PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK VALERIAN TERHADAP GAMBARAN MIKROSKOPIS GINJAL DAN KADAR UREUM TIKUS WISTAR

THE EFFECT OF VALERIAN ON KIDNEY MICROSCOPIC APPEARANCE AND UREUM LEVEL OF WISTAR RAT

ARTIKEL

KARYA TULIS ILMIAH

Diajukan sebagai syarat untuk mengikuti seminar proposal karya tulis ilmiah mahasiswa program strata-1 kedokteran umum

LENORA SANDRA

G2A 006 089

PROGRAM PENDIDIKAN SARJANA KEDOKTERAN

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS DIPONEGORO

TAHUN 2010

THE EFFECT OF VALERIAN ON KIDNEY MICROSCOPIC APPEARANCE AND UREUM LEVEL OF WISTAR RAT

Lenora Sandra[1], Ratna Damma Purnawati[2]

ABSTRACT

Background: *Valerian is herbal that has sedative effect and being used for solving insomnia nowadays. Cd and Pb content in nephrotoxic Valerian which is excreted through the kidneys, so have the potential changes in the structure and function of the kidney. This study is aiming to know the effect of valerian kidney microscopic appearance and ureum level of wistar rat.*
Method:*. Experimental study of microscopic kidney with Post Test Only Control Group Design, content of urea with Pre and Post Test Only Control Group Design. The samples were 20 wistar rat, divided randomly into 4 groups. The control group (K) were given only distilled. Treatment group (P1, P2, P3) Valerian extract given orally through a sonde with a dose of 9, 18 and 36 mg / kg mouse for 3 months. Ending months of the termination of three carried out to observe microscopic kidney. Microscopic and urea Post Test data were analyzed by Oneway ANOVA test for microscopic followed by Post-Hoc test data whereas urea levels Pre Test, Post Test and delta were analyzed by Kruskal-Wallis.*
Result: *The results obtained valerian extract microscopic image of a narrowing of the renal proximal tubule kontortus. Microscopic statistical test results obtained between the control kidney (K) and treatment (P1, P2, P3) with $p < 0.05$, but between the P1-P2 ($p > 0.05$). Levels of statistical test results Pre test ($p > 0.05$), Post Test ($p > 0.05$) and delta ureum ($p > 0.05$).*
Conclusion: *Valerian extract any significant effect on the microscopic picture of kidney rats and urea content of rats.*

Keyword: *Valerian, kidney's microscopic appearance, ureum.*

1 Student of Medical Faculty Diponegoro University
2 Lecturer of Department of Histology Medical Faculty Diponegoro University

PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK VALERIAN TERHADAP GAMBARAN MIKROSKOPIS GINJAL DAN KADAR UREUM TIKUS WISTAR

Lenora Sandra[1], Ratna Damma Purnawati[2]

ABSTRAK

Latar Belakang: Valerian merupakan herbal yang memiliki efek sedatif yang mulai digunakan untuk insomnia. Kandungan Cd dan Pb dalam Valerian bersifat nefrotoksik yang diekskresi melalui ginjal sehingga memiliki kemungkinan terjadinya perubahan struktur dan fungsi ginjal. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh pemberian ekstrak Valerian terhadap gambaran mikroskopis ginjal dan kadar ureum tikus wistar.

Metode: Penelitian eksperimental mikroskopis ginjal dengan *Post Test Only Control Group Design,* kadar ureum dengan *Pre and Post Test Only Control Group Design.* Sampel berupa 20 tikus wistar dibagi secara acak menjadi 4 kelompok. Kelompok kontrol (K) hanya diberi aquades. Kelompok perlakuan (P1,P2,P3) diberi ekstrak Valerian per oral melalui sonde dengan dosis 9, 18 dan 36 mg/kgBB tikus selama 3 bulan. Akhir bulan ke-3 dilakukan terminasi untuk diamati mikroskopis ginjal. Data mikroskopis ginjal dan Post Test ureum dianalisis dengan uji *Oneway- Anova,* untuk mikroskopis dilanjutkan dengan uji *Post-Hoc* sedangkan data Pre Test dan delta kadar ureum dianalisis dengan uji *Kruskal-Wallis.*

Hasil: Hasil penelitian pemberian ekstrak valerian didapatkan gambaran mikroskopis ginjal berupa penyempitan lumen tubulus kontortus proksimal. Hasil uji statistik mikroskopis ginjal antara kontrol (K) dan perlakuan (P1,P2,P3) menunjukkan adanya perbedaan bermakna ($p<0,05$). Hasil uji statistik kadar ureum menunjukkan adanya perbedaan tidak bermakna pada Pre test ($p>0,05$), Post Test ($p>0,05$) dan delta ($p>0,05$).

Kesimpulan: Pemberian ekstrak Valerian berpengaruh terhadap gambaran mikroskopis ginjal dan kadar ureum tikus wistar.

Kata Kunci: Valerian, mikroskopis ginjal, ureum

[1] Mahasiswa Fakultas Kedokteran Undip
[2] Staf pengajar Bagian Histologi Fakultas Kedokteran Undip

PENDAHULUAN

Penggunaan tanaman obat semakin banyak diminati orang karena takut menggunakan cara lain, harga yang relatif murah dan mudah didapat. Tanaman obat telah banyak digunakan sebagai pengobatan alternatif. Didorong oleh adanya kampanye *Back to Nature* dan *Consume Less Chemical*, masyarakat dunia telah kembali menggali potensi pengobatan tradisional dengan dukungan penelitian terhadap komponen aktif tanaman obat tersebut.[1]

Salah satu bahan alam yang dapat digunakan sebagai tanaman obat adalah valerian *(Valeriana officinalis)*. Valerian merupakan herbal yang memiliki efek sedatif yang kini mulai digunakan untuk menanggulangi masalah gangguan tidur. Efek samping yang dapat ditimbulkan valerian berupa pusing, nyeri kepala, gangguan gastrointestinal dan pruritus.[2] Studi menggunakan spektrofotometer, didapatkan bahwa Al, Ca, Cd, Co, Cr, Cu, Fe, Li, Mn, Ni, Pb, V, dan Zn terkandung dalam valerian. Kadar Pb di dalamnya sekitar 10-100 mg/ kg, sedangkan kadar Cd mencapai 0,0125 mg/ kg yang sebagian besar metabolitnya mengalami ekskresi melalui ginjal. Pb dan Cd yang terdapat dalam valerian merupakan logam berat yang dapat menyebabkan perubahan fungsi ginjal dan perubahan struktur ginjal yang diawali dengan inflamasi atau degenerasi dan bila mungkin dapat berlanjut menjadi fibrosis atau bahkan nekrosis nefron.[3]

Keadaan homeostasis tubuh manusia salah satunya dipertahankan oleh fungsi ginjal yang baik. Ginjal merupakan organ ekskresi utama yang penting untuk mengeluarkan sisa – sisa metabolisme, termasuk zat – zat toksik yang masuk ke dalam tubuh.[4,5] Nefron ginjal terdiri atas glomerulus, tubulus kontortus proksimal, lengkung henle, tubulus kontortus distal dan tubulus kolektivus.[6] Fungsi ginjal dapat terganggu akibat kerusakan komponen ginjal yang salah satu penyebabnya adalah toksin logam berat. Bagian nefron yang sangat peka terhadap logam berat adalah sel epitel tubulus proksimal. Perubahan yang terjadi pada tubulus berupa penyempitan tubulus kontortus proksimal, nekrosis sel epitel tubulus kontortus proksimal dan hialin cast pada tubulus kontortus distal.

Gangguan ginjal akan menyebabkan penurunan laju filtrasi glomerulus sehingga ureum, kreatinin, asam urat, NAG, Cystatin C dan mikroalbumin yang seharusnya disaring oleh ginjal untuk kemudian dibuang melalui air seni menurun, akibatnya zat – zat tersebut akan meningkat dalam darah.[7,8] Ureum dalam darah meningkat pada kerusakan ginjal berat dan permanen.[7]

METODE PENELITIAN

Penelitian ini merupakan studi eksperimental laboratorik dengan desain yang dipakai adalah *Pre and Post Test Only Control Group Design* untuk variabel kadar ureum serum tikus wistar dan *Post Test Only Control Group Design* untuk variabel gambaran mikroskopis ginjal tikus wistar. Populasi penelitian ini adalah tikus wistar jantan, umur 8 minggu, berat badan 200 – 300 gram, sehat dan tidak ada kelainan anatomi yang tampak. Sampel penelitian diambil secara random dari populasi. Besar sampel ditentukan menurut WHO, yaitu lima ekor untuk setiap kelompok.

Penelitian ini menggunakan 20 ekor tikus wistar yang dibagi dalam empat kelompok. Masing – masing kelompok terdiri dari lima ekor tikus yang ditentukan secara acak kemudian diaklimatisasi selama 7 hari. Pada hari ke-1 dilakukan pengambilan sampel darah tikus untuk pengukuran kadar ureum *Pre Test* kemudian kelompok kontrol hanya diberi aquades, kelompok perlakuan (P1,P2,P3) diberi ekstrak Valerian per oral melalui sonde dengan dosis 9, 18 dan 36 mg/kgBB tikus selama 3 bulan. Pada akhir bulan ke-3 penelitian dilakukan pengambilan sampel darah tikus untuk pengukuran kadar ureum *Post Test* dilanjutkan terminasi untuk pembuatan dan pemeriksaan preparat mikroskopis ginjal tikus.

Gambaran histologis ginjal tikus wistar di bawah mikroskop setelah dilakukan pengecatan dengan hematoksilin eosin, dan diamati jumlah kerusakan tubulus kontortus proksimal tiap seratus tubulus dalam lima lapangan pandang dilihat pada lima area yaitu keempat sudut dan bagian tengah preparat dengan

perbesaran empat ratus kali. Kadar ureum serum tikus wistar yang diperiksa menggunakan prinsip tes kinetik dengan urease dan glutamat dehidrogenase. Alat yang digunakan adalah Cobas Integra 400 Plus-Roche secara automatik. Pengukuran derajat kerusakan tubulus, dilihat dengan adanya penyempitan lumen tubulus kontortus proksimal , nekrosis sel epitel tubulus kontortus proksimal, hialin cast tubulus kontortus distal.

Data yang diperoleh dari semua kelompok diolah dengan komputer SPSS for windows.

HASIL

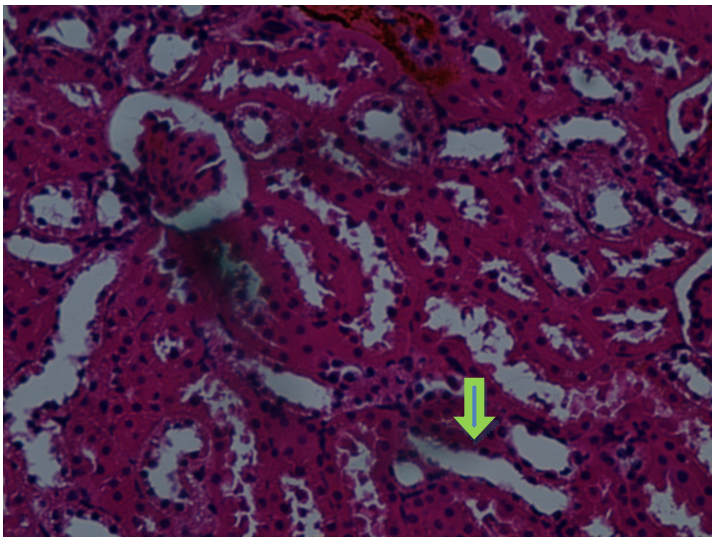
Hasil pengamatan mikroskopis ginjal yang dihitung adalah jumlah penyempitan lumen tubulus kontortus proksimal melalui lima lapangan pandang yang berbeda yaitu pada keempat sudut dan bagian tengah preparat dengan pembesaran 400x terhadap seluruh kelompok kontrol dan perlakuan. Data mikroskopik ginjal dilakukan uji normalitas menggunakan *Shapiro-Wilk* dan didapatkan distribusi normal. *Test homogeneity of variances* rerata skor mikroskopis ginjal didapatkan varian data yang sama, maka dilanjutkan uji *One Way Anova* didapatkan perubahan gambaran mikroskopis ginjal pada dua kelompok dengan nilai *p=0,000* yang menunjukkan adanya perbedaan bermakna. Hasil uji *Post Hoc* untuk menilai perbedaan antar kelompok dapat dilihat pada tabel 6.

Tabel 6. Nilai *p* pada uji *Post Hoc* antar kelompok

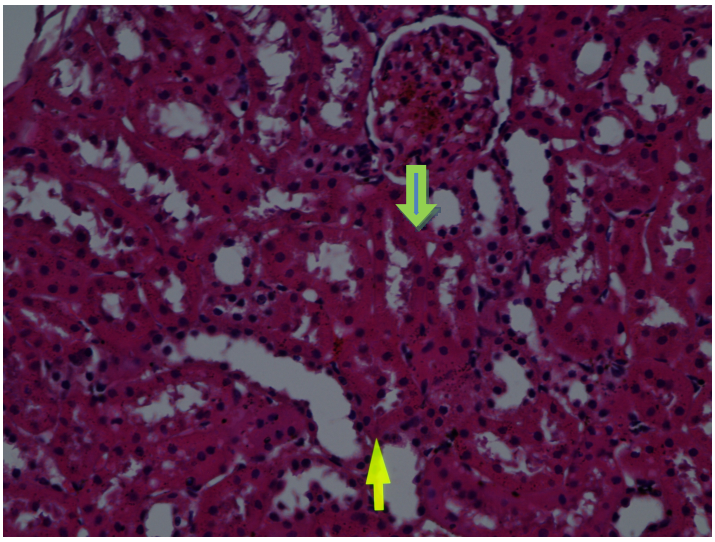
Kelompok	Kontrol	Perlakuan 1	Perlakuan 2	Perlakuan 3
Perlakuan 1	0,001*		0,054	0,000*
Perlakuan 2	0,000*	0,054		0,006*
Perlakuan 3	0,000*	0,000*	0,006*	

*ada perbedaan bermakna (*p<0,05*)

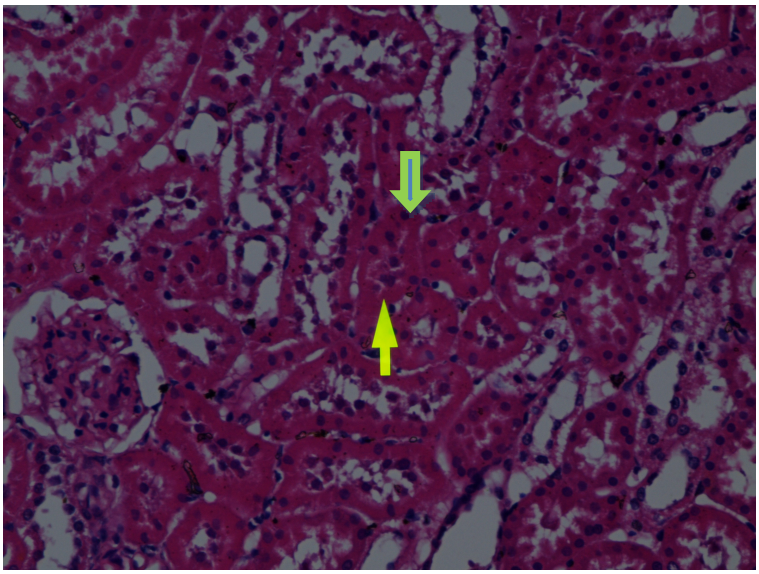
Hasil uji beda antar kelompok kontrol dan perlakuan menunjukkan perbedaan bermakna yaitu antara kontrol yang hanya diberikan aquadest dengan kelompok perlakuan 1 yang diberi ekstrak valerian dosis 9 mg/kg BB, antara kontrol dengan perlakuan 2 yang diberi dosis 18 mg/kg BB, antara kontrol dengan perlakuan 3 yang diberi dosis 36 mg/kg BB, antara perlakuan 1 terhadap perlakuan 3, antara perlakuan 2 terhadap perlakuan 3. Akan tetapi antara perlakuan 1 dan perlakuan 2 didapatkan perbedaan tidak bermakna yaitu *p= 0,054 (p> 0,05)*.



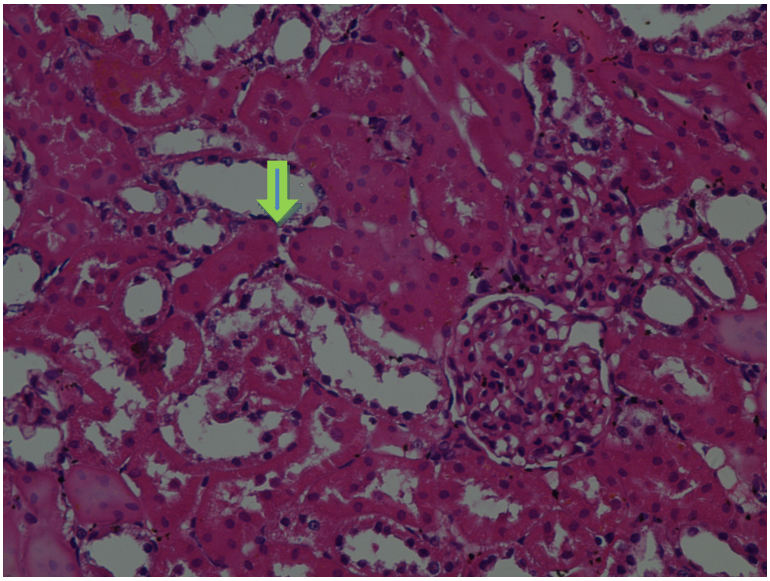
Gambar 1. Mikroskopis TC I ginjal kelompok kontrol



Gambar 2. Mikroskopis TC I ginjal kelompok perlakuan 1



Gambar 3. Mikroskopis TC I ginjal kelompok perlakuan 2



Gambar 4. Mikroskopis TC I ginjal kelompok perlakuan 3

Data delta ureum yang merupakan selisih dari kadar ureum Post Test dan kadar ureum Pre Test dilakukan uji normalitas menggunakan *Shapiro-Wilk.* Didapatkan distribusi data delta ureum tidak normal *(p= 0,000)*, sehingga dilanjutkan dengan uji *Kruskal-Wallis* dan didapatkan nilai *p= 0,917* antara kadar

ureum Pre Test dan Post Test yang menunjukkan adanya perbedaan tidak bermakna.

Data kadar ureum Pre Test dilakukan uji normalitas menggunakan *Shapiro-Wilk* dan didapatkan distribusi data tidak normal pada kelompok perlakuan 1 ($p<0.05$), sehingga dilanjutkan dengan uji *Kruskal-Wallis* dan didapatkan nilai $p=0,059$ pada kadar ureum Pre Test antar kelompok yang menunjukkan adanya perbedaan tidak bermakna.

Data kadar ureum Post Test dilakukan uji normalitas menggunakan *Shapiro-Wilk* dan didapatkan distribusi data normal pada masing – masing kelompok. *Test homogeneity of variances* rerata kadar ureum post perlakuan didapatkan varian data yang sama, maka dilanjutkan uji *One Way Anova* didapatkan nilai $p=0,212$ pada kadar ureum Post Test antar kelompok yang menunjukkan adanya perbedaan tidak bermakna.

PEMBAHASAN

Pengaruh pemberian ekstrak valerian terhadap gambaran mikroskopis ginjal menunjukkan adanya perbedaan yang bermakna. Perubahan mikroskopis ginjal berupa adanya pembengkakan epitel tubulus proksimal sehingga terjadi penyempitan tubulus yang bersifat reversibel, dimana perubahan mikroskopis ginjal cenderung meningkat sesuai dengan kenaikan dosis ekstrak valerian yang diberikan. Hal ini sesuai dengan respon terapi dan respon toksik dimana semakin tinggi konsentrasi, maka respon yang ditimbulkan semakin besar. [10]

Kandungan logam berat didalam valerian yaitu Pb dan Cd sangat potensial menyebabkan kerusakan pada ginjal. Hal ini disebabkan karena bagian dari ginjal yaitu epitel tubulus proksimal mudah rusak akibat zat – zat yang diekskresikannya.[3]

Akumulasi Cd di ginjal menimbulkan reaksi inflamasi, yaitu vasodilatasi, diikuti ekstravasasi plasma yang menimbulkan penumpukan cairan pada jaringan

intersisial. Cairan yang hipertonis di jaringan intersisial ini menyebabkan mekanisme difusi berlangsung, yaitu tertariknya cairan tersebut menuju intrasel, yang pada akhirnya menyebabkan pembengkakan sel.[11] Tubulus ginjal merupakan suatu pipa yang dibatasi epitel, apabila epitel ini mengalami pembengkakan, maka lumen tubulus tersebut akan tertutup.[12]

Perubahan mikroskopis pada penelitian ini disebabkan oleh; 1). Setiap zat larut dalam air diekskresikan melalui ginjal (Pb, Cd, Ca yang terdapat pada Valerian) memiliki potensi untuk mengganggu kenormalan epitel tubulus,[7,9] 2). Kandungan logam berat pada Valerian berupa Cd mencapai 0.0125 mg/kg yang sudah diketahui bersifat nefrotoksik dapat memberikan efek terhadap gambaran tubulus kontortus proksimal yang ditandai dengan pembengkakan epitel tubulus sehingga terjadi penyempitan tubulus. Penyempitan tubulus ini dapat menjadi suatu tanda awal kerusakan substansi nefrotoksik dalam darah.[6,12]

Pengaruh pemberian ekstrak valerian terhadap kadar ureum tikus menunjukkan adanya perbedaan yang tidak bermakna, hal ini dapat terjadi karena ureum bukan merupakan indeks yang spesifik untuk penilaian terhadap fungsi ginjal dan kadar ureum dalam serum dapat dipengaruhi oleh banyak faktor diluar ginjal. Biomarker yang digunakan pada tahap awal yaitu NAG, Cystatin C, Mikroalbumin, dll. Peningkatan kadar ureum dapat terjadi apabila ada perombakan protein yang berlebihan, kerusakan pada ginjal yang sudah berat, perdarahan, renjatan, trauma, sepsis atau tumor. Hasil penelitian pemberian ekstrak valerian memiliki efek toksik terhadap ginjal berupa degenerasi albumin yaitu akumulasi protein yang sifatnya ringan atau reversibel.[8,11]

KESIMPULAN

Pemberian ekstrak valerian berpengaruh terhadap gambaran mikroskopis ginjal berupa penyempitan lumen tubulus kontortus proksimal dan berpengaruh terhadap kadar ureum. Hasil uji statistik menunjukkan adanya perbedaan

bermakna pada gambaran mikroskopis ginjal, namun tidak bermakna terhadap kadar ureum.

SARAN

Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut dengan memperhatikan dosis, lama waktu dan biomarker misalnya NAG, Cystatin C, Mikroalbumin untuk mendapatkan hasil yang lebih baik.

Perlu berhati – hati dalam mengkonsumsi valerian dengan memperhatikan efek samping terutama pada organ ginjal yang merupakan organ ekskresi.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis memanjatkan segala puji dan syukur kehadirat Alloh SWT atas segala nikmat-Nya, dan juga penulis mengucapkan terima kasih kepada dr. Rtan Damma Purnawati, M.Kes, selaku dosen pembimbing, dr. Neni Susilaningsih, M.Si, dr. Noor Wijayahadi, M.Kes, Ph.D dan dr.Ika Pawitra Miranti, M.Kes, Sp.PA yang telah mendukung dalam penelitian ini, karyawan bagian histologi dan farmakologi, juga kepada keluarga, teman – teman dan semua pihak yang telah membantu terwujudnya penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. Myhre MJ. Herbal remedies, nephrophaty, and renal disease nephrology. Nursing journal 2000:5.

2. Valerian [homepage on the internet]. USA: National Institute of Health; c2003 [update 2008 Januari 16; cited 2008 Aug 03]. Available from http://ods.od.nih.gov/factsheets/valerian/asp.

3. Arce S, Cerutty S CS. Determination of metal content in valerian root phytopharmaceutical derivatives by atomic spectrometry. 2005 Jan-Feb;88(1):221-5. J AOAC Int.

4. Snell SS.Anatomi Klinik untuk mahasiswa kedokteran bagian 1.3th ed. Jakarta: EGC; 2006.p. 207-3.

5. Staf Pengajar Bagian Anatomi FK UNDIP. Sistema Urogenital. Semarang: Bagian Anatomi FK UNDIP.

6. Guyton, Arthur C, John E Hall. Fisiologi Kedokteran. 9th ed. Jakarta: EGC; 1997.

7. Wijaya I, Miranti IP. Patologi ginjal dan saluran kemih. Semarang: Badan Penerbit Universitas Diponegoro; 2005.p. 1-11,28-30,49-54.

8. Widmann FK. Tinjauan Klinis atas Hasil Pemeriksaan Laboratorium. 3th ed. Jakarta: EGC; 1995.p. 254-258.

9. Underwood JCE. Patologi Umum dan Sistemik. Vol.2. 2nd ed. Jakarta: EGC; 2000.p. 640-667.

10. Mycek Mj, Harvey RA, Champe PC. Farmakologi ulasan bergambar. 2nd ed. 29. Jakarta: Widya Medika; 2001. 21.

11. Sarjadi. Parologi Umum. Semarang: Badan Penerbit Universitas Diponegoro; 30. 2003.

12. Jarup L, Berglund M, elinder CG, Nordberg G, Vahter M. Health effects of cadmium exposure-a review of the literature and risk estimate. *Scand J Work Environ Health* 1998; 24 (Suppl 1): 1-51 [Medline].