



**PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK MENIRAN (*Phyllanthus sp.*) TERHADAP GAMBARAN
MIKROSKOPIK GINJAL TIKUS WISTAR YANG DIINDUKSI KARBON TETRAKLORIDA**

ARTIKEL KARYA TULIS ILMIAH

Diajukan untuk Memenuhi Tugas dan Melengkapi Persyaratan dalam Menempuh
Program Pendidikan Sarjana Fakultas Kedokteran

Disusun Oleh :
RAHMI ARDHINI
G2A.002.140

FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS DIPONEGORO
SEMARANG
2006

HALAMAN PENGESAHAN

Telah direvisi dan disetujui Artikel Karya Tulis Ilmiah dari:

Nama : Rahmi Ardhini
NIM : G2A002140
Fakultas : Kedokteran umum
Universitas : Universitas Diponegoro Semarang
Tingkat : Program Pendidikan Sarjana
Judul : Pengaruh Pemberian Ekstrak Meniran (*Phyllanthus sp.*) Terhadap Gambaran Mikroskopik Ginjal Tikus Wistar yang Diinduksi Karbon Tetraklorida
Pembimbing : dr. Noor Yazid, Sp.PA
Bagian : Patologi Anatomi

Semarang, 14 Agustus 2006

Pengaruh Pemberian Ekstrak Meniran (*Phyllanthus sp.*) terhadap Gambaran Mikroskopik Ginjal Tikus Wistar yang Diinduksi Karbon Tetraklorida

Rahmi Ardhini* Noor Yazid AD**

ABSTRAK

Latar Belakang : Karbon tetraklorida (CCl_4) adalah senyawa kimia yang tidak berwarna, mudah menguap, berbau tajam dan bersifat toksik terhadap ginjal. Metabolisme CCl_4 menghasilkan radikal bebas $CCl_3\cdot$ yang dapat mengakibatkan kerusakan pada epitel tubulus ginjal. Meniran (*Phyllanthus sp.*) mengandung *flavonoid* sebagai antioksidan, *tanin*, *filantin* dan damar. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh pemberian ekstrak meniran terhadap gambaran mikroskopik ginjal tikus Wistar yang diinduksi CCl_4 .

Metode : Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental dengan *post test only with control group design*, menggunakan sampel 27 ekor tikus Wistar betina yang dibagi menjadi tiga kelompok. Kelompok I sebagai kontrol, kelompok II diinduksi CCl_4 1% dalam minyak wijen sebanyak 1 ml/hari peroral. Kelompok III diinduksi CCl_4 1% 1 ml dan ekstrak meniran 1% 2 ml setiap hari peroral selama 21 hari. Pada hari ke-30 dilakukan terminasi, pengambilan organ, pembuatan preparat histopatologik dan penilaian gambaran mikroskopik ginjal. Data dianalisa dengan uji beda *Kruskal-Wallis* dan *Mann-Whitney*.

Hasil : Terdapat perbedaan yang bermakna jumlah sel tubulus normal antara kelompok K-P1 ($p < 0,001$), K-P2 ($p < 0,001$), P1-P2 ($p < 0,001$) dan jumlah sel tubulus nekrosis kelompok K-P1 ($p < 0,001$), K-P2 ($p < 0,001$), P1-P2 ($p < 0,001$).

Kesimpulan : Dengan pemberian ekstrak meniran didapatkan penurunan yang bermakna jumlah sel tubulus nekrosis pada ginjal tikus Wistar yang diinduksi CCl_4 1%

Kata Kunci : Gambaran mikroskopik ginjal, karbon tetraklorida, meniran

* Mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro

** Staff Pengajar bagian Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro

The Effect of Meniran (Phyllanthus sp.) Extract Administration on Microscopic Pattern of The Kidney Of Wistar Rats Induced by Carbon tetrachloride

Rahmi Ardhini* Noor Yazid AD**

ABSTRACT

Background : Carbon tetrachloride is a chemical substance that colourless, volatile liquid, sweet odor and toxic to the kidney. The metabolism of CCl_4 produce free radical $CCl_3\cdot$ that can damage kidney tubular epithelium. Meniran (*Phyllanthus sp.*) contains flavonoid, tanin, filantin and damar. Flavonoid acts as antioxidant which was able to inhibit free radicals. The purpose of this research was to know the effect of meniran extract on microscopic pattern of the kidney damage induced by carbon tetrachloride.

Method : This research was experimental study and the design was *post test only with control group design*, 27 female Wistar rats was divided into three groups. Group I was control group, group II induced by CCl_4 1% in sesame oil 1 ml/day oral dose, group III induced by CCl_4 1% 2 ml/day and meniran extract 1% 1 ml/day oral dose for 21 days. The rats were terminated at 30th day and then the microscopic pattern of Wistar rats's kidneys were examined. Data were analyzed by *Kruskall-Wallis* and *Mann-Whitney test*.

Result : There was a significant different in normal tubular cell count between K-P1 ($p < 0,001$), K-P2 ($p < 0,001$), P1-P2 ($p < 0,001$) and necrotic tubular cell K-P1 ($p < 0,001$), K-P2 ($p < 0,001$), P1-P2 ($p < 0,001$)

Conclusion : Meniran 1% had significant effect on decreasing necrotic tubular cell of rats kidney induced by CCl_4 1%

Keywords : Microscopic pattern of the kidney, carbon tetrachloride, meniran

* Undergraduate Student of Medical Faculty of Diponegoro's University

** Lecturer of Pathology Anatomy Department Medical Faculty of Diponegoro's University

PENDAHULUAN

Karbon tetraklorida (CCl_4) termasuk senyawa halogen hidrokarbon alifatik yang banyak digunakan sebagai pelarut, pestisida, bahan pendingin dan sabun. Senyawa ini bersifat toksik bagi manusia dan bahkan telah dilaporkan dapat memberikan efek karsinogenik.^{1,2}

Karbon tetraklorida dapat masuk ke dalam tubuh manusia secara inhalasi, ingesti dan kontak langsung dengan kulit. Dalam tubuh senyawa ini dapat menimbulkan kerusakan pada hati, ginjal, paru dan otak. Toksisitas karbon tetraklorida bergantung pada spesies, strain hewan coba, rute pemberian dan dosisnya. Penelitian sebelumnya menyatakan bahwa pemberian karbon tetraklorida per oral lebih besar daya toksisitasnya pada organ daripada pemberian secara inhalasi. Paparan terbanyak didapatkan pada organ hati.²

Karbon tetraklorida adalah salah satu senyawa nefrotoksik yang dapat menyebabkan Nekrosis Tubuler Akut (NTA). Radikal bebas *trichloromethyl* ($\text{CCl}_3\cdot$) yang dihasilkannya dapat mengakibatkan kerusakan pada tubulus proksimal ginjal.³ Kerusakan ini tidak disertai dengan kerusakan membran basalis sehingga memungkinkan untuk terjadinya regenerasi sel epitelnya. Oleh karena itu NTA yang disebabkan karena karbon tetraklorida ini bersifat reversibel.^{4,5}

Meniran (*Phyllanthus sp.*) merupakan tumbuhan liar suku *Euphorbiaceae*. Zat yang terkandung dalam meniran seperti *flavonoid*, *filantin*, damar dan *tanin* dipercaya berkhasiat sebagai diuretik, antioksidan, antiinflamasi, antipiretik dan penambah nafsu makan. Sebuah penelitian telah menghasilkan produk obat imunostimulan yang berasal dari meniran yang dijual di pasaran dengan nama Stimuno.^{6,7}

Referensi yang ada menyatakan bahwa *flavonoid* (sebagai antioksidan) yang terdapat dalam meniran dapat menurunkan kadar *Alanin Aminotransferase* (ALT) serum yang meningkat karena kerusakan sel hati oleh karbon tetraklorida.⁸

Dari observasi kepustakaan belum ada yang menerangkan tentang efek pemberian ekstrak meniran untuk melawan radikal bebas terhadap gambaran mikroskopik ginjal tikus *Wistar* yang diinduksi karbon tetraklorida. Perumusan masalah dari penelitian ini adalah apakah ada perbedaan yang bermakna antara gambaran mikroskopik ginjal tikus *Wistar* yang diberi ekstrak meniran dan diinduksi karbon tetraklorida dengan gambaran mikroskopik ginjal tikus *Wistar* yang hanya diinduksi karbon tetraklorida. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui pengaruh pemberian ekstrak meniran terhadap gambaran mikroskopik ginjal tikus *Wistar* yang diinduksi karbon tetraklorida

METODE PENELITIAN

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental dengan *post test only with control group design*. Penelitian dilaksanakan selama 30 hari di bagian Patologi Anatomi dan Biokimia FK UNDIP. Hewan coba yang digunakan dalam penelitian ini adalah 27 ekor tikus *Wistar* betina dari Fakultas MIPA jurusan Biologi UNNES Semarang, dengan umur 3-4 bulan, berat badan 180-200 gram, dan tidak tampak cacat secara anatomi. Besar sampel ditentukan berdasarkan rumus Federer yaitu $(t-1)(n-1) > 15$, dengan t adalah jumlah kelompok dan n adalah jumlah sampel tiap kelompok.

Induksi karbon tetraklorida dan pemberian rebusan meniran dilakukan berdasarkan penelitian Fitri Hapsari Dewi (2005) dari Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro, yaitu dengan induksi karbon tetraklorida 1% dalam minyak wijen peroral sebanyak 1 ml/hari. Pemberian ekstrak meniran 1% sebanyak 2 ml setiap hari peroral.

Tikus *Wistar* diadaptasikan dengan diit standar dan minum ad libitum selama 1 minggu, kemudian dibagi secara acak menjadi tiga kelompok. Kelompok I sebagai kontrol, hanya diberi diit standar dan minum ad libitum. Kelompok II diberi diit standar dan minum ad libitum serta induksi karbon tetraklorida 1% dalam minyak wijen sebanyak 1 ml/hari peroral. Kelompok III diberi diit standar, minum ad libitum, induksi karbon tetraklorida 1% dalam minyak wijen 1 ml setiap hari peroral, dan ekstrak meniran 1% sebanyak 2 ml setiap hari peroral. Pada hari ke-30 seluruh tikus didekapitasi dan diambil organ ginjalnya untuk dibuat preparat histopatologi, kemudian dilakukan penilaian mikroskopik. Pemeriksaan gambaran mikroskopik dilakukan pada lima lapangan pandang pada setiap preparat dengan perbesaran 400 kali. Penilaian skoring gambaran mikroskopik satu lapangan pandang adalah dihitung jumlah inti yang nekrosis dalam 20 sel tubulus. Penilaian gambaran mikroskopik dilakukan di sekitar glomerulus. Nekrosis ditandai dengan adanya inti yang piknotik, yaitu mengecil atau memadat, karyoreksis dan karyolisis.

Data yang terkumpul diolah dengan program SPSS 13.00 *for windows*. Variabel dinilai secara deskriptif dengan membuat diagram batang. Analisa analitik dengan uji *Kruskal-Wallis* dan *Mann-Whitney*.

HASIL PENELITIAN

Dari 27 sampel yang digunakan untuk penelitian ini semua memenuhi kriteria yang ditentukan. Tidak

ada mencit yang mati selama perlakuan. Dilakukan uji *Saphiro-Wilk* dan didapatkan distribusi data yang tidak normal, kemudian dilanjutkan dengan uji statistik non parametrik dalam pengolahan data.

Tabel 1. Nilai mean dan SD jumlah sel normal kelompok kontrol, perlakuan 1, perlakuan 2

Kelompok	Mean±SD
Kelompok I / Kontrol / K	86.22 ± 1.641
Kelompok II / P1 (CCl ₄)	46.11 ± 5.442
Perlakuan III / P2 (CCl ₄ + ekstrak meniran)	69.11 ± 2.147

Uji *Kruskal-Wallis* : p<0,001
 Uji *Mann-Whitney* :
 K vs P1 : p<0,001
 K vs P2 : p<0,001
 P1 vs P2 : p<0,001

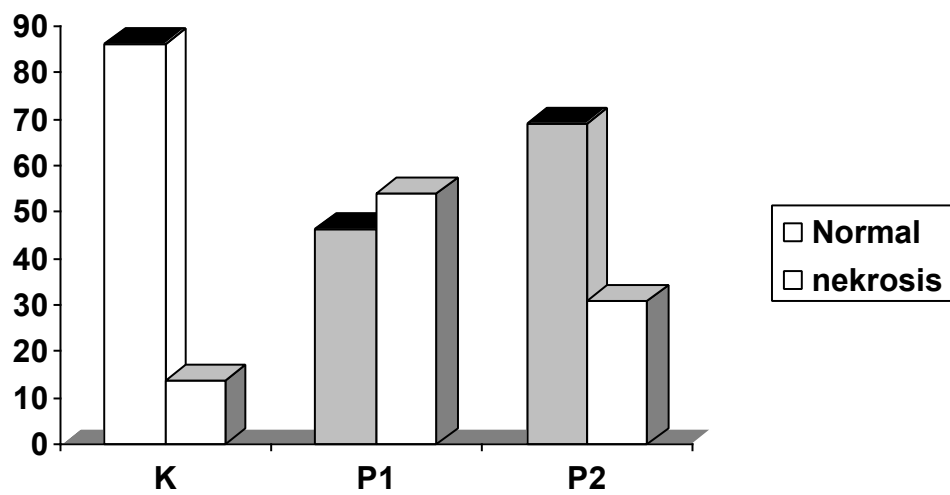
Dari data di atas dapat dilihat bahwa pada kelompok kontrol sel tubulus ginjal dalam batas normal, pada kelompok I yang diinduksi CCl₄ 1% sel tubulus normal jumlahnya mengalami penurunan dan pada kelompok II yang diinduksi CCl₄ 1% dan diberi ekstrak meniran jumlah sel normal mengalami peningkatan kembali. Pada uji *Mann-Whitney* didapatkan hasil yang bermakna antara kelompok K-P1, K-P2, P1-P2 yaitu p<0,001. Hal ini dapat disebabkan karena efek dari meniran yang berfungsi melindungi ginjal terhadap kerusakan lebih lanjut.

Tabel 2. Nilai mean dan SD jumlah sel nekrosis kelompok kontrol, perlakuan 1, perlakuan 2

Kelompok	Mean±SD
Kelompok I / Kontrol / K	13.78 ± 1.641
Kelompok II / P1 (CCl ₄)	53.89 ± 5.442
Kelompok III / P2 (CCl ₄ + ekstrak meniran)	30.89 ± 2.147

Uji *Kruskal-Wallis* : p<0,001
 Uji *Mann-Whitney* :
 K vs P1 : p<0,001
 K vs P2 : p<0,001
 P1 vs P2 : p<0,001

Tabel di atas menunjukkan bahwa pada kelompok kontrol dapat ditemukan sel tubulus yang mengalami nekrosis. Pada kelompok II sel yang mengalami nekrosis jumlahnya meningkat dan sedikit mengalami penurunan pada kelompok III. Pada uji *Mann-Whitney* didapatkan hasil yang bermakna antara K-P1, K-P2, P1-P2 yaitu p<0,001.



gambar 1. distribusi rerata tiap kelompok

Dari diagram batang di atas dapat dilihat bahwa pada kelompok kontrol ginjal dalam batas normal, jumlah sel nekrosis pada kelompok perlakuan 2 mengalami penurunan dibandingkan dengan kelompok perlakuan 1.

PEMBAHASAN

Pada penelitian ini dilakukan pemberian berulang CCl_4 1% dengan sonde untuk menginduksi nekrosis ginjal. Daya toksisitasnya pada ginjal dapat menyebabkan nekrosis tubular akut, yang kerusakannya terlihat jelas pada tubulus proksimal.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa pada kelompok I ginjal dalam batas normal walaupun dapat ditemukan sedikit nekrosis. Pada kelompok II didapatkan sel epitel tubulus normal jumlahnya lebih sedikit dibanding sel yang nekrosis. Nekrosis yang terjadi disebabkan karena karbon tetraklorida di dalam tubuh dimetabolisme oleh enzim sitokrom P-450 dan menghasilkan radikal bebas $\text{CCl}_3\cdot$ yang menyebabkan proses autooksidasi dan menghasilkan radikal lipid yang tidak stabil selanjutnya akan mengakibatkan peroksidasi lipid. Peroksidasi lipid dapat menyebabkan kerusakan membran sel, kerusakan mitokondria, denaturasi protein sel, dan akhirnya terjadi kematian sel.^{5,9} Pada kelompok III tikus yang diinduksi karbon tetraklorida dan ekstrak meniran didapatkan hasil yang lebih baik daripada kelompok II yaitu jumlah sel normal pada kelompok III lebih banyak dari sel nekrosis. Adanya perbedaan jumlah sel nekrosis kelompok perlakuan I dan perlakuan II menunjukkan bahwa dengan induksi ekstrak meniran didapatkan hasil yang lebih baik. Hal ini memberi kesan bahwa meniran mempunyai efek untuk menghambat kerusakan lebih lanjut sel tubulus ginjal akibat karbon tetraklorida.

Penelitian terdahulu melaporkan bahwa pemberian ekstrak meniran menimbulkan perubahan yang bermakna terhadap gambaran histopatologik ginjal mencit *Balb/c* yang diinduksi karbon tetraklorida.¹⁰

Aktivitas sebagai antioksidan yang dimiliki oleh sebagian besar *flavonoid* disebabkan oleh adanya gugus hidroksi fenolik dalam struktur molekulnya juga melalui daya tangkap terhadap radikal bebas serta aktivitasnya sebagai penarik logam. Sesuai mekanisme kerjanya antioksidan memiliki dua fungsi, yaitu sebagai pemberi atom hidrogen dan memperlambat laju autooksidasi yang menghambat terbentuknya radikal lipid. Dengan memberikan atom hidrogen pada radikal lipid maka radikal lipid tersebut akan berubah menjadi bentuk lebih stabil dan tidak mengakibatkan kerusakan lebih lanjut.^{8,11}

KESIMPULAN

Jumlah sel tubulus ginjal yang mengalami kerusakan akibat induksi karbon tetraklorida (CCl_4) lebih sedikit pada kelompok yang diinduksi ekstrak meniran daripada kelompok yang tidak diinduksi ekstrak meniran.

SARAN

1. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai pemberian ekstrak meniran (*Phyllanthus sp.*) dosis bertingkat pada tikus Wistar yang diinduksi karbon tetraklorida.
2. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai pemberian ekstrak meniran (*Phyllanthus sp.*) pada tikus Wistar yang diinduksi radikal bebas lain.
3. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut dengan penambahan herba lain yang mempunyai efek sinergis dengan meniran.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terima kasih kepada dr.Endang Ambarwati Sp.RM selaku reviewer. Ucapan terima kasih sebesar-besarnya kepada seluruh staf bagian Biokimia, Kimia, Patologi Anatomi, dan jurusan Biologi Fakultas MIPA UNNES yang telah membantu pelaksanaan ini. Kepada keluarga dan teman-teman (khususnya yang bekerjasama sekelompok dalam membuat karya tulis ilmiah : Orisa Sativa, Pramavita Nur Junieva).

DAFTAR PUSTAKA

1. International Programme on Chemical Safety. Available from : URL; <http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc.208.htm>. Diakses : 21 Januari 2006
2. Carbon tetrachloride. Available from : URL ; <http://www.nsc.org/library/chemical/carbonte.htm>. Diakses : 21 Januari 2006
3. Kumar V, Cotran R, Robbins SL. Basic pathology, 6th.ed. USA: Saunders Co: 1997. 439-70
4. Underwood JCE. Patologi umum dan sistematik. Jakarta: EGC: 2000. 639-80
5. Cotran RS, Kumar V, Robbins SL. Robbins pathologic basis of disease, 5th. ed. USA: WB Saunders Co: 1994. 1-35
6. Dalimarta S. Atlas tumbuhan obat Indonesia. Jakarta. Trubus Agriwidya: 2002. 42
7. Memadukan tanaman obat dan kedokteran. Available from: URL; <http://www.kompas.com/kompas-cetak/0304/16/naper/256038.htm>. Diakses : 12 Januari 2006
8. Prasetyo B. Pengaruh rebusan herba meniran (*Phyllanthus niruri L.*) terhadap kadar alanin aminotransferase mencit putih (*mus musculus*) yang diinduksi karbon tetraklorida. Yogyakarta, 2002
9. Klaasen CD. The basic science of poisons. New York: McGraw Co: 1996. 425-37
10. Dewi FH. Pengaruh rebusan meniran (*Phyllanthus niruri L.*) terhadap gambaran histopatologik ginjal mencit Balb/c yang diinduksi karbon tetraklorida. Penelitian. Semarang, 2002
11. Antioksidan: jenis, sumber, mekanisme kerja dan peran terhadap kesehatan. Available from: URL; http://rudycr.tripod.com/sem2_023/wini_trilaksani.htm. Diakses : 6 Januari 2006

Lampiran 1

- Alat dan Bahan :

- CCl_4 murni yang didapatkan dari laboratorium Kimia FK UNDIP Semarang
- Ekstrak meniran yang didapatkan dari Fakultas Farmasi UGM Yogyakarta
- Kandang tikus untuk pemeliharaan hewan coba
- Sonde lambung untuk pemberian perlakuan
- Makanan tikus Wistar sesuai anjuran adalah Cp12
- Alat dan bahan pembuatan preparat histopatologik

- Cara pembuatan ekstrak meniran 1% :

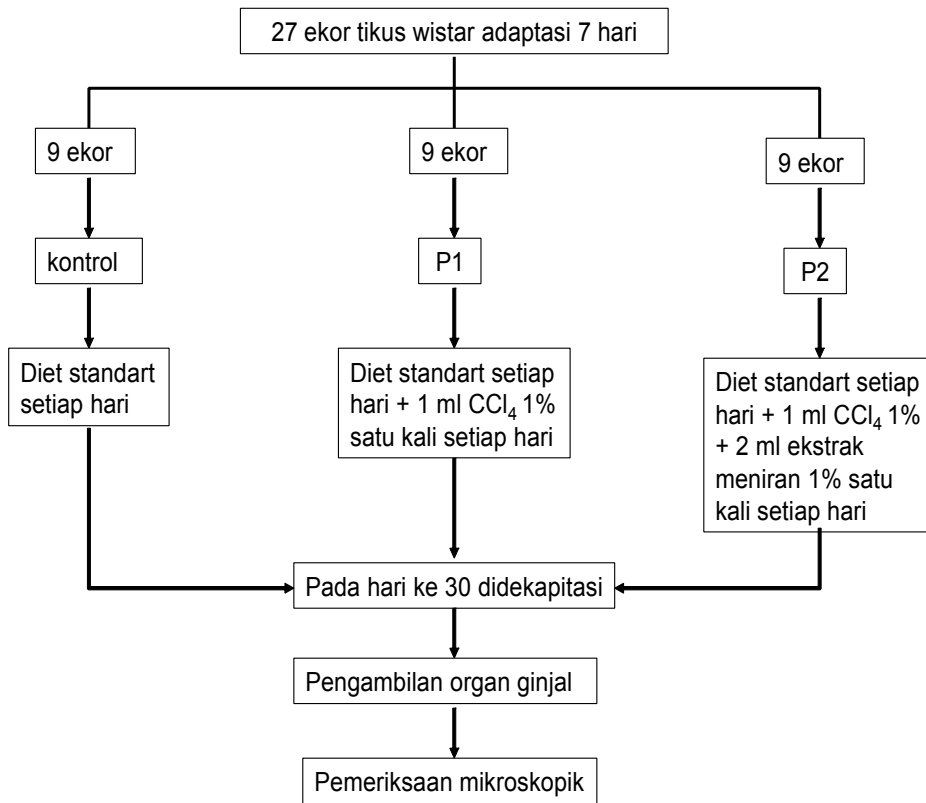
Serbuk meniran seberat 330 gram dibuat ekstrak dengan cara maserasi dengan pelarut methanol. Didapatkan ekstrak meniran sebanyak 11,66 gram. Untuk membuat ekstrak meniran 1%; diperlukan 1 gr ekstrak meniran murni, kemudian dilarutkan dengan aquadest menggunakan gelas ukur sampai mencapai volume 100ml.

- Cara pembuatan CCl_4 1% :

Untuk mendapatkan larutan CCl_4 1% digunakan CCl_4 sebanyak 1 ml kemudian dilarutkan dengan minyak wijen menggunakan gelas ukur sampai mencapai volume 100 ml.

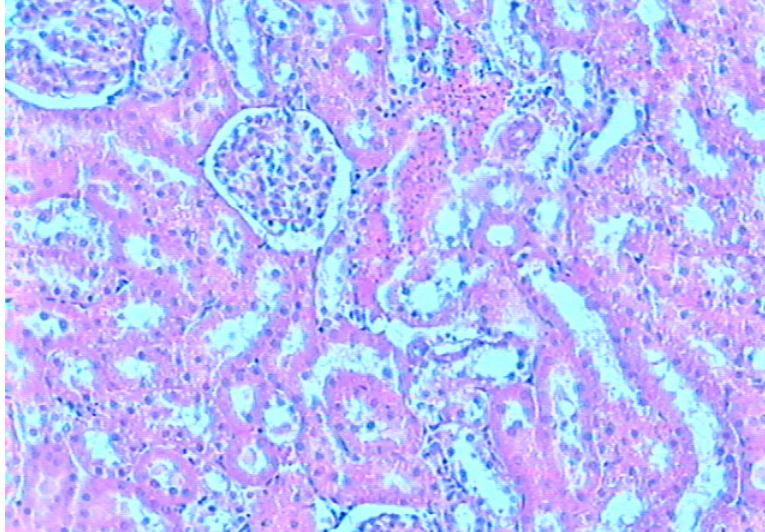
Lampiran 2

Alur Penelitian :

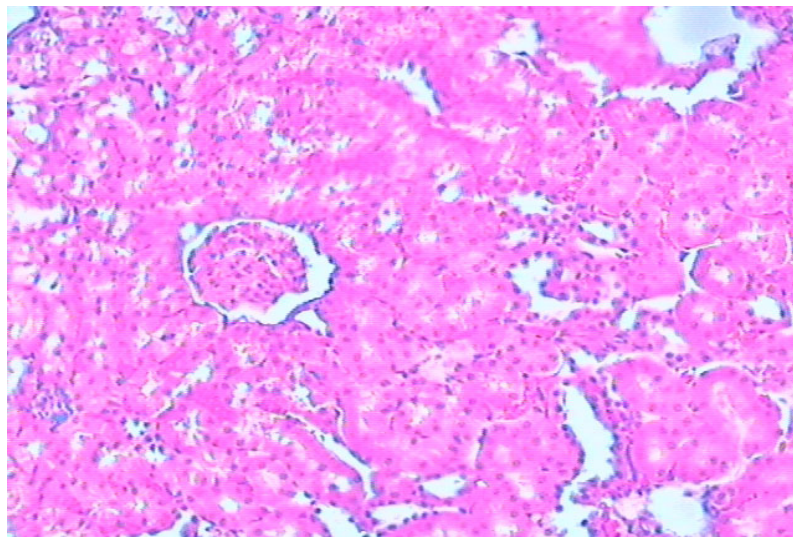


Lampiran 3

Perbesaran 200X, pengecatan HE

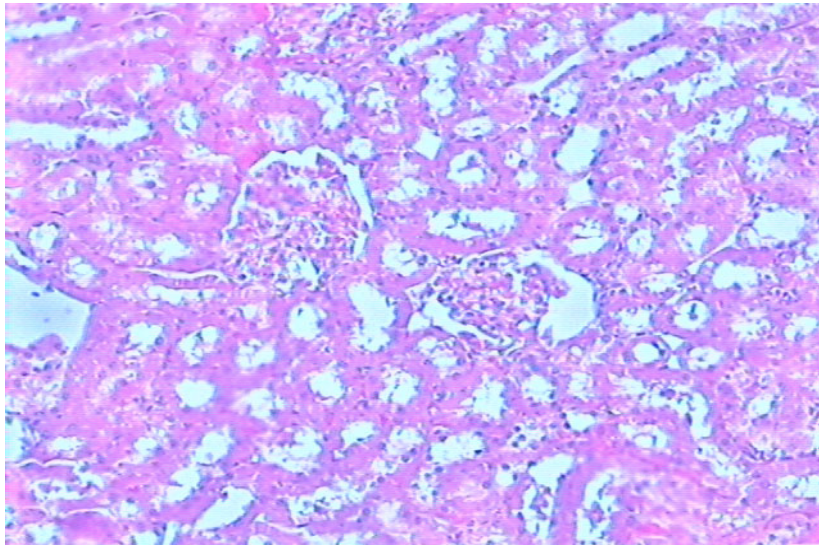


gambar 1. Tubulus ginjal tikus Wistar kelompok kontrol (K). Epitel tubulus normal ditunjukkan oleh panah hitam



gambar 2. Tubulus ginjal dengan induksi CCl₄ (P1). Panah hitam menunjukkan epitel normal, panah merah adalah epitel nekrosis

Perbesaran 200X, pengecatan HE



gambar 3. Tubulus ginjal dengan induksi CCl_4 dan ekstrak meniran (P2). Panah hitam menunjukkan epitel tubulus normal, panah hijau adalah epitel nekrosis