

**GAMBARAN STRUKTUR HISTOPATOLOGI GINJAL PADA MENCIT
YANG DIINDUKSI ALOKSAN DENGAN PEMBERIAN EKSTRAK
ETANOL DAUN KERSEN (*Muntingia calabura L*).**

(Skripsi)

Oleh

EVITA ANGGRAINI

1817021047



JURUSAN BIOLOGI

FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM

UNIVERSITAS LAMPUNG

2022

**GAMBARAN STRUKTUR HISTOPATOLOGI GINJAL PADA MENCIT
YANG DIINDUKSI ALOKSAN DENGAN PEMBERIAN EKSTRAK
ETANOL DAUN KERSEN (*Muntingia calabura L*).**

Oleh

EVITA ANGGRAINI

Skripsi

**Sebagai Salah Satu Syarat untuk Mencapai Gelar
SARJANA BIOLOGI**

Pada

**Jurusan Biologi
Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Lampung**



**FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
UNIVERSITAS LAMPUNG
BANDAR LAMPUNG**

2022

ABSTRAK

GAMBARAN STRUKTUR HISTOPATOLOGI GINJAL PADA MENCIT YANG DIINDUKSI ALOKSAN DENGAN PEMBERIAN EKSTRAK ETANOL DAUN KERSEN (*Muntingia calabura L.*)

Oleh

Evita Anggraini

Hiperglikemia atau kadar gula darah tinggi adalah kondisi ketika kadar gula di dalam darah melebihi batas normal. Salah satu organ tubuh yang berpotensi mengalami kerusakan adalah ginjal. Daun kersen (*Muntingia calabura L.*) memiliki senyawa metabolit sekunder yang dapat memperbaiki kerusakan ginjal akibat kadar glukosa tinggi. Dalam daun kersen ditemukan senyawa flavonoid, saponin dan tanin dalam fraksi etil asetat. yang dipercaya mengandung zat penurun gula darah. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui efektivitas daun kersen terhadap perubahan struktur histopatologi ginjal yang meliputi tubulus proksimal dan glomerulus setelah diinduksi aloksan dengan dosis 160mg/bb. Penelitian ini menggunakan 5 rancangan acak lengkap (RAL) dengan 5 kelompok perlakuan dan masing-masing 5 ulangan. Kelompok K1 sebagai kontrol negatif, kelompok K2 sebagai kontrol positif (diinduksi aloksan), kelompok P1 diinduksi aloksan dan diberi ekstrak etanol 96% daun kersen dosis 300 mg/bb/hari, kelompok P2 diinduksi aloksan dan diberi ekstrak etanol 96% daun kersen dosis 400 mg/bb/hari dan kelompok P3 diinduksi aloksan dan diberi ekstrak etanol 96% daun kersen dosis 500 mg/bb/hari. Data yang diperoleh akan dianalisis dengan metode statistik *kruslal-walis* dengan uji lanjut *wilcoxon-MannWhitney* taraf 5%. Hasil penelitian menunjukkan bahwa pemberian dosis pada perlakuan P1, P2, dan P3 secara signifikan mampu memperbaiki kerusakan dengan adanya perbaikan pada gambaran struktur histopatologi ginjal pada mencit (*Mus musculus L.*) yang diinduksi aloksan. Dapat disimpulkan bahwa perbaikan tingkat kerusakan ginjal terbaik terdapat pada kelompok P3 dengan pemberian dosis 500 mg/bb/hari karena pada gambaran histopatologi ginjal tersebut menunjukkan perbaikan dengan rerata skor kerusakan 2,7.

Kata kunci : Aloksan, *Muntingia calabura L.*, Hiperglikemia, ginjal

HALAMAN PENGESAHAN

Judul Proposal Penelitian : **Gambaran Struktur Histopatologi Ginjal Pada Mencit Yang Diinduksi Aloksan Dengan Pemberian Ekstrak Etanol Daun Kersen (*Muntingia calabura L.*)**

Nama Mahasiswa : **Evita Anggraini**

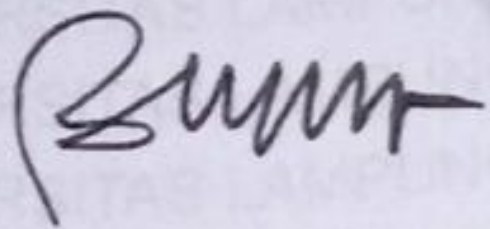
Jurusan/ Program Studi : Biologi / S1 Biologi

Fakultas : Matematika Dan Ilmu Pengetahuan Alam

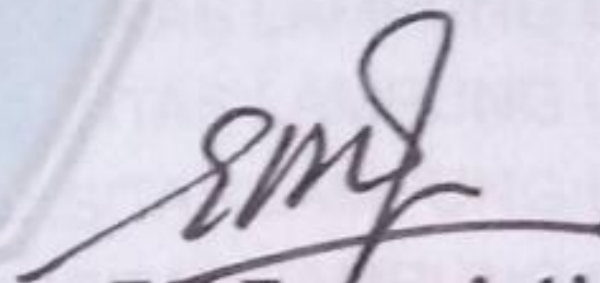
Bandar Lampung, 20 Juni 2022

Pembimbing I

Pembimbing II



Dr. Hendri Busman, M.Biomed
NIP. 195901011987031001



Dra. Eti Ernawati, M.P.
NIP. 196408121990032001

Ketua Jurusan Biologi
FMIPA UNILA



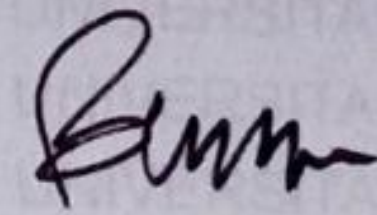
Drs. M. Kanedi, M.Si.
NIP. 196101121991031002

MENGESAHKAN

1. Tim Penguji


Ketua

: **Dr. Hendri Busman, M.Biomed**



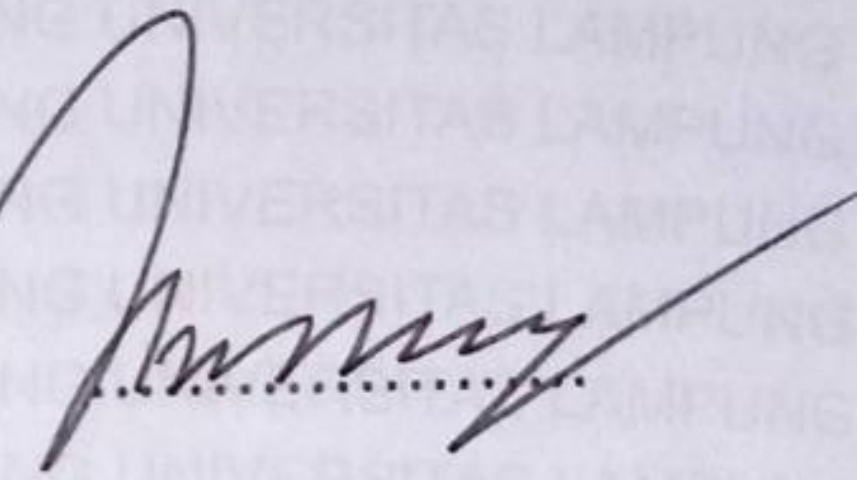
Sekretaris

: **Dra. Eti Ernawati, M.P.**



Penguji

Bukan Pembimbing : **Dr. G. Nugroho Susanto, M.Sc.**



2. Dekan Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam



Dr. Eng. Supto Dwi Yuwono, S.Si., M.T.
NIP. 1974070520000310001

Tanggal Lulus Ujian Skripsi : **10 Juni 2022**

**SURAT PERNYATAAN
KEASLIAN SKRIPSI**

Yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : Evita Anggraini

NPM : 1817021047

Dengan ini menyatakan bahwa apa yang tertulis dalam karya ilmiah ini adalah hasil karya sendiri berdasarkan pengetahuan dan informasi yang telah saya dapatkan. Karya ilmiah ini tidak berisi material yang telah dipublikasikan sebelumnya atau dengan kata lain hasil plagiat karya orang lain.

Demikian pernyataan ini saya buat dan dapat dipertanggungjawabkan. Apabila dikemudian hari terdapat kecurangan dalam karya ilmiah ini, maka saya siap mempertanggungjawabkannya.

Bandar Lampung, 20 Juni 2022

Yang menyatakan,



Handwritten signature of Evita Anggraini.

Evita Anggraini
NPM. 1817021047

RIWAYAT HIDUP



Penulis dilahirkan di Margodadi, pada tanggal 24 September 2000, sebagai putri dari Bapak Supriyono dan Ibu Tri Nuraini.

Penulis beralamat di Desa Trirahayu, Kecamatan Negeri Katon, Kabupaten Pesawaran, Lampung.

Penulis menempuh pendidikan pertamanya di SD Negeri 2 Trirahayu pada tahun 2007. Kemudian penulis melanjutkan pendidikan di SMP Negeri 2 Tegineneng pada tahun 2012 dan pada tahun 2015

penulis melanjutkan pendidikan di SMA Negeri 1 Adiluwih.

Pada tahun 2018, penulis diterima sebagai Mahasiswa Jurusan Biologi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Lampung melalui jalur Seleksi Bersama Masuk Perguruan Tinggi Negeri (SBMPTN). Selama menjadi mahasiswa, penulis aktif di Organisasi Himpunan Mahasiswa Biologi (HIMBIO) FMIPA Unila menjadi Anggota Bidang Komunikasi, Informasi, dan Hubungan Masyarakat (Kominhum).

Penulis melaksanakan Kerja Praktik di Balai Karantina Ikan dan Pengendalian Mutu (BKIPM) Lampung pada bulan Januari – Februari 2021 dengan judul **“DETEKSI *Enterocytozoon hepatopenaei* (EHP) PADA SAMPEL UDANG VANAME (*Litopenaeus vannamei*) DENGAN METODE *Polymerase Chain Reaction* (PCR) DI LABORATORIUM PENGUJI BALAI KARANTINA**

IKAN PENGENDALIAN MUTU DAN KEAMANAN HASIL PERIKANAN LAMPUNG”

Penulis melaksanakan Kuliah Kerja Nyata (KKN) pada bulan Juli-Agustus 2021 di Kelurahan Tanjung Agung, Kecamatan Way Lima, Pesawaran selama 40 hari. Pada bulan Juli-Desember 2021. Penulis melaksanakan penelitian pada bulan Januari – Maret 2022 di Laboratorium Zoologi, FMIPA Universitas Lampung.

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

PERSEMBAHAN

Dengan mengucapkan rasa syukur kepada Allah SWT yang telah memberikan berbagai nikmat, hidayah, rahmat dan ridho-Nya kepadaku untuk menjalani kehidupan ini dengan sebaik-sebaiknya.

Sholawat beriring salam selalu tercurahkan kepada suri tauladan Rasulullah Muhammad SAW yang dinantikan syafaatnya di yaumul akhir.

Kupersembahkan karya kecilku ini untuk:

Bapak dan ibuku yang telah memberikan kasih sayang tulus selama ini, selalu mendukung dan mendoakanku hingga sampai di titik ini,

Bapak/Ibu dosen yang selalu sabar membimbing serta ikhlas memberikan ilmu yang bermanfaat untukku,

Seluruh sahabat dan teman seperjuangan yang selalu memberikan nasihat dan motivasi kepadaku,

serta

Almamaterku tercinta

MOTO

“ Apapun yang menjadi takdirmu, akan mencari jalannya menemukanmu” -Ali Bin Abi Thalib

**PENGETAHUAN YANG BAIK ADALAH YANG
MEMBERIKAN MANFAAT, BUKAN HANYA DIINGAT**

*“Jangan Pergi Mengikuti Kemana Jalan Akan
Berujung. Buatlah Jalanmu Sendiri Dan
Tinggalkanlah Jejak”*

**TAK PERLU KHAWATIR AKAN BAGAIMANA ALUR
CERITA PADA JALAN INI, PERANKAN SAJA, TUHAN
IALAH SEBAIK-BAIKNYA SUTRADARA**

SANWACANA

Puji dan syukur kehadirat Allah *Subhanahu wa ta'ala* yang telah melimpahkan segala rahmat, nikmat, hidayah dan ridho-Nya sehingga penulis mampu menyelesaikan skripsi dengan judul **“GAMBARAN STRUKTUR HISTOPATOLOGI GINJAL PADA MENCIT YANG DIINDUKSI ALOKSAN DENGAN PEMBERIAN EKSTRAK ETANOL DAUN KERSEN (*Muntingia calabura L.*)”** sebagai salah satu syarat memperoleh gelar Sarjana Sains (S.Si). Shalawat serta salam selalu tercurahkan kepada baginda Nabi Muhammad *Shalallahu 'Alaihi Wasallam* dengan mengharap syafaatnya di yaumul akhir kelak.

Penulis menyadari bahwa dalam penulisan ini masih banyak kekurangan dan tidak terlaps dari bantuan, bimbingan serta doa dari berbagai pihak. Oleh karena itu, dengan segala kerendahan hati penulis ingin menyampaikan rasa terima kasih kepada :

1. Kedua orangtuaku tercinta, Bapak (Supriyono) dan Ibu (Tri Nuraini) yang telah menjadi orangtua yang sangat luar biasa, selalu menjadi contoh dan inspirasi dalam hidup, selalu mendoakan yang terbaik, mendidik dengan sabar, memberikan cinta dan kasih sayang dan materi demi kelancaran penulis dalam menyelesaikan perkuliahan ini.
2. Kepada seluruh keluarga besar yang telah memberi dukungan, perhatian, semangat serta doa yang tiada hentinya kepada penulis.
3. Bapak Dr. Hendri Busman, M.Biomed., selaku Pembimbing 1 yang telah sabar dan ikhlas dalam memberikan ilmu, bimbingan, motivasi, kritik/saran, dan bantuan selama perkuliahan maupun dalam penyusunan skripsi ini.

4. Ibu Dra. Eti Ernawati, M.P., selaku Pembimbing II yang telah sabar dan ikhlas dalam membimbing, memberikan motivasi dan arahan selama perkuliahan maupun dalam penyusunan skripsi ini.
5. Bapak Dr. G. Nugroho Susanto M.Sc., selaku pembahas yang telah sabar dan senantiasa memberikan masukan dan arahan dalam menyelesaikan skripsi ini.
6. Bapak Prof. Dr. Karomani, M.Si., selaku rektor Universitas Lampung.
7. Bapak Dr. Eng. Suropto Dwi Yuwono, S.Si., M.T., selaku Dekan Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Lampung.
8. Bapak Drs. M. Kanedi, M.Si., selaku Ketua Jurusan Biologi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam (FMIPA) Universitas Lampung.
9. Ibu Kusuma Handayani, S.Si., M.Si., selaku Ketua Program Studi Biologi, Jurusan Biologi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam (FMIPA) Universitas Lampung.
10. Bapak Dr. Jani Master, M.Si., selaku pembimbing akademik yang senantiasa membimbing penulis dalam perkuliahan.
11. Sahabatku semasa kuliah Lolyta Mutiara P, Indah Amalia, Mellisa Dwi Nur'aini, Asrini Puspitasari, Reza Pina Lestari, dan semua teman-teman satu angkatan Biologi 2018 yang tidak dapat disebutkan satu per satu yang selalu memotivasi semasa perkuliahan.

Semoga Allah SWT memberikan keberkahan dan membalas kebaikan kepada semua pihak yang telah membantu penulis baik secara langsung maupun tidak langsung.. Penulis menyadari masih banyak kekurangan dalam penulisan skripsi ini, kritik, saran dan masukan yang membangun sangat diharapkan. Semoga skripsi ini dapat berguna dan bermanfaat bagi kita semua yang membacanya.

Bandar Lampung, 20 Juni 2022

Penulis,

Evita Anggraini

DAFTAR ISI

	Halaman
SAMPUL DEPAN	i
ABSTRAK	ii
LEMBAR PENGESAHAN	iii
DAFTAR ISI	iv
DAFTAR TABEL	vi
DAFTAR GAMBAR	vii
I. PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	4
1.3 Tujuan Penelitian.....	4
1.4 Manfaat Penelitian.....	4
1.5 Kerangka Pikir.....	5
1.6 Hipotesis	6
II. Tinjauan Pustaka	7
2.1 Karsen.....	7
2.1.1. Klasifikasi	7
2.1.2. Morfologi	7
2.1.3. Kandungan	8
2.1.4. Manfaat	10
2.2 Mencit	11
2.2.1. Klasifikasi.....	11
2.2.2. Morfologi	11
2.3 Hiperglikemia.....	12
2.4 Aloksan.....	14
2.5 Ginjal	15
2.5.1. Anatomi	16
2.5.2. Fisiologi	18
2.5.3. Kelainan Pada Ginjal	19
III. Metode Penelitian	21
3.1 Waktu dan Tempat Penelitian	21
3.2 Alat dan Bahan Penelitian	21

3.3 Rancangan Penelitian	22
3.4 Pelaksanaan Penelitian	24
3.4.1. Persiapan Bahan Uji	24
A. Persiapan Ekstrak Daun Karsen	24
B. Pengujian Fitokimia Ekstrak Etanol Daun Karsen (<i>Muntingia calabura</i> L.).....	24
3.4.2. Persiapan Hewan Uji	25
3.4.3. Penginduksi Aloksan.....	26
3.4.4. Pemberian Ekstak Etanol Daun Karsen	26
3.4.5. Nekropsi dan Pengambilan Sampel Organ.....	27
3.5 Pembuatan Histologi Ginjal	27
3.6 Tehnik Pembuatan Slide.....	27
3.6.1. Trimming	27
3.6.2. Dehidrasi	28
3.6.3. Embedding	28
3.6.4. Cutting.....	28
3.6.5. Staining.....	29
3.6.6. Mounting	29
3.6.7. Pembacaan Slide	29
3.7 Gambaran Hispatologi Organ Ginjal Mencit	29
3.8 Parameter yang Diamati	30
3.9 Analisis Data	30
3.10. Diagram Alir	31
IV. Hasil Dan Pembahasan	32
4.1. Hasil Fitokimia Daun Karsen	32
4.2. Pengamatan Histopatologi Ginjal Mencit (<i>Mus musculus</i> L.)	33
4.2.1. Rerata Skor Kerusakan Ginjal Mencit	33
4.2.2. Deskripsi Gambaran Histopatologi Ginjal Mencit Masing-Masing Kelompok Perlakuan	36
A. Kelompok Mencit Normal/Kontrol Negatif (K1)	36
B. Kelompok Mencit Yang Diinduksi Aloksan Tanpa Pemberian Bahan Uji/Kontrol Positif (K2)	37
C. Kelompok Mencit Yang Diinduksi Aloksan, Kemudian Dilanjutkan Pemberian Ekstrak Etanol Daun Karsen Dengan Dosis 300 mg/kgbb (P1)	38
D. Kelompok Mencit Yang Diinduksi Aloksan, Kemudian Dilanjutkan Pemberian Ekstrak Etanol Daun Karsen Dengan Dosis 400 mg/kgbb (P2)	40

E. Kelompok Mencit Yang Diinduksi Aloksan, Kemudian Dilanjutkan Pemberian Ekstrak Etanol Daun Kersen Dengan Dosis 500 mg/kgbb (P3)	42
V. KESIMPULAN DAN SARAN	45
DAFTAR PUSTAKA	46
LAMPIRAN	53

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 1. Uji Fitokimia Ekstrak Daun Kersen.....	25
Tabel 2. Skoring Derajat Kerusakan Ginjal	30
Tabel 3. Hasil Uji Fitokimia Ekstrak Etanol Daun Kersen	32
Tabel 4. Hasil uji <i>Kruskal-Wallis</i> Glomerulus Dan Sel Epitel Tubulus ginjal Tiap Perlakuan	35

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 1. Daun Kersen (<i>Muntingia calabura L.</i>).....	8
Gambar 2. Struktur Umum Flavonoid	9
Gambar 3. Struktur Umum Tanin	9
Gambar 4. Struktur Umum Saponin.....	10
Gambar 5. Mencit (<i>Mus musculus L.</i>).....	12
Gambar 6. Struktur Umum Aloksan	14
Gambar 7. Anatomi Ginjal Manusia	17
Gambar 8. Diagram Alir	31
Gambar 9. Rerata skor kerusakan ginjal meliputi glomerulus dan tubulus ginjal	33
Gambar 10. Gambaran histopatologi ginjal kelompok K1	36
Gambar 11. Gambaran histopatologi ginjal kelompok K2	37
Gambar 12. Gambaran histopatologi ginjal kelompok P1	39
Gambar 13. Gambaran histopatologi ginjal kelompok P2	41
Gambar 14. Gambaran histopatologi ginjal kelompok P3	43

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran 1. Tabel Data Hasil Skoring Ginjal Mencit Tiap Perlakuan	54
Lampiran 2. Tabel Hasil Uji Anova (<i>Test of Normality</i>)	55
Lampiran 3. Tabel Hasil Uji <i>Kruskal Wallist Test</i>	55
Lampiran 4. Tabel Hasil Uji Lanjut <i>Mann-Whitney Test</i>	55
Lampiran 5. Dokumentasi Penelitian	61
Lampiran 6. Determinasi Tanaman Kersen	64
Lampiran 7. Kode Etik Penelitian	65
Lampiran 8. Determinasi Mencit	66

I. PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Penyebab utama kematian di Indonesia diakibatkan oleh urbanisasi dan modernisasi. Masyarakat di kota-kota besar di Indonesia menjadi faktor penyebab meningkatnya prevalensi penyakit degenerative, salah satu penyakit yang harus diwaspadai adalah Diabetes melitus (Sudoyo, 2007). Diabetes melitus merupakan kelompok penyakit metabolisme yang ditandai dengan hiperglikemia akibat cacat pada sekresi insulin, aksi insulin atau keduanya serta terjadi perubahan progresif terhadap struktur sel beta pancreas (*American Diabetes Association*, 2012). Pada tahun 2030 prevalensi penyakit Diabetes melitus diperkirakan meningkat dua kali lipat dibandingkan tahun 2007 (Felicia, 2012). Pengobatan umum yang telah dilakukan untuk penderita Diabetes adalah suntikan insulin dan pemberian obat oral antidiabetes yang dapat menyebabkan efek samping seperti sakit kepala, dan anoreksia, disamping itu juga membutuhkan biaya yang cukup mahal sehingga banyak penderita Diabetes yang beralih pada tanaman herbal (Widowati, 1997).

Salah satu organ tubuh yang berpotensi mengalami kerusakan akibat penyakit hiperglikemia adalah ginjal. Dalam *Evaluation of Relationship Between Renal Abnormalities and Dyslipidemia on Type 2 Diabetes melitus*, Saranya dkk. (2015) menemukan bahwa hiperglikemia adalah salah satu penyebab utama dari kerusakan ginjal progresif. Selain itu, komplikasi kronis seperti nefropati diabetik dapat terjadi (Rehman dkk, 2005). Gangguan sirkulasi pada beberapa organ menyebabkan hipoksia, kerusakan

jaringan, merangsang respon inflamasi dinding pembuluh darah, menyebabkan penimbunan lemak dan penyempitan lumen. Keadaan ini menyebabkan penurunan aliran darah dan penurunan suplai darah ke ginjal, yang dapat mengakibatkan terganggunya proses filtrasi glomerulus dan gangguan fungsi ginjal (Corwin, 2009).

Gangguan ginjal akibat Diabetes melitus juga dapat menyebabkan anemia yang ditandai dengan menurunnya kadar hemoglobin. Menurunnya kadar hemoglobin disebabkan karena defisiensi eritropoietin yang dihasilkan sel peritubular sebagai respon hipoksia lokal akibat pengurangan parenkim ginjal fungsional. Eritropoietin mempengaruhi produksi eritrosit dengan merangsang proliferasi, diferensiasi, dan maturasi prekursor eritroid (National Kidney Foundation, 2002). Eritropoietin adalah hormon yang dihasilkan juxtaglomerulus ginjal yang berfungsi merangsang produksi sel darah merah. Ginjal normal akan melepaskan hormon eritropoietin yang akan merangsang sumsum tulang belakang untuk memproduksi lebih banyak sel darah merah ketika terjadi kekurangan kadar oksigen dalam tubuh (Jansen, 2010; Utami dan Fuad, 2018).

Diabetes melitus menginduksi defisiensi imun melalui beberapa mekanisme, salah satunya dengan peningkatan kadar glukosa darah yang akan mengganggu fungsi fagosit dalam chemotaxis dan imigrasi sel-sel inflamasi yang akan terakumulasi di tempat peradangan (Barati dkk, 2008). Penentuan tingkat kerusakan pada ginjal dapat menggunakan skoring pada gambaran histologi ginjal. Penentuan skoring kerusakan ginjal merupakan modifikasi dari *scoring histopathology Manja Roenigk* .

Penanganan hiperglikemia dapat dilakukan secara farmakologis dan nonfarmakologis dengan obat-obatan penurun kadar glukosa darah (KGD) seperti insulin dan obat antidiabetes oral (Soelistijo dkk, 2015).

Pengobatan secara kimia mampu menyembuhkan penyakit dalam waktu singkat, namun berpotensi menimbulkan efek samping yang berbahaya bagi

tubuh dan membutuhkan biaya yang cukup mahal. Faktanya beberapa masyarakat masih menggunakan obat herbal untuk pengobatan Diabetes (Widyawati dkk, 2015).

Tumbuhan kersen (*Muntingia calabura L.*) termasuk dalam suku *Muntingiaceae* dan sudah dikenal masyarakat sebagai tumbuhan obat, antara lain zat antidiabetes, asam urat, darah tinggi, peluruh batuk berdahak, flu, sakit kepala, demam, antiseptik dan antikonvulsan. (Kaneeda dkk, 1991; Wijoyo, 2004; Jati dan Santoso, 2014).

Kersen merupakan salah satu tanaman yang dipercaya mengandung zat penurun gula darah. Dalam sebuah studi oleh Sadli dkk. (2015) menemukan bahwa flavonoid, saponin dan tanin terkandung dalam fraksi etil asetat daun kersen (*Muntingia calabura L.*). Penelitian Pramonos (2014) menunjukkan bahwa ekstrak buah kersen (*Muntingia calabura L.*) dengan dosis 100 mg/KgBB berpengaruh terhadap penurunan kadar gula darah yang diinduksi streptozotocin pada mencit. Penelitian Apriyati (2016) menyatakan ekstrak etanol daun kersen pada dosis 0,25g/KgBB dapat menghambat kenaikan gula darah pada mencit jantan Galus Wistar, sebanding dengan metformin dengan dosis 63 mg/KgBB. Penelitian oleh Hendra (2015) menunjukkan bahwa rebusan daun pohon kersen (*Muntingia calabura*) pada konsentrasi 10% dan 15% menurunkan kadar gula darah pada mencit.

Senyawa ini berpotensi menurunkan kadar gula darah karena dalam ekstrak etanolik daun kersen mengandung flavonoid, yang berperan sebagai antioksidan yang dapat menghambat kerusakan sel pulau Langerhans di pankreas dengan meregenerasi sel beta pankreas dan meningkatkan sekresi insulin (Sondang dkk, 2005). Daun kersen yang digunakan adalah jenis yang sudah tua. Ekstrak daun kersen tua memiliki aktivitas antioksidan yang lebih kuat dibandingkan dengan daun muda (Mintowati dkk, 2013).

Penelitian efektivitas ekstrak etanol daun kersen (*Muntingia calabura L.*) terhadap perubahan struktur histopatologi mencit (*Mus musculus L.*) yang di

induksi aloksan masih sangat minim, sehingga penulis bermaksud melakukan penelitian ini untuk mengetahui kemampuan senyawa-senyawa tersebut.

1.2 Rumusan Masalah

Rumusan dalam penelitian ini yaitu :

1. Bagaimanakah pengaruh pemberian ekstrak etanol daun kersen (*Muntingia calabura*) dalam memperbaiki kerusakan ginjal mencit (*Mus musculus L.*) meliputi glomerulus dan tubulus proksimal setelah diinduksi aloksan?
2. Bagaimanakah pengaruh pemberian ekstrak etanol daun kersen (*Muntingia calabura*) pada skoring histopatologi ginjal mencit (*Mus musculus L.*) setelah diinduksi aloksan?

1.3 Tujuan Penelitian

Tujuan dari penelitian ini yaitu :

1. Menguji efektivitas ekstrak etanol daun kersen (*Muntingia calabura L.*) terhadap perubahan struktur histologi ginjal mencit (*Mus musculus L.*) yang meliputi tubulus proksimal dan glomerulus terhadap pemberian aloksan.
2. Menguji efektivitas ekstrak etanol daun kersen (*Muntingia calabura*) terhadap tingkat kerusakan hispatologi ginjal mencit (*Mus musculus L.*) terhadap pemberian aloksan.

1.4 Manfaat Penelitian

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberi informasi ilmiah mengenai kemampuan ekstrak etanol daun kersen (*Muntingia calabura L.*) terhadap perubahan histologi ginjal yang meliputi diameter glomerulus dan tubulus proksimal akibat terserang Diabetes, dan juga sebagai acuan dalam bidang tanaman obat yang dapat memberikan informasi kepada masyarakat.

1.5 Kerangka Pikir

Diabetes ditandai dengan intoleransi glukosa. Penyakit ini terjadi karena ketidakseimbangan antara suplai dan kebutuhan insulin. Diabetes dapat terjadi karena insulin tidak digunakan sesuai kebutuhan atau insulin yang dihasilkan tidak efektif sehingga mengakibatkan kadar gula darah tinggi. Salah satu organ tubuh yang berpotensi mengalami kerusakan akibat penyakit Diabetes adalah ginjal. Penyebab utama dari kerusakan ginjal progresif ialah hiperglikemia. Selain itu, komplikasi kronis seperti nefropati diabetik dapat terjadi, Keadaan ini menyebabkan penurunan aliran darah dan penurunan suplai darah ke ginjal, yang dapat mengakibatkan terganggunya proses filtrasi glomerulus dan gangguan fungsi ginjal.

Pengobatan umum yang telah dilakukan untuk penderita Diabetes adalah suntikan insulin dan pemberian obat oral antidiabetes. Pengobatan umum memerlukan biaya yang cukup mahal sehingga banyak penderita Diabetes yang beralih pada tanaman herbal. Salah satu tanaman herbal yang dipercaya dapat menurunkan kadar gula darah adalah tanaman kersen (*Muntingia calabura* L.). Disamping itu, tanaman kersen sangat mudah didapatkan dan minim terjadinya efek samping. Dalam fraksi etil asetat daun kersen terkandung flavonoid, saponin dan tannin yang dipercaya dapat menurunkan gula darah.

Aloksan adalah suatu substrat yang secara struktural adalah derivat pirimidin sederhana. Nama lain dari aloksan adalah 2,4,5,6-tetraoxypirimidin, nama IUPAC aloksan asam Mesoxalylurea 5-oxobarbiturat. Rumus kimia aloksan adalah $C_4H_2N_2O_4$. Aloksan murni diperoleh dari oksidasi asam urat oleh asam nitrat. Aloksan adalah senyawa kimia hidrofilik yang tidak stabil yang secara selektif beracun bagi hati dan ginjal, tetapi dalam dosis tertentu menyebabkan destruktif selektif sel beta pankreas. Pemberian aloksan adalah cara yang cepat untuk menghasilkan kondisi diabetik eksperimental 6 (hiperglikemik) pada hewan percobaan.

Senyawa aloksan digunakan sebagai penginduksi Diabetes dengan meningkatkan kadar glukosa pada hewan percobaan. Selanjutnya dalam upaya menurunkan kadar glukosa darah dengan diberi ekstrak etanol daun kersen (*Muntingia calabura* L.). Parameter yang diamati dalam penelitian ini adalah perubahan struktur histologi ginjal yang meliputi tubulus proksimal dan glomerulus pada mencit (*Mus musculus* L.)

1.6 Hipotesis

Hipotesis dalam penelitian ini adalah :

1. Pemberian ekstrak etanol daun kersen (*Muntingia calabura* L.) dapat memperbaiki gambaran histologi tubulus proksimal dan glomerulus pada ginjal mencit (*Mus musculus* L.) yang di induksi aloksan.
2. Pemberian ekstrak etanol daun kersen (*Muntingia calabura* L.) dapat menurunkan tingkat kerusakan histopatologi ginjal mencit (*Mus musculus* L.) yang di induksi aloksan.

II. TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Karsen (*Muntingia calabura L.*)

2.1.1. Klasifikasi

Berdasarkan taksonominya, tumbuhan karsen memiliki klasifikasi sebagai berikut (Sari, 2012).

Kingdom	: Plantae
Divisio	: Magnoliophyta
Classis	: Magnoliopsida
Ordo	: Malvales
Familia	: Muntingiaceae
Genus	: <i>Muntingia</i>
Spesies	: <i>Muntingia calabura L.</i>

2.1.2. Morfologi

Karsen merupakan tanaman tahunan yang dapat mencapai ketinggian 10 meter. Karsen memiliki berbagai bagian seperti daun, batang, bunga, dan buah. Batang pohon ceri berkayu, tegak, bulat dan dengan cabang simpodial. Seperti yang ditunjukkan pada Gambar 1, daun karsen mengandung flavonoid, tanin, glikosida, saponin, steroid, dan minyak atsiri. (Prasetyo dan Sasongko, 2014). Menurut Sari (2012),



Gambar 1. Daun Karsen (Haki, 2009).

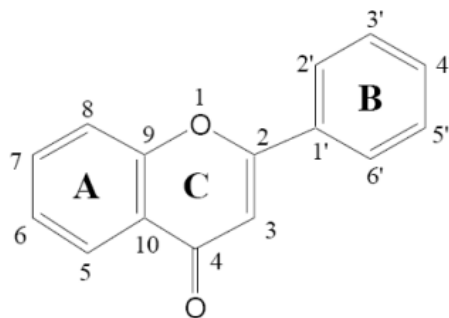
Tanaman kersen mempunyai ketinggian 3-12 meter. percabangannya mendatar, menggantung ke arah ujung, berbulu halus, daunnya tunggal, berbentuk bulat telur sampai berbentuk lanset, pangkal lembaran daun yang nyata tidak simetris, dengan ukuran (4-14) cm x (1-4) cm, tepi daun bergerigi, lembaran daun bagian bawah berbulu kelabu. Bunga tumbuhan kersen terletak pada satu berkas yang letaknya supra-aksilar dari daun bersifat hemaprodit. Buahnya mempunyai tipe buah buni, berwarna merah kusam bila masak, dengan diameter 15 mm, berisi beberapa ribu biji yang kecil, terkubur dalam daging buah yang lembut (Haki, 2009).

2.1.3. Kandungan Daun Kersen

Daun kersen memiliki kandungan senyawa flavonoid, tanin, triterpenoid, saponin, dan polifenol yang menunjukkan aktivitas antioksidatif dan antimikrobia (Haki, 2009). Flavonoid umumnya terdapat dalam tumbuhan, terikat pada gula sebagai glikosida dan aglikon. Flavonoid dapat berfungsi sebagai antimikrobia, antivirus, antioksidan, antihipertensi, merangsang pembentukan estrogen, dan mengobati gangguan fungsi hati .

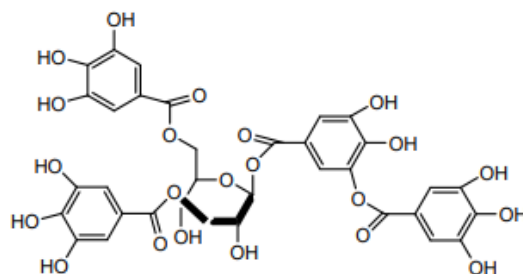
Mukherjee dalam Meshram dkk. (2013) yang menyatakan bahwa flavonoid berperan penting dalam mengatasi Diabetes dengan menurunkan kadar glukosa darah secara signifikan. Flavonoid mempunyai aktivitas antibakteri karena flavonoid mempunyai kemampuan berinteraksi dengan DNA bakteri dan menghambat fungsi membran sitoplasma bakteri dengan mengurangi fluiditas dari membran dalam dan membran luar sel bakteri. Akhirnya

terjadi kerusakan permeabilitas dinding sel bakteri dan membran sel tidak berfungsi lagi sebagaimana mestinya, termasuk untuk melakukan perlekatan dengan substrat. Hasil interaksi tersebut menyebabkan terjadinya kerusakan permeabilitas dinding sel bakteri, mikrosom dan lisosom. Ion hidroksil secara kimia menyebabkan perubahan komponen organik dan transport nutrisi, sehingga menimbulkan efek toksis terhadap sel bakteri.



Gambar 2. Struktur Umum Flavonoid (Pambudi, 2014).

Tanin merupakan senyawa metabolit sekunder yang dapat dijumpai pada tanaman tingkat tinggi yang tidak mengandung gugus nitrogen dan merupakan senyawa organik kompleks (Atal dan Kapur, 1982). Tanin merupakan senyawa fenol yang memiliki berat molekul besar yang terdiri dari gugus hidroksil dan beberapa gugus yang bersangkutan seperti karboksil untuk membentuk kompleks kuat yang efektif dengan protein dan beberapa makromolekul.

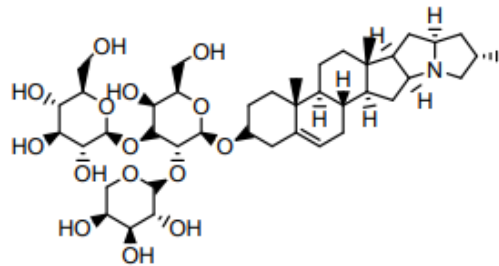


Gambar 3. Struktur Umum Tanin (Noer, 2018).

Triterpenoid tersusun dari rantai panjang hidrokarbon C₃₀ yang menyebabkan sifatnya non-polar, sehingga mudah terekstrak dalam pelarut

yang bersifat non-polar. Ada beberapa senyawa triterpenoid yang memiliki struktur siklik berupa alkohol. Senyawa triterpenoid juga dapat terikat dengan gugus gula, sehingga akan dapat tertarik oleh pelarut yang bersifat semi polar bahkan pelarut polar (Kristanti dkk, 2008).

Saponin merupakan glikosida alami yang terikat dengan steroid alkaloid atau triterpena. Saponin mempunyai aktivitas farmakologi yang cukup luas seperti imunomodulator, antitumor, antiinflamasi, antivirus, antijamur, efek hipoglikemik, dan efek hipokolesterol. Saponin juga mempunyai sifat yang beragam seperti terasa manis, pahit, dapat berbentuk buih, dapat menstabilkan emulsi, dan dapat menyebabkan haemolisis (Robinson, 1995).



Gambar 4. Struktur Umum Saponin (Noer, 2018)

Polifenol memiliki tanda khas yakni memiliki banyak gugus hidroksil dalam molekulnya. Zat ini juga dikenal dengan nama soluble tanin, merupakan metabolit sekunder yang terdapat dalam daun, biji dan buah dari tumbuhan tingkat tinggi yang bersifat antioksidan kuat. Polifenol secara alami dapat ditemukan dalam sayuran, buah, kacang, minyak zaitun, dan minuman (Noer, 2018).

2.1.4. Manfaat Daun Kersen

Tanaman kersen telah lama dimanfaatkan oleh masyarakat Peru sebagai tanaman obat tradisional. Daun kersen digunakan sebagai obat sakit kepala dan anti radang di Peru (Haki, 2009). Berdasarkan penelitian Arum (2012), menunjukkan bahwa daun kersen dapat dimanfaatkan sebagai antidiabetes

dan memiliki efek yang mampu menghambat aktivitas bakteri penyebab penyakit karena diduga mengandung senyawa flavonoid. Flavonoid adalah golongan terbesar senyawa fenol alam dan juga merupakan senyawa polar karena memiliki sejumlah gugus hidroksil, sehingga akan terlarut dalam pelarut polar seperti metanol dan etanol. Flavonoid adalah senyawa aktif yang dapat bermanfaat sebagai antiinflamasi, antioksidan, dan antibakteri karena memiliki efek yang mampu menghambat aktivitas bakteri penyebab penyakit.

2.2 Mencit (*Mus musculus*)

2.2.1. Klasifikasi

Klasifikasi pada mencit (*Mus musculus*) adalah sebagai

Berikut (Pribadi, 2008):

Kingdom	: Animalia
Filum	: Chordata
Classis	: Mamalia
Ordo	: Rodentia
Familia	: Muridae
Genus	: <i>Mus</i>
Spesies	: <i>Mus musculus</i>

2.2.2. Morfologi

Mencit (*Mus musculus*) termasuk mamalia pengerat yang cepat berkembang biak. Mencit memiliki ciri-ciri berupa bentuk tubuh kecil, berwarna putih, memiliki siklus estrus teratur yaitu 4-5 hari. Mencit telah banyak dipergunakan sebagai hewan percobaan dalam penelitian ilmiah karena siklus hidupnya yang relatif pendek, jumlah anak per kelahirannya banyak, variasi sifat-sifatnya tinggi, mudah ditangani, dan sifat anatomis dan fisiologisnya terdeteksi dengan baik (Tolistiawaty, 2014).

Mencit dapat hidup diberbagai daerah mulai dari iklim dingin, sedang maupun panas dan dapat hidup di kandang maupun bebas sebagai hewan liar. Mencit liar lebih suka dengan suhu lingkungan yang tinggi dan maupun pada suhu yang rendah mencit dapat beradaptasi dengan baik. Mencit dipilih sebagai hewan uji karena memiliki beberapa keuntungan yaitu daur estrusnya teratur, mudah dideteksi, periode kebuntingan yang singkat dan mempunyai anak yang banyak serta memiliki keselarasan pertumbuhan dengan kondisi manusia. Proses dan metabolisme dalam tubuhnya berlangsung cepat sehingga cocok untuk dijadikan sebagai objek penelitian (Agus, 2008).



Gambar 5. Mencit (*Mus musculus*) (Nugroho, 2020).

2.3 Hiperglikemia

Hiperglikemia menurut definisi berdasarkan kriteria Diabetes Melitus yang dikeluarkan oleh International Society for Pediatrics and Adolescent Diabetes (2011) adalah kadar gula darah sewaktu ≥ 11.1 mmol/L (200 mg/dL) ditambah dengan gejala Diabetes atau kadar gula darah puasa (tidak mendapatkan masukan kalori setidaknya dalam 8 jam sebelumnya) ≥ 7.0 mmol/L (126 mg/dL). Definisi lain hiperglikemia menurut World Health Organization (WHO) adalah kadar gula darah ≥ 126 mg/dL (7.0 mmol/L),

dimana kadar gula darah antara 100 dan 126 mg/dL (6,1 sampai 7.0 mmol/L) dikatakan suatu keadaan toleransi abnormal glukosa.

Hiperglikemia terdiri atas 2 yakni akut dan kronis. Hiperglikemia akut terjadi jika kadar glukosa darah meningkat atau menurun tajam dalam waktu singkat. Komplikasi akut yang biasanya terjadi adalah hipoglikemia, keadaan kadar glukosa darah kurang dari 50 mg/dL. Hiperglikemia kronis dapat mendorong produksi radikal bebas yang berlebihan dari proses auto-oksidasi glukosa, progresi protein, dan terjadi perubahan keseimbangan antioksidan tubuh. Pembentukan radikal bebas yang berlebihan dapat memicu penurunan antioksidan enzimatik tubuh dan kerusakan jaringan, sehingga menimbulkan atherosclerosis dan katarak (Szaleczky dkk., 1999).

Hiperglikemia merupakan gejala penyakit yang mengarah pada Diabetes melitus. Menurut Price dan Wilson (2005), terdapat tiga macam tipe Diabetes melitus, yaitu:

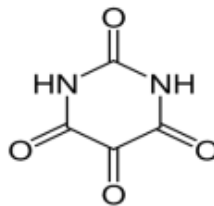
- Diabetes Melitus Tipe I Diabetes mellitus tipe I adalah penyakit hiperglikemia akibat ketiadaan absolute insulin. Penyakit ini disebut Diabetes melitus dependen insulin (DMID). Pengidap penyakit ini harus mendapatkan insulin pengganti. Diabetes tipe I biasanya dijumpai pada orang yang tidak gemuk berusia kurang dari 30 tahun, dengan perbandingan laki-laki sedikit lebih banyak daripada wanita.
- Diabetes Melitus Tipe II Diabetes melitus tipe II adalah penyakit hiperglikemia akibat insensitivitas sel terhadap insulin. Kadar insulin mungkin sedikit menurun atau berada dalam rentang normal. Karena insulin tetap dihasilkan oleh sel-sel beta pankreas, maka Diabetes melitus tipe II dianggap sebagai Noninsulin Dependent Diabetes Melitus (NIDDM). Diabetes melitus tipe II biasanya menyerang orang yang berusia lebih dari 30 tahun dan pasien wanita lebih banyak daripada pria.

- Diabetes Gestasional Diabetes gestasiional terjadi pada wanita hamil yang sebelumnya tidak mengidap diabetes. Sekitar 50% wanita pengidap kelainan ini akan kembali ke status nondiabetes setelah kehamilan berakhir, namun, risiko mengalami Diabetes tipe II pada waktu mendatang lebih besar daripada normal.

Gejala dan tanda yang akan muncul ketika seseorang mengalami Diabetes melitus adalah gula darah yang melebihi batas normal atau hiperglikemia (lebih dari 120 mg/dL atau 120 mg%), sering mengalami buang air kecil (poliuri), memiliki rasa haus yang tinggi (poli dipsi), berat badan yang terus menurun, nafsu makan yang tiinggi (polipagi) (Arif dkk., 2015).

2.4 Aloksan

Aloksan secara struktural merupakan suatu substrat derivat pirimidin sederhana. Aloksan diperkenalkan sebagai hidrasi aloksan pada larutan encer. Aloksan murni diperoleh dari oksidasi asam urat oleh asam nitrat. Aloksan merupakan senyawa hidrofilik dan tidak stabil. Waktu paruh pada suhu 37° C dan pH netral adalah 1,5 menit dan bisa lebih lama pada suhu yang lebih rendah. Sebagai diabetogenik aloksan dapat digunakan secara intravena, intraperitoneal (Szkudelski, 2001).



Gambar 6. Struktur Umum Aloksan (Szkudelski, 2001).

Aloksan secara cepat dapat mencapai pankreas, aksinya diawali dengan pengambilan yang cepat oleh sel β Langerhans. Pembentukan oksigen reaktif merupakan faktor utama pada kerusakan sel tersebut. Pembentukan oksigen reaktif diawali dengan proses reduksi aloksan dalam sel β Langerhans. Hasil dari proses reduksi aloksan adalah asam dialurat, yang kemudian mengalami oksidasi menjadi aloksan, menentukan siklus redoks untuk membangkitkan radikal superoksida. Salah satu target dari oksigen reaktif adalah DNA pulau Langerhans pancreas. Adanya ion ferro dan hidrogen peroksida membentuk radikal hidroksi yang sangat reaktif melalui reaksi fenton (Szkudelski, 2001).

Aloksan memiliki dua efek patologis yang berbeda: secara selektif menghambat sekresi insulin yang diinduksi glukosa melalui penghambatan spesifik glukokinase, sensor glukosa sel beta, dan menyebabkan keadaan Diabetes tergantung insulin melalui kemampuannya untuk menginduksi pembentukan ROS, mengakibatkan nekrosis selektif sel beta. Kedua efek ini dapat dikaitkan dengan sifat kimia spesifik aloksan, penyebut yang umum adalah serapan seluler selektif dan akumulasi aloksan oleh sel beta (Lenzen, 2007).

Aloksan merupakan suatu substrat yang secara struktural termasuk dalam golongan pirimidin sederhana. Nama aloksan berasal dari penggabungan kata allantoin dan oksalurea. Nama lain dari aloksan adalah 5,6-tetraoxypirimidin; 2,4,5,6-primidinetetron; 1,3-Diazinan-2,4,5,6-tetron (IUPAC) dan asam Mesoxalylurea 5-oxobarbiturat. Rumus kimia aloksan adalah $C_4H_2N_2O_4$. Aloksan murni dapat diperoleh dari hasil oksidasi asam urat oleh asam nitrat (Watkins *et al.*, 2008). Aloksan adalah senyawa kimia yang bersifat hidrofilik dan tidak stabil, memiliki waktu paruh pada pH 7,4 dan suhu 37°C selama 1,5 menit (Lenzen, 2007).

2.5 Ginjal

Ginjal adalah suatu organ yang secara struktural kompleks dan berkembang untuk beberapa fungsi, diantaranya ekskresi produk sisa metabolisme, pengendalian air dan garam, pemeliharaan keseimbangan asam dan basa, serta sekresi berbagai hormon dan autokoid (Maulana, 2010). Ginjal memiliki tekstur yang lembut dan berwarna coklat kemerah-merahan dan berada dibagian dorsal dinding tubuh, dikelilingi oleh jaringan lemak dan papila tunggal. Pada ginjal kanan yang normal berada di bagian anterior dan sedangkan ginjal kiri lebih berat dari pada ginjal betina (Putri, 2013).

Menurut Sloane (2004), beberapa fungsi ginjal antara lain:

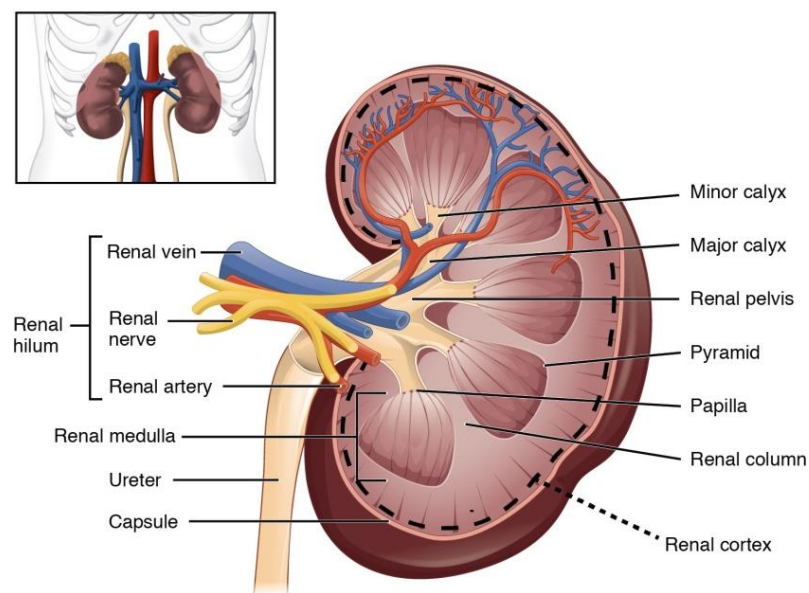
- a. Pengeluaran zat sisa organik, ginjal mengekskresi urea, asam urat, kreatin, produk penguraian hemoglobin dan hormon.
- b. Pengaturan konsentrasi ion-ion penting ginjal, mengekskresi ion natrium, kalium, magnesium, sulfat dan fosfat.
- c. Pengaturan keseimbangan asam basa tubuh, ginjal mengendalikan ekskresi ion hydrogen (H^+ bikarbonat (HCO_3^-), dan ammonium (NH_4^+)).
- d. Pengaturan produksi sel darah merah, ginjal melepas eritropoietin yang mengatur produksi sel darah merah dalam sumsum tulang.
- e. Pengendalian terbatas terhadap konsentrasi glukosa darah dan asam amino darah, melalui ekskresi glukosa dan asam amino berlebih, bertanggung jawab atas konsentrasi nutrisi dalam darah.
- f. Pengeluaran zat beracun, ginjal mengeluarkan polutan, zat tambahan makanan, obat-obatan atau zat kimia asing dari tubuh.

2.5.1. Anatomi Ginjal

Ginjal merupakan salah satu organ vital pada tubuh yang sangat penting dalam mempertahankan kesetabilan dalam tubuh. Bentuk ginjal mirip dengan kacang merah. Ginjal berwarna coklat kemerahan dengan permukaan yang halus (Snell, 2006). Bagian luar ginjal dibungkus oleh

simpai jaringan fibrosa tipis yang dapat dilepaskan dengan mudah dari parenkim di bawahnya (Leeson dkk, 2001). Pada tepi medial masing-masing ginjal yang cekung terdapat celah vertikal yang dikenal sebagai hilum renale yaitu tempat arteri renalis masuk dan vena renalis serta pelvis renalis keluar (Moore dan Anne, 2012).

Ginjal mendapat vascularisasi dari arteri renalis yang dicabangkan oleh aorta abdominalis. Masing-masing arterirenalis biasanya membelah menjadi arteri segmentalis yang masuk ke hilus renalis, empat di depan pelvis dan satu dibelakang pelvis renalis. Mereka tersebar ke berbagai segmen ginjal. Arteri segmentalis akan bercabang menjadi arteri lobaris, satu untuk setiap piramid ginjal. Sebelum masuk substansia ginjal, arterilobaris mempercabangkan dua atau tiga arteri interlobaris. Pada perbatasan korteks dan medula, arteri interlobaris mempercabangkan arteri arcuate yang melengkung sekitar basis piramid. Arteri arcuata mempercabangkan sejumlah arteri interlobularis yang berjalan ke atas dalam korteks. Arterioli aferen glomerulus merupakan cabang-cabang arteriinterlobularis. Sedangkan pembuluh darah baliknya adalah vena renalis yang bermuara ke vena cava inferior (Gerhastuti, 2009).



Gambar 7. Anatomi ginjal manusia (Moore dan Agur, 2002).

2.5.2. Fisiologi Ginjal

Ginjal memiliki fungsi untuk mengatur keseimbangan cairan tubuh, elektrolit dan asam basa dengan cara filtrasi darah, reabsorpsi selektif air, elektrolit dan non elektrolit. Ginjal juga berfungsi untuk mengeluarkan produk sisa metabolisme tubuh dan bahan kimia asing (Price dan Wilson, 2006). Selain itu, ginjal juga berfungsi untuk mengatur tekanan arteri, sekresi hormon, dan glukoneogenesis (Guyton dan Hall, 1997).

Proses penyaringan darah terjadi di ginjal. Darah yang membawa sisa metabolisme difiltrasi oleh glomerulus. Di tubulus ginjal, beberapa zat yang masih diperlukan tubuh direabsorpsi dan zat hasil sisa metabolisme disekresikan bersama air membentuk urin. Setiap hari tidak kurang dari 180 liter cairan tubuh difiltrasi di glomerulus dan menghasilkan urin sebanyak 1-2 liter (Purnomo, 2003). Urin yang disekresikan sebagian besar merupakan zat toksik. Hal ini mengakibatkan ginjal memiliki volume aliran darah yang tinggi, mengkonsentrasikan zat toksik pada filtrat, membawa zat toksik melalui tubulus dan mengaktifkan zat toksik tertentu. Oleh karena itu, ginjal merupakan organ sasaran utama dari efek toksik.

Glomerulus adalah sekumpulan kapiler yang terbentuk dari arteriol aferen dan disusun oleh jaringan ikat halus (Eroschenko, 2003). Glomerulus terdiri atas anyaman-anyaman kapiler yang saling berhubungan yang berbentuk seperti bola yang dibungkus oleh kapsula Bowman disebut corpusculum renalis malphigi. Glomerulus terdiri atas 5 bagian yaitu satu arteriol aferen dan eferen, kapiler yang melingkar-lingkar dilapisi sel endotel (glomerular tuft), permukaan luar kapiler yang dilapisi oleh sel epitel (podosit), mesangium, terdiri atas sel mesangium dan matriks dan membran basalis.

Tubulus kontortus proksimal dilapisi oleh sel-sel selapis silindris. Sel ini memiliki sitoplasma asidofik yang disebabkan oleh adanya mitokondria

panjang dalam jumlah besar. Apeks sel memiliki banyak mikrovili dengan panjang kira-kira satu μm yang membentuk brush border (Junqueira dan Carneiro, 2007). Pada kutub urinarius di korpuskel renalis, epitel pipih dilapiskan parietal kapsula bowman berhubungan langsung dengan epitel tubulus kontortus proksimal yang berbentuk kuboid atau silindris rendah. Filtrat glomerulus yang terbentuk di dalam korpuskel renalis masuk ke dalam tubulus kontortus proksimal yang merupakan tempat dimulainya proses absorpsi dan ekskresi (Junqueira dan Carneiro, 2002).

2.5.3. Kelainan Pada Ginjal

Kerusakan yang terjadi pada glomerulus adalah Atrofi glomerulus menyebabkan terganggunya proses filtrasi, sehingga dapat menyebabkan gagal ginjal atau berkurangnya kemampuan untuk menyaring darah. Jika kemampuan untuk menyaring darah dan protein dapat keluar bersamaan dengan urin atau malah tertimbun pada tubulus karena dapat lolos dari proses filtrasi (Hasnisa, 2014).

Faktor yang dapat menyebabkan terjadinya kerusakan pada tubulus proksimal adalah kemampuan ginjal untuk mengkonsentrasi substansi xenobiotik didalam sel. Jika suatu senyawa kimia terlebih dahulu diakumulasi kedalam tubulus proksimal maka substansi kimia akan direabsorpsi di dalam urin melalui sel epitel tubulus dengan konsentrasi yang tinggi (Hasnisa ddk, 2014).

Selain perubahan fisiologis respon kerusakan histologi ginjal juga dapat terlihat melalui perubahan histologi ginjal. Kerusakan ginjal akibat zat toksik akan memperlihatkan struktur gambaran mikroskopis berupa degenerasi sel tubulus kontortus, nekrosis, dan edema. Menurut Suhita dkk, (2013) akumulasi lemak yang abnormal dalam sitoplasma yang besarnya bervariasi dan mendesak inti ke tepi dapat mengakibatkan degenerasi lemak karena adanya toksin, malnutrisi

protein, diabetes, obesitas dan anoksia. Jika lemak berlebih, terjadi gangguan fungsi sel yang menyebabkan perubahan perlemakan dalam sel dan dapat mengakibatkan nekrosis. Nekrosis yaitu sel-sel yang telah mengalami perubahan dan mengarah pada kematian sel akibat zat toksik yang masuk bersama darah menuju ginjal.

III. METODE PENELITIAN

3.1 Waktu dan Tempat

Penelitian dilaksanakan pada bulan Desember 2021- Maret 2022 yang diawali dengan maserasi daun kersen di laboratorium Kimia Organik, Universitas Lampung. Setelah maserasi daun kersen dilanjutkan dengan pemeliharaan hewan uji, penginduksian aloksan, pemberian bahan uji ekstrak etanol daun kersen (*Muntingia calabura*) pada hewan uji dan pengambilan sampel darah yang dilaksanakan di Laboratorium Zoologi, Jurusan Biologi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Lampung. Proses pembuatan preparat histologi ginjal yang dilakukan di Laboratorium Histopatologi dan Patologi Fakultas Kedokteran Universitas Lampung.

3.2 Alat dan Bahan

Alat yang digunakan dalam penelitian yaitu alat pemeliharaan mencit (tempat pakan, tempat minum, bak plastik dan kawat penutup sejumlah 20). Alat ekstraksi (oven, *rotary evaporator*, blender, *corong Buchner*, dan kertas saring). ,set alat nekropsi (pinset, gunting, pins, papan bedah, tabung sampel, gelas arloji), *object glass*, *cover glass*, mikroskop, timbangan digital, jarum sonde, gelas ukur, Erlenmeyer, sarung tangan, masker, spidol dan kamera untuk dokumentasi.

Bahan dalam penelitian adalah mencit jantan berumur 2-3 bulan dengan berat badan \pm 30 – 40 gram sebanyak 20 mencit yang diperoleh dari Balai Veteriner Lampung. Bahan yang digunakan dalam memelihara mencit (minum, pakan mencit serta sekam padi), aloksan sebagai penginduksi diabetes, etanol 96%, larutan ringer untuk mencuci organ setelah dibedah, bahan pembuatan preparat mikroteknik (xylol, alkohol bertingkat, paraffin, larutan pewarna Harris Hematoxylin Eosin, dan kanada balsam), daun kersen (*Muntingia calabura*) dan *aqua pro injection* sebagai pelarut aloksan.

3.3 Rancangan Penelitian

Penelitian ini termasuk kedalam penelitian eksperimental dengan menggunakan desain Rancangan Acak Lengkap (RAL) yang terdiri dari 5 kelompok perlakuan sebagai berikut :

1. Kelompok K(-) : Kelompok yang hanya diberi pakan dan minum
2. Kelompok K(+) : Kelompok yang diinduksi aloksan 160 mg/kgbb.
3. Kelompok P1 : Kelompok yang diinduksi aloksan 160 mg/kgbb dan ekstrak etanol daun kersen dengan dosis 300 mg/kgbb selama 14 hari secara oral.
4. Kelompok P2 : Kelompok yang diinduksi aloksan 160 mg/kgbb dan ekstrak etanol daun kersen dengan dosis 400 mg/kgbb selama 14 hari secara oral.
5. Kelompok P3 : Kelompok yang diinduksi aloksan 160 mg/kgbb dan ekstrak etanol daun kersen dengan dosis 500 mg/kgbb selama 14 hari secara oral.

Besar sampel yang digunakan dalam penelitian berdasarkan buku panduan penelitian WHO yang menyebutkan minimal 5 ekor mencit. Untuk menghitung besar sampel menggunakan rumus Federer (Federer, 1991) yaitu :

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

Keterangan :

Nilai t : jumlah perlakuan selama penelitian

Nilai n : jumlah pengulangan setiap kelompok perlakuan

Dari rumus diatas dapat dihitung besar sampel sebagai berikut :

T = 5, sehingga:

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

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

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

$$4n - 4 \geq 15$$

$$4n \geq 19$$

$$n \geq 19/4$$

$$n \geq 5$$

Pada penelitian ini besar sampel yang digunakan dalam setiap kelompok perlakuan sebanyak 5 ekor mencit. Sehingga jumlah sampel pada penelitian ini adalah 25 ekor mencit.

3.4 Pelaksanaan Penelitian

3.4.1. Persiapan Bahan Uji

Penelitian ini menggunakan bahan uji berupa ekstrak daun kersen yang dijabarkan sebagai berikut.

A. Persiapan Ekstrak Daun Kersen

Tahapan ekstrak daun kersen (*Muntingia calabura*) sebagai berikut:

1. Dipilih daun kersen yang berwarna hijau tua, ditimbang dan dicuci dengan air.
2. Daun kersen dikering anginkan selama 24 jam, setelah itu potong kecil-kecil dan masukan ke dalam oven dengan suhu 70°C selama 24 jam.
3. Timbang daun kersen yang sudah kering kemudian hauskan dengan blender sampai berbentuk serbuk/ simplisia.
4. Masterasi serbuk /simplisia daun kersen dengan etanol 96% sebanyak 1L selama 3 X 24 jam.
5. Saring maserat dengan corong *buchner* hingga diperoleh filtrat.
6. Pekatkan filtrat dengan *rotary evaporator* pada suhu 50°C hingga diperoleh ekstrak kental, setelah itu masukan ke oven hingga diperoleh ekstrak dalam bentuk pasta dan larutkan dengan Na-CMC 1%.

B. Pengujian Fitokimia Ekstrak Etanol Daun Kersen (*Muntingia calabura* L.)

Pengujian fitokimia bertujuan untuk mengetahui senyawa metabolit sekunder yang terdapat pada suatu tanaman tersebut. Prosedur pengujian fitokimia tertera pada Tabel berikut (Hadi dan Permatasari, 2019).

Tabel 1. Uji Fitokimia Daun Kersen

Jenis Uji	Perlakuan	Indikator
Flavonoid	0,5 ml sampel + 0,5g serbuk Mg + 5 ml HCL pekat	Perubahan warna menjadi merah atau kuning dan terbentuk busa. Warna merah sekali : +++, merah sedang : ++, sedikit : +.
Alkaloid	0,5 ml sampel + 5 tetes kloroform + 5 tetes pereaksi Meyer (1g KI dilarutkan dalam 20 ml akuades dan ditambahkan 0,271 g HgCl ₂)	Perubahan warna menjadi putih kecoklatan dan terbentuknya endapan. Jumlah endapan banyak : +++, sedang : ++, sedikit : +.
Tannin	1 ml sampel + tetes larutan FeCl ₃	Perubahan warna hijau, biru kehijauan atau biru kehitaman, atau adanya endapan menunjukkan positif tannin. Jumlah endapan banyak : +++, Sedang : ++, sedikit : +
Saponin	0,5 ml sampel + 5 ml akuades, dikocok dengan kuat kemudian diamkan selama 30 detik.	Ketinggian busa 1cm dalam waktu 30 detik.

3.4.2. Pesiapan Hewan Uji

Hewan uji yang digunakan dalam penelitian adalah mencit jantan (*Mus musculus L.*) dengan jumlah 25 ekor yang berumur 2-3 bulan dengan berat badan $\pm 30 - 40$ gram. Mencit diperoleh dari Balai Penelitian dan Pengujian Veteriner (BPPV) Regional III, Bandar Lampung.

Setelah itu mencit diaklimatisasi selama 1 minggu dengan tujuan agar mencit dapat beradaptasi dengan lingkungan kandang yang baru. Selama aklimatisasi mencit diberi pakan standar berupa pelet dan air minum secara *ad libitum*.

3.4.3. Penginduksian Aloksan

Penelitian ini menggunakan aloksan sebagai penginduksi diabetes dengan dosis 160 mg/kgbb. Penggunaan dosis tersebut mengacu pada penelitian Nurfitri dkk. (2018) yang menemukan bahwa pemberian aloksan 160 mg/kgbb dapat membuat mencit menjadi diabetes. Langkah awal yang dilakukan adalah memuaskan mencit selama \pm 6-8 jam. Setelah memuaskan mencit diukur kadar glukosa darah dan kolestrol dengan menggunakan glucometer serta berat badanya dengan menggunakan timbangan digital. Setelah luka ekor mulai kering atau sekitar dua jam setelah pengukuran kadar gula darah kolesterol maka mencit di induksi aloksan secara subkutan pada bagian tengkuk.

Sebelum di induksi ke mencit, aloksan dilarutkan dengan 0,3 ml aqua pro injection. setelah 24 jam penginduksian dilakukan pemberian air gula 5% sebanyak 0,3 ml secara oral. Hal ini bertujuan untuk mencegah teradi hiperglikemia yang berlebihan. Setelah 5 hari penginduksian aloksan maka pengukuran kadar gula darah dan koleterol ke -2 dilakukan. Mencit yang digunakan dalam penelitian ini adalah mencit dengan kadar glukosa darah \geq 125 mg/dl, penentuan kadar glukosa darah ini didasarkan pada International Diabetes Federation yang menyatakan bahwa kadar glukosa darah \geq 125 mg/dl sudah dikatakan diabetes mellitus. Setelah mencit positif mengalami peningkatan kadar glukosa darah maka selanjutnya diberikan perlakuan ekstrak duan kersen selama 14 hari.

3.4.4. Pemberian Ekstrak Etanol Daun Kersen

Ekstrak etanol daun kersen diberikan dengan dosis 400 mg/kg bb selama 14 hari. Pemberian dosis tersebut mengacu pada penelitian Widhya dkk.(2018)

yang menyatakan bahwa ekstrak daun kersen dengan dosis 400 mg/kgbb efektif dalam menurunkan kadar gula darah.

3.4.5. Nekropsi dan Pengambilan Sampel Organ

Pembedahan (nekropsi) dilakukan pada hari ke 14 atau di akhir penelitian. Nekropsi dilakukan setelah mencit dibius dengan kloroform. Saat nekropsi, organ ginjal mencit diambil dan dicuci dengan larutan ringer atau cairan infus agar darah yang menempel hilang, lalu diletakkan di atas alumunium foil kemudian ditimbang menggunakan timbangan digital. Selanjutnya dimasukkan ke dalam wadah sampel yang berisi buffer formalin 10 % agar terfiksasi

3.5. Pembuatan Histologi Ginjal

perubahan yang terjadi terhadap glomerulus dan tubulus proksimal dievaluasi melalui gambaran histologi dengan cara pemeriksaan dengan menggunakan tehnik pewarnaan hematoaksinin eosin (HE). Pemeriksaan histologi dilakukan di Laboratorium Patologi, Balai Penyidikan Dan Pengujian Veteriner (BPPV) Regional III Bandar Lampung.

3.6. Tehnik Pembuatan Slide

3.6.1. Trimming

Trimming merupakan proses pemotongan tipis jaringan setebal kurang lebih 2-4 mm dengan orientasi sesuai organ yang akan dipotong yaitu pada bagian glomerulus dan tubulus proksimal. Proses ini dilakukan setelah sebelumnya spesimen yang berupa potongan organ difiksasi terlebih dahulu dengan menggunakan larutan pengawet yang diberikan buffer formalin atau 10%

formalin. Setelah itu potongan jaringan ginjal tersebut dan dimasukkan ke dalam embedding cassette.

3.6.2. Dehidrasi

Proses dehidrasi dilakukan dengan menggunakan *tissue processor* yang bertujuan untuk menghilangkan kandungan air dalam jaringan. Proses ini dilakukan secara bertahap dengan menggunakan larutan alkohol (konsentrasi 70-100%). Setelah proses dehidrasi selesai dilanjutkan dengan proses clearin menggunakan larutan xylol dan impregnasi menggunakan larutan *paraffin*.

3.6.3. Embedding

Setelah melalui proses dehidrasi, maka jaringan yang berada dalam embedding cassette dipindahkan ke dalam base mold, kemudian diisi dengan paraffin cair, yang selanjutnya diletakan pada balok kayu ukuran 3x3 cm.

3.6.4. Cutting

Proses cutting dilakukan dalam ruangan dingin. Sebelumnya blokterlebih dahulu didinginkan. Pemotongan diawali dengan pemotongan kasar yang selanjutnya dilakukan pemotongan halus dengan ketebalan 4-5 mikron. Setelah dipotong, selanjutnya dipilih lembaran potongan yang baik, lalu diapungkan di air. Kemudian lembaran jaringan dipindahkan dalam water bath. Selama beberapa detik sampai mengembang sempurna. Selanjutnya jaringan ditempatkan pada slide bersih dengan cara menyendok lembaran jaringan tersebut didalam 0 water bath. Setelah itu, slide ditempatkan pada inkubator (30⁰C) selama 24 jam sampai jaringan melekat sempurna.

3.6.5. Staining

Setelah jaringan melekat dengan sempurna, selanjutnya dilakukan pewarnaan slide dengan menggunakan tehnik penwarnaan Hematosilin Eosin (HE).

3.6.6. Mounting

Penetesan bahan mountin dilakukan dengan menggunakan canada balsam dan ditutup dengan *coverglas*, dan dicegah jangan sampai terbentuk gelembung udara.

3.6.7. Pembacaan Slide

Pembacaan slide dilakukan dengan memeriksa slide dibawah mikroskop cahaya dan mengamati perubahan yang terjadi pada glomerulus dan tubulus proksimal.

3.7. Gambaran Histopatologi Organ Ginjal Mencit (*Mus musculus L.*)

Gambaran histopatologi ginjal mencit dilihat dengan cara mengamati kerusakan jaringan pada preparat histologi ginjal mencit seluruh kelompok perlakuan, kemudian dilakukan skoring derajat kerusakan pada 5 lapang pandang. Skoring ginjal merupakan akumulasi dari dua bagian, yaitu skoring kerusakan ginjal meliputi glomerulus dan tubulus ginjal. Berdasarkan penelitian Dewi (2019) dan Muhartono dkk . (2016), skoring derajat kerusakan ginjal tercantum pada Tabel 2.

Tabel 2. Skoring Derajat Kerusakan Ginjal.

Skoring Kerusakan Ginjal	
Kriteria kerusakan	Skor
Normal	0
Tidak sepenuhnya normal	0,5
Infiltrasi sel radang	1
Edema spatium bowman	2
Nekrosis	3
Pembengkakan Tubulus	4

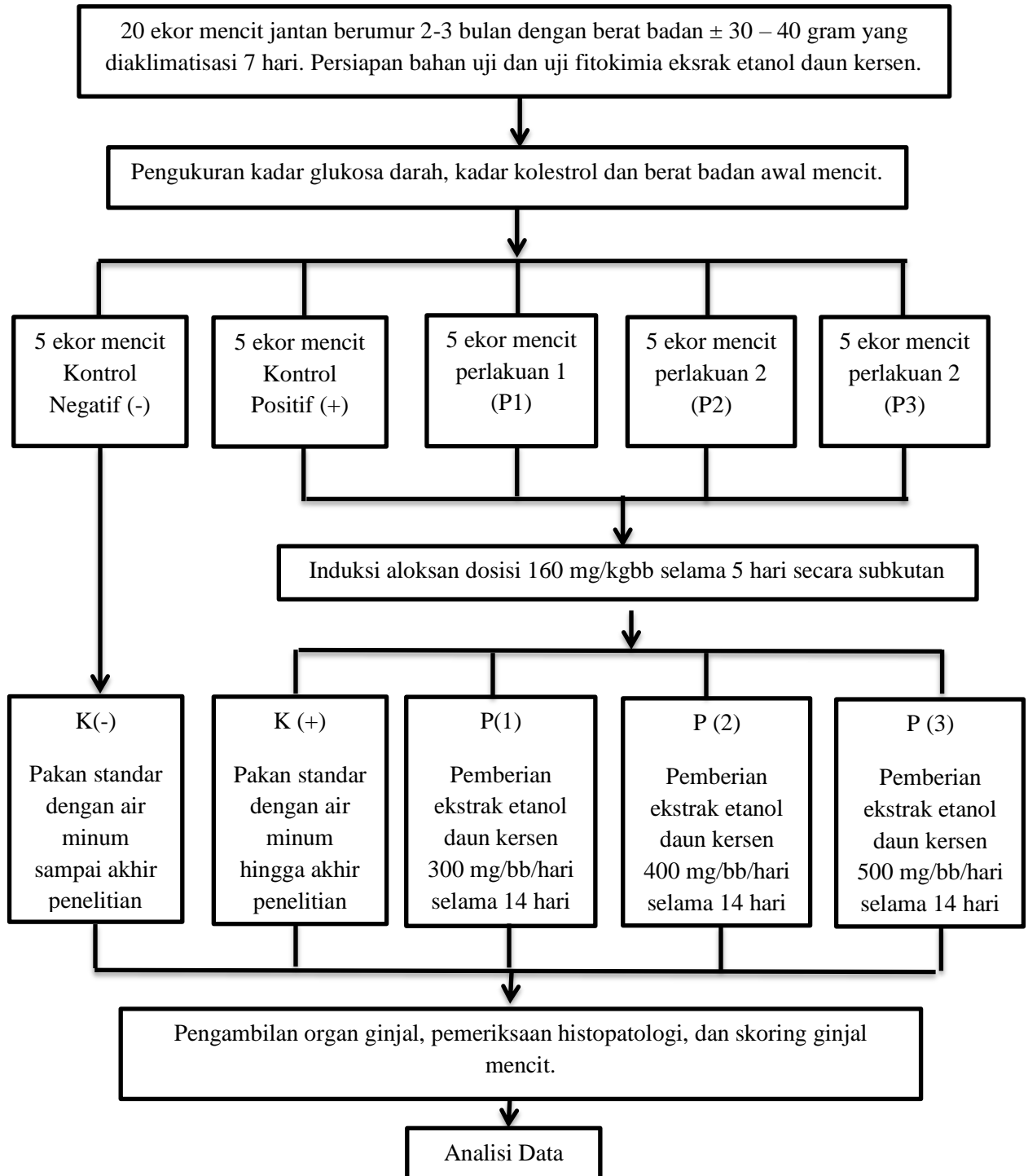
3.8. Parameter Yang Diamati

Parameter yang diamati dalam penelitian ini yaitu struktur histologi ginjal mencit yang meliputi glomerulus dan tubulus proksimal, baik kelompok kontrol maupun yang diberi perlakuan.

3.9. Analisis Data

Data hasil skoring kerusakan histopatologi ginjal mencit dianalisis dengan uji statistik non-parametrik *Kruskall-Wallis* dengan taraf kepercayaan 95%. Setiap data yang diperoleh dari masing-masing kelompok uji dibandingkan dengan data yang diperoleh dari kelompok kontrol. Perbandingan yang dilakukan bertujuan untuk menganalisis perubahan yang terjadi pada struktur histopatologi ginjal mencit hiperglikemia kelompok uji dengan kelompok lain. Jika terdapat perbedaan, dilanjutkan dengan uji *post hoc Mann-Whitney* untuk mengetahui kelompok mana yang memiliki perbedaan (Ramadhani, 2014).

3.10. Diagram Alir Penelitian



Gambar 8. Diagram Alir Penelitian.

V. KESIMPULAN DAN SARAN

5.1 Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian yang telah dilakukan dapat diambil kesimpulan bahwa :

1. Pemberian ekstrak etanol daun kersen (*Muntingia calabura L*) dapat memperbaiki kerusakan histopatologi ginjal dengan memperbaiki glomerulus dan sel epitel tubulus ginjal pada mencit (*Mus musculus L.*) yang diinduksi aloksan.
2. Pemberian ekstrak etanol daun kersen kersen (*Muntingia calabura L*) pada dosis 500mg/bb/hari paling efektif dalam mempengaruhi perubahan histopatologi glomerulus dan sel epitel tubulus ginjal mencit (*Mus musculus L.*) dengan rerata skor 2,7.

5.2 Saran

Untuk memperoleh hasil yang lebih baik, penulis menyarankan :

1. Menggunakan streptozotocin sebagai agen induksi diabetes pada hewan percobaan, sehingga peningkatan kadar glukosa darah terjadi dengan cepat.
2. Melakukan kombinasi ekstrak etanol daun kersen (*Muntingia calabura L*) dan taurin pada perlakuan untuk mendapatkan hasil yang lebih baik

DAFTAR PUSTAKA

- A. Jazilah, Rosita, Pambudi A. 2006. *Keragaman dan kandungan antioksidan golongan flavonoid Selaginella di Wanawisata Cangkuang, Sukabumi [laporan studi lapangan]*.Departemen Biologi. FMIPA. Institut Pertanian Bogor.
- Aligita, W., Elis, S., Ika, K.A., Lusi, H. dan Jejen, R. 2018. Antidiabetic Activities of *Muntingia calabura* L. Leaves Water Extract in Type 2 Diabetes Mellitus Animal Models. *The Indonesian Biomedical Journal* 10(2) : 165-70.
- American Diabetes Association. 2010. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*, 33(Suppl 1): p. S62-S69.
- Angelina, G.H., Azmizah, Soehartojo, S. 2000. *Pengaruh pemberian air sungai dan PDAM Jangir terhadap perubahan histologis ginjal tikus putih (Rattus novergicus)*. *Media Ked. Hewan*,16(3):180-185.
- Apriyanti, Erna. (2016). *Efek Ekstrak Etanol Daun Kersen Terhadap Penghambatan Peningkatan Kadar Gula Darah Pada Tikus Putih Jantan Galur Wistar*. Diakses Pada Tanggal 12 November 2018. <https://Scholargoogle.Co.Id.Efek-Ektrak-Etanol-Daun-Kersen-Html>.
- Arum , Supartono, S. (2012). Isolasi dan uji daya antimikroba ekstrak daun kersen (*Muntingia calabura*). *Jurnal MIPA*, 35(2), 165–174.
- Barati, M.T., Taher, F., Golgiri. 2008. Evaluation of Diabetes Mellitus in Patien With Sepsis. *Clinical of Infection Disease*, 3(4):221-225.

Brahmachari, G., 2011, Bio- Flavonoids With Promising Antidiabetic Potentials: *A Critical Survey*, Research Signpost, 187-212.

Corwin, E.J. 2009. *Handbook of Patophysiology* (Terjemahan) 3rd ed. EGC. Jakarta.

Eroschenko VP, 2003. *Atlas Histologi di Fiore dengan Korelasi Fungsional*. Jakarta. EGC.

Evans, W.C. 2009. *Trease and Evans Pharmacognosy*. WB Saunder Ltd. London

Felicia, N. 2012. 2030: *Penderita Diabetes Indonesia Meningkat 2 Kali Lipat*. <http://www.beritasatu.com>. Tanggal akses 14 November 2012.

Fithriani, D. 2009, Potensi Antioksidan *Caulerpa racemosa* di Perairan Teluk Harun Lampung. (*Tesis*). Institut Pertanian Bogor. Bogor

Gautama, Agus. 2008. *Penggunaan Mencit dan Tikus Sebagai Hewan Model Penelitian Nikotin*. Skripsi. Program Studi Teknologi Produksi Ternak Fakultas Peternakan Institut Pertanian Bogor. Bogor.

Gerhastuti BC, 2009. *Pengaruh Pemberian Kopi Dosis Bertingkat Per Oral Selama 30 Hari Terhadap Gambaran Histologi Ginjal Tikus Wistar*. Laporan Akhir Karya Tulis Ilmiah Universitas Diponegoro: Semarang.

Guyton, A.C. dan, Hall, J.E. 2007. *Buku Ajar Fisiologi Kedokteran*. Edisi II. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC.

Haki, Mohandis. (2009). *Efek Ekstrak Daun Talok (Muntingia Callabura) Terhadap Aktivitas Enzim SPGT Pada Mencit Yang Diinduksi Karbon Tetraklorida*. Skripsi, Universitas Sebelas Maret. Diakses Pada Tanggal 14 April 2018.

Handani, A.R., Salim, M.N., Harris, A., Budiman, H., Zainudin, Sugito. 2015. Pengaruh Pemberian Kacang Panjang (*Vigna unguiculata*) Terhadap Struktur Mikroskopis Ginjal Mencit (*Mus musculus*) yang Diinduksi Aloksan. *Jurnal Medika Veterinaria*, Vol. 9 No. 1.

- Hasnisa., Juswono,U.P. dan, Wardoyo, A.Y. 2014. Pengaruh Paparan Asap Kendaraan Bermotor terhadap Gambaran Histologi Organ Ginjal Mencit (*Mus musculus L.*).In Diabetes Militus Model Mice. *Jurnal Medika Planta* 1(4).Instalasi Hewan Coba. *Jurnal Vektor Penyakit*, Vol. 8 No. 1 (2014).
- Jansen, M.A.M., Korevaar, J.C., Merkus, M.P., Dekker, F.W., Boeschoten, E.W., Krediet, R.T. 2010. Quality of Life in Predialysis End-Stage Renal Disease Patients At The Initiation of Dialysis Therapy. *Peritoneal Dialysis International*, 20: 69-75.
- Junqueira LC dan, Carneiro J, 2002. *Histologi Dasar*. Edisi ke-5.Buku Kedokteran ECG Jakarta. 427.
- Kaneeda, N., Pezzuto, J.M., Soejarto, D.D., Kinghorn, A.D., Farnwort, N.R., Santisuk, T. 1991, Plant anticancer agents and new cytotoxic flavanoids from *Muntingia calabura* roots, *J. Nat. Prod.*, 54:196-206.
- Kristanti, A.N., Aminah, N.S., Tanjung, M. dan, Kurniadi, B. 2008. *Buku Ajar Fitokimia*. Airlangga University Press. Surabaya. Indonesia.
- Leeson C. Leeson R. Thomas S dan, Anthony P, 2001. *Buku Ajar Histologi*. Edisi 5. Jakarta : EGC.
- Lenzen, S. 2008. The Mechanism of Alloxan and Streptozotocin Induced Diabetes. *Diabetologia*, 51. p. 216-226.
- Maulana, A. I. 2013. Pengaruh Tauge (*Phaseolus radiatus*) terhadap Kerusakan Sel Ginjal Mencit (*Mus musculus L.*) yang Diinduksi Parasetamol. [Skripsi]. Surakarta: Universitas Sebelas Maret.
- Mahmood, N.D., Nasir, N.L.M., Rofiee, M.S., Tohid, S.F.M., Ching, S.M., The L.K., Saleh, M.Z., and Zakaria, Z.A. 2014. *Muntingia calabura*: A Review Of ItsTraditional Uses, Chemical Properties, And Pharmacological Observations.*Pharmaceutical Biology*, Malaysia. 1606 – 1608
- Mescher, A. L. 2011. *Histologi Dasar Junqueira*: Teks dan Atlas. EGC. Jakarta

- Mintowati, K.E., Fitriyana, S. Dan, Astuti, M.D. 2013, Struktur anatomi dan uji aktivitas antioksidan ekstrak metanol daun kersen (*Muntingia calabura*), Prosid. *Semirat*. FMIPA Unila, 291-296.
- Moore, K.L. dan, Agur A.M.R., 2002. *Anatomi Klinis Dasar*. Hipokrates. Jakarta.
- Moore, K.L. dan, Anne M.R., 2012. *Anatomi klinis dasar*. Hipokrates. Jakarta. 278-9.
- Muhartono, Windarti, I., Liantari, D.S., Susianti. 2016. Risiko Herbisida Paraquat Diklorida terhadap Ginjal Tikus Putih *Sprague Dawley*. *Jurnal Kedokteran Brawijaya*, 29(1):43-46.
- National Kidney Foundation (NKF), 2002. Kidney Disease Outcome Quality Initiative (K/DOQI). Advisory Board: K/DOQI clinical practice guideline for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. Kidney Disease Outcome Quality Initiative. *America Journal of Kidney Disease*, 17: S19-S28.
- Netty, E. P. 2002. *Diabetes Mellitus Tipe I dan Penerapan Terapi Insulin Flexibel pada Anak dan Remaja*. Diajukan pada Forum Komunikasi Ilmiah (FKI) Lab./SMF Ilmu Kesehatan Anak FK UNAIR/RSUD Dr. Soetomo Surabaya.
- Noer Shafa ,Rosa Dewi Pratiwi, Efri Gresinta. 2018. Penetapan Kadar Senyawa Fitokimia (Tanin, Saponin Dan Flavonoid Sebagai Kuersetin) Pada Ekstrak Daun Inggu (*Ruta angustifolia L.*). *Jurnal Ilmu-ilmu MIPA*. 2503-2364.
- Norma dan Nur Hadrayanti, 2019. Pengaruh Rebusan Daun Kersen terhadap Penurunan Gula Darah Sewaktu pada Klien Diabetes Mellitus Tipe II di Wilayah Kerja Puskesmas Klasaman Kota Sorong Tahun 2018. *Jurnal Ilmiah Praktisi Kesehatan Masyarakat Sulawesi Tenggara*, Volume 3, (2), 6-10.

- Nugroho, A.E. 2006. Review hewan percobaan diabetes mellitus: Patologi dan mekanisme aksi diabetogenik. *Biodiversitas*. 4(7):379-381.
- Pramono Vembriarto. (2014). Pengaruh Ekstrak Buah Kersen (*Muntingia calabura L.*) Terhadap Kadar Gula Darah Tikus Putih (*Rattus novergicus*) yang Diinduksi Streptozotocin (STZ). *Jurnal Sain Veteriner*, 32(2), 126-421.
- Prasetyo, A. D., Sasongko, H., Iii, K., dan, Soepomo, J. P. (2014). Aktivitas antibakteri ekstrak etanol 70 % daun kersen (*Muntingia Calabura L.*) terhadap bakteri *Bacillus subtilis* dan *Shigella dysenteriae*. *JUPEMASI-PBIO*, 1(1), 98–102.
- Pribadi, G.A. 2008. *Penggunaan Mencit dan Tikus Sebagai Hewan Model Penelitian Nikotin. (Skripsi)*. Fakultas Peternakan, Institut Pertanian Bogor. Bogor.
- Price SA. dan, Wilson LM, 2005. *Patofisiologis: Konsep Klinis Proses-Proses Penyakit*. Edisi 6. EGC. Jakarta.
- Purnomo, L.H. 2002. Manfaat Beberapa Jenis Tumbuhan Mangrove Sebagai Bahan Obat Tradisiional. *Warta Oseanografi*, Vol. XVI, No. 4, hal 10-12.
- Purwanti, E. 2019. Efek Ekstrak Tumbuhan Suruhan (*Peperomia pellucida*) Terhadap Gambaran Histopatologi Ginjal Dan Kadar Glukosa Darah Pada Mencit Jantan Yang Diinduksi Aloksan. (*Skripsi*). Fakultas Matematika Dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Lampung. Bandar Lampung.
- Putri, D. M., Busman,H., Nurcahyani,N. 2013. Gambaran Histologis Tubulus Proksimal Ginjal Mencit (*Mus musculus L.*) Jantan yang Terpapar Kebisingan, *Lembaga Penelitian Universitas Lampung* :363.
- Ramadhani, A D. 2014. Pengaruh Ekstrak Kloroform Daun Ki Koneng (*Arcangelisia flava*) Terhadap Histopatologi Jantung Tikus Jantan Galur Wistar yang Dipapar Doksorubisin. [*Skripsi*]. Universitas Jember. Jember

- Rehman, G., Khan, S.A., Hamayun, M. 2005. Studies on Diabetic Nephropathy and Secondary Diseases in Type 2 Diabetes. *Int. J. Diab Dev Ctries*, 25: 25-29.
- Robinson, T. 1991. *Kandungan Organik Tumbuhan Tingkat Tinggi*. diterjemahkan oleh Prof. Dr. Kosasih Padmawinata. ITB Press. Bandung. ISBN : 979859147.
- Roslizawaty., Budiman, H., Laila, H dan Herrialfian. 2013. Pengaruh Ekstrak Etanol Sarang Semut (*Myrmecodia sp.*) Terhadap Gambara Histopatologi Ginjal Mencit Jantan (*Mus musculus L.*) Jantan yang Hiperurisemia. *Jurnal Medika Veterinaria*. 7(2).
- Rustama DS, D. Subardja, MC Oentario, NP. Yati, S.N. Harjantien. 2010. *Diabetes melitus*. Buku Ajar Endokrinologi Anak, Jakarta: Sagung Seto, 124-161.
- Sadli, Nurul ,Wahyu, Utami, Ima ,Sari. (2015). *The Cytotoxic Activity Of Ethylacetatefraction Of Kersen (Muntingia Callabura L) Leaves Agains Larvae Shrimp Artemia Salina Leach*. 15(2), 42.
- Santoso, S., Rachmawati, B., Retnoningrum, D. 2018. Perbedaan Jumlah Leukosit, Neutrofil dan Limfosit Absolut pada Penderita DM Tipe 2 Terkontrol dan Tidak Terkontrol. *JKD*, Vol.7 : 854 862.
- Saranya, M., Nithiya, T. 2015. Evaluation of Relationship Between Renal Abnormalities and Dyslipidemia on Type 2 Diabetes mellitus. *WJPPS*, 4:823-33.
- Sari, N. dan Hisyam, B. 2014. Hubungan antara Diabetes Melitus Tipe II dengan Kejadian Gagal Ginjal Kronik di Rumah Sakit PKU Muhammadiyah Yogyakarta Periode Januari 2011 sampai Oktober 2012. *JKKI*, Vol.6.
- Sloane. 1994. *Anatomi Dan Fisiologi Untuk Pemula*. Buku Kedokteran. Jakarta.
- Snell, Richard, S., 2006. *Anatomi Klinik untuk Mahasiswa Kedokteran Edisi 6*. Jakarta : EGC.

- Soegondo. 2010. *Penatalaksanaan Diabetes Mellitus Terpadu*. Jakarta: Balai Penerbit FKUI.
- Soelistijo. 2015. *Konsensus Pengelolaan dan Pencegahan Diabetes Melitus Tipe 2 di Indonesia*. PB. Perkeni. Jakarta.
- Sondang, M., Elisabeth, B., dan, Widhi B. 2005, Efek antihiperqlikemia dari ekstrak kulit buah manggis (*Garcinia mangostana* L.) terhadap tikus putih jantan galur wistar (*Rattus norvegicus* L.) yang diinduksi sukrosa, *Skripsi*, S.Farm, Fakultas Matematika dan Pengetahuan Alam, Universitas Sam Ratulangi, Manado.
- Sudoyo, A.W., Setiyohadi, B., Alwi, I., Simadibrata, M., Setiati, S. 2014. Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam. Edisi IV. Jilid III. *Pusat Penerbitan Departemen Ilmu Penyakit Dalam FKUI Jakarta*. Hal: 1857 -9.
- Suhita NLPR, Sudira IW, Winaya I,B,O., 2013. Histopatologi Ginjal Tikus Putih Akibat Pemberian Ekstrak Pegagan (*Centella asiatica*) peroral. *Buletin Veteriner Udayana*. 5 (2): 71-78.
- Suryati, Elidahanum, H., Winda, A., Nasty, R. 2018. Karakterisasi dan Uji Sitotoksik Daun Jeruju (*Acanthus illicifolius*). *Jurnal Sains Farmasi dan Klinis*, Vol 5, No.3.
- Szkuldelski, T. 2008. The Mechanism of Alloxan and Streptozotocin Action in B Cells of The Rat Pancreas. *Physiol. Res*. 50: 536-546, 2001.
- Utami, P.R. dan Fuad, K. 2018. Gambaran Kadar Hemoglobin Pada Penderita Diabetes Melitus Komplikasi Ginjal. *Jurnal Kesehatan Perintis (Perintis's Health Journal)*, Vol 5, No 1.
- Widowati, L., B. Dzulkarnain dan, Sa'roni. 1997. Tanaman Obat Untuk Diabetes Mellitus. *Cermin Dunia Kedokteran* (116): 53.
- Widyawati, T.W.W., Purnawan, I.J., Atangwho, N.A., Yusoff, M., Ahmad, Asmawi, M.Z. 2015. Anti-Diabetic Activity of *Syzygium Polyanthum* (Wight) Leaf Extract, the Most Commonly Used Herb Among Diabetic

Patients In Medan, North Sumatera, Indonesia. *Int J Pharm Sci Res*, 6(4): 1698-04.doi: 10.13040/IJPSR.0975-8232.6(4).1698-04.eva

Wijoyo, Y. 2004. *Risalah seminar ilmiah nasional hasil penelitian farmasi 2004*. Fakultas Farmasi Universitas Sanata Dharma. Yogyakarta. Indonesia.

World Health Organization. 2013. *Diagnostic criteria and classification of hyperglycaemia first detected in pregnancy*. WHO. Swiss

Zulfiani. Ilyas, S., Hutahaean, S. 2012. *Pengaruh Pemberian Vitamin C Dan E Terhadap Gambaran Histologis Ginjal Mencit Jantan (Mus musculus L.) Yang Dipajankan Monosodium Glutamat (Msg)*. Universitas Sumatera Utara.