

EFEKTIFITAS EKSTRAK BUAH BIT (*Beta vulgaris* L.) TERHADAP GAMBARAN MIKROSKOPIS GLOMERULUS TIKUS JANTAN GALUR *SPRAGUE DAWLEY* YANG DI INDUKSI *SOFT DRINK*

Edo Mahdi Saputra*, Nurbaiti**, Hikmah Fitriani**

Fakultas Kedokteran, Universitas Swadaya Gunung Jati, Cirebon, Indonesia

*Mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Swadaya Gunung Jati Cirebon

**Dosen Fakultas Kedokteran Universitas Swadaya Gunung Jati Cirebon

ABSTRAK

Latar Belakang: Konsumsi *Soft drink* secara terus menerus akan menyebabkan kerusakan pada sel ginjal. Buah bit adalah buah yang memiliki manfaat sebagai antioksidan alami seperti betasianin, asam folat, vitamin C, karotenoid, dan flavonoid yang dapat menghindari efek radikal bebas dalam tubuh.

Tujuan: Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efektifitas ekstrak buah bit (*Beta vulgaris* L.) terhadap gambaran mikroskopis glomerulus tikus jantan galur *Sprague Dawley* yang di induksi *soft drink*.

Metode: Penelitian eksperimen *post-test only control group design* ini menggunakan 28 ekor tikus putih jantan galur *Sprague Dawley* yang dibagi secara acak menjadi empat kelompok : KN tidak diinduksi *soft drink* dan ekstrak buah bit. K(-) diinduksi secara oral oleh *soft drink* 6 ml. P1 diinduksi secara oral dengan *soft drink* 6 ml dan ekstrak buah bit 250 mg/kgBB. P2 diinduksi secara oral dengan *soft drink* 6 ml dan ekstrak buah bit 500 mg/kgBB. Semua perlakuan diberikan ekstrak buah bit 1 jam sebelum diberikan *soft drink* selama 30 hari.

Hasil: Perbedaan yang signifikan dari histologi glomerulus diperoleh antara Tingkat kerusakan glomerulus pada K(-) secara signifikan lebih besar daripada KN ($p = 0,001$), K(-) lebih besar daripada P1, tetapi tidak signifikan ($p = 0,710$), dan pada K(-) sama dengan tingkat kerusakan P2 ($p = 1,000$). P1 dan P2 memiliki kerusakan glomerulus yang lebih tinggi dibandingkan KN, sedangkan untuk K(-) memiliki tingkat kerusakan yang paling tinggi diantara kelompok lainnya dengan bentuk penebalan *Glomerulus Basement Membrane*.

Kesimpulan: Pemberian ekstrak Buah Bit (*Beta vulgaris* L.) dengan dosis 250 dan 500 mg/KgBB tidak efektif untuk mencegah kerusakan pada glomerulus tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) galur *Sprague-Dawley* yang diinduksi *soft drink*.

Kata Kunci: *Soft drink*, buah Bit, Mikroskopik Ginjal

ABSTRACT

Background: Excessive consumption of soft drinks can cause the formation of free radicals in the body. Consuming soft drinks continuously will cause damage to kidney cells. Beetroot is a fruit that has benefits as a natural antioxidant that can avoid the effects of free radicals in the body. Beetroot contains betacyanin, folic acid, vitamin C, carotenoids, and flavonoids.

Aims: This study aims to determine the effectiveness of beetroot extract (*Beta vulgaris* L.) on the microscopic appearance of the glomerulus of male Sprague Dawley rats induced by soft drink.

Methods: This post-test only control group design experimental study used 28 male white rats of the Sprague Dawley strain which were randomly divided into four groups: KN was not induced by soft drink and beetroot extract. K(-) was induced orally by 6 ml soft drink. P1 was induced orally with 6 ml soft drink and 250 mg/kgBW beetroot extract. P2 was induced orally with 6 ml soft drink

and 500 mg/kgBW beetroot extract. All treatments were given beetroot extract 1 hour before being given a soft drink for 30 days.

Result: Significant differences of glomerular histology were obtained between the degree of glomerular damage at K(-) significantly greater than KN ($p = 0.001$), K(-) greater than P1, but not significant ($p = 0.710$), and at K(-) equals damage level of P2 ($p = 1,000$). P1 and P2 had higher glomerular damage than KN, while for K(-) had the highest level of damage among the other groups with a thickening of the Glomerulus Basement Membrane.

Conclusion: The administration of beetroot extract (*Beta vulgaris* L.) at a dose of 250 and 500 mg/KgBW was not effective in preventing damage to the glomerulus of male white rats (*Rattus norvegicus*) of the Sprague-Dawley strain induced by soft drink.

Keyword: Soft drink, Bit fruit, Kidney Microscopy

Latar Belakang

Soft Drinks lebih dikenal sebagai soda mengacu pada minuman nonalkohol yang biasanya berkarbonasi. Konsumsi *soft drink* mengalami peningkatan. Menurut data *Report of Soft Drink Consumption Habits in Indonesia 2014*, sekitar 30,7% responden mengonsumsi *soft drink* 2-3 kali dalam seminggu dan 91,5% membeli *soft drink* di minimarket. Menurut data pada tahun 2010-2014, konsumsi *soft drink* di Indonesia mengalami peningkatan hingga 85,6%.⁽¹⁾

Konsumsi *soft drink* yang berlebihan dapat menimbulkan berbagai masalah kesehatan, diantaranya obesitas yang menjadi faktor resiko penyakit jantung, diabetes, gagal ginjal, dan penyakit lainnya.⁽¹⁾ *Soft drink* telah dikonsumsi secara luas di dunia. *Soft drink* dapat mengubah struktur dan fungsi ginjal dengan perubahan struktur glomerulus, pembesaran ginjal dan meningkatnya jumlah sel-sel lemak, protein dan air. Selain itu *soft drink* yang dapat mengakibatkan perdarahan intertubuler dan kongesti glomeruler.⁽²⁾

Buah bit memiliki potensi dalam menangkal radikal bebas sebagai antioksidan eksogen. Buah bit diharapkan memiliki efek protektif pada ginjal. Pada umumnya masyarakat menggunakan metode

pengobatan yang dianjurkan oleh dokter. Selain menggunakan obat, masyarakat biasanya menggunakan pengobatan tradisional. Salah satu pengobatan tradisional yang digunakan adalah buah bit (*Beta vulgaris* L.) yang mengandung antioksidan untuk melawan radikal bebas seperti obat, zat metabolik, dan lainnya yang dapat mengganggu atau merusak organ sehingga antioksidan alami yang terkandung dalam organ mengalami penurunan dan digantikan oleh antioksidan dari buah bit (*Beta vulgaris* L.). Zat Betasianin yang ada dalam buah bit merupakan antioksidan dan bersifat antiradikal.^(1,9)

Metode

Penelitian ini dilakukan bersifat eksperimental dengan rancangan penelitian “*post test only control group design*” dengan menggunakan tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur *Sprague-Dawley* sebagai objek penelitian. Penelitian ini menggunakan 4 kelompok, yaitu 2 kelompok kontrol dan 2 kelompok perlakuan. KN sebagai kontrol normal diberi pakan dan minum standar, K(-) sebagai control negative diinduksi *soft drink* 6 ml/hari, P1 diberi ekstrak buah bit 4,5 mg/ 200 gBB dan diinduksi *soft drink* 6 ml/hari, P2 diberi ekstrak buah bit 9 mg/ 200 gBB dan diinduksi *soft drink* 6 ml/hari, perlakuan dilakukan selama 30 hari.

Populasi dan Sampel

Saputra, Efektifitas Ekstrak Buah Bit (*Beta..*

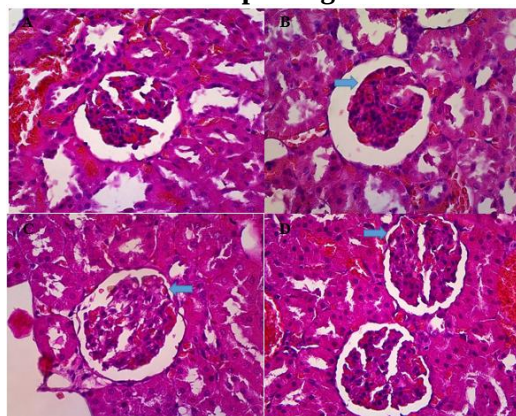
Tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur *Sprague-Dawley* sebanyak 28 ekor, umur 2-3 bulan, berat 200-250 gram. Teknik pengambilan sampel menggunakan *simple random sampling*.

Hasil

Tabel 1 Tingkat Kerusakan Glomerulus

KN	K(-)	P1	P2
0	1	1	1
0	1	1	1
0	1	1	1
0	1	1	1
0	1	1	1
0	1	1	1
0	1	0	1

Pemeriksaan Histopatologi



Gambar 1.1. Gambar A KN Glomerulus Normal (Grade 0), Gambar B K(-) Panah biru menunjukkan Penebalan *Glomerulus Basement Membrane* (Grade 1), Gambar C Kelompok P1 Panah biru menunjukkan Penebalan *Glomerulus Basement Membrane* (Grade 1), dan Gambar D Kelompok P2 Panah biru menunjukkan Penebalan *Glomerulus Basement Membrane* (Grade 1).

Uji Normalitas

Tabel 2 Hasil Uji Normalitas

Kelompok	Nilai <i>p</i>
KN	-
K(-)	-
P1	0,000
P2	-

Berdasarkan tabel 2, diperoleh nilai normalitas dari tingkat kerusakan glomerulus pada keseluruhan kelompok adalah sebesar $< 0,05$. Hal ini menunjukkan bahwa data tingkat kerusakan glomerulus berdistribusi tidak normal.

Uji Homogenitas

Tabel 3 Hasil Uji Homogenitas Varians Tingkat Kerusakan Glomerulus

Variabel	Nilai <i>p</i>
Tingkat kerusakan glomerulus	0,004

Berdasarkan tabel 3, terlihat bahwa nilai $p < 0,05$. Hal ini menunjukkan bahwa data tingkat kerusakan glomerulus memiliki varian data yang tidak homogen.

Analisis Bivariat dengan Metode Uji *Kruskal-Wallis*

Tabel 4 Hasil Uji *Kruskal-Wallis*

K	Peringkat Rata-Rata	Nilai <i>p</i>
K(-)	18,50	$< 0,001$
KN	4,50	
P1	16,50	
P2	18,50	

Berdasarkan hasil uji *Kruskal-Wallis* pada Tabel 4, dapat terlihat bahwa nilai $p < 0,05$. Hal ini menunjukkan bahwa terdapat perbedaan yang signifikan antara tingkat kerusakan glomerulus antar kelompok.

Analisis Post-Hoc

Tabel 5 Hasil Analisis *Post-Hoc* Tingkat Kerusakan Hepatosit dengan Metode *Mann Whitney*

Kelompok	Nilai <i>p</i>
K- vs KN	0,001
K- vs P1	0,710
K- vs P2	1,000
KN vs P1	0,004
KN vs P2	0,001
P1 vs P2	0,710

Dari Tabel 5, menunjukkan bahwa:

1. Tingkat kerusakan glomerulus pada kelompok K(-) secara signifikan lebih besar daripada kelompok KN (selisih peringkat rata-rata = 7,0; $p = 0,001$)
2. Tingkat kerusakan glomerulus pada kelompok K(-) lebih besar daripada kelompok P1, tetapi tidak signifikan (selisih peringkat rata-rata = 1,0; $p = 0,710$)
3. Tingkat kerusakan glomerulus pada kelompok K(-) sama dengan tingkat kerusakan kelompok P2 (selisih peringkat rata-rata = 0,0; $p = 1,000$)
4. Tingkat kerusakan glomerulus pada kelompok P1 secara signifikan lebih besar daripada kelompok KN (selisih peringkat rata-rata = 6,0; $p = 0,004$)
5. Tingkat kerusakan glomerulus pada kelompok P2 secara signifikan lebih besar daripada kelompok KN (selisih peringkat rata-rata = 7,0; $p = 0,001$)
6. Tingkat kerusakan glomerulus pada kelompok P2 lebih besar daripada kelompok P1, tetapi tidak signifikan (selisih peringkat rata-rata = 1,0; $p = 0,701$)

Pembahasan

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa tikus pada

kelompok yang diberikan *soft drink* saja memiliki nilai p sebesar = 0,001, kelompok yang diberikan tambahan ekstrak buah bit 250 mg/kgBB memiliki nilai p sebesar = 0,004, dan kelompok yang diberikan tambahan ekstrak buah bit 500 mg/kgBB memiliki nilai p sebesar = 0,001 mengalami kerusakan glomerulus tingkat 1, yaitu penebalan *glomerulus basement membrane*. Sedangkan tikus pada kelompok yang hanya mendapatkan pakan dan minum standar (KN) tidak mengalami kerusakan glomerulus. Secara deskriptif, hal ini menunjukkan bahwa pemberian *soft drink* akan menyebabkan kerusakan pada glomerulus.

Analisis bivariat yang digunakan pada penelitian ini adalah metode *Kruskal-Wallis*. Metode ini dipilih karena variabel berskala numerik, berdistribusi tidak normal, tidak berpasangan, dan kelompok perlakuan > 2 . Hasil analisis menunjukkan bahwa terdapat perbedaan yang signifikan antara tingkat kerusakan glomerulus pada masing-masing kelompok. Hal ini menunjukkan bahwa perlunya dilakukan uji *Post hoc* untuk mengetahui perlakuan mana yang memberikan pengaruh signifikan terhadap tingkat kerusakan glomerulus. Berdasarkan hasil analisis yang didapatkan Tingkat kerusakan glomerulus pada kelompok K(-) secara signifikan lebih besar daripada kelompok KN (selisih peringkat rata-rata = 7,0; $p = 0,001$), Tingkat kerusakan glomerulus pada kelompok K(-) lebih besar daripada kelompok P1, tetapi tidak signifikan (selisih peringkat rata-rata = 1,0; $p = 0,710$), Tingkat kerusakan glomerulus pada kelompok K(-) sama dengan tingkat kerusakan kelompok

P2 (selisih peringkat rata-rata = 0,0; $p = 1,000$), Tingkat kerusakan glomerulus pada kelompok P1 secara signifikan lebih besar daripada kelompok KN (selisih peringkat rata-rata = 6,0; $p = 0,004$), Tingkat kerusakan glomerulus pada kelompok P2 secara signifikan lebih besar daripada kelompok KN (selisih peringkat rata-rata = 7,0; $p = 0,001$), dan Tingkat kerusakan glomerulus pada kelompok P2 lebih besar daripada kelompok P1, tetapi tidak signifikan (selisih peringkat rata-rata = 1,0; $p = 0,701$)

Uji *post hoc* yang digunakan pada penelitian ini adalah uji *Mann-Whitney*. Hasil analisis menunjukkan bahwa kelompok yang tidak mendapatkan *soft drink* memiliki tingkat kerusakan glomerulus yang lebih rendah daripada kelompok yang mendapatkan *soft drink* saja ($p = 0,001$). Hal ini menunjukkan bahwa pemberian *soft drink* 6 ml/hari akan menyebabkan kerusakan pada glomerulus tikus. Hasil ini sejalan dengan sebuah penelitian yang dilakukan oleh Ninditya (2016). Penelitian dengan desain eksperimental yang menggunakan tikus wistar tersebut bertujuan untuk mengetahui pengaruh pemberian ekstrak daun kersen (*Muntingia calabura*) terhadap gambaran mikroskopis ginjal tikus Wistar jantan yang diinduksi etanol dan *soft drink*. Dosis *soft drink* yang digunakan pada penelitian tersebut adalah 50 ml/hari. Hasil penelitian tersebut menunjukkan bahwa tikus yang mendapatkan *soft drink* saja akan mengalami kerusakan ginjal tingkat 4 yang didefinisikan sebagai kerusakan 15-20% dari keseluruhan tubulus ginjal^[22].

Hasil yang juga mendukung hasil penelitian ini didapatkan pada

sebuah penelitian yang dilakukan oleh Choirunnisa (2020). Penelitian dengan desain eksperimental yang menggunakan tikus *Sprague Dawley* tersebut bertujuan untuk mengetahui pengaruh minuman ringan berkarbonasi terhadap perubahan gambaran histopatologi ginjal tikus. Dosis *soft drink* yang digunakan pada penelitian tersebut adalah 3-12 ml/hari dan tingkat kerusakan ginjal dinilai menggunakan skor 0-8, yaitu 0 menunjukkan ginjal normal dan 8 menunjukkan ginjal dengan kerusakan yang paling berat. Hasil penelitian tersebut menunjukkan bahwa tikus yang mendapatkan *soft drink* 3 ml/hari akan mengalami kerusakan dengan skor 4,53, tikus yang mendapatkan *soft drink* 6 ml/hari akan mengalami kerusakan dengan skor 5,13, dan tikus yang mendapatkan *soft drink* 12 ml/hari akan mengalami kerusakan dengan skor 6,1^[23].

Hasil analisis *post hoc* juga menunjukkan bahwa kelompok yang mendapatkan ekstrak bit 250 mg/kgBB sebelum diberikan *soft drink* memiliki tingkat kerusakan glomerulus yang lebih rendah daripada kelompok yang diberikan *soft drink* saja, tetapi perbedaan tingkat kerusakan antara kedua kelompok ini tidak signifikan (nilai $p = 0,710$). Hasil ini juga didukung dengan adanya perbedaan yang signifikan antara tingkat kerusakan glomerulus kelompok yang mendapatkan pakan standar dengan kelompok yang mendapatkan ekstrak bit 250 mg/kgBB sebelum diberikan *soft drink* ($p = 0,004$). Hal ini menunjukkan bahwa pemberian ekstrak bit 250 mg/kgBB tidak efektif untuk mencegah kerusakan glomerulus tikus yang mendapatkan *soft drink*.

Penelitian ini juga menunjukkan bahwa kelompok yang mendapatkan ekstrak bit 500 mg/kgBB sebelum diberikan *soft drink* memiliki tingkat kerusakan glomerulus yang sama dengan kelompok yang diberikan *soft drink* saja (nilai $p = 1,000$). Hasil ini juga didukung dengan adanya perbedaan yang signifikan antara tingkat kerusakan glomerulus kelompok yang mendapatkan pakan standar dengan kelompok yang mendapatkan ekstrak bit 500 mg/kgBB sebelum diberikan *soft drink* ($p = 0,710$). Hal ini menunjukkan bahwa pemberian ekstrak bit 500 mg/kgBB tidak efektif untuk mencegah kerusakan glomerulus tikus yang mendapatkan *soft drink*.

Ketika kedua dosis ekstrak bit tersebut dibandingkan, didapatkan bahwa pada kelompok yang mendapatkan ekstrak bit 250 mg/kgBB memiliki tingkat kerusakan yang lebih rendah daripada kelompok yang mendapatkan ekstrak bit 500 mg/kgBB, meskipun perbedaan antara keduanya tidak signifikan ($p = 0,710$). Hal ini menunjukkan bahwa tidak terdapat perbedaan efektivitas antara ekstrak bit 250 mg/kgBB dengan ekstrak bit 500 mg/kgBB dalam mencegah kerusakan glomerulus tikus yang mendapatkan *soft drink*.

Tidak efektifnya efek nefroprotektor dari ekstrak bit diduga disebabkan kurangnya dosis *soft drink* yang diberikan. Karena dosis *soft drink* yang diberikan terlalu rendah, kerusakan glomerulus relatif rendah, yaitu hanya tingkat kerusakan 1. Hal ini diduga menyebabkan efek nefroprotektor dari ekstrak buah bit kurang terlihat. Peneliti menduga apabila tingkat kerusakan glomerulus yang ditemukan lebih berat, misalnya

ada beberapa tikus yang mengalami kerusakan hingga tingkat 4, efek nefroprotektor dari ekstrak buah bit akan lebih terlihat.

Penelitian ini merupakan penelitian pertama di Indonesia yang meneliti pengaruh pemberian ekstrak bit terhadap kerusakan glomerulus tikus yang mendapatkan paparan *soft drink*. Beberapa penelitian sebelumnya yang juga menguji efek nefroprotektor dari ekstrak bit menggunakan paparan yang berbeda. Hal ini menjadikan penelitian ini memiliki nilai kebaruan (*novelty*) yang menjadi keunggulan dari penelitian ini. Meskipun demikian, penelitian ini mendapati bahwa ekstrak bit tidak efektif digunakan sebagai nefroprotektor pada tikus yang diinduksi *soft drink*.

Efek nefroprotektor ekstrak bit dari berbagai zat toksik telah beberapa kali dilakukan sebelumnya, salah satunya pada penelitian Ramadhan (2014). Penelitian dengan desain eksperimental yang menggunakan mencit tersebut bertujuan untuk membuktikan apakah pemberian dan peningkatan dosis ekstrak etanol Bit Merah (*Beta vulgaris* L.) dapat memberi efek proteksi terhadap kerusakan struktur histologis ginjal mencit (*Mus musculus*) akibat paparan minyak kelapa sawit pemanasan berulang. Penelitian tersebut menggunakan bit dengan dosis 5,6-22,4 ml per 20 grBB. Penelitian tersebut mendapati bahwa pemberian dan peningkatan dosis ekstrak etanol Bit Merah (*Beta vulgaris* L.) dapat memberi efek proteksi terhadap kerusakan struktur histologis ginjal mencit (*Mus musculus*) akibat paparan minyak kelapa sawit pemanasan berulang^[24].

Hasil serupa juga didapatkan pada penelitian Anggara (2013).

Penelitian dengan desain eksperimental yang menggunakan mencit tersebut bertujuan untuk mengetahui efek nefroprotektif dari ekstrak bit untuk mencegah kerusakan sel pada ginjal mencit yang mendapatkan paparan parasetamol. Penelitian tersebut menggunakan bit dengan dosis 5,6-22,4 ml per 20 grBB. Penelitian tersebut mendapati bahwa pemberian ekstrak bit merah menunjukkan efek nefroprotektif terhadap kerusakan histologis sel ginjal mencit yang diinduksi parasetamol. Peningkatan dosis ekstrak bit merah juga meningkatkan efek perlindungan sel ginjal tikus ^[25].

Berdasarkan studi fitokimia yang dilakukan oleh Shafira (2019), kandungan antioksidan eksogen berupa flavonoid, betasianin, betasantin, asam askorbat, dan karotenoid merupakan zat yang memiliki efek nefroprotektor pada tikus atau mencit yang mendapatkan paparan radikal bebas. Radikal bebas merupakan senyawa yang sangat reaktif dan berpotensi merusak seluruh makromolekul seluler dalam tubuh. Dalam jumlah normal, radikal bebas akan diikat oleh antioksidan endogen dalam tubuh dan membentuk senyawa non-toksik. Antioksidan endogen dihasilkan oleh tubuh dalam jumlah yang konstan dan produksinya

tidak meningkat sesuai dengan kebutuhan. Ketika terdapat jumlah radikal bebas yang berlebihan dalam tubuh, jumlah antioksidan endogen dalam tubuh berkurang dan lama-kelamaan akan habis. Ketika antioksidan endogen habis, akan terjadi akumulasi radikal bebas tak terikat dalam darah. Komponen ini akan mengganggu homeostasis melalui aktivasi enzim caspase dan enzim lisosom yang akan menginisiasi apoptosis khususnya pada sel glomerulus dan tubulus ginjal. Kematian sel akan menyebabkan terjadinya perubahan permukaan filtrasi dan koefisien filtrasi ginjal sehingga terjadilah kerusakan ginjal. Kandungan flavonoid, betasianin, betasantin, asam askorbat, dan karotenoid merupakan antioksidan eksogen yang akan menggantikan peran antioksidan endogen tersebut. ^[26]

Berdasarkan hasil penelitian yang dilakukan, maka dapat disimpulkan bahwa Pemberian ekstrak Buah Bit (*Beta vulgaris* L.) dengan dosis 4,5 mg/200gBB dan 9 mg/200gBB tidak efektif untuk mencegah kerusakan pada glomerulus tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) galur *Sprague-Dawley* yang diinduksi *soft drink*.

Daftar Pustaka

1. Mutaqin ZZ. Dinamika Aspek Kesehatan dan Ekonomi dalam Kebijakan Pengendalian Minuman Berkarbonasi di Indonesia. 2018;1(1):26–37.
2. EL-Tahan NR, Ahmed RA. Histological and Biological Effects of Some Soft Drinks on Male Albino Rats. J Biosci Appl Res. 2015;1(6):342–9.
3. Murti FK, Amarwati S, Wijayahadi N. Pengaruh Ekstrak Daun Kersen Terhadap Gambaran Mikroskopis Hepar Tikus Wistar. Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro. 2016
4. Mentari C, Suryani D. Pengaruh Pemberian Minuman Berenergi yang Mengandung Aspartam terhadap Gambaran Histopatologi Ginjal Tikus Jantan (*Rattus norvegicus* L .) The Effect of Energy Drinks Containing Aspartame on Histopathological Male Rat (*Rattus norvegicus* L .) Kidney. Anat Med J.

- 2018;1(3).
5. Devi N.K, Ika PW, Noor W. Pengaruh Ekstrak Daun Kersen Terhadap Gambaran Mikroskopis Ginjal Tikus Wistar. Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro. 2016
6. Sherwood L. Introduction to Human Physiology. 6th Edition. EGC. 2012.
7. Eroschenko, V P. Atlas Histologi di Fiore, edisi 11. EGC, Jakarta, 2010
8. Hiß M, Kielstein JT. A cute kidney injury (AKI). Urol a Glance. 2014;61–3.
9. Kumar Y. Beetroot: A Super Food. Intern J Eng Stud Tech Approach. 2015;01(3):1–7.
10. Kregiel D. Health safety of soft drinks: Contents, containers, and microorganisms. Biomed Res Int. 2015;2015.
11. Putri MC, Tjiptaningrum A. Efek Antianemia Buah Bit (*Beta Vulgaris L.*). Majority. 2013;5(4):2016.
12. Tradit AJ, Altern C, Sasidharan S, Chen Y, Saravanan D, Sundram KM, et al. Extraction, Isolation and Characterization of Bioactive Compounds From Plants Extracts Institute for Research in Molecular Medicine (Infrom), Universiti Sains Malaysia , Minden 11800 ,. 2011;8:1–10.
13. Nuraini A, Indriani R, Ilyas R, Srihariyati, Kertawijaya K, Subagyo S, et al. Standardisasi Ekstrak Tumbuhan Obat Indonesia, Salah Satu Tahapan Penting Dalam Pengembangan Obat Asli Indonesia. InfoPOM. 2005;6(4):1–12.
14. Pandey A, Tripathi S, Pandey CA. Concept of Standardization, Extraction and Pre Phytochemical Screening Strategies for Herbal Drug. J Pharmacogn Phytochem JPP. 2014;115(25):115–9.
15. Departemen Kesehatan RI. *Farmakope Herbal Indonesia Edisi II*. Jakarta: Departemen Kesehatan RI; 2017.
16. Akbar B. Tumbuhan Dengan Senyawa Aktif.; 2010.
17. Bpom. Peraturan Kepala Badan Pengawas Obat Dan Makanan Republik Indonesia Nomor 7 Tahun 2014 Tentang Pedoman Uji Toksisitas Nonklinis Secara In Vivo. *Bpom*. 2014;3. doi:10.1017/CBO9781107415324.004
18. Gianosa G, dkk. Pengaruh ekstrak daun kelor terhadap kerusakan histopatologi glomerulus tikus wistar jantan model diabetes. Digital Repository Universitas Jember. 2020
19. Alkhedaide A, Soliman MM, Salah-Eldin AE, Ismail TA, Alshehiri ZS, Attia HF. Chronic effects of soft drink consumption on the health state of Wistar rats: A biochemical, genetic and histopathological study. *Mol Med Rep*. 2016;13(6):5109–17.
20. Alwaleedi SA. Alterations in antioxidant defense system in hepatic and renal tissues of rats following aspartame intake. *J Appl Biol Biotechnol*. 2016;4(02):46–52.
21. Purohita NS, dkk. Pengaruh pemberian minuman ringan berkarbonasi terhadap gambaran histopatologi hati tikus puith (*Rattus norvegicus*) jantan galur Sprague dawley. FK UNILA. 2019
22. Ninditya D, Miranti I. Pengaruh Ekstrak Daun Kersen (*Muntingia Calabura*) Terhadap Gambaran Mikroskopis Ginjal Tikus Wistar Jantan Yang Diinduksi Etanol Dan Soft Drink. *Kedokt Diponegoro* 2016;5(4):871–83.
23. Choirunnisa H. Pengaruh Pemberian Minuman Ringan Berkarbonasi Terhadap Perubahan Gambaran Histopatologi Ginjal Tikus Putih (*Rattus Norvegicus*) Jantan Galur Sprague dawley. Lampung: Fakultas Kedokteran; 2020.

24. Ramadhan FF, Muthmainah., Widyaningsih V. Pengaruh Pemberian Ekstrak Etanol Bit Merah (*Beta vulgaris* L.) terhadap Struktur Histologis Ginjal Mencit (*Mus musculus*) Akibat Paparan Minyak Kelapa Sawit Pemanasan Berulang. *Nexus Biomedika* [Internet] 2014 [cited 2021 May 8];3(3):23–31.
25. Anggara AY, Muthmainah., Sari Y. Pengaruh Pemberian Ekstrak Etanol Bit Merah (*Beta vulgaris*) terhadap Kerusakan Histologis Sel Ginjal Mencit (*Mus musculus*) yang Diinduksi Parasetamol. *Nexus Biomedika* [Internet] 2013 [cited 2021 May 8];2(3):21–32.
26. Shafira N, Ristyning Ayu P. Potensi Bit Merah (*Beta vulgaris* L.) sebagai Nefroprotektor dari Kerusakan Ginjal akibat Radikal Bebas. *J Medula* [Internet] 2019 [cited 2021 May 8];9(2):322–7.