

**PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK KURMA AJWA (*Phoenix dactylifera* L.) SEBAGAI PROTEKTOR TERHADAP NEKROSIS**

**TUBULAR AKUT**

**Studi Eksperimental pada Tubular Proksimal Ginjal Tikus Putih Jantan  
Galur Wistar yang diinduksi *Monosodium Glutamate***

**Skripsi**

untuk memenuhi sebagian persyaratan  
mencapai gelar sarjana kedokteran



Disusun Oleh:

**Esty Gustiyani**

**30101700056**

**FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS ISLAM SULTAN AGUNG  
SEMARANG**

**2021**

**SKRIPSI**

**PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK KURMA AJWA (*Phoenix dactylifera*  
L.) SEBAGAI PROTEKTOR TERHADAP NEKROSIS TUBULAR AKUT  
(Studi Eksperimental pada Tubulus Proksimal Ginjal Tikus Putih Jantan  
Galur Wistar yang diinduksi MSG)**

Disusun dan Dipersembahkan Oleh :

**Esty Gustiyani**

**30101700056**

Telah dipertahankan di depan Dewan Penguji  
Pada tanggal 05 Agustus 2021  
dan dinyatakan telah memenuhi syarat

**Susunan Tim Penguji**

Pembimbing I



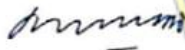
dr. Sumarno, M.Si.Med, Sp.PA.

Anggota Tim Penguji



dr. Moch. Agus Suprijono, M.Kes

Pembimbing II



Dr. dr. H. Setyo Trisnadi, Sp. KF, SH.



dr. Andina Putri Aulia M.Si

Semarang, 12 Agustus 2021

Fakultas Kedokteran

Universitas Islam Sultan Agung

Dekan,



Dr. dr. H. Setyo Trisnadi, S.H., Sp.KF

## SURAT PERNYATAAN

Saya yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama : Esty Gustiyani

NIM : 30101700056

Dengan ini menyatakan bahwa skripsi yang berjudul:

**“PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK KURMA AJWA(*Phoenix dactylifera L.*) SEBAGAI PROTEKTOR TERHADAP NEKROSIS TUBULAR AKUT (Studi Eksperimental pada Tubulus Proksimal Ginjal Tikus Putih Jantan Galur Wistar yang diinduksi MSG)”**

Adalah benar hasil karya saya dan penuh kesadaran bahwa saya tidak melakukan tindakan plagiasi atau mengambil alih seluruh atau sebagian besar karya tulis orang lain tanpa menyebutkan sumbernya. Jika saya terbukti melakukan tindakan plagiasi, saya bersedia menerima sanksi sesuai dengan aturan yang berlaku.

Semarang, 11 Agustus 2021  
Yang menyatakan,



Esty Gustiyani

## PRAKATA

*Assalamu'alaikum Wr.Wb.*

*Alhamdulillahirrabbi lalamin*, puji syukur kehadiran Allah SWT atas anugerah dan rahmat-Nya, sehingga penulis **dapat** menyelesaikan Skripsi dengan judul: **PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK KURMA AJWA (*Phoenix dactylifera* L.) SEBAGAI PROTEKTOR TERHADAP NEKROSIS TUBULAR AKUT TUBULUS PROKSIMAL GINJAL (Studi Eksperimental pada Tubular Proksimal Ginjal Tikus Putih Jantan Galur Wistar yang diinduksi *Monosodium Glutamate*)**". Skripsi ini disusun sebagai persyaratan untuk mencapai gelar Sarjana Kedokteran di Universitas Islam Sultan Agung Semarang.

Terselesainya penyusunan skripsi ini tidak lepas dari proses perijinan, pembimbingan dan bantuan teknis laboratorium oleh beberapa pihak. Dalam kesempatan ini penulis mengucapkan terimakasih sebesar-besarnya kepada:

1. Dr. dr. H. Setyo Trisnadi Sp.KF, SH., selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang.
2. dr. Sumarno, Sp.PA., M.Si.Med., dan Dr. dr. H. Setyo Trisnadi Sp.KF, SH., selaku dosen pembimbing I dan II yang telah memberikan ilmu serta meluangkan waktu dan pikiran untuk membimbing penulis hingga Skripsi ini dapat terselesaikan. Semoga Allah SWT senantiasa melimpahkan berkah dan rahmat-Nya atas kesabaran dan ketulusan yang diberikan.
3. dr. Moch. Agus Suprijono, M.Kes dan dr. Andina Putri Aulia, M.Si selaku dosen penguji yang telah meluangkan waktu untuk menguji, mengarahkan,

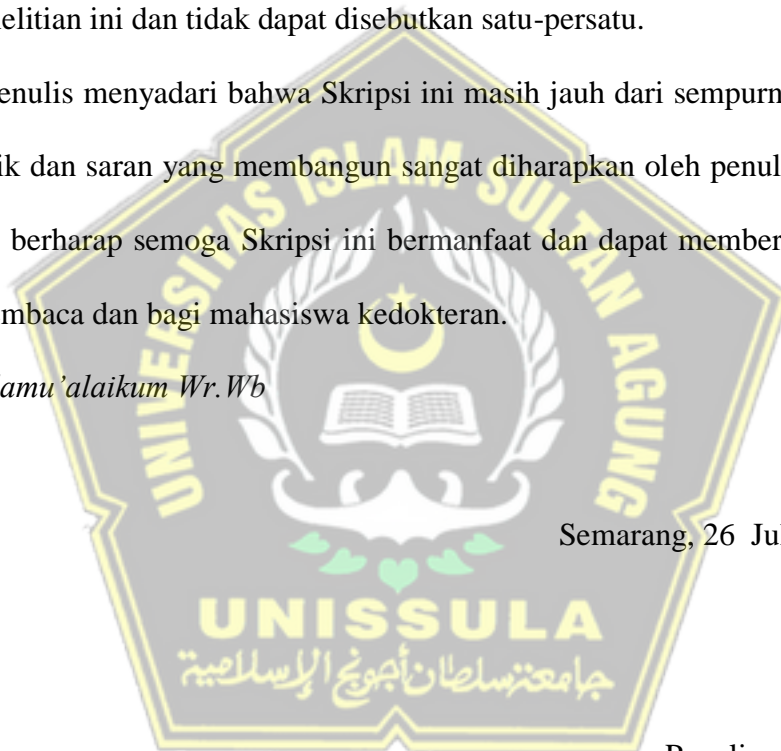
dan memberi masukan hingga terselesaikannya Skripsi ini.

4. Orangtua serta keluarga besar yang telah memberikan doa, semangat, dan dukungan dengan penuh kasih sayang dalam menyelesaikan Skripsi ini.
5. Sahabat-sahabat saya yang tidak bisa saya sebutkan satu-persatu yang senantiasa memberikan dukungan
6. Semua pihak yang terlibat secara langsung maupun tidak langsung dalam penelitian ini dan tidak dapat disebutkan satu-persatu.

Penulis menyadari bahwa Skripsi ini masih jauh dari sempurna, oleh karena itu kritik dan saran yang membangun sangat diharapkan oleh penulis. Akhir kata, penulis berharap semoga Skripsi ini bermanfaat dan dapat memberikan wawasan bagi pembaca dan bagi mahasiswa kedokteran.

*Wassalamu'alaikum Wr.Wb*

Semarang, 26 Juli 2021



Penulis

## DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....	i
HALAMAN PENGESAHAN.....	ii
SURAT PERNYATAAN KEASLIAN.....	iii
PRAKATA.....	iv
DAFTAR ISI.....	vi
DAFTAR SINGKATAN .....	ix
DAFTAR TABEL.....	x
DAFTAR GAMBAR .....	xi
DAFTAR LAMPIRAN.....	xii
INTISARI.....	xiii
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1. Latar Belakang.....	1
1.2. Rumusan Masalah .....	4
1.3. Tujuan Penelitian.....	4
1.3.1. Tujuan Umum .....	4
1.3.2. Tujuan Khusus .....	4
1.4. Manfaat Penelitian.....	5
1.4.1. Manfaat Teori.....	5
1.4.2. Manfaat Praktis .....	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	6
2.1. Nekrosis Tubular Akut pada Tubulus Proksimal Ginjal .....	6
2.1.1. Pengertian.....	6
2.1.2. Anatomi tubulus proksimal ginjal.....	7
2.1.3. Etiologi.....	9
2.1.4. Patofisiologi .....	11
2.1.5. Histopatologi .....	14
2.2. Kurma Ajwa ( <i>Phoenix dactylifera</i> L.).....	15
2.2.1. Deskripsi dan Taksonomi.....	15
2.2.2. Kandungan Kimia Buah Kurma ( <i>Phoenix dactylifera</i> L.) .....	16

2.2.3.	Manfaat .....	18
2.3.	<i>Monosodium glutamate</i> (MSG).....	19
2.3.1.	Definisi.....	19
2.3.2.	Metabolisme MSG .....	19
2.3.3.	Mekanisme MSG pada Kerusakan Ginjal.....	20
2.4.	Pengaruh Ekstrak Kurma Ajwa ( <i>Phoenix dactylifera</i> L.) terhadap Nekrosis Tubular Akut Tubulus Proksimal Ginjal.....	22
2.5.	Kerangka Teori.....	24
2.6.	Kerangka Konsep .....	24
2.7.	Hipotesis .....	25
BAB III	METODE PENELITIAN.....	26
3.1.	Jenis Penelitian dan Rancangan Penelitian.....	26
3.2.	Variabel dan Definisi Operasional .....	26
3.2.1.	Variabel.....	26
3.2.2.	Definisi Operasional.....	26
3.3.	Populasi dan Sampel.....	28
3.3.1.	Populasi .....	28
3.3.2.	Sampel.....	28
3.3.3.	Besar Sampel.....	29
3.4.	Instrumen dan Bahan Penelitian.....	29
3.4.1.	Instrumen.....	29
3.4.2.	Bahan penelitiaan.....	30
3.5.	Cara Penelitian.....	30
3.5.1.	Pembuatan ekstrak Kurma Ajwa.....	30
3.5.2.	Dosis Penelitian.....	31
3.5.3.	Prosedur Penelitian.....	32
3.5.4.	Pengambilan Jaringan, Pembuatan Preparat .....	34
3.5.5.	Pengamatan Nekrosis Tubular Akut Pada Tubulus Proksimal Ginjal.....	35
3.6.	Alur Penelitian.....	37
3.7.	Tempat dan Waktu Penelitian .....	38

3.8. Analisis Hasil.....	38
BAB IV HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN .....	39
4.1. Hasil Penelitian.....	39
4.2. Pembahasan .....	45
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN.....	49
5.1. Kesimpulan.....	49
5.2. Saran .....	50
DAFTAR PUSTAKA .....	51
LAMPIRAN.....	56





## DAFTAR SINGKATAN



ADI	: <i>Acceptable Daily Intake</i>
AKI	: <i>Acute Kidney Injury</i>
ASC	: <i>Ascorbic Acid</i>
ATP	: <i>Adenosine Triphosphate</i>
BPOM RI	: Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia
BUN	: <i>Blood Urea Nitrogen</i>
COX	: Cyclooxygenase
DNA	: <i>Deoxyribo Nucleic Acid</i>
DW	: <i>Dry Weight</i>
FDA	: <i>Food and Drug Administration</i>
FW	: <i>Fresh Weight</i>
GGA	: Gangguan Ginjal Akut
GRAS	: Generally Recognized As Safe
GSH	: <i>Glutation</i>
HD	: Hemodialisis
HVP	: <i>Hydrolized Vegetable Protein</i>
JKN	: Jaminan Kesehatan Nasional
LFG	: Laju Filtrasi Glomerular
MDA	: Malondialdehida
MSG	: <i>Monosodium Glutamate</i>
mTOR	: <i>Mechanistic Target of Rapamycin</i>
NK	: Natural Killer
NTA	: Nekrosis Tubular Akut
OTA	: Okratoksin A
PBI	: Penerima Bantuan Iuran
PERNEFRI	: Persatuan Nefrologi Indonesia
ROS	: <i>Reactive Oxygen Species</i>
TEAC	: <i>Trolox-Equivalent Antioxidant Capacity</i>
USDA	: <i>United States Departement of Agriculture</i>

## DAFTAR TABEL

Tabel 4.1.	Hasil analisis jumlah sel nekrosis tubular akut tubulus proksimal ..	43
Tabel 4.2.	Hasil analisis perbedaan jumlah sel nekrosis tubular akut tubulus proksimal antar dua kelompok .....	44

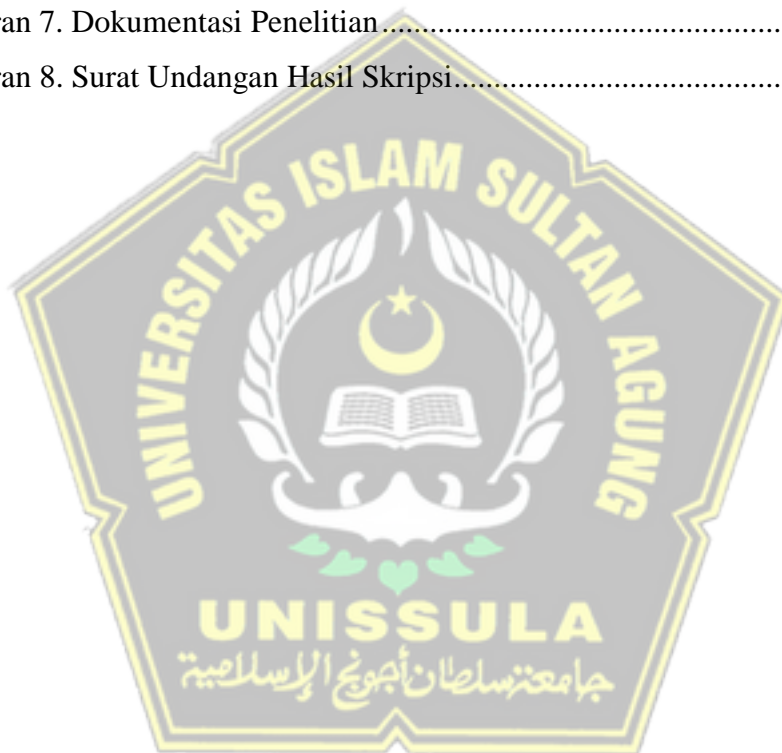


## DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1. Sel Epitel Kuboid Tubulus Proksimal Ginjal .....	8
Gambar 2.2. Nekrosis Tubular Akut pada Spesimen Biopsi Ginjal.....	12
Gambar 2.3. Mekanisme Induksi MSG pada Kerusakan Ginjal .....	21
Gambar 2.4. Kerangka Teori.....	24
Gambar 2.5. Kerangka Konsep .....	24
Gambar 3.1. Alur Penelitian.....	37
Gambar 4.1. Gambaran mikroskopik ginjal tikus Kelompok K(-) pada perbesaran 400x.....	39
Gambar 4.2. Gambaran mikroskopik ginjal tikus Kelompok K(+) pada perbesaran 400x.....	40
Gambar 4.3. Gambaran mikroskopik ginjal tikus Kelompok P1 pada perbesaran 400x.....	40
Gambar 4.4. Gambaran mikroskopik ginjal tikus Kelompok P2 pada perbesaran 400x.....	41
Gambar 4.5. Gambaran mikroskopik ginjal tikus Kelompok P3 pada perbesaran 400x.....	41
Gambar 4.6. Grafik bar jumlah sel tubulus proksimal yang mengalami nekrosis.....	42

## DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Surat Ijin Penelitian .....	56
Lampiran 2. Ethical Clearance .....	57
Lampiran 3. Persetujuan Pelaksanaan Penelitian.....	58
Lampiran 4. Surat Keterangan Telah Melakukan Penelitian .....	59
Lampiran 5. Data Penelitian.....	60
Lampiran 6. Hasil Analisis Data Penelitian .....	61
Lampiran 7. Dokumentasi Penelitian.....	70
Lampiran 8. Surat Undangan Hasil Skripsi.....	72



## INTISARI

**Latar belakang:** *Monosodium glutamate* (MSG) dapat menstimulasi kerusakan ginjal. Buah kurma ajwa (*Phoenix dactilyfera L.*) yang dikenal kaya antioksidan diharapkan dapat memberikan proteksi pada kerusakan tersebut. Tujuan penelitian ini mengetahui pengaruh pemberian ekstrak kurma ajwa sebagai protektor nekrosis tubular akut (NTA) pada tubulus proksimal ginjal tikus putih jantan galur Wistar yang diinduksi MSG.

**Metode:** Penelitian eksperimental laboratorium menggunakan *post test control group design*. Subjek penelitian 25 ekor tikus jantan Wistar dibagi 5 kelompok: kontrol negatif (K-) dengan perlakuan standar, kontrol positif (K+) diinduksi MSG (6 mg/grBB), dan 3 kelompok perlakuan yang diinduksi MSG dan diberi ekstrak kurma ajwa (P1: dosis 250 mg/kgBB; P2: 500 mg/kgBB; dan P3: 1000 mg/kgBB). Induksi MSG dilakukan setelah pemberian ekstrak kurma ajwa. Lama perlakuan 14 hari. NTA diamati dari preparat histologis jaringan ginjal pada bagian tubulus proksimal menggunakan mikroskop pada perbesaran 400x dalam 5 lapang pandang. Perbedaan NTA antar kelompok diuji dengan *Kruskal Wallis* dan *Mann Whitney test*.

**Hasil:** Jumlah NTA pada K(-): 0 sel, K(+): 21 sel, P1: 15 sel, P2: 2 sel, dan P3: 1 sel. Jumlah NTA di kelima kelompok berbeda bermakna ( $p = 0,000$ ). Perbedaan jumlah NTA ditunjukkan pada semua pasangan kelompok ( $p < 0,05$ ), kecuali antara kelompok K(-) dengan P3 ( $p > 0,05$ ).

**Kesimpulan:** Pemberian ekstrak kurma ajwa berpengaruh sebagai protektor NTA pada tikus putih jantan galur Wistar yang diinduksi MSG.

**Kata kunci:** Nekrosis tubular akut, Ekstrak kurma ajwa, MSG

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1. Latar Belakang

Ginjal merupakan organ kedua setelah hati dengan sel-sel yang rentan mengalami kerusakan akibat iskemia, pajanan senyawa kimia atau zat toksik (Deviana, 2018; Lestari & Mulyono, 2011), sehingga proses yang mengarah baik secara langsung atau tidak langsung pada metabolisme energi sel ginjal akan mengakibatkan cedera sel dan insufisiensi ginjal akut. Salah satu zat toksik yang dapat merusak ginjal yaitu *monosodium glutamate* (MSG). Indonesia berada di urutan kedua setelah China sebagai negara dengan tingkat konsumsi MSG tertinggi sekitar 0,6 gr/hari/orang (Lestari, 2018). Konsumsi MSG dalam dosis wajar tergolong aman, namun akan berdampak pada kesehatan jika dikonsumsi dalam dosis berlebih (BPOM RI, 2021). Dampak negatif konsumsi MSG dosis berlebih terhadap kerusakan ginjal telah ditunjukkan dalam banyak penelitian (Sharma, 2015). Konsumsi MSG dalam dosis berlebih tidak hanya berakibat pada kerusakan makroskopis organ ginjal tetapi juga kerusakan mikroskopis seperti penyempitan glomeruli, pembengkakan tubulus, penyempitan rongga dan penyumbatan kapiler serta nekrosis (Othman dan Jumah, 2019). Namun efek MSG secara spesifik ke nekrosis tubular akut (NTA) belum diketahui.

NTA adalah sindrom gagal ginjal akut (GGA) intrinsik yang disebabkan oleh kondisi iskemi atau pajanan senyawa toksik sehingga menyebabkan sel-sel tubulus mengalami nekrosis (Natalia *et al.*, 2017).

Menurut penelitian Foley *et al.*, (2015) di Amerika Serikat, NTA dilaporkan menyebabkan peningkatan kejadian penyakit ginjal tahap akhir dari 1,7% sampai 3,5%. Pada penelitian di Singapura, NTA dilaporkan menyebabkan cedera ginjal akut dengan angka sebesar 15,3% (Teo *et al.*, 2019). Data mengenai NTA di Indonesia masih terbatas, namun diperkirakan sebesar 31,0% untuk di lingkungan rumah sakit (Yang, 2016). GGA dalam kondisi berat memerlukan tindakan terapi pengganti ginjal, dan menurut PERNEFRI (2019) pasien GGA yang membutuhkan hemodialisis (HD) masih tergolong tinggi (6%), dimana untuk tindakan HD dibutuhkan dana yang cukup besar dan saat ini sumber pendanaan tersebut sebagian besar (90%) berasal dari Jaminan Kesehatan Nasional (JKN) terbagi dalam 19% dari peserta JKN Penerima Bantuan Iuran (PBI) dan 71% JKN non PBI. Angka pendanaan gagal ginjal di Indonesia dari 2018-2020 mencapai angka cukup besar yaitu 11,48% atau sekitar 6,4 triliun (Pernefri, 2018).

Tinggi angka kejadian dan dampak GGA terhadap sumber pendanaan dan kesehatan mendasari perlunya upaya menurunkan risiko GGA secara protektif diantaranya melalui penelitian menggunakan hewan coba. Penelitian-penelitian terdahulu telah menguji efek MSG terhadap kerusakan ginjal, antara lain Singh *et al.* (2015) menggunakan dosis 3 mg/gbb) pada mencit, penelitian Candra *et al.* (2015) menggunakan dosis 6 g/kgBB selama 45 hari, penelitian Dixit *et al.* (2014) menggunakan dosis 4 mg/gbb pada tikus albino dewasa. Penelitian Tawfik & Al-Badr (2012) menggunakan dosis 0,6 dan 1,6 g/kgBB MSG pada tikus albino dewasa

selama 14 hari, dan penelitian Koohepeyma *et al.* (2021) menggunakan dosis 360 mg/kgBB pada mencit. Upaya protektif yang dapat dilakukan diantaranya dengan mengkonsumsi jenis makanan yang bersifat renoprotektif, yang dapat ditemukan pada buah kurma (*Phoenix dactylifera*) yang dikenal kaya kandungan antioksidan, antiapoptotik dan antiinflamasi. Penelitian Alghamdi *et al.* (2020) menunjukkan *pretreatment* ekstrak air buah kurma pada tikus model cedera reperfusi/iskemik renal dapat meningkatkan fungsi dan morfologi ginjal. Penelitian Ali *et al.* (2011) menyatakan pemberian ekstrak buah kurma ajwa segar sebanyak 1 mg/kgBB/hari selama 28 hari juga berefek renoprotektif pada tikus albino yang diinduksi okratoksin A (OTA).

Berdasarkan uraian di atas, peneliti merasa perlu mengamati efek toksik MSG terhadap NTA pada tubulus proksimal ginjal. Nekrosis tubular akut dipilih untuk diamati pada bagian tubulus proksimal karena bagian ini diantaranya yang bertanggung jawab mengeliminasi zat toksik dan lokasi tersebut juga yang paling sensitif mengalami nekrosis akibat pajanan zat toksik dan penyebab penurunan akut fungsi ginjal (Sharma, 2015). Dosis toksik MSG yang digunakan merujuk pada penelitian sebelumnya bahwa pemberian MSG dosis 0,6 mg/gBB atau 6 g/kgBB selama 14 hari dapat menyebabkan kerusakan hati (Tawfik & Al-Badr, 2012). Dosis pemberian MSG pada tikus tersebut juga merupakan dosis toksik menurut *Food and Drug Administration* (FDA) yaitu sebesar 336 mg/hari untuk manusia (Wiati, 2015). Dosis kurma ajwa yang digunakan sebagai bahan protektif



kerusakan ginjal merujuk pada penelitian Agbon *et al* (2017) yang menyatakan bahwa pemberian ekstrak etanol kurma ajwa selama 14 hari dalam dosis 250, 500 dan 1000 mg/kg peroral memiliki aktivitas neuroprotektif pada tikus wistar yang diinduksi dengan merkuri klorida.

## **1.2. Rumusan Masalah**

Apakah terdapat pengaruh pemberian ekstrak kurma ajwa sebagai protektor terhadap nekrosis tubular akut pada tubulus proksimal ginjal tikus putih jantan galur Wistar yang diinduksi MSG?

## **1.3. Tujuan Penelitian**

### **1.3.1. Tujuan Umum**

Mengetahui pengaruh pemberian ekstrak kurma ajwa sebagai protektor terhadap nekrosis tubular akut pada tubulus proksimal ginjal tikus putih jantan galur Wistar yang diinduksi MSG.

### **1.3.2. Tujuan Khusus**

- 1.3.2.1. Mengetahui jumlah sel tubulus proksimal ginjal yang mengalami nekrosis pada kelompok tikus putih jantan galur Wistar yang tidak diinduksi MSG.
- 1.3.2.2. Mengetahui jumlah sel tubulus proksimal ginjal yang mengalami nekrosis pada kelompok tikus putih jantan galur Wistar yang hanya diinduksi MSG.
- 1.3.2.3. Mengetahui jumlah sel tubulus proksimal ginjal yang mengalami nekrosis pada kelompok tikus putih jantan

galur Wistar yang hanya diinduksi MSG dan diberi ekstrak kurma ajwa dalam dosis 250 mg, 500 mg, dan 1000 mg.

1.3.2.4. Mengetahui perbedaan jumlah sel tubulus proksimal ginjal yang mengalami nekrosis antar masing-masing kelompok.

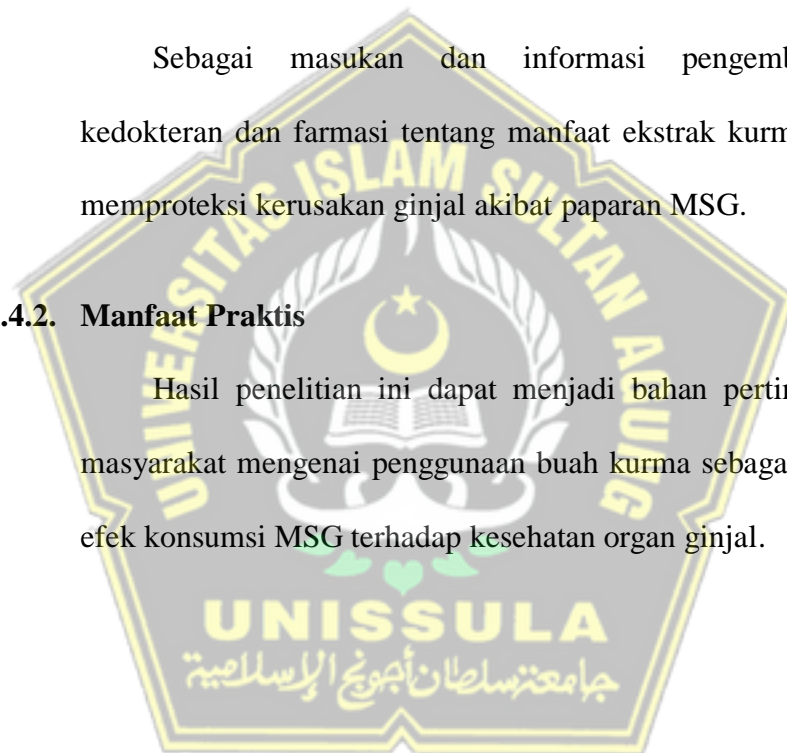
#### **1.4. Manfaat Penelitian**

##### **1.4.1. Manfaat Teori**

Sebagai masukan dan informasi pengembangan ilmu kedokteran dan farmasi tentang manfaat ekstrak kurma ajwa dalam memproteksi kerusakan ginjal akibat paparan MSG.

##### **1.4.2. Manfaat Praktis**

Hasil penelitian ini dapat menjadi bahan pertimbangan bagi masyarakat mengenai penggunaan buah kurma sebagai proteksi dari efek konsumsi MSG terhadap kesehatan organ ginjal.



## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1. Nekrosis Tubular Akut pada Tubulus Proksimal Ginjal**

##### **2.1.1. Pengertian**

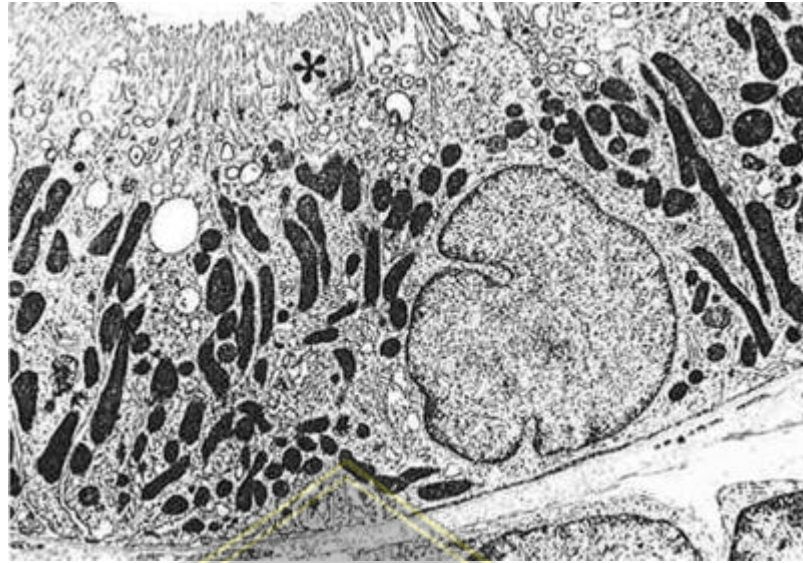
Nekrosis tubular akut adalah kelainan ginjal yang melibatkan kerusakan sel tubulus ginjal yang dapat berisiko pada gagal ginjal akut. Tubulus yaitu saluran kecil di ginjal yang membantu menyaring darah saat melewati ginjal (Hanif *et al.*, 2021). Nekrosis yaitu kematian sel yang tidak disengaja karena keadaan non-fisiologis seperti infeksi atau cedera (nekrosis). Berbeda dengan apoptosis, apoptosis merupakan kematian sel terprogram yang dapat dipicu oleh berbagai faktor meliputi fisik, kimia, dan biologis serta respon seluler yang meregulasinya. Nekrosis sel disebut juga sebagai kematian sel yang tidak terprogram, merupakan bentuk cedera sel yang didefinisikan sebagai kematian sel akibat tekanan internal atau eksternal seperti cedera mekanis, agen kimia, atau patogen. Prosesnya biasanya cepat dan menyebabkan pembengkakan sel (onkosis) dan lisis karena kehilangan tekanan osmotik (Galluzzi *et al.*, 2018).

Integritas membran plasma yang hilang selama nekrosis menyebabkan isi sel keluar ke ruang ekstraseluler dan mengakibatkan respon inflamasi. Disintegrasi sel diawali dengan serangkaian perubahan morfologi, termasuk gangguan organel sel,

seperti pembengkakan retikulum endoplasma dan mitokondria, atau pembusukan aparatus Golgi. Ion kalsium yang masuk dari matriks ekstraseluler mengaktifkan nuklease intraseluler yang memecah DNA yang berikutnya berdampak pada pelepasan hidrolase lisosom yang berkontribusi pada degradasi asam nukleat dan protein. Sedangkan produk pembusukan aparatus Golgi mengaktifkan leukosit, limfosit, dan makrofag yang memfagosit sisa-sisa atau debris sel mati (Galluzzi *et al.*, 2018).

### **2.1.2. Anatomi tubulus proksimal ginjal**

Tubulus proksimal adalah daerah nefron yang sangat aktif di mana dua pertiga dari filtrat glomerulus, termasuk air, ion penting, dan molekul kecil, kembali diserap. Reabsorpsi zat terlarut membutuhkan energi dalam jumlah besar, karena itulah tubulus proksimal menjadi pengguna oksigen terbanyak di ginjal. Sel epitel kuboid dari tubulus proksimal dirancang dengan baik untuk peran fungsionalnya (Gambar 2.1) (Carlson, 2019).



**Gambar 2.1.** Sel Epitel Kuboid Tubulus Proksimal Ginjal  
Elektron mikrograf pada sel tubulus proksimal konvolusi menunjukkan mitokondria dan mikrovili yang menonjol  
Sumber: Carlson (2019)

Permukaan apikal menghadap ke lumen tubulus, ditutupi dengan mikrovili padat untuk membentuk apa yang sering disebut batas sikat. Mikrovili dan membran basolateral sangat berpengaruh pada peningkatan luas permukaan yang tersedia untuk penyerapan. Aktivitas metabolisme dan kebutuhan oksigen yang tinggi, menyebabkan sel-sel epitel kuboid mengandung banyak mitokondria memanjang, dan melalui produksi *adenosine triphosphate* (ATP), menyediakan energi yang dibutuhkan untuk pengangkutan ion. Mitokondria terkonsentrasi di daerah sel basolateral, tempat pompa ion aktif berada. Akumulasi vesikula dan lisosom ditemukan di dekat permukaan apikal sel. Struktur tersebut memfasilitasi masuknya zat terlarut ke dalam sel dan pemecahan molekul yang lebih besar, seperti peptida menjadi unit asam amino yang lebih kecil. *Tight*

*junction* yang menjaga kelangsungan epitel terdapat di antara sel epitel, dengan luas/lebar yang tidak sama. *Tight junction* bocor secara fisiologis pada tubulus proksimal diikuti dengan di bagian bawah lengkung Henle, sedangkan di seluruh nefron *tight junction* jauh lebih tahan terhadap aliran air dan zat terlarut lainnya (Carlson, 2019).

Bagian lurus distal tubulus proksimal bertanggung jawab mengeliminasi urea, metabolit berlebih, dan zat toksik. Urea disaring di glomerulus dan separuhnya diserap kembali oleh sel epitel tubulus proksimal. Hasil bersih dari urutan proses sekretori dan reabsorpsi adalah sekitar 40% dari jumlah urea yang disaring akhirnya dieliminasi dalam urin (Carlson, 2019).

### 2.1.3. Etiologi

Nekrosis tubular akut dipicu oleh kejadian iskemik akut, toksik atau sepsis.

#### 1. Nekrosis tubular akut akibat iskemik

Azotemia prerenal dan nekrosis tubulus akut iskemik memiliki spektrum penyebab yang sama. Setiap faktor yang menyebabkan azotemia prerenal dapat menyebabkan nekrosis tubular akut iskemik. Beberapa penyebab umum dari NTA akibat iskemik yaitu dehidrasi, muntah dan diare, hemoragi, kekurangan cairan, luka bakar, kehilangan ginjal melalui diuretik atau diuresis osmotik, dan sekuestrasi cairan ketiga. Keadaan

edematosa seperti gagal jantung dan sirosis menyebabkan penurunan perfusi ginjal sedangkan sepsis atau anafilaksis menyebabkan vasodilatasi sistemik. Koagulopati, seperti koagulasi intravaskular diseminata, juga dapat menyebabkan nekrosis tubular akut (Schrier *et al.*, 2012).

## 2. Nekrosis tubular akut akibat nefrotoksik

Ginjal membersihkan dan memetabolisme banyak obat. Beberapa obat ini berperilaku sebagai toksin eksogen dan dapat menyebabkan cedera tubulus ginjal langsung atau cedera ginjal akut/*acute kidney injury* (AKI) akibat kristal, yang menyebabkan nekrosis tubular akut. Obat-obatan seperti aminoglikosida, amfoterisin B, media radiokontras, obat golongan sulfa, asiklovir, cisplatin, penghambat kalsineurin (*tacrolimus*, siklosporin), target mamalia dari penghambat mTOR *rapamycin* (everolimus, temsirolimus), *foscarnet* juga dapat menyebabkan nekrosis tubular akut (Perazella & Wilson, 2016).

Protein yang mengandung pigmen heme seperti hemoglobin dan mioglobin dapat berperilaku sebagai endotoksin dalam 3 cara (Bouglé & Duranteau, 2011):

- a. Menyebabkan cedera tubulus proksimal langsung, obstruksi tubular, atau vasokonstriksi ginjal.

- b. Nefropati yang diinduksi kristal karena pergantian sel yang tinggi seperti asam urat, kristal kalsium fosfat dalam pengaturan pengobatan keganasan yang sedang berlangsung.
- c. Akumulasi rantai ringan pada multiple myeloma secara langsung meracuni tubulus proksimal dan distal ginjal.

### 3. Nekrosis tubular akut akibat sepsis

Sepsis juga berperan dalam menyebabkan nekrosis tubular akut karena hipotensi sistemik dan hipoperfusi ginjal. Mekanisme lain yang belum sepenuhnya dipahami termasuk endotoksemia yang menyebabkan AKI oleh vasokonstriksi ginjal dan pelepasan sitokin inflamasi yang menyebabkan peningkatan sekresi spesies oksigen reaktif dan menyebabkan cedera ginjal (Bouglé & Duranteau, 2011).

#### 2.1.4. Patofisiologi

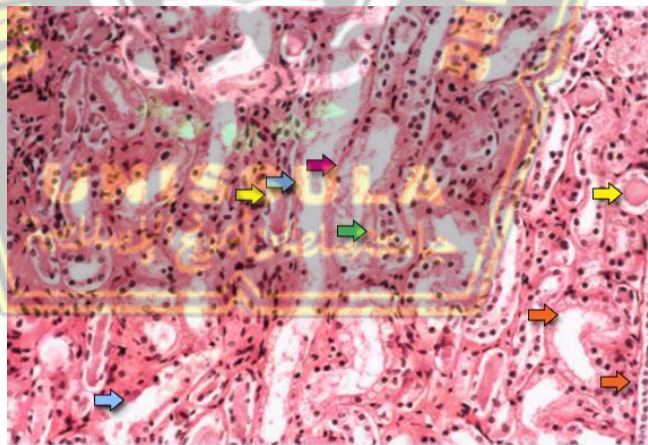
Kerusakan sel tubulus dan kematian sel yang menjadi ciri nekrosis tubular akut biasanya diakibatkan oleh kejadian iskemik akut atau toksik. Sebagian besar gambaran patofisiologi nekrosis tubular akut akibat cedera iskemik juga ditunjukkan oleh bentuk nefrotoksik. Proses yang melatarbelakangi patofisiologinya mengikuti tiga (3) fase, meliputi (Lee *et al.*, 2013):

##### 1. Fase inisiasi

Fase inisiasi dicirikan dengan penurunan akut laju filtrasi glomerular (LFG) ke level paling rendah, yang dapat meningkat



secara tiba-tiba jika terjadi konsentrasi kreatinin serum serta kadar *blood urea nitrogen* (BUN) meningkat. Perubahan paling awal pada sel tubular proksimal adalah *blebs* apikal dan hilangnya membran *brush border* diikuti dengan penurunan polaritas sel serta peregangan integritas sambungan *brush border*. Pembatas sel yang hilang tersebut dapat mengakibatkan kebocoran filtrat (Mutnuri & Batuman, 2021). Perubahan lainnya adalah relokasi pompa  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPase dan integrin ke membran apikal. Kematian sel terjadi secara nekrosis dan apoptosis. Terjadi pengelupasan sel hidup dan sel mati, yang menyebabkan pembentukan *gips* dan obstruksi lumen tubular (Gambar 2.2) (Perazella & Wilson, 2016).



**Gambar 2.2.** Nekrosis Tubular Akut pada Spesimen Biopsi Ginjal (Mutnuri & Batuman, 2021)

Gambar 2.2 juga menunjukkan fotomikrograf spesimen biopsi ginjal menunjukkan medula ginjal, yang sebagian besar terdiri dari tubulus ginjal. Gambaran yang menunjukkan nekrosis

tubular akut adalah denudasi sel tubulus ginjal yang tidak merata atau menyebar dengan hilangnya *brush border* (panah biru); perataan sel tubulus ginjal karena pelebaran tubulus (panah oranye); pembentukan *cast* intratubular (panah kuning); dan pengelupasan sel, yang bertanggung jawab pada pembentukan *granular cast* (panah merah). Terakhir, obstruksi intratubular akibat *denuded* epitel dan debris seluler yang terlihat jelas (panah hijau); Perhatikan bahwa sel epitel tubular *denuded* mengumpul karena penataan ulang molekul adhesi antar sel (Mutnuri & Batuman, 2021).

## 2. Fase pemeliharaan

Fase pemeliharaan ditandai dengan penurunan LFG yang parah dan berkelanjutan yang berlangsung selama jangka waktu yang bervariasi, paling sering 1-2 minggu. Laju filtrasi selama fase pemeliharaan sangat rendah sehingga kadar kreatinin dan BUN terus meningkat (Perazella & Wilson, 2016).

## 3. Fase pemulihan

Fase pemulihan di mana fungsi tubular pulih, ditandai dengan peningkatan volume urin (jika oliguria muncul selama fase pemeliharaan) disertai dengan penurunan BUN dan kreatinin serum ke tingkat awal sebelum cedera atau toksisitas secara bertahap (Perazella & Wilson, 2016).

Penurunan LFG dikaitkan dengan nekrosis tubular akut yang menyebabkan tiga kemungkinan mekanisme cedera pada sel epitel tubulus ginjal, meliputi: 1) vasokonstriksi arteriol aferen sebagai respons terhadap umpan balik tubuloglomerular, 2) kebocoran filtrat glomerulus, dan 3) obstruksi tubular (Hanif *et al.*, 2021).

### 2.1.5. Histopatologi

Agen nefrotoksik yang menyebabkan nekrosis tubular akut dapat bermanifestasi sebagai gambaran kerusakan histologis yang berbeda, antara lain (Hanif *et al.*, 2021):

1. Etilen glikol: Kristal kalsium oksalat dalam tub
2. Hemoglobin/mioglobin: sangat berpigmen, berwarna merah kecoklatan di bagian distal dan tubulus pengumpul.
3. Karbon tetraklorida: Akumulasi lipid netral dalam sel yang cedera diikuti oleh nekrosis.
4. Indinavir: kristal intraluminal jelas dengan reaksi mononuklear.
5. Timbal: intranuklear, inklusi gelap, dan nekrosis.
6. Merkuri: inklusi asidofilik besar.
7. Tenofovir: Inklusi eosinofilik tubular proksimal yang mewakili mitokondria raksasa.
8. Vankomisin: Nefritis interstitial akut dengan infiltrat eosinofilik dan limfositik dan nekrosis tubular akut.
9. MSG dosis toksik: kerusakan jaringan ginjal, dilatasi ruang Bowman's, kontraksi glomerular ginjal, hiperselularitas.

## 2.2. Kurma Ajwa (*Phoenix dactylifera* L.)

### 2.2.1. Deskripsi dan Taksonomi

Kurma ajwa (*Phoenix dactylifera* L.) adalah tumbuhan palem anggota keluarga *Areaceae* dari dataran Palestina, Afrika atau Mesopotamia (Tengberg, 2016). Taksonomi tanaman kurma menurut *United States Departement of Agriculture* (USDA) meliputi:

Kingdom	: <i>Plantae</i>
Sub-kingdom	: <i>Tracheobionta</i>
Super divisi	: <i>Spermatophyta</i>
Divisi	: <i>Magnoliophyta</i>
Kelas	: <i>Liliopsida</i>
Sub-kelas	: <i>Areoidae</i>
Ordo	: <i>Arecales</i>
Family	: <i>Areaceae</i>
Genus	: <i>Phoenix</i> L.
Species	: <i>Phoenix dactylifera</i> L.

Buah kurma memiliki berat 2-60g, panjang 18-110 mm, lebar 8-32 mm. Tinggi pohon 15-25 meter, daun menyirip dengan panjang 3-5 meter, berduri di tangkai daun (Gros-Balthazard *et al.*, 2018). Biji monokotil, tidak mempunyai aroma, hambar dan agak pahit. Warna buah bervariasi dari kuning kecoklatan (jenis Sukhary, Sabaka, Mufini) sampai berwarna hitam (Ajwa). Bentuk kurma elips, mempunyai warna merah terang ketika masih muda menjadi sawo

matang saat matang. Kurma ajwa berukuran lebih kecil dan berwarna lebih gelap (Abdillah *et al.*, 2018).

### 2.2.2. Kandungan Kimia Buah Kurma (*Phoenix dactylifera L.*)

Buah kurma Ajwa kaya zat gula (mencapai 88%), dan 12% berupa vitamin, mineral, serat, dan senyawa lain (El-Sohaimy & Hafez, 2016).

#### 1. Antioksidan

Senyawa antioksidan dalam buah kurma antara lain glutathion (GSH), *ascorbic acid* (ASC), dan tokoferol. Kurma Ajwa mengandung ASC sebesar 0,051  $\mu\text{mol/g}$  FW (*fresh weight*) (Ali, Amanat *et al.*, 2018).

#### 2. Senyawa fenolik dan flavonoid

Buah kurma (*Phoenix dactylifera L.*) Ajwa mempunyai nilai total senyawa fenolik 22,11 mg/100 g DW (*dry weight*). Total kandungan flavonoid 2,78 mg/100 g DW. Jenis flavonoid tersebut kuersetin, luteolin, apigenin, isokuersetin, dan rutin (Abdillah *et al.*, 2018).

#### 3. Glukosa

Kurma Ajwa mengandung 35,4 mg glukosa; 39,4 mg fruktosa dan 13,45 mg sukrosa masing-masing per 100 g berat kering (Hafez & A, 2017). Kadar glukosa dan fruktosa meningkat seiring tingkat kematangan sedangkan kadar sukrosa cenderung stabil di semua tingkat kematangan, kecuali tingkat

karena terjadi pembentukan daging buah yang pesat (Eid *et al.*, 2016)

#### 4. Serat

Kandungan serat terlarut kurma berkisar antara 9-13% atau tergantung kultivar dan lokasi tumbuh. Kandungan serat kasar berkisar 2.5-4.3% pada tingkat rutab dan tamr. Kadar serat kasar cenderung menurun menurut tingkat kematangan (Eid *et al.*, 2016).

#### 5. Mineral

Mineral dalam kurma antara lain belerang, besi, flor, fosfor, kalium, kalsium, khlor, khrom, koblat, magnesium, mangan, seng, tembaga, dan yodium. Kandungan besi dalam per 100 gram buah kurma kering dapat memenuhi kebutuhan zat besi manuasia per hari. Kurma merupakan suplemen zat besi praktis untuk kasus anemia pada anak-anak, wanita hamil dan kasus haemorrhages karena mentruasi, parturisi atau terluka cedera (Ali, Amanat *et al.*, 2018).

#### 6. Vitamin

Kandungan vitamin buah kurma meliputi vitamin B1, B2, B6, biotin, asam folat, vitamin C, pro-vitamin A, nikotinamid, retinol *equivalent*, dan asam pantotenat. Kandungan vitamin A sebesar 90 IU, B1 93 mg, riboflavin 114 mg, niasin 2 mg dan kalium 667 mg masing-masing per 100 g berat kering. Kurma

juga mengandung 20% protein dan 3% lemak 3% (Widowati *et al.*, 2019).

### 2.2.3. Manfaat

#### 1. Antioksidan

Buah kurma ajwa (*Phoenix dactilyfera L.*) merupakan salah satu sumber antioksidan yang relatif mudah didapat. Efek antioksidan dari kurma ajwa didapat dari senyawa polifenol, seperti kelompok flavanol, flavonol, flavon, dan hidroksisinamat. Rata-rata aktivitas antioksidan kurma pada tingkat kematangan *khalal* adalah sebesar 107,5  $\mu\text{mol TEAC}$  per 100 gr, sedangkan pada tingkat *tamr* adalah sebesar 91,2  $\mu\text{mol TEAC}$  per 100 gr (Lemine *et al.*, 2014).

#### 2. Immunodulator

Flavonoid dalam buah kurma Ajwa diduga dapat mengaktifasi sel sitotoksik dan *natural killer* (NK) T-limfosit serta menstimulasi makrofag melalui penghambatan enzim *cyclooxygenase* (COX) yang memproduksi prostaglandin sehingga dapat mensupresi T-limfosit (Munafiah *et al.*, 2019). Flavonoid juga menghambat produksi eicosanoid yang mempunyai peran pada pelepasan substansi P dan bradikinin saat COX terhambat. Kombinasi limfokin atau aktivator NK dan *scavenger* peroksida mengaktifasi sel NK dan mencegah inaktivasi sel NK oleh monosit (Leonel, 2016).

## 2.3. *Monosodium glutamate* (MSG)

### 2.3.1. Definisi

*Monosodium glutamate* merupakan produk pemurnian *glutamate* atau gabungan asam amino-asam amino dan peptida dari proses *hydrolized vegetable protein* (HVP). Asam *glutamate* tergolong asam amino non esensial yang dapat dihasilkan oleh tubuh. Asam *glutamate* juga bisa berasal dari protein nabati atau hewani dengan berat masing-masing 40% dan 11-22% MSG dikonsumsi dalam bentuk *L-glutamic acid* sebagai bahan tambahan pangan (BTP). Tingkat konsumsi MSG di Indonesia sekitar 0,6 g/kg BB dalam bentuk tepung kristal putih mudah larut dalam air tanpa bau. Rumus kimia MSG yaitu  $C_5H_8O_4NNaH_2O$  dengan kandungan pokok: 78,2% *glutamate*, 12,2% Na, dan 9,6% air (Kazmi *et al.*, 2017).

### 2.3.2. Metabolisme MSG

Konsumsi glutamat bebas akan meningkatkan kadar glutamat dalam plasma darah. Selanjutnya glutamat di dalam mukosa usus halus akan diubah menjadi alanin dan di dalam hati akan diubah menjadi glukosa dan laktat. Kadar puncak MSG dalam plasma dipengaruhi oleh usia hewan coba, cara pemberian, dan konsentrasi MSG dalam larutan. Pada hewan baru lahir metabolisme asam glutamat lebih rendah dari pada hewan dewasa. Pemberian MSG secara parenteral akan memberikan reaksi yang berbeda dengan



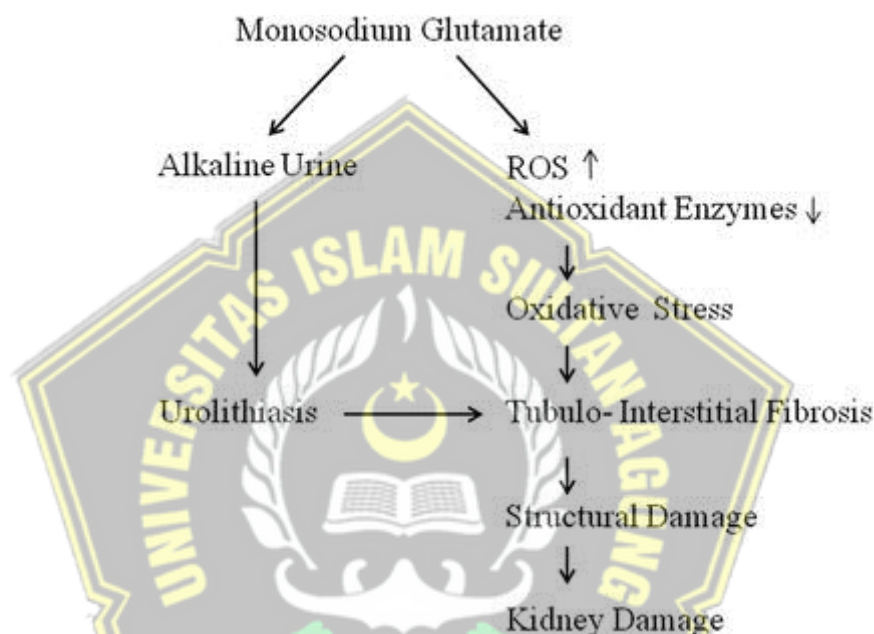
pemberian MSG per oral karena pada pemberian secara parenteral tidak melalui usus dan vena porta. Sedangkan pada pemberian per oral, MSG akan melalui usus ke sirkulasi portal dan hati (Campbell, 2014).

### 2.3.3. Mekanisme MSG pada Kerusakan Ginjal

Mekanisme MSG pada kerusakan ginjal terjadi melalui perubahan sitoarsitektur ginjal, peningkatan hiperseluleritas glomerulus, infiltrasi sel inflamasi di korteks ginjal, edema sel tubular, dan degenerasi tubulus ginjal. Paparan MSG secara kronik menyebabkan alkaline urine sehingga terjadi urolitiasis serta peningkatan *reactive oxygen species* (ROS) yang berakibat pada penurunan enzim-enzim antioksidan (*superoxide dismutase*, *catalase*, *glutathione-S-transferase* dan *glutathione*) dan muncullah stress oksidatif yang ditandai dengan upregulasi *heat shock cognate* 70. Urolitiasis dan stres oksidatif tersebut mengakibatkan fibrosis tubulo-interstisial berlanjut pada kerusakan struktural dan kerusakan ginjal (Gambar 2.3) (Sharma, 2015).

Mekanisme MSG pada alkalin urin terjadi akibat produk katabolik glutamat yang tinggi pada sel-sel ginjal dan konversi karbon skeleton menjadi karbondioksida hingga menjadi anion-anion bikarbonat. Produk bikarbonat berikutnya terserap kembali ke dalam sirkulasi darah dan sebagai akibatnya ginjal harus mengekskresi alkali dalam jumlah berlebih sehingga mengakibatkan alkalin urin.

Alkalin urin dapat mempengaruhi kapasitas ginjal dalam mensekresi atau menyerap kembali metabolit-metabolit yang dapat berkontribusi pada pembentukan batu ginjal, sementara penghambatan pembentukan batu ginjal berperan penting dalam pertahanan natural (Sharma *et al.*, 2013).



**Gambar 2.3.** Mekanisme Induksi MSG pada Kerusakan Ginjal (Sharma, 2015)

Kerusakan ginjal akibat induksi MSG juga terjadi melalui peningkatan peroksidasi lipid (ditandai dengan kadar malondialdehida (MDA) tinggi) dan toksisitas sel ginjal. Keberadaan *long chain polyunsaturated fatty acids* dalam komposisi lipid ginjal membuat ginjal rentan terhadap kerusakan oleh ROS. Hal tersebut membuat jaringan ginjal rentan terhadap kerusakan oleh mekanisme yang berbeda seperti mempromosikan peningkatan kadar MDA, memodifikasi protein, merusak DNA, dan menginduksi kematian sel.

ROS telah dilaporkan berdampak pada perubahan glomerulus, tubular, dan tubulo-interstitial (Sharma, 2015).

Mekanisme MSG dalam menyebabkan kerusakan ginjal terjadi karena MSG terdiri atas komponen garam natrium dan asam *glutamate*-L (asam amino nonesensial) dengan sifat sangat larut dalam air. Glutamate tersebut dalam bentuk bebas tidak berikatan dengan molekul protein, oleh karena itu konsumsi MSG dalam dosis berlebih dapat memicu timbulnya radikal bebas. MSG dalam dosis berlebih berpotensi toksik yang mengakibatkan perubahan muatan listrik di lapisan teratas sel epitel tubulus, perubahan transport aktif ion dan asam organik serta kemampuan konsentrasi ginjal sehingga menyebabkan kerusakan tubulus yang dapat berlanjut pada gangguan proses reabsorpsi serta sekresi. Gangguan reabsorpsi menyebabkan berbagai zat yang dibutuhkan oleh tubuh tidak dapat lagi terserap dan akan keluar bersama urin, sedangkan gangguan sekresi menyebabkan yang tidak dibutuhkan terakumulasi dalam ginjal karena tidak dapat dikeluarkan bersama dengan urin sehingga bersifat racun yang dapat mengakibatkan kerusakan ginjal (Togatorop *et al.*, 2016).

#### **2.4. Pengaruh Ekstrak Kurma Ajwa (*Phoenix dactylifera* L.) terhadap Nekrosis Tubular Akut Tubulus Proksimal Ginjal**

Ekstrak kurma ajwa dikenal kaya akan kandungan antioksidan sehingga dianggap dapat menyumbang kadar antioksidan endogen dalam tubuh yang menurun akibat serangan radikal bebas (ROS) yang muncul

karena induksi MSG dalam dosis toksik. Ginjal sebagai organ yang dengan sel-sel yang mengandung lipid tak jenuh serta plasma lipoprotein, rentan terhadap serangan ROS tak terkendali yang berlanjut pada stress oksidatif sehingga menyebabkan peroksidasi lipid yang ditandai dengan tingginya kadar MDA. Peristiwa peroksidasi lipid tersebut berikutnya berkontribusi pada terjadinya modifikasi protein dan basa asam nukleat sel-sel ginjal sehingga dapat menyebabkan kematian sel secara nekrosis yang dapat dilihat dari kerusakan inti sel-sel ginjal, fragmentasi DNA, penyusutan dan lisis inti sel, yang juga dapat ditemui sel-sel tubulus proksimal.

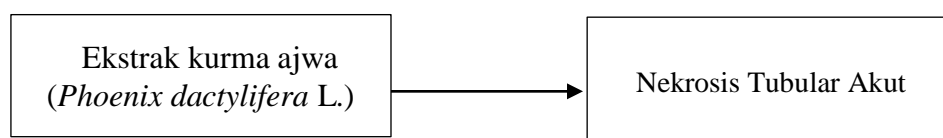
Ekstrak kurma ajwa diharapkan memiliki efek protektif karena mengandung senyawa-senyawa seperti  $\alpha$ -tokoferol (vitamin E), polifenol, fenol, glikosida, dan flavonoid (Saleh *et al.*, 2011).  $\alpha$ -tokoferol berperan dalam memodulasi gangguan fungsional dan memelihara arsitektur normal jaringan ginjal dengan cara menurunkan stres oksidatif (Paul *et al.*, 2012). Polifenol, fenol (rutin, katekin, asam kafeat), glikosida, dan flavonoid beraksi sebagai antioksidan melalui penghambatan peroksidasi lipid (Saleh *et al.*, 2011). Ekstrak kurma ajwa juga mengandung karotenoid, vitamin A, B2 dan C, garam mineral (kalium, kalsium, dan magnesium) yang berperan dalam membersihkan radikal bebas toksik dengan cara melawan dan menempatkan radikal bebas di luar sel-sel yang masih hidup (Al-Khafaf *et al.*, 2017).

## 2.5. Kerangka Teori



Gambar 2.4. Kerangka Teori

## 2.6. Kerangka Konsep



Gambar 2.5. Kerangka Konsep

## 2.7. Hipotesis

Terdapat pengaruh ekstrak kurma ajwa (*Phoenix dactylifera* L.) sebagai protektor terhadap nekrosis tubular akut pada tubulus proksimal ginjal tikus putih jantan galur wistar yang diinduksi MSG.



## **BAB III**

### **METODE PENELITIAN**

#### **3.1. Jenis Penelitian dan Rancangan Penelitian**

Penelitian ini adalah penelitian *experiment* dengan rancangan *post test control group design*.

#### **3.2. Variabel dan Definisi Operasional**

##### **3.2.1. Variabel**

###### 3.2.1.1. Variabel Bebas

Ekstrak kurma ajwa

###### 3.2.1.2. Variabel Tergantung

Nekrosis tubular akut

###### 3.2.1.3. Variabel Prakondisi

*Monosodium glutamate*

##### **3.2.2. Definisi Operasional**

###### 3.2.2.1. Ekstrak Kurma Ajwa

Ekstrak kurma ajwa pada penelitian ini adalah ekstrak yang dibuat dari 1500 gr buah kurma ajwa matang menggunakan metode maserasi dengan pelarut etanol 70% sebanyak 3000 mL (Nafisah, 2019). Buah kurma ajwa matang yang belum melewati tanggal kadaluwarsa ditimbang dan dipanaskan ke dalam oven bersuhu 80°C selama 48 jam, kemudian dihaluskan menggunakan blender

hingga menjadi serbuk yang berikutnya dimaserasi dan dilarutkan menggunakan methanol selama 2 x 24 jam dalam suhu ruang sambil dilakukan beberapa kali pengadukan. Hasil maserasi disaring menggunakan kertas perkamen kemudian filtrat dievaporasi dengan *Rotatory Evaporator* dengan suhu 75°C selama 1 jam agar pelarut menguap sampai didapat ekstrak kental kemudian ditimbang beratnya dan diberikan dalam dosis 250 mg/kgBB; 500 mg/kgBB dan 1000 mg/kgBB selama 14 hari (Agbon *et al.*, 2017).

Skala : Ordinal

#### 3.2.2.2. Nekrosis tubular akut

Nekrosis tubular akut pada penelitian ini adalah jumlah hasil pengamatan inti sel yang mengalami nekrosis (kariolisis, piknosis, dan karioreksis) di bagian korteks sel epitel tubulus proksimal ginjal yang diamati menggunakan mikroskop pada pembesaran 400 kali (Deviana, 2018).

Skala : rasio

#### 3.2.2.3. *Monosodium glutamat*

*Monosodium glutamate* pada penelitian ini adalah *monosodium glutamate* ( $C_5H_9NO_4 \cdot Na$ ) dengan kemurnian 100% yang dijual di sebagian besar pasar terbuka di bawah lisensi Ajinomoto Co. Inc., Tokyo, Jepang (Hamza & Al-Harbi, 2014). Dosis MSG yang diberikan yaitu 6 g/kgBB



dalam 2 mL larutan selama 14 hari sesuai dengan penelitian Tawfik & Al-Badr (2012).

Skala : Rasio

### 3.3. Populasi dan Sampel

#### 3.3.1. Populasi

Populasi penelitian ini yaitu tikus putih galur wistar yang dipelihara dan dirawat di Laboratorium Biomedik Terintegrasi FK Unissula.

#### 3.3.2. Sampel

Sampel penelitian ini adalah bagian populasi penelitian yang berjenis kelamin jantan dan memenuhi kriteria inklusi serta kriteria *drop out* sebagai berikut:

##### 3.3.2.1. Kriteria Inklusi:

- 1) Berat  $\pm$  200 gram
- 2) Usia 2-3 bulan
- 3) Kondisi sehat, aktif, mempunyai aktivitas normal dan tidak cacat

##### 3.3.2.2. Kriteria eksklusi

- 1) Mengalami cacat saat penelitian
- 2) Sakit atau mati selama masa adaptasi atau saat penelitian.
- 3) Tikus yang tidak mau makan saat penelitian

### 3.3.3. Besar Sampel

Besar sampel penelitian ini dihitung dengan rumus Federer sebagai berikut:(Prihanti, 2016)

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

t = jumlah kelompok

r = jumlah ulangan/replikasi

Jumlah kelompok yang digunakan 5, sehingga besar sampel yang dibutuhkan adalah:

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

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

$$r = 19/4 = 4,75 \rightarrow \text{dibulatkan menjadi } 5$$

Jumlah total sampel pada penelitian ini dengan demikian adalah 5 ekor tikus putih (*Rattus novergicus*) jantan galur wistar pada tiap kelompok sehingga total sampel yang dibutuhkan adalah 25 ekor tikus putih (*Rattus novergicus*) jantan galur wistar. Sampel diambil secara random, sesuai dengan kriteria sampel.

## 3.4. Instrumen dan Bahan Penelitian

### 3.4.1. Instrumen

Alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah kertas saring perkamen, mangkuk, oven, batang pengaduk, timbangan digital, blender, penangas air, evaporator, gunting bedah, sonde lambung, pinset, mikroskop, *object glass*, *cover glass*, *beaker glass*, tisu, kapas, aluminium foil, spuit yang ujungnya telah ditumpulkan atau

sonde lambung, spuit 1 mL, *rotary microtome*, kandang hewan coba lengkap dengan tempat makan dan minumannya.

### 3.4.2. Bahan penelitian

Bahan-bahan penelitian meliputi tikus jantan wistar, 1500 gram daging buah kurma ajwa, etanol 70%, MSG murni, ajuades, pelet ayam (202 C) untuk pakan tikus, alkohol 50-100%, eosin 0,2%, *hematoxilin-eosin*, NaCl 0,9%, parafin, kloroform, xylol dan formalin 30%.

## 3.5. Cara Penelitian

### 3.5.1. Pembuatan ekstrak Kurma Ajwa

Buah kurma ajwa yang tidak busuk dengan melihat tanggal kadaluarsa sebanyak 1500 gram kemudian dipanaskan ke dalam oven bersuhu 80°C selama 48 jam, kemudian dihaluskan menggunakan blender hingga menjadi serbuk agar hasil yang didapat maksimal. Serbuk daging kurma dimaserasi dengan etanol 70% selama 2 x 24 jam dalam suhu ruang. Saat ekstraksi dilakukan beberapa kali pengadukan sehingga terjadi kontak antara kurma ajwa dengan pelarut methanol. Sehingga diperoleh perbandingan antara buah kurma dengan pelarut 1 : 2. Senyawa polar seperti flavonoid dan senyawa non polar akan ditarik oleh methanol. Hasil maserasi disaring menggunakan kertas perkamen kemudian filtrat dievaporasi dengan *Rotatory Evaporator* dengan suhu 75°C selama 1 jam agar

pelarut menguap sampai didapat ekstrak kental kemudian ditimbang beratnya. Rendemen didapat dari berat ekstrak kental yang dihasilkan lalu dibagi dengan berat simplisia mula-mula kemudian dikalikan 100%. Proses ekstraksi ekstrak dilakukan di Laboratorium Biomedik Terintegrasi FK Unissula.

### 3.5.2. Dosis Penelitian

#### 3.5.2.1. Dosis MSG

Dosis MSG yang diberikan sebesar 6 g/kgBB atau sebesar 0,6 mg/gbb selama 14 hari, dosis tersebut mengacu pada dosis MSG yang menyebabkan kerusakan hati tikus wistar pada penelitian Tawfik dan Al-Badr (2012). Dosis pemberian MSG pada tikus tersebut setara dengan 336 mg/hari pada manusia dengan berat badan sekitar 70 kg yang dikonversi ke tikus dengan berat 200 g menjadi sekitar 6,05 mg/kgBB/hari ( $336 \text{ mg} \times 0,018$ ). Dosis di atas merupakan dosis berlebihan dari batas aman yang ditetapkan oleh FDA yaitu sekitar 120 mg/kgBB/hari atau sekitar 8,4 g/hari (Wiati, 2015). Proses pemberian dosis MSG dilakukan di Laboratorium Biomedik Terintegrasi FK Unissula.

#### 3.5.2.2. Dosis ekstrak buah kurma ajwa

Dosis ekstrak buah kurma ajwa yang digunakan meliputi dosis 250 mg/kgBB; 500 mg/kgBB dan 1000

mg/kgBB selama 14 hari. Dosis yang digunakan tersebut sesuai dengan yang ditunjukkan oleh penelitian sebelumnya bahwa pemberian ekstrak etanol kurma ajwa dosis 250, 500, dan 1000 mg/kgBB/hari selama 14 hari pada tikus wistar yang dibuat model alterasi otak dan serebral melalui induksi merkuri klorida memiliki sifat neuroprotektif (Abon *et al.*, 2017).

### 3.5.3. Prosedur Penelitian

#### 3.5.3.1. Pengalokasian Subyek

Teknik pengalokasian subjek dilakukan secara random. Tikus dibagi menjadi 5 kelompok terdiri dari 2 kelompok kontrol dan 3 kelompok perlakuan dan masing-masing kelompok terdiri dari 6 ekor tikus.

1. Kontrol (-) : kelompok tikus yang hanya diberi pakan dan minum standart (K-).
2. Kontrol (+) : kelompok tikus yang diinduksi MSG 6 g/kgBB/hari (K+).
3. Perlakuan 1 : kelompok tikus yang diberi ekstrak kurma ajwa 250 mg/kgBB, 60 menit berikutnya diinduksi MSG 6 g/kgBB/hari (P1).
4. Perlakuan 2 : kelompok tikus yang diberi ekstrak kurma ajwa 500 mg/kgBB, 60 menit

berikutnya diinduksi MSG 6 g/kgBB/hari (P2).

5. Perlakuan 3 : kelompok tikus yang diberi ekstrak kurma ajwa 1000 mg/kgBB, 60 menit berikutnya diinduksi MSG 6 g/kgBB/hari (P3).

#### Prosedur penelitian

1. Menyiapkan 30 ekor tikus jantan galur wistar yang berusia 2-3 bulan dengan berat badan sekitar 200 gram.
2. Tikus diadaptasi selama 7 hari. Tikus diberi makan pelet untuk tikus dan diberi minum air mineral. Makanan dan minuman diberikan secara ad libitum.
3. Pada hari ke-8, tikus-tikus uji tersebut dirandomisasi dengan cara diberi nomor dan diundi, dibagi dalam 5 kelompok yaitu K(-), K(+), P1, P2, dan P3.
4. Menyiapkan timbangan digital untuk menimbang makanan tikus dan juga untuk menimbang ekstrak buah kurma ajwa yang dibuat 1 (satu) minggu sekali sesuai dosis.
5. Memberikan larutan MSG secara oral menggunakan tabung pengisi ukuran 6 dan dan jarum suntik yang dikalibrasi (2,0 mL). Pemberian dilakukan sebelum pemberian makan pada pagi hari.

6. Menyiapkan sonde lambung untuk memasukkan ekstrak buah kurma ajwa sesuai masing-masing kelompok perlakuan.
7. Pada kelompok P1, P2, dan P3 induksi MSG dilakukan 60 menit setelah pemberian ekstrak kurma ajwa.
8. Perlakuan sesuai kelompok dilakukan selama 14 hari.

### **3.5.4. Pengambilan Jaringan, Pembuatan Preparat**

#### **3.5.4.1. Pengambilan jaringan**

Tikus dipuasakan selama 12 jam setelah perlakuan terakhir, kemudian diterminasi dengan cara dislokasi serviks. Diseksi dilakukan melalui bidang antero untuk mengekspos daerah dada, panggul dan abdomen. Pembukaan rongga abdomen dilakukan melalui insisi linea a pada dinding abdomen, diikuti dengan insisi sepanjang linea axilaris hingga ke dinding thorax terbuka. Setelah organ hepar tampak dilanjutkan dengan insisi jaringan ginjal.

#### **3.5.4.2. Pembuatan preparat**

Sayatan ginjal didehidrasi dengan ethanol bertingkat berturut-turut 50, 70, 80 dan 95%, diakhiri dengan tiga kali larutan ethanol 100%. Semua proses dehidrasi dilakukan pada suhu kamar. Setelah dehidrasi dilakukan proses penjernihan (*clearing*) dalam larutan campuran silol dan

etanol 100%, dan dua kali silol masing-masing selama 45 menit pada suhu kamar. Setelah proses clearing, dilakukan proses infiltrasi dalam larutan campuran silol dan parafin kemudian dilanjutkan dengan tiga kali larutan parafin, masing-masing 45 menit, dengan suhu 60°C. Jaringan berikutnya diletakkan dalam cetakan blok kemudian disiram parafin cair dan didinginkan pada suhu kamar sampai parafin membeku menjadi blok. Blok parafin jaringan ginjal disayat setebal 6µm sebanyak tiga sayatan menggunakan *rotary microtome* dan selanjutnya, sayatan diwarnai menggunakan *hematoksin eosin* (HE).

### **3.5.5. Pengamatan Nekrosis Tubular Akut Pada Tubulus Proximal Ginjal**

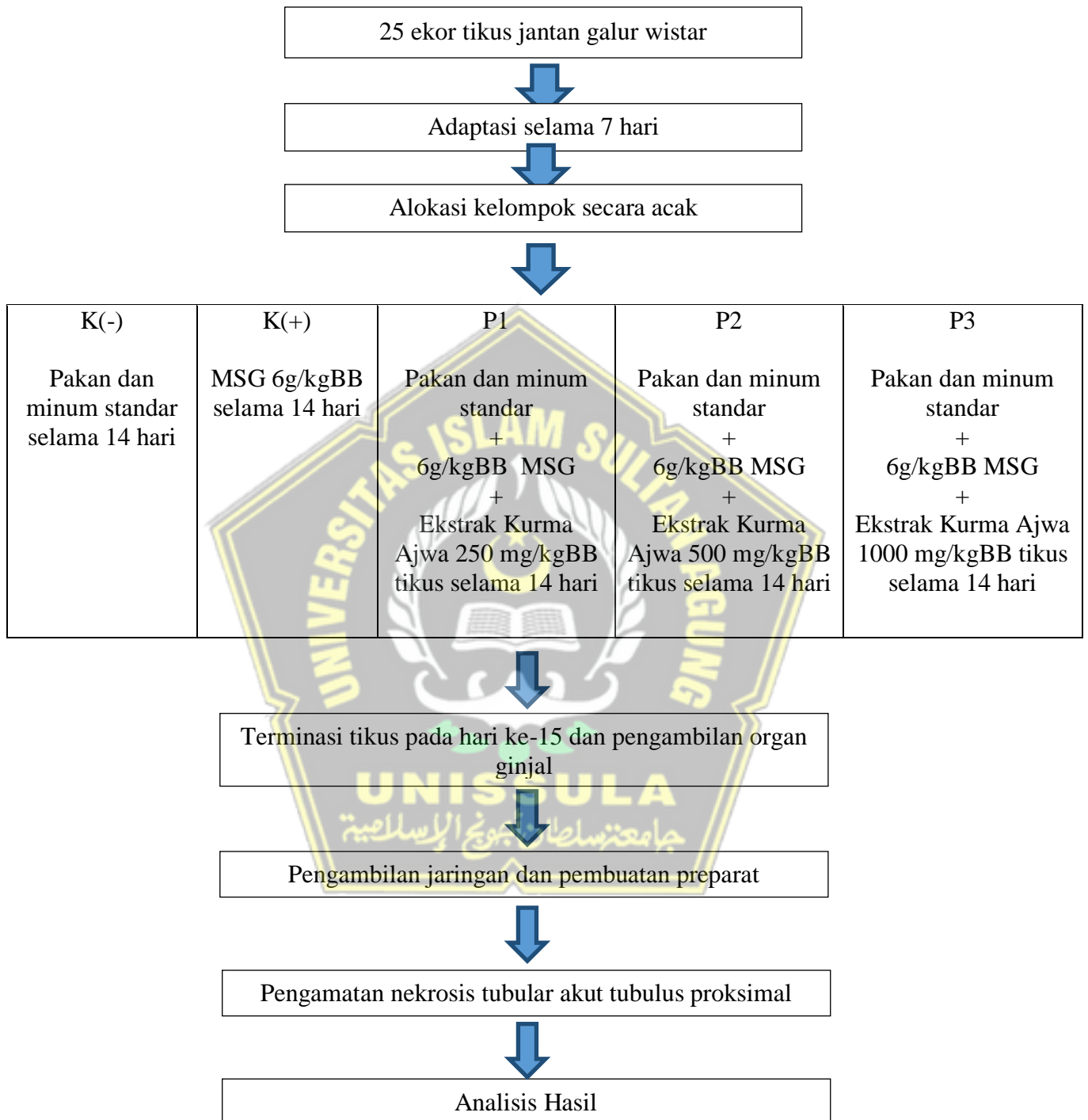
Preparat pada masing-masing kelompok diambil untuk diamati pada seluruh lapang pandang menggunakan mikroskop pada pembesaran 400x. Pengamatan nekrosis dilakukan pada bagian korteks sel epitel tubulus proksimal ginjal. Nekrosis diidentifikasi dari inti sel yang mengalami kariolisis (gambaran basofil memudar), piknosis (inti sel kisut dan basofil meningkat), serta karioreksis (fragmen inti sel piknotik). Nekrosis juga diamati dari sel yang mengalami pembengkakan retikulum endoplasma serta mitokondria dan membran sel yang melepuh dicirikan dengan kehilangan inti sel,



peningkatan eosinofil, dan berwarna lebih berkilau ketika dibandingkan dengan sel normal (Deviana, 2018).



### 3.6. Alur Penelitian



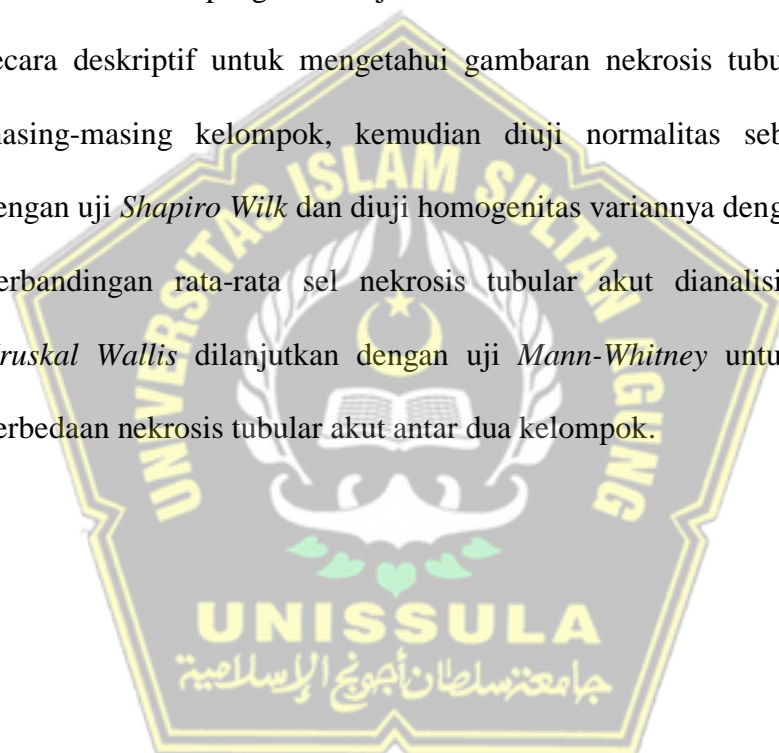
**Gambar 3.1.** Alur Penelitian

### 3.7. Tempat dan Waktu Penelitian

Rangkaian penelitian ini dilaksanakan di Laboratorium Farmakologi, Biologi dan IBL Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang, dan dilakukan pada tanggal 25 Januari – 20 Februari 2021.

### 3.8. Analisis Hasil

Data hasil pengamatan jumlah sel nekrosis tubular akut dianalisis secara deskriptif untuk mengetahui gambaran nekrosis tubular akut pada masing-masing kelompok, kemudian diuji normalitas sebaran datanya dengan uji *Shapiro Wilk* dan diuji homogenitas variannya dengan uji *Levene*. Perbandingan rata-rata sel nekrosis tubular akut dianalisis dengan uji *Kruskal Wallis* dilanjutkan dengan uji *Mann-Whitney* untuk mengetahui perbedaan nekrosis tubular akut antar dua kelompok.

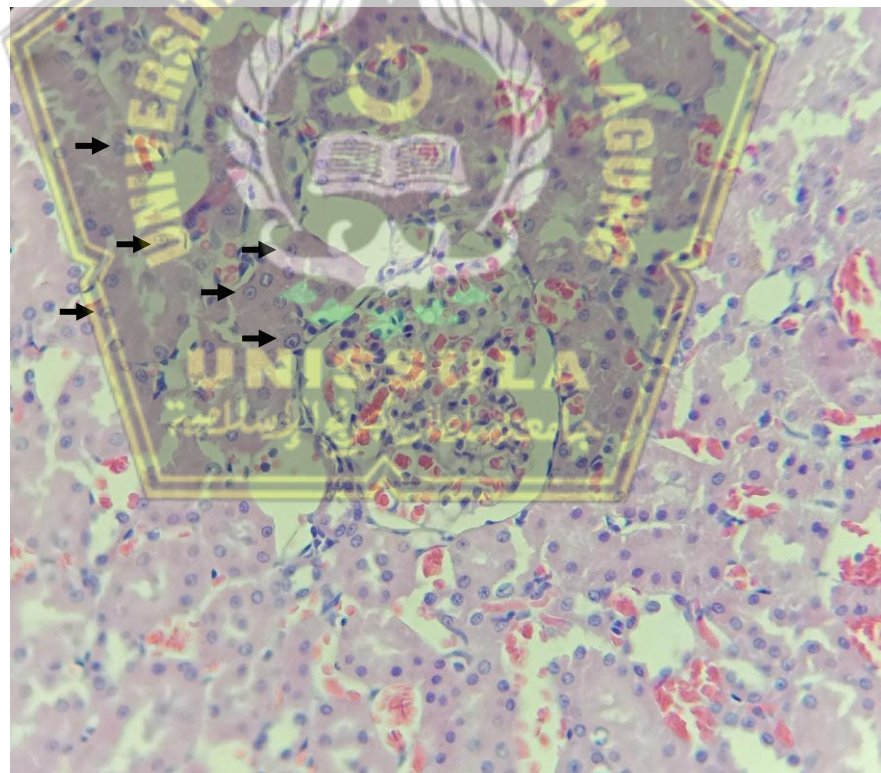


## BAB IV

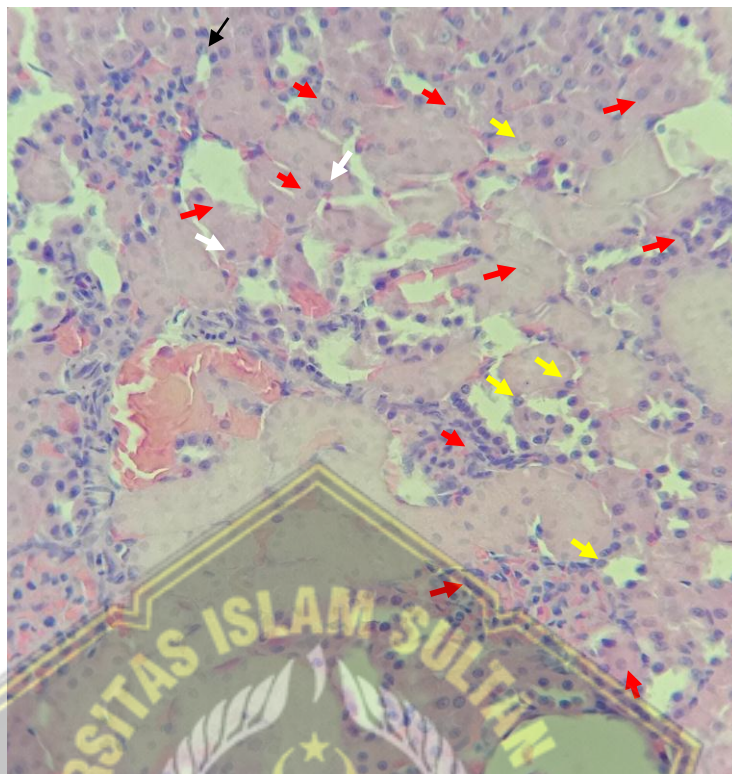
### HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN

#### 4.1. Hasil Penelitian

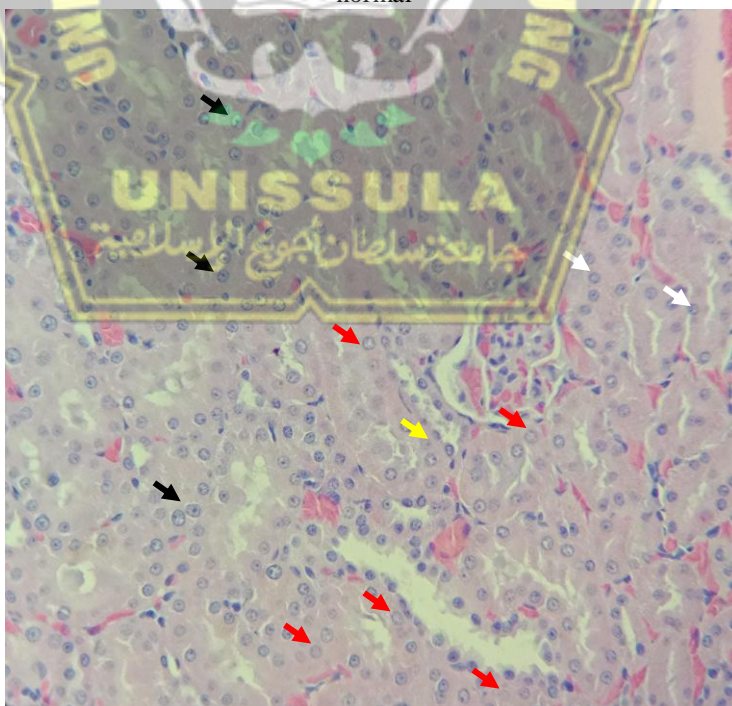
Sebanyak 25 ekor tikus jantan Wistar menjadi subjek penelitian ini. Tikus-tikus tersebut dibagi 5 (lima) kelompok yang sebelumnya telah diadaptasi selama 7 hari. Pemberian berbagai perlakuan dilakukan selama 14 hari dan pada hari ke-15 setelah tikus diterminasi dan diambil organ ginjalnya untuk dibuat preparat diperoleh gambaran mikroskopik sebagai berikut:



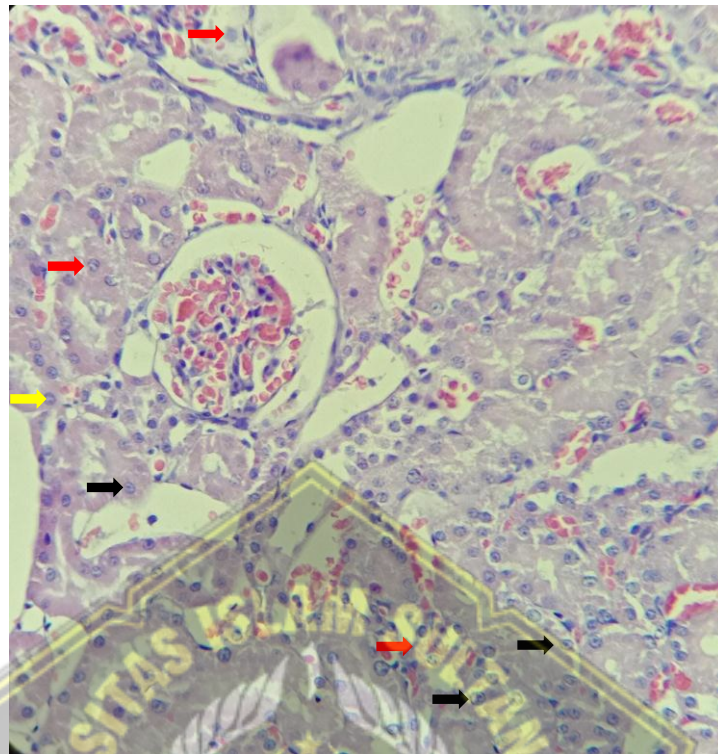
**Gambar 4.1.** Gambaran mikroskopik ginjal tikus Kelompok K(-) pada perbesaran 400x. Panah hitam menunjukkan sel-sel tubulus proksimal ginjal normal



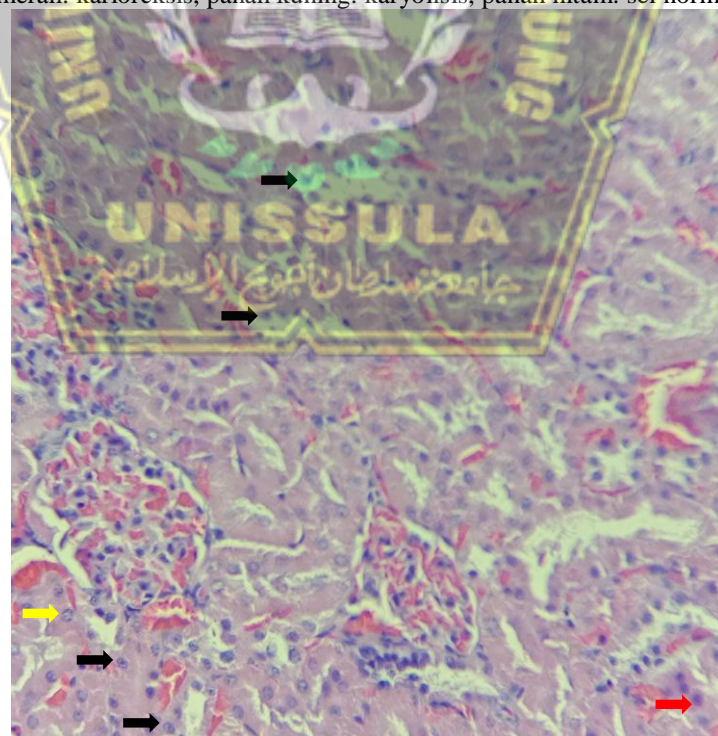
**Gambar 4.2.** Gambaran mikroskopik ginjal tikus Kelompok K(+) pada perbesaran 400x. Panah merah: karioreksis, panah kuning: karyolisis, panah putih: piknosis, panah hitam: sel normal



**Gambar 4.3.** Gambaran mikroskopik ginjal tikus Kelompok P1 pada perbesaran 400x. Panah merah: karioreksis, panah kuning: karyolisis, panah putih: piknosis, panah hitam: sel normal

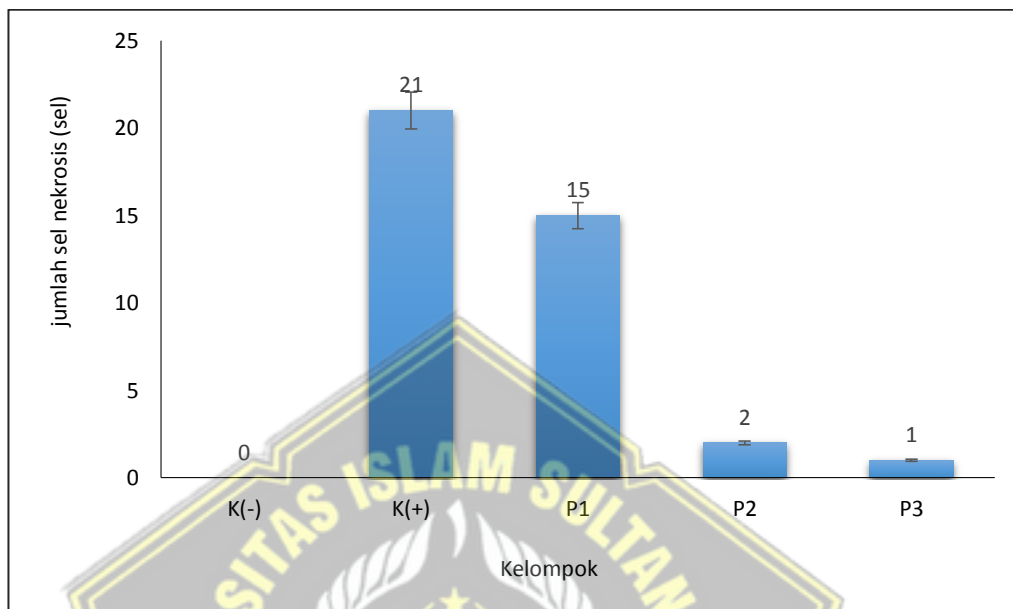


**Gambar 4.4.** Gambaran mikroskopik ginjal tikus Kelompok P2 pada perbesaran 400x. Panah merah: karioreksis, panah kuning: karyolisis, panah hitam: sel normal



**Gambar 4.5.** Gambaran mikroskopik ginjal tikus Kelompok P3 pada perbesaran 400x. Panah merah: karioreksis, panah kuning: karyolisis, panah hitam: sel normal

Berdasarkan hasil pengamatan nekrosis tubular akut tubulus proksimal tiap kelompok diperoleh deskripsi dan hasil analisis sebagai berikut:



**Gambar 4.6.** Grafik bar jumlah sel tubulus proksimal yang mengalami nekrosis

Gambar 4.6 menunjukkan kelompok K(+) yaitu kelompok tikus jantan Wistar yang diinduksi MSG dosis toksik 6 g/kgBB/hari selama 14 hari memiliki jumlah sel nekrosis tubular akut tertinggi (21 sel), diikuti oleh kelompok P1 (kelompok tikus jantan Wistar yang diinduksi MSG dosis toksik dan diberi ekstrak kurma ajwa 250 mg/kgBB/hari selama 14 hari) dengan jumlah sel nekrosis tubular akut sebanyak 15 sel. Kelompok K(-) tikus jantan Wistar yang tidak diinduksi MSG dan tidak diberi ekstrak kurma ajwa tidak ditemukan nekrosis tubular akut, sedangkan pada kelompok P2 dan P3 (tikus jantan Wistar yang diinduksi MSG dosis toksik dan diberi ekstrak kurma ajwa dalam dosis 500 dan 1000 mg/kgBB/hari

selama 14 hari) hanya memiliki sel nekrosis tubular akut masing-masing sebanyak 2 dan 1 sel.

**Tabel 4.1. Hasil analisis jumlah sel nekrosis tubular akut tubulus proksimal**

Kelompok	Nilai p		
	Shapiro Wilk	Levene test	Kruskal Wallis
K(-)	0,006	0,642**	0,000
K(+)	0,006		
P1	0,314*		
P2	-		
P3	0,006		

Keterangan: \* = distribusi normal, \*\* = varian homogen

Hasil analisis normalitas sebaran data dengan uji Shapiro Wilk pada Tabel 4.1 menunjukkan bahwa hanya kelompok P1 yang memiliki distribusi data jumlah sel nekrosis tubular akut yang normal ( $p > 0,05$ ), sedangkan 4 (empat) kelompok lainnya memiliki distribusi data yang tidak normal ( $p < 0,05$ ). Hasil uji homogenitas varian yang diuji dengan *Levene test* diperoleh *p-value* sebesar 0,642 menunjukkan bahwa homogenitas varian data jumlah sel nekrosis tubular akut antar kelima kelompok adalah homogen. Pengujian perbedaan jumlah sel nekrosis tubular akut antar kelima kelompok selanjutnya dianalisis dengan uji Kruskal Wallis, karena syarat sebaran data normal tidak terpenuhi untuk masing-masing kelompok uji.

Berdasarkan uji *Kruskal Wallis* diperoleh nilai p sebesar 0,000 dimana  $p < 0,05$  artinya terdapat perbedaan jumlah sel nekrosis tubular akut diantara kelima kelompok yang bermakna. Analisis dilanjutkan dengan uji Mann Whitney untuk mengetahui kebermaknaan perbedaan jumlah sel nekrosis tubular akut antar 2 (dua) kelompok. Hasil analisis ditunjukkan pada Tabel 4.2.



**Tabel 4.2. Hasil analisis perbedaan jumlah sel nekrosis tubular akut tubulus proksimal antar dua kelompok**

<b>Kelompok</b>	<b>K(-)</b>	<b>K(+)</b>	<b>P1</b>	<b>P2</b>	<b>P3</b>
K(-)	-	0,007*	0,008*	0,005*	0,549
K(+)		-	0,008*	0,005*	0,007*
P1			-	0,005*	0,008*
P2				-	0,005*
P3					-

Keterangan: \* = perbedaan bermakna

Hasil analisis perbedaan jumlah sel nekrosis tubular akut antar dua kelompok hampir semuanya bermakna ( $p < 0,05$ ), kecuali antara kelompok K(-) dengan kelompok P3 ( $p = 0,549$ ). Jumlah sel nekrosis tubular akut di K(+), lebih tinggi daripada di K(-) menunjukkan bahwa pemberian MSG dosis toksik menyebabkan nekrosis tubular akut tubulus proksimal ginjal. Jumlah sel nekrosis tubular akut di P1, P2, dan P3 lebih tinggi daripada di K(+), menunjukkan bahwa pemberian ekstrak kurma ajwa pada tikus jantan Wistar yang diinduksi MSG dosis toksik bersifat protektor terhadap nekrosis tubular akut tubulus proksimal ginjal.

Jumlah nekrosis tubular akut di P1 lebih tinggi daripada di P2 dan P2 lebih tinggi daripada di P3 menunjukkan bahwa tinggi dosis ekstrak kurma ajwa yang digunakan berpengaruh terhadap sifat protektornya. Ekstrak kurma ajwa dosis 1000 mg/kgBB/hari merupakan dosis yang sifat protektornya paling baik terhadap nekrosis tubular akut, karena jumlah sel nekrosis tubular akut yang didapat relatif serupa dengan jumlah sel nekrosis tubular akut di kelompok tikus jantan Wistar normal yang tidak diinduksi MSG (P3 dan K(-) tidak bermakna,  $p > 0,05$ ).

#### 4.2. Pembahasan

Hasil penelitian menunjukkan pada kelompok K(-), tikus jantan Wistar dengan perlakuan standar tidak ditemukan adanya nekrosis tubular akut, sedangkan pada kelompok K(+) yaitu pada kelompok tikus jantan wistar yang diinduksi MSG dosis 6 g/kgBB/hari ditemukan 21 sel tubulus proksimal yang mengalami nekrosis tubular akut. Banyaknya sel nekrosis tubular akut di kelompok K(+) tersebut menunjukkan bahwa MSG berefek merusak pada organ ginjal yang pada penelitian ini diamati pada bagian tubulus proksimal ginjal. Hasil serupa juga ditunjukkan dalam penelitian Othman & Jumah (2019) dimana pada kelompok tikus normal gambaran histologis ginjal memperlihatkan organ ginjal yang tersusun atas dua korteks dan tampak granular karena terdiri dari pellet ginjal, tubulus ginjal, medulla, tubulus universal dan henal hoops. Tubulus proksimal ginjal dicirikan dengan tubulus proksimal dengan tepi tertutup dan rongga sempit yang dilapisi dengan sedikit sel epitel di dasar membran basal. Tepi *brush*, inti sel sferis dan asam sitoplasma serta jarak spora memiliki rongga yang besar dan dicirikan oleh sel epitel kubik di dasar membran basal dengan asam sitoplasma dan inti sel yang bulat besar. Sedangkan pada kelompok perlakuan glutamat, efek MSG terlihat jelas pada jaringan ginjal dimana terlihat perubahan struktur histologis yaitu glomeruli mengalami penyempitan rongga dengan pembengkakan pada tubulus, penyempitan rongga dan penyumbatan di kapiler, serta munculnya kematian sel yang sebagian besar adalah nekrosis (Othman & Jumah, 2019).

Penelitian lain yang juga menunjukkan hasil serupa mengenai efek MSG pada kerusakan organ ginjal ditunjukkan oleh Paul *et al.* (2012) bahwa paparan MSG dosis toksik menghasilkan perubahan sistem oksidasi pada ginjal juga perubahan pada jaringan ginjal dimana glomerulus menjadi berdesakan dan terjadi pembengkakan di tubulus serta kongesti kapiler dan munculnya kematian sel yang sebagian besar berupa nekrosis (Paul *et al.*, 2012). Penyebab kerusakan pada organ disebabkan karena paparan MSG dalam dosis toksik memicu terjadinya stres oksidatif yang meningkatkan kerusakan membran akibat peroksidasi lipid dan perubahan enzim-enzim antioksidan, sehingga mempengaruhi aktifitas fungsional dari ginjal (Paul *et al.*, 2012).

Jumlah sel nekrosis tubular akut di kelompok P1, P2 dan P3, tampak lebih rendah jika dibandingkan dengan jumlah sel nekrosis tubular akut di K(+), menandakan bahwa pemberian ekstrak kurma ajwa memberikan efek protektif terhadap kerusakan ginjal yang disebabkan oleh induksi MSG dalam dosis toksik. Efek protektif tersebut ditunjukkan oleh senyawa-senyawa bioaktif dalam kurma ajwa, diantaranya  $\alpha$ -tokoferol (vitamin E), polifenol, fenol, glikosida, dan flavonoid (Saleh *et al.*, 2011).  $\alpha$ -tokoferol dalam penelitian Paul *et al.* (2012) berperan dalam memodulasi gangguan fungsional dan memelihara arsitektur normal jaringan ginjal dengan cara menurunkan stres oksidatif. Polifenol, fenol (rutin, katekin, asam kafeat), glikosida, dan flavonoid dalam penelitian Saleh *et al.* (2011) juga terbukti memiliki aktivitas antioksidan melalui penghambatan peroksidasi lipid.

Meskipun senyawa-senyawa tersebut tergolong larut dalam air, namun mereka masih dapat menunjukkan kemampuan antioksidannya pada sistem membran lipid karena sifat dari flavonol yang dapat bereaksi baik pada air ataupun lapisan lemak dari membran sel sehingga dapat memproteksi dari degradasi oksidatif.

Ekstrak kurma ajwa juga mengandung karotenoid, vitamin A, B2 dan C, garam mineral (kalium, kalsium, dan magnesium). Senyawa-senyawa tersebut dapat membersihkan radikal bebas toksik melalui kemampuan mereka dalam melawan dan menempatkan radikal bebas di luar sel-sel yang masih hidup (Al-Khafaf *et al.*, 2017). Ekstrak kurma ajwa juga terbukti renoprotektif pada model tikus dengan cedera iskemik/reperfusi ginjal. Kelompok tikus cedera iskemik/reperfusi ginjal yang diberi ekstrak air/metanol buah atau biji kurma ajwa menunjukkan nekrosis tubular dan kehilangan *brush border* yang lebih sedikit (Alghamdi *et al.*, 2020).

Tinggi dosis ekstrak kurma ajwa yang digunakan berhubungan dengan kemampuan renoprotektif, dimana dosis tertinggi 1000 mg/kgBB menghasilkan nekrosis tubular akut yang secara signifikan lebih rendah daripada di dosis 250 dan 500 mg/kgBB; dimana kondisi nekrosis tubular akut tersebut relatif serupa dengan di kelompok K(-). Hasil penelitian ini memberikan makna bahwa ekstrak kurma ajwa dapat dimanfaatkan sebagai protektor terhadap risiko kejadian nekrosis tubular akut akibat senyawa toksik yaitu MSG dalam dosis berlebih.

Namun demikian masih terdapat beberapa keterbatasan, diantaranya: senyawa-senyawa bioaktif dalam ekstrak kurma ajwa masih bercampur sehingga tidak diketahui senyawa mana yang paling kuat efek protektifnya. Penelitian ini juga baru dilakukan selama 14 hari, sehingga belum diketahui apakah efek renoprotektor dari ekstrak kurma ajwa juga akan tetap berlangsung seiring dengan semakin parahny kerusakan organ ginjal yang dihasilkan.



## BAB V

### KESIMPULAN DAN SARAN

#### 5.1. Kesimpulan

Kesimpulan penelitian ini menyatakan bahwa:

- 5.1.1. Terdapat pengaruh pemberian ekstrak kurma ajwa sebagai protektor terhadap nekrosis tubular akut pada tubulus proksimal ginjal tikus putih jantan galur Wistar yang diinduksi MSG.
- 5.1.2. Jumlah sel tubulus proksimal ginjal yang mengalami nekrosis pada kelompok tikus putih jantan galur Wistar yang tidak diinduksi MSG adalah 0 sel.
- 5.1.3. Jumlah sel tubulus proksimal ginjal yang mengalami nekrosis pada kelompok tikus putih jantan galur Wistar yang hanya diinduksi MSG adalah 21 sel.
- 5.1.4. Jumlah sel tubulus proksimal ginjal yang mengalami nekrosis pada kelompok tikus putih jantan galur Wistar yang hanya diinduksi MSG dan diberi ekstrak kurma ajwa dalam dosis 250 mg, 500 mg, dan 1000 mg masing-masing adalah sebanyak 15 sel, 2 sel dan 1 sel.
- 5.1.5. Terdapat perbedaan jumlah sel tubulus proksimal ginjal yang mengalami nekrosis antara kelompok tikus putih jantan galur Wistar yang tidak diinduksi MSG dengan kelompok tikus yang hanya diinduksi MSG, dan pada kelompok tikus putih jantan yang diinduksi MSG dan diberi ekstrak kurma ajwa dosis 250 mg dan 500 mg.

## 5.2. Saran

Saran peneliti berdasarkan keterbatasan penelitian ini meliputi:

- 5.2.1. Melakukan penelitian lebih lanjut dengan mengisolasi senyawa bioaktif dari ekstrak kurma ajwa dan menguji efek renoprotektifnya.
- 5.2.2. Memperpanjang periode penelitian, agar dapat diketahui apakah efek renoprotektif dari ekstrak kurma ajwa tetap berkelanjutan jika konsumsi MSG juga terus berlanjut.



## DAFTAR PUSTAKA

- Abdillah, M. M., Nazilah, N. R. K., & Agustina, E. (2018). *Identification of Active Substance in Ajwa Date (Phoenix dactylifera L.) Fruit Flesh Methanol Extract*. *Biotropic: The Journal of Tropical Biology*. <https://doi.org/10.29080/biotropic.2017.1.1.23-31>
- Agbon, A. N., Abubakar, M. G., Enemeli, F. U., Mahdi, O., Bobbo, K. A., Sule, H., ... Okoh, C. (2017). *Assessment of Ethanol Fruit Extract of Phoenix dactylifera L. (Date Palm) on Mercuric Chloride-induced Cerebral and Cerebellar Alterations in Wistar Rats Preliminary Histological and Histochemical Studies on the Neuroprotective Effect of Aqueous Fruit Extract*. *Journal of Anatomical Sciences*, 1(March), 188–198. Retrieved from <https://www.researchgate.net/publication/339884125>
- Al-Khafaf, A. A. A., Jwad, S. M., & Mazher, S. A. (2017). *A comparative study for the alcoholic extract effect of ajwa dates (phoenix dactylifera l) in protection of the hepatic and renal tissues from toxicity induced by aspergillus Niger in albino rats*. *Journal of Global Pharma Technology*, 9(11), 102–124.
- Alghamdi, M. A., Hussein, A. M., AL-Eitan, L. N., Elnashar, E., Elgendy, A., Abdalla, A. M., ... Khalil, W. A. (2020). *Possible mechanisms for the renoprotective effects of date palm fruits and seeds extracts against renal ischemia/reperfusion injury in rats*. *Biomedicine and Pharmacotherapy*, 130. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.110540>
- Ali, A., Abdu, S., & Alansari, S. (2011). *Renoprotective Effect of Date Fruit Extract on Ochratoxin (A) Induced-oxidative Stress in Distal Tubules of Rat: A Light and Electron Microscopic Study*. *Kidney Research Journal*, 1(1), 13–23. <https://doi.org/10.3923/krj.2011.13.23>
- Ali, Amanat, Waly, M., Essa, M. M., & Devarajan, S. (2018). *Nutritional and Medicinal Value of Date Fruit. Dates: Production Processing Food and Medicinal Values*.
- Bouglé, A., & Duranteau, J. (2011). *Pathophysiology of sepsis-induced acute kidney injury: The role of global renal blood flow and renal vascular resistance*. *Contributions to Nephrology*, 174. <https://doi.org/10.1159/000329243>
- BPOM RI. (2021). *Penggunaan MSG dalam Makanan*. Retrieved June 17, 2021, from <https://www.pom.go.id/new/view/more/berita/22029/Penggunaan-MSG-dalam-Makanan.html>



- Campbell, A. (2014). *Monosodium Glutamate (MSG)*. In *Encyclopedia of Toxicology: Third Edition*. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-386454-3.00040-3>
- Candra, A., Trianto, H. F., & Ilmiawan, M. I. (2015). Gambaran Histologis Korteks Ginjal Tikus (*Rattus norvegicus*) Pasca Penghentian Paparan Monosodium Glutamat per Oral. *Jurnal Cerebellum*, 1(3), 202–220.
- Carlson, B. M. (2019). *The Urinary System*. In *The Human Body Linking Structure and Function* (pp. 357–372). Academic Press Elsevier. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/B978-0-12-804254-0.00013-2>
- Deviana, A. (2018). Pengaruh Pemberian Ekstrak Biji Petai (*Parkia speciosa*) Terhadap Gambaran Histopatologi Ginjal Bagian Tubulus Proksimal Pada Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Jantan Galur Wistar yang diinduksi Paracetamol. *Hang Tuah Medical Journal*, 15(2), 233–251.
- Dixit, S. G., Rani, P., Anand, A., Khatri, K., Chauhan, R., & Bharihoke, V. (2014). *To study the effect of monosodium glutamate on histomorphometry of cortex of kidney in adult albino rats*. *Renal Failure*, 36(2). <https://doi.org/10.3109/0886022X.2013.846865>
- Eid, N., Osmanova, H., Natchez, C., Walton, G., Costabile, A., Gibson, G., ... Spencer, J. P. E. (2016). *Impact of palm date consumption on microbiota growth and large intestinal health: A randomised, controlled, crossover, human intervention study*. *British Journal of Nutrition*. <https://doi.org/10.1017/S0007114515002780>
- El-Sohaimy, S. A., & Hafez, E. E. (2016). *Biochemical and nutritional characterizations of date palm fruits (Phoenix dactylifera L.)*. *Journal of Applied Sciences Research*.
- Foley, R. N., Sexton, D. J., Reule, S., Solid, C., Chen, S. C., & Collins, A. J. (2015). *End-stage renal disease attributed to acute tubular necrosis in the United States, 2001-2010*. *American Journal of Nephrology*, 41(1), 1–6. <https://doi.org/10.1159/000369832>
- Galluzzi, L., Vitale, I., Aaronson, S. A., Abrams, J. M., Adam, D., Agostinis, P., ... Kroemer, G. (2018). *Molecular mechanisms of cell death: Recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death 2018*. *Cell Death and Differentiation*, 25(3), 486–541. <https://doi.org/10.1038/s41418-017-0012-4>
- Gros-Balthazard, M., Hazzouri, K. M., & Flowers, J. M. (2018). *Genomic insights into date palm origins*. *Genes*. <https://doi.org/10.3390/genes9100502>

- Hafez, E. E., & A, E.-S. S. (2017). *Biochemical and Nutritional Characterizations of Date Palm Fruits (Phoenix dactylifera L.)*. Journal of Applied Sciences Research.
- Hamza, R. Z., & Al-Harbi, M. S. (2014). *Monosodium glutamate induced testicular toxicity and the possible ameliorative role of vitamin E or selenium in male rats*. Toxicology Reports, 1, 1037–1045. <https://doi.org/10.1016/j.toxrep.2014.10.002>
- Hanif, M. O., Bali, A., & Ramphul, K. (2021). *Acute Renal Tubular Necrosis*. StatPearls Publishing (Internet). Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507815/>
- Kazmi, Z., Fatima, I., Perveen, S., & Malik, S. S. (2017). *Monosodium glutamate: Review on clinical reports*. International Journal of Food Properties. <https://doi.org/10.1080/10942912.2017.1295260>
- Koohpeyma, F., Siri, M., Allahyari, S., Mahmoodi, M., Saki, F., & Dastghaib, S. (2021). *The effects of L-carnitine on renal function and gene expression of caspase-9 and Bcl-2 in monosodium glutamate- induced rats*. BMC Nephrology, 22(1), 1–12. <https://doi.org/10.1186/s12882-021-02364-4>
- Lee, H. T., Kim, J. Y., Kim, M., Wang, P., Tang, L., Baroni, S., ... Desir, G. V. (2013). *Renalase protects against ischemic AKI*. Journal of the American Society of Nephrology, 24(3), 445–455. <https://doi.org/10.1681/ASN.2012090943>
- Lemine, F. M. M., Ahmed, M. V. O., Maoulainine, L. B. M., BOuna, Z. el A. O., Samb, A., & Boukhary, A. O. M. S. (2014). *Antioxidant activity of various Mauritanian date palm (Phoenix dactylifera L.) fruits at two edible ripening stages*. Food Science & Nutrition, 2(6), 700–705. <https://doi.org/10.1002/fsn3.167>
- Leonel, M. S. (2016). Manfaat buah kurma. IOSR Journal of Economics and Finance. <https://doi.org/https://doi.org/10.3929/ethz-b-000238666>
- Lestari, A. S. P., & Mulyono, A. (2011). Analisis Citra Ginjal Untuk Identifikasi Sel Piknosis Dan Sel Nekrosis. Jurnal Neutrino, 4(1), 48–66. <https://doi.org/10.18860/neu.v0i0.1658>
- Lestari, M. (2018). Negara-negara ini Paling Rajin Konsumsi Mecin. Retrieved June 17, 2021, from <https://health.detik.com/berita-detikhealth/d-3830486/negara-negara-ini-paling-rajin-konsumsi-mecin>
- Munafiah, D., Kusyati, E., & Inayati, N. (2019). Pemberian Tablet Fe dan MAMA (Madu Kurma) Meningkatkan Kadar Hemoglobin Kehamilan Aterm dalam Persiapan Persalinan. Prosiding Seminar Nasional Unimus.

- Mutnuri, S., & Batuman, V. (2021). *Acute Tubular Necrosis* [Internet]. Retrieved from <https://emedicine.medscape.com/article/238064-overview#a1>
- Nafisah, U. (2019). Uji Aktivitas Antioksidan Ekstrak Etanol Buah Kurma (*Phoenix dactylivera L.*). *Jurnal Farmasindo Politeknik Indonesia Surakarta*, 3(2), 1–4.
- Natalia, M. C., Yunita, E. P., & Triastui, E. (2017). Pengaruh Mikrosfer Kitosan Minyak Kelapa Sawit pada Mus musculus dengan Nekrosis Tubular Akut *Effect of Palm Oil Chitosan Microspheres at Mus musculus with Acute Tubular Necrosis*. *Pharmaceutical Journal of Indonesia*, 2(2), 37–43.
- Paul, M. V. S., Abhilash, M., Varghese, M. V., Alex, M., & Harikumar Nair, R. (2012). *Protective effects of  $\alpha$ -tocopherol against oxidative stress related to nephrotoxicity by monosodium glutamate in rats*. *Toxicology Mech Methods*, 22(8), 625–30. <https://doi.org/10.3109/15376516.2012.714008>
- Perazella, M. A., & Wilson, F. P. (2016). *Acute kidney injury: Preventing acute kidney injury through nephrotoxin management*. *Nature Reviews Nephrology*. <https://doi.org/10.1038/nrneph.2016.95>
- Pernefri. (2018). *11th Report Of Indonesian Renal Registry 2018. Report of Indonesian Renal Registry*. Retrieved from <https://www.indonesianrenalregistry.org/data/IRR 2018.pdf>
- Prihanti, G. S. (2016). *Pengantar Biostatistik*. Malang: UMM Press.
- Saleh, E. A., Tawfik, M. S., & Abu-Torhoush, H. M. (2011). *Phenolic Contents and Antioxidant Activity of Various Date Palm (Phoenix dactylifera L.) Fruits from Saudi Arabia*. *Food and Nutrition Sciences*, 02(10), 1134–41. <https://doi.org/doi:10.4236/fns.2011.210152>
- Schrier, R. W., Shchekochikhin, D., & Ginès, P. (2012). *Renal failure in cirrhosis: Prerenal azotemia, hepatorenal syndrome and acute tubular necrosis*. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 27(7), 2625–2628. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfs067>
- Sharma, A. (2015, October 22). *Monosodium glutamate-induced oxidative kidney damage and possible mechanisms: A mini-review*. *Journal of Biomedical Science*. BioMed Central Ltd. <https://doi.org/10.1186/s12929-015-0192-5>
- Sharma, A., Prasongwattana, V., Cha'on, U., Selmi, C., Hipkayo, W., Boonnate, P., ... Reungjui, S. (2013). *Monosodium Glutamate (MSG) Consumption Is Associated with Urolithiasis and Urinary Tract Obstruction in Rats*. *PLoS ONE*, 8(9). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0075546>

- Singh, B., Gajbe, U., Reddy, A. K., & Kumbhare, V. (2015). *Histological changes in kidneys of adult rats treated with Monosodium Glutamate: A light microscopic study*. International Journal of Medical Research & Health Sciences, 4(1). <https://doi.org/10.5958/2319-5886.2015.00001.6>
- Tawfik, M. S., & Al-Badr, N. (2012). *Adverse Effects of Monosodium Glutamate on Liver and Kidney Functions in Adult Rats and Potential Protective Effect of Vitamins C and E*. Food and Nutrition Sciences, 03(05), 651–659. <https://doi.org/10.4236/fns.2012.35089>
- Tengberg, M. (2016). *Beginnings and early history of date palm garden cultivation in the Middle East*. Journal of Arid Environments. <https://doi.org/10.1016/j.jaridenv.2011.11.022>
- Teo, S. H., Lee, K. G., Koniman, R., Tng, A. R. K., Liew, Z. H., Naing, T. T., ... Kaushik, M. (2019). *A prospective study of clinical characteristics and outcomes of acute kidney injury in a tertiary care Centre*. BMC Nephrology, 20(1), 1–8. <https://doi.org/10.1186/s12882-019-1466-z>
- Togatorop, D., Pasiak, T. F., Wongkar, D., & Kaseke, M. M. (2016). Gambaran histologik ginjal tikus Wistar yang diberikan jus tomat setelah diinduksi dengan monosodium glutamat. Jurnal E-Biomedik (EBm), 4(2), 4–7.
- Wiati, F. F. (2015). Pengaruh Madu Terhadap Gambaran Mikroskopis Duodenum Yang Diberi Monosodium Glutamat. Laporan Hasil Penelitian Karya Tulis Ilmiah, 1, xii.
- Widowati, R., Kundaryanti, R., & Lestari, P. P. (2019). Pengaruh Pemberian Sari Kurma Terhadap Peningkatan Kadar Hemoglobin Ibu Hamil. Jurnal Al-Azhar Indonesia Seri Sains Dan Teknologi. <https://doi.org/10.36722/sst.v5i2.351>

## LAMPIRAN

## Lampiran 1. Surat Ijin Penelitian



YAYASAN BADAN WAKAF SULTAN AGUNG  
**UNIVERSITAS ISLAM SULTAN AGUNG (UNISSULA)**  
 Jl. Raya Kaligawe Km.4 Semarang 50112 Telp. (024) 6583584 (8 Sal) Fax.(024) 6582455  
 email : informasi@unissula.ac.id web : www.unissula.ac.id

FAKULTAS KEDOKTERAN

Bismillah Membangun Generasi Khaira Ummah

No : 0101/ SKRIPSI/5A-K/VII/2021  
 Lampiran : -  
 Perihal : Surat Ijin Penelitian

FORM-SA-K-PSPK-078

Kepada : Yth. Kepala Laboratorium Biomedik Terintegrasi (IBL) FK UNISSULA Semarang  
 di \_  
 Tempat

Assalamu'alaikum wr. wb.

Dengan ini kami hadapkan mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung ( Unissula ) Semarang,

Nama : ESTY GUSTIYANI  
 NIM : 30101700056  
 Semester : VIII (Delapan)

Mohon diijinkan untuk melakukan Penelitian / Pengambilan Data di Bagian Laboratorium Biomedik Terintegrasi (IBL) FK UNISSULA Semarang

sebagai bahan penulisan Skripsi dengan judul:

**Pengaruh Pemberian Ekstrak Kurma Ajwa (Phoenix Dactylifera) Sebagai Protektor Terhadap Nekrosis Tubular Akut Tubulus Proksimal Ginjal**

**Studi Eksperimental Pada Tikus Putih Jantan Galur Wistar Yang Diinduksi MSG**

Pembimbing I : dr. Sumarno Sp.PAM.Si. Med

Pembimbing II : Dr.dr. H. Setyo Triyadi, S.H., Sp.KF

Demikian atas bantuan serta kerjasamanya diucapkan terima kasih.

Wassalamu'alaikum wr. wb.



Semarang, 7 Juli 2021  
 Dr.dr. H. Setyo Triyadi, S.H., Sp.KF. Ref

NIK 210199049

## Lampiran 2. Ethical Clearance

**KOMISI BIOETIKA PENELITIAN KEDOKTERAN/KESEHATAN  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS ISLAM SULTAN AGUNG SEMARANG**  
Sekretariat : Gedung C Lantai I Fakultas Kedokteran Unissula  
Jl. Raya Kaligawe Km 4 Semarang, Telp. 024-6583584, Fax 024-6594366

# Ethical Clearance

**No. 186/VII/2021/Komisi Bioetik**

Komisi Bioetika Penelitian Kedokteran/Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang, setelah melakukan pengkajian atas usulan penelitian yang berjudul :

**PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK KURMA AJWA (*Phoenix dactylifera L.*) SEBAGAI  
PROTEKTOR TERHADAP NEKROSIS TUBULAR AKUT  
TUBULUS PROXIMAL GINJAL  
Studi Eksperimental pada Tikus Putih Jantan  
Galur Wistar yang diinduksi Monosodium glutamat**

Peneliti Utama : Esty Gustiyani  
Pembimbing : Dr. Sumarno, M.Si.Med, Sp.PA.  
Dr. dr. H. Setyo Trisnadi, Sp. KF., SH.  
Tempat Penelitian : Laboratorium Kimia dan IBL Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang.

dengan ini menyatakan bahwa usulan penelitian diatas telah memenuhi prasyarat etik penelitian. Oleh karena itu Komisi Bioetika merekomendasikan agar penelitian ini dapat dilaksanakan dengan mempertimbangkan prinsip-prinsip yang dinyatakan dalam Deklarasi Helsinki dan panduan yang tertuang dalam Pedoman Nasional Etik Penelitian Kesehatan (PNEPK) Departemen Kesehatan RI tahun 2004.

Semarang, 30 Juli 2021

Komisi Bioetika Penelitian Kedokteran/Kesehatan  
Fakultas Kedokteran Unissula

Ketua,







(dr. Sofwan Dahlan, Sp.F(K))

### Lampiran 3. Persetujuan Pelaksanaan Penelitian

#### PERSETUJUAN PELAKSANAAN PENELITIAN

Nama Mahasiswa : Esty Gustiyani  
 NIM : 30101700056  
 Judul Skripsi : Pengaruh Pemberian Ekstrak Kurma Ajwa (*Phoenix Dactylifera*) Sebagai Protektor Terhadap Nekrosis Tubular Akut Tubulus Proksimal Ginjal (Studi Eksperimental Pada Tikus Putih Jantan Galur Wistar Yang Diinduksi MSG)

NAMA	TANGGAL	TANDA TANGAN
PEMBIMBING I :  Dr. Sumarno, M.Si.Med, Sp.PA.	30-6-2021	
PEMBIMBING II :  Dr.dr. H. Setyo Trisnadi, Sp. KF, SH.	30-6-2021	
PENGUJI I :  dr. Moch. Agus Suprijono, M.Kes.	30-6-2021	
PENGUJI II :  dr. Andina Putri Aulia M.Si	30-6-2021	

## Lampiran 4. Surat Keterangan Telah Melakukan Penelitian



**UNIVERSITAS ISLAM SULTAN AGUNG (UNISSULA)**  
**INTEGRATED BIOMEDICAL LABORATORY**  
**FAKULTAS KEDOKTERAN**

Jl. Raya Kaligawe KM.4, Semarang 50112  
 Tel. +62246583584, email: [ibl@unissula.ac.id](mailto:ibl@unissula.ac.id)

Laboratorium Biomedik Terintegrasi

**SURAT KETERANGAN**  
**No. 189/IBL-FK-SA/II/2021**

Yang Bertanda tangan di bawah ini :


Nama : dr. Fikri Taufiq, M.Si.Med., Ph.D.  
 Jabatan : Kepala Laboratorium Biomedik Terintegrasi FK Unissula

Menerangkan bahwa :

Nama Ketua Peneliti : Lenny Pratiwi Rustyawan (30101700096)  
 Anggota : **Esty Gustiyani (30101700056)**  
 Martina Ayu Dewanni (30101700099)  
 Fakultas : Kedokteran  
 Universitas : Islam Sultan Agung  
 Judul : Pengaruh Pemberian Ekstrak Kulit Kumudu (*Phoenix dactylifera*)  
 Terhadap Morfologi Sperma Studi Eksperimental Pada Tikus Putih  
 Jantan Galur Wistar yang Diinduksi MSG

Telah selesai melakukan penelitian di Laboratorium Biomedik Terintegrasi Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung, untuk menunjang penyusunan Tugas Akhir ataupun Laporan Penelitian. Adapun penelitian dilakukan pada Februari 2021. Demikian surat keterangan ini dibuat untuk dapat dipergunakan seperlunya.

Semarang, 22 Februari 2021  
 Mengetahui,  
 Kepala Lab. Biomedik Terintegrasi  
 Fakultas Kedokteran, Unissula

  
dr. Fikri Taufiq, M.Si.Med., Ph.D  
 NIK.210111136



## Lampiran 5. Data Penelitian


**LABORATORIUM PATOLOGI ANATOMI**  
**HASIL PEMBACAAN**
**Hasil Pembacaan Jumlah Nekrosis Tubulus Ginjal**

Kelompok	No	Lapang pandang				
		I	II	III	IV	V
PAKAN	1	0	1	0	0	0
	2	0	0	0	0	1
	3	0	0	0	0	0
	4	0	0	0	0	0
	5	0	0	0	0	0
MSG	1	5	4	3	4	5
	2	4	3	5	4	5
	3	4	5	3	4	4
	4	5	4	5	4	3
	5	3	5	4	5	3
250	1	3	4	2	3	4
	2	4	2	3	4	3
	3	2	4	3	2	4
	4	4	3	3	2	3
	5	3	2	4	3	2
500	1	0	1	0	0	1
	2	1	0	1	0	0
	3	0	0	0	1	1
	4	0	1	0	0	1
	5	0	0	1	0	1
1000	1	0	0	0	1	0
	2	0	0	0	0	0
	3	1	0	0	0	0
	4	0	0	0	0	1
	5	0	0	0	0	0

Semarang, 21 Juni 2021

  
 dr. Sumarno, Msi, Med, Sp. PA

## Lampiran 6. Hasil Analisis Data Penelitian

### Hasil Deskriptif Jumlah Sel Nekrosis Tubular Akut

Descriptives<sup>a</sup>

	Group		Statistic	Std. Error	
Nekrosis	K(-)	Mean	.080	.0490	
		95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	-.056	
			Upper Bound	.216	
		5% Trimmed Mean	.078		
			.000		
		Variance	.012		
		Std. Deviation	.1095		
		Minimum	.0		
		Maximum	.2		
		Range	.2		
	Interquartile Range	.2			
	Skewness	.609	.913		
	Kurtosis	-3.333	2.000		
	K(+)	Mean	4.120	.0490	
		95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	3.984	
			Upper Bound	4.256	
		5% Trimmed Mean	4.122		
			4.200		
		Variance	.012		
		Std. Deviation	.1095		
Minimum		4.0			
Maximum		4.2			
Range		.2			
Interquartile Range	.2				
Skewness	-.609	.913			
Kurtosis	-3.333	2.000			
P1		Mean	3.040	.0748	
		95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	2.832	
			Upper Bound	3.248	
		5% Trimmed Mean	3.044		

			3.000	
	Variance		.028	
	Std. Deviation		.1673	
	Minimum		2.8	
	Maximum		3.2	
	Range		.4	
	Interquartile Range		.3	
	Skewness		-.512	.913
	Kurtosis		-.612	2.000
P3	Mean		.120	.0490
	95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	-.016	
		Upper Bound	.256	
	5% Trimmed Mean		.122	
			.200	
	Variance		.012	
	Std. Deviation		.1095	
	Minimum		.0	
	Maximum		.2	
	Range		.2	
	Interquartile Range		.2	
	Skewness		-.609	.913
	Kurtosis		-3.333	2.000

a. Nekrosis is constant when Group = P2. It has been omitted.

### Hasil Pengujian Normalitas Sebaran Data Jumlah Sel Nekrosis Tubular Akut

#### Tests of Normality<sup>c</sup>

	Group	Kolmogorov-Smirnov <sup>a</sup>			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Nekrosis	K(-)	.367	5	.026	.684	5	.006
	K(+)	.367	5	.026	.684	5	.006
	P1	.231	5	.200*	.881	5	.314
	P3	.367	5	.026	.684	5	.006

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

a. Lilliefors Significance Correction

c. Nekrosis is constant when Group = P2. It has been omitted.

### Hasil Pengujian Homogenitas Varian Jumlah Sel Nekrosis Tubular Akut

#### Test of Homogeneity of Variance<sup>a</sup>

		Levene Statistic	df1	df2	Sig.
Nekrosis	Based on Mean	.571	3	16	.642
	Based on	.167	3	16	.917
	Based on and with adjusted df	.167	3	16.000	.917
	Based on trimmed mean	.615	3	16	.615

a. Nekrosis is constant when Group = P2. It has been omitted.

### Hasil Pengujian Perbedaan Jumlah Sel Nekrosis Tubular Akut Antar Lima Kelompok

#### Kruskal-Wallis Test

#### Ranks

	Group	N	Mean Rank
Nekrosis	K(-)	5	5.00
	K(+)	5	23.00
	P1	5	18.00
	P2	5	13.00
	P3	5	6.00
	Total	25	

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

	Nekrosis
Chi-Square	22.550
df	4
Asymp. Sig.	.000

a. Kruskal Wallis Test

b. Grouping Variable:  
Group

Hasil Pengujian Perbedaan Jumlah Sel Nekrosis Tubular Akut Antar Dua Kelompok

**Mann-Whitney Test****Ranks**

	Group	N	Mean Rank	Sum of Ranks
Nekrosis	K(-)	5	3.00	15.00
	K(+)	5	8.00	40.00
	Total	10		

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

	Nekrosis
Mann-Whitney U	.000
Wilcoxon W	15.000
Z	-2.694
Asymp. Sig. (2-tailed)	.007
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.008 <sup>b</sup>

a. Grouping Variable: Group

b. Not corrected for ties.

**Mann-Whitney Test****Ranks**

	Group	N	Mean Rank	Sum of Ranks
Nekrosis	K(-)	5	3.00	15.00
	P1	5	8.00	40.00
	Total	10		

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

	Nekrosis
Mann-Whitney U	.000
Wilcoxon W	15.000
Z	-2.668
Asymp. Sig. (2-tailed)	.008
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.008 <sup>b</sup>

a. Grouping Variable: Group

b. Not corrected for ties.

**Mann-Whitney Test****Ranks**

	Group	N	Mean Rank	Sum of Ranks
Nekrosis	K(-)	5	3.00	15.00
	P2	5	8.00	40.00
	Total	10		

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

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

a. Grouping Variable: Group

b. Not corrected for ties.

**Mann-Whitney Test****Ranks**

	Group	N	Mean Rank	Sum of Ranks
Nekrosis	K(-)	5	5.00	25.00
	P3	5	6.00	30.00
	Total	10		

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

	Nekrosis
Mann-Whitney U	10.000
Wilcoxon W	25.000
Z	-.600
Asymp. Sig. (2-tailed)	.549
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.690 <sup>b</sup>

a. Grouping Variable: Group

b. Not corrected for ties.

**Mann-Whitney Test****Ranks**

	Group	N	Mean Rank	Sum of Ranks
Nekrosis	K(+)	5	8.00	40.00
	P1	5	3.00	15.00
	Total	10		

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

	Nekrosis
Mann-Whitney U	.000
Wilcoxon W	15.000
Z	-2.668
Asymp. Sig. (2-tailed)	.008
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.008 <sup>b</sup>

a. Grouping Variable: Group

b. Not corrected for ties.

**Mann-Whitney Test****Ranks**

	Group	N	Mean Rank	Sum of Ranks
Nekrosis	K(+)	5	8.00	40.00
	P2	5	3.00	15.00
	Total	10		

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

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

a. Grouping Variable: Group

b. Not corrected for ties.

**Mann-Whitney Test****Ranks**

	Group	N	Mean Rank	Sum of Ranks
Nekrosis	K(+)	5	8.00	40.00
	P3	5	3.00	15.00
	Total	10		

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

	Nekrosis
Mann-Whitney U	.000
Wilcoxon W	15.000
Z	-2.694
Asymp. Sig. (2-tailed)	.007
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.008 <sup>b</sup>

a. Grouping Variable: Group

b. Not corrected for ties.



### Mann-Whitney Test

#### Ranks

	Group	N	Mean Rank	Sum of Ranks
Nekrosis	P1	5	8.00	40.00
	P2	5	3.00	15.00
	Total	10		

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

	Nekrosis
Mann-Whitney U	.000
Wilcoxon W	15.000
Z	-2.805
Asymp. Sig. (2-tailed)	.005
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.008 <sup>b</sup>

- a. Grouping Variable: Group  
b. Not corrected for ties.

### Mann-Whitney Test

#### Ranks

	Group	N	Mean Rank	Sum of Ranks
Nekrosis	P1	5	8.00	40.00
	P3	5	3.00	15.00
	Total	10		

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

	Nekrosis
Mann-Whitney U	.000
Wilcoxon W	15.000
Z	-2.668
Asymp. Sig. (2-tailed)	.008
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.008 <sup>b</sup>

- a. Grouping Variable: Group  
b. Not corrected for ties.

### Mann-Whitney Test

#### Ranks

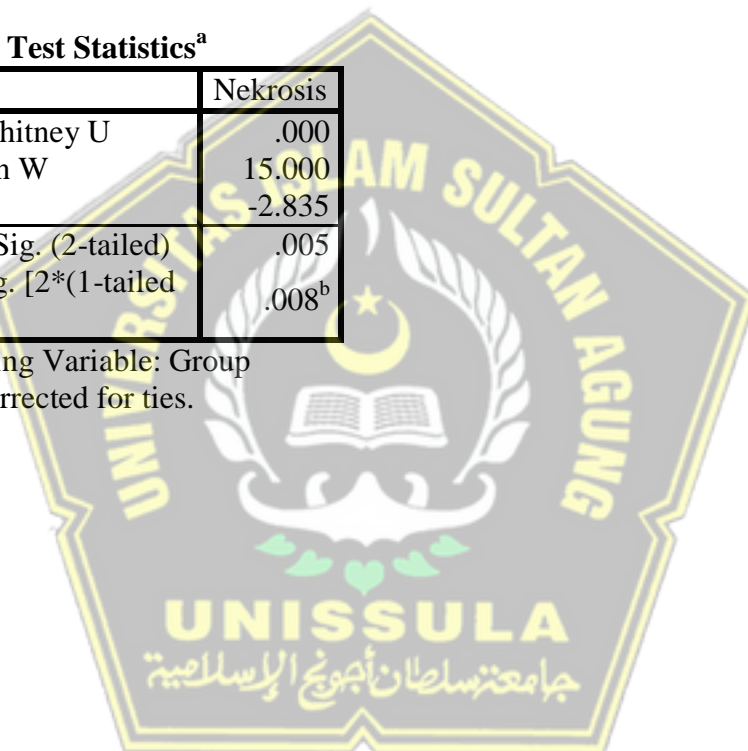
	Group	N	Mean Rank	Sum of Ranks
Nekrosis	P2	5	8.00	40.00
	P3	5	3.00	15.00
	Total	10		

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

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

a. Grouping Variable: Group

b. Not corrected for ties.



### Lampiran 7. Dokumentasi Penelitian



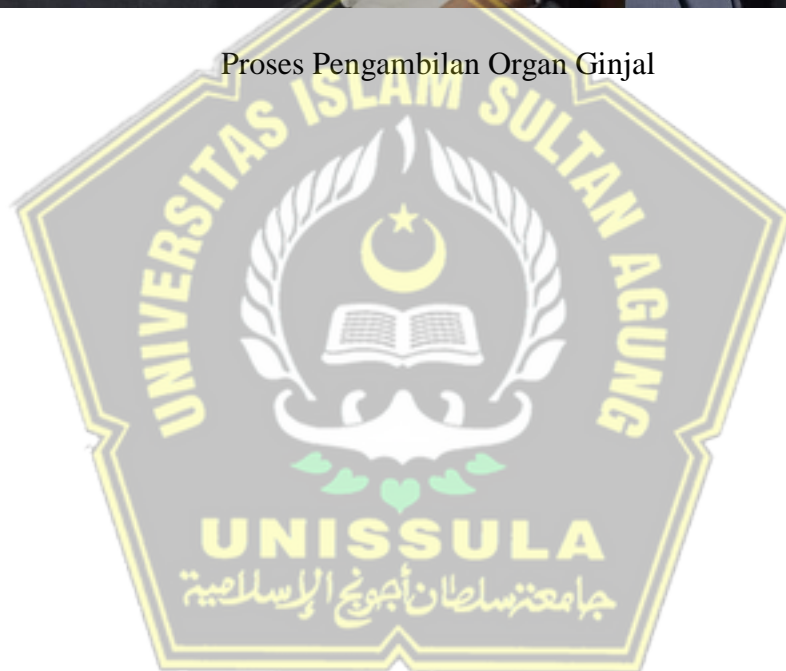
Ekstrak Kurma Ajwa Berbagai Dosis



Pendislokasian Leher Hewan Coba



Proses Pengambilan Organ Ginjal



## Lampiran 8. Surat Undangan Hasil Skripsi

	<b>FAKULTAS KEDOKTERAN</b> <b>UNIVERSITAS ISLAM SULTAN AGUNG</b> Jl. Raya Kaligawe Km. 4, Semarang 50112, Jawa Tengah	No. Dokumen	FORM-SA-K-PPSK-018
		Tgl Berlaku	01 Oktober 2013
	<b>Form Pengantar Ujian Hasil</b> <b>Penelitian Skripsi</b>	No. Revisi	01
		Halaman	1 dari 1

No : 119/Skripsi-UH/FK/VIII/2021  
 Hal : Pengantar Ujian Hasil Penelitian Skripsi  
 Lamp : 1 lembar

Kepada Yth. 1. dr. Moch. Agus Suprijono M.Kes (Ketua)  
 2. dr. Andina Putri Aulia M.Si (Anggota)  
 3. dr. Sumarno M.Si.Med.,Sp.PA (Anggota)  
 4. Dr.dr. Setyo Trisnadi Sp.KF., SH (Anggota)

Penguji Skripsi FK UNISSULA  
 di  
 Semarang

*Assalamu'alaikum Wr. Wb.*

Dengan hormat,

Bersama ini kami hadapkan mahasiswa sesuai yang tercantum di bawah ini :

Nama : ESTY GUSTIYANI

NIM : 30101700056

Judul Skripsi : Pengaruh Pemberian Ekstrak Kurma Ajwa (PhoenixDactylifera) Sebagai Protaktor Terhadap Nekropsis Tubular Akut Tubulus Proksimal Ginjal (Studi Eksperimental Pada Tikus Putih Jantan Galur Wistar Yang Diinduksi MSG)

Untuk dapat diuji pada waktu yang telah disepakati oleh mahasiswa ybs dengan ketiga/keempat Penguji. Adapun untuk memperlancar pelaksanaan ujian, para penguji dimohon untuk dapat hadir tepat waktu.

Demikian, atas perhatian dan kerjasamanya kami ucapkan terima kasih.

*Wassalamu'alaikum Wr. Wb.*

Semarang, 03 Agustus 2021

Ka. Unit Skripsi



Dr. Rita Kartika Sari, SKM, MKes

	<b>FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS ISLAM SULTAN AGUNG</b> Jl. Raya Kaligawe Km. 4, Semarang 50112, Jawa Tengah	No. Dokumen	FORM-SA-K-PPSK-019	
		Tgl Berlaku	01 Oktober 2013	
	<b>Surat Keterangan Pelaksanaan Ujian Hasil</b>		No. Revisi	01
	<b>Penelitian Skripsi</b>		Halaman	1 dari 1

No. HP Mahasiswa : 082135495249

Yang bertanda tangan di bawah ini, adalah Tim Penguji Skripsi untuk mahasiswa :

Nama	: ESTY GUSTIYANI
NIM	: 30101700056
Judul Skripsi	: Pengaruh Pemberian Ekstrak Kurma Ajwa (PhoenixDactylifera) Sebagai Protektor Terhadap Nekrosis Tubular Akut Tubulus Proximal Ginjal (Studi Eksperimental Pada Tikus Putih Jantan Galur Wistar Yang Diinduksi MSG)

Menyatakan persetujuan untuk menguji mahasiswa tersebut, pada :

Hari / Tgl	: Kamis, 5 Agustus 2021
Pukul	: 07.00 – 08.40 WIB
Tempat	:

TIM PENGUJI

1	dr. Moch. Agus Suprijono M.Kes
2	dr. Andina Putri Aulia M.Si
3	dr. Sumarno M.Si.Med.,Sp.PA
4	Dr. dr. Setyo Trisnadi Sp.KF., SH

**Catatan :**

1 lembar surat keterangan ini (yang sudah ditandatangani seluruh penguji) diserahkan ke sekretariat pada saat melaporkan waktu ujian yang sudah disepakati (paling lambat 2 hari sebelum ujian). Tanpa itu, ujian bagi mahasiswa ybs **tidak akan dipersiapkan**.