



**UJI TOKSISITAS SUBKRONIK LARUTAN GULA AREN
(*Arenga pinnata*) TERHADAP GAMBARAN HISTOLOGI
HEPAR TIKUS PUTIH GALUR SPRAGUE DAWLEY
YANG DIINDUKSI STREPTOZOTOCIN**

SKRIPSI

GIOVANNI CAESAR MAULANA

2010211106

**UNIVERSITAS PEMBANGUNAN NASIONAL “VETERAN” JAKARTA
FAKULTAS KEDOKTERAN**

PROGRAM STUDI KEDOKTERAN PROGRAM SARJANA

2024



UJI TOKSISITAS SUBKRONIK LARUTAN GULA AREN (*Arenga pinnata*)
TERHADAP GAMBARAN HISTOLOGI HEPAR TIKUS PUTIH GALUR
SPRAGUE DAWLEY YANG DIINDUKSI STREPTOZOTOCIN

SKRIPSI

Diajukan Sebagai Salah Satu Syarat Untuk Memperoleh Gelar Sarjana
Kedokteran

GIOVANNI CAESAR MAULANA

2010211106

UNIVERSITAS PEMBANGUNAN NASIONAL “VETERAN” JAKARTA
FAKULTAS KEDOKTERAN
PROGRAM STUDI S1 KEDOKTERAN
2024

PERNYATAAN ORISINALITAS

Skripsi ini adalah hasil karya saya sendiri, dan semua sumber yang dikutip maupun yang dirujuk telah saya nyatakan dengan benar.

Nama : Giovanni Caesar Maulana

NRP : 2010211106

Tanggal : 27 Desember 2023

Bilamana di kemudian hari ditemukan ketidaksesuaian dengan pernyataan saya ini, maka saya bersedia dituntut dan diproses sesuai dengan ketentuan yang berlaku.

Jakarta, 27 Desember 2023

Yang menyatakan,



Giovanni Caesar Maulana

PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI SKRIPSI

UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS

Sebagai civitas akademik Universitas Pembangunan Nasional Veteran Jakarta, saya yang bertandatangan di bawah ini :

Nama : Giovanni Caesar Maulana
NRP : 2010211106
Fakultas : Kedokteran
Program Studi : Kedokteran Program Sarjana

Demi pengembangan ilmu pengetahuan, menyetujui untuk memberikan kepada Universitas Pembangunan Nasional Veteran Jakarta Hak Bebas Royalti Non-eksklusif (*Non-exclusive Royalty Free Right*) atas karya ilmiah saya yang berjudul:

“UJI TOKSISITAS SUBKRONIK LARUTAN GULA AREN (*Arenga pinnata*) TERHADAP GAMBARAN HISTOLOGI HEPAR TIKUS PUTIH GALUR SPRAGUE DAWLEY YANG DIINDUKSI STREPTOZOTOCIN”

Beserta perangkat yang ada (jika diperlukan). Dengan Hak Bebas Royalti ini Universitas Pembangunan Nasional Veteran Jakarta berhak menyimpan, mengalihmedia/formatkan, mengelola dalam bentuk pangkalan data (*database*), merawat, dan mempublikasikan skripsi saya selama tetap mencantumkan nama saya sebagai penulis/pencipta dan sebagai pemilik Hak Cipta.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya.

Dibuat di : Jakarta

Pada tanggal : 27 Desember 2023

Yang menyatakan,



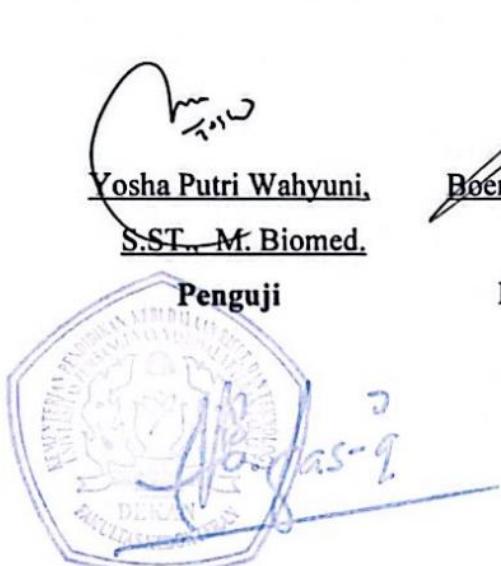
Giovanni Caesar Maulana

PENGESAHAN

Skripsi diajukan oleh :

Nama : Giovanni Caesar Maulana
NRP : 2010211106
Fakultas : Kedokteran
Program Studi : Kedokteran Program Sarjana
Judul Skripsi : Uji Toksisitas Subkronik Larutan Gula Aren (*Arenga pinnata*) Terhadap Gambaran Histologi Hepar Tikus Putih Galur Sprague Dawley Yang Diinduksi *Streptozotocin*

Telah berhasil dipertahankan di hadapan Tim Penguji dan diterima sebagai bagian persyaratan yang diperlukan untuk memperoleh gelar Sarjana Kedokteran pada Program Studi Kedokteran Program Sarjana, Fakultas Kedokteran, Universitas Pembangunan Nasional Veteran Jakarta.

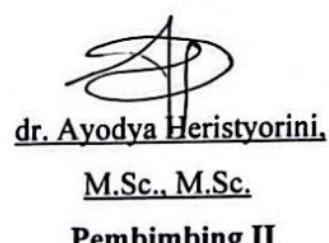


Dr. dr. H. Taufiq Fredrik Pasiak,
M.Kes., M.Pd.I.

Dekan Fakultas Kedokteran



Pembimbing I



Pembimbing II

dr. Mila Citrawati, M.Biomed., Sp.KKLP.

Ketua Program Studi Kedokteran

Program Sarjana

Ditetapkan di : Jakarta

Tanggal ujian : 9 Januari 2024

**UJI TOKSISITAS SUBKRONIK LARUTAN GULA AREN
(*Arenga pinnata*) TERHADAP GAMBARAN HISTOLOGI
HEPAR TIKUS PUTIH GALUR SPRAGUE DAWLEY YANG
DIINDUKSI STREPTOZOTOCIN**

Giovanni Caesar Maulana

ABSTRAK

Hiperglikemi dapat mengakibatkan sel-sel dalam tubuh mengalami kerusakan akibat stres oksidatif. Salah satu sel yang dapat mengalami kerusakan yaitu sel hepar. Gula aren merupakan salah satu bahan alami yang mengandung kalsium dan senyawa antioksidan yang dapat membantu mengurangi hiperglikemi dan agen pencetus stres oksidatif. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh toksisitas pemberian larutan gula aren (*Arenga pinnata*) terhadap gambaran histologi hepar pada tikus galur Sprague-dawley yang diinduksi *streptozotocin*. Desain penelitian adalah eksperimental murni. Secara acak 60 ekor tikus dibagi 6 kelompok, tiap kelompok berjumlah 10 ekor tikus yang terdiri dari 5 tikus jantan dan 5 tikus betina. Dibagi menjadi enam kelompok, yaitu: kontrol positif (*streptozotocin*), dan tiga kelompok perlakuan yang diberikan *streptozotocin* dan larutan gula aren dosis berbeda (486, 675, dan 945 mg/hari) dilakukan selama 28 hari, serta kelompok satelit kontrol dan satelit dosis tinggi yang dihentikan perlakuan setelah 28 hari selama 14 hari. Dilakukan pembedahan untuk pembuatan preparat dan pewarnaan *Hematoxylin-eosin*. Penelitian ini mengukur kadar glukosa darah hari ke 8, 13, 41, dan 55. Uji *One Way Anova* menunjukkan perbedaan signifikan antara masing-masing kelompok ($p=0.001$). Uji *Post Hoc* menunjukkan kelompok perlakuan mempunyai hasil signifikan terhadap kontrol positif artinya terdapat pengaruh pemberian larutan gula aren dalam memperbaiki maupun menambah gambaran kerusakan histologi hepar serta kelompok satelit menunjukkan efek reversibel. Hasil uji rerata dosis 945 mg/hari merupakan dosis toksik yang menambah gambaran kerusakan histologi hepar dan kurang efektif untuk menurunkan kadar gula darah.

Kata kunci : Hiperglikemi, Toksisitas, Gula aren, Histologi hepar

**SUBCHRONIC TOXICITY TEST OF PALM SUGAR
SOLUTION (*Arenga pinnata*) ON LIVER HISTOLOGICAL
DISPLAY OF STREPTOZOTOCIN-INDUCED WHITE RAT
SPRAGUE DAWLEY STRAIN**

Giovanni Caesar Maulana

ABSTRACT

Hyperglycemia causes cells in the body to experiencing oxidative stress. One of the cells that can be damaged is liver cells. Palm sugar is one of the natural ingredients that contains calcium and antioxidant compounds useful to reduce hyperglycemia and oxidative stress triggering agents. This research aimed to determine the toxicity effect of palm sugar solution (*Arenga pinnata*) on liver histology display of streptozotocin-induced rats of Sprague-dawley strain. This research applied pure experimental design. 60 rats were randomly put into 6 groups, each group totalling to 10 rats, consisting of 5 male rats and 5 female rats. Divided into six groups, consisting of positive control (streptozotocin), and three treatment groups given streptozotocin and palm sugar solutions of different doses (486, 675, and 945 mg / day). It were carried out for 28 days. Control satellite and high-dose satellite groups were discontinued treatment after 28 days for 14 days. Surgery was performed to obtain preparations and Hematoxylin-eosin staining. The blood glucose levels were measured on days 8, 13, 41, and 55. The One Way Anova test showed significant differences between each group ($p = 0.001$). The Post Hoc test showed that the treatment group had significant results compare to positive control, meaning that there was an effect of palm sugar solution in repairing or adding liver histology damage, and the satellite groups showed reversible effects. The average dose of 945 mg / day was a toxic dose that adds liver histological damage and was less effective for reducing blood sugar levels.

Keywords : Hyperglycemia, Toxicity, Palm sugar, Hepatic histology

KATA PENGANTAR

Puji dan syukur ke hadirat Tuhan Yang Maha Esa, karena berkat dan rahmat dan karunia-Nya penulis dapat menyelesaikan skripsi dengan judul “Uji Toksisitas Subkronik Larutan Gula Aren (*Arenga pinnata*) Terhadap Gambaran Histologi Hepar Tikus Galur Sprague Dawley Yang Diinduksi *Streptozotocin*” dapat terselesaikan. Terima Kasih saya ucapan kepada :

1. Dr. dr. Taufiq Fredrik Pasiak, M.Kes., M.Pd.I. selaku Dekan Fakultas Kedokteran UPN Veteran Jakarta,
2. dr. Mila Citrawati, M.Biomed., Sp.KKLP. selaku Kepala Program Studi Kedokteran Program Sarjana,
3. Yosha Putri Wahyuni, S.ST., M.Biomed. selaku penguji yang telah memberikan dukungan dan arahan dalam penyusunan skripsi ini.
4. Boenga NurCita, S.Si., M.Sc. selaku dosen pembimbing 1 yang telah bersedia meluangkan waktu, tenaga, dan pikiran untuk membimbing penyusunan skripsi ini.
5. dr. Ayodya Heristyorini, M.Sc., M.Sc. selaku dosen pembimbing 2 yang telah membimbing dan memberi dukungan sangat besar pada peneliti selama proses penyusunan skripsi.
6. Kedua orang tua dan keluarga yang selalu memberikan doa, kasih sayang, dukungan dan motivasi demi tercapainya cita-cita penulis mendapatkan gelar Sarjana Kedokteran.
7. Aziz, Rifqu, Aurel, Syauqi, Amel, Hilma, Fahmi, serta seluruh teman-teman angkatan 2020 yang tidak bisa saya sebutkan satu per satu.

Akhirnya penulis menyadari sepenuhnya bahwa laporan penelitian ini masih jauh dari kesempurnaan. Oleh karena itu, penulis mengharapkan kritik dan saran yang bersifat membangun sehingga dapat berguna bagi penyusun untuk menyempurnakan skripsi ini.

Jakarta, 27 Desember 2023

Penulis

Giovanni Caesar Maulana

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
PERNYATAAN ORISINALITAS.....	ii
PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI SKRIPSI.....	iii
UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS	iii
PENGESAHAN.....	iv
ABSTRAK	v
ABSTRACT	vi
KATA PENGANTAR.....	vii
DAFTAR ISI.....	viii
DAFTAR TABEL	xi
DAFTAR BAGAN.....	xii
DAFTAR GAMBAR.....	xiii
DAFTAR GRAFIK	xiv
DAFTAR SINGKATAN.....	xv
DAFTAR LAMPIRAN	xvii
 BAB I.....	 1
PENDAHULUAN.....	1
I.1 Latar Belakang.....	1
I.2 Rumusan Masalah.....	3
I.3 Tujuan Penelitian	3
I.3.1 Tujuan Umum.....	3
I.3.2 Tujuan Khusus.....	3
I.4. Manfaat Penelitian	4
I.4.1 Manfaat Teoritis	4
I.4.2 Manfaat Praktis.....	4
 BAB II	 5
TINJAUAN PUSTAKA	5
II.1 Uji Toksisitas	5
II.1.1 Pengertian.....	5
II.1.2 Jenis Uji Toksisitas	6
II.1.3 Ketentuan Umum Uji Toksisitas Praklinik Secara <i>In Vivo</i>	7
II.2 Tanaman Aren (<i>Arenga pinnata</i>).....	17
II.2.1 Deskripsi	17
II.2.2 Taksonomi.....	18
II.2.3 Kandungan Kimia Nira Aren	19
II.2.4 Gula Aren.....	19
II.3 Hepar	20
II.3.1 Anatomi Hepar	20
II.3.2 Histologi Hepar	21
II.3.3 Fisiologi Hepar.....	23
II.3.4 Hubungan Hepar dengan Hiperglikemia.....	24
II.3.5 Stres Oksidatif Hepar pada Hiperglikemia	24
II.3.6 Histopatologi Hepar pada Hiperglikemia	26
II.4 Tikus Putih Galur Sprague Dawley	28

II.4.1 Deskripsi	28
II.4.2 Taksonomi.....	30
II.5 <i>Streptozotocin</i>	31
II.5.1 Deskripsi	31
II.5.2. Mekanisme Diabetogenik <i>Streptozotocin</i>	31
II.6 Kerangka teori	33
II.7 Kerangka konsep	34
II.8 Hipotesis	34
II.9 Penelitian Terkait	35
 BAB III.....	 38
METODE PENELITIAN	38
III.1 Desain Penelitian.....	38
III.2 Tempat dan Waktu Penelitian	38
III.3 Subjek Penelitian.....	38
III.4 Kriteria Penelitian	39
III.5 Sampel Penelitian.....	40
III.5.1 Estimasi Besar Sampel	40
III.5.2 Teknik Pengambilan Sampel Penelitian	41
III.6 Identifikasi Variabel Penelitian.....	42
III.6.1 Variabel Bebas.....	42
III.6.2 Variabel Terikat	42
III.7 Definisi Operasional	42
III.8 Intrumen Penelitian	43
III.8.1 Alat penelitian.....	43
III.8.2 Bahan Penelitian	44
III.9 Prosedur Penelitian	44
III. 9.1 Uji Gula Total dan Gula Pereduksi serta Uji Kalsium dan Aktivitas Antioksidan	44
III.9.2 Pembuatan Larutan Gula Aren	45
III.9.3 Pakan Standar	46
III.9.4 Penetapan Dosis	46
III.9.5 Persiapan dan Perlakuan pada Hewan Coba.....	47
III.10 Prosedur Aklimatisasi	50
III.11 Pengukuran Gula Darah	50
III.12 Prosedur Pembedahan	50
III.14 Pemeriksaan Histologi	51
III.14.1 Tahapan Pewarnaan HE.....	52
III.14.2 Foto Preparat.....	53
III.15 Rancangan Analisis Data	54
III.16 Alur Penelitian	55
 BAB IV	 56
HASIL DAN PEMBAHASAN	56
IV.1 Hasil Penelitian	56
IV.1.1 Dosis Pemberian Larutan Gula Aren yang Dapat Menyebabkan Pengaruh Toksisitas Terhadap Gambaran Histologi Hepar Tikus yang Diinduksi <i>Streptozotocin</i>	56

IV.1.2 Gambaran Histologi Hepar Tikus Jantan dan Betina Galur Sprague Dawley yang Diinduksi <i>Streptozotocin</i>	64
IV.1.3 Membandingkan Gambaran Histologi Hepar Tikus Jantan dan Betina Galur Sprague Dawley dari Setiap Kelompok.....	73
IV.2 Pembahasan	82
IV.2.1 Dosis Pemberian Larutan Gula Aren yang Dapat Menyebabkan Pengaruh Toksisitas Terhadap Gambaran Histologi Hepar Tikus yang Diinduksi <i>Streptozotocin</i>	82
IV.2.2 Gambaran Histologi Hepar Tikus Jantan dan Betina Galur Sprague Dawley yang Diinduksi <i>Streptozotocin</i>	83
IV.2.3 Membandingkan Gambaran Hisitologi Hepar Tikus Jantan dan Betina Galur Sprague Dawley dari Setiap Kelompok.....	86
IV.3 Keterbatasan Penelitian.....	89
BAB V.....	90
KESIMPULAN.....	90
V.1 Kesimpulan	90
V.2 Saran.....	91
DAFTAR PUSTAKA	92

DAFTAR TABEL

Tabel 2. 1 Kriteria Hewan Uji Yang Digunakan Pada Uji Toksisitas	11
Tabel 2. 2 Luas Kandang Per Ekor Hewan Uji.....	12
Tabel 2. 3 Rincian Lokasi Penandaan Pada Hewan Uji.....	13
Tabel 2. 4 Parameter Hematologi Tikus Sprague Dawley	15
Tabel 2. 5 Kandungan Zat Gizi Aren	19
Tabel 2. 6 Kandungan Kimia Olahan Gula Aren Per 100 Gram	20
Tabel 2. 7 Penelitian Terkait	35
Tabel 3. 8 Definisi Operasional.....	42
Tabel 3. 9 Standar Mutu Gula Aren Menurut Standar Nasional Indonesia (SNI 01-3743-1995)	45
Tabel 4. 10 Hasil Uji Gula Total Dan Gula Pereduksi Serta Uji Kalsium Dan Aktivitas Antioksidan	56
Tabel 4. 11 Rerata Kadar Glukosa Darah Tikus Jantan.....	59
Tabel 4. 12 Rerata Kadar Glukosa Darah Tikus Betina.....	62
Tabel 4. 13 Hasil Presentase Skoring Kerusakan Histologi Hepar Tikus Jantan...65	65
Tabel 4. 14 Hasil Presentase Skoring Kerusakan Histologi Hepar Tikus Betina...69	69
Tabel 4. 15 Uji Normalitas Gambaran Histologi Hepar Tikus Jantan.....	74
Tabel 4. 16 Uji Normalitas Gambaran Histologi Hepar Tikus Betina.....	74
Tabel 4. 17 Uji Homogenitas Gambaran Histologi Hepar Tikus Jantan.....	75
Tabel 4. 18 Uji Homogenitas Gambaran Histologi Hepar Tikus Betina.....	75
Tabel 4. 19 Uji <i>One Way Anova</i> Gambaran Histologi Hepar Tikus Jantan.....	75
Tabel 4. 20 Uji <i>One Way Anova</i> Gambaran Histologi Hepar Tikus Betina.....	75
Tabel 4. 21 Uji <i>Post Hoc Bonferroni</i> Gambaran Histologi Hepar Tikus Jantan...76	76
Tabel 4. 22 Uji <i>Post Hoc Bonferroni</i> Gambaran Histologi Hepar Tikus Betina...77	77

DAFTAR BAGAN

Bagan 2. 1 Kerangka Teori	33
Bagan 2. 2 Kerangka Konsep.....	34
Bagan 3. 3 Alur Penelitian	55

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2. 1 Lokasi Penandaan Pada Hewan Uji	12
Gambar 2. 2 Cara Memegang Tikus Pada Pemberian Sediaan Uji Secara Oral .	13
Gambar 2. 3 Pengambilan Darah Tikus Di Ekor	14
Gambar 2. 4 Tanaman Aren (<i>Arenga Pinnata Merr</i>).....	18
Gambar 2. 5 Anatomi Hepar	21
Gambar 2. 6 Lobulus Hepar Babi (Potongan Transversal, Pandangan Menyeluruh). Pulasan : Mallory-Azan. Pembesaran Lemah.	22
Gambar 2. 7 Gambaran Kerusakan Histologi Hepatosit Tikus..	26
Gambar 2. 8 Tikus Putih Galur Sprague Dawley.....	30
Gambar 2. 9 Struktur Kimia <i>Streptozotocin</i>	31
Gambar 4. 10 Gambaran Kerusakan Histologi Hepar Tikus Jantan dengan Pewarnaan HE dan Pembesaran 400x.....	69
Gambar 4. 11 Gambaran Kerusakan Histologi Hepar Tikus Betina dengan Pewarnaan HE dan Pembesaran 400x.....	72

DAFTAR GRAFIK

Grafik 4. 1 Rerata Kadar Glukosa Darah Tikus Jantan	59
Grafik 4. 2 Rerata Kadar Glukosa Darah Tikus Betina	62
Grafik 4. 3 Rerata Skor Total Kerusakan Sel Hepar Tikus Jantan	66
Grafik 4. 4 Rerata Skor Total Kerusakan Sel Hepar Tikus Betina	70

DAFTAR SINGKATAN

μmol	: Mikromol
ADP	: Adenosin difosfat
AGE	: <i>Advanced glycation end products</i>
ANOVA	: <i>Analysis of variance</i>
ATP	: Adenosin trifosfat
BNF	: <i>Buffer neutral formaline</i>
BPOM	: Badan Pengawasan Obat dan Makanan
Cm	: <i>Centimeter</i>
CMC	: <i>Carbocy methyl cellulose</i>
DH	: Degenerasi hidropik
Dl	: Desiliter
DM	: Diabetes melitus
DNA	: <i>Deoxyribonucleic acid</i>
DNase	: <i>Deoxyribonuclease</i>
DP	: Degenerasi parenkimatosa
G	: Gram
GD	: Gula darah
GDP	: Gula darah puasa
GLUT 2	: <i>Glucose transporter 2</i>
HE	: Hematoksilin eosin
IC50	: Inhibition concentration 50%
ICP	: <i>Inductively coupled plasma</i>
IDDM	: <i>Insulin-dependent diabetes mellitus</i>
IDF	: <i>International Diabetes Federation</i>
IK	: Intrakutan
IP	: Intraperitoneal
IU	: Internasional unit
IV	: Intravena
Kg	: Kilogram
Kkal	: Kilokalori
KOMINFO	: Kementerian Komunikasi dan Informatika
L	: Liter
LD ₅₀	: <i>Lethal Dose-50</i>
Meq	: <i>Milliequivalent</i>
Ml	: Mililiter
MO	: <i>Moringa oleifera</i>
N	: Nekrosis
NAD	: <i>Nikotinamida adenosin dinukleotida</i>
NADPH	: Nikotinamida adenosin dinukleotida hidrogen
Nf-κB	: <i>Nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells</i>
NIDDM	: <i>Non-insulin-dependent diabetes mellitus</i>
NOAEL	: <i>No Observed-Adverse Effect-Level</i>
OES	: <i>Optical emission spectrometry</i>
PERKENI	: Perkumpulan Endokrinologi Indonesia
PERMENKES	: Peraturan Menteri Kesehatan
Permentan	: Peraturan Menteri Pertanian

PO	: Peroral
RAAS	: <i>Renin angiotensinogen aldosterone system</i>
RAGE	: <i>Receptor for advanced glycation endproducts</i>
RI	: Republik Indonesia
Riskesdas	: Riset Kesehatan Dasar
SK	: Subkutan
SNI	: Standar Nasional Indonesia
STZ	: <i>Streptozotocin</i>
TNF α	: <i>Tumor necrosis factor-alpha</i>
UPN	: Universitas Pembangunan Nasional
UV-Vis	: <i>Ultraviolet-Visivle</i>
V.	: Vena

DAFTAR LAMPIRAN

- Lampiran 1 Surat Izin Penelitian Awal
- Lampiran 2 Surat Izin Penelitian
- Lampiran 3 Surat Permohonan *Ethical Clearence*
- Lampiran 4 Surat Persetujuan Etik
- Lampiran 5 Dokumen Perizinan Penelitian Laboratorium
- Lampiran 6 Hasil Uji Gula Total, Gula Pereduksi, Kadar Kalsium, dan Aktivitas Antioksidan
- Lampiran 7 Alat Penelitian
- Lampiran 8 Bahan Penelitian
- Lampiran 9 Foto Dokumentasi Penelitian
- Lampiran 10 Hasil Uji Statistik
- Lampiran 11 Hasil Uji Plagiarisme