

***The Effect of Administering Bastard Cedar Leaves (Guazuma ulmifolia Lamk.)  
Extract in Leveled Doses on Kidney Wistar Rat***  
Pratita Jati Permatasari<sup>1)</sup>, Noor Wijayahadi<sup>2)</sup>

**ABSTRACT**

**Background:** One of natural ingredients commonly used is bastard cedar for decreasing the body weight. Various doses of bastard cedar's products sold in the market are not concerning the side effect. The objective of this research was to acknowledge the effects of bastard cedar leaves extract in leveled doses on kidney histopathological appearance of Wistar rat.

**Method:** The research study used the post test only control group design. The sample was 25 Wistar rats and randomized into 5 groups. K group, which was aquades given was the control. Every P1, P2, P3 and P4 was only one times given by each bastard cedar leaves extract per oral with sonde 20 mg/kgBW, 200 mg/kgBW, 2000 mg/kgBW and 6324.14 mg/kgBW. In the 8<sup>th</sup> day the rats were terminated. As the following the kidneys were measured upon the weight and volume. After that they were sliced with HE stain. The proximal convulated tubules of Wistar rat's kidney were examined. Data were analyzed with ANOVA then continued by post hoc. test.

**Result:** It was shown that the damage of proximal convulated tubules in the entire threaten groups were significantly higher than the control ( $p < 0,05$ ). There were also significant differences between control and all threaten groups on measurement of the kidney weight but there was no significant difference for the measurement of kidney volume.

**Conclusion:** Bastard cedar leaves extract causes changes on kidney histopathological appearance of Wistar rat by the dose of 20 mg/kgBW. The higher the dose, the higher the damage level of proximal convulated tubules upon the control and the threaten group. There was significant difference for the measurement of kidney weight but there was no existence of administering bastard cedar leaves extract upon kidney volume.

**Keywords:** Bastard cedar, *Guazuma ulmifolia* Lamk., kidney histopathological appearance, proximal convulated tubules

<sup>1)</sup> Student of Medical Faculty Diponegoro University

<sup>2)</sup> Lecturer of Department of Pharmacology and Therapeutic, Medical Faculty Diponegoro University

**Pengaruh Pemberian Ekstrak Daun Jati Belanda (*Guazuma ulmifolia*  
Lamk.) Dosis Bertingkat terhadap Gambaran Histopatologis Ginjal Tikus  
Wistar**

*Pratita Jati Permatasari<sup>1)</sup>, Noor Wijayahadi<sup>2)</sup>*

**ABSTRAK**

**Latar belakang:** Salah satu bahan alam yang sering digunakan adalah jati belanda sebagai penurun berat badan. Berbagai macam produk jati belanda dijual dengan dosis yang sangat bervariasi tanpa memperhatikan efek sampingnya. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui efek pemberian ekstrak daun jati belanda dosis bertingkat terhadap gambaran histopatologis ginjal tikus Wistar.

**Metode:** Penelitian ini adalah penelitian eksperimental laboratorik dengan rancangan *the post test only control group design*. Jumlah sampel 25 dan dibagi menjadi 5 kelompok secara acak. Kelompok K adalah kontrol, hanya diberi akuades. Kelompok P1, P2, P3, dan P4 diberi ekstrak daun jati belanda sebanyak satu kali per oral dengan sonde 20 mg/kgBB, 200 mg/kgBB, 2000 mg/kgBB, dan 6324,14 mg/kgBB. Pada hari ke-8 tikus diternimanasi yang dilanjutkan dengan pengukuran berat dan volume ginjal. Setelah itu dilakukan pembuatan preparat histologis ginjal menggunakan pengecatan HE untuk melihat gambaran mikroskopis tubulus proksimal ginjal. Data yang dikumpulkan dianalisis dengan ANOVA kemudian dilanjutkan dengan *post hoc. test*.

**Hasil:** Hasil studi menunjukkan adanya kerusakan tubulus proksimal yang berbeda bermakna pada kelompok perlakuan dibanding kelompok kontrol ( $p < 0,05$ ). Pada pengukuran berat ginjal terdapat pula perbedaan bermakna antara kelompok kontrol dengan perlakuan tetapi tidak ditemukan perbedaan bermakna antara kelompok kontrol dengan perlakuan pada pengukuran volume ginjal.

**Kesimpulan:** Pemberian ekstrak daun jati belanda dengan dosis 20mg/kgBB menimbulkan perubahan gambaran histopatologis ginjal tikus Wistar. Tingkat kerusakan tubulus proksimal pada kontrol dan perlakuan masing-masing dosis sebanding dengan meningkatnya dosis yang diberikan. Terdapat perbedaan bermakna antara kelompok kontrol dengan perlakuan pada pengukuran berat ginjal tetapi pemberian ekstrak daun jati belanda tidak berpengaruh terhadap volume ginjal.

**Kata Kunci:** Jati belanda, *Guazuma ulmifolia* Lamk., gambaran histopatologis ginjal, tubulus proksimal

<sup>1)</sup>Mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro

<sup>2)</sup>Staf Pengajar Bagian Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro

**HALAMAN PENGESAHAN ARTIKEL KARYA TULIS ILMIAH**

**Pengaruh Pemberian Ekstrak Daun Jati Belanda (*Guazuma ulmifolia*  
Lamk.) Dosis Bertingkat terhadap Gambaran Histopatologis Ginjal Tikus  
Wistar**

Yang dipersiapkan dan disusun oleh:

**PRATITA JATI PERMATASARI**

**G2A004138**

Telah disetujui untuk ujian karya tulis ilmiah Fakultas Kedokteran Universitas

Diponegoro Semarang

**Pembimbing,**

**Dr. Noor Wijayahadi, M.Kes, Ph.D**

**NIP 132 149 104**

## PENDAHULUAN

Dewasa ini pengobatan tradisional semakin banyak diminati orang karena harganya yang relatif murah dan adanya promosi besar-besaran dari pihak produsen yang mengatakan bahwa obat tradisional itu aman dan tidak memiliki efek samping.<sup>1</sup> Ada berbagai macam jenis pengobatan tradisional seperti akupuntur, herbal terapi, terapi urine, ruqyah (pengobatan dengan menggunakan mantra atau jampi-jampi), bekam dan lain sebagainya.<sup>2</sup> Dari sekian banyak jenis tersebut, pengobatan tradisional yang sering digunakan adalah menggunakan ramuan yang terbuat dari berbagai macam tumbuhan obat. Pengobatan dengan tumbuhan obat ini telah terjadi selama berabad-abad yang penggunaannya hanya berdasarkan pada catatan-catatan kuno maupun pewarisan pengetahuan dari generasi ke generasi tentang efektifitas suatu tanaman obat.<sup>3</sup> Sayangnya hampir sebagian besar obat tradisional tersebut belum terbukti secara ilmiah tentang efek farmakologi maupun toksisitasnya.

Salah satu tumbuhan obat yang sekarang sedang gencar dipromosikan dan dipasarkan adalah jati belanda (*Guazuma ulmifolia* Lamk.). Tanaman asli Amerika yang berdasarkan literatur dibawa oleh orang Portugis ke Indonesia dan dikultivasi di Jawa Tengah dan Jawa Timur ini diyakini memiliki berbagai macam manfaat.<sup>4,5</sup> Dari sekian banyak fungsi jati belanda, penggunaannya sebagai pelangsing tampaknya paling populer dan memasyarakat di negara kita. Hal ini sangatlah wajar mengingat jumlah penderita *overweight* dan obesitas yang terus meningkat dari tahun ke tahun. Berdasarkan data yang diperoleh dari *International Obesity Task Force London*,<sup>6</sup> pada tahun 2000 jumlah penduduk

pria di Indonesia yang *overweight* mencapai 10,2% dan pasien obesitas berjumlah 1,3%, sedangkan penduduk wanita yang mengalami *overweight* jumlahnya lebih besar lagi yaitu sekitar 17,4% dan yang mengalami obesitas sebesar 4,5%. Penggunaan jati belanda sebagai pelangsing ini sangat mudah dan praktis karena dewasa ini berbagai macam produk jati belanda telah dijual secara bebas di masyarakat. Umumnya produk ini dijual dalam bentuk jamu, pil siap minum maupun ekstrak yang dikemas dalam bentuk kapsul. Jamu yang memakai daun jati belanda diantaranya adalah jamu galian singset, jamu citra wanita, jamu ideal, jamu patmosari, jamu dewi ayu dan lain-lain.<sup>7</sup>

Secara farmakokinetik, setiap zat yang masuk dalam tubuh akan mengalami absorpsi, distribusi, metabolisme, dan ekskresi.<sup>8,9</sup> Zat-zat tersebut maupun metaboliknya dikeluarkan oleh tubuh melalui proses ekskresi. Ginjal merupakan organ ekskresi utama dari tubuh,<sup>10</sup> sehingga seringkali mengalami kerusakan akibat paparan berbagai macam bahan toksik dan penggunaan obat-obatan kimia maupun herbal dalam dosis yang berlebihan.

Hingga saat ini belum ada laporan mengenai pengaruh ekstrak daun jati belanda dosis bertingkat terhadap gambaran histopatologis ginjal, padahal penggunaan jati belanda di masyarakat sebagian besar dalam bentuk ekstrak dengan dosis yang sangat bervariasi sehingga dikhawatirkan akan timbul efek toksis apabila digunakan dalam dosis berlebihan.

Dari uraian di atas dapat dirumuskan masalah yaitu apakah terdapat terdapat pengaruh pemberian ekstrak daun jati belanda dosis bertingkat terhadap ginjal tikus Wistar. Adapun tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui

pengaruh pemberian ekstrak daun jati belanda dosis bertingkat per oral terhadap ginjal tikus Wistar.

## **METODE PENELITIAN**

Penelitian ini adalah penelitian eksperimental laboratorik dengan rancangan *the post test only control group design*. Penelitian dilaksanakan di Laboratorium Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang pada bulan Maret 2008. Disiplin ilmu yang terkait adalah bidang farmakologi, histologi, dan patologi anatomi.

Sampel penelitian diperoleh dari Unit Pemeliharaan Hewan Percobaan (UPHP) Universitas Gajah Mada Yogyakarta, dengan kriteria inklusi tikus Wistar jantan, umur 3-4 bulan, berat badan 250-300 gram, sehat, tidak ada kelainan anatomis. Sebagai kriteria eksklusi adalah terjadi kecacatan anatomis pada masa penelitian.

Penentuan besar sampel berdasarkan ketentuan WHO dengan jumlah sampel minimal 5 ekor tiap kelompok.<sup>11</sup> Pada penelitian ini terdiri dari 4 kelompok perlakuan dan 1 kelompok kontrol sehingga jumlah sampel yang dibutuhkan sebanyak 25 ekor.

Sebelum mendapat perlakuan, 25 ekor tikus Wistar mengalami masa adaptasi dengan dikandangkan individual dan diberi pakan standar selama seminggu secara *ad libitum*. Tikus tersebut lalu dibagi menjadi 5 kelompok yang ditentukan secara acak. Kelima kelompok tersebut adalah :

Kelompok kontrol (K) : diberi air (pelarut)

Kelompok perlakuan 1 (P1) : diberi suspensi sediaan uji ekstrak alkohol daun jati belanda 20 mg/kgBB

Kelompok perlakuan 2 (P2) : diberi suspensi sediaan uji ekstrak alkohol daun jati belanda 200 mg/kgBB

Kelompok perlakuan 3 (P3) : diberi suspensi sediaan uji ekstrak alkohol daun jati belanda 2000 mg/kgBB

Kelompok perlakuan 4 (P4) : diberi suspensi sediaan uji ekstrak alkohol daun jati belanda 6324,14 mg/kgBB

Ekstrak alkohol daun jati belanda diperoleh dari pabrik jamu Borobudur Semarang. Penghitungan dosis untuk penelitian dilakukan berdasarkan pemakaian lazim jati belanda sebagai ramuan pelangsing di masyarakat yaitu sebesar 20 gram. Dosis ini apabila dikonversikan untuk tikus Wistar didapatkan dosis sebesar 200 mg untuk tiap kilogram berat badan tikus.

Sediaan uji diberikan pada hewan coba secara oral, satu kali selama masa uji. Pengamatan dilakukan selama 7 hari, kemudian pada hari ke-8 tikus diterminasi untuk dilakukan pengambilan ginjal lalu ditimbang beratnya dan diukur volumenya. Setelah itu, ginjal tersebut diproses dengan metode baku histologi dengan pewarnaan HE. (Lampiran 1)

Dari setiap tikus dibuat 1 preparat ginjal dan tiap preparat dibaca dalam 5 lapangan pandang yaitu keempat sudut dan bagian tengah preparat dengan perbesaran 400x. Sasaran yang dibaca adalah perubahan struktur histologis tubulus proksimal. Setiap lapangan pandang ditampilkan 2 buah glomerulus lalu dihitung jumlah tubulus yang mengalami kerusakan. Kriteria kerusakan meliputi

penyempitan lumen tubulus proksimal dan adanya *hyalin cast* pada lumen tubulus distal. Pada akhir pemeriksaan dilakukan penjumlahan tubulus yang rusak pada masing-masing tikus.

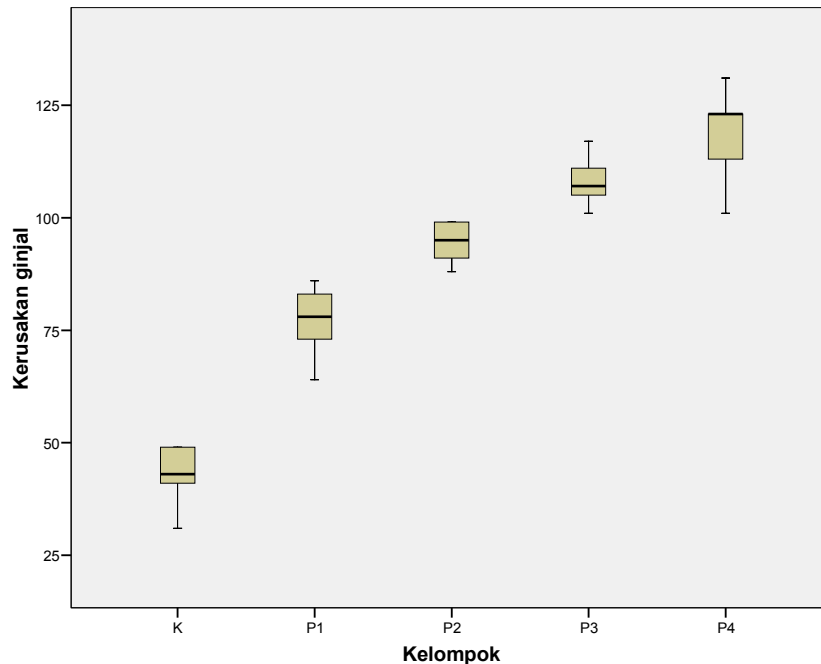
Data yang dikumpulkan merupakan data primer hasil dari pemeriksaan berat dan volume organ ginjal juga gambaran mikroskopis organ ginjal pada tiap-tiap kelompok perlakuan dibandingkan dengan kontrol. Dalam penelitian ini variabel bebas adalah pemberian ekstrak alkohol daun jati belanda dosis 20 mg/kgBB, 200 mg/kgBB, 2000 mg/kgBB, dan 6324,14 mg/kgBB. Variabel tergantung dalam penelitian ini berat dan volume organ ginjal juga gambaran mikroskopis organ ginjal.

Data yang diperoleh diolah dengan program komputer SPSS 15.00, dan diuji normalitas datanya dengan Shapiro-Wilk. Selanjutnya dilakukan uji parametrik ANOVA yang dilanjutkan dengan analisis *post hoc*.



## HASIL

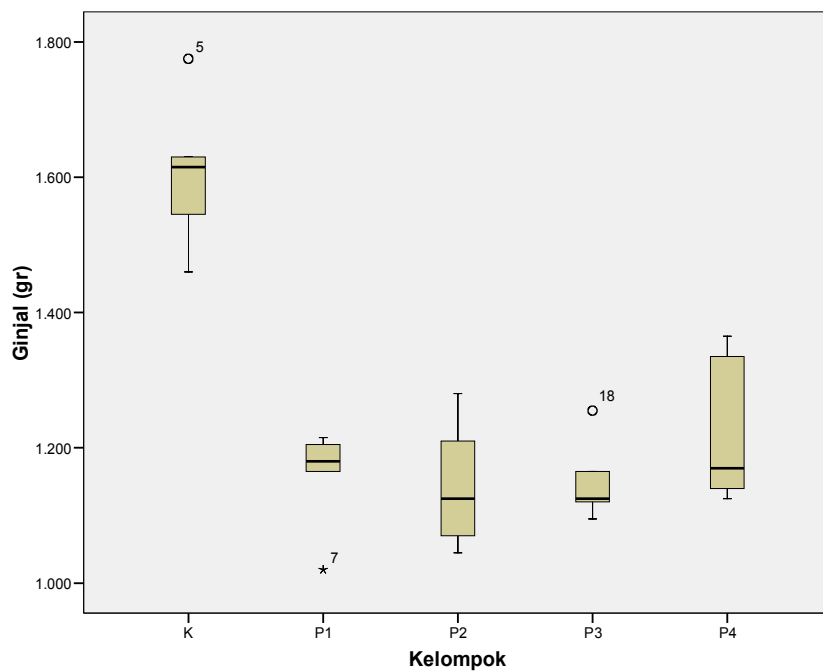
Dari penelitian ini diperoleh data sebagai berikut:



**Grafik 1.** *Box-plot* jumlah kerusakan tubulus ginjal

Pada grafik 1 tampak jumlah kerusakan tubulus ginjal yang terus meningkat sebanding dengan peningkatan dosis. Kerusakan tubulus paling sedikit terdapat pada kelompok kontrol dan terbanyak pada perlakuan 4 (P4) dimana pada kelompok tersebut diberikan ekstrak alkohol daun jati belanda dengan dosis terbanyak yaitu sebesar 6324,14 mg/kgBB. Data yang didapat tersebut kemudian diuji normalitasnya dan didapatkan nilai  $p > 0,05$  yang menunjukkan bahwa distribusi data tersebut normal. Selanjutnya data tersebut diuji homogenitasnya dengan uji varians Leuvene's yang didapatkan nilai  $p = 0,375$ . Nilai  $p$  sebesar 0,375 menunjukkan bahwa varians data di atas sama. Dengan adanya distribusi

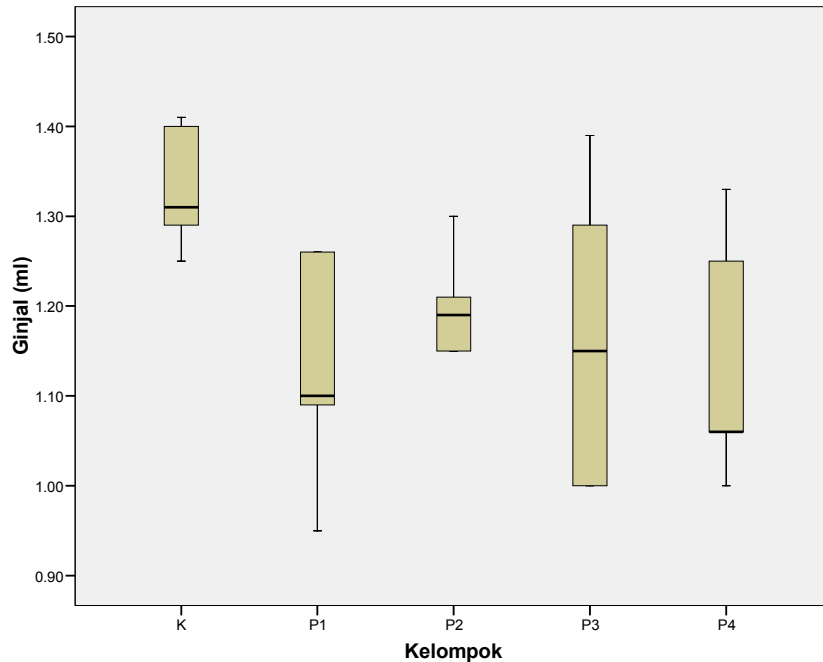
data yang normal dan varians data sama maka syarat uji parametrik ANOVA telah terpenuhi. Berdasarkan uji ANOVA didapatkan  $p=0,000$  yang menunjukkan adanya perbedaan bermakna sehingga perlu dilanjutkan dengan analisis *post hoc*. untuk mengetahui kelompok mana saja yang memiliki perbedaan bermakna. Hasil analisis *post hoc*. menunjukkan terdapat perbedaan bermakna antara kontrol dengan semua kelompok perlakuan. Selain itu ditemukan pula perbedaan bermakna antara kelompok perlakuan 1 (P1) dan kelompok perlakuan 2 (P2) namun pada kelompok perlakuan 2 (P2) dengan kelompok perlakuan 3 (P3) maupun kelompok perlakuan 3 (P3) dengan kelompok perlakuan 4 tidak ditemukan adanya perbedaan bermakna.



**Grafik 2.** *Box-plot* berat ginjal

Grafik 2 memperlihatkan berat ginjal dari masing-masing kelompok. Data diuji normalitasnya dengan Shapiro-Wilk dan didapatkan distribusinya normal ( $p > 0,05$ ). Lalu data tersebut diuji homogenitasnya dengan uji varians Leuvene's dan didapatkan hasil  $p = 0,445$  yang menunjukkan bahwa varians data sama. Karena sebaran data normal dan varians data sama maka dapat dilanjutkan dengan uji parametrik ANOVA dan didapatkan hasil  $p = 0,000$  yang menggambarkan paling tidak terdapat perbedaan berat organ ginjal secara bermakna pada dua kelompok maka, dilanjutkan dengan analisis *post hoc*.

Dari analisis *post hoc*, didapatkan perbedaan bermakna ( $p < 0,05$ ) antara semua kelompok perlakuan dengan kontrol, akan tetapi tidak terdapat perbedaan bermakna antar kelompok perlakuan.



**Grafik 3.** *Box-plot* volume ginjal

Grafik 3 memperlihatkan volume ginjal dari masing-masing kelompok. Data diuji normalitasnya dengan Shapiro-Wilk dan homogenitasnya dengan uji varians Leuvene's. Berdasarkan hasil uji didapatkan distribusi data normal dan ternyata varians datanya juga sama sehingga dilanjutkan dengan uji ANOVA yang didapatkan hasil  $p=0.108$ . Interpretasi dari nilai  $p$  tersebut adalah tidak terdapat perbedaan bermakna antara kelompok kontrol dengan perlakuan maupun antara kelompok perlakuan.

## **PEMBAHASAN**

Berdasarkan penelitian ini, ternyata pemberian jati belanda secara oral, satu kali selama masa uji menyebabkan kerusakan tubulus proksimal ginjal tikus Wistar secara mikroskopis, berupa penyempitan dan penutupan lumen tubulus proksimal yang jumlahnya sebanding dengan meningkatnya dosis yang diberikan walaupun pada P2 dengan P3 dan P3 dengan P4 tidak terdapat perbedaan bermakna. Pada percobaan ini juga tidak ditemukan adanya *hyalin cast* pada lumen tubulus distal yang juga merupakan salah satu kriteria ginjal.

Terjadinya kerusakan tubulus proksimal tikus Wistar ini setelah pemberian jati belanda ini sesuai dengan teori bahwa proses ekskresi obat yang berlangsung di ginjal dapat menimbulkan dampak buruk bagi ginjal itu sendiri.<sup>12</sup> Hal tersebut disebabkan oleh beberapa macam faktor yang salah satunya adalah walaupun berat ginjal hanya sekitar 0,4% dari berat badan, tetapi ginjal menerima darah sebesar 20% dari curah jantung melalui arteri renalis. Tingginya aliran

darah yang menuju ginjal inilah yang menyebabkan berbagai macam obat dan bahan-bahan kimia dalam sirkulasi sistemik dikirim ke ginjal dalam jumlah yang besar. Zat-zat toksik ini akan terakumulasi di ginjal dan menyebabkan kerusakan bagi ginjal tersebut.<sup>13,14</sup>

Faktor predisposisi lain yang mengakibatkan sel tubulus mudah rusak adalah luasnya bidang permukaan reabsorpsi tubulus, *metabolic rate* yang tinggi, tingginya konsumsi oksigen untuk melakukan fungsi transpor dan reabsorpsi juga kemampuan tubulus untuk mengkonsentrasi zat.<sup>15</sup> Selain itu, sistem transpor aktif untuk ion, asam-asam organik, protein dengan berat molekul rendah, peptida, dan logam-logam berat sebagian besar terjadi di tubulus proksimal sehingga menyebabkan toksisitas dan akumulasi tubulus proksimal yang pada akhirnya mengakibatkan kerusakan tubulus proksimal. Epitel tubulus proksimal yang longgar mempermudah masuknya berbagai macam komponen ke dalam sel tubulus juga diduga sebagai hal yang turut mempengaruhi kerusakan tubulus.<sup>15,16</sup>

Komposisi dari ekstrak alkohol jati belanda diduga mengandung zat-zat toksik yang merusak ginjal (*nephrotoxic agent*). Zat-zat nefrotoksik ini merusak ginjal melalui dua mekanisme yaitu merusak tubulus ginjal secara langsung maupun melalui perubahan hemodinamik.

Pemeliharaan integritas tubulus tergantung pada adhesi dari sel dengan sel maupun sel dengan matriks yang diperantarai oleh *integrins* dan *cell adhesion molecules*.<sup>16</sup> Apabila ikatan-ikatan tersebut terpapar oleh zat-zat toksik maka menyebabkan adhesi dari sel-sel rusak, apoptosis, dan sel-sel pada membrana basalis mengalami onkosis. Hal-hal tersebut akan mengakibatkan sel-sel terlepas

dari membrana basalis dan masuk ke dalam lumen tubulus. Selain itu, dapat pula menyebabkan timbulnya celah antar sel yang mengakibatkan kebocoran hasil filtrasi yang pada akhirnya menurunkan *glomerulus filtration rate (GFR)*. Kumpulan sel-sel yang lepas tadi akan beragregasi dalam lumen tubulus (adhesi antar sel) atau melekat kembali pada sel yang masih melekat pada membrana basalis sehingga menyebabkan terbentuknya *cast* dan obstruksi tubulus.<sup>15,16</sup>

Selain menimbulkan kerusakan tubulus secara langsung, zat-zat toksik juga memiliki kemampuan untuk merusak tubulus dengan cara mempengaruhi sistem hemodinamik. Beberapa zat toksik dapat merubah hemodinamik intrarenal yang memicu terjadinya vasokonstriksi. Vasokonstriksi yang berkepanjangan mengakibatkan hipoksia pada medula yang pada akhirnya menyebabkan kerusakan tubulus, penurunan tekanan perfusi, penurunan tekanan hidrostatis glomerulus, dan penurunan *GFR*.<sup>15,16</sup> Sayangnya kandungan apa dalam jati belanda yang menyebabkan terjadinya kerusakan ginjal dan mekanisme mana yang lebih berperan dalam merusak ginjal belum diketahui secara pasti.

Konstriksi arterioli dan obstruksi tubulus dapat menyebabkan nekrosis tubuler akut (NTA).<sup>13</sup> Terdapat dua jenis NTA yaitu NTA iskemik dan NTA nefrotoksik. Baik NTA iskemik maupun nefrotoksik pada dasarnya memiliki kejadian kritis yang sama yaitu melalui jejas tubuler dan gangguan aliran darah yang persisten.<sup>15</sup>

Morfologi NTA iskemik ditandai dengan nekrosis fokal sel epitel tubulus di berbagai tempat sepanjang nefron yang sering disertai dengan robekan membrana basalis (tubuloreksis) dan sumbatan *cast* pada lumen tubulus.

Kebanyakan lesi terlihat pada bagian lurus dari tubulus proksimal dan segmen tebal Henle ascendens, tetapi lesi fokal mungkin juga terjadi pada tubulus distal yang sering bersana-sama dengan *cast*. Secara bertentangan, sindroma klinik NTA bukan merupakan manifestasi dari nekrosis tubuler yang nyata, tetapi seringkali terjadi pada derajat yang lebih rendah yaitu pada jejas tubuler. Jejas tubuler ini meliputi hilangnya *brush border* pada tubulus proksimal, pembengkakan sel dan vakuolisasi juga penglepasan dari sel-sel non nekrotik menuju lumen tubulus.<sup>15</sup> Pembengkakan sel atau yang lazim dikenal dengan sebutan degenerasi albuminosa (*cloudy swelling*) inilah yang mungkin menyebabkan lumen tubulus proksimal mengalami penyempitan hingga penutupan seperti yang tampak penelitian ini. Derajat keparahan pada temuan secara mikroskopis seringkali tidak berkorelasi dengan derajat keparahan pada temuan klinik. *Eosinophilic hyaline cast* dan *pigmented granular cast* umumnya dapat ditemukan pada tubulus distal dan duktus kolektivus. NTA nefrotoksik digambarkan dengan adanya jejas epitel akut yang mencolok pada tubulus proksimal. Gambaran histologis nekrosis tubuler mungkin secara keseluruhan tidak spesifik, tetapi pada zat-zat beracun jenis tertentu memberikan gambaran yang khas. Pada NTA nefrotoksik ini didapatkan gambaran membrana basalis yang masih baik.<sup>12,15,17</sup>

Pada penelitian didapatkan perbedaan bermakna antara kelompok kontrol dengan kelompok perlakuan 1 (P1) yang diberikan ekstrak alkohol daun jati belanda 20mg/kgBB atau 1/10 dosis lazim yang digunakan masyarakat. Hal ini diduga karena kemampuan dari ginjal untuk memekatkan atau mengkonsentrasikan berbagai macam zat. Pertama, karena garam dan air yang

berasal dari filtrasi glomerulus direabsorpsi oleh tubulus sehingga zat-zat yang tersisa dalam cairan tubulus menjadi lebih pekat. Hal inilah yang mengakibatkan konsentrasi suatu zat termasuk jati belanda yang tidak toksik di dalam plasma menjadi toksik di dalam cairan tubulus. Kedua, karakteristik dari transpor ginjal adalah kemampuannya untuk mengkonsentrasi substansi xenobiotik di dalam sel. Jika suatu zat kimia disekresi secara aktif dari darah ke urin, zat kimia ini terlebih dahulu diakumulasikan dalam tubulus proksimal atau jika substansi kimia ini direabsorpsi dari urin maka akan melalui sel epitel tubulus dengan konsentrasi tinggi.<sup>14</sup>

Sel epitel tubulus proksimal mempunyai kemampuan untuk melakukan perbaikan selnya sendiri. Apabila terpapar zat toksik sel-sel yang tidak rusak dapat mengkompensasi kerusakan dengan melakukan hipertrofi, adaptasi dan proliferasi sel kemudian dilanjutkan dengan re-epitelisasi dan differensiasi. Sama halnya dengan sel yang tidak rusak, sel yang rusak tetapi belum mengalami nekrosis akan melakukan perbaikan dan adaptasi sel.<sup>16</sup> Akan tetapi zat toksik dengan dosis tertentu yang terakumulasi pada sel epitel dapat menyebabkan terganggunya proses perbaikan sel, migrasi, dan proliferasi sehingga sel tidak dapat mengkompensasi kerusakan. Hal inilah yang mengakibatkan jumlah tubulus yang mengalami kerusakan meningkat sebanding dengan peningkatan dosis yang diberikan.

Pada penelitian juga didapatkan perbedaan yang tidak bermakna antara kelompok P2 dengan P3 dan P3 dengan P4. Hal ini diduga karena pada beberapa zat yang pada bentuk awalnya tidak toksik, setelah mengalami biotransformasi



menjadi metabolit toksik. Walaupun ginjal tidak memiliki banyak enzim metabolisme xenobiotik seperti yang terdapat pada hepar tetapi beberapa reaksi enzimatik terjadi di sini karena pada tubulus proksimal ginjal ditemukan adanya P450 dan *cystein conjugate  $\beta$ -lyase*.<sup>16</sup> P450 dan *cystein conjugate  $\beta$ -lyase* akan bereaksi dengan senyawa induk untuk membentuk metabolit reaktif yang tidak stabil. Metabolit ini akan berikatan kovalen dengan makromolekul jaringan yang terdekat dengan lokasi aktivasinya dan mengakibatkan kerusakan pada ginjal.<sup>14,16</sup> Apabila jumlah P450 dan *cystein conjugate  $\beta$ -lyase* yang terdapat pada ginjal telah habis terpakai maka berapapun banyaknya dosis zat yang masuk dalam ginjal tidak akan dapat menambah jumlah kerusakan karena tidak ada lagi enzim yang bisa digunakan untuk merubah substansi induk menjadi metabolit reaktif.

Data pemeriksaan makroskopis ginjal menunjukkan perbedaan bermakna pada pengukuran berat ginjal antara semua kelompok perlakuan dengan kontrol walaupun tidak ditemukan adanya perbedaan bermakna diantara sesama kelompok perlakuan. Ginjal memiliki daya kompensasi yang besar sehingga ia akan mengalami perubahan makroskopis bila mengalami kerusakan kronis yang di luar batas kompensasinya. Adanya perbedaan bermakna antara kelompok kontrol dan kelompok perlakuan pada penelitian ini kemungkinan disebabkan waktu menimbang ginjal, lemak perinefritik yang melingkupi ginjal tidak dibersihkan terlebih dahulu sehingga turut mempengaruhi hasil penimbangan berat ginjal. Pada pemeriksaan volume ginjal tidak ditemukan adanya perbedaan yang bermakna antara kelompok kontrol dengan perlakuan sehingga adanya

sedikit perbedaan volume yang didapat pada pengukuran dapat dikatakan sebagai variasi normal dari masing-masing individu.

Berdasarkan penelitian didapatkan data bahwa pemakaian ekstrak alkohol daun jati belanda per oral dengan dosis 1/10 dosis lazim yaitu sebesar 20mg/kgBB sudah menimbulkan kerusakan tubulus ginjal yang berbeda bermakna terhadap kelompok kontrol. Ditemukan pula adanya peningkatan jumlah kerusakan tubulus ginjal yang sebanding dengan dosis yang diberikan, sehingga ekstrak alkohol daun jati belanda tidak aman apabila dikonsumsi oleh penderita penyakit ginjal dan perlu diadakan penyesuaian dosis yang aman bagi ginjal.

## **KESIMPULAN**

1. Pemberian ekstrak alkohol daun jati belanda per oral pada dosis terendah yaitu 20mg/kgBB sudah menimbulkan kerusakan ginjal tikus Wistar berupa penyempitan dan penutupan lumen tubulus proksimal.
2. Terdapat peningkatan kerusakan ginjal tikus Wistar berupa penyempitan dan penutupan lumen tubulus proksimal yang sesuai dengan peningkatan dosis ekstrak alkohol daun jati belanda yang diberikan.
3. Terdapat perbedaan yang bermakna antara kelompok kontrol dengan kelompok perlakuan pada pengukuran berat ginjal.
4. Tidak terdapat pengaruh pemberian ekstrak daun jati belanda dosis bertingkat per oral terhadap volume ginjal tikus Wistar

## **SARAN**

1. Perlu dilakukan penelitian sub kronis tentang pengaruh ekstrak alkohol daun jati belanda untuk mengetahui efek pemakaian dalam jangka waktu yang lebih lama terhadap gambaran histopatologis organ ginjal.
2. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut tentang zat aktif dari daun jati belanda yang dapat menyebabkan kerusakan ginjal.
3. Perlu dilakukan peninjauan kembali dosis lazim daun jati belanda yang digunakan dalam masyarakat agar tidak terjadi efek samping yang merugikan manusia.

## **UCAPAN TERIMA KASIH**

Penulis memanjatkan puji syukur kepada Allah Subhanahuwata'ala atas rahmat-Nya. Rasa terima kasih ditujukan penulis kepada kedua orang tua dan keluarga atas doa dan dukungannya. Penghargaan yang besar dan terima kasih penulis tujukan kepada dr. Noor Wijayahadi, M.Kes, Ph.D selaku dosen pembimbing, dr Ika Prawitra Miranti Sp. PA selaku konsultan dalam pembacaan preperat, dan kepada dr. Hidayat yang membantu dalam pembuatan foto preperat. Ucapan terima kasih ditujukan kepada pabrik jamu Borobudur sebagai penyedia ekstrak untuk sediaan uji, staf dan karyawan bagian farmakologi, bagian biokimia, dan bagian histologi. Rasa terima kasih juga ditujukan kepada dan kepada seluruh pihak dan teman-teman yang telah membantu atas terlaksananya penelitian ini.