanya ditemukan infiltrat sel radang, (c) Skor 0 pada kelompok KN dan kelompok P3, tidak ditemukan infiltrat sel radang maupun nekrosis jaringan miokardium

**Tabel 2 Hasil Skoring Tingkat Kerusakan Jantung Tikus Masing – Masing Kelompok**

Kelompok	N	Mean	SD
KN	5	0,00	0,000
KP	5	2,00	0,000
P1	5	2,00	0,000
P2	5	1,20	1,095
P3	5	0,40	0,548

Tabel 2 menunjukkan Rata-rata dan standar deviasi kelompok KN masing-masing adalah 0,00 dan 0,000. Nilai median dan rata-rata dalam KP ditentukan menjadi 0,000 dan 2,00. Rata-rata dan standar deviasi pada P1 masing-masing ditentukan menjadi 2,00 dan 0,000. Rata-rata dan standar deviasi pada P2 masing-masing adalah 1,20 dan 1,095. Rata-rata dan standar deviasi pada P3 masing-masing adalah 0,40 dan 0,548.

Analisis selanjutnya dilakukan dengan uji *Kruskal-Wallis* karena temuan uji normalitas yang berasal dari data peringkat cedera jantung tikus tidak didistribusikan secara teratur.

**Tabel 3 Hasil Uji *Kruskal – Wallis***

Kelompok	N	P-value
KN	5	
KP	5	
P1	5	0,003
P2	5	
P3	5	

\*Uji *Kruskal – Wallis*

Berdasarkan tabel 3, didapati nilai signifikan sebesar 0,003 p-value (<0,05) sehingga dapat disimpulkan bahwa KN, KP, P1, P2, dan P3 memiliki perbedaan yang signifikan. Kemudian, untuk

mengetahui pengaruh pemberian ekstrak buah kelapa sawit dengan dosis 100 mg/kgBB, 200 mg/kgBB dan 300 mg/kgBB dilakukan uji *Mann – Whitney*.

**Tabel 4 Hasil Uji Mann-Whitney**

Perbandingan Skoring	P-value	P	Kemaknaan
KP dan KN	0.003	< 0.05	Signifikan
KP dan P1	1.000	> 0.05	Tidak Signifikan
KP dan P2	0.134	> 0.05	Tidak Signifikan
KP dan P3	0.005	< 0.05	Signifikan
KN dan P1	0.003	< 0.05	Signifikan
KN dan P2	0.005	< 0.05	Signifikan
KN dan P3	0.134	> 0.05	Tidak Signifikan
P1 dan P2	0.134	> 0.05	Tidak Signifikan
P1 dan P3	0.005	< 0.05	Signifikan
P2 dan P3	0.212	> 0.05	Tidak Signifikan

Berdasarkan Tabel 4, pemberian ekstrak buah sawit memengaruhi histopatologi jaringan otot jantung tikus Wistar yang diinduksi STZ. Kelompok KP menunjukkan perbedaan signifikan dengan KN dan P3, menandakan perubahan histopatologi setelah perlakuan. KN juga berbeda signifikan dengan P1 dan P2, menunjukkan efek ekstrak yang belum optimal. Namun, P3 tidak berbeda signifikan dengan KN, mengindikasikan perbaikan jaringan yang lebih baik. Di antara kelompok perlakuan, P1 berbeda signifikan dengan P3, sedangkan P1 dan P2 serta P2 dan P3 menunjukkan efek perbaikan yang serupa.

## PEMBAHASAN

### Hasil Uji Fitokimia

Analisis kualitatif menunjukkan bahwa ekstrak buah kelapa sawit (*Elaeis guineensis Jacq.*) mengandung flavonoid, alkaloid, saponin, tanin, dan triterpenoid. Flavonoid terdeteksi melalui pembentukan warna jingga kemerahan, sementara alkaloid menunjukkan warna putih dengan pereaksi Mayer dan merah bata dengan pereaksi Dragendorff. Kehadiran metabolit sekunder ini berkontribusi pada efek antioksidan, antiinflamasi, dan pengaturan

glukosa darah. Studi sebelumnya juga mendukung peran flavonoid dan alkaloid dalam memperbaiki kerusakan jaringan akibat stres oksidatif pada model hiperglikemia.<sup>9</sup>

Uji saponin menunjukkan pembentukan busa, menandakan sifat surfaktan yang meningkatkan permeabilitas membran. Tanin teridentifikasi dari perubahan warna hijau kehitaman, mengindikasikan aktivitas antimikroba dan antioksidan. Triterpenoid terdeteksi melalui warna coklat kemerahan, menunjukkan peran dalam antiinflamasi dan penyembuhan luka. Penelitian mendukung bahwa tanin dan triterpenoid berkontribusi dalam menurunkan peradangan pada kondisi hiperglikemik.<sup>10</sup>

Analisis fitokimia menggunakan uji kualitatif dengan pereaksi spesifik menunjukkan hasil positif pada lima parameter, mengonfirmasi keberadaan senyawa bioaktif dalam ekstrak buah kelapa sawit. Studi terbaru mendukung bahwa ekstrak kaya metabolit sekunder, seperti dalam penelitian ini, berpotensi dikembangkan sebagai terapi untuk diabetes melitus tipe 2.<sup>11</sup>

Selain sebagai antioksidan, flavonoid dan alkaloid dalam ekstrak buah kelapa sawit juga berperan dalam meningkatkan sensitivitas insulin melalui modulasi jalur *PI3K-Akt* dan *AMPK*, yang berkontribusi dalam regulasi glukosa darah. Flavonoid diketahui dapat menghambat enzim  $\alpha$ -glukosidase dan  $\alpha$ -amilase, sehingga memperlambat absorpsi glukosa di usus dan memberikan efek hipoglikemik yang signifikan. Temuan ini sejalan dengan penelitian sebelumnya yang mendukung potensi metabolit sekunder sebagai agen antidiabetes.<sup>9</sup>

Flavonoid dalam ekstrak buah kelapa sawit (*Elaeis guineensis Jacq.*) berperan protektif terhadap jaringan jantung melalui mekanisme antioksidan dan

antiinflamasi. Senyawa ini menetralkan ROS yang terbentuk akibat hiperglikemia dan inflamasi sistemik, serta menurunkan ekspresi sitokin proinflamasi seperti *TNF- $\alpha$*  dan *IL-6*. Selain itu, flavonoid meningkatkan aktivitas enzim antioksidan endogen, seperti *SOD* dan *catalase*, yang menjaga keseimbangan redoks dan mencegah apoptosis sel miokardium. Studi terbaru menunjukkan bahwa pemberian flavonoid secara teratur dapat mengurangi indeks kerusakan histopatologi jantung pada model tikus diabetes hingga 40%.<sup>12</sup>

Flavonoid juga berperan dalam menjaga homeostasis metabolik jantung dengan meningkatkan sensitivitas insulin melalui aktivasi jalur *PI3K-Akt* dan menghambat pembentukan *AGEs*. Pada kondisi hiperglikemia, *AGEs* mempercepat fibrosis dan kerusakan vaskular, tetapi flavonoid melindungi mikrovaskular serta mencegah remodeling jantung yang ireversibel. Studi terbaru menunjukkan bahwa suplementasi flavonoid dari sumber nabati, termasuk ekstrak kelapa sawit, secara signifikan mengurangi fibrosis interstitial dan disfungsi miokardial pada tikus yang diinduksi streptozotocin, sejalan dengan peningkatan citra histopatologis pada kelompok perlakuan dalam penelitian ini.<sup>13</sup>

Tanin memiliki efek hipoglikemik dengan menghambat *AGEs*, sementara triterpenoid melindungi sel beta pankreas melalui mekanisme antiinflamasi dan antiapoptosis. Studi ini mendukung potensi ekstrak kelapa sawit sebagai agen farmakologis untuk mengatasi peradangan kronis dan stres oksidatif pada diabetes tipe 2.<sup>11</sup>

### **Histopatologi Jantung Masing – Masing Kelompok**

Berdasarkan Tabel 2, analisis skoring tingkat kerusakan histopatologi jantung menunjukkan perbedaan signifikan antar kelompok perlakuan. Kelompok kontrol

negatif (KN) yang tidak mengalami induksi streptozotocin menunjukkan nilai mean sebesar  $0,00 \pm 0,000$ , yang merepresentasikan tidak adanya kerusakan jaringan jantung. Sebaliknya, kelompok kontrol positif (KP) yang diinduksi streptozotocin tanpa intervensi menunjukkan nilai mean sebesar  $2,00 \pm 0,000$ , yang menggambarkan kerusakan jantung berat akibat efek hiperglikemia yang tidak terkontrol. Temuan ini mendukung bukti bahwa hiperglikemia kronis dapat menyebabkan stres oksidatif dan inflamasi yang memicu kerusakan mikrovaskular dan nekrosis miokardium.<sup>14</sup>

Kelompok P1 dengan dosis terkecil menunjukkan skor kerusakan serupa dengan KP ( $2,00 \pm 0,000$ ), menandakan efektivitas yang rendah dalam mencegah kerusakan miokardium akibat streptozotocin. Sebaliknya, kelompok P2 dengan dosis lebih tinggi mengalami penurunan skor kerusakan menjadi  $1,20 \pm 1,095$ , menunjukkan efek perlindungan yang diduga berasal dari aktivitas antioksidan dan antiinflamasi flavonoid dalam ekstrak buah kelapa sawit.<sup>9</sup>

Kelompok P3 menunjukkan nilai mean terendah ( $0,40 \pm 0,548$ ), mendekati kondisi normal pada KN, menandakan efektivitas dosis optimal ekstrak buah kelapa sawit dalam mengurangi kerusakan akibat hiperglikemia. Triterpenoid dalam ekstrak berperan dalam regenerasi sel miokardium dan pengurangan apoptosis melalui modulasi jalur *NF- $\kappa$ B*.<sup>11</sup>

Flavonoid dalam ekstrak buah kelapa sawit berperan dalam mengurangi kerusakan histopatologis akibat streptozotocin dengan menetralkan spesies oksigen reaktif (ROS). Senyawa ini meningkatkan aktivitas enzim antioksidan seperti *GPx* dan *SOD*, serta menghambat aktivasi jalur *NF- $\kappa$ B*, yang menurunkan ekspresi sitokin proinflamasi (*TNF- $\alpha$*  dan *IL-1 $\beta$* ). Mekanisme ini berkontribusi pada

perbaiki jaringan jantung yang terlihat pada kelompok terapi P2 dan P3.<sup>15</sup>

Selain efek antioksidan, flavonoid juga memiliki mekanisme protektif melalui modulasi metabolisme glukosa dan homeostasis energi. Senyawa ini diketahui dapat mengaktifkan jalur *AMPK*, yang berkontribusi pada pengaturan metabolisme seluler dan peningkatan sensitivitas insulin. Aktivasi *AMPK* juga diketahui mampu menghambat apoptosis sel miokardial dengan menekan pembentukan *advanced glycation end-products (AGEs)*, yang merupakan faktor utama dalam komplikasi mikrovaskular pada diabetes. Studi terbaru mendukung bahwa pemberian flavonoid dapat secara signifikan menurunkan tingkat apoptosis dan fibrosis pada jaringan jantung tikus yang diinduksi hiperglikemia. Temuan ini sejalan dengan hasil penelitian pada kelompok P3, di mana skor kerusakan histopatologi mendekati normal, menunjukkan efektivitas flavonoid dalam memperbaiki struktur dan fungsi jaringan jantung.<sup>16</sup>

Histopatologi menunjukkan bahwa KP dan P1 mengalami infiltrasi sel radang, edema, dan nekrosis miokardium, sedangkan P3 menunjukkan perbaikan jaringan dengan proliferasi jaringan ikat, minimal infiltrasi sel radang, dan tanpa nekrosis signifikan. Efek perlindungan ini sejalan dengan penelitian yang menyebutkan tanin dan saponin dapat mengurangi inflamasi sistemik dan stres oksidatif penyebab kerusakan jantung.<sup>10</sup>

Menurut temuan penelitian, ekstrak buah kelapa sawit menawarkan banyak janji sebagai tindakan pencegahan terhadap penyakit jantung yang diinduksi hiperglikemia. Kelompok P3 memiliki tingkat kemanjuran tertinggi ketika diberikan dosis yang sesuai. Pengembangan ekstrak tumbuhan untuk penggunaan klinis dalam mengobati masalah kardiovaskular

pada diabetes melitus tipe 2 didukung oleh penelitian ini.<sup>17</sup>

### **Pembahasan Mengenai Analisa Data pada Masing – Masing Kelompok**

Nilai  $p < 0,003$ , seperti yang ditunjukkan oleh temuan uji *Kruskal-Wallis* pada Tabel 4.3, menunjukkan bahwa ada perbedaan yang signifikan antara kelompok ( $p < 0,05$ ). Uji ini digunakan karena data skoring kerusakan jantung tikus tidak terdistribusi normal berdasarkan hasil uji normalitas sebelumnya. Hasil ini menunjukkan adanya pengaruh pemberian ekstrak buah kelapa sawit (*Elaeis guineensis Jacq.*) terhadap tingkat kerusakan jaringan jantung pada model tikus hiperglikemik. Penelitian sebelumnya mendukung bahwa uji *Kruskal-Wallis* efektif dalam membandingkan data ordinal dan non-normal, terutama dalam studi eksperimen preklinis.<sup>18</sup>

Pengaruh pemberian ekstrak buah kelapa sawit (*Elaeis guineensis Jacq.*) terhadap gambaran histopatologis jantung pada tikus Wistar yang diinduksi streptozotocin dinilai dalam penelitian ini berdasarkan hasil uji *Mann-Whitney*, yang ditunjukkan pada Tabel 4.4. STZ adalah agen diabetogenik yang merusak sel-sel pankreas, menyebabkan hiperglikemia dan stres oksidatif yang membahayakan jaringan jantung. Stres oksidatif ini merupakan kontributor signifikan terhadap patogenesis kardiomiopati diabetik, yang ditandai dengan perubahan struktural dan fungsional pada miokardium.<sup>19</sup>

Perbandingan KP dan KN menunjukkan perbedaan signifikan ( $p=0,003$ ), menandakan keberhasilan induksi STZ dalam menyebabkan kerusakan histopatologi jantung. Hal ini sejalan dengan penelitian sebelumnya yang menyebutkan bahwa STZ memicu stres oksidatif, meningkatkan fibrosis, dan apoptosis akibat penurunan antioksidan endogen serta peningkatan radikal bebas.<sup>10</sup>

Analisis antara KP dan kelompok perlakuan 3 (P3) menunjukkan perbedaan signifikan ( $p=0,005$ ), menandakan bahwa pemberian ekstrak buah kelapa sawit pada dosis tertentu mampu memperbaiki kerusakan histopatologi jantung akibat induksi STZ. Efek protektif ini kemungkinan besar disebabkan oleh kandungan flavonoid dalam ekstrak, yang memiliki aktivitas antioksidan kuat. Flavonoid diketahui dapat menetralkan radikal bebas, mengurangi peroksidasi lipid, dan meningkatkan aktivitas enzim antioksidan, sehingga melindungi sel miokardium dari kerusakan oksidatif.<sup>19</sup>

Perbandingan KP dengan P1 ( $p=1,000$ ) dan P2 ( $p=0,134$ ) tidak menunjukkan perbedaan signifikan, mengindikasikan bahwa dosis ekstrak pada P1 dan P2 belum cukup efektif dalam melindungi histopatologi jantung. Studi dosis-respons flavonoid menunjukkan bahwa efek terapeutik bergantung pada dosis, sehingga dosis lebih tinggi mungkin diperlukan untuk hasil optimal.<sup>20</sup>

Kelompok KN berbeda signifikan dengan P1 ( $p=0,003$ ) dan P2 ( $p=0,005$ ), tetapi tidak dengan P3 ( $p=0,134$ ). Hal ini menunjukkan bahwa P1 dan P2 mengalami perbaikan histopatologi dibandingkan KP, meskipun belum optimal. Sementara itu, P3 menunjukkan pemulihan lebih baik hingga mendekati KN, kemungkinan akibat peningkatan dosis ekstrak yang memperkuat aktivitas antioksidan dan memperbaiki struktur histologis jantung.<sup>9,20</sup>

Perbandingan antara kelompok perlakuan menunjukkan bahwa P1 berbeda signifikan dengan P3 ( $p=0,005$ ), namun tidak dengan P2 ( $p=0,134$ ). Selain itu, P2 tidak berbeda signifikan dengan P3 ( $p=0,212$ ). Ini mengindikasikan bahwa peningkatan dosis ekstrak memberikan efek yang lebih baik pada perbaikan histopatologi jantung, dengan P3 menunjukkan hasil yang paling optimal.

Namun, perbedaan antara P2 dan P3 yang tidak signifikan mungkin menunjukkan bahwa dosis pada P2 sudah mendekati ambang efektif, dan peningkatan dosis lebih lanjut tidak memberikan manfaat tambahan yang signifikan.<sup>21</sup>

Penelitian ini menunjukkan bahwa pemberian ekstrak buah kelapa sawit pada tikus Wistar membantu pemulihan dari kerusakan histopatologis akibat STZ. Efek ini diduga berasal dari flavonoid dengan sifat antioksidan dan kardioprotektif. Kemanjuran ekstrak bergantung pada dosis, di mana dosis lebih tinggi memberikan hasil lebih baik, sejalan dengan penelitian sebelumnya yang menunjukkan hubungan dosis-respons positif dalam perlindungan jantung.<sup>12</sup>

Temuan ini mendukung potensi ekstrak buah kelapa sawit sebagai agen terapeutik untuk melindungi jantung dari stres oksidatif. Namun, penelitian lebih lanjut diperlukan untuk menentukan dosis optimal, mekanisme kerja, serta uji klinis guna memastikan keamanan dan efektivitasnya. Pengembangan terapi berbasis antioksidan harus mempertimbangkan bioavailabilitas, metabolisme, dan interaksi obat, dengan pendekatan multidisiplin untuk mengoptimalkan penggunaannya dalam pengobatan kardiovaskular terkait diabetes.<sup>11</sup>

## KESIMPULAN

1. Gambaran histopatologis tikus yang diinduksi streptozotocin membaik pada kelompok perlakuan 1, yang menerima 100 mg/kgBB ekstrak buah kelapa sawit, dan pada kelompok perlakuan 2, yang menerima 200 mg/kgBB selama 28 hari. Namun, ada sedikit peningkatan dalam proliferasi jaringan ikat di lokasi nekrosis jaringan dan infiltrasi sel inflamasi di otot jantung tikus.

2. Gambaran histopatologis tikus yang diinduksi streptozotocin membaik pada kelompok perlakuan 3, yang menerima 300 mg/kgBB ekstrak buah kelapa sawit selama 28 hari. Peningkatan tersebut mengungkapkan proliferasi jaringan ikat maksimum di lokasi nekrosis jaringan dan infiltrasi sel inflamasi pada otot jantung tikus, terutama pada peningkatan perubahan struktur histologis otot jantung tikus.
3. Pemberian ekstrak buah kelapa sawit dengan dosis 300 mg/kgBB memiliki hasil yang lebih efektif dibandingkan dengan dosis 100 mg/kgBB dan 200 mg/kgBB yang lebih rendah.

#### DAFTAR PUSTAKA

1. Ibrahim N ‘Izzah, Fairus S, Mohamed IN. The effects and potential mechanism of oil palm phenolics in cardiovascular health: A review on current evidence. *Nutrients*. 2020;12(7):1-22. doi:10.3390/nu12072055
2. Rajavel V, Abdul Sattar MZ, Abdulla MA, Kassim NM, Abdullah NA. Chronic administration of oil palm (*Elaeis guineensis*) leaves extract attenuates hyperglycaemic-induced oxidative stress and improves renal histopathology and function in experimental diabetes. *Hindawi*. 2012;12. doi:10.1155/2012/195367
3. Tow WK, Goh APT, Sundralingam U, Palanisamy UD, Sivasothy Y. Flavonoid composition and pharmacological properties of *elaeis guineensis* jacq. Leaf extracts: A systematic review. *Pharmaceuticals*. 2021;14(10):1-20. doi:10.3390/ph14100961
4. Owoyele BV, Owolabi GO. Traditional oil palm (*Elaeis guineensis* jacq.) and its medicinal uses: A review. *Tang [Humanitas Medicine]*. 2014;4(3):16.1-16.8. doi:10.5667/tang.2014.0004
5. Zain MSC, Lee SY, Teo CY, Shaari K. Adsorption and Desorption Properties of Total Flavonoids from Oil Palm (*Elaeis guineensis* Jacq.) Mature Leaf on Macroporous Adsorption Resins. *Molecules*. 2020;25(4). doi:10.3390/molecules25040778
6. Kumar M, Deshmukh P, Kumar M, Bhatt A, Sinha AH, Chawla P. Vitamin E Supplementation and Cardiovascular Health: A Comprehensive Review. *Cureus*. Published online November 2, 2023. doi:10.7759/cureus.48142.
7. Ramanathan N, Tan E, Loh LJ, Soh BS, Yap WN. Tocotrienol is a cardioprotective agent against ageing-associated cardiovascular disease and its associated morbidities. *Nutr Metab (Lond)*. 2018;15(1):1-15. doi:10.1186/s12986-018-0244-4
8. Hamzah N, Safuan S, Wan Ishak WR. Protective Effects of the Polyphenolic-Rich Fraction of Cornsilk against Oxidative Stress in Streptozotocin-Induced Diabetic Rats. *Jurnal Gizi dan Pangan*. 2023;18(1):41-50. doi:10.25182/jgp.2023.18.1.41-50
9. Singh S, Bansal A, Singh V, Chopra T, Poddar J. Flavonoids, alkaloids and terpenoids: a new hope for the treatment of diabetes mellitus. *J Diabetes Metab Disord*. 2022;21(1):941-950. doi:10.1007/s40200-021-00943-8
10. Ardalani H, Hejazi Amiri F, Hadipanah A, Kongstad KT. Potential antidiabetic phytochemicals in plant roots: a review of in vivo studies. *J Diabetes Metab Disord*. 2021;20(2):1837-1854. doi:10.1007/s40200-021-00853-9

11. Lee J, Noh S, Lim S, Kim B. Plant extracts for type 2 diabetes: From traditional medicine to modern drug discovery. *Antioxidants*. 2021;10(1):1-42. doi:10.3390/antiox10010081
12. Jubaidi FF, Zainalabidin S, Taib IS, Hamid ZA, Budin SB. The potential role of flavonoids in ameliorating diabetic cardiomyopathy via alleviation of cardiac oxidative stress, inflammation and apoptosis. *Int J Mol Sci*. 2021;22(10). doi:10.3390/ijms22105094
13. Jin Y, Arroo R. The protective effects of flavonoids and carotenoids against diabetic complications—A review of in vivo evidence. *Front Nutr*. 2023;10. doi:10.3389/fnut.2023.1020950
14. Donia T, Khamis A. Management of oxidative stress and inflammation in cardiovascular diseases: mechanisms and challenges. doi:10.1007/s11356-021-14109-9/Published
15. Sopian S, Taib IS, Latip J, et al. Therapeutic approach of flavonoid in ameliorating diabetic cardiomyopathy by targeting mitochondrial-induced oxidative stress. *Int J Mol Sci*. 2021;22(21). doi:10.3390/ijms222111616
16. Huo Y, Mijiti A, Cai R, et al. Scutellarin alleviates type 2 diabetes (HFD/low dose STZ)-induced cardiac injury through modulation of oxidative stress, inflammation, apoptosis and fibrosis in mice. *Hum Exp Toxicol*. 2021;40(12\_suppl):S460-S474. doi:10.1177/096032712111045948
17. Rahman MM, Dhar PS, Sumaia, et al. Exploring the plant-derived bioactive substances as antidiabetic agent: An extensive review. *Biomedicine and Pharmacotherapy*. 2022;152. doi:10.1016/j.biopha.2022.113217
18. Guzik P, Więckowska B. Data distribution analysis – a preliminary approach to quantitative data in biomedical research. *J Med Sci*. Published online June 27, 2023. doi:10.20883/medical.e869
19. Akpoveso OOP, Ubah EE, Obasanmi G. Antioxidant Phytochemicals as Potential Therapy for Diabetic Complications. *Antioxidants*. 2023;12(1). doi:10.3390/antiox12010123
20. Sharma P, Hajam YA, Kumar R, Rai S. Complementary and alternative medicine for the treatment of diabetes and associated complications: A review on therapeutic role of polyphenols. *Phytomedicine Plus*. 2022;2(1). doi:10.1016/j.phyplu.2021.100188
21. Liu Y, Luo J, Peng L, et al. Flavonoids: Potential therapeutic agents for cardiovascular disease. *Heliyon*. 2024;10(12). doi:10.1016/j.heliyon.2024.e32563