

Potensi Ekstrak Rimpang Bangle Hantu (*Zingiber ottensii*) Sebagai Bahan Nefroprotektif

Suprihatin^{1*}, Ida Wiryanti², Ferry Syairendra³, Ernawati Sinaga⁴

^{1*} Fakultas Ilmu Kesehatan, Universitas Nasional

^{2,3,4} Fakultas Biologi, Universitas Nasional

^{1*} Corresponding Author e-mail: atin_bio@yahoo.com

Abstrak

Penggunaan parasetamol sebagai analgetik dan antipiretik sudah dikenal luas oleh masyarakat Indonesia. Kebebasan dalam penggunaannya memungkinkan konsumsi yang melebihi dosis yang dianjurkan. Konsumsi parasetamol dalam dosis toksik dapat merusak organ ginjal. Kerusakan ginjal karena parasetamol dapat dicegah menggunakan bahan alami yang bersifat antioksidan. Bangle hantu (*Zingiber ottensii*) sudah dikenal masyarakat Indonesia sebagai bahan obat tradisional. Rimpang bangle hantu memiliki kandungan senyawa yang bersifat antioksidan. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui potensi nefroprotektif ekstrak rimpang bangle hantu terhadap tikus putih yang diinduksi parasetamol. Tikus putih galur Sprague-Dawley jantan berumur dua bulan dibagi ke dalam 7 kelompok kontrol dan perlakuan. Kelompok kontrol negatif, positif, pelarut ekstrak dan ekstrak 1500 mg/kg BB, sedangkan kelompok perlakuan dosis 500, 1000 dan 1500 mg/kg BB dengan pemberian parasetamol 1500 mg/kg BB pada hari ke 14. Setelah 28 hari, tikus diambil sampel darah untuk diukur kadar ureum dan kreatinin, serta diambil organ ginjalnya dibuat preparat histopatologi untuk dinilai tingkat kerusakannya. Analisis kadar ureum dan kreatinin diuji menggunakan uji One Way ANOVA, sedangkan hasil skor histopatologi menggunakan uji Kruskal Wallis. Hasil penelitian menunjukkan adanya kerusakan pada organ ginjal yang terlihat dari gambaran histopatologi ginjal. Dari penelitian disimpulkan bahwa bangle hantu terbukti tidak memiliki kemampuan nefroprotektif. Perlu diadakan penelitian tentang senyawa bangle hantu yang memiliki sifat sitotoksik.

Kata kunci : Bangle hantu, Histopatologi, Nefroprotektif, Parasetamol, Ureum-Kreatinin.

Received: 5 Februari 2020

Accepted: 20 Februari 2020

© 2020 Suprihatin, Ida Wiryanti, Ferry Syairendra, Ernawati Sinaga

A. PENDAHULUAN

Parasetamol merupakan salah satu obat yang paling sering menyebabkan kematian akibat keracunan (*self poisoning*) (Neal, 2006). Parasetamol digunakan secara luas di berbagai negara baik dalam bentuk sediaan tunggal sebagai analgetik-antipiretik maupun kombinasi dengan bahan obat lain dalam sediaan obat flu, melalui resep dokter atau yang dijual bebas (Darsono, 2002). Kebebasan dalam pembelian parasetamol membuat setiap individu dapat mengkonsumsi parasetamol sesuai dengan keinginan dan kebutuhannya. Hal ini memungkinkan untuk terjadi penggunaan parasetamol yang melebihi dosis yang seharusnya (Wallace, 2004).

Seringkali konsumsi parasetamol ditingkatkan jumlah dosisnya, tanpa melakukan konsultasi ke dokter terlebih dahulu, apabila dosis yang sudah dianjurkan tidak dapat menghilangkan rasa sakit. Cukup banyak yang melakukan hal seperti ini karena tidak punya cukup waktu untuk melakukan konsultasi ke dokter. Tanpa diketahui oleh banyak orang, kandungan parasetamol yang terdapat di dalam obat tersebut dapat membahayakan bagi organ tubuh apabila dikonsumsi dengan dosis yang berlebih dalam frekuensi yang cukup tinggi. Konsumsi parasetamol dalam dosis berlebih dapat menyebabkan kerusakan padaginjal. Salah satu efek merugikan parasetamol terhadap ginjal adalah nekrosis tubulus akut pada ginjal (Goodman and Gilman, 2008). Nekrosis adalah kematian sel yang terjadi pada sebagian sel, jaringan atau organ yang dikarenakan oleh trauma dan pengaruh lainnya. Umumnya

perubahan-perubahan yang terjadi pada sel yang mengalami nekrosis, lisis misalnya, dapat terjadi pada semua bagian sel. Tetapi perubahan pada inti sel adalah penunjuk paling jelas pada kematian sel (Price and Wilson, 1994). Nekrosis tubulus akut ditandai dengan nekrosis yang terjadi pada segmen-segmen pendek tubulus, terutama pada bagian tubulus kontortus proksimal. Sedangkan membran basal tubulus tidak mengalami nekrosis. Hal ini disebabkan karena sel epitel tubulus ginjal peka terhadap anoksia dan mudah rusak karena keracunan saat kontak dengan zat-zat yang diekskresi oleh ginjal (Robbins and Kumar, 1995).

Efek nefrotoksik parasetamol menyebabkan stres retikulum endoplasma pada glomerulus ginjal, yang menyebabkan stres oksidatif dan inflamasi pada sel-sel podosit serta mesangial glomerulus (Inagi, 2009). Senyawa *reactive oxygen species* (ROS), yang merupakan hasil metabolisme parasetamol, juga dapat menyebabkan kerusakan glomerulus yang diawali dengan infiltrasi leukosit (Singh *et al.*, 2006). Gangguan fungsi ginjal dapat dilihat menggunakan parameter berupa Laju Filtrasi Glomerulus/*Glomerular Filtration Rate* (GFR), penurunan GFR akan diikuti dengan peningkatan kadar kreatinin dan ureum dalam plasma darah, serta dapat diamati pada gambaran histologi ginjal (Widiana *et al.*, 1994; Lu, 1995; Loomis, 2001). Ureum/urea merupakan produk akhir dari katabolisme asam amino. Proses pemecahan asam amino akan menghasilkan senyawa amonia yang bersifat toksik. Senyawa amonia ini akan diubah menjadi senyawa yang tidak toksik, yaitu ureum. Lebih dari 90% ureum dalam darah diekskresi melalui ginjal, dalam jumlah yang lebih sedikit melalui sistem pencernaan (feses) dan kulit (keringat) (Burtis and Ashwood, 1994). Kreatinin adalah suatu metabolit kreatin yang dibentuk dari kreatin fosfat dalam otot melalui proses dehidrasi nonenzimatik secara *irreversible* (Burtis and Ashwood, 1994). Kreatinin diekskresi seluruhnya di dalam urin melalui proses ultrafiltrasi glomerulus tanpa mengalami reabsorpsi dan sekresi tubulus. Peningkatan kadar kreatinin darah baru dapat dideteksi apabila fungsi ginjal sudah berkurang sebanyak 50 % (Soewoto *et al.*, 2000).

Penanganan alternatif akibat zat nefrotoksik dapat diatasi dengan komponen alami yang mengandung aktivitas antioksidan (Zariyantey *et al.*, 2012). Tumbuhan suku Zingiberaceae sudah sangat lama digunakan sebagai bahan baku obat tradisional. Salah satu jenis tumbuhan suku Zingiberaceae adalah bangle hantu (*Zingiber ottensii* Val.). Rimpang bangle hantu digunakan sebagai analgetik-antipiretik, obat batuk, antikonvulsan (terutama untuk anak-anak) dan obat untuk ibu setelah melahirkan (Noverita *et al.*, 2009). Rimpang bangle hantu diketahui memiliki aktivitas antioksidan yang cukup tinggi dengan nilai EC_{50} sebesar 353,56 ppm. Selain itu, ekstrak metanol rimpang bangle hantu memiliki daya antikanker yang ditunjukkan dengan adanya antiproliferasi sel dan memacu terjadinya apoptosis pada sel-sel kanker payudara MCF-7 (Sinaga, 2014).

Berdasarkan penelitian terdahulu yang membuktikan bahwa rimpang bangle hantu memiliki kandungan antioksidan yang cukup tinggi, maka diperlukan pengujian lebih lanjut untuk membuktikan kemampuan ekstrak rimpang bangle hantu dalam mengatasi pengaruh parasetamol dalam dosis berlebih terhadap ginjal. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui potensi ekstrak rimpang tumbuhan bangle hantu sebagai bahan nefroprotektif secara *In Vivo* pada tikus putih yang diinduksi parasetamol.

B. METODE PENELITIAN

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental *In Vivo*. Dalam penelitiannya disiapkan 65 ekor tikus putih (*Rattus norvegicus* L.) jantan galur Sprague Dawley berumur sekitar dua

bulan dengan berat badan 180 - 200 g. Rimpang bangle hantu (*Zingiber ottensii*Val) diperoleh dari Balai Penelitian Tanaman Rempah dan Obat/Balittro Bogor. Tikus dikelompokkan menjadi tujuh kelompok (KK1, KK2, KK3, KK4, KP1, KP2, dan KP3), setiap kelompok terdiri dari tujuh ekor tikus, diberi perlakuan sesuai dengan kelompoknya seperti yang tertera pada Tabel 1 :

Tabel 1. Perlakuan penelitian utama

Kelompok	Perlakuan
Kontrol 1 (KK1)	Tidak diberikan perlakuan
Kontrol 2 (KK2)	CMC 0,5% setiap hari selama 28 hari
Kontrol 3 (KK3)	Parasetamol pada hari ke-14 dosis 1500 mg/kgBB
Kontrol 4 (KK4)	Ekstrak rimpang bangle hantu dosis 1500 mg/kg BB/hari selama 28hari
Perlakuan 1 (KP1)	Ekstrak rimpang bangle hantu dosis 500 mg/kg BB/hari selama 28 hari, hari ke-14 (2 jam setelah diberi ekstrak) diberi parasetamol dosis 1500 mg /kgBB.
Perlakuan 2 (KP2)	Ekstrak rimpang bangle hantu dosis 1.000 mg/kg BB/hari selama 28 hari, hari ke-14 (2 jam setelah diberi ekstrak) diberi parasetamol dosis 1500 mg /kgBB
Perlakuan 3 (KP3)	Ekstrak rimpang bangle hantu dosis 1500 mg/kg BB/hari selama 28 hari, hari ke-14 (2 jam setelah diberi ekstrak) diberi parasetamol dosis 1500 mg /kgBB.

Pembuatan ekstrak rimpang bangle hantu dengan metode maserasi menurut Nihlatussania (2012). Rimpang bangle hantu dipotong kecil-kecil dan dikeringanginkan selama 3 hari. Rimpang digiling hingga menjadi serbuk halus dan diayak dengan ayakan mesh 18. Bahan serbuk dimasukkan ke dalam labu erlenmeyer, kemudian ditambahkan metanol (pelarut) sampai semua bahan tumbuhan terendam, lalu disimpan selama 2 malam (48 jam). Rendaman masing-masing bahan tumbuhan disaring menggunakan corong kasa yang dialasi kertas saring. Hasil saringan diuapkan menggunakan *rotary evaporator* pada suhu 50°C dan tekanan 337 mbar hingga diperoleh ekstrak kasar. Ekstrak yang diperoleh disimpan dalam lemari pendingin pada suhu $\pm 4^{\circ}\text{C}$ hingga saat digunakan.

Dalam penelitian ini ekstrak rimpang bangle hantu diberikan kepada tikus secara oral dengan jarum cekok selama 28 hari. Sebelumnya ekstrak diencerkan terlebih dahulu menggunakan campuran CMC dan akuadestilata. Konsentrasi CMC terhadap akuadestilata adalah sebesar 5%. Suspensi parasetamol dalam CMC dibuat dengan cara melarutkan sejumlah gram parasetamol yang telah ditimbang ke dalam larutan CMC hingga konsentrasi yang telah ditetapkan sebelumnya, yaitu dosis toksik, tetap tidak berubah. Dalam penelitian ini dosis parasetamol yang diberikan adalah 1500 mg/kg BB.

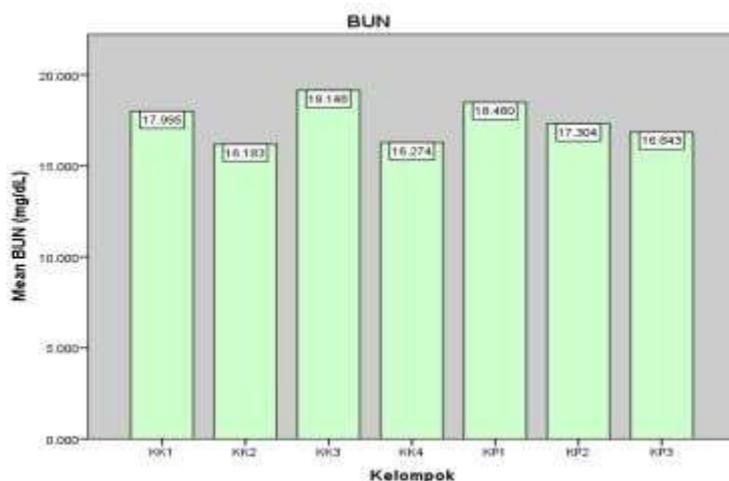
Pada hari ke 29, semua tikus diambil sampel darah sebanyak 1,5 mL. Sampel darah ditampung di tabung berisikan EDTA yang sudah diberi nomor. Pembuatan serum dilakukan dengan menggunakan alat sentrifugasi yaitu *Heraeus Labofuge 400 R* dalam kecepatan 2500 rpm dan suhu 15°C selama 15 menit. Setelah disentrifugasi, serum terbentuk sebagai cairan bening yang terpisah dengan endapan berwarna merah. Serum darah disimpan di *freezer* di dalam suhu -23°C sampai menjelang dilakukan analisis.

Kadar ureum dan kreatinin diukur dari serum darah tikus. Metode pengukuran kadar ureum dan kreatinin menggunakan metode yang sesuai dengan standar *HUMAN*. Kadar ureum diukur menggunakan metode kolorimetri enzimatik. Urea dihidrolisis dengan air dan urease

agar menghasilkan amonia dan karbondioksida. Dalam reaksi Berthelot yang dimodifikasi, ion amonium bereaksi dengan hipoklorit dan salisilat membentuk warna hijau. Absorban diukur dengan panjang gelombang 578 nm (Talke and Schubert, 1965). Absorban yang didapatkan akan dikonversi menjadi nilai kadar BUN. Pengukuran kadar kreatinin menggunakan Metode *Jaffe-Reaction*. Sampel direaksikan dengan asam pikrat di dalam larutan alkali untuk membentuk warna merah dan diukur absorbannya menggunakan spektrofotometer dengan panjang gelombang 492 nm (Soewoto *et al.*, 2000). Setelah diketahui kadar ureum dan kreatinin, dilakukan uji dengan menggunakan program SPSS (*Statistical Product and Service Solutions*) dengan uji *One Way ANOVA*. Apabila terjadi perbedaan secara signifikan maka dilanjutkan dengan LSD (*Least Significant Difference*). Selain itu juga dilakukan uji histopatologi pada organ ginjal. Organ ginjal dibuat preparat awetan dengan metode HE (*Hematoxyllin-Eosin*). Pewarnaan preparat histopatologi dengan hematoksilin-eosin dilakukan untuk menilai struktur organ ginjal.

C. HASIL DAN PEMBAHASAN

Kadar Ureum/*Blood Urea Nitrogen* (BUN)



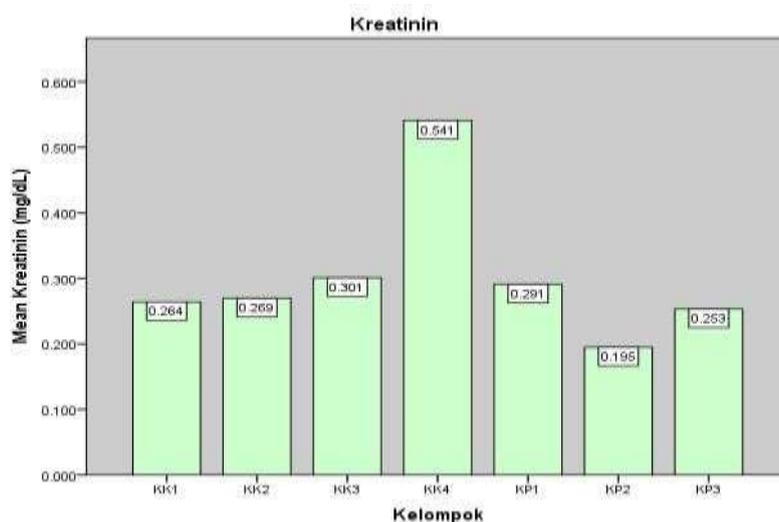
Gambar 1. Perbandingan rata-rata kadar BUN

Keterangan : KK1 (Kelompok tikus tidak diberi perlakuan), KK2 (Kelompok tikus diberi CMC 0,5%), KK3 (Kelompok tikus diberi parasetamol 1500 mg/kgBB), KK4 (Kelompok tikus diberi ekstrak rimpang bangle hantu 1500 mg/kg BB/hari), KP1 (Kelompok tikus diberi ekstrak rimpang bangle hantu 500 mg/kg + parasetamol 1500 mg /kgBB/hari), KP2 (Kelompok tikus diberi ekstrak rimpang bangle hantu 1000 mg/kg + parasetamol 1500 mg /kgBB/hari), KP3 (Kelompok tikus diberi ekstrak rimpang bangle hantu 1500 mg/kg BB/hari + parasetamol 1500 mg /kgBB).

Berdasarkan diagram (Gambar 1), didapatkan bahwa kadar ureum dalam darah (BUN) dari semua tikus masih dalam kadar normal. Menurut Malole and Pramono (1989), nilai kadar ureum normal pada tikus adalah 15-21 mg/dl. Meskipun masih dalam kadar normal, namun terjadi perbedaan rata-rata kadar ureum dari tiap kelompok tikus. Kelompok yang diberi CMC/pelarut ekstrak (KK2), memiliki kadar ureum yang lebih rendah dibandingkan dengan KK1. Kelompok kontrol yang hanya diberi parasetamol dosis tunggal pada hari ke 14 (KK3) memiliki rata-rata kadar ureum yang paling tinggi dibandingkan dengan kelompok yang lain. Hal ini menunjukkan bahwa parasetamol dosis toksik tunggal dapat mempengaruhi kadar ureum walaupun masih dalam batas normal. Kadar ureum kelompok kontrol 4 (KK4) mendekati kadar ureum pada KK1, terbukti bahwa ekstrak rimpang bangle hantu dosis 1500 mg/kgBB (tanpa pemberian parasetamol) tidak mempengaruhi kadar ureum. Pada kelompok perlakuan,

terjadi perbedaan rata-rata kadar ureum. Kadar ureum yang tertinggi terdapat pada kelompok yang diberi ekstrak rimpang bangle hantu dengan dosis 500 mg/kg BB+ parasetamol 1500 mg/kg BB (KP1). Kadar ureum yang paling mendekati kelompok tikus KK1 adalah kelompok tikus yang diberi dosis ekstrak bangle hantu sebanyak 1500 mg/kg BB+ parasetamol 1500 mg/kgBB (KP3). Pada tiga kelompok perlakuan tersebut terlihat bahwa semakin tinggi dosis ekstrak rimpang bangle hantu, maka kadar ureum semakin rendah. Penelitian Cekmen *et al.* (2009) yang menggunakan tikus galur Wistar, membuktikan bahwa *Curcumin* (CMN) memiliki kemampuan nefroprotektif. CMN dengan dosis 200 mg/kg BB dapat mencegah kenaikan kadar BUN pada tikus yang ginjalnya diinduksi parasetamol 1000 mg/kg BB. Hasil analisis menunjukkan perbedaan yang signifikan antara kelompok kontrol positif, kontrol negatif, maupun dengan kelompok perlakuan CMN. Analisis uji *One Way Anova* menunjukkan bahwa kadar ureum dari semua kelompok uji tidak berbeda nyata, nilai taraf nyata pengujian (signifikansi) lebih besar dari α (0,05), oleh karena itu tidak dilakukan uji lebih lanjut.

Kadar Kreatinin



Gambar 2. Perbandingan rata-rata kadar kreatinin

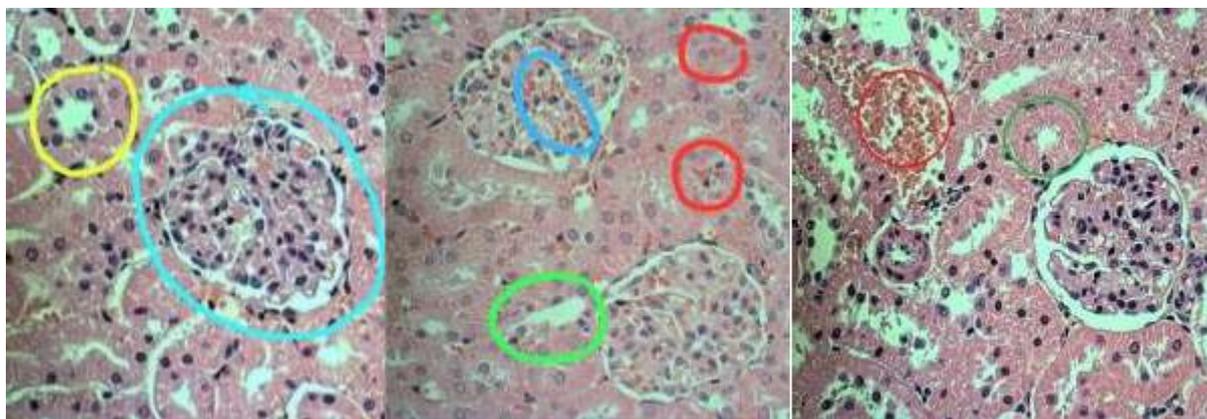
Keterangan : KK1 (Kelompok tikus tidak diberi perlakuan), KK2 (Kelompok tikus diberi CMC 0,5%), KK3 (Kelompok tikus diberi parasetamol 1500 mg/kgBB), KK4 (Kelompok tikus diberi ekstrak rimpang bangle hantu 1500 mg/kg BB/hari), KP1 (Kelompok tikus diberi ekstrak rimpang bangle hantu 500 mg/kg + parasetamol 1500 mg /kgBB/hari), KP2 (Kelompok tikus diberi ekstrak rimpang bangle hantu 1000 mg/kg + parasetamol 1500 mg /kgBB/hari), KP3 (Kelompok tikus diberi ekstrak rimpang bangle hantu 1500 mg/kg BB/hari + parasetamol 1500 mg /kgBB).

Menurut Malole dan Pramono (1989), nilai kadar kreatinin normal tikus adalah 0,2- 0,8 mg/dl. Analisis menunjukkan hasil yang sama seperti kadar BUN, rata-rata nilai kadar kreatinin pada tikus percobaan masih dalam kadar normal (Gambar 2). Namun ada satu kelompok yang nilai rata-ratanya dibawah nilai kadar normal, yaitu pada kelompok tikus yang diberi ekstrak 1000 mg/kg BB + parasetamol 1500 mg/kg BB. Hasil analisis menunjukkan rata-rata kreatinin pada KK1 dan KK2 yang hampir sama. Hal ini menunjukkan bahwa CMC tidak berpengaruh terhadap kadar kreatinin. Namun pada kelompok KK3 kadar kreatinin berada diatas KK1 dan KK2. Pada KK4 menunjukkan nilai kadar kreatinin yang lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok yang lain. Hal ini kemungkinan karena adanya daya toksisitas dari ekstrak rimpang bangle hantu. Menurut Sinaga *et al.* (2011), ekstrak etanol rimpang bangle hantu memiliki daya sitotoksik yang cukup kuat terhadap sel kanker MCF-7. Berdasarkan penelitian tersebut,

diperkirakan daya sitotoksik bangle hantu dapat mempengaruhi kadar kreatinin. Pada dua kelompok perlakuan yang lainnya, yaitu KP1 dan KP3, nilai kadar kreatinin tidak jauh berbeda dengan KK1. Namun yang lebih mendekati KK1 adalah kelompok perlakuan 3 (KP3). Pada penelitian Zariyantey *et al.* (2012) bahwa ekstrak etil asetat dari lempuyang gajah (*Zingiber zerumbet*) terbukti dapat melindungi ginjal tikus yang terinduksi parasetamol. Ekstrak etil asetat *Z. zerumbet* dengan dosis 200 dan 400 mg/kg BB menunjukkan perbedaan kadar kreatinin yang cukup signifikan dibandingkan dengan kontrol positif yang hanya diberi parasetamol 750 mg/kg BB. Kadar kreatinin dari kelompok tikus dengan dosis ekstrak etil asetat 400 mg/kg BB lebih mendekati nilai kadar kreatinin normal pada kelompok kontrol negatif dibandingkan kelompok dengan dosis 200 mg/kg BB. Penelitian Cekmen *et al.* (2009) menunjukkan bahwa *Curcumin* (CMN) memiliki kemampuan dalam perlindungan ginjal. Perlakuan CMN 200 mg/kg BB terhadap tikus yang diinduksi parasetamol 1.000 mg/kg BB terbukti mampu menghambat kenaikan nilai kadar kreatinin hingga mendekati kelompok kontrol. Perbedaan yang signifikan ditunjukkan antara kelompok kontrol positif, kontrol negatif dan perlakuan CMC.

Analisis Histopatologi Ginjal

Gambaran histopatologi ginjal yang sudah diamati menunjukkan perbedaan kondisi pada setiap perlakuan. Kelompok kontrol negatif (KK1), dengan skor lesio 0, memperlihatkan gambaran histopatologi ginjal yang normal dan sehat, sel-sel epitel pada tubulus yang terlihat jelas, ditandai dengan lingkaran kuning dan sel epitel pada glomerulus juga terlihat jelas, ditandai dengan lingkaran biru (Gambar 3). Ukuran inti sel yang rata-rata masih seragam juga menjadi indikator bahwa ginjal masih berfungsi dengan normal.



Gambar 3. Gambaran histopatologi ginjal KK1

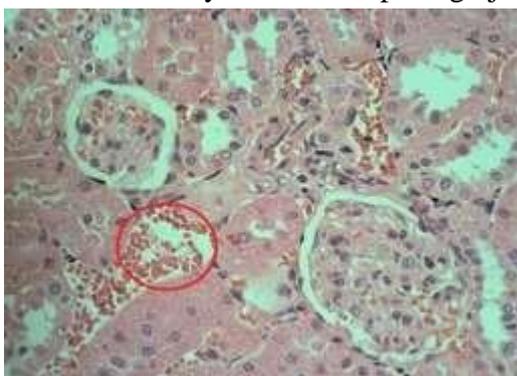
Gambar 4. Gambaran histopatologi ginjal KK2

Gambar 5. Gambaran histopatologi ginjal KK3

Gambaran histopatologi ginjal KK2 memiliki skor lesio 2. Gambaran histopatologi pada skor 2 memperlihatkan terjadinya pembendungan (lingkaran merah), penebalan endotelkapiler dan pembendungan pada glomerulus (lingkaran biru) dan degenerasi minimal epitel tubuli (lingkaran hijau) (Gambar 4). Degenerasi dapat disebabkan karena iskemia (berkurangnya aliran darah ke jaringan karena adanya sumbatan atau penyempitan pembuluh darah), metabolisme yang abnormal, dan zat kimia (Suyanti, 2008). Skor lesio yang muncul pada KK3 adalah 2 dan 3. Skor yang mencapai angka 3 membuktikan parasetamol mampu merusak jaringan ginjal. Hasil ini menunjukkan perbedaan dengan analisis kadar ureum dan kreatinin yang menyatakan parasetamol tidak menyebabkan kenaikan hingga melebihi batas kadar normal.

Gambaran histopatologi ginjal pada KK3, yang memiliki skor lesio 2, memperlihatkan pembendungan yang sangat jelas, ditandai dengan lingkaran berwarna merah (Gambar 5). Pembendungan terjadi pada saluran darah arteriol ginjal. Nekrosis dan degenerasi juga dapat dilihat pada gambar ini, ditandai dengan lingkaran berwarna hijau, namun endapan protein tidak terlihat. Skor lesio ginjal yang muncul pada kelompok kontrol 4 (KK4) adalah 0 dan 1. Gambaran histopatologi KK4 memperlihatkan pembendungan yang jelas pada arteriol ginjal, ditandai dengan lingkaran merah (Gambar 6), namun inti sel dari epitel tubulus masih terlihat jelas dengan ukuran yang cukup seragam.

Hasil skoring lesio pada kelompok perlakuan 1 (KP1) menghasilkan skor lesio ginjal 0 dan 1. Nilai skor lesio 1 menandakan terjadinya pembendungan pada glomerulus (lingkaran merah), tetapi pada gambaran histopatologi pembendungan tidak terlihat dengan jelas (Gambar 7). Gambaran histopatologi glomerulus, sel tubulus proksimal dan distal menggambarkan inti sel yang masih jelas dengan ukuran yang seragam. Skor lesio ginjal yang muncul pada KP1 paling mendekati skor lesio ginjal KK1. Pemberian dosis 500 mg/kg BB ekstrak rimpang bangle hantu menunjukkan adanya kemampuan nefroprotektif. Namun kemampuan nefroprotektif yang ditunjukkan pada gambaran histopatologi ginjal masih belum maksimal, karena masih adanya kerusakan pada ginjal berupa pembendungan.



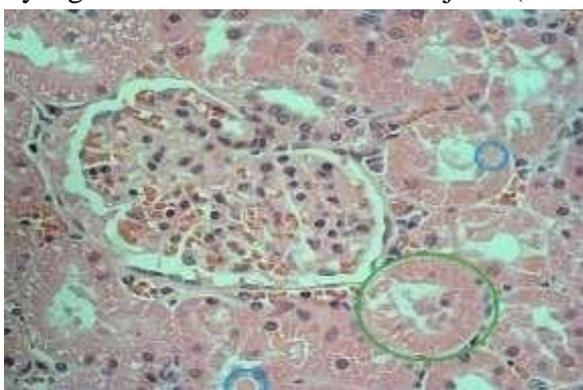
Gambar 6. Gambaran histopatologi ginjal KK4



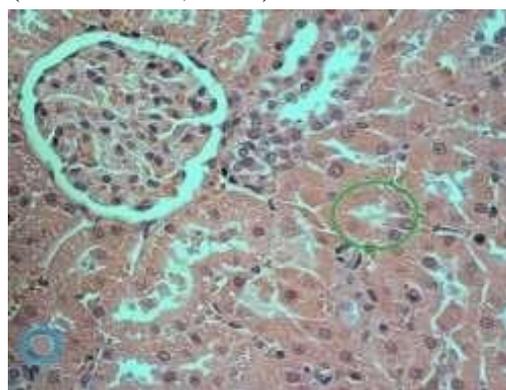
Gambar 7. Gambaran histopatologi ginjal KP1

Gambaran histopatologi ginjal pada kelompok perlakuan 2 (KP2) memiliki skor lesio ginjal 2 merata pada setiap tikus, namun endapan protein sudah nampak pada gambaran ginjal, ditandai dengan lingkaran berwarna biru (Gambar 8). Menurut Corwin (2001), endapan protein disebabkan karena terjadi peningkatan tekanan osmotik pada cairan interstitium sehingga filtrasi dan reabsorpsi dalam tubulus menjadi terganggu. Kapasitas tubulus untuk menyerap protein terlampaui dengan jumlah protein yang ada, sehingga menimbulkan endapan protein. Nekrosis tubulus, yang ditandai dengan lingkaran berwarna hijau, sudah terjadi pada

gambaran histopatologi ginjal pada KP2. Gambaran histopatologi KP2 memperlihatkan inti dari tubulus proksimal dan distal sudah banyak yang hilang. Perbedaan warna dan ukuran inti tubulus juga terlihat jelas pada KP2. Kelompok perlakuan 3 (KP3), skor lesio yang didapat kelompok ini adalah 2 dan 3. Gambaran histopatologi ginjal KP3 memperlihatkan adanya endapan protein yang ditandai dengan lingkaran berwarna biru dan nekrosis yang ditandai dengan lingkaran berwarna hijau (Gambar 9). Nekrosis yang dialami KP3 membuat inti sel tubulus proksimal dan distal tidak merata ukurannya. Selain itu, banyak sel epitel tubulus yang tidak memiliki inti. Nekrosis membuat sebagian inti sel mengalami lisis hingga menghilang (karioreksis). Nekrosis terjadi akibat adanya degenerasi sel yang berkelanjutan (Cheville, 2006). Nekrosis juga menyebabkan perubahan nuklear, yaitu menyebabkan kromatin pada inti sel yang tersisa terlihat buram/tidak jelas (kariolisis) (Kumar *et al.*, 2007).



Gambar 8. Gambaran histopatologi ginjal KP2



Gambar 9. Gambaran histopatologi ginjal KP3

Apabila dibandingkan, ketiga kelompok perlakuan (KP1, KP2, dan KP3) memiliki gambaran histopatologi ginjal yang berbeda-beda, semakin tinggi dosis yang diberikan kepada tikus percobaan, maka semakin tinggi pula kerusakan yang terjadi. Pada KP1, skor lesio mendekati skor pada KK1, memungkinkan adanya kemampuan nefroprotektif pada ekstrak rimpang bangle hantu. Namun pada dosis ekstrak yang lebih tinggi (KP2 dan KP3), skor lesio yang ditunjukkan semakin besar pula, sehingga tingkat kerusakan pada ginjal semakin tinggi. Hal ini mungkin disebabkan oleh daya sitotoksik ekstrak rimpang bangle hantu itu sendiri. Menurut Sinaga *et al.* (2011), bangle hantu memiliki daya sitotoksik yang cukup kuat dibandingkan dengan beberapa jenis suku Zingiberaceae lainnya, misalnya *Curcuma longa*, *C. mangga*, *C. zanthorhizza*, *Zingiber officinale*, dan *Z. cassumunar*.

Untuk membandingkan hasil skoring lesio pada ginjal antar kelompok kontrol dan perlakuan dilakukan analisis non parametrik Kruskal Wallis dengan menggunakan program SPSS. Hasil uji Kruskal Wallis memperlihatkan bahwa signifikansi lebih kecil dari $\alpha = 0,05$. Hasil uji menunjukkan adanya perbedaan yang bermakna pada skor lesio gambaran histopatologi ginjal tikus dari masing-masing kelompok. Pengamatan dan skoring lesio pada gambaran histopatologi ginjal memperlihatkan hasil yang berbeda dengan analisis kadar ureum dan kreatinin. Gambaran histopatologi menunjukkan bahwa parasetamol dapat merusak ginjal, tetapi hasil analisis kadar ureum dan kreatinin yang masih dalam kadarnormal. Begitu pula dengan ekstrak rimpang bangle hantu yang daya sitotoksiknya diduga mempengaruhi gambaran histopatologi ginjal. Dapat dilihat dari hasil skoring lesio pada kelompok perlakuan, semakin tinggi dosis ekstrak rimpang bangle hantu, semakin tinggi juga skor lesio pada gambaran histopatologi ginjalnya. CMC yang berperan sebagai pelarut ekstrak ternyata juga

dapat merusak ginjal, bahkan hingga mencapai skor lesio 2, walaupun pada analisis kadar ureum dan kreatinin tidak ada pengaruh dari CMC. Kerusakan ginjal padatikus percobaan hanya mencapai kerusakan jaringan sel ginjal saja, namun tidak sampai mempengaruhi perubahan kadar ureum dan kreatinin pada darah. Kadar kreatinin yang normal menandakan bahwa kerusakan fungsi ginjal belum mencapai 50%. Menurut teori, kreatinin merupakan indikator penurunan *Glomerulus Filtration Rate* (GFR) yang lebih baik daripada ureum. Alasannya adalah jumlah kreatinin yang dihasilkan lebih konstan dan kreatinin tidak diserap oleh tubulus, yaitu tempat ureum diserap (Stockham and Scott, 2002).

D. KESIMPULAN DAN SARAN

Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian yang sudah dilakukan, disimpulkan bahwa ekstrak rimpang bangle hantu (*Zingiber ottensii*) tidak memiliki pengaruh terhadap kadar ureum dan kreatinin tikus putih yang diinduksi parasetamol, tetapi memberi pengaruh negatif (merusak) terhadap organ ginjal yang terlihat dari gambaran histopatologi ginjal tikus yang diinduksi parasetamol, sehingga bangle hantu terbukti tidak memiliki kemampuan nefroprotektif.

Saran

Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai kandungan senyawa toksik yang ada pada bangle hantu.

E. UCAPAN TERIMA KASIH

Dalam kesempatan ini kami mengucapkan terima kasih kepada Kemenristekdikti dan Universitas Nasional yang telah memberikan bantuan dana penelitian, sehingga penelitian ini dapat kami laksanakan. Selanjutnya terimakasih kepada pimpinan Fakultas Ilmu Kesehatan dan Fakultas Biologi Universitas Nasional yang telah menyediakan fasilitas untuk melakukan penelitian. Kepada Kepala Laboratorium Kimia dan Laboratorium Zoologi, Staf Laboratorium BALITRO, Laboratorium Fisiologi Hewan dan Laboratorium Patologi, Institut Pertanian Bogor yang telah membantu fasilitas dalam pelaksanaan penelitian ini.

F. DAFTAR PUSTAKA

- Burtis C. A., Ashwood E. R. 1994. *Textbook of Clinical Chemistry*, 2nd edn. Philadelphia: W. B. Saunders Company.
- Cekmen M., Ilbey Y. O., Ozbek E. 2009. *Curcumin prevents oxidative renal damage induced by acetaminophen in rats. Food and Chemical Toxicology*, 47:1480-1484.
- Cheville N. F. 2006. *Introduction To Veterinary Pathology*, 2nd edn. Iowa: State University Press.
- Corwin E. J. 2001. *Buku Saku Patofisiologi*, 3rd edn. Jakarta : EGC.
- Darsono L. 2002. *Diagnosis dan Terapi Intoksikasi Salisilat dan Parasetamol. J K M*, 2:30-38.
- Goodman L. S., Gilman A. 2008. *Dasar Farmakologi Terapi*, X edn. Jakarta: EGC.
- Inagi R. 2009. *Endoplasmic Reticulum Stress in the Kidney as a Novel. Nephron ExpNephrol*, 112:1-9.
- Kumar V., Cotran R. S., Robbins S. L. 2007. *Buku Ajar Patologi Robbins*, VII edn. Jakarta: EGC.
- Loomis T. A. 2001. *Toksikologi Dasar*, Edisi ketiga edn. Semarang: IKIP Semarang Press.

- Lu F. C. 1995. *Toksikologi Dasar : Asas, Organ, Sasaran dan Penilaian Resiko*, II edn. Jakarta: UI Press.
- Malole M. B. M., Pramono C. S. U. 1989. *Penggunaan Hewan-Hewan Percobaan di Laboratorium*. Bogor: Pusat Antar Universitas Bioteknologi IPB.
- Neal M. J. 2006. *At a Glance : Farmakologi Medis*, V edn. Jakarta: Erlangga.
- Nihlatussania S. 2012. *Keefektifan Insektisida Nabati dengan Dua Metode Ekstraksi yang Berbeda*. Bogor: Departemen Proteksi Tanaman, Fakultas Pertanian, Institut Pertanian Bogor.
- Noverita, Fitria D., Sinaga E. 2009. *Isolasi dan Uji Aktivitas Antibakteri Jamur Endofit dari Daun dan Rimpang Zingiber ottensii Val. Jurnal Farmasi Indonesia*, 4:171-176.
- Price S. A., Wilson L. M. 1994. *Patofisiologi, Konsep Klinis Proses-proses Penyakit*, 4th edn Jakarta: EGC.
- Robbins S. L., Kumar V. 1995. *Patologi II*, 4th edn. Jakarta: EGC.
- Sinaga E., Suprihatin, Wiryanti I. 2014. Anticancer Activity of Methanolic Extract Bangle Hantu (*Zingiber ottensii*) Rhizomes on Breast Cancer Cell Lines MCF-7. *Proceeding International Conference on Green Technology: "The Equilibrium Technology and Nature for Civilized Living"*. Edisi 1:86-92.
- Sinaga E., Suprihatin., Wiryanti I. 2011. *Perbandingan Daya Sitotoksik Ekstrak Rimpang 3 Jenis Tumbuhan Zingiberaceae Terhadap Sel Kanker MCF-7. Jurnal Farmasi Indonesia*. 5:125-133.
- Singh D., Kaur R., Chander V. 2006. *Antioxidants in the Prevention of Renal Disease. J Med Food*. 4:443-450.
- Soewoto A., Sadikin M., Kurniati V. 2000. *Biokimia : Eksperimen Laboratorium Bagian Biokimia FKUI*. Jakarta: Penerbit Widya Medika.
- Stockham S. L., Scott M. A. 2002. *undamentals of Veterinary Clinical Pathology*, 1st edn. Iowa: Blackwell Publishing.
- Suyanti L. 2008. *Gambaran Histopatologi Hati dan Ginjal Tikus pada Pemberian Fraksi Asam Amino Non-Protein Lamtoro Merah (Acacia villosa) pada Uji Toksisitas Akut*. Skripsi. Bogor: Fakultas Kedokteran Hewan, Institut Pertanian Bogor.
- Talke H., Schubert G. E. 1965. Enzymatic urea determination in the blood and serum in the Warburg optical test. *Klin Wochenschr.*, 43:174-175.
- Wallace J. L. 2004. Acetaminophen Toxicity : No To The Rescue. *British Journal of Pharmacology*. 143:1-2.
- Widiana I. G. R, Sja'bani M., Asdie A. H. 1994. *Profil Lipid pada Penderita DM Tak Tergantung Insulin (NIDDM) yang Disertai Mikroalbuminuria. Berkala Ilmu Kedokteran*. 26:21-27.
- Zariyantey A. H., Balkis S. B., Ng W. J. 2012. *Nephroprotective Effects of Zingiber zerumbet Smith Ethyl Acetate Extract Against Paracetamol-Induced Nephrotoxicity and Oxidative Stress in Rats. Journal of Zhejiang University-SCIENCE B (Biomedicine & Biotechnology)*. 13:176-185.