



**PENGARUH EKSTRAK BJI BUAH NANGKA (*Artocarpus heterophyllus* Lam.)
TERHADAP HISTOLOGI GINJAL TIKUS PUTIH JANTAN
(*Rattus norvegicus*) YANG DIINDUKSI ALOKSAN SERTA
PEMANFAATANNYA SEBAGAI *BOOK CHAPTER***

*diajukan untuk memenuhi sebagian persyaratan memperoleh gelar Sarjana pada
program studi Pendidikan Biologi.*

SKRIPSI

Oleh

**Anggie Valenta Sari
210210103073**

**KEMENTERIAN PENDIDIKAN TINGGI, SAINS, DAN TEKNOLOGI
UNIVERSITAS JEMBER
FAKULTAS KEGURUAN DAN ILMU PENDIDIKAN
PROGRAM STUDI PENDIDIKAN BIOLOGI
JEMBER
2025**

PERSEMBAHAN

Alhamdulillah, puji syukur saya panjatkan kepada Allah SWT atas rahmat dan hidayah-Nya yang memungkinkan penulis untuk menyelesaikan tugas akhir ini dengan baik. Sholawat dan salam senantiasa tercurahkan kepada Nabi Muhammad SAW, sebagai teladan dan sumber syafaat di hari kiamat. Karya sederhana ini yang semoga diberikan keberkahan, saya persembahkan untuk:

1. Kepada orang tua saya tercinta bapak Mashudi, Bapak Endik Guntoro dan Ibu Ria Realita, yang telah merawat, membesarkan dan mendidik saya dengan penuh cinta kasih. Memberikan waktu, tenaga, dan perhatian yang sangat luar biasa sehingga saya dapat tumbuh dan berkembang dengan baik berkat dukungan mereka.
2. Dosen Program Studi Pendidikan Biologi, khususnya Prof. Dr. Joko Waluyo, M.Si., dan Hajar Syifa Fiarani, S.Si., M.Si., sebagai dosen pembimbing skripsi, yang telah dengan sabar dan penuh dedikasi meluangkan waktu untuk membimbing saya, sehingga skripsi ini dapat terselesaikan dengan baik.
3. Kepada seluruh guru saya, mulai dari TK hingga SMA, yang telah memberikan ilmu yang bermanfaat. Semoga ilmu yang telah diajarkan senantiasa menjadi berkah dan memberikan manfaat.
4. Saudara, sahabat, dan rekan-rekan saya yang senantiasa menemani, memberikan dukungan, motivasi, serta waktu dan tenaga yang berharga kepada saya.

MOTTO

“Sebaik-baik manusia adalah yang paling bermanfaat bagi manusia lain”
(HR. Ahmad).

PERNYATAAN ORISINALITAS

Saya yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : Anggie Valenta Sari

NIM : 210210103073

Menyatakan dengan sesungguhnya bahwa skripsi yang berjudul: “Pengaruh Ekstrak Biji Buah Nangka (*Artocarpus heterophyllus* Lam.) Terhadap Histologi Ginjal Tikus Putih Jantan (*Rattus norvegicus*) Yang Diinduksi Aloksan Serta Pemanfaatannya Sebagai *Book Chapter*” adalah benar-benar hasil karya sendiri, kecuali jika dalam pengutipan substansi disebutkan sumbernya, dan belum pernah diajukan pada institusi manapun, serta bukan karya jiplakan. Saya bertanggung jawab atas keabsahan dan kebenaran isinya sesuai dengan skripsi ilmiah yang harus dijunjung tinggi.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya, tanpa adanya tekanan dan paksaan dari pihak manapun serta bersedia mendapat sanksi akademik jika ternyata di kemudian hari pernyataan ini tidak benar.

Jember, 06 Februari 2025

Yang menyatakan,

(Anggie Valenta Sari)

NIM 210210103073

HALAMAN PERSETUJUAN

Skripsi berjudul *Pengaruh Ekstrak Biji Buah Nangka (Artocarpus heterophyllus Lam.) Terhadap Histologi Ginjal Tikus Putih Jantan (Rattus norvegicus) Yang Diinduksi Aloksan Serta Pemanfaatannya Sebagai Book Chapter* telah diuji dan disahkan oleh Fakultas Keguruan dan Ilmu Pendidikan Universitas Jember pada:

Hari : Selasa

Tanggal : 11 Februari 2025

Tempat : Fakultas Keguruan dan Ilmu Pendidikan Universitas Jember

Pembimbing

Tanda Tangan

1. Pembimbing Utama

Nama : Prof. Dr. Joko Waluyo, M.Si.

NIP : 195710281985031001

(.....)

2. Pembimbing Anggota

Nama : Hajar Syifa Fiarani, S.Si., M.Si.

NIP : 198902162019032013

(.....)

Penguji

1. Penguji Utama

Nama : Prof. Dr. Dwi Wahyuni, M.Kes.

NIP : 196003091987022002

(.....)

2. Penguji Anggota 1

Nama : Nadyatul Ilma Indah Savira, S.Si., M.Si.

NIP : 199407052019032022

(.....)

ABSTRACT

This study aims to analyze the effect of jackfruit seed extract (Artocarpus heterophyllus Lam.) on the histological structure of the kidneys of male white rats (Rattus norvegicus) induced by alloxan at a dose of 160 mg/Kg BW, evaluate its nephroprotective effect, and determine the feasibility of research results as a book chapter for scientific literature development materials. This study used a Completely Randomized Design with six treatment groups, namely negative control (K-) which was only given distilled water, positive control (K+) which was given glibenclamide, and four treatment groups each given jackfruit seed extract at a dose of 100 mg/Kg BW (P1), 200 mg/Kg BW (P2), 300 mg/Kg BW (P3), and 400 mg/Kg BW (P4) orally for 14 days. After treatment, the test animals were euthanized, and the kidneys were isolated for histology analysis. Kidney tissue preparations were observed using Hematoxylin-Eosin (HE) staining with a 400x magnification light microscope in five field of view per replicate. Scoring data on the level of necrosis and fatty degeneration were analyzed using the Kruskal-Wallis test, which showed significant differences between groups, then continued with the Mann-Whitney test. The results showed that the administration of jackfruit seed extract in doses of 300 mg/Kg BW was effective in improving the histology of the kidneys of white rats that experienced hyperglycemia, with an effect comparable to glibenclamide treatment in the K(+) group.

Keywords: Jackfruit Seeds, Alloxan, Kidney Histopathology

RINGKASAN

Diabetes melitus adalah penyakit metabolik yang berpotensi menimbulkan berbagai komplikasi serius, termasuk kerusakan ginjal akibat hiperglikemia dan stres oksidatif (Mohany *et al.*, 2021). Aloksan digunakan sebagai agen diabetogenik yang menginduksi hiperglikemia dan berkontribusi terhadap perubahan histologis ginjal (Almuttairi *et al.*, 2022). Biji nangka (*Artocarpus heterophyllus* Lam.) diketahui mengandung senyawa bioaktif seperti flavonoid dan tanin yang memiliki potensi sebagai agen nefroprotektif (Mandang *et al.*, 2022). Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis pengaruh ekstrak biji nangka terhadap struktur histologis ginjal tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi aloksan, mengevaluasi efek nefroprotektifnya, serta menentukan kelayakan hasil penelitian berupa *book chapter* sebagai bahan pengembangan literatur ilmiah dalam bidang farmakologi herbal.

Penelitian ini menerapkan metode eksperimen dengan desain rancangan acak lengkap. Tikus putih jantan dibagi dalam enam kelompok yaitu kelompok kontrol negatif (K-), kontrol positif (K+), serta empat kelompok perlakuan dengan dosis ekstrak biji nangka 100 mg/Kg BB (P1), 200 mg/Kg BB (P2), 300 mg/Kg BB (P3), dan 400 mg/Kg BB (P4). Induksi aloksan dilakukan untuk menyebabkan hiperglikemia, kemudian perlakuan ekstrak biji nangka diberikan selama 14 hari. Sampel ginjal dianalisis menggunakan pewarnaan histologi hematoksilin-eosin (HE) untuk mengamati tingkat nekrosis dan degenerasi melemak pada sel epitel tubulus ginjal.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa kelompok K(-) mengalami kerusakan histologis ginjal yang signifikan, ditandai dengan nekrosis dan degenerasi melemak. Kelompok K(+) yang diberi glibenklamid menunjukkan perbaikan histologi ginjal yang signifikan. Kelompok perlakuan dengan dosis 300 mg/Kg BB (P3) menunjukkan hasil yang tidak berbeda signifikan dengan K(+), mengindikasikan bahwa dosis tersebut memberikan efek perlindungan efektif terhadap ginjal. Sebaliknya, kelompok P1 dan P2 masih menunjukkan kerusakan

signifikan dibandingkan K(+), sehingga dosis tersebut dianggap kurang efektif dalam memberikan perlindungan ginjal.

Hasil penelitian ini mengindikasikan bahwa efek nefroprotektif ekstrak biji nangka kemungkinan besar diperoleh melalui mekanisme antioksidan dan antiinflamasi dari flavonoid dan tanin yang mampu mengurangi stres oksidatif akibat hiperglikemia. Perlindungan ini ditunjukkan dengan berkurangnya tingkat nekrosis dan degenerasi melemak pada kelompok yang menerima dosis optimal. Namun, peningkatan dosis di atas 400 mg/Kg BB perlu dikaji lebih lanjut untuk mengevaluasi apakah ada manfaat tambahan atau potensi efek toksik.

Book chapter yang dihasilkan dari penelitian ini telah melalui proses validasi yang dilakukan oleh empat validator, yang terdiri dari dosen Pendidikan Biologi Universitas Jember sebagai ahli materi dan ahli media, serta dua validator sebagai pengguna yang merupakan guru IPA SMP dan seorang mahasiswa. Hasil rata-rata validasi *Book Chapter* diperoleh nilai 82,4%. Nilai tersebut menunjukkan bahwa *Book Chapter* memiliki kategori sangat layak untuk dijadikan sebagai sumber informasi bagi pembaca.

Kesimpulan penelitian ini menunjukkan bahwa ekstrak biji nangka memiliki efek nefroprotektif terhadap ginjal tikus yang diinduksi aloksan, dengan dosis paling efektif pada 300 mg/Kg BB. Saran untuk penelitian lebih lanjut meliputi skrining fitokimia terbaru untuk mengidentifikasi senyawa aktif dalam ekstrak biji nangka, studi dengan durasi lebih panjang untuk mengevaluasi keberlanjutan efek perlindungan dan potensi efek samping, serta pengujian dosis yang lebih tinggi guna mengetahui efektivitas dan kemungkinan toksisitasnya.

PRAKATA

Segala puji dan syukur saya haturkan kepada Allah SWT atas segala rahmat, pertolongan, dan kasih sayang-Nya, sehingga saya dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul “Pengaruh Ekstrak Biji Buah Nangka (*Artocarpus heterophyllus* Lam.) Terhadap Histologi Ginjal Tikus Putih Jantan (*Rattus norvegicus*) Yang Diinduksi Alokstan Serta Pemanfaatannya Sebagai *Book Chapter*” dapat terselesaikan dengan baik. Skripsi ini disusun dan diajukan sebagai salah satu persyaratan untuk menyelesaikan pendidikan serta memperoleh gelar Sarjana (S1) pada Program Studi Pendidikan Biologi, Fakultas Keguruan dan Ilmu Pendidikan, Universitas Jember.

Skripsi ini dapat terselesaikan berkat bantuan dari berbagai pihak. Oleh karena itu, penulis dengan tulus menyampaikan apresiasi dan terima kasih kepada:

1. Dr. Mohamad Na'im, M.Pd., selaku Dekan Fakultas Keguruan dan Ilmu Pendidikan Universitas Jember.
2. Dr. Erfan Yudianto, S.Pd., M.Pd., selaku Ketua Jurusan Pendidikan MIPA Universitas Jember.
3. Prof. Erlia Narulita, S.Pd., M.Si., Ph.D., selaku Ketua Program Studi Pendidikan Biologi Universitas Jember.
4. Prof. Dr. Joko Waluyo, M.Si., selaku dosen Pembimbing Utama dan ibu Hajar Syifa Fiarani, S.Si., M.Si., selaku Dosen Pembimbing Anggota yang telah senantiasa memberikan bimbingan untuk menyelesaikan skripsi ini.
5. Prof. Dr. Dwi Wahyuni, M.Kes., selaku Dosen Penguji Utama dan ibu Nadyatul Ilma Indah Savira, S.Si., M.Si., selaku Dosen Penguji Anggota yang telah memberikan pengarahan dan masukan untuk perbaikan skripsi ini.
6. Ibu Kuswati, S.Pd., M.Si., selaku validator ahli materi, ibu Nurul Insani Shullia, S.Si., M.Si., selaku validator ahli media, serta ibu Sylvia Rimbanita Purwanto, S.Pd., dan Grandisya Justitia Purwanto selaku validator pengguna yang telah memberikan kritik dan saran dalam validasi produk *Book Chapter* mengenai hasil penelitian ini.

7. Seluruh dosen Pendidikan Biologi Universitas Jember atas ilmu dan wawasan yang telah diberikan sepanjang masa perkuliahan.
8. Bapak Agus, selaku Teknisi Laboratorium Hewan di Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Jember, yang telah memberikan bimbingan dan pendampingan selama proses perlakuan pada hewan uji.
9. Kepada orang tua saya Bapak Mashudi, Bapak Endik Guntoro, dan Ibu Ria Realita, serta kedua adik saya Sabrina Cheril Kayana Risky dan Aleveo Yasa Kayana Risky yang telah memberikan kasih sayang dan dukungan kepada saya.
10. Teman-teman seperjuangan Biologi 2021, yang telah memberikan semangat serta kenangan yang tak terlupakan.
11. Rekan-rekan penelitian biji nangka yaitu Nadia dan Farkha yang telah memberikan bantuan tenaga, waktu, dan motivasi dalam penyelesaian skripsi.
12. Saudara-saudara saya, yaitu Maslachatul, Nadhira, Nava, dan Salsabila yang telah memberikan waktu, tenaga, perhatian, dan dukungan selama saya menempuh pendidikan di Jember.
13. Semua pihak yang turut berkontribusi namun tidak dapat disebutkan satu per satu.

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
PERSEMBAHAN.....	ii
MOTTO	iii
PERNYATAAN ORISINALITAS.....	iv
HALAMAN PERSETUJUAN	v
ABSTRACT	vi
RINGKASAN	vii
PRAKATA	ix
DAFTAR ISI.....	xi
DAFTAR TABEL	xiii
DAFTAR GAMBAR.....	xiv
DAFTAR LAMPIRAN	xv
BAB 1. PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	3
1.3 Tujuan Penelitian.....	3
1.4 Manfaat Penelitian.....	3
BAB 2. TINJAUAN TEORI.....	5
2.1 Tanaman Nangka (<i>Artocarpus heterophyllus</i> Lam.).....	5
2.2 Ginjal.....	7
2.3 Aloksan.....	9
2.4 <i>Book Chapter</i>	10
2.5 Kerangka Konsep	11
2.6 Hipotesis.....	11
BAB 3. METODOLOGI PENELITIAN	13
3.1 Jenis Penelitian	13
3.2 Lokasi dan Waktu Penelitian.....	13
3.3 Alat dan Bahan Penelitian	13
3.3.1. Alat	13
3.3.2. Bahan.....	14
3.4 Rancangan Penelitian	14
3.5 Populasi dan Sampel Penelitian	15
3.6 Prosedur Penelitian.....	15
3.6.1. Pembuatan Ekstrak Biji Nangka.....	15
3.6.2. Pemeliharaan dan Perlakuan Hewan Uji	16

3.6.3. Penentuan Dosis Aloksan.....	17
3.6.4. Penentuan Dosis Glibenklamid	18
3.6.5. Pembuatan Preparat Histologi Organ Ginjal	18
3.6.6. Pengamatan Preparat Histologi Organ Ginjal	19
3.7 Penyusunan <i>Book Chapter</i>	19
3.8 Uji Validitas <i>Book Chapter</i>	20
3.9 Metode Analisis.....	21
3.10Desain Penelitian.....	22
BAB 4. HASIL DAN PEMBAHASAN.....	23
4.1 Hasil Penelitian	23
4.1.1. Hasil Analisis Pengaruh Ekstrak Biji Buah Nangka (<i>Artocarpus heterophyllus</i> Lam.) Terhadap Histologi Ginjal Tikus Putih Jantan (<i>Rattus norvegicus</i>) Yang Diinduksi Aloksan 23	
4.1.2. Hasil Uji Validasi <i>Book Chapter</i>	26
4.2 Pembahasan.....	27
4.2.1. Pengaruh Ekstrak Biji Buah Nangka (<i>Artocarpus heterophyllus</i> Lam.) Terhadap Histologi Ginjal Tikus Putih Jantan (<i>Rattus norvegicus</i>) Yang Diinduksi Aloksan.....	27
4.2.2. Validasi <i>Book Chapter</i>	31
BAB 5. KESIMPULAN DAN SARAN.....	32
5.1 Kesimpulan.....	32
5.2 Saran.....	32
DAFTAR PUSTAKA	33
LAMPIRAN-LAMPIRAN	38

DAFTAR TABEL

Tabel 3. 1 Rancangan Penelitian.....	14
Tabel 3. 2 Skoring Derajat Kerusakan Histologi Ginjal	19
Tabel 3. 3 Nilai Kriteria <i>Book Chapter</i>	20
Tabel 3. 4 Kriteria Skor Validasi <i>Book Chapter</i>	20
Tabel 4. 1 Rerata Skor Kerusakan Histologi Ginjal.....	24
Tabel 4. 2 Hasil Analisis <i>Uji Mann Whitney</i> Skor Histologi Ginjal Tikus Putih .	25
Tabel 4. 3 Hasil Uji Validitas <i>Book Chapter</i>	26

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2. 1 Morfologi Tanaman Nangka. (A) Pohon, (B) Daun, (C) Buah, dan (D) Biji (Jupri <i>et al.</i> , 2022).	5
Gambar 2. 2 Gambar histologi ginjal tikus normal (A) dan gambar histologi ginjal tikus hiperglikemia (B) (Almuttairi <i>et al.</i> , 2022).	8
Gambar 3. 1 Skema Alur Penelitian.....	22
Gambar 4. 1 Histologi ginjal dari tiap-tiap perlakuan.....	24

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1: Matriks Penelitian.....	38
Lampiran 2: Hasil Pengamatan Histologi Ginjal	38.
Lampiran 3: Skoring Histologi Ginjal Tikus Putih.....	38.
Lampiran 4: Hasil Analisis Statistik Skoring Histologi Ginjal.....	38.
Lampiran 5: Kriteria Kelayakan <i>Book Chapter</i>	38.
Lampiran 6 Hasil Validasi <i>Book Chapter</i>	38.
Lampiran 7: Surat Etik Penelitian	38.
Lampiran 8: Surat Keterangan Sehat Hewan Coba	38.
Lampiran 9: Foto Kegiatan Penelitian	38.

BAB 1. PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Diabetes melitus merupakan salah satu penyakit metabolik yang prevalensinya terus mengalami peningkatan secara global. Berdasarkan data *World Health Organization* diperkirakan terdapat 422 juta orang menderita diabetes dengan sekitar 1,5 juta kematian akibat diabetes di seluruh dunia setiap tahunnya. *International Diabetes Federation* memperkirakan penderita penyakit diabetes di seluruh dunia sebanyak 537 juta jiwa dengan rentang usia 20-79 tahun (Susanto & Kusumastuti, 2024). Prevalensi penderita penyakit diabetes di Indonesia juga terus mengalami peningkatan berdasarkan data Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) yaitu pada tahun 2018 sebesar 10,9% menjadi 11,7% di tahun 2023 (Susanto & Kusumastuti, 2024).

Penyakit diabetes melitus ditandai dengan hiperglikemia kronis yaitu kondisi dimana kadar glukosa darah meningkat di atas batas normal (>200 mg/dL). Kondisi ini terjadi karena adanya gangguan sekresi atau kerja insulin (Mohajan & Mohajan, 2023). Jika tidak terkontrol, kondisi ini dapat memicu berbagai komplikasi serius, salah satunya adalah nefropati diabetik yang merupakan penyebab utama penyakit ginjal kronis dan gagal ginjal. Hiperglikemia kronis pada penderita diabetes melitus menyebabkan peningkatan produksi spesies oksigen reaktif (ROS) yang memicu stres oksidatif dan peradangan pada ginjal. Proses ini memicu kerusakan struktur glomerulus, degenerasi tubulus, penebalan membran basal glomerulus, dan infiltrasi sel inflamasi yang menjadi ciri khas nefropati diabetik. Selain itu, stres oksidatif juga merangsang produksi sitokin proinflamasi seperti TNF- α , IL-6, dan TGF- β , yang memperburuk kondisi ginjal dan meningkatkan risiko fibrosis ginjal (Mohany *et al.*, 2021). Oleh karena itu, diperlukan agen terapi yang tidak hanya dapat menurunkan kadar glukosa darah tetapi juga memiliki efek nefroprotektif dengan menekan stres oksidatif dan peradangan.

Aloksan adalah senyawa diabetogenik yang umum digunakan untuk menginduksi diabetes pada hewan percobaan. Aloksan dapat masuk ke dalam sel beta melalui transporter glukosa GLUT 2 dan menghasilkan radikal bebas seperti hidrogen peroksida (H_2O_2) dan superoksida (O_2^-) yang dapat menyebabkan nekrosis sel beta pankreas (Joseph & Okokon, 2023). Selain memicu hiperglikemia, aloksan juga memiliki efek toksik langsung terhadap ginjal dengan meningkatkan peroksidasi lipid, apoptosis sel ginjal, dan akumulasi radikal bebas. Studi yang telah dilakukan oleh (Almuttairi *et al.*, 2022) menunjukkan bahwa tikus yang diinduksi aloksan mengalami kerusakan adanya kompresi glomerulus yang disertai pelebaran celah urin, kerusakan vakuola pada epitel tubulus, serta degenerasi dan kerusakan struktur tubulus ginjal. Oleh karena itu, model tikus diabetes yang diinduksi aloksan dapat digunakan untuk mengevaluasi potensi bahan alami sebagai agen nefroprotektif.

Biji nangka (*Artocarpus heterophyllus* Lam.) merupakan salah satu sumber senyawa bioaktif alami yang berpotensi memiliki efek nefroprotektif. Biji nangka diketahui memiliki kandungan berbagai senyawa bioaktif seperti flavonoid, saponin, polifenol, dan tanin yang memiliki aktivitas antioksidan, antiinflamasi, dan antidiabetes. Flavonoid dan polifenol diketahui dapat menangkap radikal bebas, menghambat peroksidasi lipid, serta menurunkan ekspresi sitokin proinflamasi yang berperan dalam patogenesis nefropati diabetik. Pada penelitian (Manurung *et al.*, 2023) menunjukkan bahwa ekstrak biji nangka memiliki aktivitas hipoglikemik pada tikus diabetes gestasional, namun penelitian yang secara spesifik meneliti efeknya terhadap histologi ginjal masih terbatas. Oleh karena itu, penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi pengaruh ekstrak biji nangka terhadap struktur histologis ginjal, khususnya pada glomerulus dan tubulus guna menilai potensinya sebagai agen nefroprotektif pada kondisi diabetes yang diinduksi aloksan.

Selain memberikan kontribusi dalam bidang penelitian eksperimental, hasil penelitian ini juga akan dikembangkan dalam bentuk *book chapter* untuk memperkaya referensi mengenai pemanfaatan bahan alam dalam nefroproteksi. *Book Chapter* ini akan disusun dengan pendekatan ilmiah yang sistematis, mencakup mekanisme nefropati diabetik, peran stres oksidatif dalam kerusakan

ginjal, serta potensi ekstrak biji nangka dalam melindungi ginjal berdasarkan data eksperimental. Dengan demikian, penelitian ini diharapkan dapat memberikan wawasan baru mengenai potensi ekstrak biji nangka sebagai alternatif dalam mencegah atau mengurangi kerusakan ginjal akibat diabetes, serta memperkaya literatur mengenai pemanfaatan bahan alam dalam bidang medis. Penyajian dalam bentuk *Book Chapter* memungkinkan hasil penelitian ini lebih mudah dipahami oleh berbagai kalangan yang tertarik dengan pengobatan alami.

1.2 Rumusan Masalah

- a. Bagaimana pengaruh ekstrak biji nangka (*Artocarpus heterophyllus* Lam.) terhadap struktur histologi ginjal tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi aloksan?
- b. Berapakah dosis efektif ekstrak biji nangka (*Artocarpus heterophyllus* Lam.) dalam menurunkan tingkat kerusakan histologis ginjal pada tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi aloksan?
- c. Berapakah nilai kelayakan pemanfaatan hasil penelitian ini sebagai *Book Chapter*?

1.3 Tujuan Penelitian

- a. Untuk menganalisis pengaruh ekstrak biji nangka (*Artocarpus heterophyllus* Lam.) terhadap struktur histologi ginjal tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi aloksan.
- b. Untuk menentukan dosis efektif ekstrak biji nangka (*Artocarpus heterophyllus* Lam.) dalam menurunkan tingkat kerusakan histologi ginjal pada tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi aloksan.
- c. Untuk menilai kelayakan hasil penelitian ini sebagai *Book Chapter*.

1.4 Manfaat Penelitian

- a. Penelitian ini diharapkan dapat menambah wawasan ilmiah mengenai pengaruh ekstrak biji nangka (*Artocarpus heterophyllus* Lam.) terhadap

histologi ginjal tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi aloksan, khususnya dalam hal efek nefroprotektif melalui mekanisme antioksidan dan antiinflamasi. Hasil penelitian ini juga dapat menjadi referensi ilmiah bagi penelitian selanjutnya dalam bidang farmakologi herbal dan nefroproteksi.

- b. Hasil penelitian ini akan dikembangkan dalam bentuk *Book Chapter*, sehingga dapat memberikan informasi yang sistematis dan lebih mudah dipahami oleh peneliti, akademisi, serta masyarakat yang tertarik dalam pemanfaatan bahan alam sebagai terapi alternatif.

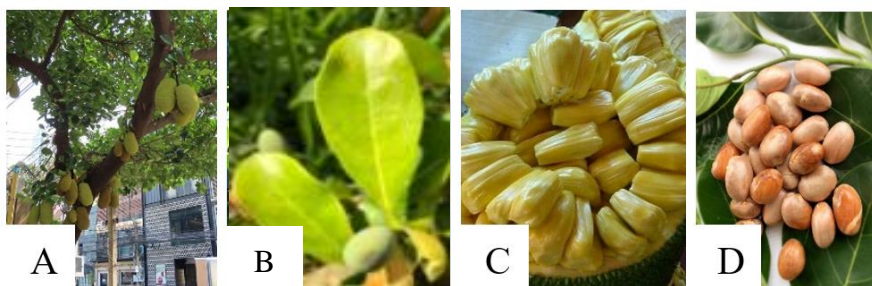
BAB 2. TINJAUAN TEORI

2.1 Tanaman Nangka (*Artocarpus heterophyllus* Lam.)

Tanaman nangka dengan nama ilmiah *Artocarpus heterophyllus* Lam. berdasarkan GBIF (2024) memiliki klasifikasi sebagai berikut.

Kingdom	: Plantae
Phylum	: Tracheophyta
Class	: Magnoliopsida
Order	: Rosales
Family	: Moraceae
Genus	: <i>Artocarpus</i>
Species	: <i>Artocarpus heterophyllus</i> Lam.

Akar tanaman nangka merupakan akar tunggang yang dilengkapi dengan cabang berukuran lebih kecil serta bulu-bulu halus atau rambut akar. Batang tanaman nangka merupakan tipe berkayu dan berbentuk silinder bulat dengan diameter mencapai 80-200 cm. Kulit batang bertekstur kasar dan memiliki warna hijau gelap kecoklatan. Tanaman nangka dapat tumbuh hingga mencapai ketinggian 20-30 meter (Ardila *et al.*, 2022). Daun tanaman nangka merupakan daun tunggal yang tumbuh berselang seling pada bagian ranting. Bagian atas daun berwarna hijau cerah dengan tekstur yang licin, dan bagian bawahnya berwarna hijau tua dengan tekstur yang lebih kasar. Ukuran daun tanaman nangka yaitu lebar 4-5 cm dan panjang 5-15 cm (Maulidina *et al.*, 2023).



Gambar 2. 1 Morfologi Tanaman Nangka. (A) Pohon, (B) Daun, (C) Buah, dan (D) Biji (Jupri *et al.*, 2022).

Buah tanaman nangka berbentuk bulat atau lonjong dan memiliki ciri khas yaitu bagian kulit buah ditutupi oleh duri pendek yang tergolong dalam jenis buah majemuk semu. Panjang dari buah dapat mencapai 30-100 cm dan lebar 25-50 cm. Daging buah berwarna kuning dengan ciri aroma yang khas. Biji buah nangka memiliki bentuk bulat panjang dengan ukuran panjang 3-5 cm. Biji tanaman ini berwarna coklat muda dengan berat 3-9 gram tiap bijinya (Setiyanto *et al.*, 2021: 26).

Biji buah nangka (*Artocarpus heterophyllus Lam.*) diketahui mengandung berbagai senyawa bioaktif yang memiliki potensi sebagai agen hipoglikemik dan nefroprotektif. Penelitian Dwitiyanti (2019) menunjukkan hasil penapisan fitokimia bahwa ekstrak etanol 70% biji nangka mengandung alkaloid, flavonoid, tanin, steroid, saponin, dan terpenoid yang berkontribusi terhadap efek farmakologisnya. Kandungan flavonoid dalam biji nangka berperan penting dalam meningkatkan produksi dan efisiensi kerja insulin, sehingga dapat membantu menurunkan kadar glukosa darah. Hal ini diperkuat oleh penelitian Manurung *et al.*, (2023), yang menunjukkan bahwa ekstrak etanol 70% biji nangka secara signifikan menurunkan kadar glukosa darah pada tikus Wistar albino yang mengalami diabetes gestasional.

Selain memiliki efek hipoglikemik, senyawa bioaktif dalam biji nangka memiliki aktivitas antioksidan dan antiinflamasi yang dapat melindungi ginjal dari kerusakan akibat hiperglikemia. Flavonoid, alkaloid, saponin, dan tanin dalam biji nangka berfungsi sebagai antioksidan dengan cara menangkap dan menetralkan radikal bebas, sehingga dapat menghambat produksi *Reactive Oxygen Species* (ROS) yang menjadi penyebab utama kerusakan jaringan ginjal. Stres oksidatif yang terjadi akibat hiperglikemia kronis dapat menyebabkan kerusakan struktur ginjal, termasuk glomerulus dan tubulus yang ditandai dengan degenerasi sel ginjal dan peningkatan infiltrasi sel inflamasi. Flavonoid dalam biji nangka diketahui memiliki kemampuan untuk menghambat peroksidasi lipid dan meningkatkan fungsi enzim antioksidan seperti katalase dan superoksida dismutase (SOD). Enzim tersebut bertanggung jawab untuk mempertahankan keseimbangan redoks seluler dan melindungi ginjal dari kerusakan oksidatif (Mandang *et al.*, 2022).

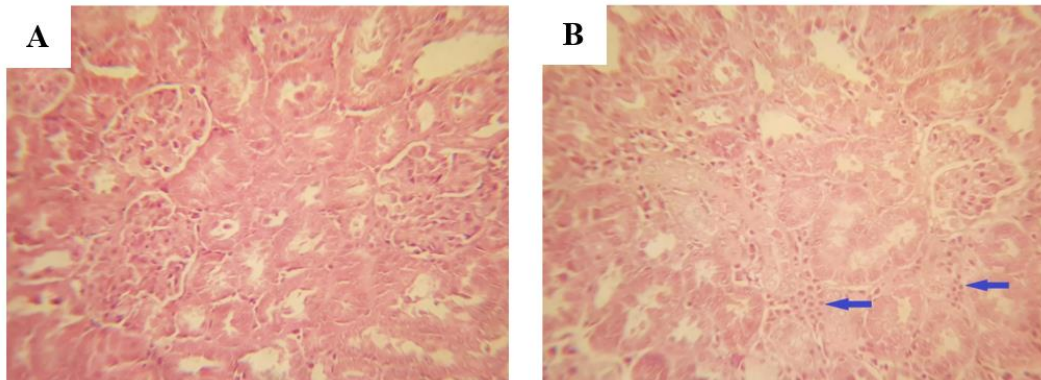
Mekanisme lain yang berperan dalam efek nefroprotektif biji nangka adalah kemampuannya dalam menekan proses inflamasi yang dipicu oleh hiperglikemia. Senyawa flavonoid dan tanin dapat menghambat produksi sitokin proinflamasi seperti TNF- α , IL-6, dan TGF- β yang berkontribusi terhadap fibrosis ginjal dan gangguan fungsi ginjal. Dengan menekan peradangan, ekstrak biji nangka dapat membantu menjaga struktur normal glomerulus dan tubulus, serta mencegah terjadinya progresivitas nefropati diabetik (Mohany *et al.*, 2021). Selain itu, tanin dan terpenoid dalam biji nangka juga memiliki kemampuan dalam menghambat aktivitas enzim α -glukosidase, yang berperan dalam pemecahan karbohidrat menjadi glukosa, sehingga dapat mengurangi lonjakan glukosa darah setelah makan dan mengurangi beban kerja ginjal dalam mengeliminasi kelebihan glukosa (Pandaleke *et al.*, 2022).

2.2 Ginjal

Ginjal merupakan organ utama dalam sistem ekskresi yang berperan dalam menyaring darah, mengeluarkan produk metabolisme, serta menjaga keseimbangan cairan dan elektrolit dalam tubuh (Sholihah & Qomariyah, 2021). Struktur ginjal terdiri dari tubulus proksimal, tubulus distal, glomerulus, dan duktus pengumpul, yang bekerja secara sinergis dalam proses filtrasi, reabsorpsi, dan sekresi zat-zat dalam darah. Glomerulus berfungsi sebagai tempat utama filtrasi darah, sementara tubulus ginjal berperan dalam reabsorpsi dan ekskresi zat sisa (Sari *et al.*, 2025).

Kondisi hiperglikemia kronis seperti yang terjadi pada diabetes melitus, struktur ginjal dapat mengalami perubahan patologis yang dikenal sebagai nefropati diabetik. Kerusakan ini ditandai dengan penebalan membran basal glomerulus dan degenerasi sel epitel tubulus yang dapat menyebabkan gangguan fungsi ginjal (Purnamasari *et al.*, 2024). Sebagai respons terhadap penurunan massa ginjal yang berfungsi akibat kerusakan kronis, glomerulus yang tersisa mengalami hipertrofi struktural dan fungsional untuk mengkompensasi hilangnya nefron yang rusak. Perubahan ini menyebabkan peningkatan diameter glomerulus akibat dilatasi kapiler glomerulus, akumulasi matriks ekstraseluler, dan proliferasi sel mesangial. Selain itu, tubulus proksimal yang mengalami hipertrofi menunjukkan peningkatan

diameter dan panjangnya sebagai mekanisme adaptasi terhadap peningkatan beban filtrasi (Shadmanov *et al.*, 2022).



Gambar 2. 2 Gambar histologi ginjal tikus normal (A) dan gambar histologi ginjal tikus hiperglikemia (B) (Almuttairi *et al.*, 2022).

Gambar 2.2 menunjukkan perbedaan histologi ginjal dengan pewarnaan hematoxilin & eosin (H&E) dan perbesaran 400x antara tikus normal (A) dan tikus yang mengalami hiperglikemia akibat induksi aloksan (B). Gambar A menggambarkan penampang histologis ginjal tikus kontrol non-diabetes yang menunjukkan struktur ginjal normal yaitu distribusi jaringan ginjal yang teratur tanpa adanya tanda-tanda inflamasi atau kerusakan jaringan. Pada gambar ini, glomerulus tampak dalam kondisi normal dengan membran basal yang tipis dan sel mesangial yang tidak mengalami proliferasi berlebihan. Tubulus proksimal dan distal juga tampak dengan lumen yang jelas dan tanpa tanda-tanda degenerasi sel. Sementara itu, gambar B menunjukkan penampang histologi ginjal tikus yang mengalami hiperglikemia akibat induksi aloksan. Pada gambar ini, terlihat adanya infiltrasi limfosit (ditunjukkan dengan panah biru) yang menandakan adanya respons inflamasi di jaringan ginjal. Membran basal glomerulus mengalami penebalan, sementara tubulus ginjal menunjukkan tanda-tanda degenerasi sel dan penyempitan lumen akibat akumulasi matriks ekstraseluler (Almuttairi *et al.*, 2022).

Stres oksidatif dan peradangan merupakan dua mekanisme utama yang berkontribusi terhadap progresivitas nefropati diabetik. Hiperglikemia kronis meningkatkan produksi *Reactive Oxygen Species* (ROS) yang merusak sel endotel dan podosit pada glomerulus, mengganggu permeabilitas kapiler ginjal, serta memicu apoptosis sel ginjal. Selain itu, aktivasi jalur inflamasi yang ditandai

dengan peningkatan ekspresi sitokin proinflamasi seperti TNF- α , IL-6, dan TGF- β semakin memperburuk kerusakan jaringan ginjal dan berkontribusi terhadap fibrosis ginjal (Mohany *et al.*, 2021). Perubahan histopatologi ini menyebabkan gangguan filtrasi glomerulus yang berujung pada proteinuria dan penurunan fungsi ginjal secara progresif. Oleh karena itu, diperlukan agen nefroprotektif yang tidak hanya menurunkan kadar glukosa darah, tetapi juga mampu menekan stres oksidatif dan inflamasi guna mencegah atau memperlambat perkembangan nefropati diabetik.

2.3 Aloksan

Aloksan merupakan senyawa diabetogenik yang sering digunakan untuk menginduksi hiperglikemia pada hewan uji dengan merusak sel β pankreas. Hiperglikemia yang terjadi akibat induksi aloksan tidak hanya berdampak pada gangguan metabolisme glukosa, tetapi juga berkontribusi terhadap perkembangan komplikasi organ, terutama ginjal. Kondisi hiperglikemia kronis yang disebabkan oleh aloksan memicu peningkatan produksi spesies oksigen reaktif (ROS) yang berperan dalam menyebabkan stres oksidatif dan inflamasi pada jaringan ginjal (Purnamasari *et al.*, 2024).

Stres oksidatif yang dihasilkan akibat paparan aloksan mengganggu homeostasis seluler dan menyebabkan kerusakan struktural pada ginjal. Salah satu perubahan utama yang diamati pada ginjal setelah induksi aloksan adalah atrofi glomerulus, yang ditandai dengan penurunan ukuran dan jumlah sel podosit, penebalan membran basal glomerulus, serta ekspansi matriks mesangial (Tandi *et al.*, 2020). Selain itu, degenerasi sel epitel tubulus proksimal juga sering terjadi akibat peningkatan produksi radikal bebas yang merusak membran sel dan mitokondria. Kerusakan ini dapat mengganggu fungsi reabsorpsi dan ekskresi ginjal, yang pada akhirnya berkontribusi terhadap penurunan laju filtrasi glomerulus dan peningkatan risiko proteinuria (Saputra *et al.*, 2023).

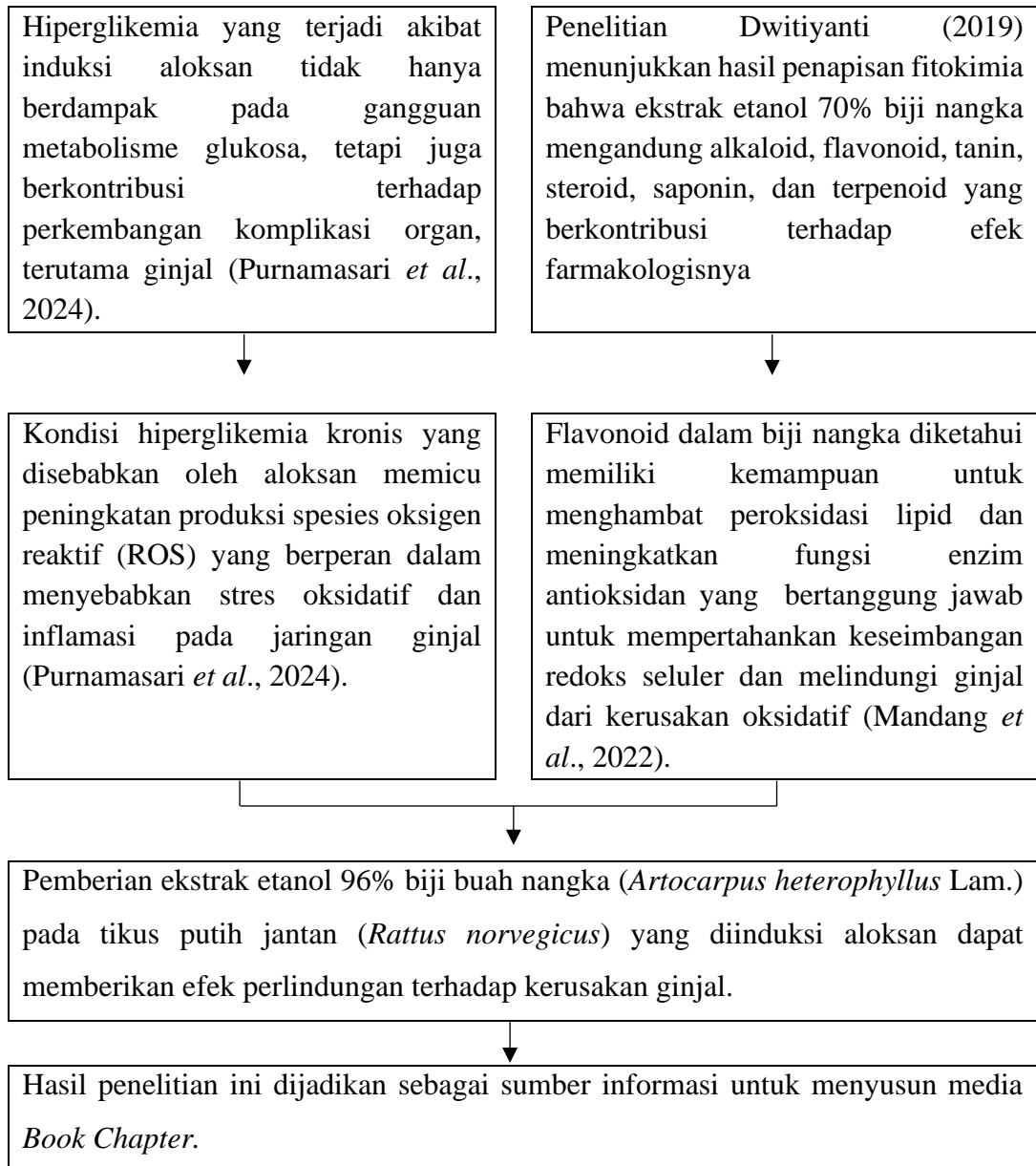
Selain perubahan struktural, aloksan juga menyebabkan infiltrasi sel inflamasi dalam jaringan ginjal yang mengindikasikan adanya proses inflamasi kronis. Aktivasi jalur inflamasi ini ditandai dengan peningkatan ekspresi sitokin

proinflamasi seperti tumor necrosis factor-alpha (TNF- α), interleukin-6 (IL-6), dan transforming growth factor-beta (TGF- β) (Mohany *et al.*, 2021). Sitokin-sitokin ini berperan dalam merangsang fibrosis tubulointerstitial, yang ditandai dengan pengendapan kolagen dan proliferasi miofibroblas dalam jaringan interstisial ginjal. Akumulasi matriks ekstraseluler yang berlebihan akibat fibrosis ini dapat menyebabkan gangguan struktur nefron dan mempercepat progresivitas nefropati diabetik menuju gagal ginjal kronis (Lusiana *et al.*, 2023: 28).

2.4 Book Chapter

Book chapter atau dalam bidang akademis biasa disebut dengan bunga rampai merupakan kumpulan karya tulis dari beberapa atau seorang penulis yang berupa esai ilmiah (akademis), makalah, dan artikel ilmiah. Karya tulis tersebut memuat satu topik permasalahan yang dibahas melalui beberapa sudut pandang keilmuan (Harefa, 2022). *Book Chapter* juga dapat merujuk pada bab atau bagian dari sebuah buku yang disusun oleh tim peneliti dengan hasil data penelitian yang berbeda. Namun, hasil penelitian yang tertuang dalam karya ilmiah tersebut saling berhubungan satu dengan lainnya. Struktur setiap bab buku secara umum terdiri dari sampul, halaman judul, pendahuluan, pembahasan, dan kesimpulan, serta dilengkapi dengan referensi dan indeks untuk memudahkan pencarian (Purnobasuki *et al.*, 2024: 9).

2.5 Kerangka Konsep



2.6 Hipotesis

- a. Ekstrak biji buah nangka (*Artocarpus heterophyllus* Lam.) memiliki pengaruh terhadap perubahan struktur histologis ginjal tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi aloksan.

- b. Ekstrak biji buah nangka (*Artocarpus heterophyllus* Lam.) memiliki efek nefroprotektif dalam mengurangi kerusakan histologis ginjal tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi aloksan.
- c. *Book Chapter* tentang pengaruh ekstrak biji buah nangka (*Artocarpus heterophyllus* Lam.) terhadap histologi ginjal tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) layak digunakan sebagai literatur ilmiah dalam bidang farmakologi herbal dan nefroproteksi.

BAB 3. METODOLOGI PENELITIAN

3.1 Jenis Penelitian

Penelitian merupakan penelitian eksperimental berbasis laboratorium yang telah memperoleh nomor etik: 263UN25.8/KEPK/DL/2024. Penelitian ini menggunakan desain Rancangan Acak Lengkap (RAL) dengan hasil data kuantitatif. Penelitian eksperimental laboratoris dilakukan dengan tujuan untuk mengetahui efek pemberian ekstrak biji nangka (*Artocarpus heterophyllus* Lam.) terhadap kadar gula darah dan histologi ginjal tikus putih jantan galur wistar (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi aloksan. Hasil dari penelitian ini kemudian dijadikan produk berupa *Book Chapter* untuk dijadikan sumber referensi bacaan bagi masyarakat umum.

3.2 Lokasi dan Waktu Penelitian

Pembuatan ekstrak biji buah nangka (*Artocarpus heterophyllus* Lam.) dilakukan di Laboratorium Toksikologi Pendidikan Biologi Universitas Negeri Jember. Pemeliharaan dan pemberian perlakuan terhadap hewan uji tikus putih jantan dari galur wistar (*Rattus norvegicus*) dilakukan di Laboratorium Hewan Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Jember. Pembuatan preparat dilakukan di SMK Kesehatan TPA Jember. Pengamatan preparat histologi ginjal dilaksanakan di Laboratorium Biomedik Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Jember. Waktu penelitian di mulai pada Juli hingga November 2024.

3.3 Alat dan Bahan Penelitian

3.3.1. Alat

Alat yang digunakan dalam penelitian ini meliputi kandang, tempat makan dan air minum hewan uji, blender, ayakan mesh 30, gelas ukur, toples kaca, kertas saring, batang pengaduk, corong kaca, rotary evaporator, pipet tetes, syringe 1 cc, neraca analitik, sonde lambung, alat seksio, kaca benda, kaca penutup, mikrotom, dan mikroskop.

3.3.2. Bahan

Penelitian ini menggunakan berbagai bahan, di antaranya biji buah nangka, etanol 96%, akuades, tikus putih jantan galur wistar (*Rattus norvegicus*), makanan dan minuman untuk hewan uji, aloksan, glibenklamid, Na-CMC, NaCl, ketamine, xylazine, dextrose, *aquabidest steril of injection*, NBF 10%, larutan alkohol konsentrasi 70%, 80%, 90%, dan 100%, xylol, parafin, dan eosin.

3.4 Rancangan Penelitian

Jenis rancangan penelitian ini yaitu menggunakan Rancangan Acak Lengkap (RAL) yang terdiri dari 6 kelompok dan 4 kali pengulangan. Adapun rincian dari rancangan tersebut adalah sebagai berikut.

Tabel 3. 1 Rancangan Penelitian

Kelompok Perlakuan	Pengulangan			
	1	2	3	4
P1	P1U1	P1U2	P1U3	P1U4
P2	P2U1	P2U2	P2U3	P2U4
P3	P3U1	P3U2	P3U3	P3U4
P4	P4U1	P4U2	P4U3	P4U4
K(-)	K(-) U1	K(-) U2	K(-) U3	K(-) U4
K(+)	K(+) U1	K(+) U2	K(+) U3	K(+) U4

Keterangan:

P1 = Perlakuan 1 (pemberian ekstrak biji nangka dosis 100 mg/Kg BB)

P2 = Perlakuan 2 (pemberian ekstrak biji nangka dosis 200 mg/Kg BB)

P3 = Perlakuan 3 (pemberian ekstrak biji nangka dosis 300 mg/Kg BB)

P4 = Perlakuan 4 (pemberian ekstrak biji nangka dosis 400 mg/Kg BB)

K(+) = Kontrol positif dengan induksi glibenklamid dosis 0,45 mg/Kg BB

K(-) = Kontrol negatif dengan induksi aquades

Dosis ekstrak etanol biji buah nangka pada penelitian ini merujuk pada penelitian yang telah dilakukan oleh Manurung *et al.*, 2023. Pada penelitian tersebut menggunakan pelarut etanol 70% dan hewan uji tikus putih betina yang mengalami diabetes gestasional.

3.5 Populasi dan Sampel Penelitian

Populasi hewan uji yang digunakan dalam penelitian ini berupa tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur wistar berusia 3-4 bulan dan berat badan 200-250 gram (Wahyuni *et al.*, 2021). Penentuan jumlah sampel tikus yang digunakan dari setiap kelompok perlakuan didapatkan dari hasil hitung yang ditetapkan berdasarkan rumus Federer berikut:

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

$$(6 - 1) (n - 1) \geq 15$$

$$5n - 5 \geq 15$$

$$5n \geq 20$$

$$n \geq 4$$

Keterangan:

t : Jumlah Kelompok

n : Jumlah Sampel

Berdasarkan hasil perhitungan diatas, jumlah sampel yang digunakan minimal setiap kelompoknya adalah 4 hewan uji tikus putih jantan galur wistar. Total sampel yang akan digunakan yaitu 24 ekor tikus putih jantan yang akan dibagi menjadi 6 kelompok. Untuk menghindari hilangnya sampel karena kriteria eksklusi, maka setiap kelompok mendapatkan penambahan 1 ekor tikus. Total keseluruhan jumlah tikus yang digunakan dalam penelitian ini adalah 30 ekor tikus.

3.6 Prosedur Penelitian

3.6.1. Pembuatan Ekstrak Biji Nangka

Sampel biji nangka diambil di Biji buah nangka yang digunakan diambil di Dusun Pasembon, Kecamatan Bangorejo, Kabupaten Banyuwangi. Pengambilan sampel biji nangka yaitu biji nangka yang sudah tua dengan kriteria memiliki warna putih dan bertekstur padat. Pembuatan ekstrak biji nangka dilakukan dengan memisahkan biji dari kulit biji dan daging buahnya. Biji nangka berikutnya dicuci dengan air mengalir hingga bersih untuk menghilangkan kotoran, lalu ditiriskan. Kemudian biji nangka diiris tipis untuk kemudian dikering anginkan hingga

diperoleh berat yang konstan. Simplisia biji nangka kemudian dihaluskan menggunakan blender dan diayak hingga berbentuk serbuk.

Proses selanjutnya adalah pembuatan ekstrak melalui metode maserasi dengan melarutkan 400 gram serbuk biji nangka menggunakan pelarut etanol 96% sebanyak 1200 mL. Metode maserasi dilakukan dengan merendam serbuk biji nangka dalam pelarut etanol 96% selama 4 hari dengan beberapa kali pengadukan dan didiamkan pada tempat yang terhindar dari sinar cahaya matahari secara langsung (Lestari *et al.*, 2024). Hasil maserasi biji nangka kemudian dilakukan penyaringan menggunakan kertas saring sehingga dihasilkan filtrat. Hasil filtrat atau maserat yang diperoleh kemudian diuapkan dengan alat rotary evaporator dengan suhu 50°C sehingga didapatkan ekstrak biji nangka yang kental (Eriadi *et al.*, 2022).

3.6.2. Pemeliharaan dan Perlakuan Hewan Uji

Hewan uji tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan dipelihara dalam kandang dengan alas sekam kering dan pada suhu ruang dengan kelembaban 80%. Hewan uji dikondisikan dalam kandang pada suatu ruangan dengan sirkulasi udara yang baik serta pengaturan pencahayaan gelap dan terang masing-masing selama 12 jam. Aklimasi terhadap hewan uji dilakukan selama 7 hari setelah tiba di lokasi penelitian dengan tujuan memastikan kondisi kesehatan dan penyesuaian hewan uji terhadap lokasi penelitian (Wahyuni *et al.*, 2021).

Pemberian makanan dan air minum diganti setiap hari, sedangkan sekam diganti tiga hari sekali. Hewan uji dilakukan pengontrolan terhadap kondisi fisik dan kesehatannya setiap hari, apabila terdapat hewan yang menunjukkan gejala sakit segera dipisahkan dari hewan uji lainnya. Tikus putih jantan yang dinyatakan sesuai kriteria dilakukan pengambilan secara acak sebagai sampel percobaan (Pratiwi & Laksono, 2023). Hewan uji berikutnya dibagi menjadi 6 kelompok sebagai berikut:

P1 = Aloksan 160 mg/Kg BB → Ekstrak Biji Buah Nangka 100 mg/Kg BB

P2 = Aloksan 160 mg/Kg BB → Ekstrak Biji Buah Nangka 200 mg/Kg BB

P3 = Aloksan 160 mg/Kg BB → Ekstrak Biji Buah Nangka 300 mg/Kg BB

P4 = Aloksan 160 mg/Kg BB → Ekstrak Biji Buah Nangka 400 mg/Kg BB

K+ = Aloksan 160 mg/Kg BB → Glibenklamid 0,45 mg/Kg BB

K- = Aloksan 160 mg/Kg BB → Aquades

Hewan uji yang telah diaklimasi dipuasakan selama 10 jam. Kemudian hari ke- 8 dilakukan injeksi aloksan 160 mg/KgBB pada seluruh kelompok perlakuan dan penggantian air minum menggunakan larutan dextrose selama 1x24 jam untuk mencegah hipoglikemia akut akibat induksi aloksan. Pada hari ke-11 hingga hari ke-24, dilakukan pemberian ekstrak biji buah nangka (*Artocarpus heterophyllus* Lam.) sesuai dosis perlakuan pada kelompok P1, P2, P3, dan P4 menggunakan metode sonde lambung, serta pemberian glibenklamid pada kontrol positif dan aquades pada kelompok kontrol negatif. Pada hari ke-25, hewan uji dianestesi menggunakan ketamin 75-100 mg/KgBB dengan kombinasi xylazine 5-10 mg/KgBB secara intraperitoneal dan diikuti dengan dislokasi leher (Nurhapsari & Kusuma, 2022). Setelah itu, dilakukan isolasi organ ginjal yang kemudian dibilas menggunakan larutan fisiologis (NaCl 0,9%). Organ yang telah dibersihkan disimpan dalam larutan neutral buffer formalin 10% untuk proses fiksasi selama minimal 24 jam pada suhu ruang (Dominika *et al.*, 2023).

3.6.3. Penentuan Dosis Aloksan

Hewan uji dibuat menjadi hiperglikemia dengan menyuntikkan larutan aloksan secara intraperitoneal. Aloksan merupakan senyawa kimia bersifat toksik yang dapat merusak sel beta pada pulau Langerhans melalui mekanisme redoks, yang memicu pembentukan radikal bebas. Akibatnya, pulau langerhans mengalami penurunan massa sel yang menghalangi sel beta untuk menghasilkan insulin. Kondisi ini dapat meningkatkan kadar glukosa darah tubuh hewan uji (Saputri & Lubis, 2023).

Dosis induksi aloksan secara intraperitoneal untuk tikus adalah 160 mg/KgBB. Sehingga dosis yang diberikan pada hewan uji dengan berat badan tikus 200 g adalah:

$$160 \frac{\text{mg}}{\text{kgBB}} \times \frac{200 \text{ gram}}{1000 \frac{\text{g}}{\text{kg}}} = 32 \text{ mg}$$

Aloksan kemudian dibuat dalam larutan stok yaitu melarutkan 160 mg aloksan dengan *aquabidest steril of injection* 10 ml yang dicampur hingga homogen. Volume larutan yang diberi adalah 2 ml untuk sekali pemberian dengan konsentrasi 16 mg/ml (Hervani, 2023).

3.6.4. Penentuan Dosis Glibenklamid

Dosis glibenklamid untuk manusia adalah 5 mg/hari, maka dosis glibenklamid untuk tikus putih adalah:

$$5 \text{ mg} \times 0,018 = 0,09 \text{ mg}/200 \text{ g BB}$$

Nilai 0,018 merupakan faktor konversi dosis untuk manusia 70 kg BB ke tikus 200 gr BB ke tikus putih menurut tabel konversi *Laurence* (Sahensolar *et al.*, 2023). Sehingga dosis glibenklamid yang digunakan yaitu 0,45 mg/Kg BB. Serbuk glibenklamid sebanyak 3,6 mg dilarutkan dalam larutan Na-CMC 0,5% sebanyak 100 ml dan diaduk hingga homogen. Kemudian larutan diinduksikan secara oral kepada hewan coba. Volume yang diberikan sebanyak 2,5 ml untuk sekali pemberian dengan konsentrasi 0,036 mg/ml (Adikila *et al.*, 2024).

3.6.5. Pembuatan Preparat Histologi Organ Ginjal

Pembuatan preparat histologi ginjal dilakukan sesuai dengan prosedur pembuatan preparat di Laboratorium SMK Kesehatan TPA Jember. Proses pembuatan preparat dilakukan melalui 3 tahapan yaitu dimulai dari tahap dehidrasi, clearing, dan infiltrasi parafin. Seluruh hewan uji di anestesi menggunakan ketamin sebelum dilakukan terminasi dengan metode dislokasi leher. Kemudian dilakukan pembedahan untuk pengambilan organ ginjal. Organ ginjal kemudian dimasukkan dalam larutan NaCl fisiologis selama 30 menit. Kemudian organ ginjal dipindahkan untuk direndam ke dalam NBF 10% selama 24 jam. Tahap dehidrasi dilakukan dengan merendam organ ginjal menggunakan larutan alkohol konsentrasi 70%, 80%, 90%, dan 100% dengan waktu masing-masing selama 1 jam. Kemudian dilakukan penjernihan dengan merendam ke dalam larutan alkohol : xylol (1:1) dan xylol selama 1 jam (Kasiyati & Sitasiwi, 2022).

Organ ginjal pada tahap berikutnya dimasukkan ke dalam larutan infiltrasi pada suhu 50-60°C, xylol : parafin, parafin I, paraffin II, dan parafin III masing-masing selama 30 menit. Kemudian dilakukan embedding dengan cara memasukkan organ ke dalam blok kertas (cetakan) yang telah berisi parafin cair dan dibiarkan hingga mengeras. Pemotongan dilakukan blok parafin menggunakan mikrotom dengan ketebalan kurang lebih 5-7 μ . Sayatan hasil pemotongan ditempelkan pada kaca benda menggunakan spatula dan dilakukan pewarnaan dengan larutan Hematoksilin selama 5 menit. Selanjutnya dilakukan pencucian menggunakan aquades dan direndam dalam larutan Eosin selama 5 menit. Mengamati dan membandingkan histologi ginjal di bawah mikroskop. Berikutnya jaringan ditutup dengan kaca penutup serta diberi perekat dan label pada kaca benda (Primal & Ahriyasna, 2022).

3.6.6. Pengamatan Preparat Histologi Organ Ginjal

Pengamatan preparat histologi ginjal dilakukan menggunakan mikroskop binokuler dengan perbesaran 400x yang dilaksanakan di Laboratorium Biomedik Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Jember. Pengamatan dilakukan pada lima lapang pandang terhadap perubahan yang terjadi, kemudian dilakukan skoring untuk mendapatkan data kuantitatif. Kriteria perubahan yang diamati berupa degenerasi melemak dan nekrosis pada jaringan ginjal. Hasil pengamatan kemudian dilakukan evaluasi melalui metode skoring terhadap kondisi ginjal dengan kriteria sebagai berikut.

Tabel 3. 2 Skoring Derajat Kerusakan Histologi Ginjal

Skor	Tingkat Perubahan
0	Tidak ada kerusakan histopatologi
1	Terdapat kerusakan bersifat fokal (ringan)
2	Terdapat kerusakan bersifat multifokal (sedang)
3	Terdapat kerusakan bersifat difusa (berat)

(Sholihah & Qomariyah, 2021).

3.7 Penyusunan *Book Chapter*

Penelitian ini akan diterapkan dalam bentuk *Book Chapter* yang disusun dengan bahasa komunikatif agar mudah dipahami oleh pembaca, namun tetap

berlandaskan fakta serta teori yang telah terbukti kebenarannya. Penyusunan *Book Chapter* sesuai dengan outline antara lain yaitu Sampul Judul; Halaman Judul; Pendahuluan; Hasil dan Pembahasan; Kesimpulan; Indeks; Glosarium; Daftar Pustaka. *Book Chapter* hasil dari penelitian ini dapat menjadi sarana komunikasi penyampaian ilmu pengetahuan dengan (Purnobasuki *et al.*, 2024: 9).

3.8 Uji Validitas *Book Chapter*

Teknik analisis data dalam penelitian ini menggunakan teknik analisis data kuantitatif yang diperoleh melalui angket penilaian kualitas *Book Chapter* oleh validator. Penilaian *Book Chapter* dilakukan oleh empat validator, terdiri dari dua dosen Program Studi Pendidikan Biologi FKIP Unej sebagai ahli materi dan ahli media, serta dua validator lainnya sebagai pengguna. Analisis data angket validator menggunakan skala likert yang memiliki rentang nilai terendah hingga yang tertinggi. Rentang nilai yang digunakan dalam bentuk angka yaitu 1, 2, 3, dan 4 dan untuk setiap kategori penilaian adalah sebagai berikut:

Tabel 3. 3 Nilai Kriteria *Book Chapter*

Nilai	Kriteria
1	Kurang baik
2	Cukup baik
3	Baik
4	Sangat baik

Nilai kriteria kelayakan dari *Book Chapter* dapat diperoleh dari rumus perhitungan sebagai berikut:

$$\text{Kriteria penilaian } \textit{Book Chapter} = \frac{\text{Nilai yang diperoleh}}{\text{Nilai maksimal}} \times 100\%$$

Setelah diperoleh nilai kriteria *Book Chapter* dalam bentuk persen, data diubah menjadi klasifikasi dalam bentuk persentase. Berikutnya ditafsirkan dengan kalimat deskriptif yang tercantum pada tabel 3.4 kriteria skor validasi *Book Chapter*. Hasil tafsiran ini yang menunjukkan analisis kelayakan *Book Chapter* dengan kriteria validasi sebagai berikut.

Tabel 3. 4 Kriteria Skor Validasi *Book Chapter*

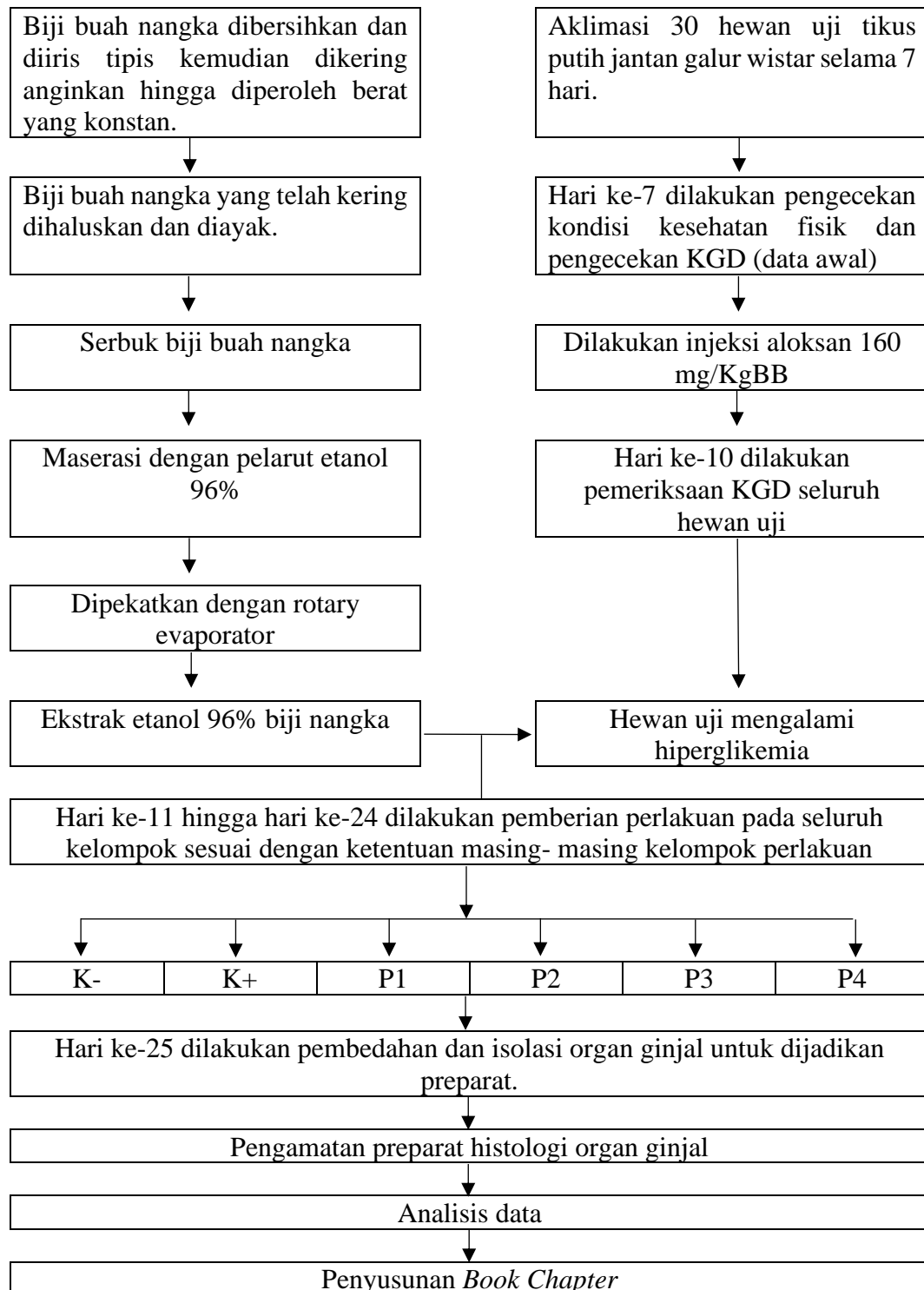
No	Skor	Kualitas	Deskripsi
1.	0 – 20%	Tidak layak	Masing-masing item pada unsur yang dinilai tidak sesuai dan terdapat banyak

			kekurangan sehingga <i>Book Chapter</i> belum dapat digunakan.
2.	21% - 40%	Kurang layak	Setiap item dalam aspek penilaian belum sepenuhnya sesuai dan masih terdapat beberapa kekurangan, sehingga <i>Book Chapter</i> belum layak untuk digunakan.
3.	41% - 60%	Cukup layak	Seluruh item dalam aspek penilaian masih kurang sesuai dan terdapat beberapa kekurangan minor sehingga perlu dilakukan revisi untuk membenahi kekurangan tersebut agar dapat digunakan sebagai <i>Book Chapter</i> .
4.	61% - 80%	Layak	Semua item pada unsur yang dinilai sesuai dan terdapat sedikit kekurangan sehingga <i>Book Chapter</i> dapat digunakan dengan melakukan revisi untuk membenahi kekurangan tersebut.
5.	81% - 100%	Sangat Layak	Seluruh item dalam aspek penilaian sangat sesuai tanpa adanya kekurangan, sehingga dapat dimanfaatkan sebagai <i>Book Chapter</i> . (Oktaviana & Ayuningrum 2020).

3.9 Metode Analisis

Data hasil skoring histopatologi ginjal dianalisis dengan metode uji non-parametrik *Kruskall-Wallis*. Apabila diperoleh nilai ($p < 0,05$) yaitu terdapat perbedaan bermakna, selanjutnya akan dilakukan analisis lanjutan menggunakan Uji *Mann-Whitney* untuk mengetahui perbedaan kelompok yang signifikan dan diolah menggunakan software SPSS IBM versi 29 (Jannah & Budijastuti, 2022).

3.10 Desain Penelitian



Gambar 3. 1 Skema Alur Penelitian

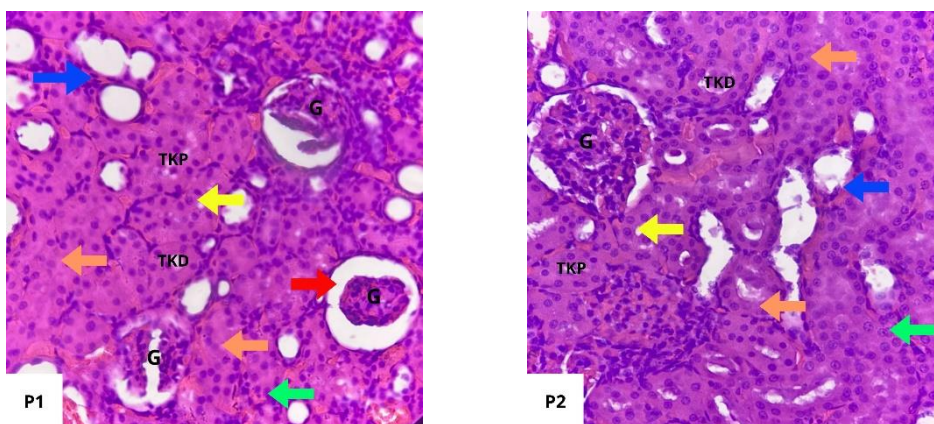
BAB 4. HASIL DAN PEMBAHASAN

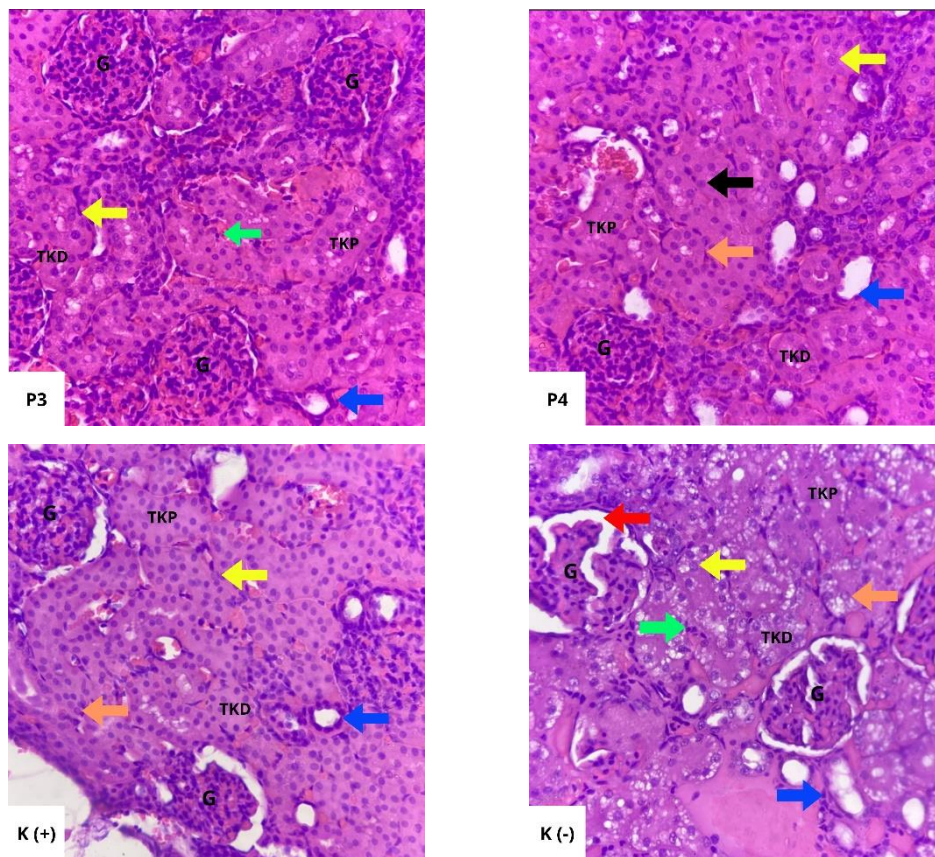
4.1 Hasil Penelitian

Penelitian mengenai pengaruh ekstrak biji buah nangka (*Artocarpus heterophyllus Lam.*) terhadap histologi ginjal tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi aloksan telah dilaksanakan pada Juli hingga November 2024. Pemeliharaan dan pemberian perlakuan hewan uji dilakukan di Laboratorium Hewan Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Jember. Pembuatan preparat histologi dilakukan di SMK Kesehatan TPA Jember. Pengamatan preparat dilakukan di Laboratorium Biomedik Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Jember. Adapun hasil penelitian ini adalah sebagai berikut.

4.1.1. Hasil Analisis Pengaruh Ekstrak Biji Buah Nangka (*Artocarpus heterophyllus Lam.*) Terhadap Histologi Ginjal Tikus Putih Jantan (*Rattus norvegicus*) Yang Diinduksi Aloksan

Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi efek ekstrak biji nangka (*Artocarpus heterophyllus Lam.*) terhadap perbaikan histopatologi ginjal tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi aloksan. Sebanyak 24 tikus dibagi menjadi enam kelompok perlakuan dan diberikan perlakuan selama 14 hari tanpa adanya sampel yang mengalami sakit atau kematian. Hasil pengamatan preparat histologi ginjal setelah perlakuan dapat dilihat pada Gambar 4.1.





Gambar 4. 1 Histologi ginjal dari tiap-tiap perlakuan. Pewarnaan Hematoxylin-Eosin. Perbesaran 400x. Ket: G: glomerulus, TKD: tubulus kontortus distal, TKP: tubulus kontortus proksimal, nekrosis piknosis (panah hijau), nekrosis karyolysis (panah orange), nekrosis karyorrhexis (panah kuning), degenerasi melemak (panah biru), dan sel normal (panah hitam).

Rerata dan standar deviasi skoring histopatologi ginjal yang diperoleh dari pengamatan setiap lapang pandang pada seluruh kelompok perlakuan disajikan pada Tabel 4.1.

Tabel 4. 1 Rerata Skor Kerusakan Histologi Ginjal

Kelompok	Rata-rata ± standar deviasi
P1	2,53 ± 0,51
P2	2,2 ± 0,56
P3	2,13 ± 0,51
P4	2,00 ± 0,65
K(+)	1,93 ± 0,59
K(-)	2,60 ± 0,50

Berdasarkan Tabel 4.1 dapat diketahui bahwa kerusakan histologi ginjal tikus putih pada kelompok K(-) memiliki nilai rata-rata tertinggi dibandingkan dengan kelompok perlakuan lainnya. Hal ini menunjukkan bahwa kelompok K(-) mengalami kerusakan histologi ginjal paling parah. Sebaliknya, kelompok K(+) yang diberikan perlakuan glibenklamid memiliki nilai rerata skoring kerusakan paling rendah dibandingkan dengan semua kelompok perlakuan lainnya. Nilai rerata skoring kerusakan terendah berikutnya diikuti oleh kelompok P4 dan diikuti secara berurutan oleh P3, P2, dan terakhir P1. Berdasarkan hasil skoring histologi ginjal tikus putih rata-rata kerusakan cenderung menurun seiring dengan peningkatan dosis ekstrak biji buah nangka, dengan kelompok P4 dosis ekstrak biji buah nangka 400 mg/Kg BB menunjukkan rata-rata terendah.

Data hasil skoring histopatologi ginjal dianalisis secara statistik dimulai dengan uji normalitas dilakukan untuk menentukan distribusi data. Hasil uji menunjukkan nilai signifikansi (Sig.) $< 0,05$ yang mengindikasikan bahwa data tidak berdistribusi normal. Sehingga analisis dilanjutkan dengan uji statistik non parametrik *Kruskal-Wallis* dengan hasil nilai signifikansi (Sig.) $< 0,05$, yang artinya terdapat perbedaan signifikan antara kelompok perlakuan. Untuk mengetahui kelompok yang memiliki perbedaan signifikan dilakukan uji *Mann-Whitney*. Hasil analisis tersebut disajikan pada Tabel 4.2.

Tabel 4. 2 Hasil Analisis Uji Mann Whitney Skor Histologi Ginjal Tikus Putih

Kelompok	P1	P2	P3	P4	K(+)	K(-)
P1	-	TS	S	S	S	TS
P2		-	TS	TS	TS	TS
P3			-	TS	TS	S
P4				-	TS	S
K(+)					-	S

Keterangan: Perbedaan dianggap signifikan (S) jika nilai Asymp. Sig $< 0,05$, dan tidak signifikan (TS) jika nilai Asymp. Sig $\geq 0,05$.

Berdasarkan hasil analisis uji *Mann-Whitney* pada Tabel 4.2 kelompok K (-) tidak menunjukkan perbedaan yang signifikan dengan kelompok P1 dan P2, tetapi berbeda signifikan dengan kelompok lainnya. Kelompok P1 menunjukkan perbedaan signifikan dengan P3, P4, dan K(+), tetapi tidak berbeda signifikan dengan P2 maupun K (-). Kelompok P2 tidak menunjukkan perbedaan signifikan

dibandingkan dengan seluruh kelompok lainnya. Sementara itu, kelompok P3 dan P4 tidak menunjukkan perbedaan signifikan dengan kelompok kontrol positif (K+), tetapi kelompok K(+) berbeda signifikan dengan K(-). Hasil ini menunjukkan bahwa kelompok K(+) mengalami kerusakan histologi ginjal yang paling rendah, mengindikasikan bahwa glibenklamid memiliki efek protektif terhadap ginjal hewan uji.

Kelompok perlakuan dengan ekstrak biji buah nangka pada dosis P3 (300 mg/Kg BB) tidak menunjukkan perbedaan signifikan dengan kelompok K(+), sehingga pemberian ekstrak biji buah nangka pada dosis tersebut memiliki efek nefroprotektif yang sebanding dengan glibenklamid dalam mengurangi kerusakan ginjal hewan uji. Dari hasil ini, dapat diketahui bahwa kelompok P3 (300 mg/Kg BB) menunjukkan efektivitas terbaik dalam melindungi histologi ginjal, karena tidak berbeda signifikan dengan kelompok K(+), yang menandakan bahwa dosis ini memberikan perlindungan efektif terhadap kerusakan ginjal akibat induksi aloksan.

4.1.2. Hasil Uji Validasi *Book Chapter*

Validasi *Book Chapter* hasil dari penelitian ini dilakukan oleh 4 validator. Validator *Book Chapter* ini yaitu satu dosen Pendidikan Biologi Universitas Jember sebagai validator ahli media, serta satu dosen Pendidikan Biologi Universitas Jember sebagai validator ahli materi. Dua orang validator lainnya sebagai pengguna yang terdiri dari 1 orang guru SMP IPA dan 1 orang mahasiswa. Adapun hasil validasi *Book Chapter* yang telah dilakukan dapat dilihat pada Tabel 4.3 Sebagai berikut.

Tabel 4. 3 Hasil Uji Validitas *Book Chapter*

Validator	Nilai (%)	Kategori
Ahli Materi	81,3%	Layak
Ahli Media	74%	Layak
Pengguna 1	88%	Sangat layak
Pengguna 2	86,3%	Sangat layak
Rerata	82,4%	Sangat layak

Berdasarkan Tabel 4.3 dapat diketahui bahwa responden ahli materi memberikan nilai validasi sebesar 81,3% dan termasuk dalam kategori layak.

Responden ahli media memberikan nilai validasi sebesar 74%, yang dikategorikan sebagai layak. Responden Pengguna 1 memberikan nilai validasi sebesar 88%, termasuk dalam kategori sangat layak. Responden Pengguna 2 memberikan nilai validasi sebesar 86,3%, juga masuk dalam kategori sangat layak. Dengan demikian, rata-rata nilai validasi Book Chapter yang diperoleh adalah 82,4%, yang tergolong dalam kategori sangat layak.

4.2 Pembahasan

4.2.1. Pengaruh Ekstrak Biji Buah Nangka (*Artocarpus heterophyllus* Lam.) Terhadap Histologi Ginjal Tikus Putih Jantan (*Rattus norvegicus*) Yang Diinduksi Aloksan

Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi kerusakan ginjal yang diinduksi oleh aloksan pada tikus putih serta menguji potensi ekstrak biji nangka dalam memberikan perlindungan terhadap kerusakan tersebut. Aloksan yang diinduksikan pada hewan uji mengakibatkan kadar glukosa darah menjadi tinggi (hiperglikemia). Mekanisme aloksan dalam menaikkan kadar glukosa darah yaitu dengan masuk ke dalam sel β pankreas melalui transporter glukosa GLUT 2. Kemudian aloksan akan bereaksi dengan glutathione yang menyebabkan pembentukan asam dialurat dan produksi radikal H₂O₂, -OH, dan superoksida melalui katalis besi. Radikal-radikal ini memicu stres oksidatif yang dapat merusak sel β pankreas. Kerusakan sel β pankreas dapat berdampak pada produksi insulin dan mengakibatkan peningkatan kadar glukosa darah (hiperglikemia) (Silaban, 2022).

Kadar glukosa darah yang meningkat secara signifikan dapat memicu komplikasi metabolik, termasuk kerusakan ginjal. Aloksan sebagai bahan kimia yang menginduksi hiperglikemia menyebabkan stres oksidatif yang merusak jaringan ginjal melalui pembentukan radikal bebas. Hiperglikemia kronis diketahui dapat memperburuk kondisi ginjal melalui peningkatan glikosilasi protein, stres oksidatif, serta aktivasi jalur inflamasi yang merusak sel epitel tubulus ginjal. Stres oksidatif yang diakibatkan oleh radikal bebas selanjutnya memicu kerusakan mitokondria, kejadian apoptosis dan nekrosis, serta memicu respon inflamasi yang mengganggu fungsi ginjal (Primal & Ahriyasna, 2022). Aloksan menyebabkan

perubahan histologi pada tikus seperti adanya kompresi glomerulus yang disertai pelebaran celah urin, kerusakan vakuola pada epitel tubulus, serta degenerasi dan kerusakan struktur tubulus ginjal (Almuttairi *et al.*, 2022). Mekanisme ini mendukung hasil penelitian bahwa induksi aloksan menyebabkan perubahan histologis pada ginjal, seperti nekrosis dan degenerasi melemak yang merupakan akibat dari hiperglikemia dan stres oksidatif yang tidak terkontrol.

Hasil pengamatan mikroskopis histologi ginjal tikus putih yang diinduksi aloksan menunjukkan kerusakan signifikan pada kelompok K(-). Kerusakan tersebut meliputi nekrosis sel epitel tubulus ginjal yang ditandai dengan perubahan morfologi inti sel, seperti piknosis (penyusutan inti sel), kariolisis (penghilangan inti akibat degradasi), dan karioreksis (fragmentasi inti sel) (Jailani *et al.*, 2022). Selain itu, juga terdapat degenerasi melemak pada beberapa sel epitel tubulus yang ditandai dengan vakuola dan bercak-bercak lemak berwarna jernih yang mendesak inti sel ke pinggir (Apriliani *et al.*, 2023).

Hasil analisis statistik uji *Mann-Whitney* pada Tabel 4.5 kelompok dosis ekstrak biji nangka 300 mg/Kg BB (P3) dan 400 mg/Kg BB (P4) tidak berbeda signifikan dengan kelompok K(+) dengan nilai signifikansi ($p > 0,05$). Sementara itu, dosis 100 mg/Kg BB (P1) dan 200 mg/Kg BB (P2) masih menunjukkan perbedaan signifikan dibandingkan dengan kelompok K(+), hasil ini mengindikasikan bahwa dosis tersebut belum cukup efektif dalam memberikan perlindungan terhadap ginjal. Berdasarkan hasil tersebut menunjukkan bahwa efek nefroprotektif ekstrak biji nangka mulai terlihat efektif pada dosis 300 mg/Kg BB, dengan peningkatan dosis hingga 400 mg/Kg BB tidak memberikan perbedaan signifikan tambahan. Hal ini mengindikasikan adanya kemungkinan peningkatan dosis di atas 300 mg/Kg BB tidak lagi meningkatkan efek perlindungan secara bermakna. Namun, studi lebih lanjut diperlukan untuk mengeksplorasi apakah peningkatan dosis lebih tinggi dapat memberikan manfaat tambahan atau justru berpotensi menimbulkan efek samping.

Efek perlindungan terhadap histologi ginjal terlihat dari penurunan nekrosis dan degenerasi melemak pada sel tubulus ginjal pada kelompok K(+) yang menerima perlakuan glibenklamid. Sebagai agen sulfonilurea, glibenklamid

bekerja dengan meningkatkan sekresi insulin dari sel β pankreas melalui penghambatan kanal K-ATP pada membran sel, yang menyebabkan depolarisasi dan masuknya ion Ca^{2+} ke dalam sel. Peningkatan kadar Ca^{2+} intraseluler merangsang pelepasan insulin yang pada akhirnya menurunkan kadar glukosa darah dan mengurangi produksi spesies oksigen reaktif (ROS) akibat hiperglikemia. Dengan berkurangnya stres oksidatif, risiko kerusakan sel ginjal seperti nekrosis dan degenerasi melemak dapat diminimalkan. Selain itu glibenklamid juga memiliki efek antiinflamasi dengan menghambat aktivasi jalur inflamasi yang berkontribusi terhadap kerusakan ginjal (Batiha *et al.*, 2023). Sementara itu, ekstrak biji nangka memberikan efek perlindungan melalui mekanisme antioksidan dan antiinflamasi.

Efek perlindungan ini disebabkan oleh kandungan bioaktif dalam ekstrak biji nangka seperti flavonoid dan tanin yang diketahui memiliki sifat antioksidan dan anti-inflamasi (Solichah *et al.*, 2021). Flavonoid merupakan salah satu senyawa dengan aktivitas antioksidan yang tinggi serta memiliki efek antihipertensi, anti-diabetik, dan anti-inflamasi. Senyawa metabolit sekunder ini memiliki aktivitas antioksidan yang mampu memproteksi tubuh terhadap kerusakan yang disebabkan oleh spesies oksigen reaktif. Aktivitas antioksidan flavonoid juga memiliki potensi dalam mendukung aktivitas renoprotektif yaitu melindungi jaringan ginjal pada kondisi glomerulonefritis, nefropati diabetik, dan insufisiensi ginjal yang terinduksi oleh bahan kimia berbahaya (Primal & Ahriyasna, 2022). Flavonoid juga berperan sebagai antioksidan ekstraseluler dengan menghambat enzim-enzim yang bertanggung jawab dalam produksi radikal bebas seperti protein kinase C dan xantin oksidase. Enzim-enzim tersebut pada kondisi hiperglikemia dapat meningkatkan aktivitasnya dalam pembentukan anion superoksida. Anion superoksida merupakan radikal bebas yang dapat merusak lipid, protein, serta DNA dan berujung pada gangguan fungsi sel dan jaringan (La *et al.*, 2021).

Flavonoid juga memiliki kemampuan untuk melindungi ginjal dari stres oksidatif yang disebabkan oleh spesies oksigen reaktif seperti peroksinitrit, radikal peroksil, dan superoksida. Mekanisme perlindungan ini mencakup peningkatan aktivitas antioksidan seperti *Glutathione S-transferase* (GST) yang berperan dalam

detoksifikasi radikal bebas. Selain itu, flavonoid juga merangsang pembentukan *glutathione* (GSH) yang penting untuk melawan stres oksidatif. Flavonoid mampu menangkap radikal bebas secara langsung dengan mentransfer atom hidrogen (H⁺), sehingga mengubah radikal bebas menjadi senyawa yang tidak reaktif dan mengurangi potensi kerusakan pada jaringan ginjal (Fadillah & Febriani, 2024).

Tanin merupakan senyawa metabolit sekunder yang juga memiliki antioksidan dengan aktivitas tinggi yang diperoleh dari ekstraksi biji nangka. Kandungan tanin dalam biji nangka mampu menghasilkan aktivitas antioksidan, karena tanin tersusun dari senyawa polifenol yang memiliki kemampuan kuat untuk menangkap radikal bebas. Tanin bekerja dengan menekan stres oksidatif yang berkaitan dengan proses inflamasi akibat induksi aloksan. Mekanisme ini dilakukan melalui penghambatan peroksidasi lipid dan pengurangan pembentukan *Spesies Oksigen Reaktif* (ROS), sehingga membantu mengurangi kerusakan pada organ ginjal (Widayanti & Royhan, 2023). Pada biji nangka juga memiliki kandungan protein yang tinggi dan berpotensi mempercepat proses regenerasi jaringan yang rusak akibat hiperglikemia. Kandungan protein yang tinggi ini dapat mendukung perbaikan jaringan melalui peningkatan sintesis protein seluler yang diperlukan untuk memperbaiki struktur dan fungsi organ yang terdampak (Ballo *et al.*, 2022). Selain kandungan flavonoid dan tanin, kemungkinan adanya senyawa bioaktif lain dalam ekstrak biji nangka yang berkontribusi dalam efek nefroprotektif juga perlu dikaji lebih lanjut. Senyawa polifenol yang terkandung dalam ekstrak tanaman juga memiliki kemungkinan untuk meningkatkan regenerasi jaringan dengan menghambat apoptosis sel tubulus ginjal (Widayanti & Royhan 2023).

Berdasarkan hasil penelitian, ekstrak biji nangka (*Artocarpus heterophyllus Lam.*) terbukti memiliki efek perlindungan terhadap kerusakan histologis ginjal yang diinduksi aloksan. Dosis 300 mg/kg BB menunjukkan efektivitas dalam menurunkan tingkat nekrosis dan degenerasi melemak pada sel tubulus ginjal, dengan skor kerusakan yang tidak berbeda signifikan dibandingkan kelompok kontrol positif (K⁺). Hasil ini mendukung bahwa ekstrak biji nangka berpotensi sebagai agen nefroprotektif alami.

4.2.2. Validasi *Book Chapter*

Book Chapter berjudul Pengaruh Ekstrak Biji Buah Nangka (*Artocarpus heterophyllus* Lam.) Terhadap Histologi Ginjal Tikus Putih Jantan (*Rattus norvegicus*) yang Diinduksi Aloksan merupakan luaran dari penelitian ini. *Book Chapter* ini menyajikan informasi tentang biji nangka, aloksan, serta potensinya sebagai agen terapeutik alami dalam pengelolaan kerusakan ginjal dan hiperglikemia. Penyusunan *Book Chapter* sebagai hasil akhir penelitian yaitu untuk memberikan sarana informasi kepada pembaca terkait potensi biji nangka sebagai agen terapeutik alami dalam pengelolaan kerusakan ginjal dan hiperglikemia.

Book Chapter hasil dari penelitian ini divalidasi oleh validator ahli materi untuk mengetahui kelayakan isi dan penyajian dari produk ini. Selanjutnya, validasi oleh ahli media bertujuan untuk menilai kelayakan visual dan daya tarik *Book Chapter* agar penyajiannya lebih menarik dan mudah dipahami. Sementara itu, validasi oleh dua orang pengguna dilakukan untuk menilai keterbacaan, pemahaman, dan manfaat yang diperoleh pembaca. Hasil dari seluruh validasi ini menjadi dasar dalam menentukan kelayakan *Book Chapter* sebagai sumber referensi ilmiah serta membantu mengidentifikasi aspek yang perlu diperbaiki agar lebih informatif, sistematis, dan sesuai dengan kebutuhan pembaca. Hasil rerata nilai validasi *Book Chapter* yang disajikan pada Tabel 4.6 menunjukkan nilai 82,4%. Nilai tersebut menunjukkan bahwa *Book Chapter* memiliki kategori sangat layak untuk dijadikan sebagai sumber informasi bagi pembaca. Produk *Book Chapter* yang telah disusun dapat dilanjutkan dengan sedikit penyempurnaan untuk memperbaiki beberapa hal yang kurang, sehingga dapat menjadi sumber bacaan yang lebih optimal dan bermanfaat bagi masyarakat.

BAB 5. KESIMPULAN DAN SARAN

5.1 Kesimpulan

Berdasarkan penelitian Pengaruh Ekstrak Biji Buah Nangka (*Artocarpus heterophyllus* Lam.) Terhadap Histologi Ginjal Tikus Putih Jantan (*Rattus norvegicus*) Yang Diinduksi Aloksan Serta Pemanfaatannya Sebagai *Book Chapter*, maka dapat disimpulkan sebagai berikut.

- a. Ekstrak biji nangka (*Artocarpus heterophyllus* Lam.) berpengaruh terhadap struktur histologi ginjal tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi aloksan dengan mengurangi tingkat nekrosis dan degenerasi melemak pada sel tubulus ginjal, terutama pada dosis 300 mg/Kg BB.
- b. Dosis 300 mg/kg BB efektif menurunkan kerusakan histologis ginjal, dengan skor kerusakan yang tidak berbeda signifikan dari kelompok kontrol positif (K+), sehingga dianggap sebagai dosis minimal yang memberikan efek perlindungan.
- c. Hasil validasi kelayakan *Book Chapter* menunjukkan nilai rata-rata 82,4% yang dikategorikan sangat layak untuk dijadikan sebagai sumber informasi bagi pembaca.

5.2 Saran

Penelitian lanjutan diperlukan untuk memperkuat temuan ini dan mengeksplorasi potensi ekstrak biji nangka lebih lanjut. Skrining fitokimia terbaru terhadap biji nangka perlu dilakukan guna mengidentifikasi secara lebih rinci kandungan senyawa bioaktif yang berperan dalam efek nefroprotektif. Selain itu, studi dengan durasi lebih panjang diperlukan untuk mengevaluasi keberlanjutan efek perlindungan serta potensi efek samping jangka panjang. Penelitian lanjutan juga perlu menguji dosis di atas 400 mg/Kg BB untuk menentukan apakah peningkatan dosis memberikan manfaat tambahan atau menimbulkan efek toksik pada ginjal.

DAFTAR PUSTAKA

- Adikila, G. G., Keintjem, E. F. A., Dalengkade, S., Manus, M., Rasubala, M. K., & Siahaan, B. M. (2024). Analisis Fitokimia dan Farmakologi Limbah Tandan Pisang Goroho (*Musa acuminata* sp.) sebagai Antidiabetes Melitus Tipe 2. *Jurnal Mipa*, 13(2), 57-61.
- Almuttairi, R. S., Shwaikh, A. K., & Alyassery, A. M. A. A. (2022). The Effect of Repaglinide on the Liver and Kidney Histology of alloxan induced diabetic albino rats. *BNJHS*, 140(1), 1459-66.
- Apriliani, I., Febriani, H., & Syukirah. (2023). Pengaruh Ekstrak Etanol Daun Asam Jawa (*Tamarindus indica* L.) Terhadap Ginjal Tikus Putih Yang Diinduksi Minyak Jelantah. *Jurnal Kedokteran Meditek*. 29(3).
- Ardila, L., Rosanti, D., & Kartika, T. (2022). Karakteristik Morfologi Tanaman Buah di Desa Suka Damai Kecamatan Tungkal Jaya Kabupaten Musi Banyuasin. *Indobiosains*, 36-46.
- Ballo, A., Nge, S. T., Rafael, A., & Bullu, N. I. (2022). Analisis kadar air, kadar protein dan kadar kalium tepung biji nangka (*Artocarpus heterophyllus*). *BIOEDUKASI: Jurnal Pendidikan Biologi*, 13(1), 127-133.
- Batiha, G. E. S., Al-Kuraishy, H. M., Al-Gareeb, A. I., Alruwaili, M., AlRuwaili, R., Albogami, S. M., ... & Simal-Gandara, J. (2023). Targeting of neuroinflammation by glibenclamide in Covid-19: old weapon from arsenal. *Inflammopharmacology*, 31(1), 1-7.
- Dominika, K., Berata, I. K., & Setiasih, N. L. E. (2023). Histopatologi ginjal tikus yang terpapar logam berat timbal. *Buletin Veteriner Udayana Volume*, 15(1), 45-53.
- Dwitiyanti, D. (2019). Aktivitas Ekstrak Etanol 70% Biji nangka (*Artocarpus heterophyllus* Lam.) dalam Penurunan Kadar Gula Darah Tikus Diabetes Gestasional Yang Diinduksi Streptozotocin. *Jurnal Jamu Indonesia*, 4(1), 1-7.
- Eriadi, A., Bakhtra, D. D. A., Maelani, S. S., & Chairunisa, U. (2022). Cytotoxic Test of Ethyl Acetate Extract of Breadfruit Leaves (*Artocarpus altilis* (Parkinson's ex FA Zorn) Fosberg) by Brine Shrimp Lethality Test Method. *Journal homepage: www.ijrpr.com ISSN, 2582, 7421*.
- Fadillah, N. M., & Febriani, H. (2024). Uji Aktivitas Antidiabetes Ekstrak Daun Pacar Air (*Impatiens balsamina* L.) Terhadap Ginjal Tikus Wistar (*Rattus Novergicus* L.) Yang Diinduksi Aloksan. *BIOPENDIX: Jurnal Biologi, Pendidikan dan Terapan*, 11(1), 110-120.

- Hervani, R. (2023). Pengaruh Pemberian Susu Kedelai (Glycine Max) Terhadap Gula Darah Tikus Yang Diinduksi Aloksan. *Jurnal Omicron ADPERTISI*, 2(2), 6-12.
- IDF. (2019). IDF Diabetes Atlas, 9th edn. Brussels, Belgium. In Atlas de la Diabetes de la FID
- Jailani, M. A. Q., Sjafoer, N. A. A., & Mubarakati, N. J. (2022). Uji Toksisitas Sub-Kronik 28 Hari Ekstrak Metanolik Daun Benalu Teh Dan Benalu Mangga Terhadap Fungsi Jantung Tikus Wistar Betina. *Jurnal Ilmiah Biosaintropis (Bioscience-Tropic)*, 8(1), 111-121.
- Jannah, D. R., & Budijastuti, W. (2022). Gambaran histopatologi toksisitas ginjal tikus jantan (*rattus norvegicus*) yang diberi sirup umbi yakon (*smallanthus sonchifolius*). *LenteraBio: Berkala Ilmiah Biologi*, 11(2), 238-246.
- Joseph, O., & Okokon, J. (2023). Effect of leaf extract and fractions of *Solanum anomalum* on oxidative stress markers, kidney function indices and histology of alloxan-induced diabetic rats. *Journal of Current Biomedical Research*, 3(1, January-February), 783-799.
- Jupri, A., Milenia, E. W., Jannah, W., & Husain, P. (2022). Ethnobotany of Food Plants Used by Local Communities at Joben Resort Mount Rinjani National Park, East Lombok. *Jurnal Biologi Tropis*, 22(3), 1025-1032.
- Kasiyati, S. N., & Sitasiwi, A. J. (2022). Pengaruh Pemberian Ekstrak Biji Fenugreek (*Trigonella foenum-graecum* L.) terhadap Struktur dan Morfometri Ren Tikus Putih (*Rattus norvegicus* L.). *J Pharm Sci*, 2, 208.
- La, E. O. J., Sawiji, R. T., & Esati, N. K. (2021). Efek Ekstrak Etanol Akar Cakar Setan (*Martynia annua* L) Terhadap Aktivitas SGPT dan SGOT Pada Tikus Yang Diinduksi CCl4. *Jurnal Ilmiah Manuntung*, 7(1), 40-49.
- Lestari, V. P., Wijayanti, S., & Mustamin, F. (2024). Skrining Fitokimia Ekstrak Etanol Biji Buah Tarap (*Artocarpus odoratissimus*). *Journal Borneo*, 4(2), 37-46.
- Lusiana, E., Saleh, I., Sinaga, E., & Hafy, Z. (2023). *Buku Referensi Model Hewan Coba Fibrosis Ginjal dengan Berbagai Teknik Induksi*. Bening Media Publishing.
- Mandang, M. A., Patala, R., & Tandi, J. (2022). Uji Efek Ekstrak Etanol Daun Pandan Wangi Terhadap Histopatologi Ginjal Tikus Putih Diinduksi Streptozotocin. *Farmakologika: Jurnal Farmasi*, 19(1), 67-77.
- Manurung, B., Lim, H., Siahaan, J. M., Anto, E. J., Eyoer, P. C., & Poddar, S. (2023). The effect of jackfruit (*Artocarpus heterophyllus* Lam..) Seed ethanol extract on blood sugar levels and anti-inflammatory reduction on wistar albino

- rats streptozotocin-induced gestational diabetes. *Research Journal of Pharmacy and Technology*, 16(2), 804-808.
- Maulidina, I., Azizah, I. D. N., & Supriyatna, A. (2023). Identifikasi Tumbuhan Yang Tergolong Dalam Famili Moraceae Di Lingkungan Kampus 1 Uin Sunan Gunung Djati Bandung. *Jurnal Riset Rumpun Ilmu Tanaman*, 2(1), 95-105.
- Mohajan, D., & Mohajan, H. K. (2023). Basic Concepts of Diabetics Melitus for the Welfare of General Patients. *Studies in Social Science & Humanities*, 2(6), 23-31.
- Mohany, M., Ahmed, M. M., & Al-Rejaie, S. S. (2021). Molecular mechanistic pathways targeted by natural antioxidants in the prevention and treatment of chronic kidney disease. *Antioxidants*, 11(1), 15.
- Nurhapsari, A., & Kusuma, A. R. P. (2022). Levels of malondialdehyde and calcitonin gene-related peptide in pulp inflammation due to LPS induction duration. *Odonto: Dental Journal*, 9(1), 148-152.
- Oktaviana, E., & Ayuningrum, S. (2020). Pengembangan Cerita Pendek Menggunakan Media Gambar Grafis untuk Siswa SD. *DWIJA CENDEKIA: Jurnal Riset Pedagogik*, 4(2), 186-196.
- Pandaleke, S. S., de Queljoe, E., & Abdullah, S. S. (2022). Uji Efektivitas Ekstrak Etanol Daun Sirsak (*Annona Muricata*.) Untuk Menurunkan Kadar Gula Darah Tikus Putih Jantan (*Rattus Norvegicus*) Yang Diinduksi Aloksan. *Pharmacoin*, 11(1), 1321-1327.
- Pratiwi, A. R., & Laksono, S. A. T. (2023). Penurunan Jumlah Sel Makrofag Setelah Pemberian Nano Gel Steroid Ekstrak Akar Sidaguri (*Sida Rhombifolia*. L) Pada Proses Penyembuhan Gingivitis Tikus Putih (*Rattus norvegicus*). *E-Prodenta Journal of Dentistry*, 7(2), 859-872.
- Primal, D., & Ahriyasna, R. (2022). Efek Ingesti Seduhan Daun Sungkai (*Peronema canescens*) terhadap Perubahan Glukosa Darah dan Kerusakan Ginjal Tikus Diabetes Melitus. *Jurnal Kesehatan Perintis*, 9(2), 110-124.
- Purnamasari, E., Purwaningsih, E., Mukhtar, D., & Giantini, A. (2024). Pengaruh Stres Oksidatif Pada Ginjal Terhadap Kadar Klotho. *Medika Alkhairaat: Jurnal Penelitian Kedokteran dan Kesehatan*, 6(3), 623-630.
- Purnobasuki, H., Efendi, F., Harisanty, D., Oktariningtias, D. A., Ansori, A. N. M., Faizi., M. I., & Islamiyah, I. 2024. *Panduan dan Praktik Dalam Meningkatkan Kualitas Jurnal Ilmiah*. Surabaya: Airlangga University Press.
- Sahensolar, M. A., De Queljoe, E., & Abdullah, S. S. (2023). Uji aktivitas antihiperurisemia ekstrak etanol daun salam (*Sygium Polyanthum*) pada tikus

- putih (*Rattus Norvegicus*). *Pharmacon*, 12(1), 108-113.
- Saputra, S. I., Berawi, K. N., Susianti, S., & Hadibrata, E. (2023). Hubungan diabetes melitus dengan kejadian gagal ginjal kronik. *Medical Profession Journal of Lampung*, 13(5), 787-791.
- Saputri, M., & Lubis, S. H. (2023). Uji Aktivitas Antidiabetes Ekstrak Etanol Daun Sintrong (*Crassocephalum crepidioides* (Benth.) S. Moore) Terhadap Tikus Putih Jantan Yang Diinduksi Aloksan. *Journal of Pharmaceutical and Sciences*, 626-632.
- Sari, E. T., Fadilla, N. A. F., Indriansyah, T. A. G., & Arini, L. D. D. (2025). Pengaruh Kesakitan pada Nefron Terhadap Terjadinya Penyakit Gagal Ginjal. *Student Scientific Creativity Journal*, 3(2), 01-14.
- Setiyanto, A. E. R., Abdullah., Sakti, M. W.W., Ranti, A. P ., Cahyani, S. N., & Zulfatim, H. S. (2021). *Buah-buahanIndonesia: Tinjauan Biologi dan Kesehatan*. Media Nusa Creative (MNC Publishing).
- Shadmanov, A. K., Okhunov, A. O., & Abdurakhmanov, F. M. (2022). Morphological characteristics of a new experimental model of chronic renal failure in the background of diabetic nephropathy. *Journal of education and scientific medicine*, 2(3), 68-76.
- Sholihah, D., & Qomariyah, N. (2021). Pengaruh Ekstrak Daun Jambu Mete Terhadap Kadar Asam Urat dan Histopatologi Ginjal Mencit Diabetes. *LenteraBio: Berkala Ilmiah Biologi*, 10(3), 356-365.
- Solichah, A. I., Anwar, K., Rohman, A., & Fakhruddin, N. (2021). Profil fitokimia dan aktivitas antioksidan beberapa tumbuhan genus *Artocarpus* di Indonesia. *Journal of Food and Pharmaceutical Sciences*, 443-460.
- Susanto, A. D., & Kusumastuti, N. A. (2024). Pendidikan Kesehatan Diabetes Melitus Di Ruang Mahoni Rumah Sakit Umum Daerah Pakuhaji. *Gudang Jurnal Pengabdian Masyarakat*, 2(1), 81-86.
- Tandi, J., Pakaya, D., & Anggi, V. (2022). Uji Efek Ekstrak Etanol Daun Jeruk Nipis Terhadap Gambaran Histopatologi Ginjal Tikus Model Diabetes. *Farmakologika: Jurnal Farmasi*, 19(1), 100-112.
- Wahyuni, D., Waluyo, J., Prihatin, J., Kusumawardani, F. I., & Kurniawan, A. (2021). *Pheretima javanica* K. Ethanol Extract Granules' Effects on Eosinophil Level, Immunoglobulin E Level, and Organs Histopathology in *Rattus norvegicus* B. *The Indonesian Biomedical Journal*, 13(2), 208-15.
- WHO. (2020). Definition of Diabetes Melitus and Prevalence of Diabetes Melitus.
- Widayanti, E., & Royhan, A. (2023). Literature Review: Effect of Herbal Plant

Extracts Containing Tannins on Histopathological Kidney of Diabetic Rats.
Junior Medical Journal, 2(3), 318-324.

LAMPIRAN-LAMPIRAN

Lampiran 1. Matriks Penelitian

Lampiran 2. Hasil Pengamatan Histologi Ginjal

Lampiran 3. Skoring Histologi Ginjal Tikus Putih

Lampiran 4. Hasil Analisis Statistik Skoring Histologi Ginjal

Lampiran 5. Kriteria Kelayakan *Book Chapter*

Lampiran 6. Hasil Validasi *Book Chapter*

Lampiran 7. Surat Etik Penelitian

Lampiran 8. Surat Keterangan Sehat Hewan Coba

Lampiran 9. Dokumentasi Kegiatan Penelitian

