

**PENGARUH INFUSA BUAH MAHKOTA DEWA (*Phaleria macrocarpa*  
(Scheff.) Boerl) TERHADAP HISTOLOGI GINJAL TIKUS (*Rattus  
norvegicus*) YANG DIINDUKSI FRUKTOSA DAN NaCl**

**SKRIPSI**

**Oleh:  
ANDITA ASA EKA NURROHMAH  
NIM. 16620096**



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

**PENGARUH INFUSA BUAH MAHKOTA DEWA (*Phaleria macrocarpa*  
(Scheff.) Boerl) TERHADAP HISTOLOGI GINJAL TIKUS (*Rattus*  
*norvegicus*) YANG DIINDUKSI FRUKTOSA DAN NaCl**

**SKRIPSI**

**Oleh:**  
**ANDITA ASA EKA NURROHMAH**  
**NIM. 16620096**

**Diajukan Kepada :**  
**Fakultas Sains dan Teknologi**  
**Universitas Islam Negeri (UIN) Maulana Malik Ibrahim Malang**  
**Untuk Memenuhi salah satu persyaratan dalam**  
**Memperoleh Gelar Sarjana Sains (S.Si)**

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

**PENGARUH INFUSA BUAH MAHKOTA DEWA (*Phaleria macrocarpa* (Scheff.) Boerl) TERHADAP HISTOLOGI GINJAL TIKUS (*Rattus norvegicus*) YANG DIINDUKSI FRUKTOSA DAN NaCl**

**SKRIPSI**

Oleh:  
**ANDITA ASA EKA NURROHMAH**  
NIM. 16620096

Telah diperiksa dan disetujui untuk diuji:  
Tanggal: 13 Desember 2021

Pembimbing I



Dr. Kiptiyah, M.Si  
NIP. 19731005 200212 2 003

Pembimbing II



Mujahidin Ahmad, M.Sc  
NIP. 19860512 201903 1 002

Mengetahui,  
Ketua Program Studi Biologi  
UIN Maulana Malik Ibrahim Malang



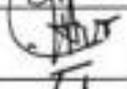
Dr. Evika Sandi Savitri, M. P  
NIP. 19741018 200312 2 002

**PENGARUH INFUSA BUAH MAHKOTA DEWA (*Phaleria macrocarpa* (Scheff.) Boerl) TERHADAP HISTOLOGI GINJAL TIKUS (*Rattus norvegicus*) YANG DIINDUKSI FRUKTOSA DAN NaCl**

**SKRIPSI**

Oleh:  
**ANDITA ASA EKA NURROHMAH**  
NIM. 16620096

telah dipertahankan  
di depan Dewan Penguji Skripsi dan dinyatakan diterima  
sebagai salah satu persyaratan untuk memperoleh gelar  
Sarjana Sains (S.Si)  
Tanggal: 27 Desember 2021

|                   |   |   |
|-------------------|---|---|
| Ketua Penguji     | Kholifah Holil, M.Si<br>NIP. 19751106 200912 2 002  |  |
| Anggota Penguji 1 | Fitriyah, M.Si<br>NIP. 19860725 201903 2 013        |  |
| Anggota Penguji 2 | Dr. Kiptiyah, M.Si<br>NIP. 19731005 200212 2 003    |  |
| Anggota Penguji 3 | Mujahidin Ahmad, M.Sc<br>NIP. 19860512 201903 1 002 |  |

Mengetahui,  
Ketua Program Studi Biologi  
UIN Maulana Malik Ibrahim Malang



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

## HALAMAN PERSEMBAHAN

Alhamdulillah rabbil 'alamiin.

Puji syukur kehadiran Allah SWT atas segala rahmat dan kemudahan yang telah diberikan sehingga skripsi ini dapat terselesaikan. Saya persembahkan karya sederhana ini kepada orang-orang tersayang dan paling berpengaruh dalam hidup saya, tanpa mereka saya tidak mungkin dapat melangkah sejauh ini. Orang tua saya, Ibu Ririn Nafi'ah, Alm. Bapak Fatkurrohman, dan Bapak Istomar Wijaya yang telah memberikan motivasi, dukungan, dan do'a atas segala kesuksesan kepada anak-anaknya, serta segala hal yang telah diberikan hingga saya dapat menyelesaikan skripsi ini. Ibu Kiptiyah dan Bapak Mujahidin Ahmad selaku dosen pembimbing yang sangat sabar dalam membimbing hingga saya dapat menyelesaikan skripsi ini. Kepada mas Basyar selaku laboran yang telah membantu dalam penyelesaian penelitian. Saudariku Ahmad Zaenul Muttaqin yang telah memberikan semangat untuk segera menyelesaikan skripsi ini. Ibuk Tutut Khoirul Zubaedah dan Om Gatot Ahmad Thariq yang telah berperan penting dalam memberikan dukungan moril dan materiil dalam menempuh kuliah. Adik Alfida yang telah memberikan semangat penyelesaian skripsi ini. Sahabatku Muna, Tantika, Hanis, Tiyas, yang sudah menyemangatiku mengerjakan skripsi dan setia menjadi teman dalam suka maupun duka. Tak lupa kepada teman-teman Big Family Bio C 2016 dan Gading Putih 2016. Kepada partner tim penelitian Zainatul dan Mas Candra.

## MOTTO

**“Sejauh apapun kamu melangkah, bahagiamu tercipta atas doa dan restu ibumu. jangan menaruh luka pada hatinya”**

## HALAMAN PERNYATAAN KEASLIAN TULISAN

Saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Andita Asa Eka Nurrohmah  
NIM : 16620096  
Program Studi : Biologi  
Fakultas : Sains dan Teknologi  
Judul Penelitian : Pengaruh Infusa Buah Mahkota Dewa  
(*Phaleria macrocarpa* (Scheff.) Boerl)  
Terhadap Histologi Ginjal Tikus (*Rattus norvegicus*) yang Diinduksi Fruktosa dan NaCl

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

Malang, 27 Desember 2021

yang membuat pernyataan,



Andita Asa Eka Nurrohmah  
NIM. 16620096

## **PEDOMAN PENGGUNAAN SKRIPSI**

Skripsi dengan judul “Pengaruh Infusa Buah Mahkota Dewa (*Phaleria macrocarpa* (Scheff.) Boerl) Terhadap Histologi Ginjal Tikus (*Rattus norvegicus*) yang Diinduksi Fruktosa dan NaCl” ini tidak dipublikasikan namun terbuka untuk umum dengan ketentuan bahwa hak cipta ada pada penulis. Daftar pustaka diperkenankan untuk dicatat, tetapi pengutipan hanya dapat dilakukan seizing penulis dan harus disertai kebiasaan ilmiah untuk menyebutkannya.

**Pengaruh Infusa Buah Mahkota Dewa (*Phaleria macrocarpa* (Scheff.) Boerl)  
Terhadap Histologi Ginjal Tikus (*Rattus norvegicus*) yang Diinduksi  
Fruktosa dan NaCl**

**Andita Asa Eka Nurrohmah, Kiptiyah, dan Mujahidin Ahmad**

**ABSTRAK**

Konsumsi makanan tinggi garam dan tinggi fruktosa diketahui dapat mengakibatkan hipertrofi glomerulus, sklerosis dan cedera tubulus karena adanya hipertensi glomerulus. Buah mahkota dewa (*Phaleria macrocarpa* (Scheff.) Boerl) ditemukan memiliki flavonoid dan fenolik yang membuatnya menjadi antioksidan kuat dan memiliki aktivitas sebagai inhibitor *Angiotensin Converting Enzim* (ACE). Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui pengaruh infusa buah Mahkota Dewa (*Phaleria macrocarpa*) terhadap volume glomerulus dan histologi ginjal tikus (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi fruktosa dan NaCl. Jenis penelitian ini adalah penelitian eksperimental menggunakan Rancangan Acak Lengkap (RAL) dengan 5 perlakuan dan 5 ulangan. Hewan coba dibagi menjadi 5 kelompok, kelompok 1 diberi pakan standar dan minum (K-), kelompok 2 diinduksi pakan tinggi garam dan minum tinggi fruktosa (K+), kelompok 3 diinduksi pakan tinggi garam dan minum tinggi fruktosa+infusa buah mahkota dewa (125 mg/ml/hari) (P1), kelompok 4 diinduksi pakan tinggi garam dan minum tinggi fruktosa+infusa buah mahkota dewa (250 mg/ml/hari) (P2) dan kelompok 5 pakan tinggi garam dan minum tinggi fruktosa+infusa buah mahkota dewa (500 mg/ml/hari) (P3). Perlakuan dilakukan dalam waktu 4 minggu, 4 minggu pakan tinggi garam dan tinggi fruktosa, 2 minggu terakhir pemberian infusa buah mahkota dewa. Parameter penelitian ini adalah volume glomerulus dan histologi glomerulus dan tubulus ginjal. Dilakukan uji normalitas dan homogenitas, kemudian uji *One-way* Anova, dilanjut uji Duncan. Hasil analisis, infusa buah mahkota dewa berpengaruh pada penurunan volume glomerulus dan perbaikan histologi glomerulus dan tubulus ginjal tikus yang diinduksi fruktosa dan NaCl, dengan dosis optimal 500 mg/ml/hari (P3).

Kata kunci: Fruktosa, Ginjal, NaCl, *Phaleria macrocarpa*

**The Effect of Infusion of Mahkota Dewa (*Phaleria macrocarpa* (Scheff.) Boerl) Fruit on Kidney Histology of Rats (*Rattus norvegicus*) Induced by Fructose and NaCl**

**Andita Asa Eka Nurrohmah, Kiptiyah, dan Mujahidin Ahmad**

**ABSTRACT**

Consumption of high-salt and high-fructose foods is known to cause glomerular hypertrophy, sclerosis, and tubular injury due to glomerular hypertension. Mahkota dewa (*Phaleria macrocarpa* (Scheff.) Boerl) fruit was found to have flavonoids and phenolics which make it a strong antioxidant and has activity as an Angiotensin Converting Enzyme (ACE) inhibitor. The purpose of this study was to determine the effect of Mahkota Dewa fruit (*Phaleria macrocarpa*) infusion on glomerular volume and kidney histology of rats (*Rattus norvegicus*) induced by fructose and NaCl. This type of research is an experimental study using a completely randomized design (CRD) with 5 treatments and 5 replications. The experiment was divided into 5 groups, group 1 was given standard feed and drink (K-), group 2 was induced by high-salt diet and high-fructose drink (K+), group 3 was induced by high-salt diet and drinking high-fructose+infused fruit of Mahkota Dewa (125 mg. /ml/day) (P1), group 4 was induced by high-salt diet and high-fructose drink + infusion of Mahkota Dewa fruit (250 mg/ml/day) (P2) and group 5 high-salt diet and high-fructose drink + infusion of Mahkota Dewa fruit (500 mg/ml/day) (P3). The treatment was carried out within 4 weeks, 4 weeks of high-salt and high-fructose feed, the last 2 weeks of offering fruit infusion of Mahkota Dewa fruit. The parameters of this study were the volume of the glomerulus and histology of the glomerulus and renal tubules. Perform normality and homogeneity tests, then One-way Anova test, followed by Duncan's test. The results of the analysis showed that the infusion of the fruit of the god crown affected the glomerular volume and histological repair of the glomerulus and renal tubules of rats induced by fructose and NaCl, with an optimal dose of 500 mg/ml/day (P3).

*Keywords:* Fructose, Kidney, NaCl, *Phaleria macrocarpa*

تأثير تسريب فاكهة تاج الآلهة (*Phaleria macrocarpa* (Scheff.) Boerl) على كلى الجرذان  
(*Rattus norvegicus*) الناجم عن الفركتوز وكلوريد الصوديوم

أنديتا أسا إيكنا نور رحمة، قبطية، مجاهدين أحمد

مستخلص البحث

من المعروف أن تناول نسبة عالية من الملح والفركتوز يزيد من أنجيوتنسين الثانية. أنجيوتنسين الثانية هي إحدى الأكثر المركبات الذاتية فاعلية في تكوين الجذور الحرة للأكسجين. تم العثور على فاكهة وأوراق تاج الآلهة (*Phaleria macrocarpa* (Scheff.) Boerl) تحتوي على مركبات الفلافونويد والفينولات التي تجعلها من مضادات الأكسدة القوية ولها نشاط كمشط للإنزيم المحول للأنجيوتنسين (*Angiotensin Converting Enzim* (ACE). الهدف من هذا البحث هو تحديد إمكانية تسريب فاكهة تاج الآلهة (*Phaleria macrocarpa* (Scheff.) Boerl) في تحسين التشريح المرضي لكلية الفئران (*Rattus norvegicus*) الناجم عن الفركتوز وكلوريد الصوديوم. كان هذا النوع من البحث عبارة عن تصميم عشوائي بالكامل مع 5 معالجات و 5 مكررات. قسمت حيوانات التجربة إلى 5 مجموعات، المجموعة الأولى أعطيت علفا وشرابا معياريا (K-)، المجموعة الثانية تم تحفيزها عن طريق نظام غذائي عالي الملح وشراب عالي الفركتوز (K+)، المجموعة الثالثة تم تحفيزها عن طريق نظام غذائي عالي الملح والشرب تم تحفيز المجموعة الرابعة عن طريق نظام غذائي عالي الملح ومشروب عالي الفركتوز + تسريب فاكهة تاج الآلهة (250 مجم/ مل/ يوم) (المعالجة الثانية) والمجموعة الخامسة نظام غذائي عالي الملح ومشروب عالي الفركتوز + تسريب فاكهة التاج ديوا (500 مجم/ مل/ يوم) (المعالجة الثالثة). تم إجراء العلاج في غضون 4 أسابيع، 4 أسابيع من العلف الغني بالملح والفركتوز، الأسبوعين الأخيرين من إعطاء منقوع فاكهة تاج الآلهة. كانت معاملات هذا البحث هي حجم الكبيبات وتلف الأنسجة الكلوية. تم إجراء اختبارات الحالة الطبيعية والتجانس، ثم اختبار أحادي الاتجاه Anova، متبوعا باختبار Duncan. أظهرت نتائج التحليل أن تسريب ثمرة تاج الإله يؤثر على حجم الكبيبات وتحسين الأنسجة الكلوية للفئران الناجم عن الفركتوز وكلوريد الصوديوم بجرعة مثالية تبلغ 500 مجم/ مل/ يوم (المعالجة الثالثة).

الكلمات المفتاحية: الفركتوز، الكلى، كلوريد الصوديوم، *Phaleria macrocarpa*

## KATA PENGANTAR

*Assalamu'alaikum Wr. Wb.*

Puji dan syukur penulis panjatkan kepada kehadiran Allah SWT atas segala rahmat dan hidayahNya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi dengan judul **“Pengaruh Infusa Buah Mahkota Dewa (*Phaleria macrocarpa* (Scheff.) Boerl) Terhadap Histologi Ginjal Tikus (*Rattus norvegicus*) yang Diinduksi Fruktosa dan NaCl”**. Sholawat serta salam selalu terpanjatkan kepada Nabi besar Muhammad SAW. yang telah memberikan bimbingan menuju jalan yang rahmatal lil alamin.

Penulis menyadari bahwa penulisan skripsi ini tentu tidak mampu terselesaikan jika tidak adanya bimbingan, saran, arahan, dan nasehat serta do'a dari berbagai pihak. Oleh karena itu, dengan segala kerendahan dan ketulusan hati penulis ingin menyampaikan ucapan terima kasih kepada :

1. Prof. Dr. H. M. Zainuddin, MA selaku Rektor Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang.
2. Dr. Sri Harini, M.Si selaku Dekan Fakultas Sains dan Teknologi Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang.
3. Dr. Evika Sandi Savitri, M.P selaku Ketua Program Studi Biologi Fakultas Sains dan Teknologi Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang.
4. Dr. Kiptiyah, M.Si dan Mujahidin Ahmad, M.Sc selaku Dosen Pembimbing Skripsi yang telah banyak meluangkan waktunya untuk memberikan bimbingan, pengarahan, dan motivasi dalam penyusunan skripsi. Semoga Allah SWT selalu melimpahkan Rahmat-Nya kepada beliau dan keluarga. Amin.
5. Kholifah Holil, M.Si dan Berry Fakhry Hanifa, M.Sc selaku penguji yang telah meluangkan waktu untuk membimbing dan mengarahkan penulis sehingga membantu terealisasinya skripsi ini.
6. Prilya Dewi Fitriasari, M.Sc selaku Dosen Wali yang telah memberikan bimbingan dan memotivasi penulis agar tetap semangat dalam menempuh studi hingga akhir.

7. Seluruh Dosen Program Studi Biologi Fakultas Sains dan Teknologi Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang.
8. Seluruh Staf Laboratorium dan Staf Administrasi Program Studi Biologi Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang.
9. Kedua orang tuaku yang selalu memberikan dukungan moril, materiil dan ketulusan do'anya sehingga penulisan skripsi ini dapat terselesaikan.
10. Seluruh teman-teman Jurusan Biologi 2016, yang berjuang bersama menyelesaikan studi sampai memperoleh gelas S.Si
11. Kepada sahabat, teman-teman, dan seluruh pihak yang telah membantu dan memotivasi dalam menyelesaikan skripsi ini.

Semoga Allah SWT memberikan balasan atas bantuan dan pemikirannya. Akhir kata, penulis berharap skripsi ini bisa memberikan manfaat bagi penulis khususnya dan bagi pembaca pada umumnya serta menambah khasanah ilmu pengetahuan. Amin Ya Rabbal 'Alamin.

*Wassalamu'alaikum Wr. Wb*

Malang, 10 Desember 2021

Penulis

## DAFTAR ISI

|  |              |
|--|--------------|
| <b>HALAMAN JUDUL .....</b>                           | <b>i</b>     |
| <b>HALAMAN PERSETUJUAN .....</b>                     | <b>ii</b>    |
| <b>HALAMAN PENGESAHAN .....</b>                      | <b>iii</b>   |
| <b>HALAMAN PERSEMBAHAN .....</b>                     | <b>iv</b>    |
| <b>MOTTO .....</b>                                   | <b>v</b>     |
| <b>PERNYATAAN KEASLIAN TULISAN .....</b>             | <b>vi</b>    |
| <b>PEDOMAN PENGGUNAAN SKRIPSI .....</b>              | <b>vii</b>   |
| <b>ABSTRAK .....</b>                                 | <b>viii</b>  |
| <b>ABSTRACT .....</b>                                | <b>ix</b>    |
| <b>مستخلص البحث .....</b>                            | <b>x</b>     |
| <b>KATA PENGANTAR.....</b>                           | <b>xi</b>    |
| <b>DAFTAR ISI.....</b>                               | <b>xiii</b>  |
| <b>DAFTAR TABEL .....</b>                            | <b>xvi</b>   |
| <b>DAFTAR GAMBAR.....</b>                            | <b>xvii</b>  |
| <b>DAFTAR LAMPIRAN .....</b>                         | <b>xviii</b> |
| <b>DAFTAR LAMBANG DAN SINGKATAN .....</b>            | <b>xix</b>   |
| <b>BAB I PENDAHULUAN.....</b>                        | <b>1</b>     |
| 1.1 Latar Belakang .....                             | 1            |
| 1.2 Rumusan Masalah .....                            | 7            |
| 1.3 Tujuan Penelitian.....                           | 7            |
| 1.4 Manfaat Penelitian.....                          | 8            |
| 1.5 Hipotesis.....                                   | 8            |
| 1.6 Batasan Masalah.....                             | 8            |
| <b>BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....</b>                  | <b>9</b>     |
| 2.1 Mahkota Dewa ( <i>Phaleria macrocarpa</i> )..... | 9            |
| 2.1.1 Klasifikasi.....                               | 9            |
| 2.1.2 Deskripsi.....                                 | 9            |
| 2.1.3 Pemanfaatan .....                              | 11           |
| 2.2 Tikus sebagai Hewan Coba .....                   | 13           |
| 2.2.1 Deskripsi.....                                 | 13           |
| 2.2.1 Penggunaan Tikus sebagai Hewan Coba.....       | 14           |

|  |  |           |
|--|--|-----------|
| 2.3                                      | Ginjal.....  | 17        |
| 2.3.1                                    | Glomerulus .....   | 22        |
| 2.3.2                                    | Tubulus Proksimal.....   | 25        |
| 2.3.3                                    | Tubulus Distal .....   | 26        |
| 2.4                                      | Induksi Fruktosa dan NaCl.....   | 28        |
| <b>BAB III METODE PENELITIAN .....</b>   |  | <b>33</b> |
| 3.1                                      | Rancangan Penelitian .....   | 33        |
| 3.2                                      | Variabel Penelitian .....  | 34        |
| 3.3                                      | Waktu dan Tempat .....   | 34        |
| 3.4                                      | Alat dan bahan.....  | 34        |
| 3.3.1                                    | Alat .....   | 34        |
| 3.3.2                                    | Bahan.....   | 34        |
| 3.5                                      | Prosedur Kerja.....  | 35        |
| 3.5.1                                    | Pembuatan Modifikasi Pakan Tinggi Garam .....  | 35        |
| 3.5.2                                    | Pembuatan Stok Air Minum 20% Fruktosa.....   | 35        |
| 3.5.3                                    | Pembuatan Infusa Buah Mahkota Dewa .....   | 35        |
| 3.5.4                                    | Aklimatisasi.....  | 36        |
| 3.5.5                                    | Induksi Fruktosa dan NaCl.....   | 36        |
| 3.5.6                                    | Pemberian Ekstrak Buah Mahkota Dewa.....   | 36        |
| 3.5.7                                    | Pembuatan Preparat Ginjal .....  | 37        |
| 3.5.8                                    | Pengamatan Preparat Ginjal .....   | 41        |
| 3.5.9                                    | Analisis morfometrik (Analisis gambar menggunakan komputer): .....   | 41        |
| 3.6                                      | Analisis Statistik.....  | 42        |
| 3.7                                      | Diagram Alir Penelitian .....  | 43        |
| <b>BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN .....</b> |  | <b>45</b> |
| 4.1                                      | Pengaruh Pemberian Infus Buah Mahkota Dewa ( <i>Phaleria macrocarpa</i> ) terhadap Morfometri Volume Glomerulus Ginjal Tikus ( <i>Rattus norvegicus</i> ) yang di Induksi Fruktosa dan NaCl..... | 45        |
| 4.2                                      | Pengaruh Pemberian Infus Buah Mahkota Dewa ( <i>Phaleria macrocarpa</i> ) terhadap Profil Histologi Ginjal Tikus ( <i>Rattus norvegicus</i> ) yang di Induksi Fruktosa dan NaCl.....             | 52        |

|                            |           |
|----------------------------|-----------|
| 4.3 Perspektif Islam.....  | 63        |
| <b>BAB V PENUTUP.....</b>  | <b>67</b> |
| 5.1 Kesimpulan.....        | 67        |
| 5.2 Saran.....             | 67        |
| <b>DAFTAR PUSTAKA.....</b> | <b>68</b> |
| <b>LAMPIRAN.....</b>       | <b>74</b> |

## DAFTAR TABEL

| Tabel  | Halaman |
|--|---------|
| 4. 1 Hasil ANOVA terhadap volume glomerulus ginjal tikus ..... | 47      |
| 4. 2 Hasil uji Duncan 5% volume glomerulus ginjal tikus .....  | 48      |
| 4. 3 Hasil ANOVA terhadap histologi ginjal tikus .....         | 56      |
| 4. 4 Hasil uji Duncan 5% terhadap histologi ginjal .....       | 57      |

## DAFTAR GAMBAR

| Gambar   | Halaman |
|--|---------|
| 2. 1 Penampakan tumbuhan Mahkota Dewa.....                                       | 10      |
| 2. 2 Wistar .....  | 13      |
| 2. 3 Struktur Ginjal.....  | 20      |
| 2. 4 Struktur makroskopis dan mikroskopis ginjal .....                           | 21      |
| 2. 5 Struktur sel ginjal dalam kapsula Bowman pada berkas kapiler glomerulus. 23 |         |
| 2. 6 Mikrograf cahaya korteks ginjal normal dengan indikasi struktur utama.....  | 27      |
| 3. 1 Diagram alir penelitian.....  | 44      |
| 4. 1 Histomorfometri area glomerulus .....                                       | 46      |
| 4. 2 Rata-rata volume glomerulus. ....   | 49      |
| 4. 3 Gambaran histologi ginjal tikus ( <i>Rattus norvegicus</i> ).....           | 53      |
| 4. 4 Diagram batang rata-rata kerusakan ginjal.....                              | 55      |

## DAFTAR LAMPIRAN

|  |    |
|--|----|
| 1. Surat Determinasi Tanaman Mahkota Dewa .....  | 74 |
| 2. Hasil Penelitian Perhitungan Volume Glomerulus dan Skoring<br>Kerusakan ginjal..... | 75 |
| 3. Analisis Data Statistik .....   | 76 |
| 4. Dokumentasi Penelitian .....  | 79 |
| 5. Bukti Konsultasi Pembimbing I.....  | 80 |
| 6. Bukti Konsultasi Pembimbing II.....   | 81 |
| 7. <i>Ceklist</i> plagiasi .....   | 82 |

## DAFTAR LAMBANG DAN SINGKATAN

| <b>Simbol/ Singkat</b> | <b>Keterangan</b>                                       |
|------------------------|---|
| ACE                    | <i>Angiotensin Converting Enzim</i>                     |
| ADH                    | <i>Antidiuretic Hormone</i>                             |
| Ang II                 | <i>Angiotensin II</i>                                   |
| Cl <sup>-</sup>        | <i>Chloride</i>   |
| DAG                    | <i>Diasilgliserol</i>                                   |
| GA                     | <i>Glomerular Area</i>                                  |
| GV                     | <i>Glomerular Volume</i>                                |
| HFCS                   | <i>High Fructose Corn Syrup</i>                         |
| JGA                    | <i>Juxtaglomerular apparatus</i>                        |
| K <sup>+</sup>         | <i>Kalium</i>   |
| Na <sup>+</sup>        | <i>Natrium</i>  |
| NaCl                   | <i>Natrium Chlorida</i>                                 |
| NHANES                 | <i>National Health and Nutrition Examination Survey</i> |
| NO                     | <i>Natrium Oksida</i>                                   |
| PGK                    | <i>Penyakit Ginjal Kronis</i>                           |
| PKC                    | <i>Protein kinase C</i>                                 |
| RAAS                   | <i>renin–angiotensin–aldosterone system</i>             |
| SOD                    | <i>Superoksida dismutase</i>                            |
| ROS                    | <i>Reactive Oxygen Species</i>                          |
| TCA                    | <i>Tricaboxylic acid</i>                                |
| WHO                    | <i>World Health Organization</i>                        |

# **BAB I**

## **PENDAHULUAN**

### **1.1 Latar Belakang**

Pemeliharaan kesehatan ginjal merupakan prioritas secara global. Mencerminkan peran vital ginjal seperti menyaring darah untuk menjaga keseimbangan cairan dan elektrolit serta membuang limbah (termasuk pengolahan obat-obatan), melepaskan hormon untuk mengontrol tekanan darah dan merangsang produksi sel darah merah (sehingga mengurangi risiko penyakit kardiovaskular dan anemia), serta mengaktifkan vitamin D untuk menjaga kesehatan tulang (Fraser & Blakeman, 2016). Efisiensi ginjal menurun ketika kehilangan fungsi nefron. Beberapa penyebab penyakit ginjal kronis (PGK) meliputi kompleks imun glomerulonephritis, penyakit metabolik dengan keterlibatan ginjal seperti Diabetes mellitus, zat-zat beracun atau obat-obatan seperti obat-obatan anti-inflamasi dan jamur beracun tertentu. Kemungkinan penyebab lainnya adalah hipertensi, penyakit tubulus ginjal, penyakit pembuluh darah ginjal, asam urat, kelainan bawaan, serta malnutrisi kronis (Maurya, 2018). Beberapa penelitian telah menyarankan bahwa kerusakan ginjal berhubungan dengan sindrom metabolik (Oudot *et al.*, 2013).

Data statistik mengungkapkan 20-25% populasi orang dewasa di dunia didiagnosa mengalami sindrom metabolik (Mamikutty *et al.*, 2014). Insiden meningkatnya sindrom metabolik, seperti yang dimanifestasikan oleh obesitas, resistensi insulin, hipertensi dan penyakit kardiovaskular telah memunculkan pertanyaan pada perdebatan publik mengenai gaya hidup sehat dan makanan modern. Pendukung argumen perubahan pada makanan modern menunjukkan

fakta bahwa makanan modern saat ini terdiri dari nutrisi yang tidak seimbang, terutama terlalu banyak karbohidrat, dan memiliki asupan kalori total yang jauh di atas kebutuhan sehari-hari. Gaya hidup kebarat-baratan biasanya mencakup konsumsi makanan olahan dan cepat saji yang tinggi garam dan gula (Vasdev *et al.*, 2007).

Perubahan kebiasaan makan, aktivitas fisik yang rendah, peningkatan konsumsi makanan berkalori tinggi, dan minuman yang dilengkapi fruktosa dikaitkan dengan peningkatan insiden penyakit ginjal ginjal kronis (Bratoeva *et al.*, 2017). Tingginya konsumsi fruktosa merupakan model eksperimental sindrom metabolik yang terkenal (Oudot *et al.*, 2013). Peningkatan konsumsi fruktosa merupakan salah satu faktor yang berkontribusi terhadap terjadinya sindrom metabolik dan berakibat meningkatkan insiden penyakit ginjal kronis (Abdel-kawi *et al.*, 2016). Fruktosa digunakan secara luas dalam makanan modern, seperti pada minuman berkarbonasi, produk susu, buah-buahan kalengan dan makanan yang dipanggang (Nakagawa *et al.*, 2020).

Secara global, peningkatan asupan fruktosa telah sejajar dengan prevalensi obesitas dan telah secara luas diakui sebagai karbohidrat utama yang berkontribusi terhadap peningkatan konsumsi kalori dalam makanan barat (Astbury *et al.*, 2018). Fruktosa merupakan monosakarida sederhana yang terjadi secara alami dalam buah, meskipun dua sumber utama fruktosa dalam makanan Barat adalah sukrosa (gula meja) dan High-Fructose Corn Syrup (HFCS) (Klein & Kiat, 2015). Asupan HFCS (*High Fructose Corn Syrup*) biasanya menggantikan sukrosa dalam pakan olahan, karena lebih murah dan lebih manis, dan menghasilkan induksi makan berlebihan pada manusia (Nasri, 2015). Data analisis statistik yang

dikumpulkan dalam Survei Pemeriksaan Kesehatan dan Gizi Nasional (NHANES I-II) menetapkan bahwa HFCS paling banyak dikonsumsi dalam bentuk minuman ringan, dan ditemukan konsisten di semua kelompok umur dan jenis kelamin (Komnenov *et al.*, 2019).

Istilah garam jelas mengacu pada natrium klorida yang merupakan sumber utama asupan natrium, selain jumlah natrium yang kurang signifikan yang terkandung secara alami dalam makanan (Yoldas *et al.*, 2014). Natrium memainkan peran penting dalam regulasi volume cairan ekstraseluler, tekanan arteri dan fungsi ginjal. Penggunaan garam dalam pengawetan makanan memberikan dampak yang signifikan dalam bidang sosial dan ekonomi. Makanan tawar yang tampak hambar dapat menjadi sebab orang memilih untuk makan lebih banyak garam yang dibutuhkan (Varagic & Frohlich, 2005).

Orang dewasa pada saat ini tercatat telah mengonsumsi garam sekitar dua kali lipat dibandingkan dengan yang direkomendasikan oleh *World Health Organization* (WHO) (Genovesi *et al.*, 2021). Menurut WHO pembatasan asupan natrium adalah kurang dari 2,3 g/hari natrium atau sama dengan 5,8 gr garam (100 mmol) merupakan salah satu tindakan yang bisa meningkatkan kesehatan masyarakat dengan biaya yang sedikit (Borrelli *et al.*, 2020). Asupan garam yang tinggi mendorong peningkatan darah tinggi, hipertrofi jantung, gangguan fungsi relaksasi ventrikel kiri, disfungsi endotel, dan cedera ginjal (Salim *et al.*, 2020). Banyak bukti yang membuktikan bahwa konsumsi garam yang berlebihan tidak hanya meningkatkan tekanan arteri, tetapi juga merusak organ target hipertensi (jantung, arteri, ginjal) secara struktural maupun fungsional (Varagic & Frohlich, 2005).

Pemberian tinggi garam dan fruktosa menunjukkan hipertrofi glomerulus, cedera tubulus dan glomerulosklerosis (Li *et al.*, 2018). Penggabungan asupan fruktosa dan diet tinggi garam (4% NaCl) yang diberikan pada tikus menghasilkan peningkatan tekanan darah yang cepat dalam 1 minggu, yang disebabkan retensi natrium yang signifikan terkait dengan peningkatan tekanan darah (Zenner *et al.*, 2018). Dampak hipertensi pada ginjal dikaitkan dengan sejumlah perubahan morfologi, yang secara bertahap menyebabkan perkembangan penyakit ginjal stadium akhir. Perubahan ginjal ditandai dengan peningkatan proporsi glomerulus sklerotik, fibrosis periglomerulus dan periarteriolar, penebalan glomerulus dan membran basal tubulus, hialin arteriosclerosis, proliferasi myointimal dan fibrosis tubulointerstitial (Stanchev *et al.*, 2017). Volume glomerulus merupakan penanda status resiko sangat baik. Pembesaran tampak menandai stress glomerulus. Glomerulus yang membesar dalam jumlah yang besar pada orang yang berisiko tinggi mungkin menjadi risiko terbesar untuk cedera hiperperfusi dan sklerosis (Hoy *et al.*, 2008).

Upaya mengurangi tekanan darah pada hipertensi dapat mencegah atau mengurangi komplikasi (Bolívar, 2013). Antihipertensi dibutuhkan untuk membatasi kerusakan ginjal dengan memperlambat kerusakan nefron. Perlambatan kerusakan nefron dapat dilakukan dengan pengurangan hipertensi intraglomerulus dan hipertrofi glomerulus (Mullin *et al.*, 2016). Herbal yang dapat digunakan untuk mengobati penyakit tekanan darah tinggi dan gagal ginjal adalah Mahkota Dewa (*Phaleria macrocarpa*) (Daud *et al.*, 2016). Pemanfaatan herbal untuk mengobati atau menangani suatu penyakit mungkin merupakan metode tertua yang telah digunakan (Trevizan *et al.*, 2020). Meskipun herbal telah lama

digunakan dalam pengobatan tradisional, namun saat ini infus herbal menjadi minuman pilihan populer di dunia. Selain itu, banyak orang mengonsumsi infus herbal sebagai minuman sehari-hari untuk tujuan kesehatan. Bukti yang diperoleh menunjukkan bahwa bioaktif yang ada dalam infus herbal dapat memiliki efek beragam dalam efek biologis, termasuk potensi anti-bakteri, anti-oksidan, anti-inflamasi, anti-alergi, anti-trombotik dan aksi vasodilatasi, serta efek antimutagenik, anti-karsinogenik dan anti-penuaan (Etheridge & Derbyshire, 2020)

Hipertrofi ginjal dan kadar nitrogen urea darah pada tikus diabetes diketahui dapat diturunkan dengan pemberian mahkota dewa (*Phaleria macrocarpa*) (Yanti *et al.*, 2014). Mahkota dewa memiliki aktivitas sebagai inhibitor *Angiotensin Converting Enzim* (ACE) (Yanti *et al.*, 2014a). Buah dan daun mahkota dewa (*Phaleria macrocarpa*) memiliki flavonoid dan fenolik yang membuatnya menjadi antioksidan kuat (Altaf *et al.*, 2013). Pada penelitian Ilyas *et al.* (2019) penggunaan ekstrak mahkota dewa pada tikus preeklampsia menunjukkan bahan kimia yang terkandung dalam ekstrak mahkota dewa diduga membentuk antibodi sebagai respon terhadap kehadiran antigen dalam tubuh yang menyebabkan pembentukan antigen kompleks yang terlibat dalam perubahan glomerulus atau dalam beberapa kasus, antigen tersebut menumpuk pada dinding kapiler glomerulus yang menyebabkan peradangan dan menyebabkan glomerulus tidak dapat bekerja dengan baik.

Pemanfaatan tanaman mahkota dewa sebagai herbal, dalam Al Quran juga telah dibahas mengenai pemanfaatan tanaman. Sebagaimana yang telah dijelaskan dalam firman Allah Subhanahu Wata'ala dalam Q.S Ash-Shu'ara' [26]:7

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

Artinya : “Dan apakah mereka tidak memperhatikan bumi, berapakah banyaknya Kami tumbuhkan di bumi itu berbagai macam tumbuh-tumbuhan yang baik?”

Berdasarkan ayat di atas, kata yang perlu digarisbawahi adalah *zaujin kariim*. Kata *zaujin kariim* yang terdiri dari dua suku kata yang memiliki tafsiran bermacam-macam dari beberapa ulama ahli tafsir. Seperti pada Tafsir Jalalain, kalimat *من كُلِّ زَوْجٍ كَرِيمٍ* merupakan kalimat yang memiliki maksud jenis yang baik (Al-Mahalli & As-Suyuthi, 1459). Tafsir Al-Aisar, kalimat *zaujin kariim* merupakan dua kata yang bermakna “jenis yang mulia (Jazairi, 2008). Dijelaskan pula dalam Tafsir Al-Mishbah bahwa kata *zauj* memiliki arti pasangan. Pasangan yang dimaksud dalam ayat ini merupakan pasangan tumbuh-tumbuhan, karena tumbuhan muncul pada celah-celah tanah di bumi, yang mengisyaratkan bahwa tumbuhan memiliki pasangan guna pertumbuhan dan perkembangannya. Sementara kata *kariim* antara lain digunakan untuk menggambarkan segala sesuatu yang baik pada suatu objek yang disifatinya. Sehingga dapat diketahui bahwa tumbuhan yang baik, paling tidak adalah yang subur dan juga bermanfaat (Shihab, 2002). Pada ayat ini Allah Subhanahu Wata’ala mengajak manusia untuk belajar dari seluruh alam agar manusia tahu bahwa yang berhak disembah adalah Allah. *Dan apakah mereka* yaitu orang musyrik itu *tidak memperhatikan* apa yang mereka lihat di hamparan bumi, *betapa banyak Kami tumbuhkan di bumi itu berbagai macam pasangan* tumbuh-tumbuhan yang *baik* dan membawa banyak sekali kemanfaatan bagi manusia (Kementrian Agama RI, 2021).

Dari uraian tersebut juga telah menjelaskan bahwa ketika menurunkan suatu penyakit, Allah Subhanahu Wata'ala juga akan menurunkan obatnya. Seperti hadits nabi menurut Ibnu Qayyim al-Jauziyyah dalam kitabnya yang berjudul *Ath-Thibb an-Nabawi*,:

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

Artinya : “Dari Abu Hurairah radliallahu 'anhu dari Nabi shallallahu 'alaihi wasallam beliau bersabda: "Allah tidak akan menurunkan penyakit melainkan menurunkan obatnya juga.” (HR Bukhari).

## 1.2 Rumusan Masalah

Rumusan masalah dari penelitian ini yaitu:

1. Apakah ada pengaruh dari pemberian infusa buah Mahkota Dewa (*Phaleria macrocarpa*) terhadap volume glomerulus ginjal tikus (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi fruktosa dan NaCl?
2. Apakah ada pengaruh dari pemberian infusa buah Mahkota Dewa (*Phaleria macrocarpa*) terhadap histologi ginjal tikus (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi fruktosa dan NaCl?

## 1.3 Tujuan Penelitian

Tujuan dari penelitian ini yaitu:

1. Mengetahui pengaruh dari pemberian infusa buah Mahkota Dewa (*Phaleria macrocarpa*) terhadap volume glomerulus ginjal tikus (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi fruktosa dan NaCl
2. Mengetahui pengaruh dari pemberian infus buah Mahkota Dewa (*Phaleria macrocarpa*) terhadap histologi ginjal tikus (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi fruktosa dan NaCl

#### 1.4 Manfaat Penelitian

Manfaat dilakukan penelitian ini yaitu:

1. Meningkatkan pemanfaatan herbal Mahkota Dewa sebagai obat pada kerusakan ginjal
2. Mengetahui pengaruh infusa Mahkota dewa terhadap volume glomerulus ginjal
3. Mengetahui pengaruh infusa mahkota dewa terhadap perbaikan pada histologi ginjal

#### 1.5 Hipotesis

Hipotesis penelitian ini yaitu :

1. Terdapat pengaruh dari pemberian infusa buah Mahkota Dewa (*Phaleria macrocarpa*) terhadap volume glomerulus ginjal tikus (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi fruktosa dan NaCl
3. Terdapat pengaruh dari pemberian infusa buah Mahkota Dewa (*Phaleria macrocarpa*) terhadap histologi ginjal tikus (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi fruktosa dan NaCl

#### 1.6 Batasan Masalah

Batasan masalah penelitian ini adalah:

1. Hewan coba yang diamati adalah tikus (*Rattus norvegicus*), jenis kelamin jantan umur 2-3 bulan dengan berat badan 150-250 gram
2. Parameter yang diamati pada organ ginjal (*Rattus norvegicus*) adalah volume glomerulus dan perubahan pada histologi glomerulus dan tubulus ginjal

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1 Mahkota Dewa (*Phaleria macrocarpa*)**

##### **2.1.1 Klasifikasi**

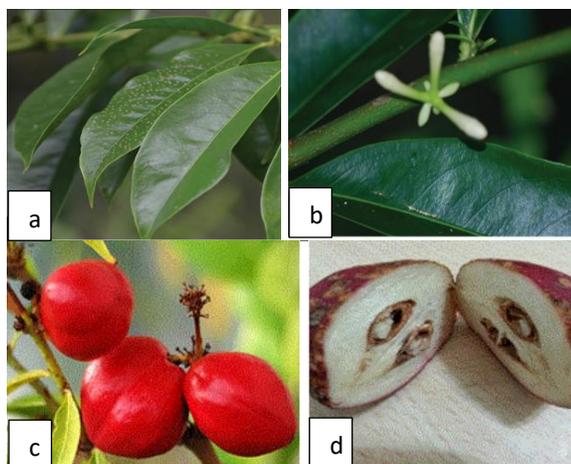
Klasifikasi mahkota dewa (*Phaleria macrocarpa*) menurut Cronquist (1981) adalah sebagai berikut :

|           |   |
|-----------|---|
| Divisi    | : Spermatophyta                               |
| Subdivisi | : Angiospermae                                |
| Kelas     | : Dicotyledoneae                              |
| Bangsa    | : Tymalaeales                                 |
| Suku      | : Tymelaeaceae                                |
| Marga     | : Phaleria                                    |
| Spesies   | : <i>Phaleria macrocarpa</i> (Scheff.) Boerl. |

##### **2.1.2 Deskripsi**

Tanaman ini dikenal sebagai '*Crown of God*', 'Mahkota Dewa' dan 'Pau' (Mahzir *et al.*, 2018). Mahkota dewa berupa semak atau pohon cemara, batangnya tegak, silindris berdiameter sekitar 15 cm, kulit kayu halus atau agak keriput berwarna kecoklatan dan tajuk yang lebat. *Phaleria macrocarpa* merupakan pohon lengkap dengan batang, daun, bunga dan buah. Tinggi pohon berkisar antara 1 – 18 m dengan akar lurus sepanjang 1 mengeluarkan getah. Kulit batang berwarna hijau kecoklatan dan kayu berwarna putih. Tumbuh di ketinggian 10 – 1200 mdpl dengan usia produktif berkisar antara 10 – 20 tahun (Altaf *et al.*, 2013). Daun berwarna hijau dan tajam dengan panjang dan diameter berkisar antara 7 – 10 cm dan 3 – 5 cm. Pit berbentuk bulat, putih dan beracun. Perbungaan

jenis umbel, tangkai 0,3 – 2 cm, ditanggung diketiak daun, dengan 2 – 5 kuntum bunga sessile putih. Bunga berbentuk tabung, panjang 1,5 – 3,5 cm, keputihan, wangi, bunga sempurna dengan 4 sepal, 4 atau 5 kelompok, 8 benang sari, dan 1 capel. Buah berwarna hijau saat belum matang dan menjadi berwarna merah bila sudah matang, memiliki biji 1 – 2 biji berwarna coklat berbentuk elips dan anatropous (Mahzir *et. al*, 2018).



**Gambar 2. 1** Penampakan tumbuhan Mahkota Dewa (a) daun, (b) bunga, (c) buah dan (d) biji Mahkota Dewa (Alara *et al*, 2016)

Makota dewa (*Phaleria macrocarpa*) merupakan salah satu herbal yang digunakan dalam pengobatan tradisional diantara orang-orang local di Indonesia dan Asia Tenggara (Daud *et al*, 2016). Mahkota dewa (*Phaleria macrocarpa*) merupakan tanaman jenis semak atau pohon kecil dari family Thymelaeaceae (Ali *et al*, 2012). Tumbuhan mahkota dewa berasal dari papua, dan dapat hidup di negara tropis, seperti Indonesia (Ramdani *et al*, 2017).

### 2.1.3 Pemanfaatan

Tanaman obat telah diakui dan dimanfaatkan sepanjang sejarah umat manusia (Alara *et al*, 2016). Obat herbal memiliki peran penting dalam pengembangan obat-obatan, hal ini juga dikarenakan tingginya permintaan di pasar global (Lay *et al*, 2014). Penggunaan tanaman obat tradisional sebagai penelitian dikarenakan obat-obat dari tanaman memiliki keuntungan seperti toksisitas yang rendah jika digunakan dalam dosis yang tepat, biaya yang relatif rendah, efek samping rendah dan mudah didapat (Mahzir *et al*, 2018).

Daun dan buah *Phaleria macrocarpa* telah digunakan untuk mengobati sejumlah penyakit termasuk masalah pembuluh darah dan tekanan darah tinggi (Berlian *et al*, 2018;Hendra *et al*, 2011). Secara empiris, bubuk kering buah dan kulit biji mahkota dewa dianggap sebagai obat untuk hipertensi dan penyakit jantung (Altaf *et al*, 2016). Buah, biji dan daun mahkota dewa (*Phaleria macrocarpa*) mengandung saponin, alkaloid, poyphenolics, fenol, flavonoid, lignin dan tannin (Mahzir *et al* 2018). Tiga konstituen besar yang diisolasi dari ekstrak mahkota dewa yaitu mangiferin, Icariside C3 dan asam galat (Altaf *et al*, 2018). Icariside menunjukkan aktivitas vasorelaksan (Oshimi *et al*, 2008). Penelitian menunjukkan ekstrak methanol mahkota dewa (*Phaleria macrocarpa*) dengan kandungan bahan senyawa kimia 2, 6, 10, 14, 18, 22-Tetracosahexaene dapat mengurangi tekanan darah melalui efek vasodilatasi (Daud *et al*, 2016).

Buah mahkota dewa ekstrak methanol memiliki aktivitas antihipertensi melalui penghambatan enzim pengonversi angiotensin (Yanti *et al*, 2014). Kategori farmakologi antihipertensi inhibitor ACE dikaitkan dengan tingkat efek samping yang rendah (Daud *et al*, 2016). Efek antihipertensi dan vasorelaksan

Mahkota Dewa (*Phaleria macrocarpa*) mungkin terlibat beberapa mekanisme seperti antagonisme  $\alpha$ 1-adrenoceptors, penghambatan kalsium ekstraseluler, dan pelepasan Natrium Oksida (NO) dan prostaglandin (Altaf *et al*, 2018). Selain itu, bahan kimia yang terkandung dalam ekstrak mahkota dewa diduga membentuk antibodi sebagai respon terhadap kehadiran antigen dalam tubuh yang menyebabkan pembentukan antigen kompleks yang terlibat dalam perubahan glomerulus atau dalam beberapa kasus antigen tersebut menumpuk pada dinding kapiler glomerulus yang menyebabkan peradangan dan menyebabkan glomerulus tidak dapat bekerja dengan baik (Ilyas *et al*, 2019).

Al-Quran menjelaskan bahwa tumbuhan merupakan anugerah yang diberikan Allah untuk manusia. Hal tersebut dapat dilihat salah satunya dalam QS: An-Nahl[16]: 13

وَمَا ذَرَأَ لَكُمْ فِي الْأَرْضِ مُخْتَلِفًا أَلْوَانُهُ إِنَّ فِي ذَلِكَ لَآيَةً لِّقَوْمٍ يَذَّكَّرُونَ ﴿١٣﴾

Artinya: “*dan Dia (menundukkan pula) apa yang Dia ciptakan untuk kamu di bumi ini dengan berlain-lainan macamnya. Sesungguhnya pada yang demikian itu benar-benar terdapat tanda (kekuasaan Allah) bagi kaum yang mengambil pelajaran.*”

Menurut Tafsir Jalalain pada kalimat مَا ذَرَأَ memiliki arti Dia menciptakan, kalimat مُخْتَلِفًا أَلْوَانُهُ memiliki arti berupa hewan-hewan, tumbuh-tumbuhan dan lain sebagainya, dan kalimat لَآيَةً لِّقَوْمٍ يَذَّكَّرُونَ memiliki arti mengambalnya sebagai pelajaran (Al-Mahalli & As-Suyuthi, 1459). Dalam ayat ini terkandung makna dengan warna buah yang menakjubkan menjadi salah satu cara Allah Subhanahu Wata’ala menyatakan kebesaran-Nya (Kementrian Agama RI, 2011). Dan menurut tafsir Al-Misbah, Allah Subhanahu Wata’ala menundukkan apa

yang Dia kembang biakkan untuk kamu di bumi, dengan berlain-lainan warna jenis, bentuk dan cirinya. Sesungguhnya pada yang demikian itu benar-benar terdapat tanda yang jelas lagi agung yang menunjukkan kekuasaan Allah bagi kaum yang merenung dan mengambil pelajaran meskipun perenungan yang dilakukan tidak terlalu dalam (Shihab, 2002).

## 2.2 Tikus sebagai Hewan Coba

### 2.2.1 Deskripsi

Klasifikasi tikus putih (*Rattus norvegicus*) strain *Wistar* (Myres & Armitage, 2004):

|           |                            |
|-----------|----------------------------|
| Kingdom   | : Animalia                 |
| Filum     | : Chordata                 |
| Kelas     | : Mamalia                  |
| Ordo      | : Rodentia                 |
| Subordo   | : Sciurognathi             |
| Famili    | : Muridae                  |
| SubFamili | : Murinae                  |
| Genus     | : <i>Rattus</i>            |
| Spesies   | : <i>Rattus norvegicus</i> |
| Strain    | : <i>Wistar</i>            |



**Gambar 2. 2 Wistar (*Rattus norvegicus*) (Al-Hajj et al, 2016)**

Rodensia seperti tikus, merupakan hewan coba yang banyak digunakan dalam penelitian. Tikus digunakan sebagai hewan model untuk analisis biomedis contohnya penyakit kardiovaskular, metabolik, neurologik, perilaku, kanker, dan ginjal (Suckow *et al.*, 2006 dalam Nugroho *et al.*, 2018). Tikus merupakan hewan model yang baik untuk penyakit kardiovaskular terutama hipertensi dan *stroke* (Iannaccone & Jacob, 2009). Tikus yang sering digunakan adalah tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur *Wistar* dan *Sprague-Dawley* (Nugroho *et al.*, 2018)

Tikus putih (*Rattus norvegicus*) digolongkan ke dalam Ordo *Rodentia* (hewan pengerat), Famili *Muridae* dari kelompok mamalia (hewan menyusui). Tikus putih merupakan strain albino dari *Rattus norvegicus*. Tikus memiliki beberapa galur yang merupakan hasil pembiakkan sesama jenis atau 15 persilangan. Galur tikus yang sering digunakan untuk penelitian adalah galur *Wistar* dan *Sprague dawley*. Tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur *Sprague dawley* dikembangkan dari tikus putih strain *Wistar*.

Tikus putih strain *Wistar* (Gambar 2.2) memiliki ciri-ciri antara lain yaitu bertubuh panjang dengan kepala lebih sempit, telinga tebal dan pendek dengan rambut halus, mata berwarna merah, dan ekornya tidak pernah lebih panjang dari tubuhnya. Bobot badan tikus jantan pada umur dua belas minggu mencapai 240 gram sedangkan betinanya mencapai 200 gram. Tikus memiliki lama hidup berkisar antara 4 – 5 tahun dengan berat badan umum tikus jantan berkisar antara 267 – 500 gram dan betina 225 – 325 gram (Sirois, 2005).

### **2.2.1 Penggunaan Tikus sebagai Hewan Coba**

Tikus telah menjadi model yang populer sebagai hasil dari ketersediaan strain inbrida dan karakteristik (Yagil, 2001). Selain itu, tikus telah menjadi

spesies pilihan studi farmakologis dan pemodelan penyakit, menyediakan sumber data fisiologis pada patofisiologi kardiovaskular dan ginjal (Mullins *et al*, 2016). Seperti membenaran penggunaan tikus sebagai model hipertensi, genomnya telah dipetakan sepenuhnya dengan urutan homolog 99% pada manusia. Patogenesis hipertensi pada tikus dan manusia sebagian besar serupa dalam hal perkembangan tekanan arteri, respon terhadap lingkungan, tekanan mental, faktor hemodinamik (termasuk resistansi vaskular), mekanisme yang mengatur penyempitan arterioli dan vena, modulasi saraf (termasuk saraf simpatis) dan dinamika vaskular ginjal, serta pengaruh humoral oleh RAAS dan NOS (Stoll & Jacob, 2001).

Penggunaan hewan coba dalam pandangan Islam dibenarkan dengan batasan dalam mengembangkan pengetahuan dan kemaslahatan. Allah Subhanahu Wata'ala telah berfirman dalam QS: Al-Baqarah [2]: 164

إِنَّ فِي خَلْقِ السَّمَوَاتِ وَالْأَرْضِ وَاخْتِلَافِ اللَّيْلِ وَالنَّهَارِ وَالْفُلْكِ الَّتِي تَجْرِي فِي الْبَحْرِ بِمَا يَنْفَعُ النَّاسَ وَمَا أَنْزَلَ اللَّهُ مِنَ السَّمَاءِ مِنْ مَّاءٍ فَأَحْيَا بِهِ الْأَرْضَ بَعْدَ مَوْتِهَا وَبَثَّ فِيهَا مِنْ كُلِّ دَابَّةٍ وَتَصْرِيفِ الرِّيْحِ وَالسَّحَابِ الْمُسَخَّرِ بَيْنَ السَّمَاءِ وَالْأَرْضِ لَآيَاتٍ لِّقَوْمٍ يَعْقِلُونَ ﴿١٦٤﴾

Artinya: “*Sesungguhnya dalam penciptaan langit dan bumi, silih bergantinya malam dan siang, bahtera yang berlayar di laut membawa apa yang berguna bagi manusia, dan apa yang Allah turunkan dari langit berupa air, lalu dengan air itu Dia hidupan bumi sesudah mati (kering)-nya dan Dia sebarkan di bumi itu segala jenis hewan, dan pengisaran angin dan awan yang dikendalikan antara langit dan bumi; sungguh (terdapat) tanda-tanda (keesaan dan kebesaran Allah) bagi kaum yang memikirkan.*”

Berdasarkan ayat di atas, kata yang perlu digaris bawahi adalah pada kalimat وَبَثَّ فِيهَا مِنْ كُلِّ دَابَّةٍ. Menurut tafsir Jalalain, pada kalimat وَبَثَّ memiliki arti beda dan meminumnya, dan kalimat فِيهَا مِنْ كُلِّ دَابَّةٍ memiliki arti karena mereka tumbuh dengan kesuburannya (Al-Mahalli & As-Suyuthi, 1459). Menurut tafsir

Misbah ayat ini mengajak manusia untuk berfikir dan merenung tentang sekian banyak hal, salah satunya yakni berfikir tentang aneka binatang yang diciptakan Allah, baik binatang berakal (manusia) ataupun tidak, menyusui bertelur, melata dan lain-lain (Shihab, 2002). Ayat tersebut menegaskan bahwa hewan merupakan salah satu keesaan dan juga kebesaran Allah, dan memahami hal tersebut hanyalah manusia yang dapat memikirkannya. Sehingga ayat tersebut bisa menjadi motivasi bagi manusia untuk memanfaatkan hewan-hewan untuk kepentingannya (Kementrian Agama RI, 2012). Namun dengan garis besar, penggunaan hewan coba harus sesuai etika penelitian. Islam tidak membenarkan menyiksa hewan dengan sengaja tanpa tujuan yang jelas. Seperti disebutkan pada sebuah hadits

عَنْ عَبْدِ اللَّهِ بْنِ عُمَرَ رَضِيَ اللَّهُ عَنْهُ أَنَّ رَسُولَ اللَّهِ صَلَّى اللَّهُ عَلَيْهِ وَسَلَّمَ قَالَ :  
 "عُذِّبَتْ امْرَأَةٌ فِي هِرَّةٍ سَجَنَتْهَا حَتَّى مَاتَتْ فَدَخَلَتْ فِيهَا النَّارُ، لَا هِيَ  
 أَطْعَمَتْهَا وَلَا سَقَتْهَا إِذْ هِيَ حَبْسَتَهُ، وَلَا هِيَ تَرَكَتْهَا تَأْكُلُ مِنْ حَشَاشِ  
 الْأَرْضِ"

Artinya : *"Dari Abdullah bin Umar r.a. meriwayatkan bahwa Rasullah SAW. bersabda: "Seorang wanita disiksa karena ia mengurung seekor kucing hingga mati dan wanita itu pun masuk neraka karena perbuatan itu. Kucing itu tidak diberi makan dan minum ketika dia mengurungnya. Bahkan, dia tidak membiarkannya makan serangga di bumi." (H.R. Bukhari dan Muslim).*

Pemanfaatan hewan sebagai objek percobaan atau penelitian memerlukan kaidah-kaidah yang ada dalam ilmu fikih. Berdasarkan kaidah-kaidah fikih, diperoleh keputusan bahwa jika eksperimen pada hewan yang bertujuan untuk memperoleh pengetahuan dan benar-benar bermanfaat bagi kehidupan manusia dan makhluk lainnya, maka eksperimen tersebut dapat disetujui, dengan rambu-

rambu sebagai berikut : 1. Hewan dijadikan sebagai objek penelitian yang bersifat menyakiti, dan tindakan-tindakan lain yang mengakibatkan kebutaan atau cacat, hukunya haram; 2. Hewan dijadikan sebagai bahan pengujian obat-obatan sebelum obat itu dinyatakan aman bagi manusia, hukumnya boleh; 3. Hewan dijadikan objek penelitian yang sembarangan dan tanpa tujuan yang jelas hukunya haram (Kementrian Agama RI, 2012).

Keuntungan pemakaian tikus bisa karena harganya yang relatif murah, ketersediaannya banyak, dan mudah ditangani, dipelihara dan berkembang biak. Kekurangan penggunaan tikus sebagai model pada penelitian diantaranya, pertama genotipe identik mungkin tidak menginduksi fenotipe yang sama disemua binatang karena kontribusi dari berbagai gen dan pengaruh lingkungan. Kedua, mutasi dan penghapusan gen yang sama mungkin tidak menginduksi pada efek fenotipik yang identik pada manusia (Lin *et al*, 2016).

### 2.3 Ginjal

Sebenarnya Allah telah menciptakan susunan tubuh manusia dengan sebaik-baiknya dan seimbang seperti Firman-Nya dalam surah Al-Infithar[82]: 7-8

الَّذِي خَلَقَكَ فَسَوَّاكَ فَعَدَلَكَ ﴿٧﴾ فِي أَيِّ صُورَةٍ مَّا شَاءَ رَكَّبَكَ ﴿٨﴾

Artinya: “Yang telah menciptakan kamu lalu menyempurnakan kejadianmu dan menjadikan (susunan tubuh)mu seimbang, dalam bentuk apa saja yang Dia kehendaki, Dia menyusun tubuhmu.”

Dari ayat tersebut terdapat kata (فعدلك) *fa ‘adalaka* yang terambil dari kata (عدل) ‘*adl* yang antara lain berarti seimbang, seimbang dalam arti menjadikan anggota tubuh serasi sehingga tampak harmonis (Shihab, 2002). Menurut tafsir Jalalain

kalimat **الَّذِي خَلَقَكَ** yang memiliki arti padahal sebelumnya kamu tidak ada, kalimat **فَسَوَّاهُ** memiliki arti yakni Dia yang menjadikan kamu dalam bentuk yang sempurna, lengkap dengan anggota-anggota tubuhmu, dan kalimat **فَعَدَّلَكَ** yang memiliki arti Dia menjadikan bentukmu seimbang, semua anggota tubuh disesuaikan-Nya, tidak ada tangan atau kaki yang lebih panjang atau lebih pendek dari yang lainnya (Al-Mahalli & As-Suyuthi, 1459). Sehingga dapat diketahui bahawa Allah Subhanahu Wata'ala menjadikan manusia dalam bentuk normal, tegak, mempunyai tubuh yang seimbang, dengan tampilan dan bentuk yang sangat baik (Ibnu Katsir, 2011). Keseimbangan pada pembentukan susunan tubuh tersebutlah yang menjadikan kerja organ tubuh akan berjalan dengan baik. Jika terdapat gangguan, maka kecenderungan akan keseimbangan tersebut akan sirna dan menjadi sebuah penyakit.

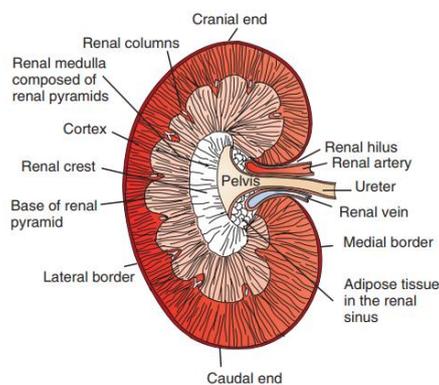
Ginjal merupakan organ yang dibentuk oleh tubulus ginjal, dikelilingi oleh lemak dan sebagian tertutup oleh peritoneum pada permukaan ventralnya. Ginjal pada mamalia memiliki penampilan berbentuk kacang yang khas sebagai karakteristik ginjal mamalia unipolar dan berfungsi mengendalikan konsentrasi cairan tubuh (Mohamed, 2014). Ginjal tikus berbentuk seperti kacang, permukaan licin, dan memiliki batas cekung dan cembung. Masing masing ginjal memiliki permukaan dorsal dan ventral, batas medial dan lateral. Batas lateral merupakan bagian yang cembung, sementara batas medial cekung, lekukan menjorok ke arah dalam dan merupakan kutub antara bagian atas dan bawah. Hilus dan sisi ginjal tikus dikelilingi oleh jaringan adiposa (Al-Samawy, 2012). Ginjal tikus terletak disamping tulang belakang, menjorok ke dalam rongga perut dan terlokalisasi secara retroperitoneal. Posisi ginjal kanan terletak pada sekitar ruang intercostal

ke 13 dan lumbar vertebra pertama, ginjal kiri terletak pada antara tingkat lumbar vertebra pertama dan ke 3. Ginjal kiri terletak didekat perut, pankreas, usus besar menurun, limpa dan usus kecil, sedangkan ginjal kanan terletak berdekatan dengan hati (Yoldas *et al*, 2014).

Ginjal berfungsi dalam sistem ekskresi, metabolisme, sekresi dan regulasi, selain itu ginjal merupakan organ yang rentan terhadap serangan penyakit yang mempengaruhi empat struktur utama anatomi ginjal: glomeruli, tubulus, interstitium, dan pembuluh darah (Breshears & Confer, 2017). Ginjal juga berfungsi dalam menstimulasi produksi sel darah merah serta mengatur tekanan darah dengan penggunaan sistem renin-angiotensin-aldosteron, mengendalikan penyerapan kembali air, mempertahankan tingkat pH sebagai keseimbangan kimia dan status cairan intravascular tubuh. Ginjal menyerap kembali glukosa dan asam amino yang mungkin telah terlibat dalam pengaturan fungsi hormon melalui erythropoietin calcitriol dan aktivasi vitamin D (Maurya *et al*, 2018). Sehingga dapat dituliskan ginjal memiliki lima fungsi dasar, yakni (a) sebagai pembentukan urin untuk tujuan pembuangan sisa metabolisme; (b) regulasi asam-basa, terutama melalui pembaruan bikarbonat dari filtrat glomerulus; (c) penyimpanan air melalui reabsorpsi oleh tubulus kontortus proksimal, mekanisme yang berlawanan arah dari lengkung Henle, aktivitas hormon antidiuretik (ADH) di tubulus distal, dan gradien urea di medula dan sistem tubular mampu menyerap hingga 99% air dalam filtrat glomerulus; (d) Pemeliharaan konsentrasi ion kalium ekstraseluler normal melalui reabsorpsi pasif di tubulus proksimal dan sekresi tubulus di tubulus distal di bawah pengaruh aldosterone; (e). kontrol fungsi endokrin melalui

tiga sumbu hormonal: renin-angiotensin-aldosteron eritropoietin dan vitamin D (Breshears & Confer, 2017).

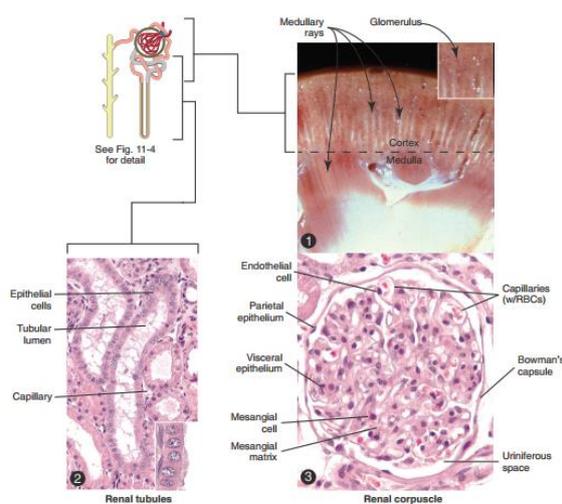
Mekanisme utama pengaturan tekanan darah ginjal adalah tekanan natriuresis dan sistem renin-angiotensin-aldosteron (RAAS). Sistem ini ditambah dengan sistem saraf simpatif dan pengaruh berbagai mediator vasoaktif baik di tingkat lokal maupun sistemik. RAAS secara langsung mengontrol resistensi pembuluh darah perifer dan reabsorpsi terhadap natrium dan air ginjal. Renin disekresikan oleh sel juxtaglomerulus sebagai respon terhadap pengurangan volume cairan sirkulasi yang efektif. Kondisi ini dideteksi dengan penurunan tekanan arteri, tekanan perfusi ginjal, atau pengiriman klorida ke macula densa (Syme, 2011).



**Gambar 2. 3 Struktur Ginjal (Breshears & Confer, 2017)**

Secara makroskopis, ginjal tersusun secara fungsional dan anatomis menjadi lobulus. Lobulus ginjal berbeda dengan lobus ginjal. Setiap lobulus mewakili kumpulan nefron yang dipisahkan oleh garis medulla (medullary rays). Sedangkan setiap lobus diwakili oleh piramida ginjal (Breshears & Confer, 2017). Tikus memiliki ginjal unilobular dengan papilla tunggal, dibentuk oleh

korteks dan medula (Santana *et al*, 2019). Korteks merupakan bagian luar dan medulla bagian dalam, korteks dan medulla adalah pengaturan berbentuk piramida yang disebut piramida ginjal. Puncak masing-masing piramida disebut papilla ginjal (Al-Samawy, 2012). Papilla ginjal berbentuk baji tunggal yang memproyeksikan pada sinus ginjal dan dikelilingi oleh pelvis renalis yang menyambung pada ureter. Unit fungsional ginjal berupa nefron yang dibagi menjadi glomerulus, tubulus proksimal, lengkung henle, tubulus distal yang berbelit, segmen penghubung, sistem saluran pengumpul, interstitium dan *apparatus juxtaglomerular* (JGA). Nefron tikus terdapat sekitar 30.000 pada tikus dewasa dan 10.000 pada ginjal mencit. Namun hal tersebut bisa bervariasi berdasarkan jenis dan usia, dengan kehilangan progresif dari waktu ke waktu. Ginjal tikus memiliki berat sekitas 0,51-1,08% atau rata-rata sekitar 0,65% dari berat badan, dengan jantan memiliki bobot ginjal lebih berat dari betina (Frazier *et al*, 2012).



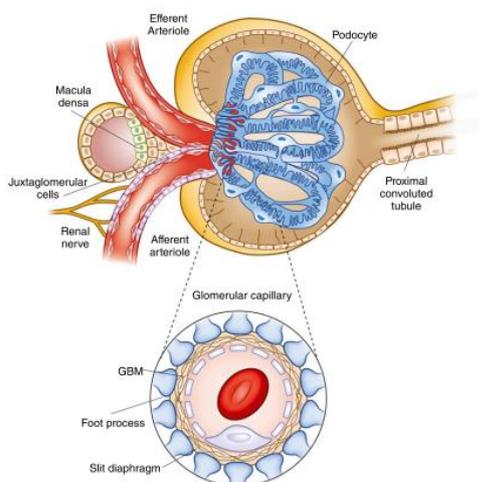
**Gambar 2. 4 Struktur makroskopis dan mikroskopis ginjal (Breshears & Confer, 2017)**

Secara mikroskopis, untuk memudahkan pembahasan, ginjal (dan nefron) dapat dibagi menjadi empat unit struktural : sel-sel ginjal (glomerulus dan kapsula Bowman), tubulus, interstitium, dan pembuluh darah (Breshears & Confer, 2017). Dalam histologi ginjal tikus terlihat sel-sel ginjal dengan beberapa kapsula Bowman, ruang dan glomeruli dengan ukuran dan bentuk bervariasi yang terdiri dari hadirnya beberapa lobulus. Apparatus jukstaglomerular terdiri dari sel lacis, aferen, arteriol aferen dengan tubulus kontortus distal. Podosit terlihat di lapisan visceral dari kapsula dengan berbagai bentuk tubulus mulai dari tubulus kontortus proksimal, lengkung henlei, dan tubulus kolektivus yang hadir dari korteks ke medula. Tubulus kontortus proksimal dilapisi oleh epitel kuboid dengan brush border dan tubulus kontortus distal dilapisi oleh epitel kuboid rendah. Tubulus kolektivus (tubulus pengumpul) dilapisi oleh sel epitel kolumnar yang rendah. Tubulus dipisahkan satu sama lain oleh stroma jaringan ikat fibrosa yang tipis (Oghoverere & Igbo, 2019).

### **2.3.1 Glomerulus**

Glomerulus merupakan kumpulan kapiler endotel berfenestrasi yang rumit dan berbelit-belit yang disatukan oleh struktur pendukung sel dan matriks glikoprotein, yakni mesangium. Keseluruhan dari glomerulus didukung oleh matriks mesangial yang disekresi oleh sel mesangial, sejenis perisit yang dimodifikasi (Breshears & Confer, 2017). Sel darah ginjal hanya terletak di korteks ginjal, dengan sekitar 1 juta per ginjal dengan variasi karena ras. Penahan filtrasi yang unik tersebut mengandung tiga struktur histologis: endotel kapiler glomeruli, sel-sel khusus yang disebut podosit, dan membran dasar yang

menyatukan kedua sel tersebut. Penahan filtrasi memungkinkan penyaringan molekul kecil seperti air, ion, kreatinin, glukosa dan protein kecil (kurang dari 90 kDa) serta harus mencegah penyaringan protein besar yang ada dalam darah seperti albumin dan immunoglobulin (Murray & Paolini, 2021).



**Gambar 2. 5 Struktur sel ginjal dalam kapsula Bowman pada berkas kapiler glomerulus (Pollak *et al*, 2014)**

Lapisan komponen proksimal dari filter glomerulus adalah endothelium fenestrasi yang memungkinkan terjadinya penyaringan. Lapisan kedua dari filter adalah membrane dasar glomerulus yang merupakan tautan kompleks protein ekstraseluler, termasuk kolagen tipe IV, laminin, fibronektin, dan proteoglikan. Lapisan distal filter glomerulus tersusun dari sel epitel visceral atau podosit. Sel-sel tersebut membantu menciptakan celah filtrasi diafragma dan berfungsi sebagai pendukung untuk membantu mempertahankan loop kapiler. Ketiga merupakan tipe sel, yakni sel mesangial yang berkontribusi terhadap keutuhan serat glomerulus dan sifat dinamis dari filtrasi. Secara bersamaan, struktur tersebut memungkinkan pembentukan filtrat primer glomerulus yang memasuki ruang

yang terbatas oleh sel epitel visceral dan parietal sebelum perubahan selama pengangkutan melalui tubulus (Pollak *et al*, 2014). Fungsi utama ginjal adalah menyaring darah dan membentuk urin. Struktur histologis unit penyaringan ginjal (sel darah ginjal terdiri dari glomerulus dan sekitar glomerulus atau kapsula Bowman) sangat penting untuk fungsi ini (Murray & Paolini, 2021).

Selain fungsi utama glomerulus dari filtrasi plasma, fungsi glomerulus juga mencakup pengaturan tekanan darah dengan cara mensekresi agen vasopresor dan/atau hormon, pengaturan aliran darah peritubulus, pengaturan metabolisme tubulus, dan pembuangan makromolekul dari sirkulasi oleh mesangium glomerulus. Integral dengan fungsi-fungsi ini adalah aparatus jukstaglomerulus, yang berfungsi dalam umpan balik tubuloglomerulus dengan mengatur aliran darah ginjal dan laju filtrasi glomerulus secara otomatis. Aparatus jukstaglomerulus terdiri dari empat komponen: (1) arteriol aferen yang otot polosnya dimodifikasi untuk membentuk sel mioepitel, yang merupakan sel jukstaglomerulus yang mensekresi renin; (2) arteriol eferen; (3) makula densa; dan (4) mesangium ekstraglomerulus. Renin, diproduksi oleh sel-sel aparatus jukstaglomerulus, merangsang produksi angiotensin I dari angiotensinogen yang bersirkulasi. Enzim pengubah angiotensin di makula densa mengubah angiotensin I menjadi angiotensin II, yang kemudian berfungsi untuk menyempitkan arteriol ginjal aferen; menjaga tekanan darah ginjal; merangsang sekresi aldosteron dari kelenjar adrenal, sehingga meningkatkan reabsorpsi natrium (Na<sup>+</sup>); dan merangsang pelepasan ADH. ADH pada prinsipnya meningkatkan permeabilitas tubulus pengumpul terhadap air dan meningkatkan permeabilitas daerah meduler terhadap urea (Breshears & Confer, 2017).

Glomeruli manusia memiliki ukuran yang serupa, tetapi pada tikus glomeruli juxtamedullary lebih besar dari glomeruli korteks superfisial (Maurya *et al*, 2018). Juxtamedullary terletak disatu kutub glomerulus dan terdiri dari macula densa, arteriol aferen, sel granular yang mensekresi renin dari arteriol aferen dan sel-sel lacis (mesangial) ekstraglomerular. Juxtamedullary memiliki peran penting dalam kontrol umpan balik tubuloglomerular dari sekresi renin. Pada tikus, ukuran glomerulus relatif terhadap berat total ginjal. Ukuran glomerulus ginjal cenderung meningkat seiring bertambahnya usia dan dapat bervariasi diantara galur tikus (Frazier *et al*, 2012).

### **2.3.2 Tubulus Proksimal**

Tubulus proksimal tersusun dari epitel kubus dan epitel sepenuhnya berkembang membatasi mikrovili (Maurya *et al*, 2018). Sel silindris atau piramidal dari epitel ini memiliki inti bulat dan granular sitoplasma yang sangat asidofilik. Puncak sel, terlihat lumen tubulus, menunjukkan mikrovili berlimpah yang membentuk apa yang disebut *brush border* (Elebi, 2002)

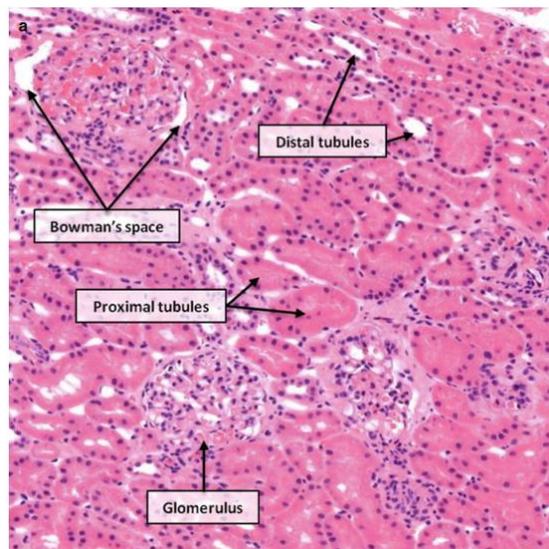
Tubulus proksimal dibagi menjadi tiga segmen berdasarkan perbedaan ultrastruktur sel, sel S1 terdapat dibagian pertama dari tubulus proksimal setelah glomerulus, S2 pada lanjutan tubulus proksimal, dan S3 secara khas dibagian lurus (Schuh *et al*, 2018). Pada tikus, transisi dari segmen S1, S2 (berbelit-belit) dan segmen S3 (pars recta atau lurus) lebih bisa dibedakan dibandingkan pada mencit. Segmen S1 dikenal dengan profil bagian jaringan oval atau transversal dan memiliki brush border tebal, dan memiliki banyak mitokondria. Segmen S2 memiliki *brush border* lebih pendek dengan mitokondria yang lebih sedikit, tetapi banyak badan lisosom. Konvolusi atau profil melintang lebih menonjol

dibagian jaringan. S3 atau segmen lurus memiliki profil transversal dan linier (Longitudinal) di bagian dengan fagolisosomal jarang, tetapi sedikit *brush border* lebih tinggi daripada segmen lainnya (Frazier *et al.*,2012).

Fungsi utama tubulus proksimal adalah untuk mereabsorpsi natrium (Na<sup>+</sup>), klorida (Cl<sup>-</sup>), kalium (K<sup>+</sup>), albumin, glukosa, air dan bikarbonat. Tubulus proksimal bersambung dengan lengkung Henle yang memiliki hubungan secara fisiologis dan anatomis yang erat dengan peritubular jaringan kapiler (di dalam korteks) dan vasa rekta (di dalam sumsum belakang). Lengkung Henle, melalui mekanisme arus berlawanan dan pompa Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> adenosine phosphatase (ATPase), menyerap ion Na<sup>+</sup> dan Cl<sup>-</sup>, menghasilkan aliran hipotonik yang mengalir ke bagian dari nefron-tubulus kontortus distal. (Breshears & Confer, 2017).

### **2.3.3 Tubulus Distal**

Tubulus kontortus distal merupakan tubulus kedua pada bagian korteks yang berbeda dari tubulus proksimal, dimana lapisan selnya bertipe kuboid dengan inti bulat dan besar, serta tidak memiliki *brush border* (Al-Samawy,2012). Tubulus distal ginjal mamalia dapat didefinisikan sebagai segmen nefron antara daerah macula densa dan tubulus kolektivus kortikal (McCormick & Ellison, 2015). Tubulus distal yang berkelok-kelok berupa segmen pendek dekat glomeruli yang dimulai diluar macula densa dan memanjang menuju tubulus penghubung yang berhubungan dengan saluran pengumpul (Frazier *et al.*, 2012).



**Gambar 2. 6** Mikrograf cahaya korteks ginjal normal dengan indikasi struktur utama. (H&E, 100x) (Rayner *et al*, 2016)

Fungsi tubulus distal mengatur pengembalian natrium dan kalsium pada darah dalam suatu proses yang diarahkan mediasi hormon oleh aldosteron dan hormon paratiroid, serta berpartisipasi dalam penyerapan air dan keseimbangan pH (McMahon, 2016). Tubulus kontortus distal memainkan peran penting dalam berbagai proses homeostatis, termasuk reabsorpsi natrium klorida, sekresi kalium dan kalsium, serta penanganan magnesium. Reabsorpsi NaCl di tubulus kontortus distal bergantung pada pelepasan natrium. Saat beban natrium yang dilepaskan meningkat, tubulus kontortus distal merespon dengan meningkatkan kapasitasnya untuk transport natrium. Perubahan ini terkait dengan perubahan yang ditandai pada morfologi sel tubulus kontortus distal, termasuk peningkatan luas permukaan membrane basolateral dan peningkatan ukuran mitokondria. Di sini, air direabsorpsi dari tubulus ke interstitium karena gradien konsentrasi zat terlarut dan oleh efek ADH. Dataran lebih lanjut terkonsentrasi di saluran pengumpul oleh air dan reabsorpsi natrium oleh pompa  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATPase dan air tambahan

reabsorpsi ke interstitium medula oleh gradien urea. Sel-sel interkalasi dari tubulus pengumpul mengatur keseimbangan asam-basa dan reabsorpsi kalium. Jadi produk ekskresi akhir, urin terbentuk (Subramanya & Ellison, 2014).

#### **2.4 Induksi Fruktosa dan NaCl**

Fruktosa merupakan monosakarida yang banyak terdapat di sumber makanan alami seperti buah-buahan dan madu. Di Amerika Serikat sumber utama fruktosa lainnya adalah *High Fructose Corn Syrup* (HFCS), yang merupakan produk cair yang terdiri dari fruktosa dan glukosa dalam berbagai proporsi, tetapi dalam minum ringan biasanya 55% fruktosa dan 45% glukosa. Pengenalan HFCS di tahun 1970-an mengakibatkan percepatan asupan gula tambahan di Amerika Serikat, dikarenakan HFCS murah dan dapat dengan mudah dicampur dengan makanan olahan (Kretowicz *et al.*, 2011). Fruktosa merupakan monosakarida alami yang pertama kali diisolasi dari gula tebu pada tahun 1847. Hal tersebut ditemukan dalam buah-buahan dan sayuran, menjadi gula utama dalam apel, anggur, jeruk dan semangka, serta terdiri dari setengah dari total gula dalam madu (Barclay *et al.*, 2012).

Fruktosa digunakan secara luas dalam makanan modern, seperti pada minuman berkarbonasi, produk susu, buah-buahan kalengan dan makanan yang dipanggang. Konsumsi makanan tinggi fruktosa berlebihan dapat menyebabkan epidemi penyakit ginjal kronis (Nakagawa *et.al.*, 2006). Diet fruktosa dapat menyebabkan hipertrofi ginjal yang dikaitkan dengan peningkatan tubulus proksimal dan daerah glomerulus. Diantara perubahan glomerulus yang diamati pada beberapa peneliti adalah peningkatan massa ginjal, hipertrofi tubulus proksimal dan glomerulus dan fibrosis interstisial (Oudot *et al.*, 2013). Selain itu,

ditemukan bahwa diet tinggi fruktosa dapat meningkatkan tingkat asam urat (Jalal *et al.*, 2011). Diketahui bahwa sebagian besar pasien dengan asam urat mengembangkan berbagai derajat glomerulosklerosis dan fibrosis tubulointerstitial. Namun beberapa otoritas menganggap perubahan tersebut bersamaan dengan penuaan atau cedera ginjal terkait hipertensi (Nakagawa *et al.*, 2003). Dimana hipertensi berhubungan erat dengan disfungsi ginjal progresif, seperti glomerulosklerosis, fibrosis interstisial, proteinuria dan akhirnya terjadi penurunan filtrasi glomerulus. Kemudian kemungkinan terjadinya hipoksia jaringan di ginjal yang meningkatkan stress oksidatif seperti halnya Ang II dan tekanan tinggi (Greish *et al.*, 2020).

Asupan fruktosa tidak memiliki dampak negatif pada glukosa darah dalam waktu singkat, tetapi mempengaruhi aspek lain dalam metabolisme. Setelah penyerapan di usus kecil, fruktosa diangkut ke hati melalui peredaran darah. Asupan fruktosa yang berlebihan pada hewan menghasilkan peningkatan insulin, lipid, dan asam urat dalam darah. Asupan fruktosa yang tinggi menyebabkan pecahnya hipertrofi ginjal, ketebalan aferen dan hipertensi glomerulus. Hal itu menyebabkan terjadinya glomerulosklerosis dan fibrosis tubulointerstitial. Telah ditetapkan bahwa fruktosa dapat menyebabkan hipertrofi ginjal pada tikus melalui dua jalur. Pertama, fruktosa meningkatkan asam urat yang mengakibatkan arteriolopati aferen dan juga hipertensi glomerulus. Kedua, fruktosa dapat menyaring menjadi urin, yang pada gilirannya dapat menginduksi pembentukan asam urat intraseluler dan karena itu juga terjadi peradangan lokal (Nasri, 2015). Peningkatan konsumsi fruktosa pada penelitian manusia atau hewan menunjukkan perubahan hemodinamik yang signifikan dalam periode waktu yang terbatas.

Peningkatan beban fruktosa menyebabkan peningkatan kadar leptin dan insulin yang bersirkulasi, yang mengakibatkan resistensi insulin. Hormon ini menyebabkan peningkatan output simpatis. Selain aktivitas RAS dan reabsorpsi  $\text{Na}^+$ , peningkatan RSNA juga berpartisipasi dalam meningkatkan tekanan darah, yang pada akhirnya menghasilkan hilangnya mekanisme umpan balik negatif (Komnenov *et al.*, 2019).

Studi sampai saat ini menunjukkan bahwa mekanisme yang menyebabkan kelebihan fruktosa meningkatkan tekanan darah jatuh dalam tiga kategori besar, yakni peningkatan penyerapan garam, disfungsi endotel dan stimulasi sistem endotel kronis. Beberapa penelitian pada hewan menunjukkan bahwa diet fruktosa merangsang penyerapan natrium dan klorida, menyebabkan keadaan kelebihan garam yang meningkatkan tekanan darah (Klein & Kiat, 2015). Dampak hipertensi pada ginjal dikaitkan dengan sejumlah perubahan morfologi, yang secara bertahap menyebabkan perkembangan penyakit ginjal stadium akhir. Perubahan ginjal ditandai dengan peningkatan proporsi glomerulus sklerotik, fibrosis periglomerulus dan periarteriolar, penebalan glomerulus dan membran basal tubulus, hialin arteriosclerosis, proliferasi myointimal dan fibrosis tubulointerstitial (Stanchev *et al.*, 2017).

Menurut WHO (*World Health Organization*) pembatasan asupan natrium adalah kurang dari 2,3 g/hari natrium atau sama dengan 5,8 gr garam (100 mmol) merupakan salah satu tindakan yang bisa meningkatkan kesehatan masyarakat dengan biaya yang sedikit. Menurut model klasik, dalam kondisi normal, asupan garam yang tinggi dapat meningkatkan natrium plasma, yang kemudian segera disangga oleh pergerakan air dari intraseluler. Dengan demikian, peningkatan

konsentrasi natrium juga akan meningkat dan dapat merangsang pusat rasa haus, menyebabkan asupan air dan sekresi hormone antidiuretik yang mengembalikan konsentrasi natrium plasma ke tingkat normal sambil meningkatkan dan mempertahankan volume cairan ekstraseluler. Disisi lain, asupan garam yang tinggi menekan sistem renin-angiotensin-aldosteron (RAAS), yang mengakibatkan berkurangnya reabsorpsi natrium pada tubulus, sehingga berkontribusi pada pembentukan kembali homeostasis natrium dan air (Borrelli *et al.*, 2020). Peningkatan asupan natrium dikaitkan dengan penurunan laju filtrasi glomerulus. Peningkatan asupan natrium menyebabkan peningkatan tekanan glomerulus menyebabkan hiperfiltrasi jangka pendek yang awalnya meningkatkan laju filtrasi glomerulus. Namun peningkatan tekanan kapiler glomerulus tersebut meningkatkan faktor risiko independen untuk penurunan laju filtrasi glomerulus (McMahon, 2012).

Konsumsi 20% fruktosa dalam air minum bersama dengan makanan berkadar garam tinggi, menghasilkan retensi natrium dan cairan pada tikus, peningkatan aktivitas simpatik dan penekanan terhadap aktivitas plasma renin, yang mengarah pada keadaan hipertensi sebelum pengembangan sindrom metabolik yang nyata dan diabetes mellitus (Levanovich *et al*, 2021). Pemberian tinggi garam dan fruktosa menunjukkan hipertrofi glomerulus, cedera tubulus dan glomerulosklerosis. Glomerulosklerosis diketahui diinduksi oleh pakan tinggi garam, terutama terkait dengan aktivasi mikroflora usus, sedangkan hipertrofi glomerulus dan kerusakan tubulus mungkin terkait dengan aktivitas siklus TCA, yang dalam analisis metabolisme menunjukkan bahwa mikrobiota usus mungkin

berinteraksi dengan aktivitas enzim di siklus TCA (*tricarboxylic acid*) dan secara korporat mengatur patogenesis cedera ginjal (Li *et al*, 2018).

Asupan fruktosa sedang (20% fruktosa dalam air minum) dan garam tinggi dalam satu minggu dapat memulai perubahan metabolisme, jika dibandingkan asupan fruktosa atau garam tinggi saja. Penggabungan tersebut dapat menyebabkan tekanan darah meningkat dengan cepat dan terjadi bersamaan dengan peningkatan retensi natrium dan berkurangnya ekskresi natrium oleh tingginya garam. Faktor lain yang mempercepat terjadinya peningkatan tekanan darah antara lain, ekskresi nitrit oksida ginjal dan penghambatan aktivitas plasma renin oleh fruktosa (Gordish *et al*, 2017). Pemberian fruktosa pada tikus percobaan menunjukkan bahwa tikus yang diberi fruktosa 20% dalam air minum ditambah dengan induksi tinggi garam terjadi peningkatan tekanan darah yang sensitif terhadap garam, sedangkan jika hanya pemberian fruktosa saja tidak menunjukkan hal serupa (Cabral *et al.*). Hal ini dikarenakan, setelah pemberian fruktosa dapat meningkatkan reabsorpsi NaCl pada tubulus proksimal secara langsung atau dengan meningkatkan efek stimulasi dari Ang II (Ares & Ortiz, 2015).

## **BAB III METODE PENELITIAN**

### **3.1 Rancangan Penelitian**

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental, dengan desain yang digunakan adalah Rancangan Acak Lengkap (RAL). Metode pengelompokan dibagi dalam 5 kelompok tikus:

- K1: (Kontrol negatif) kelompok tikus tanpa pemberian perlakuan
- K2: (Kontrol positif) kelompok tikus dengan pemberian air minum fruktosa 10% dan pakan dengan 4% NaCl
- K3: (Perlakuan 1) kelompok tikus dengan pemberian air minum fruktosa 10% dan pakan dengan 4% NaCl dan diberi pengobatan dengan infusa buah Mahkota Dewa dosis 125 mg/ml/hari.
- K4: (Perlakuan 2) kelompok tikus dengan pemberian air minum fruktosa 10% dan pakan dengan 4% NaCl dan diberi pengobatan dengan infusa buah Mahkota Dewa dosis 250 mg/ml/hari.
- K5: (Perlakuan 3) kelompok tikus dengan pemberian air minum fruktosa 10% dan pakan dengan 4% NaCl dan diberi pengobatan dengan infusa buah Mahkota Dewa dosis 500 mg/ml/hari.

Pada tiap kelompok diberikan 5 kali ulangan. Penentuan ulangan dilakukan berdasarkan estimasi menggunakan rumus berikut:

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

Ket: t = perlakuan (treatment)

r = ulangan (replication) (Ilyas et.al, 2019)

### 3.2 Variabel Penelitian

Variabel yang digunakan dalam penelitian ini adalah:

1. Variabel bebas : infusa buah mahkota dewa (*Phaleria macrocarpa*) dengan dosis 125 mg/ml/hari, 250 mg/ml/hari, 500 mg/ml/hari secara oral
2. Variabel terikat : histologi ginjal tikus (*Rattus norvegicus*) yang meliputi glomerulus dan tubulus dan volume glomerulus ginjal tikus (*Rattus norvegicus*)
3. Variabel kontrol : tikus (*Rattus norvegicus*) jantan umur 2-3 bulan dengan berat badan 150-250 gram yang diaklimatisasi selama 1 minggu dengan diberi pakan pelet dan diberi minum secara ad libitum

### 3.3 Waktu dan Tempat

Penelitian ini dilaksanakan mulai bulan Agustus-Oktober 2021, di Laboratorium Fisiologi Hewan Jurusan Biologi, Fakultas Sains dan Teknologi Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang

### 3.4 Alat dan bahan

#### 3.3.1 Alat

Alat alat yang digunakan pada penelitian ini meliputi kandang tikus, tempat minum dan makan tikus, umbut kayu sebagai alas kandang, spuit, jarum sonde, *object glass*, *cover glass*, neraca analitik, gelas ukur, mikroskop, dissecting set, papan seksi, blender, ayakan, *aluminium foil*, *beaker glass*, botol, spatula, kamera, mikrotom, *water bath*, *safety tools*

#### 3.3.2 Bahan

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini meliputi tikus jantan dengan umur 2-3 bulan dengan berat badan 150-250 gr, simplisia buah Mahkota Dewa

(Materia Medika, Batu), pakan 0,4%, NaCl, fruktosa, aquadest, alkohol (70%, 80%, 96%, dan absolut), NaCl fisiologis, PBS (phospat buffer saline), formaldehyde 4%, xylol, paraffin, hematoksilin, eosin, entellan.

### **3.5 Prosedur Kerja**

#### **3.5.1 Pembuatan Modifikasi Pakan Tinggi Garam**

Pakan tinggi garam (4% NaCl) dibuat dengan cara mencampurkan pakan standar (BR-1 *Comfeed*) yang telah di haluskan menjadi serbuk dengan NaCl. Pencampuran di dasarkan pada rumus b/b, yakni mencampurkan 40 gr NaCl dalam 1 Kg bubuk pakan. Kemudian ditambahkan air sedikit demi sedikit sambil dicampurkan hingga adonan pakan menjadi kalis. Setelah kalis, adonan pakan dicetak menjadi pelet menggunakan gilingan. Pelet kemudian di oven pada suhu 50-60°C selama 24 jam.

#### **3.5.2 Pembuatan Stok Air Minum 20% Fruktosa**

Air minum 20% fruktosa dibuat dengan didasarkan pada rumus b/v, yakni melarutkan 20 gr fruktosa dalam 100 mL aquades pada gelas ukur dengan bantuan spatula hingga mencapai kelarutan 100%, yang dapat dilihat dengan ciri-ciri tidak terlihatnya butir-butir dari fruktosa

#### **3.5.3 Pembuatan Infusa Buah Mahkota Dewa**

Pembuatan sediaan infusa buah Mahkota Dewa dengan dosis 125, 250 dan 500 mg/ml dilakukan dengan cara 500 gr bubuk daging buah mahkota dewa ditambahkan dengan 5 liter aquades, dipanaskan sampai mendidih, dan dibiarkan selama 15 menit. Kemudian didinginkan dan disaring menggunakan kertas saring. Hasil dari saringan dipekatkan sampai tinggal 1/5 nya dengan penangas air pada suhu tidak lebih dari 50°C. Selanjutnya ducukupkan dengan aquades sampai

volume 1 liter, sehingga didapatkan dalam 1 ml mengandung 500 mg Mahkota Dewa. Disisihkan 500 mL infus dari 1 liter tersebut dan ditambahkan dengan 500 mL aquades, sebagai dosis 250 mg/mL. Dipisahkan lagi 500 mL dari dosis 250 mg/mL dan ditambahkan dengan aquades 500 mL untuk dosis 125 mg/mL.

#### **3.5.4 Aklimatisasi**

Tikus jantan dengan berat badan 250-300 diaklimatisasi selama 1 minggu untuk penyesuaian lingkungan baru, karena detak jantung, tekanan darah dan perilaku tikus akan stabil pada rentang waktu 1 minggu (Arts *et al.*, 2014). Selama aklimatisasi tikus diberikan pakan dan minum secara *ad libitum*.

#### **3.5.5 Induksi Fruktosa dan NaCl**

Induksi Fruktosa dan NaCl dilakukan dengan memberikan air minum dengan 20% fruktosa dan pakan tinggi garam dengan 4% NaCl (Gordish *et al.*, 2017). Air minum 20% fruktosa diberikan pada tikus dengan volume 54 ml/hari dan pakan tinggi garam (4% NaCl) sebanyak 10 g/hari selama minggu pertama hingga minggu ke-empat

#### **3.5.6 Pemberian Ekstrak Buah Mahkota Dewa**

Pemberian infus Mahkota Dewa dilakukan dengan cara sonde lambung. Tabung yang digunakan berukuran 5 mL, dengan panjang jarum sonde 8 cm dan diameter bola 3 mm. Tabung dan jarum suntik sonde terlebih dahulu diisi dengan volume infus yang dibutuhkan. Bagian luar dari tabung dan jarum suntik sonde di lap atau dibersihkan untuk menghilangkan lapisan senyawa apapun pada bagian luar jarum/tabung.hal tersebut dilakukan untuk memastikan dosis yang akurat dan mencegah masuknya senyawa yang lain. Tikus ditahan dengan cara tikus dalam posisi tegak dengan telapak tangan dan digunakan V-hold untuk melumpuhkan

kepala dan leher. Pengekangan dipastikan memadai melingkupi tubuh tikus, sehingga kaki dapat dikendalikan. Jika tidak, tikus akan menggengam jarum/tabung sonde dapat menyebabkan cedera untuk dirinya sendiri atau melepaskan jarum dari mulutnya. Dan dipastikan kepala dan lehernya imobilisasi (tidak bisa bergerak ke atas atau ke bawah atau sisi-sisi yang lain).

Kemudian dipastikan memegang dengan rileks agar hewan tetap dapat bernafas dengan bebas, dengan memperhatikan apakah dadanya bergerak dan hidung dan kaki tetap merah muda. Selanjutnya ujung tabung sonde dimasukkan ke sisi kiri mulut hewah di celah gigi seri atas dan di depan gigi geraham pertama. Tabung sonde dimasukkan di sepanjang langit mulut hewan sedikit ke arah sisi kiri sampai ke bagian belakang mulut dan lidah. Jika merasakan tonjolan langit-langit keras, tabung sonde dapat digeser ke belakangnya, pada tahap ini tikus akan merasa seperti akan muntah, sehingga akan membuka mulutnya lebar-lebar dan menjulurkan lidah. Setelah tabung sonde berada dibagian belakang dari mulut/di belakang lidah, kepala tikus dimiringkan ke belakang dengan memiringkan jarum sonde dengan lembut ke atas dan ke belakang menuju tulang belakang tikus. Hal ini dilakukan untuk menyelaraskan kerongkongan dalam garis lurus ke perut.

### **3.5.7 Pembuatan Preparat Ginjal**

Pembuatan preparat guna pengamatan histologis ginjal dapat dilakukan dengan langkah-langkah sebagai berikut:

#### **1. Washing**

Washing dilakukan dengan cara pemberian NaCl fisiologis. Hal ini dilakukan karena jaringan hewan sering kalikotoroleh darah. Selain itu jaringan hewan lebih cepat mengalami dehidrasi yang merusak jaringan, sehingga perlu

secepat mungkin dimasukkan dalam larutan fisiologis sebagai fiksasi sementara

## 2. Fiksasi

Fiksasi dilakukan dengan cara pemberian formaldehyde 4% selama 24 jam. Hal ini dilakukan untuk menghentikan proses-proses metabolisme, mencegah terjadinya kerusakan jaringan yang disebabkan mikroorganisme ataupun oleh enzim yang terkandung oleh jaringan itu sendiri (autolisis)

## 3. Dehidrasi

Ginjal dipotong dan dimasukkan pada kaset spesimen dan diproses dehidrasi. Dehidrasi dilakukan dengan memberikan alkohol bertingkat 70%, 80%, 96%, alkohol absolut I, dan II, masing-masing selama 30 menit. Hal ini dilakukan untuk penarikan air dari dalam jaringan. Pemberian bertingkat bertujuan untuk menjaga agar tidak terjadi perubahan secara tiba-tiba terhadap sel jaringan

## 4. Pemberian alkohol dan xylol

Spesimen ditetesi dengan alkohol;xylol dengan perbandingan 3:1, 1:1, 1:3, masing masing 30 menit. Hal ini bertujuan sebagai penyebrangan atau perantara perubahan dari alkohol ke xylol

## 5. Clearing

Clearing dilakukan dengan cara pemurnian dengan xylol 2x30 menit. Penggunaan xylol selain untuk menggantikan tempat alkohol dalam jaringan, juga sebagai medium penjernih guna menjernihkan atau mentranspankan jaringan agar kemudian dapat diwarnai dengan baik

#### 6. Infiltrasi

Infiltrasi dilakukan dengan menggunakan campuran xylol dan paraffin (1:9) selama 24 jam dalam oven suhu 60°C, kemudian dipindah pada paraffin murni selama 1 jam. Pemberian campuran xylol paraffin berguna untuk menghindarkan jaringan dari perubahan lingkungan yang mendadak serta menyusupkan media penanam kedalam jaringan dengan menggantikan kedudukan dehidran dan bahan penjernih. Tujuan infiltrasi adalah untuk mengisi jaringan dengan paraffin sebagai pengikat jaringan agar tetap memiliki bentuk dan struktur yang sama seperti hidup

#### 7. Pemblokian/Embedding

Pemblokian bertujuan membuat balok paraffin yang berisi jaringan yang akan dibuat preparat permanen dengan cara sediaan dicetak dalam blok paraffin dan disimpan di lemari es

#### 8. Pemotongan/Section

Blok paraffin kemudian dipotong tipis menggunakan mikrotom dengan ketebalan 3-4  $\mu\text{m}$ . Pemotongan dari mikrotom menghasilkan pita paraffin. Hasil potongan dilayangkan dalam air hangat atau dalam *water bath* pada suhu  $\pm 60^\circ\text{C}$  yang bertujuan untuk mengembangkan pita paraffin. Pita paraffin kemudian diangkat dan ditempatkan pada kaca objek

#### 9. Inkubasi

Inkubasi dilakukan dengan meletakkan preparat diatas hot plate dengan suhu  $\pm 50^\circ\text{C}$  selama  $\pm 15$  menit atau sampai tidak ada sisa air yang terdapat pada kaca objek. Inkubasi bertujuan untuk menghilangkan air yang terbawa dari

proses pelayangan pita paraffin pada waterbath, selain itu dapat membuat jaringan dapat menempel dengan kuat pada kaca objek

#### 10. Deparafinisasi

Deparafinisasi dilakukan dengan meneteskan xylol 2x3 menit. Hal ini bertujuan untuk menjernihkan jaringan dari berbagai komponen biokimia yang dapat mengganggu pewarnaan

#### 11. Pemberian xylol dan alkohol

Spesimen ditetesi dengan xylol;alkohol dengan perbandingan 3:1, 1:1, 1:3, masing masing 30 menit. Hal ini bertujuan sebagai transisi dari xylol ke alkohol

#### 12. Rehidrasi

Rehidrasi dilakukan dengan alkohol bertingkat dari alkohol absolut II, I, alkohol 96%, 80% dan 70% masing-masing selama 3 menit. Rehidrasi bertujuan membersihkan jaringan dan kaca objek dari sisa paraffin, selain itu alkohol juga memiliki kemampuan memperkeras jaringan

#### 13. Pewarnaan HE (Hematoxilin & Eosin)

Preparat jaringan ditetesi dengan larutan Hematoxilin selama 5 menit, kemudian dibilas menggunakan aquades. Selanjutnya jaringan dimasukkan dalam larutan Eosin selama 5 menit dan dilanjutkan dibilas dengan aquades

#### 14. Dehidrasi

Sediaan didehidrasi pada alkohol 70%, 80% 96%, alkohol absolut I, dan II masing-masing selama 3 menit

#### 15. Pemberian alkohol dan xylol

Spesimen ditetesi dengan alkohol;xylol dengan perbandingan 3:1, 1:1, 1:3, masing masing 30 menit. Hal ini bertujuan sebagai penyebrangan atau perantara perubahan dari alkohol ke xylol

#### 16. Clearing

Preparat ditetesi xylol selama 3 menit. Hal ini bertujuan melarutkan alkohol yang masih terbawa oleh preparat dan memberikan warna yang jernih pada preparat

#### 17. Mounting

Sediaan ditetesi dengan xylol lagi dan sebelum kering ditambahkan dengan entellan, selanjutnya ditutup dengan *cover glass*. Hal ini dilakukan untuk mengawetkan jaringan yang telah diwarnai menggunakan entellan sehingga jaringan akan awet.

### **3.5.8 Pengamatan Preparat Ginjal**

Pengamatan preparat ginjal dilakukan menggunakan mikroskop dengan perbesaran 400x, diamati pada 20 lapang pandang. Tingkat keparahan kerusakan ginjal dinilai semi-kuantitatif menurut kriteria yang telah ditentukan (kerusakan pada glomerulus dan ruang bowman, kerusakan pada tubulus proksimal dan distal, kongesti vaskular dan infiltrasi sel inflamasi), masing-masing kelompok menggunakan skala (0: tidak ada, 1: ringan, 2: sedang dan 3: berat).

### **3.5.9 Analisis morfometrik (Analisis gambar menggunakan komputer):**

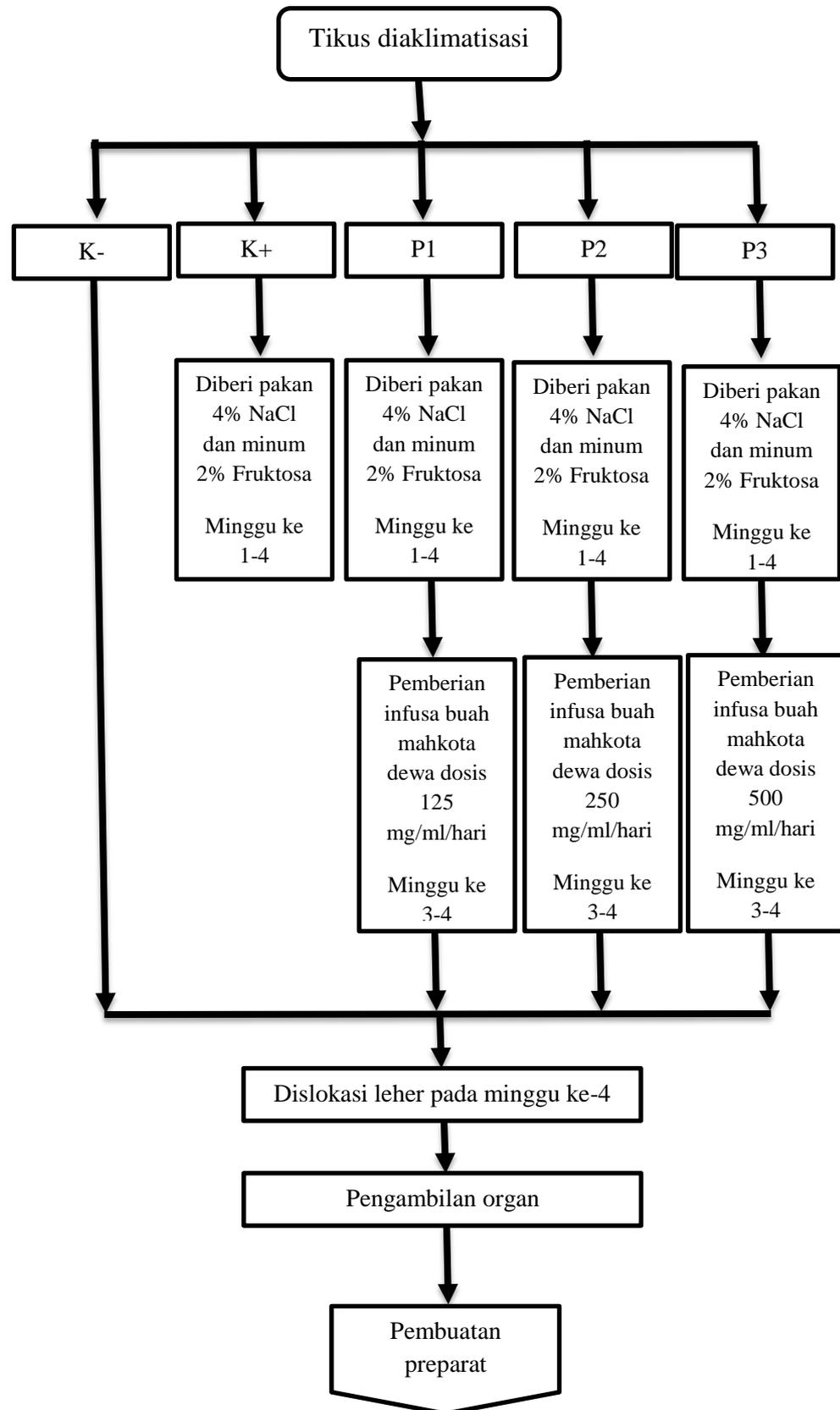
Analisis histo-morfometrik kuantitatif dilakukan pada gambar yang diperoleh dari mikroskop cahaya dengan pewarnaan H&E menggunakan perangkat lunak image raster. Pengukuran area glomerulus (GA) dapat dikonversi

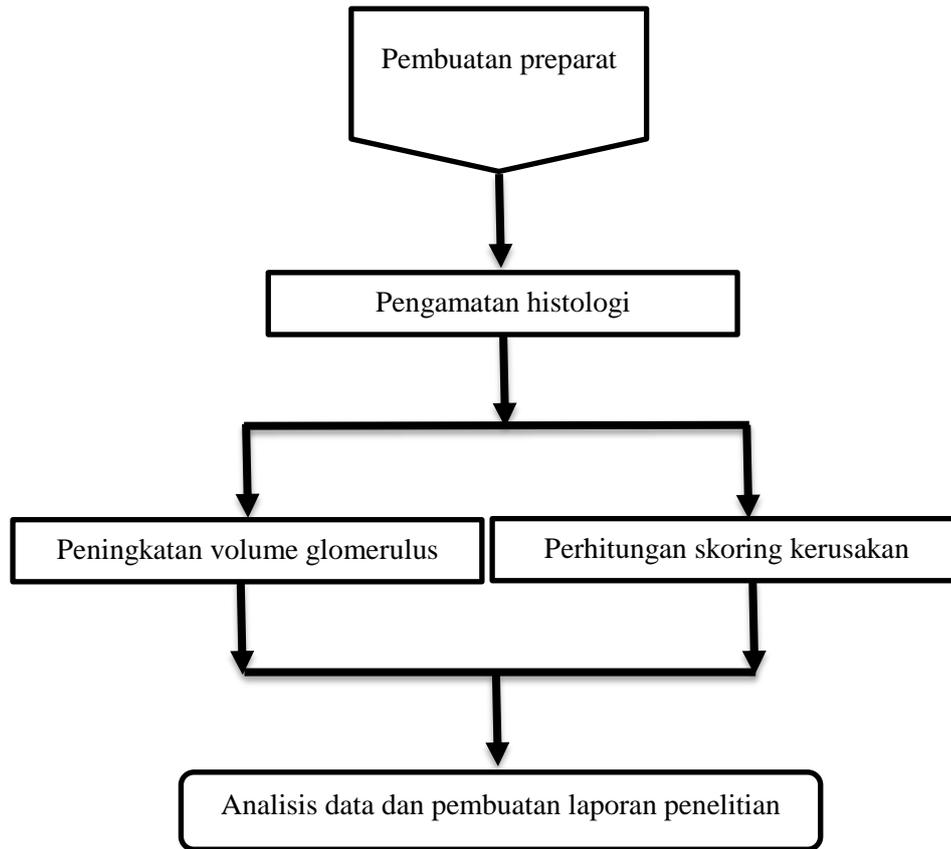
ke volume glomerulus (GV) dengan menerapkan rumus aproksimasi bola ( $GV = 1,2545(GA)^{1.5}$ ) (Rangan & Tesch, 2007).

### **3.6 Analisis Statistik**

Analisis statistik dilakukan menggunakan software SPSS. Penelitian menggunakan skala pengukuran semikuantitatif dengan skoring pada endotheliosis glomerular. Data yang diperoleh diolah dengan dilihat distribusi datanya normal atau tidak menggunakan uji Kolmogorov-smirnov. Jika distribusi data normal, dan varian data sama, dilanjutkan uji beda dengan menggunakan statistik parametrik One Way Anova. Bila distribusi data normal dapat dilanjutkan menggunakan uji DMRT. Jika data tidak normal, atau varian data tidak sama, maka dilakukan transformasi data. Jika tetap didapatkan data yang tidak normal atau varian tidak sama, dilakukan uji menggunakan statistik non-parametrik Kruskal-Wallis, jika jika didapatkan  $P < 0,05$  atau terdapat perbedaan signifikan, untuk melihat perbandingan antar kelompok dilanjutkan dengan uji post-hoc Mann Whitney test dengan  $P < 0,05$

### 3.7 Diagram Alir Penelitian





**Gambar 3.1 Diagram alir penelitian**

## **BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN**

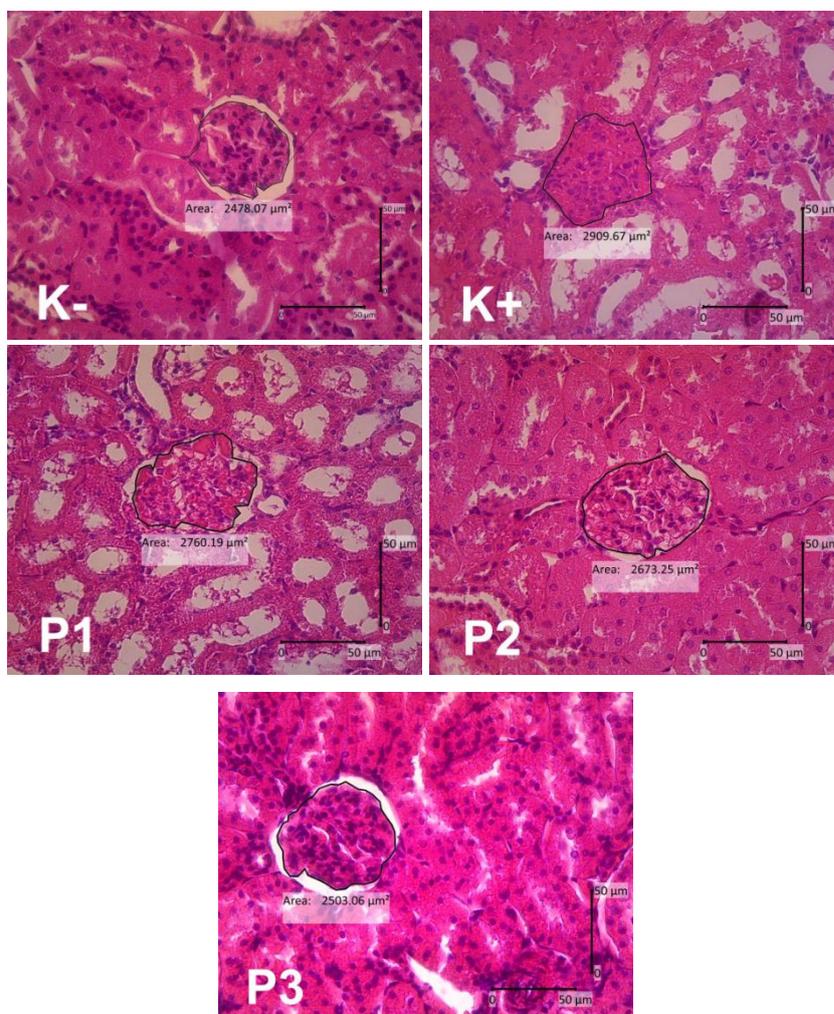
### **4.1 Pengaruh Pemberian Infusa Buah Mahkota Dewa (*Phaleria macrocarpa*) terhadap Volume Glomerulus Ginjal Tikus (*Rattus norvegicus*) yang di Induksi Fruktosa dan NaCl**

Perubahan volume glomerulus ginjal tikus (*Rattus norvegicus*) pada tiap kelompok perlakuan dalam penelitian ini dapat diketahui dari hasil gambar histologi yang diambil menggunakan mikroskop cahaya dengan bantuan kamera dan aplikasi *Optilab* yang selanjutnya dapat diukur area glomerulusnya menggunakan *software ImageJ* pada gambar 4.1.

Hasil pengukuran area glomerulus pada tiap perlakuan yang diamati pada 20 lapang pandang tersebut kemudian dihitung volume glomerulusnya dengan menerapkan rumus aproksimasi bola ( $GV = 1,2545(GA)^{1.5}$ ) (Rangan & Tesch, 2007). Hasil perhitungan volume glomerulus kemudian dihitung rata-ratanya untuk selanjutnya data diolah pada analisa statistika. Hasil dari analisis statistika menggunakan *Software SPSS*.

Uji yang pertama yaitu uji normalitas *Saphiro-Wilk test* pada volume glomerulus ginjal tikus (*Rattus norvegicus*) tiap kelompok menunjukkan data berdistribusi normal dengan nilai signifikansi lebih dari 0,05 ( $p > 0,05$ ) (lampiran 2.1). Karena jika nilai signifikansi lebih besar dari taraf signifikansi, sehingga hipotesis nol ( $H_0$ ) tidak ditolak dan dapat disimpulkan bahwa data sampel memenuhi persyaratan normalitas pada taraf signifikansi 5% (Kwak & Park, 2019). Data yang berdistribusi normal, selanjutnya dilakukan uji homogenitas dengan *Levene test*. Hasil uji homogenitas menunjukkan nilai signifikansi lebih

dari 0,05 ( $p>0,05$ ) (lampiran 2.1) Hal ini menunjukkan bahwa data yang dimiliki adalah homogen.



**Gambar 4.1** Histomorfometri area glomerulus ginjal tikus (*Rattus norvegicus*) (K-) kontrol negatif, (K+) kontrol positif, P1, P2 dan P3 dengan perbesaran 400x

Jika data telah berdistribusi normal dan homogen, maka analisis statistik dapat dilanjutkan dengan uji *One Way-ANOVA* dengan taraf signifikansi 5% untuk mengetahui berpengaruh atau tidaknya pemberian infusa buah mahkota

dewa terhadap volume glomerulus dan histologi glomerulus dan tubulus ginjal tikus yang diberi pakan tinggi garam dan minum tinggi fruktosa.

**Tabel 4.1 Ringkasan hasil ANOVA pengaruh pemberian infus buah mahkota dewa (*Phaleria macrocarpa*) terhadap volume glomerulus ginjal tikus (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi fruktosa dan NaCl**

| SK        | DB | JK       | KT       | Fhit | F Tabel<br>(5%) |
|-----------|----|----------|----------|------|-----------------|
| Perlakuan | 4  | 2,20E+09 | 5,51E+08 | 3,17 | 2,87            |
| Galat     | 20 | 3,47E+09 | 1,74E+08 |      |                 |
| Total     | 24 | 10,54    |          |      |                 |

Dari table 4.1 di atas, diketahui bahwa  $F_{hitung} > F_{tabel}$  (0,05) pada perlakuan dosis yaitu  $3,17 > 2,87$ , sehingga didapatkan hasil bahwa hipotesis 0 ( $H_0$ ) ditolak dan hipotesis 1 ( $H_1$ ) diterima, yang artinya terdapat pengaruh pemberian infusa buah mahkota dewa (*Phaleria macrocarpa*) terhadap volume glomerulus ginjal tikus (*Rattus norvegicus*) yang diberi pakan tinggi garam dan minum tinggi fruktosa.

Pemberian dosis yang lebih efektif dari infusa buah mahkota dewa (*Phaleria macrocarpa*) dari beberapa dosis yang berbeda dapat dilihat menggunakan uji lanjut menggunakan uji Duncan dengan taraf signifikansi 5% pada tabel berikut

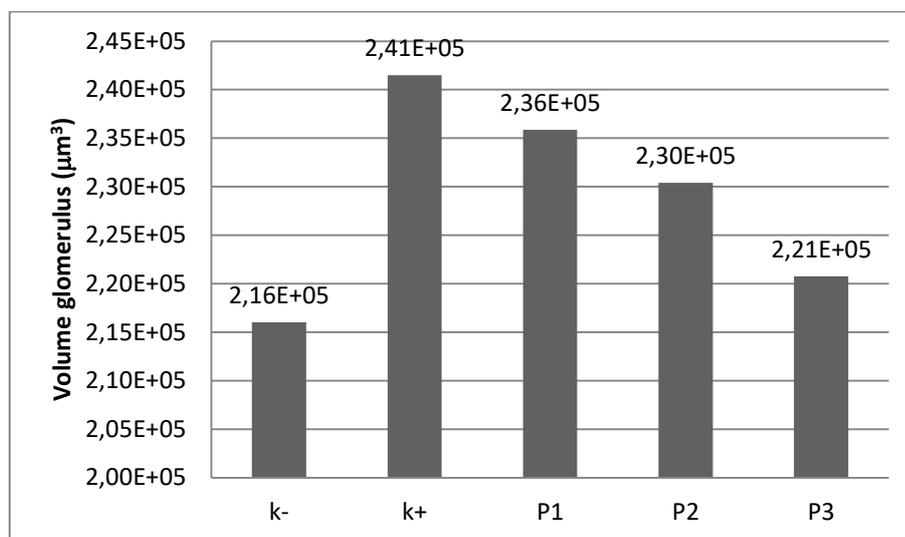
**Tabel 4. 2 Ringkasan hasil uji Duncan 5% pengaruh pemberian infus buah mahkota dewa (*Phaleria macrocarpa*) terhadap volume glomerulus ginjal tikus (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi fruktosa dan NaCl**

| Perlakuan | Rata-Rata±SD    | Notasi Uji Duncan 5% |
|-----------|-----------------|----------------------|
| K-        | 2,16E5±14390,88 | a                    |
| P3        | 2,21E5±17805,73 | ab                   |
| P2        | 2,30E5±12881,47 | abc                  |
| P1        | 2,36E5±11049,98 | bc                   |
| K+        | 2,41E5±7460,23  | c                    |

Dari tabel tersebut diketahui terlihat adanya perbedaan pada perlakuan K+ , P1, P2, P3, dan K- . Terlihat bahwa kelompok K- memiliki volume glomerulus yang paling tinggi diantara perlakuan yang lain dengan notasi a, yang artinya menunjukkan volume glomerulus yang normal. Kemudian P3 memiliki notasi ab, sehingga perbesaran volume glomerulusnya tidak berbeda nyata dengan K-. Kelompok K+ memiliki notasi yang berbeda, yakni notasi c, dimana menunjukkan pada kelompok K+ memiliki ukuran glomerulus yang berbeda nyata terhadap kelompok K-.

Kelompok perlakuan dengan pemberian terapi infus buah mahkota dewa (*Phaleria macrocarpa*) dengan dosis yang berbeda pada tiap kelompok (125 mg/ml/hari, 250 ml/mg/hari dan 500 mg/ml/hari) menunjukkan penurunan volume glomerulus, dimana yang lebih optimal pada pemberian dosis 500 mg/ml/hari dengan notasi ab yang berbeda nyata bila dibandingkan dengan perlakuan 1

dengan dosis 125 mg/ml/hari. Hal tersebut menunjukkan bahwa dengan pemberian terapi infus buah mahkota dewa (*Phaleria macrocarpa*) dapat menurunkan resiko pembesaran volume glomerulus ginjal tikus akibat asupan pakan tinggi garam dan minum tinggi fruktosa. Perbedaan antar kelompok perlakuan dapat dilihat pada gambar berikut



**Gambar 4. 2 Diagram batang rata-rata volume glomerulus tikus.** K- (kontrol negatif), K+ (kontrol positif), P1 (infusa buah mahkota dewa dosis 125 mg/ml/hari), P2 (infusa buah mahkota dewa dosis 250 mg/ml/hari) dan P3 (infusa buah mahkota dewa dosis 500 mg/ml/hari)

Kelompok perlakuan dengan pemberian terapi infusa buah mahkota dewa (*Phaleria macrocarpa*) dengan dosis yang berbeda pada tiap kelompok (125 mg/ml/hari, 250 ml/mg/hari dan 500 mg/ml/hari) menunjukkan penurunan volume glomerulus, semakin tinggi dosis infusa mahkota dewa berbanding terbalik dengan volume glomerulus ginjal tikus yang diinduksi pakan tinggi garam dan minum tinggi fruktosa. Dimana yang lebih optimal pada pemberian dosis 500 mg/ml/hari. Hal tersebut menunjukkan bahwa dengan pemberian terapi infus buah

mahkota dewa (*Phaleria macrocarpa*) dapat menurunkan resiko pembesaran volume glomerulus ginjal tikus akibat asupan pakan tinggi garam dan minum tinggi fruktosa.

Pada model hewan, menggabungkan diet tinggi garam dengan fruktosa yang ditingkatkan dapat memiliki efek merusak pada kontrol tekanan darah. Namun, tidak jelas apakah efek ini disebabkan oleh peningkatan retensi Na ginjal, perubahan bagaimana garam mempengaruhi sistem renin angiotensin atau produksi NO ginjal (Gordis *et al.*, 2017). Konsumsi tinggi fruktosa telah menunjukkan induksi terhadap hipertrofi ginjal dengan proliferasi sel tubulus dan cedera tubulointerstitial yang mengakibatkan terganggunya fungsi ginjal. Sehingga pemberian fruktosa dapat menyebabkan kerusakan pada struktur dan tubular (Choi *et al.*, 2011).

Konsumsi 20% fruktosa dalam air minum bersama dengan makanan berkadar garam tinggi, menghasilkan retensi natrium dan cairan pada tikus, peningkatan aktivitas simpatik dan penekanan terhadap aktivitas plasma renin, yang mengarah pada keadaan hipertensi sebelum pengembangan sindrom metabolik yang nyata dan diabetes mellitus (Levanovich *et al.*, 2021). Karena sifat elastis glomerulus, perubahan tekanan kapiler glomerulus parallel atau berbanding lurus dengan perubahan volume glomerulus secara keseluruhan. Perubahan volume dalam keadaan fisiologis ringan dan dapat meningkat secara signifikan dalam kondisi yang ditandai dengan gangguan autoregulasi. Mekanisme seluler dan molekuler yang menyebabkan hipertensi kapiler glomerulus menyebabkan perubahan yang memicu glomerulosklerosis (Giunti *et al.*, 2006). Lebih tinggi asupan fruktosa dikaitkan dengan hipertrofi ginjal, di

dalam kondisi patofisiologis lain seperti diabetes mellitus, perkembangan perubahan irreversibel yang selalu didahului oleh proses hipertrofi (Lozada *et.al*, 2007).

Gambaran umum pada beberapa patologi umum termasuk hipertensi, diabetes mellitus dan obesitas adalah perbesaran glomerulus. Rata-rata volume glomerulus (Vglom) berkorelasi langsung dengan glomerulosklerosis (Puelles *et.al*, 2012). Volume glomerulus cenderung lebih besar pada penderita hipertensi daripada orang yang normotensif. Volume glomerulus merupakan penanda status resiko sangat baik. Pembesaran tampak menandai stress glomerulus. Glomerulus yang membesar dalam jumlah yang besar pada orang yang berisiko tinggi mungkin menjadi risiko terbesar untuk cedera hiperperfusi dan sklerosis (Hoy *et al*, 2008). Peningkatan diameter glomerulus menyebabkan glomerulus berkurang kemampuannya dalam memfiltrasi molekul besar termasuk protein akibat adanya tekanan intraglomerular (Metcalf, 2007).

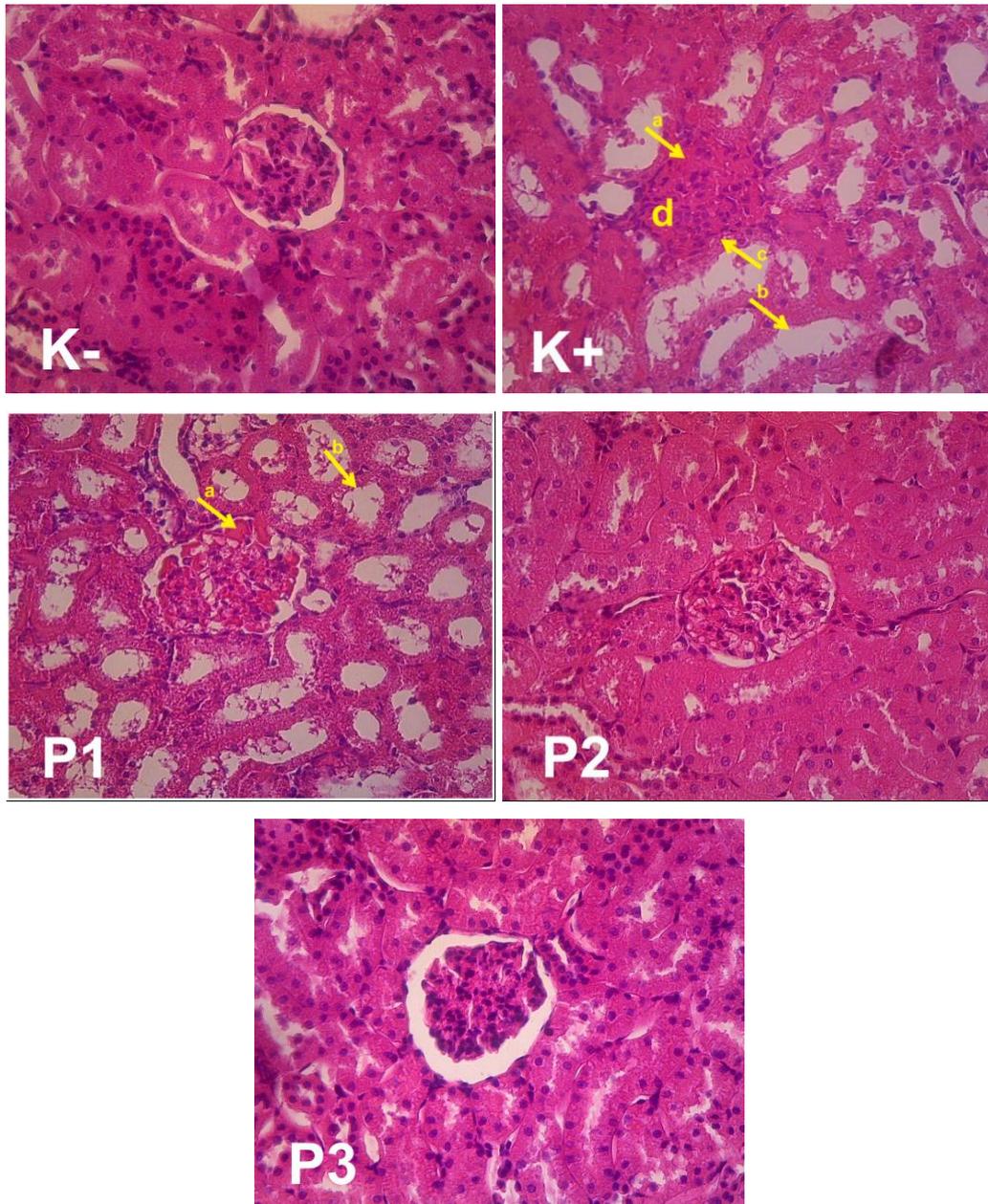
Hipertrofi ginjal dan kadar nitrogen urea darah pada tikus diabetes diketahui dapat diturunkan dengan pemberian mahkota dewa (*Phaleria macrocarpa*) (Yanti *et al.*, 2014). Selain itu menurut Sulistyoningrum & Ismaulidiya (2013) mahkota dewa memiliki efek perlindungan pada hipertrofi glomerulus dan glomerulosklerosis pada diabetes yang disebabkan oleh aloksan. Hal ini dimungkinkan karena kandungan Flavonoid yang dimiliki buah mahkota dewa (*Phaleria macrocarpa*) sebagai inhibitor ACE (*Angiotensin Converting Enzim*) (Yanti *et al.*, 2014). *ACE inhibitor* dapat bekerja dengan pengurangan tonus arteriolar eferen yang menghasilkan mekanisme normalisasi hipertensi intraglomerular dan perbaikan deposisi matriks ekstraseluler (Schelling, 2015).

#### **4.2 Pengaruh Pemberian Infus Buah Mahkota Dewa (*Phaleria macrocarpa*) terhadap Profil Histologi Ginjal Tikus (*Rattus norvegicus*) yang di Induksi Fruktosa dan NaCl**

Berdasarkan pengamatan histologi ginjal dengan menggunakan mikroskop cahaya dengan perbesaran 400x yang telah dilakukan pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) setelah diberikan pakan tinggi garam dan minum tinggi fruktosa serta pemberian infusa buah mahkota dewa (*Phaleria macrocarpa*) didapatkan hasil yang dapat dilihat pada gambar 4.3

Kelompok K- (kontrol negatif) menunjukkan glomeruli, kapsul Bowman, ruang Bowman, tubulus ginjal proksimal dan distal, dan pembuluh darah tampak normal. Bentuk dan struktur glomerulus terlihat normal, dengan epitel kapsula Bowman yang masih terlihat bagus dengan dua lapisan sel tipis, lapisan parietal dibagian luar dan lapisan viseral dibagian dalam, ruang bowman tidak melebar serta tidak terjadi dilatasi lumen pada bagian tubulus proksimal dan distal (Arifianto *et al.*, 2020).

Berbeda pada pengamatan K+ (kontrol positif) dimana tikus diberikan pakan tinggi garam dan minum tinggi fruktosa. Terlihat adanya perubahan pada histologi pada glomerulus dan tubulus. Perubahan yang terlihat adalah adanya nodul hialin berwarna merah muda yang terbentuk di daerah loop kapiler atau sklerosis glomerulus, hipertrofi glomerulus, kongesti vaskuler ringan, atrofi tubulus, dan adanya droplet hialin pada tubulus.



**Gambar 4. 3** Gambaran histologi ginjal tikus (*Rattus norvegicus*). a: sklerosis glomerulus, b:atrofi tubulus, c: penyempitan ruang bowman, d: hipertrofi glomerulus, dengan perbesaran 400x

Kelompok P1 (perlakuan 1) atau kelompok pemberian pakan tinggi garam dan minum tinggi fruktosa dengan terapi infusa buah mahkota dewa dosis 125 mg/ml/hari pada pengamatan histologi menunjukkan perubahan yang hampir sama dengan kelompok K+ (kontrol positif), yakni terlihatnya kongesti vaskuler

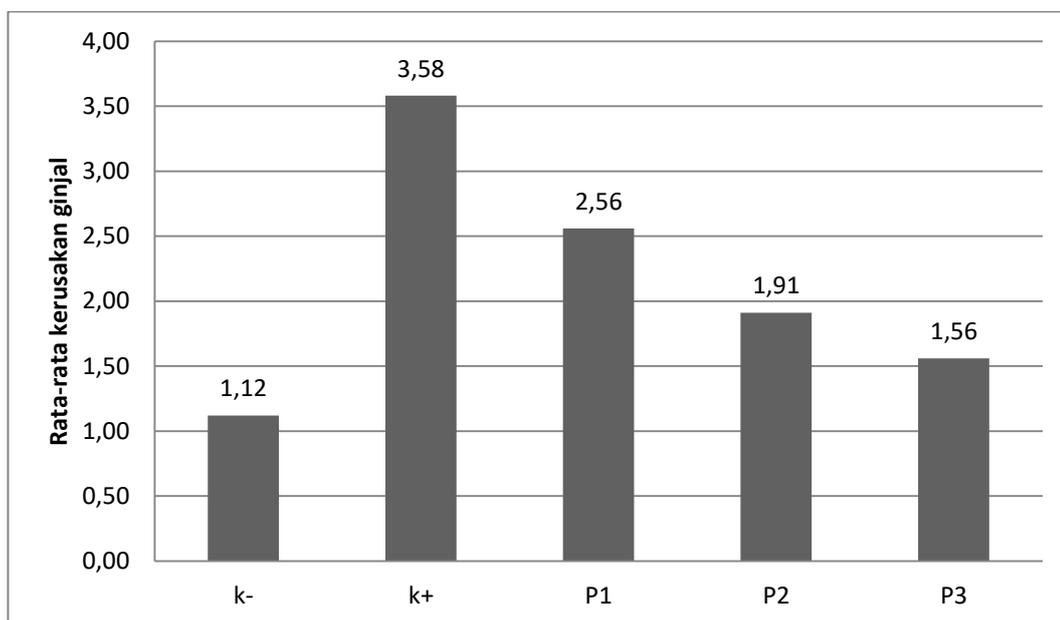
ringan, atrofi tubulus, adanya droplet hialin pada tubulus. Yang membedakan kelompok P1 dengan K+ terletak pada berkurangnya jumlah glomerulus yang terlihat adanya nodul hialin di daerah loop kapiler atau sklerosis glomerulus dan glomerulus yang mengalami hipertrofi.

Kelompok P2 (perlakuan 2) atau kelompok tikus pemberian pakan tinggi garam dan minum tinggi fruktosa dengan terapi infusa buah mahkota dewa dosis 250 mg/ml/hari pada pengamatan histologi menunjukkan penurunan kerusakan, terlihat perubahan tubulus yang tidak atrofi seperti pada K+ dan P1, tidak terlihatnya kongesti vaskuler ringan, berkurangnya jumlah glomerulus yang dimana terdapat nodul hialin pada loop glomerulus jika dibandingkan dengan P1. Namun pada P2, masih ditemukan glomerulus yang hipertrofi dan adanya droplet hialin pada tubulus.

Kelompok P3 (perlakuan 3) tikus yang diberi pakan tinggi garam dan minum tinggi fruktosa dengan terapi infusa buah mahkota dewa dosis 500 mg/ml/hari pada pengamatan histologi menunjukkan hasil gambaran glomerulus dan tubulus yang hampir sama dengan K- (kontrol negatif), dimana sudah tidak terlihat adanya nodul bahan hialin pada loop kapiler glomerulus, hipertrofi glomerulus, kongesti vaskuler ringan, atrofi tubulus dan droplet hialin pada tubulus.

Hasil pengamatan mikroskopik dari ginjal tikus putih (*Rattus norvegicus*) terlihat adanya perubahan yang berbeda antar kelompok. Grafik rerata nilai kerusakan yang terdapat pada histologi ginjal pada tikus kelompok K- (kontrol negatif dengan pemberian pakan dan minum standar), K+ (kontrol positif dengan pemberian pakan tinggi garam dan minum tinggi fruktosa), P1 (pemberian pakan

tinggi garam dan minum tinggi fruktosa dengan terapi infusa dosis 125 mg/ml/hari), P2 (pemberian pakan tinggi garam dan minum tinggi fruktosa dengan terapi infusa dosis 250 mg/ml/hari), dan P3 (pemberian pakan tinggi garam dan minum tinggi fruktosa dengan terapi infusa dosis 500 mg/ml/hari) dapat dilihat pada gambar 4.4



**Gambar 4.4 Diagram batang rata-rata kerusakan ginjal** K- (kontrol negatif), K+ (kontrol positif), P1 dengan pemberian dosis 125 mg/ml/hari, P2 (250 mg/ml/hari), P3 (500 mg/ml/hari)

Gambar 4.4 di atas menunjukkan rata-rata tingkat kerusakan ginjal mengalami penurunan yang cukup signifikan adalah pada perlakuan K+ (3,58), P1(2,56), P2 (1,91), P3 (1,56), dan K- (1,12). Pada diagram tersebut terlihat bahwa kelompok K+ mengalami kerusakan yang paling tinggi diantara kelompok perlakuan yang lain.

Gambaran kerusakan glomerulus yang dilihat secara histologi dinilai berdasarkan tingkat kerusakan berupa hipertrofi kongesti vaskuler, atrofi tubulus,

droplet hialin pada tubulus, hipertrofi dan adanya nodul hialin pada loop kapiler glomerulus. Berdasarkan hasil pengamatan kerusakan, skor yang didapatkan kemudian dianalisis secara statistik menggunakan *Software SPSS*. Uji pertama yang dilakukan yakni uji normalitas menggunakan uji *Saphiro-Wilk test* dengan nilai signifikan ( $p > 0,05$ ). Kemudian jika data sudah berdistribusi normal dan homogen, data bisa dilanjutkan dengan uji *One-Way ANOVA* dengan taraf signifikansi 5% sebagai berikut

**Tabel 4. 3 Ringkasan hasil uji Duncan 5% pengaruh pemberian infusa buah mahkota dewa (*Phaleria macrocarpa*) terhadap histologi ginjal tikus (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi fruktosa dan NaCl**

| Sumber Keragaman | Derajat Bebas | JK    | KT   | Fhit | F Tabel (5%) |
|------------------|---------------|-------|------|------|--------------|
| Perlakuan        | 4             | 18,4  | 4,6  | 13,8 | 2,87         |
| Galat            | 20            | 6,67  | 0,33 |      |              |
| Total            | 24            | 10,54 |      |      |              |

Dari table 4.3 di atas dapat diketahui bahwa  $F_{hitung} (13,8) > F_{tabel} (2,87)$  pada perlakuan dosis yakni sebesar, sehingga  $H_0$  (hipotesis 0) ditolak dan  $H_1$  (hipotesis 1) diterima. Artinya menunjukkan bahwa pemberian infusa buah mahkota dewa (*Phaleria macrocarpa*) berpengaruh terhadap perbaikan histologi ginjal tikus (*Rattus norvegicus*) yang diberi pakan tinggi garam dan minum tinggi fruktosa.

Perlakuan yang lebih efektif dari berbagai dosis yang diberikan pada tikus (*Rattus norvegicus*) untuk memperbaiki kerusakan ginjal dapat dilihat dengan menggunakan uji lanjut menggunakan *Duncan 5%* sebagai berikut

**Tabel 4.4 Hasil uji Duncan 5% pengaruh pemberian infusa buah mahkota dewa (*Phaleria macrocarpa*) terhadap histologi ginjal tikus (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi fruktosa dan NaCl**

| Perlakuan | Rata-Rata $\pm$ SD | Notasi Uji Duncan 5% |
|-----------|--------------------|----------------------|
| K-        | 1,12 $\pm$ 0,86    | a                    |
| P3        | 1,56 $\pm$ 0,76    | a                    |
| P2        | 1,91 $\pm$ 0,55    | ab                   |
| P1        | 2,56 $\pm$ 0,11    | b                    |
| K+        | 3,58 $\pm$ 0,21    | c                    |

Berdasarkan tabel 4.4 di atas, rata-rata tingkat kerusakan ginjal tikus (*Rattus norvegicus*) yang paling tinggi adalah K- dengan notasi a pada histologi ginjal tikus normal dan dosis infus buah mahkota dewa (*Phaleria macrocarpa*) yang optimal untuk memperbaiki kerusakan ginjal adalah P3 (500 mg/ml/hari). Hal ini dilihat dari rata-rata tingkat kerusakan ginjal pada kelompok K- (kontrol negatif) menunjukkan notasi a, yang artinya pada kelompok tersebut memiliki kerusakan yang paling sedikit diantara kelompok yang lain. Sedangkan untuk kelompok perlakuan dengan pemberian infus buah mahkota dewa (*Phaleria macrocarpa*), P3 dengan dosis 500 mg/ml/hari juga menunjukkan notasi a. Dan berbeda nyata jika dibandingkan dengan perlakuan 1 (P1) dengan dosis 125 mg/ml/hari yang memiliki notasi c. Sehingga dosis pada kelompok perlakuan tersebut merupakan yang terbaik dalam memperbaiki struktur ginjal yang mengalami kerusakan diantara kelompok perlakuan dengan pemberian infusa buah mahkota dewa (*Phaleria macrocarpa*) yang lain, yakni P1 (125 mg/ml/hari) dan P2 (250 mg/ml/hari).

Penampang histologi kelompok K+ (gambar 4.3) memperlihatkan kerusakan yang paling besar dan berbeda nyata dari semua perlakuan. Glomerulus terlihat mengalami hipertrofi dan terlihat adanya nodul hialin atau sklerosis di daerah loop kapiler glomerulus, kongesti vaskuler, atrofi tubulus dan droplet hialin pada tubulus. Dari kerusakan tersebut dapat dihubungkan sebagai akibat dari pemberian minum tinggi fruktosa dan pakan tinggi garam.

Terdapat interaksi yang kuat antara asupan garam dan fruktosa, dimana telah diusulkan bahwa asupan garam dapat meningkatkan rasa haus. Kemudian dapat mendorong asupan minuman manis sehingga meningkatkan asupan fruktosa (Eren et al., 2019). Studi epidemiologis menunjukkan asupan natrium yang tinggi merupakan salah satu faktor yang mempengaruhi viskositas darah (Gan et al., 2012). Berdasarkan hukum *Hagen-Poiseuille*, peningkatan viskositas darah menyebabkan penurunan aliran darah dan peningkatan resistensi pembuluh darah ginjal. Secara khusus, peningkatan viskositas darah yang diinduksi resistensi vaskular paling menonjol pada arteriol eferen ginjal karena hemokonsentrasi filtrasi glomerulus. Peningkatan resistensi vaskuler pada arteriol eferen dapat meningkatkan tekanan balik menuju pembuluh glomerulus, sehingga meningkatkan tekanan intraglomerulus (Sugimori et al., 2013). Konstriksi arteriol eferen dapat diinduksi oleh reseptor Angiotensin II, yang diketahui memiliki efek vasokonstriksi dan meningkatkan tekanan darah (Dalal et al., 2021). Dengan pemberian fruktosa, setelah filtrasi glomerulus fruktosa sebagian diserap kembali di tubulus proksimal. Diantara metabolit fruktosa, diasilgliserol (DAG) merupakan aktivator kuat PKC (*protein kinase C*). Peningkatan aktivitas PKC membuat tubulus proksimal peka terhadap Angiotensin II, sehingga meningkatkan

reabsorpsi natrium yang mengakibatkan kadar garam dalam darah meningkat (Eren *et al.*, 2019).

Tekanan intraglomerulus dapat meningkat pada penyakit glomerulus sebagai adaptasi terhadap penurunan permeabilitas dinding kapiler terhadap zat terlarut yang ukuran molekulnya cukup kecil dan air (Metcalf, 2007). Tekanan darah tinggi intraglomerular secara tidak langsung dapat dicerminkan dengan adanya hipertrofi glomerulus (Zamami *et al.*, 2021). Karena sifat elastis glomerulus, perubahan tekanan kapiler glomerulus parallel atau berbanding lurus dengan perubahan volume glomerulus secara keseluruhan. Perubahan volume dalam keadaan fisiologis ringan dan dapat meningkat secara signifikan dalam kondisi yang ditandai dengan gangguan autoregulasi. Mekanisme seluler dan molekuler yang menyebabkan hipertensi kapiler glomerulus menyebabkan perubahan yang memicu glomerulosklerosis (Giunti *et al.*, 2006). Hipertrofi glomerulus diketahui disebabkan oleh hipertensi glomerulus dan hiperfiltrasi dan mendahului perkembangan glomerulosklerosis dan mengakibatkan kerusakan ginjal (Ostergaard *et al.*, 2020). Mekanisme fruktosa menginduksi hipertrofi ginjal dan penyakit tubulointerstitial pada tikus dimungkinkan melibatkan dua jalur sentral. Pertama, peningkatan asam urat sebagai respon yang dapat menyebabkan arteriopatologi aferen yang mengakibatkan hipertensi glomerulus. Kedua, fruktosa juga dapat disaring ke dalam urin di mana ia diambil di segmen S3 tubulus proksimal, yang mengarah ke pembentukan asam urat intraseluler lokal dengan stres oksidatif dan peradangan lokal. Pemberian tersebut dapat mempercepat perkembangan yang lebih buruk dari glomerulosklerosis dan fibrosis tubulointerstitial (Kretowicz *et al.*, 2011).

Hipertensi glomerulus akibat konsumsi fruktosa selain menyebabkan hipertrofi glomerulus dilaporkan secara histologis, hewan yang diberi fruktosa menunjukkan lebih banyak glomerulosklerosis, atrofi tubulus, peradangan interstisial, miofibroblas, osteopontin tubuler dan kolagen interstisial (Gersch *et al*, 2007). Sklerosis pada glomerulus dapat merangsang terjadinya hipoksia kronis sebagai penyebab kerusakan ginjal. Sklerosis pada glomerulus dapat terjadi akibat hipertensi yang menyebabkan rangsangan barotrauma dan meningkatkan tekanan pada kapiler glomerulus, yang lama kelamaan dapat menyebabkan glomerulosklerosis (Kadir, 2016). Hipertensi intraglomerular dan hipertrofi lebih lanjut dapat menyebabkan kerusakan dan mengembangkan Penyakit Ginjal Kronis (PGK) dikarenakan peningkatan tekanan dinding kapiler glomerulus dan peningkatan diameter glomerulus menyebabkan pelepasan sel epitel glomerulus. Akumulasi karakteristik dari endapan hialin ini secara progresif dapat mempersempit lumen kapiler, sehingga menurunkan perfusi dan filtrasi glomerulus (Metcalf, 2007).

Berkurangnya aliran darah dapat mengakibatkan hipoksia tubulus dan kematian sel epitel tubulus (Fogo, 2007). Hipoksia jaringan akibat penurunan perfusi pembuluh darah mikro dapat merangsang apoptosis. Selain itu, hipoksia dapat menjadi penyebab serta efek dari perkembangan PGK, serta efek yang diperburuk oleh sklerosis glomerulus (Metcalf, 2007). Apoptosis dapat menyebabkan gangguan atrofi tubulus, tidak hanya pada epitel tubulus distal, tetapi juga pada tubulus proksimal yang mengakibatkan terjadinya hidronefrosis dan gagal ginjal (Priante *et al.*, 2019).

Terlepas dari etiologi penyakit glomerulus primer, atrofi tubulus didefinisikan oleh adanya penipisan epitel tubulus, inti piknotik atau pelebaran lumen tubulus dengan atau tanpa endapan protein, bersamaan dengan fibrosis interstisial yang merupakan ciri penting PGK karena atrofi tubulus telah berulang kali terbukti dari patologi glomerulus sebagai prediktor perkembangan PGK. Sebelum hilangnya sel yang sebenarnya, fitur morfologis awal dapat dilihat dengan hilangnya *brush border* dan mitokondria apikal, diikuti oleh penyederhanaan epitel menjadi lebih berbentuk kubus yang dikaitkan dengan fungsi transportasi yang berkurang (Schelling, 2015). Proteinuria terjadi akibat hipertensi kapiler glomerulus dan bervariasi secara langsung dengan tekanan intraglomerulus. Kerusakan yang dihasilkan pada penghalang permeabilitas di glomerulus, mekanismenya sebagian dimediasi oleh angiotensin II yang menyebabkan kelebihan protein mencapai lumen tubulus. Protein yang disaring diambil oleh sel tubulus melalui endositosis dan merangsang produksi abnormal sitokin (Metcalf, 2007).

Hasil dari pengamatan histologi yang didapat, juga sesuai dengan penelitian Li *et al.* (2018) dimana pemberian tinggi garam dan fruktosa menunjukkan hipertrofi glomerulus, cedera tubulus dan glomerulosklerosis. Glomerulosklerosis diketahui diinduksi oleh pakan tinggi garam, terutama terkait dengan aktivasi mikroflora usus, sedangkan hipertrofi glomerulus dan kerusakan tubulus mungkin terkait dengan aktivitas siklus TCA, yang dalam analisis metabolisme menunjukkan bahwa mikrobiota usus mungkin berinteraksi dengan aktivitas enzim di siklus TCA (*tricarboxylic acid*) dan secara korporat mengatur patogenesis cedera ginjal. Hal tersebut juga menunjukkan bahwa dalam

perkembangan cedera ginjal yang dipicu oleh air minum tinggi fruktosa dan pakan tinggi garam dapat memperburuk glomerulosklerosis serta kerusakan tubulus. Tubulus yang berubah dapat mengakibatkan terganggunya proses reabsorpsi dari filtrat (Sitomorang, 2015).

Kelompok pemberian infusa buah mahkota dewa (*Phaleria macrocarpa*) dengan dosis yang berbeda-beda, P1 dengan dosis 125 mg/ml/hari, P2 dengan 250 mg/ml/hari dan P3 dengan 500 mg/ml/hari, menunjukkan hasil dapat memperbaiki kerusakan dengan dosis yang optimal 500 mg/ml/hari. Pada gambar 4.3 di atas terbukti bahwa dengan pemberian terapi infus buah mahkota dewa (*Phaleria macrocarpa*) dapat memperbaiki kerusakan pada sel glomerulus yang telah diberi asupan fruktosa dan garam yang tinggi. Asupan fruktosa dan garam yang tinggi dapat merangsang sekresi renin, meningkatkan Ang II, yang pada gilirannya meningkatkan tekanan darah dan selanjutnya merangsang pembentukan ROS (*Reactive Oxygen Species*). Ang II merupakan salah satu rangsangan endogen paling kuat untuk formasi oksigen radikal bebas (Zenner *et.al*, 2018). Buah dan daun mahkota dewa (*Phaleria macrocarpa*) diketahui memiliki flavonoid dan fenolik yang membuatnya menjadi antioksidan kuat. Ekstrak buah *Phaleria macrocarpa* telah ditemukan untuk meningkatkan tingkat SOD (*superoksida dismutase*), yang merupakan enzim dari tiga jenis, SOD1, 2 dan 3, yang mengkatalisis dismutase superoksida menjadi oksigen dan hidrogen peroksida sehingga bertindak sebagai antioksidan (Altaf *et al*, 2013).

Ang II yang bersirkulasi tinggi juga telah terbukti menyebabkan hipertensi. Antagonis reseptor angiotension dan inhibitor renin dapat mengurangi efek hipertensi yang diinduksi fruktosa dan garam (Gordish *et al*, 2017). Buah

mahkota dewa memiliki aktivitas penghambatan enzim pengonversi angiotensin atau inhibitor ACE (*Angiotensin Converting Enzim*). Inhibitor ACE meningkatkan sensitivitas insulin dengan mengurangi pembentukan Angiotensin II dan menyebabkan relaksasi pembuluh darah melalui mekanisme endotel (Yanti *et al.*, 2014).

Inhibitor ACE, seperti namanya memiliki peran untuk menghambat konversi angiotensin I menjadi angiotensin II oleh ACE (Momoniat *et al.*, 2019). *Inhibitor ACE (Angiotensin Converting Enzim)* diketahui dapat menurunkan tekanan kapiler glomerulus melalui efek vasodilatasi pada arteriol eferen glomerulus (Giunti *et al.*, 2006). *ACE inhibitor* dapat bekerja dengan pengurangan tonus arteriol eferen yang menghasilkan mekanisme normalisasi hipertensi intraglomerular dan perbaikan deposisi matriks ekstraseluler (Schelling, 2015). Inhibitor ACE juga berperan mengurangi proteinuria dan membatasi perkembangan Penyakit Ginjal Kronis baik dengan mengurangi hipertensi kapiler glomerulus dan dengan mengurangi dimensi rata-rata pori-pori besar dinding kapiler glomerulus sehingga meningkatkan fungsi selektif ukuran penghalang terhadap makromolekul (Metcalf, 2007).

### **4.3 Perspektif Islam**

Insiden meningkatnya sindrom metabolik, seperti yang dimanifestasikan oleh obesitas, resistensi insulin, hipertensi dan penyakit kardiovaskular telah memunculkan pertanyaan pada perdebatan publik mengenai gaya hidup sehat dan makanan modern. Gaya hidup kebarat-baratan biasanya mencakup konsumsi makanan olahan dan cepat saji yang tinggi garam dan gula (Vasdev *et al.*, 2007). Peningkatan konsumsi fruktosa merupakan salah satu faktor yang berkontribusi

terhadap terjadinya sindrom metabolik dan berakibat meningkatkan insiden penyakit ginjal kronis (Abdel-kawi *et al.*, 2016). Selain itu, asupan garam yang tinggi mendorong peningkatan darah tinggi, hipertrofi jantung, gangguan fungsi relaksasi ventrikel kiri, disfungsi endotel, dan cedera ginjal (Salim *et al.*, 2020). Oleh karena efek yang berlebihan tidak baik bagi tubuh, Allah Subhanallahu Wata'ala tidak menyukai sesuatu yang berlebihan, seperti dalam QS: A'raf [7]: 31

يَبْنِيْٓ اٰدَمَ خُذُوْا زِيْنَتَكُمْ عِنْدَ كُلِّ مَسْجِدٍ وَكُلُوْا وَاشْرَبُوْا وَلَا تُسْرِفُوْا اِنَّهٗ لَا يُحِبُّ  
 الْمُسْرِفِيْنَ ﴿٣١﴾

Artinya : “*Hai anak Adam, pakailah pakaianmu yang indah di setiap (memasuki) mesjid, makan dan minumlah, dan janganlah berlebih-lebihan. Sesungguhnya Allah tidak menyukai orang-orang yang berlebih-lebihan.*”

Berdasarkan ayat di atas, kata yang perlu digaris bawah adalah

وَكُلُوْا وَاشْرَبُوْا وَلَا تُسْرِفُوْا اِنَّهٗ لَا يُحِبُّ الْمُسْرِفِيْنَ, dalam tafsir Ibnu Katsir (2003) *Makan dan minumlah*, dan ayat seterusnya Allah berfirman, *Janganlah kalian berlebih-lebihan* yakni dalam hal makanan dan minuman. Ibnu Jarir berkata mengenai firman Allah *Sesungguhnya Allah tidak menyukai orang-orang yang berlebih-lebihan*. Pada tafsir Al-Misbah, dan makanlah makanan yang halal, enak, bermanfaat lagi bergizi, berdampak baik serta minumlah apa saja, yang kamu sukai selama tidak memabukkan dan tidak mengganggu kesehatan dan janganlah berlebih-lebihan dalam segala hal. Perintah makan dan minum, lagi tidak berlebih-lebihan, yakni tidak melampaui batas, merupakan tuntutan yang harus disesuaikan dengan kondisi orang lain. Atas dasar tersebut, dapat dikatakan bahwa penggalan ayat tersebut mengajarkan sikap proporsional dalam makan dan minum (Shihab, 2002).

Buah Mahkota Dewa (*Phaleria macrocarpa*) memiliki zat aktif berupa flavonoid dan fenolik yang membuatnya menjadi antioksidan kuat (Altaf *et al.*, 2013). Selain itu buah Mahkota Dewa memiliki aktivitas penghambatan enzim pengonversi angiotensin atau inhibitor ACE (*Angiotensin Converting Enzim*) (Yanti *et al.*, 2014). Dan pada penelitian ini terlihat pemberian dari infusa buah Mahkota Dewa (*Phaleria macrocarpa*) dengan dosis tertentu dapat memberikan pengaruh terhadap penurunan volume glomerulus dan kerusakan histologi glomerulus dan tubulus ginjal tikus yang diinduksi fruktosa dan NaCl, sehingga ginjal dapat melakukan fungsinya dengan baik kembali. Hal ini merupakan salah satu wujud dari kebesaran Allah Subhanahu Wata'ala, dimana Allah telah menciptakan segalanya secara seimbang dan sesuai proporsi, seperti yang telah disebutkan dalam firman-Nya dalam QS:Al-Qamar [54]: 49

الَّذِي لَهُ مُلْكُ السَّمَوَاتِ وَالْأَرْضِ وَلَمْ يَتَّخِذْ وَلَدًا وَلَمْ يَكُن لَّهُ شَرِيكٌ فِي الْمُلْكِ  
وَخَلَقَ كُلَّ شَيْءٍ فَقَدَرَهُ تَقْدِيرًا ﴿٤٩﴾

Artinya : “yang kepunyaan-Nya-lah kerajaan langit dan bumi, dan Dia tidak mempunyai anak, dan tidak ada sekutu bagi-Nya dalam kekuasaan(Nya), dan dia telah menciptakan segala sesuatu, dan Dia menetapkan ukuran-ukurannya dengan serapi-rapinya.”

Menurut tafsir Jalalain, Allah *telah menciptakan segala sesuatu* dan pada kalimat berikutnya فَقَدَرَهُ تَقْدِيرًا memiliki arti secara tepat dan sempurna (Al-Mahalli & As-Suyuthi, 1459). Menurut tafsir Al-Misbah pada ayat ini, Allah menyatakan bahwa *Dialah Pencipta segala sesuatu* dengan memberikan ukuran ataupun aturan yang cermat sehingga dapat menjamin keberlangsungan tugasnya secara teratur atau sistematis. Sebagaimana pada ilmu pengetahuan modern yang menyatakan bahwa makhluk hidup, dari sisi kejadian dan perkembangannya berbeda-beda dan

berjalan sesuai dengan sistem yang sangat teliti dan tidak ada yang mampu melakukan hal itu kecuali Allah Zat Yang Maha Pencipta dan Maha Kuasa (Shihab, 2002). Dari penjelasan para mufasir terhadap ayat ini, dapat diketahui bahwa Allah Subhanahu Wata'ala yang menciptakan segala sesuatu sesuai ukuran serta aturan yang cermat, sehingga dapat menjalankan fungsi ataupun tugasnya secara teratur. Seperti halnya Allah menciptakan susunan jaringan pada glomerulus maupun tubulus sesuai ukurannya, sehingga dapat mendukung kerja ginjal dengan baik. Kemudian juga terhadap ukuran susunan zat aktif pada buah Mahkota Dewa serta dosis tertentu yang dapat memberikan manfaat pada perbaikan ginjal.

## **BAB V PENUTUP**

### **5.1 Kesimpulan**

Berdasarkan hasil penelitian dan pembahasan yang telah dilakukan, maka didapatkan kesimpulan sebagai berikut :

1. Pemberian infusa buah Mahkota Dewa (*Phaleria macrocarpa*) berpengaruh terhadap penurunan volume glomerulus ginjal tikus (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi fruktosa dan NaCl. Semakin kecil dosis infusa buah mahkota dewa (*Phaleria macrocarpa*) yang diberikan, semakin kecil pengaruhnya terhadap volume glomerulus ginjal tikus yang diinduksi fruktosa dan NaCl
2. Pemberian infusa buah Mahkota Dewa (*Phaleria macrocarpa*) berpengaruh terhadap perbaikan pada histologi glomerulus dan tubulus ginjal tikus (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi dengan fruktosa dan NaCl dengan menunjukkan berkurangnya jumlah glomerulus yang mengalami hipertrofi, sklerosis dan atrofi tubulus. Dosis yang paling optimal adalah pada pemberian 500 mg/ml/hari

### **5.2 Saran**

Berdasarkan hasil penelitian, peneliti memberikan saran

1. Dapat dilakukan perhitungan jumlah total glomerulus terkait hubungannya yang erat dengan volume glomerulus yang berkontribusi terhadap hipertensi glomerulus
2. Dapat dilakukan pengamatan histologi ginjal dengan perhitungan proliferasi sel dan apoptosis sel pada glomerulus maupun tubulus ginjal yang diketahui diakibatkan oleh penurunan perfusi pembuluh darah dan dapat menyebabkan gangguan atrofi tubulus

## DAFTAR PUSTAKA

- Abdel-kawi, S. H., Hassanin, K. M. A., & Hashem, K. S. 2016. The effect of high dietary fructose on the kidney of adult albino rats and the role of curcumin supplementation : A biochemical and histological study. *Beni-Suef University Journal of Basic and Applied Sciences*, 5(1), 52–60.
- Alara, O. R., & Olalere, O. A. 2016. Review on *Phaleria macrocarpa* Pharmacological and Phytochemical. *Drug Designing : Open Access Review on Phaleria macrocarpa Pharmacological and Phytochemical Properties*.
- Ali, R. B., Atangwho, I. J., Kuar, N., Mohamed, E. A. H., Mohamed, A. J., Asmawi, M. Z., & Mahmud, R. 2012. Hypoglycemic and anti-hyperglycemic study of *Phaleria macrocarpa* fruits pericarp. *Journal of Medicinal Plants Research*. 6(10), 1982–1990.
- Altaf, R., Umar, M. I., Asmawi, M. Z., Sadikun, A., Dewa, A., Manshor, N. M., Razali, N., Syed, H. K., Khadeer, M., & Basheer, A. (2018). Polar components of *Phaleria macrocarpa* Fruit Exert Antihypertensive and Vasorelaxant Effects by Inhibiting Arterial Tone and Extracellular Calcium Influx. *Pharmacogn. Mag.*, 14, 312–321.
- Al-Qur'anul Karim dan Terjemahnya versi Kemenag RI: <https://quran.kemenag.go.id/>
- Al-Mahalli, Jalaludin dan Jalaludin As-Suyuthi. 1459. *Tafsir Jalalain*. Pustaka Nurul Huda. Surabaya.
- Ares, G. R., & Ortiz, P. A. 2021. Direct renal effects of a fructose-enriched diet : interaction with high salt intake. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 48202, 1078–1081.
- Arifianto, D., Adji, D., Sutrisno, B., & Rickyawan, N. 2020. Renal Histopathology , Blood Urea Nitrogen and Creatinine Levels of Rats With Unilateral Ureteral Obstruction. *Indonesian Journal of Veterinary Sciences*.(1), 1–9.
- Arts, J. W. M., Kramer, K., Arndt, S. S., & Ohl, F. 2014. Sex differences in physiological acclimatization after transfer in Wistar rats. *Animals*, 4(4), 693–711.
- Astbury, S., Song, A., Zhou, M., Nielsen, B., Hoedl, A., Collado, M. C., Bailey, M. T., & Bell, R. C. 2018. High Fructose Intake During Pregnancy in Rats Influences the Maternal Microbiome and Gut Development in the Offspring. *Frontiers in Genetics*. (9), 1–10.
- Barclay, T. G., Ginic-markovic, M., Cooper, P. D., & Petrovsky, N. 2012. The Chemistry and Sources of Fructose and Their Effect on its Utility and Health Implications utility and health implications . *J. Excipients and Food Chem.*, 3(2).
- Berlian, G., Tandrasasmita, O. M., Suciptan, D. A. S., & Tjandrawinata, R. R. 2018. increases reverse cholesterol transport pathway by down-regulation of cholesteryl ester transfer protein activity m e r c i u s e o n m e r c i. *Journal of Biological Research*, 91, 6863.
- Bolívar, J. J. 2013. Essential Hypertension : An Approach to Its Etiology and Neurogenic Pathophysiology. *International Journal of Hypertension*.
- Borrelli, S., Provenzano, M., Gagliardi, I., Michael, A., Liberti, M. E., Nicola, L. De, Conte, G., Garofalo, C., & Andreucci, M. 2020. Sodium Intake and

- Chronic Kidney Disease. *Int. J. Mol. Sci*, 21, 1–13.
- Bratoeva, K., Stoyanov, G. S., Merdzhanova, A., & Radanova, M. 2017. *Manifestations of Renal Impairment in Fructose-induced Metabolic Syndrome Animal models*. 9(11).
- Breshears, M. A., & Confer, A. W. 2020. *Chapter 11 The Urinary System 1. January*.
- Cabral, P. D., Hong, N. J., Khan, A. H., Ortiz, P. A., Beierwaltes, W. H., Imig, J. D., & Garvin, J. L. 2013. Original Articles Part 2 Fructose Stimulates Na / H Exchange Activity and Sensitizes the Proximal Tubule to Angiotensin II. *Hypertension*. 63, 68-73
- Choi, H., Park, Y., Kim, J., Kang, M., Jeong, S., Kim, H. H., & Kim, J. 2011. Renoprotective and antioxidant effects of *Saururus chinensis* Baill in rats fed a high-fructose diet. *Nutr Res Pract*, 5(4), 365–369.
- Dalal, Rajeev, Zachary S. Bruss, Jasjit S. Sehdev. 2021. *Physiology, Renal Blood Flow and Filtration*. StatPearls Publishing
- Daud, D., Badruzzaman, N. A., Sidik, N. J., & Tawang, A. 2016. Phaleria macrocarpa Fruits Methanolic Extract Reduces Blood Pressure and Blood Glucose in Spontaneous Hypertensive Rats ( SHR ). *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, 6(01), 158–161.
- Eren, O. C., Ortiz, A., Afsar, B., Covic, A., Kuwabara, M., Lanaspá, M. A., Johnson, R. J., & Kanbay, M. 2019. Multilayered Interplay Between Fructose and Salt in Development of Hypertension What Has Been Revealed So Far. *Hypertension*, 73, 265–272.
- Etheridge, C. J., & Derbyshire, E. 2020. Herbal infusions and health. *Nutrition & Food Science*, 50(5), 969–985.
- Fogo, A. B. 2007. Mechanisms of progression of chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol*, 22(2007), 2011–2022.
- Fraser, S. D. S., & Blakeman, T. 2016. Chronic kidney disease : identification and management in primary care. *Pragmatic and Observational Research*, 7, 21–32.
- Genovesi, S., Giussani, M., Orlando, A., Orgiu, F., & Parati, G. 2021. Salt and Sugar : Two Enemies of Healthy Blood Pressure in Children. *Nutrients*, 13(697).
- Gan, C., Lian, Z., Yaowen, L. I. U., Fulong, L., Dong, H. A. N., & Hong, Z. 2012. Regulation of blood viscosity in disease prevention and treatment. *Chin Sci Bull*, 57(16), 1946–1952.
- Gersch, M. S., Mu, W., Cirillo, P., Reungjui, S., Zhang, L., Roncal, C., Sautin, Y. Y., Johnson, R. J., & Nakagawa, T. 2007. Fructose, but not dextrose, accelerates the progression of chronic kidney disease. *American Journal of Physiology - Renal Physiology*, 293(4), 1256–1261.
- Giunti, S., Barit, D., & Cooper, M. E. 2006. Mechanisms of Diabetic Nephropathy Role of Hypertension. *Hypertension*, 48, 519–526.
- Gordish, K. L., Kassem, K. M., Ortiz, P. A., & Beierwaltes, W. H. 2017. Moderate (20%) fructose-enriched diet stimulates salt- sensitive hypertension with increased salt retention and decreased renal nitric oxide. *Physiol Rep*, 5(7), 1–16.
- Greish, S. M., Abdel-hady, Z., Mohammed, S. S., Abdel-hamed, A. R., & Masoud, R. E. 2020. Protective potential of curcumin in L-NAME-induced

- hypertensive rat model : AT1R , mitochondrial DNA synergy. *Int J Physiol Pathophysiol Pharmacol.* 12(5), 134–146.
- Hendra, R., Ahmad, S., Sukari, A., & Shukor, M. Y. 2011. Flavonoid Analyses and Antimicrobial Activity of Various Parts of *Phaleria macrocarpa* (Scheff.) Boerl Fruit. *Int. J. Mol. Sci.*, 12, 3422–3431.
- Hoy, W. E., Bertram, J. F., Denton, R. D., Zimanyi, M., Samuel, T., & Hughson, M. D. (2008). Nephron number, glomerular volume, renal disease and hypertension. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension*, 17(3), 258–265.
- Hughson, M. D., Puelles, V. G., Hoy, W. E., & Douglas-denton, R. N. 2013. Original Article Hypertension , glomerular hypertrophy and nephrosclerosis : the effect of race. *Nephrol Dial Transplant*
- Ilyas, S., Tanjung, M., Nurahyuni, I., & Zahara, E. 2019. Effect of Mahkota Dewa Ethanolic Extract ( *Phaleria macrocarpa* ) to Kidney Histology of Preeclampsia Rats. *IOP Conf. Series: Earth and Environmental Science*, 305.
- Jalal, D. I., Smits, G., Johnson, R. J., & Chonchol, M. 2010. Increased Fructose Associates with Elevated Blood Pressure. *J Am Soc Nephrol*, 21, 1543–1549.
- Jazairi, Syekh Abu Bakar Jabir. 2008. *Aisar At-Tafsir li Al-Kalaami Al-Aliyi AL-Kabir*. Jakarta: Darus Sunnah Press.
- Kadir, A., Ilmu, B., Fakultas, F., Universitas, K., Kusuma, W., & Kunci, K. 2016. The Pathophysiology Relationship of Hypertension. *Ilmiah Kedokteran.* 5. 15–25.
- Katsir, Ibnu. 2011. *Tafsir Al-Qur'an Al-Adhiim lil Ibnu Katsir*. Jilid 4. Ad-Dammam: Darul Ibnu Jauziy. Halaman 402
- Klein, A. V., & Kiat, H. 2015. hypertension : a review. *Jhypertension*, 33(5).
- Komnenov, D., Levanovich, P. E. and N. F., & Rossi, N. F. 2019. Hypertension Associated with Fructose and High Salt: Renal and Sympathetic Mechanisms. *Nutrients.* 1–12.
- Kretowicz, M., Johnson, R. J., Ishimoto, T., Nakagawa, T., & Manitius, J. 2011. The Impact of Fructose on Renal Function and Blood Pressure. *International Journal of Nephrology*.
- Kwak, S. G., & Park, S. 2019. Normality Test in Clinical Research. *Journal of Rheumatic Diseases.* 26(1), 5–11.
- Lay, M. M., Karsani, S. A., Banisalam, B., Mohajer, S., Nurestri, S., & Malek, A. 2014. Antioxidants , Phytochemicals , and Cytotoxicity Studies on *Phaleria macrocarpa* ( Scheff.) Boerl Seeds. *BioMed Research International*.
- Levanovich, P. E., Chung, C. S., Komnenov, D., & Rossi, N. F. 2021. Fructose plus High-Salt Diet in Early Life Results in Dawley Rats. *Nutrients*, 13(3129)
- Li, X., Zhang, L., Yang, Y., Wu, D., Liu, W., Li, X., Su, Z., & Chen, H. 2018. Histopathology and urinary metabolomics reveal the role of dietary salt on the pathogenesis of fructose-induced kidney injury. *Int J Clin Exp Med*, 11(7), 6662–6673.
- Mahzir, K. A. M., Gani, S. S. A., Zaidan, U. H., & Halmi, M. I. E. 2018. Development of *Phaleria macrocarpa* (Scheff.) Boerl Fruits Using Response Surface Methodology Focused on Phenolics, Flavonoids and Antioxidant Properties. *Molecules* 2018, 23, 1–22.
- Maurya, N. K. 2018. A Review: Nutrition in Chronic Kidney Disease Patients.

- International Journal of Advance and Innovative Research*, 5(3).
- Mccormick, J. A., & Ellison, D. H. 2018. The Distal Convoluted Tubule James. *Compr Physiol.*, 5(1), 45–98.
- Metcalf, W. 2007. How does early chronic kidney disease progress? A Background Paper prepared for the UK Consensus Conference on. *Nephrol Dial Transplant*, 22, 26–30.
- Mohamed, A. A. 2014. Morphological anatomical and histological study of the normal kidneys in the House Mice ( *Mus Musculus* ). *MJPS*, 2(1).
- Momoniati, T., Ilyas, D., & Bhandari, S. 2019. ACE inhibitors and ARBs : Managing potassium and renal function. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*, 86(9), 601–607.
- Mullins, L.J., B.R. Conway, R.I. Menzies, L. Denby & J.J. Mullins. 2016. Renal disease pathophysiology and treatment: contributions from the rat. *Dis. Model Mech.* Vol. 9(12):1419-1433
- Nakagawa, T., Johnson, R. J., Andres-hernando, A., Roncal-jimenez, C., Sanchez-lozada, L. G., Tolan, D. R., & Lanaspa, M. A. 2020. Fructose Production and Metabolism in the Kidney. *Am J Nephrol.* 898–906.
- Nakagawa, T., Mazzali, M., Kang, D., & Kanellis, J. 2003. Hyperuricemia Causes Glomerular Hypertrophy in the Rat Original Article : Basic Sciences Hypertrophy in the Rat. *Am J Nephrol*, 23
- Nasri, H. (2015). Nickan Kidney disease induced by high fructose intake. *J Renal Endocrinol.* (1) 1–4.
- Oghoverere, A. B., & Igho, O. E. 2019. Comparative histochemical study of the kidney of six mammalian species. *Journal of the Medical Sciences.* 51(1), 11–23.
- Or, A., Ja, A., & Oa, O. 2016. Drug Designing : Open Access Review on Phaleria macrocarpa Pharmacological and Phytochemical Properties. *Drug Designing*, 5(3).
- Oshimi, S., Zaima, Æ. K., Matsuno, Æ. Y., & Mangiferin, I. C. Á. P. Á. 2008. Studies on the constituents from the fruits of Phaleria macrocarpa. *J Nat Med.* 207–210.
- Østergaard, M. V., Sembach, F. E., Skytte, J. L., Roostalu, U., Secher, T., Overgaard, A., Fink, L. N., Vrang, N., Jelsing, J., & Hecksher-Sørensen, J. 2020. Automated Image Analyses of Glomerular Hypertrophy in a Mouse Model of Diabetic Nephropathy. *Kidney360*, 1(6), 469–479.
- Oudot, C., Lajoix, A. D., Jover, B., & Rugale, C. 2013. Dietary sodium restriction prevents kidney damage in high fructose-fed rats. *Kidney International*, 83(4), 674–683.
- Pollak, M. R., Quaggin, S. E., Hoenig, M. P., & Dworkin, L. D. 2014. Renal Physiology The Glomerulus : The Sphere of Influence. *Clin J Am Soc Nephrol*, 9(1), 1461–1469.
- Priante, G., Gianesello, L., Ceol, M., Prete, D. Del, & Anglani, F. 2019. Cell Death in the Kidney. *Int. J. Mol. Sci.*, 20, 3598.
- Ramdani, E. D., Marlupi, U. D., Sinambela, J., & Tjandrawinata, R. R. 2017. Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*, 7(4), 300–305.
- Rayner, H. C., Thomas, M. A. B., Hospital, R. P., & Milford, D. V. 2016. Kidney Anatomy and Physiology Kidney Anatomy and Physiology The Basis of

- Clinical Nephrology. *Understanding Kidney Diseases*.
- RI, K. A. (2012). *Tafsir 'Ilmi. Hewan dalam perspektif Al-Qur'an dan sains*. Lajnah Pentashihan Mushaf Al-Qur'an
- RI, K. A. (2011). *Tafsir 'Ilmi: Tumbuhan dalam Perspektif Al-Qur'an dan Sains*. Lajnah Pentashihan Mushaf Al-Qur'an.
- Salim, H. M., Alam, I. P., & Kharisma, W. D. 2020. Organ Damage due to Elevation of Blood Pressure on. *Biomolecular and Health Science Journal*. 03(02), 106–108.
- Sánchez-Lozada, L. G., Tapia, E., Jiménez, A., Bautista, P., Cristóbal, M., Nepomuceno, T., Soto, V., Ávila-Casado, C., Nakagawa, T., Johnson, R. J., Herrera-Acosta, J., & Franco, M. 2007. Fructose-induced metabolic syndrome is associated with glomerular hypertension and renal microvascular damage in rats. *American Journal of Physiology - Renal Physiology*, 292(1). \
- Santana, S.-G., Aguiar-Alves, F., Silva, L. E. da, Barreto, M. L., Silva, J. F. R. da, Gonçalves, A., Mattos-Guaraldi, A. L., & Lenzi-Almeida, K. C. 2019. Compared Anatomy and Histology between *Mus musculus* Mice (Swiss) and *Rattus norvegicus* Rats (Wistar). *Preprints*. (87) 1–34.
- Schelling, J. R. (2015). Tubular atrophy in the pathogenesis of chronic kidney disease progression. *Pediatr Nephrol*.
- Shihab, M. Quraish. 2002. *Tafsir Al Misbah : peran, kesan, dan keserasian Al-Quran*. Jakarta : Lentera Hati. Cet. 1. Vol. 1
- Shihab, M. Quraish. 2002. *Tafsir Al Misbah : peran, kesan, dan keserasian Al-Quran*. Jakarta : Lentera Hati. Cet. 1. Vol. 7
- Shihab, M. Quraish. 2002. *Tafsir Al Misbah : peran, kesan, dan keserasian Al-Quran*. Jakarta : Lentera Hati. Cet. 1. Vol. 10
- Shihab, M. Quraish. 2002. *Tafsir Al Misbah : peran, kesan, dan keserasian Al-Quran*. Jakarta : Lentera Hati. Cet. 1. Vol. 13
- Shihab, M. Quraish. 2002. *Tafsir Al Misbah : peran, kesan, dan keserasian Al-Quran*. Jakarta : Lentera Hati. Cet. 1. Vol. 15
- Situmorang, P. C., & Ilyas, S. (2019). Description of Kidney Histology of *Mus musculus* After Giving Nano Hebal *Rhodomlyrtus tomentosa* ( Haramounting ). *International Journal of Ecophysiology*, 01(01), 26–33.
- Stanchev, S. S., Iliev, A. A., Malinova, L. G., Landzhov, B. V., Kotov, G. N., & Hinova-palova, D. V. 2017. Light Microscopic Study of Renal Morphological Alterations in Spontaneously Hypertensive Rats. *J Biomed Clin Res*. (10)1
- Stoll, M. & H.J. Jacob. 2001. Genetic rat models of hypertension: Relationship to human hypertension. *Current Hypertension Reports*. Vol. 3:157-164
- Sugimori, H., Tomoda, F., Koike, T., Kurosaki, H., Masutani, T., & Ohara, M. 2013. Increased blood viscosity is associated with reduced renal function and elevated urinary albumin excretion in essential hypertensives without chronic kidney disease. *Hypertension Research*, July 2012, 247–251.
- Sulistyoningrum, E., & Ismaulidiya, F. R. 2013. *Phaleria macrocarpa* (Scheff.) Boerl improved renal histological changes in alloxan-induced diabetic rats. *International Journal of Medical Plants and Alternative Medicine*. 1(5): 87-92
- Syme, H. 2011. Hypertension in Small Animal Kidney Disease. *Veterinary*

- Clinics of NA: Small Animal Practice*, 41(1), 63–89.
- Trevizan, J., Soto, E., Parra, F., Bustos, L., & Parra, C. 2020. Antioxidant activity of nine medicinal plants with commercial potential. *IDESIA*, 38(3), 53–58.
- Varagic, J., & Frohlich, E. D. 2005. Hypertension and the Multifactorial Role of Salt. *LabMedicine*. 36(10).
- Vasdev, S., Gill, V., Parai, S., & Gadag, V. (2007). Fructose-induced hypertension in Wistar – Kyoto rats : interaction with moderately high dietary salt 1. *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, 85.
- Yanti, A. R., Radji, M., Mun'im, A., & Suyatna, F. D. 2014a. Effects of the Methanol extracts Phaleria macrocarpa ( Scheff ) Boerl fruits on Angiotensin Converting Enzyme ( ACE ) activity. *International Journal of Advances in Pharmacy, Biology and Chemistry*, 3(4), 912–918.
- Yanti, A. R., Radji, M., Mun'im, A., & Suyatna, F. D. 2014b. Methanol Extract of Phaleria macrocarpa ( Scheff .) Boerl improved renal and liver histological changes in fructose 10 % induced rats. *Journal OfPharmaceutical and Biological Research*, 2(1).
- Yoldas, A., Aydin, A., & Ilgun, R. 2014. *Macroscopic distribution of the renal artery and intrarenal arteries in mole rats ( Spalax leucodon )*. 2014(8), 382–387.
- Zamami, R. 2021. The Association between Glomerular Diameter and Secondary Focal Segmental Glomerulosclerosis in Chronic Kidney Disease. *Kidney Blood Press Res*, 46, 433–440.
- Zenner, Z. P., Gordish, Kevin L., & Beierwaltes, W. H. 2018. Free radical scavenging reverses fructose-induced salt-sensitive hypertension. *Integrated Blood Pressure Control*, 11, 1–9.

## LAMPIRAN

### Lampiran 1. Surat Determinasi Tanaman Mahkota Dewa



**PEMERINTAH PROVINSI JAWA TIMUR**  
**DINAS KESEHATAN**  
**UPT LABORATORIUM HERBAL MATERIA MEDICA BATU**  
Jalan Lahor No.87 Telp. (0341) 593396, e-mail: [materiamedicabatu@jatimprov.go.id](mailto:materiamedicabatu@jatimprov.go.id)  
**KOTA BATU 65313**

Nomor : 074/194/102.7-A/2021  
Sifat : Biasa  
Perihal : Determinasi Tanaman Mahkota Dewa

Memenuhi permohonan saudara :

Nama : ANDITA ASA EKA NURROHMAH  
NIM : 16620096  
Fakultas : SAINS DAN TEKNOLOGI,  
UNIVERSITAS ISLAM NEGERI MAULANA MALIK IBRAHIM MALANG

1. Perihal determinasi tanaman mahkota dewa

Kingdom : Plantae (Tumbuhan)  
Divisi : Magnoliophyta (Tumbuhan berbunga)  
Kelas : Dicotyledonae  
Bangsa : Myrtales  
Suku : Thymelaeaceae  
Marga : Phaleria  
Jenis : *Phaleria macrocarpa* (Scheff.) Boerl  
Nama umum : Makutodewo (Jawa), simalakama (Melayu).  
Kunci determinasi : 1b-2b-3b-4b-12b-13b-14b-17b-18b-19b-20b-21b-22b-23b-24b-25b-26b-799b-800b-801b-802b-806b-807b-808c-809b-810b-811a-812b-815b-816b-818b-820b-821a-822b-823c-825b-826b-829b-830b-831b-832b-833b-834b-835b-837b-851a-852b-853b-855c-856b-857a-858b-860a-861b-862b-863b-876b-877d-933b-934a-935b-936b-937a-938c-939a-940b-941b-942b-1a-1a-2b

2. Morfologi : Habitus: Perdu, menahun, tegak, tinggi 1-2,5 m. Batang: Bulat, percabangan simpodial, permukaan kasar, coklat. Daun: Tunggal, berhadapan, tangkai bulat, panjang 3-5 mm, hijau, helaian daun bentuk lanset atau lonjong, ujung dan pangkal runcing, tepi rata, panjang 7-10 cm, lebar 2-5 cm, pertulangan menyirip, permukaan licin, hijau. Bunga: Majemuk, tersebar, di batang atau pada ketiak daun, tersusun dalam kelompok 2-4, tanpa kelopak bunga, berkelamin ganda, benang-sari melekat pada mahkota, putik keluar dari tabung mahkota, panjang 2-2,5 cm, putih, dasar mahkota bentuk tabung, ujung lepas, 4 helai, panjang 1,5-2 cm, putih. Buah: Tunggal, bentuk bulat atau bulat telur, panjang 4-6 cm, diameter 3-5 cm, permukaan licin, beralur, warna merah. Biji: Bulat, keras, warna coklat. Akar: Tunggang, kuning kecoklatan.

3. Bagian yang digunakan : Buah.

4. Penggunaan : Penelitian.

5. Daftar Pustaka

- Backer, C.A. & Bakhuizen Van Den Brink, R.C. 1963. *Flora of Java (Spermatophytes Only)*, Vol I. N.V.P. Noordhoff, Groningen.
- Van Steenis, CGGJ. 2008. *FLORA: untuk Sekolah di Indonesia*. Pradnya Paramita, Jakarta.

Demikian surat keterangan determinasi ini kami buat untuk dipergunakan sebagaimana mestinya.

Batu, 01 Maret 2021

KEPALA UPT LABORATORIUM HERBAL  
MATERIA MEDICA BATU  
ACHMAD MABRUR, SKM, M.Kes.  
PEMBINA  
NIP.19680203 199203 1 004

## Lampiran 2. Hasil Penelitian Perhitungan Volume Glomerulus dan Skoring Kerusakan ginjal

### a. Volume Glomerulus

| Perlakuan         | Ulangan (setiap ulangan 20 lapang pandang) |                      |                      |                      |                      | Rata-Rata ( $\mu\text{m}^3$ ) |
|-------------------|--|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|-------------------------------|
|                   | 1 ( $\mu\text{m}^3$ )                      | 2( $\mu\text{m}^3$ ) | 3( $\mu\text{m}^3$ ) | 4( $\mu\text{m}^3$ ) | 5( $\mu\text{m}^3$ ) |                               |
| K-                | 197795                                     | 206434,44            | 217348               | 234268,1             | 224363,32            | 216041,71                     |
| K+                | 237305                                     | 235404               | 253675               | 237547               | 243498               | 241485,78                     |
| P1 (125 mg/kg BB) | 247965                                     | 220274               | 244443               | 230833               | 235906               | 235884,23                     |
| P2 (250 mg/kg BB) | 229970                                     | 238700,44            | 243933               | 229334,7             | 210142,42            | 230416,22                     |
| P3 (500 mg/kg BB) | 227543                                     | 245578,67            | 205024               | 202043,4             | 223636,38            | 220765,2                      |

### b. Skoring Kerusakan Ginjal

| Perlakuan         | Ulangan |   |      |      |      | Rata-Rata |
|-------------------|---------|---|------|------|------|-----------|
|                   | 1       | 2 | 3    | 4    | 5    |           |
| K-                | 0,4     | 3 | 1    | 1,15 | 0,4  | 1,12      |
| K+                | 4       | 4 | 4,45 | 2,5  | 3,3  | 3,58      |
| P1 (125 mg/kg BB) | 4       | 3 | 2,2  | 2,15 | 2,45 | 2,56      |
| P2 (250 mg/kg BB) | 2       | 2 | 1,95 | 1,8  | 1,95 | 1,91      |
| P3 (500 mg/kg BB) | 2       | 2 | 1,15 | 1,55 | 1,5  | 1,56      |

### Lampiran 3. Analisis Data Statistik

#### a. Uji Normalitas

|                                |              | Tests of Normality              |    |                   |              |    |      |
|--------------------------------|--------------|---------------------------------|----|-------------------|--------------|----|------|
|                                | KELOM<br>POK | Kolmogorov-Smirnov <sup>a</sup> |    |                   | Shapiro-Wilk |    |      |
|                                |              | Statistic                       | df | Sig.              | Statistic    | df | Sig. |
| VOLUME<br>GLOMERULU<br>S       | K-           | .148                            | 5  | .200 <sup>*</sup> | .985         | 5  | .961 |
|                                | K+           | .301                            | 5  | .156              | .836         | 5  | .153 |
|                                | P1           | .181                            | 5  | .200 <sup>*</sup> | .963         | 5  | .830 |
|                                | P2           | .267                            | 5  | .200 <sup>*</sup> | .921         | 5  | .534 |
|                                | P3           | .212                            | 5  | .200 <sup>*</sup> | .932         | 5  | .607 |
| SKORING<br>KERUSAKA<br>NGINJAL | K-           | .286                            | 5  | .200 <sup>*</sup> | .845         | 5  | .179 |
|                                | K+           | .172                            | 5  | .200 <sup>*</sup> | .966         | 5  | .849 |
|                                | P1           | .344                            | 5  | .054              | .786         | 5  | .061 |
|                                | P2           | .245                            | 5  | .200 <sup>*</sup> | .871         | 5  | .272 |
|                                | P3           | .214                            | 5  | .200 <sup>*</sup> | .974         | 5  | .899 |

a. Lilliefors Significance Correction

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

#### b. Uji Homogenitas

##### Volume Glomerulus

##### Test of Homogeneity of Variances

###### VOLUMEGLOMERULUS

| Levene Statistic | df1 | df2 | Sig. |
|------------------|-----|-----|------|
| .928             | 4   | 20  | .467 |

##### ANOVA

###### VOLUMEGLOMERULUS

|                | Sum of Squares | df | Mean Square | F     | Sig. |
|----------------|----------------|----|-------------|-------|------|
| Between Groups | 2.205E9        | 4  | 5.512E8     | 3.176 | .036 |
| Within Groups  | 3.471E9        | 20 | 1.736E8     |       |      |
| Total          | 5.676E9        | 24 |             |       |      |

## Skoring Kerusakan

## Test of Homogeneity of Variances

SKORINGKERUSAKANGINJAL

| Levene Statistic | df1 | df2 | Sig. |
|------------------|-----|-----|------|
| 1.897            | 4   | 20  | .150 |

## ANOVA

SKORINGKERUSAKANGINJAL

|                | Sum of Squares | df | Mean Square | F      | Sig. |
|----------------|----------------|----|-------------|--------|------|
| Between Groups | 18.398         | 4  | 4.599       | 13.474 | .000 |
| Within Groups  | 6.827          | 20 | .341        |        |      |
| Total          | 25.225         | 24 |             |        |      |

## c. Uji Lanjut

## VOLUME GLOMERULUS

Duncan

| KELOM<br>POK | N | Subset for alpha = 0.05 |          |          |
|--------------|---|-------------------------|----------|----------|
|              |   | 1                       | 2        | 3        |
| K-           | 5 | 2.1604E5                |          |          |
| P3           | 5 | 2.2077E5                | 2.2077E5 |          |
| P2           | 5 | 2.3042E5                | 2.3042E5 | 2.3042E5 |
| P1           | 5 |                         | 2.3588E5 | 2.3588E5 |
| K+           | 5 |                         |          | 2.4149E5 |
| Sig.         |   | .117                    | .100     | .223     |

**SKORINGKERUSAKANGINJAL**

Duncan

| KELOM<br>POK | N | Subset for alpha = 0.05 |        |        |
|--------------|---|-------------------------|--------|--------|
|              |   | 1                       | 2      | 3      |
| K-           | 5 | 1.1200                  |        |        |
| P3           | 5 | 1.5600                  |        |        |
| P2           | 5 | 1.9100                  | 1.9100 |        |
| P1           | 5 |                         | 2.5600 |        |
| K+           | 5 |                         |        | 3.5800 |
| Sig.         |   | .055                    | .094   | 1.000  |

Means for groups in homogeneous subsets are displayed.

## Lampiran 4. Dokumentasi Penelitian

### a. Pembuatan Modifikasi Pakan Tinggi Fruktosa



### b. Pembuatan Air Minum Tinggi Fruktosa



### c. Pembuatan Infusa Buah Mahkota Dewa



### d. Pembuatan Preparat Ginjal



## Lampiran 5. Bukti Konsultasi Pembimbing I

## Lampiran 5. Kartu Konsultasi Pembimbing I



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

**KARTU KONSULTASI SKRIPSI**

Nama : Andita Asa Eka Nurrohmah  
NIM : 16620096  
Program Studi : S1 Biologi  
Semester : Ganjil TA 2021/2022  
Pembimbing : Dr. Kiptiyah, M.Si  
Judul Skripsi : Pengaruh Infusa Buah Mahkota Dewa  
(*Phaleria macrocarpa* (Scheff.) Boerl)  
Terhadap Histologi Ginjal Tikus (*Rattus norvegicus*) yang Diinduksi Fruktosa dan NaCl

| No | Tanggal    | Uraian Materi Konsultasi       | Ttd. Pembimbing |
|----|------------|--------------------------------|-----------------|
| 1  | 22-11-2019 | Penentuan tema penelitian      |                 |
| 2  | 16-12-2019 | Penentuan litelatur penelitian |                 |
| 3  | 07-01-2020 | Penentuan rencana penelitian   |                 |
| 4  | 26-04-2020 | Konsultasi BAB I               |                 |
| 5  | 15-07-2020 | Konsultasi BAB II & III        |                 |
| 6  | 11-09-2020 | PPT seminar proposal           |                 |
| 7  | 13-07-2021 | Konsultasi perubahan judul     |                 |
| 8  | 17-10-2021 | Perkembangan penelitian        |                 |
| 9  | 11-12-2021 | Konsultasi BAB IV&V            |                 |
| 10 | 11-12-2021 | ACC                            |                 |

Malang, 27 Desember 2021

Pembimbing Skripsi,

Dr. Kiptiyah, M.Si  
NIP. 19731005 200212 2 003

Ketua Program Studi,

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

## Lampiran 6. Bukti Konsultasi Pembimbing II

## Lampiran 6. Kartu Konsultasi Pembimbing II



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

**KARTU KONSULTASI AGAMA SKRIPSI**

Nama : Andita Asa Eka Nurrohmah  
 NIM : 16620096  
 Program Studi : S1 Biologi  
 Semester : Ganjil TA 2021/2022  
 Pembimbing : Mujahidin Ahmad, M.Sc  
 Judul Skripsi : Pengaruh Infusa Buah Mahkota Dewa  
 (*Phaleria macrocarpa* (Scheff.) Boerl)  
 Terhadap Histologi Ginjal Tikus (*Rattus  
 norvegicus*) yang Diinduksi Fruktosa dan  
 NaCl

| No | Tanggal    | Uraian Materi Konsultasi          | Ttd. Pembimbing |
|----|------------|-----------------------------------|-----------------|
| 1  | 19-08-2020 | Integrasi BAB I                   |                 |
| 2  | 04-09-2020 | Revisi Integrasi BAB I dan BAB II |                 |
| 3  | 12-09-2020 | Acc Proposal Skripsi              |                 |
| 4  | 07-12-2021 | Integrasi BAB IV                  |                 |
| 5  | 12-12-2021 | Acc Naskah Skripsi                |                 |

Malang, 27 Desember 2021

Pembimbing Skripsi,

**Mujahidin Ahmad, M.Sc**  
 NIP. 19860512 201903 1 002

Ketua Program Studi,

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

## Lampiran 7. Checklist Plagiasi



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

## Form Checklist Plagiasi

Nama : Andita Asa Eka Nurrohmah  
 NIM : 16620096  
 Judul Skripsi : Pengaruh Infusa Buah Mahkota Dewa  
 (*Phaleria macrocarpa* (Scheff.) Boerl)  
 Terhadap Histologi Ginjal Tikus (*Rattus  
 norvegicus*) yang Diinduksi Fruktosa dan  
 NaCl

| No | Tim Check Plagiasi                | Skor Plagiasi | Tanggal | TTD |
|----|-----------------------------------|---------------|---------|-----|
| 1  | Azizatur Rohmah, M.Sc             |               |         |     |
| 2  | Berry Fakhry Hanifa,<br>M.Sc      |               |         |     |
| 3  | Bayu Agung<br>Prahardika, M.Si    |               |         |     |
| 4  | Tyas Nyonita<br>Punjungsari, M.Sc | 13 Des        | 21%     |     |

Mengetahui,  
 Ketua Program Studi Biologi

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