

Gambaran Histopatologi Ginjal yang Diberikan Ekstrak Daun Widuri (*Calotropis gigantea*) dan Diinduksi Aspirin® terhadap Tikus Putih (*Rattus norvegicus*)

Histopathological Overview of Kidney Given Extract of Thistle Leaf (*Calotropis gigantea*) and Aspirin® Inducted to White Rats (*Rattus norvegicus*)

Alexander Joharry Leto Bele¹

¹Fakultas Kedokteran Hewan, Universitas Wijaya Kusuma

Corresponding author: alexander.joleto@gmail.com

ABSTRACT

This research aimed to determine the overview of gastric histopathology that contained necrosis, degeneration and inflamed-cell infiltration in gastric mucosa that inducted by aspirin and widuri leaves (*Calotropis gigantea*) extract in whiterat (*Rattus norvegicus*). The experimental animals that used in this research were 25 white rats that selected by simple random sampling technic. The design that used in this research was complete random design that divided into 5 groups of treatment and 5 repetition in each groups. The treatment group were P0 = negative control group, P1 = positive control group that gave aspirin 500 mg/kg body weight, P2 = was the group that given aspirin 500 mg/kg body weight and widuri leaves extract 50 mg/kg body weight, P3 = was the group that given aspirin 500 mg/kg body weight and widuri leaves extract 100 mg/kg body weight, P4 = was the group that given aspirin 500 mg/kg body weight and widuri leaves extract 150 mg/kg body weight. Data that collected analyzed by *Kruskal-Wallis* statistic test and *Mann-Whitney Test*. Based on the by *Kruskal-Wallis Test* and *Mann-Whitney Test*, p (Asymp.sig) < 0.05. That means there was the real different between groups of treatments. The conclusion of this research was the dosis 100 mg/kg body weight dan 150 mg/kg body weight dose of widuri leaves extract could decrease the gastric necrosis, degeneration and inflammation.

Keywords: Histopathology overview, Widuri Leaves Extract, Aspirin, White Rat

Received: 11-10-2022

Revised: 05-11-2022

Accepted: 01-12-2022

PENDAHULUAN

Indonesia memiliki keanekaragaman tanaman yang berkhasiat sebagai obat tradisional. Salah satunya adalah tanaman Widuri (*Calotropis gigantea*). Banyak tanaman tradisional memiliki aktivitas biologis yang tinggi dan mengandung berbagai senyawa kimia yang dapat mempengaruhi sel hidup suatu organisme. Beberapa senyawa yang teridentifikasi pada tanaman Widuri seperti calotropogenin, calotropin, uscharin, calotoxin, dan calactin merupakan senyawa aktif bersifat toksik pada jaringan hidup (Ahmed *et al.*, 2005).

Tumbuhan widuri (*Calotropis*

gigantea) banyak hidup di daerah yang gersang dan selama ini belum pernah dimanfaatkan, bahkan hanya dianggap sebagai rumput. Selain itu daun Widuri (*Calotropis gigantea*) dilapisi oleh zat lilin (Witono, 2008). Zat lilin berfungsi untuk mengurangi respirasi dan menahan intensitas cahaya matahari yang masuk ke dalam daun. Hal ini memungkinkan klorofil pada daun widuri memiliki daya serap yang tinggi terhadap sinar matahari (Adisti, 2007).

Beberapa hasil penelitian menyatakan adanya manfaat dari tanaman Widuri (*Calotropis gigantea*) antara lain sebagai obat batuk, gatal-gatal, obat sakit gigi, obat sakit telinga,

epilepsy, luka, keseleo dan juga diare. Selain itu, beberapa penelitian juga menyatakan adanya kandungan kimia pada daun widuri diantaranya flavonoid, polifenol, tannin, kalsium oksalat dan saponin (Lhinhatrakool dan Sutthivaiyakit, 2006).

Adapun obat golongan salisilat yang dikatakan menyebabkan keracunan bagi tubuh manusia adalah aspirin dengan angka kejadian di Inggris sebesar 5-7% dari seluruh keracunan obat yang dibawa ke rumah sakit dan menyebabkan 30-40 kematian per tahun (Wood *et al.*, 2005). Sementara di Amerika Serikat, pada tahun 2004, keracunan aspirin tingkat sedang dilaporkan sebanyak 9% dari kasus keracunan obat seluruhnya, keracunan tingkat berat 1%, dan sebanyak 64 orang meninggal dunia (0,2%) (Chyka *et al.*, 2007).

Obat golongan salisilat yang sering digunakan adalah aspirin (asam asetil salisilat). Aspirin merupakan obat yang digunakan untuk analgesik antipiretik dan antiinflamasi, yang paling mutakhir adalah sebagai antiagregasi trombosit (antitrombotik) atau antiplatelet. Salisilat tersedia dalam berbagai bentuk sediaan obat, di antaranya topikal, tablet, serbuk, dan supositoria. Selain bentuk regular, salisilat juga tersedia dalam bentuk tablet salut selaput yang diharapkan akan mengalami disolusi dalam usus halus (Chyka *et al.*, 2007; Roberts and Morrow, 2001). Aspirin mempunyai gugus asetil. Gugus asetil inilah yang nantinya mampu menginaktivasi enzim siklooksigenase, sehingga obat ini dikenal sebagai AINS (Anti Inflamasi Non-Steroid) yang unik karena penghambatan terhadap enzim siklooksigenase bersifat ireversibel, sementara Anti Inflamasi Non-Steroid lainnya menghambat enzim siklooksigenase secara kompetitif sehingga bersifat *reversible* (Majeed *et al.*, 2003).

Obat telah diketahui dapat merusak ginjal melalui berbagai mekanisme. Bentuk kerusakan yang paling sering dijumpai adalah interstitial nephritis dan glomerulonephritis. Penggunaan obat apapun yang diketahui berpotensi menimbulkan nefrotoksisitas sedapat mungkin harus dihindari pada semua penderita gangguan ginjal. Penderita dengan ginjal yang tidak berfungsi normal dapat menjadi lebih peka terhadap beberapa obat, bahkan jika eliminasinya tidak terganggu (Kenward and Tan, 2003).

Penggunaan aspirin dengan dosis yang rendah lebih spesifik untuk COX-1 dari pada COX-2. Sensitifitas COX-1 di atas COX-2 untuk dosis rendah aspirin digunakan untuk pengobatan antiplatelet. Pada kucing, paparan dari platelet kucing secara *in vitro* untuk aspirin dapat punya efek penghambatan. Platelet dikoleksi dari *ex vitro* setelah pengobatan dengan aspirin 5 mg/Kg menurunkan produksi tromboksan (TXA₂) tapi agresi platelet tidak digunakan. Walaupun aspirin telah ada selama bertahun-tahun. Hal tersebut tidak diregistrasi oleh food and drug administration (FDA) untuk digunakan pada banyak spesies. Penggunaan aspirin pada hewan secara primer berdasarkan empiric dari data yang dipublikasikan (Papich, 2016).

Dalam hal ini, peneliti ingin meneliti perubahan gambaran histopatologi ginjal yang diberikan ekstrak daun Widuri (*Calotropis gigantea*) dan diinduksi aspirin terhadap tikus putih (*Rattus norvegicus*).

METODE

Lokasi Dan Waktu Penelitian

Penelitian ini dilaksanakan di Laboratorium Klinik Hewan Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Wijaya Kusuma Surabaya, Laboratorium Farmakologi Universitas Airlangga

Surabaya dan Balai Besar Veteriner Bali untuk pembuatan ekstrak daun widuri dan preparat Histopatologi. Penelitian dilaksanakan pada bulan Februari hingga Maret 2019.

Alat Penelitian

Alat yang digunakan pada penelitian ini adalah: kandang pemeliharaan tikus putih, tempat makan dan minum, spuit 1 cc, satu set glucometer, kapas, scapel, blade, gunting bedah, pot steril, sonde oral, pinset, nampan, pot plastic ukuran 50 cc, gelas ukur, batang pengaduk, beaker glass, cover glass, tissue processor, tissue basket, rotary microtom, mikroskop Olympus DP20, glove karet dan timbangan digital.

Bahan Penelitian

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*), Daun Widuri (*Calotropis gigantea*) yang diambil dari Nusa Tenggara Timur Kabupaten Belu sebanyak 4 kg, Aspirin (generik), aquades, alkohol, larutan Netral Buffer Formalin 10% untuk fiksasi, bahan pembuatan preparat histopatologiseperti alkohol 70%, alkohol 80%, alkohol 90%, xylool, paraffin, gliserin, chloroform, CMC Na 1%, Lithium karbonat dan hematoksilin eosin (HE). Bahan pembuatan ekstrak yaitu daun widuri, CMC Na 1% n-heksan 300 ml, ethanol 500 ml, dan aquades.

Jenis Penelitian

Jenis penelitian ini adalah penelitian eksperimental dengan menggunakan rancangan acak lengkap (RAL). Dalam penelitian ini digunakan 25 ekor tikus putih yang dibagi menjadi 5 kelompok perlakuan dan 5 ulangan.

Cara pembacaan gambaran histopatologi, yaitu dengan mengamati adanya degenerasi sel epitel tubular, nekrosis sel epitel tubular, nekrosis

glomerular, infiltrasi glomerular. Masing-masing dari perubahan yang ada tersebut dihitung dengan menggunakan metode histopatologinya dengan mengacu standar yang sudah ditetapkan dari (Klopfleisch, 2013) yang telah dimodifikasi. Bentuk lesi yang diamati adalah:

Tabel 1. Skoring Penilaian Derajat Histopat Sel ginjal

Skor	Degenerasi	Nekrosis	Infiltrasi radang
0	Tidak ada	Tidak ada	Tidak ada
1	5 - 25%	5 - 25%	5 - 25%
2	25 - 50%	25 - 50%	25 - 50%
3	50 - 75%	50 - 75%	50 - 75%
4	> 75%	> 75%	> 75%

Sampel, Besaran Sampel dan Teknik Pengambilan Sampel

Pada penelitian ini sampel yang digunakan adalah tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) berumur 2 - 3 bulan dengan berat badan ± 200 gram yang diperoleh dari laboratorium hewan coba. Hewan coba diadaptasikan dalam kandang selama tujuh hari untuk menghindari stress. Tempat makan dan minum setiap hari diisi ulang untuk menghindari timbulnya penyakit. Tikus diberikan makan dan minum secara rutin dua kali sehari. Jumlah pakan yang diberikan 10% dari bobot badan tikus. Aquades diberikan secara *ad libitum* yang dimasukkan dalam *nipple* yang diletakkan diatas sangkar. Kotoran tikus dibersihkan setiap hari sekali untuk menghindari stress.

Besar sampel pada penelitian ini dihitung berdasarkan rumus Federer (Dahlan, 2011)

$$(n - 1)(t - 1) \geq 15$$

Keterangan:

n= Jumlah ulangan

t= jumlah kelompok

Pada penelitian ini digunakan 25 ekor tikus yang dibagi menjadi 5 kelompok perlakuan dengan 5 ulangan. Kelompok K(0) adalah kontrol negatif, kelompok K(1) adalah kontrol positif dan

kelompok 2, 3 dan 4 merupakan kelompok perlakuan.

Pada penelitian ini teknik penarikan sampel yang dipakai adalah Simple Random Sampling. Di mana masing-masing kelompok tikus dikelompokkan secara acak dan bukan karena adanya pertimbangan subjektif.

Pembuatan Ekstrak Daun Widuri

Daun Widuri (*Calotropis gigantean*) yang akan diekstrak sebanyak 4 kg. Pembuatan ekstrak Daun widuri dilakukan di Laboratorium Farmasi Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Airlangga. Ekstraksi menggunakan metode maserasi bergerak dengan pelarut etanol 96%. Daun dicuci terlebih dahulu, diangin-anginkan selama satu malam, kemudian ditimbang dan iris tipis-tipis, dikeringkan dalam ruangan yang tidak terkena sinar matahari langsung, proses pembuatan ekstrak memakan waktu kurang lebih 2 minggu. Setelah kering kemudian dihaluskan menjadi serbuk, selanjutnya dilarutkan dengan etanol 96% pada suhu 60°C, disaring dan difiltrat yang diperoleh diuapkan dengan rotary *evaporator* sehingga diperoleh ekstrak kental, kemudian diukur dan diencerkan dengan CMC Na 1% (Kurnijasanti, 2019).

Perlakuan Pada Hewan Coba

Penelitian ini menggunakan 25 ekor tikus jantan berumur 2-3 bulan dibagi menjadi 5 kelompok perlakuan kemudian diberikan aspirin dengan dosis 500 mg/kg BB secara peroral selama 14 hari (Enola dkk, 2018). Kelompok tikus perlakuan yang dipakai dalam penelitian ini dapat digambarkan sebagai berikut:

Kelompok Kontrol (K0) terdiri dari 5 ekor tikus di berikan akuades selama 14 hari secara *ad libitum*.

Kelompok Kontrol positif (K1) terdiri dari 5 ekor tikus putih yang

diberikan aspirin dengan dosis 500 mg/kg BB secara peroral selama 14 hari yang disuspensi oleh CMC Na 1%.

Kelompok Pertama (K2) terdiri dari 5 ekor tikus putih yang diberikan aspirin dengan dosis 500 mg/kg BB selama 14 hari dan dilanjutkan dengan pemberian ekstrak daun Widuri konsentrasi 50 mg/kg BB secara peroral selama 14 hari yang disuspensi oleh CMC Na 1%.

Kelompok Kedua (K3) terdiri dari 5 ekor tikus putih yang diberikan aspirin dengan dosis 500 mg/kg BB selama 14 hari dan dilanjutkan pemberian ekstrak daun Widuri konsentrasi 100 mg/kg BB secara peroral selama 14 hari disuspensi oleh CMC Na 1%.

Kelompok ketiga (K4) terdiri dari 5 ekor tikus putih yang diberikan aspirin dengan dosis 500 mg/kg BB selama 14 hari dan dilanjutkan pemberian ekstrak daun Widuri konsentrasi 150 mg/kg BB secara peroral selama 14 hari disuspensi oleh CMC Na 1%.

Pemberian ekstrak daun widuri diberikan setelah 1 jam pemberian aspirin yang dimaksudkan agar ekstrak daun widuri terabsorpsi. Pada hari ke-15 tikus dieuthanasi, kemudian ginjal diambil kemudian ditaruh di pot yang berisi formalin dan dilakukan untuk pembuatan preparat histopatologi.

Pada hari ke-15 semua tikus dilakukan euthanasia menggunakan chloroform di ruangan terminasi. Kemudian organ ginjal diambil untuk dilakukan pembuatan histopatologi.

Pembuatan Preparat Histopatologi

Menurut Mustaba dkk (2012) pembuatan preparat histopatologi dilakukan dengan tahapan sebagai berikut: organ tersebut difiksasi dengan menggunakan larutan Netral Buffer Formalin 10% selama minimal 24 jam. Kemudian jaringan dipotong-potong dan dimasukkan ke dalam wadah spesimen yang terbuat dari plastik.

Selanjutnya dilakukan proses

dehidrasi pada konsentrasi alkohol bertingkat yaitu alkohol 70%, 80%, 90% alkohol absolut I, absolut II masing-masing 2 jam. Lalu dilakukan penjernihan dengan xylol kemudian pencetakan menggunakan parafin sehingga tercetak di dalam blok-blok parafin dan disimpan dalam lemari es. Blok-blok parafin tersebut kemudian dipotong tipis 6-8 μm menggunakan mikrotom. Hasil potongan diapungkan dalam air hangat bersuhu 60°C (waterbath) untuk meregangkan agar jaringan tidak berlipat. Sediaan kemudian diangkat dan diletakkan pada gelas objek untuk dilakukan pewarnaan Hematoxylin dan Eosin (HE).

Pada pewarnaan HE, sediaan preparat pada gelas objek direndam dalam xylol 1 dan 2 selama masing-masing dua menit untuk dilakukan deparafinasi kemudian rehidrasi dengan perendaman secara berturut dalam alkohol absolut, alkohol 95%, dan alkohol 80% masing-masing selama dua menit, lalu dicuci dengan air mengalir. Pewarnaan dengan Hematoksin dilakukan selama 8 menit, selanjutnya dibilas dengan air mengalir, lalu dicuci dengan Lithium karbonat selama 15-30 detik, dibilas dengan air mengalir, serta diwarnai dengan Eosin selama 2-3 menit.

Sediaan yang diwarnai eosin dicuci dengan air mengalir lalu dikeringkan. Sediaan dimasukkan kedalam alkohol 95% dan alkohol absolut masing-masing sebanyak 10 kali celupan, lalu ke dalam alkohol absolut 2 selama 2 menit. Selanjutnya ke dalam xylol 1 selama 1 menit dan xylol 2 selama 2 menit. Sediaan kemudian ditetaskan dengan perekat permount dan ditutup dengan gelas penutup dan selanjutnya diperiksa di bawah mikroskop.

Pemeriksaan preparat histopatologi organ masing-masing dilakukan 5 lapang pandang mikroskop, masing-masing pada pembesaran 100x dan

400x. Perubahan histopatologi yang diamati berupa adanya nekrosis, degenerasi dan infiltrasi sel radang.

Analisis Data

Analisis data yang digunakan adalah dengan cara nonparametric yaitu uji *Kruskal-wallis Test* untuk mengetahui ada atau tidaknya perbedaan pada semua kelompok. Sedangkan untuk mengetahui ada atau tidaknya perbedaan rata-rata antara 2 kelompok dari semua kelompok tersebut adalah *Mann-Whitney Test*.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Degenerasi Hidropik Sel Ginjal

Setelah dilakukan penelitian tentang gambaran histopatologi ginjal tikus yang diberi ekstrak daun widuri dengan induksi aspirin didapatkan data hasil pengamatan pada masing-masing kelompok di sajikan dalam tabel 2.

Hasil analisis menggunakan Uji Kruskal Wallis dengan nilai $P < 0.05$ maka terdapat perbedaan yang signifikan atau nyata antara perlakuan kelima kelompok sedangkan jika $P > 0.05$ maka tidak terdapat perbedaan yang signifikan antara perlakuan kelima kelompok. Hasil analisis uji Kruskal Wallis untuk kelima kelompok tersebut mempunyai nilai P *Asymp. Sig* < 0.05 maka dapat disimpulkan terdapat perbedaan yang signifikan antara perlakuan kelima kelompok tersebut. Setelah dilakukan uji Kruskal Wallis, maka dilanjutkan dengan uji Mann Whitney untuk mengetahui ada atau tidaknya perbedaan rata-rata antara dua kelompok dari semua kelompok tersebut. Hasil analisis uji Mann Whitney antara kelompok kontrol (P0 dan P1), (P0 dan P2), (P0 dan P3), (P1 dan P3), (P1 dan P4), (P2 dan P4), memiliki nilai $P < 0.05$ maka dapat disimpulkan bahwa terdapat perbedaan antara masing-masing kedua kelompok

Tabel 2. Rerata skoring kelompok kontrol dan perlakuan degenerasi hidropik

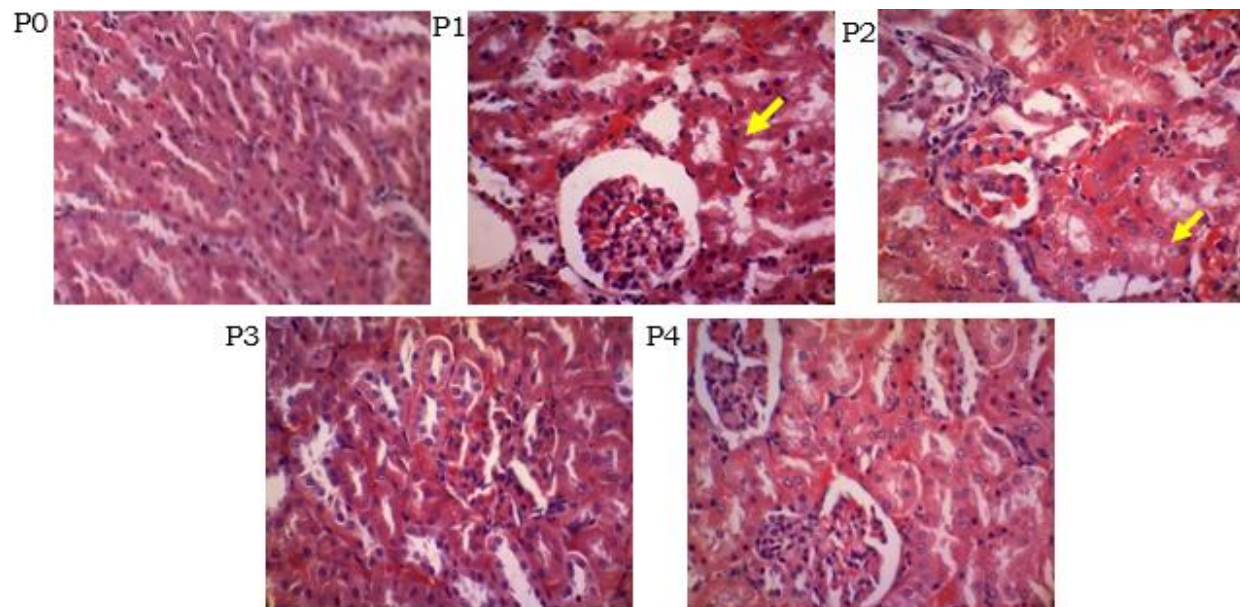
Perlakuan	Tingkat degenerasi Hidropik (Mean ± SD)
P0	0.000 ^a ± 0.000
P1	1.200 ^c ± 0.837
P2	1.000 ^c ± 0.707
P3	1.200 ^c ± 0.447
P4	0.400 ^b ± 0.548

Tabel 3. Rerata skoring kelompok kontrol dan perlakuan nekrosis

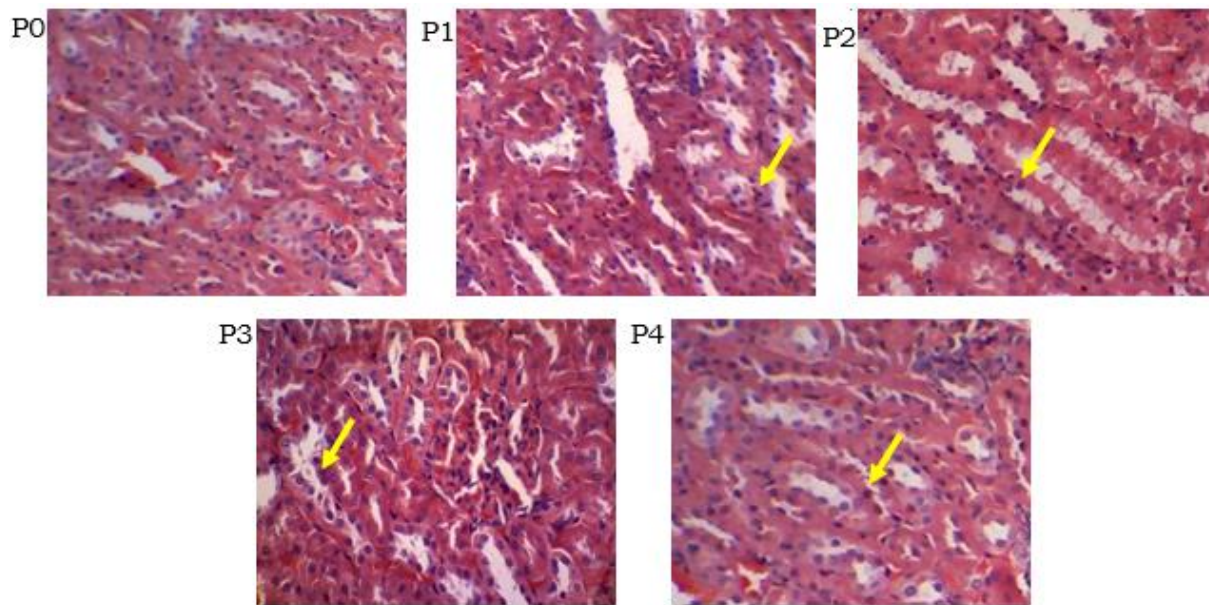
Perlakuan	Tingkat Nekrosis (Mean ± SD)
P0	0.200 ^a ± 0.447
P1	2.600 ^c ± 1.140
P2	2.400 ^c ± 0.548
P3	1.800 ^c ± 0.447
P4	1.400 ^c ± 0.548

Tabel 4. Rerata skoring kelompok kontrol dan perlakuan infiltrasi sel radang

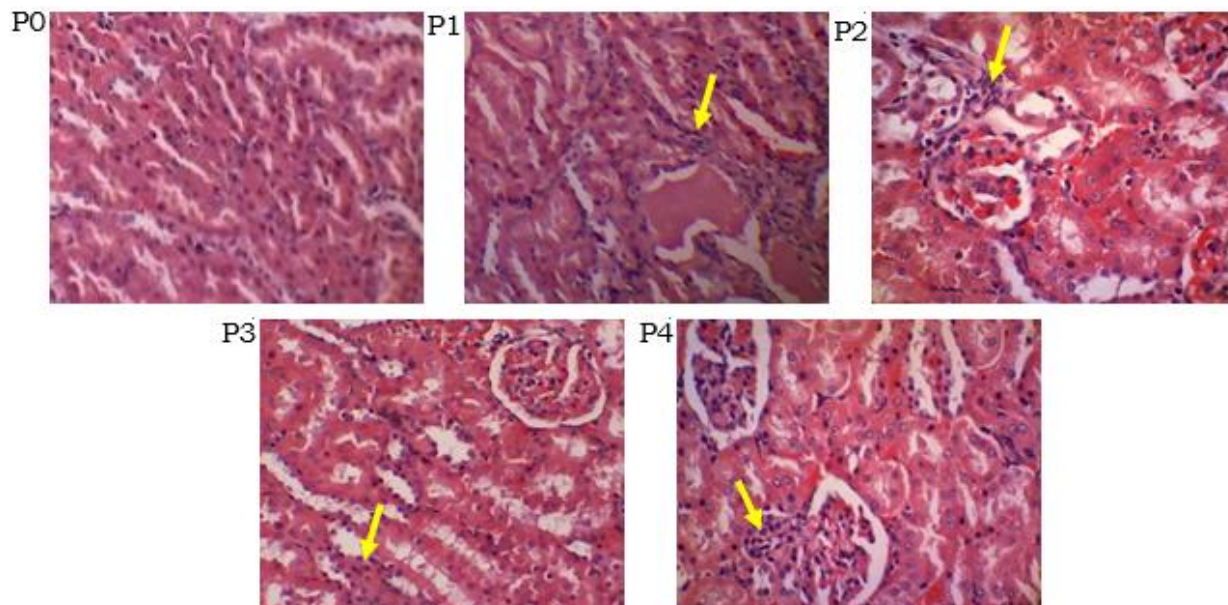
Perlakuan	Tingkat Infiltrasi Sel Radang (Mean ± SD)
P0	0.200 ^a ± 0.447
P1	2.800 ^c ± 1.095
P2	1.800 ^c ± 0.447
P3	1.400 ^c ± 0.548
P4	1.200 ^c ± 0.447



Gambar 1. Patologi ginjal tikus putih (*Rattus norvegicus*) pada kelompok P0 tidak terdapat degenerasi, P1 = 36,4% dan P2 = 15,3%), sedangkan pada P3 = 7% dan P4 = 2% (pewarnaan HE: 400x).



Gambar 2. Patologi ginjal tikus putih (*Rattus norvegicus*) pada kelompok P0 = 24%, P1 = 59,82%, P2 = 57%, P3 = 52,52% P4 = 33,8% (pewarnaan HE: 400x).



Gambar 3. Patologi ginjal tikus putih (*Rattus norvegicus*) pada kelompok P0 dengan presentasinya 5%, P1 dan P2 (terdapat adanya peradangan dengan nilainya sebesar 31,74 dan 11,28%), pada P3 dan P4 mulai mengalami penurunan P3 = 7% sedangkan P4 = 5 % (pewarnaan HE: 400x).

tersebut, sedangkan (P0 dan P4), (P1 dan P2), (P2 dan P3), (P3 dan P4) mempunyai nilai $P > 0.05$ maka dapat disimpulkan bahwa tidak terdapat perbedaan antara kedua kelompok.

Nekrosis Sel Ginjal

Setelah dilakukan penelitian tentang gambaran histopatologi ginjal tikus yang diberi ekstrak daun widuri dengan induksi aspirin didapatkan data

hasil pengamatan pada masing-masing kelompok disajikan dalam tabel 3.

Hasil analisis menggunakan uji Kruskal Wallis untuk kelima kelompok tersebut mempunyai nilai P *Asymp. Sig* < 0.05 maka dapat disimpulkan terdapat perbedaan yang signifikan/nyata antara perlakuan kelima kelompok tersebut. Setelah dilakukan uji Kruskal Wallis, maka dilanjutkan dengan uji Mann Whitney untuk mengetahui ada atau tidaknya perbedaan rata-rata antara dua kelompok dari semua kelompok tersebut. Hasil analisis uji Mann Whitney antara kelompok control (P0 dan P1), (P0 dan P2), (P0 dan P3), (P0 dan P4), (P1 dan P3), (P1 dan P4), (P2 dan P4), memiliki nilai $P < 0.05$ maka dapat disimpulkan bahwa terdapat perbedaan antara masing-masing kedua kelompok tersebut, sedangkan (P1 dan P2), (P2 dan P3), (P3 dan P4), mempunyai nilai $P > 0.05$ maka dapat disimpulkan bahwa tidak terdapat perbedaan antara masing-masing kedua kelompok.

Radang Sel Ginjal

Setelah dilakukan penelitian tentang gambaran histopatologi ginjal tikus yang diberi ekstrak daun widuri dengan induksi aspirin didapatkan data hasil pengamatan pada masing-masing kelompok disajikan dalam tabel 4.

Hasil analisis data dari tikus putih menggunakan uji Kruskal Wallis untuk kelima kelompok tersebut mempunyai nilai $P < 0.05$ maka dapat disimpulkan terdapat perbedaan yang signifikan/nyata antara perlakuan kelima kelompok tersebut. Setelah dilakukan uji Kruskal Wallis, maka dilanjutkan dengan uji Mann Whitney untuk mengetahui ada atau tidaknya perbedaan rata-rata antara dua kelompok dari semua kelompok tersebut. Hasil analisis uji Mann Whitney antara kelompok control (P0

dan P1), (P0 dan P2), (P0 dan P3), (P0 dan P4), (P1 dan P3), (P1 dan P4), memiliki nilai $P < 0.05$ maka dapat disimpulkan bahwa terdapat perbedaan antara masing-masing kedua kelompok tersebut, sedangkan (P1 dan P2), (P2 dan P3), (P2 dan P4), (P3 dan P4), mempunyai nilai $P > 0.05$ maka dapat disimpulkan bahwa tidak terdapat perbedaan antara masing-masing kedua kelompok.

Degenerasi

Pada uji Kruskal Wallis dari kelima kelompok tersebut mempunyai nilai $P 0.020 < 0.05$ maka terdapat perbedaan nyata antara perlakuan kelima kelompok. Pada uji Mann Whitney yang didapatkan nilai (P0 dan P1 = 0.018), (P0 dan P2 = 0.017), (P0 dan P3 = 0.004), (P1 dan P3 = 0.042), (P1 dan P4 = 0.020), (P2 dan P4 = 0.042) memiliki nilai $P < 0.05$ dapat disimpulkan bahwa terdapat perbedaan antara masing-masing kedua kelompok tersebut, sedangkan (P0 dan P4 = 0.134), (P1 dan P2 = 0.650), (P2 dan P3 = 0.650), (P3 dan P4 = 0.0549) mempunyai nilai $P > 0.05$ maka dapat disimpulkan bahwa tidak terdapat perbedaan antara masing-masing kedua kelompok.

Berdasarkan data di atas, pengaruh aspirin terhadap sel ginjal sangat berpengaruh sehingga ada perbedaan antara kelompok kontrol dan perlakuan. Mekanisme kerja obat aspirin terhadap ginjal melalui eksresi sebesar 5,6% sampai 35,6% (Rashid *et al*, 2003). Terdapat korelasi positif antara pH urin dengan klirens asam salisilat, dimana alkalinisasi (peningkatan pH urin) akan meningkatkan klirens asam salisilat yang selanjutnya meningkatkan ekskresi asam salisilat melalui urin (Buck, 2007). Selain itu pada urin, asam salisilat berada dalam bentuk tidak terionn sehingga direabsorpsi kembali menyebabkan konsentrasi salisilat

dalam darah lebih tinggi. Oleh karena itu dinyatakan bahwa ekskresi salisilat selain dipengaruhi filtrasi glomerular juga dipengaruhi oleh reabsorpsi dalam tubulus (Majeed, 2003).

Pada hasil statistik ekstrak daun widuri dapat mempengaruhi kesembuhan sel yang mengalami degenerasi terlihat pada kelompok perlakuan P3 dan P4 karena diberikan dosis ekstrak daun widuri sebesar 100 mg/Kg BB dan 150 mg/Kg BB. Daun widuri mengandung zat aktif berupa saponin, flavonoid, polifenol, tanin, dan kalsium oksalat yang berfungsi untuk memperbaiki sel yang rusak akibat radikal bebas, dan juga dapat membantu mengobati alergi dan kondisii peradangan (Lhinhatrakool dan Sutthivaiyakit, 2006).

Nekrosis

Pada uji Kruskal Wallis dari kelima kelompok tersebut mempunyai nilai $P < 0.003 < 0.05$ maka terdapat perbedaan nyata antara perlakuan kelima kelompok tersebut. Pada uji Mann Whitney dengan nilai P dari masing-masing kedua kelompok adalah (P0 dan P1 = 0.009), (P0 dan P2 = 0.006), (P0 dan P3 = 0.007), (P0 dan P4 = 0.014), (P1 dan P3 = 0.018), (P1 dan P4 = 0.013), (P2 dan P4 = 0.031) memiliki nilai $P < 0.05$ dapat disimpulkan bahwa terdapat perbedaan antara masing-masing kedua kelompok, sedangkan (P1 dan P2 = 0.650), (P2 dan P3 = 0.093), (P3 dan P4 = 0.221), mempunyai nilai $P > 0.05$ dapat disimpulkan bahwa tidak terdapat perbedaan antara masing-masing kedua kelompok.

Gangguan pada ginjal terjadi karena adanya hambatan biosintesis prostaglandin ginjal (PGE1 dan PGE2) yang merupakan vasodilatator yang kuat yang masing-masing disintesis dalam medula dan glomerulus dan terlibat dalam pengendalian aliran darah ke ginjal serta ekskresi garam dan air.

Inhibisi prostaglandin ini yang kemudian akan menyebabkan gangguan pada fungsi ginjal seperti (i) gangguan pada keseimbangan cairan dan elektrolit, (ii) penurunan fungsi ginjal akut, (iii) sindrom nefrotik dengan nefritis interstitial dan (iv) nekrosis papilla (Contran dkk, 2007).

Pada data statistik, mulai berkurangnya nekrosis dapat terlihat pada kelompok perlakuan P2, P3 dan P4 karena diberikan dosis ekstrak daun widuri sebesar 50 mg/Kg BB, 100 mg/Kg BB dan 150 mg/Kg BB. Pengaruh ekstrak daun widuri terhadap tingkat kesembuhan sel ginjal yang mengalami nekrosis disebabkan karena daun widuri memiliki zat aktif misalnya flavonoid yang dapat memperbaiki sel yang rusak akibat radikal bebas (Lhinhatrakool and Sutthivaiyakit, 2006).

Infiltrasi Sel Radang

Pada uji Kruskal Wallis dari kelima kelompok tersebut mempunyai nilai $P < 0.002 < 0.05$ dapat disimpulkan terdapat perbedaan yang nyata antara kelima kelompok tersebut. Pada uji Mann Whitney dengan nilai P dari masing-masing kedua kelompok tersebut adalah (P0 dan P1 = 0.006), (P0 dan P2 = 0.007), (P0 dan P3 = 0.014), (P0 dan P4 = 0.015), (P1 dan P3 = 0.031), (P1 dan P4 = 0.014), memiliki nilai $P < 0.05$ dapat disimpulkan bahwa terdapat perbedaan antara masing-masing kedua kelompok, sedangkan (P1 dan P2 = 0.093), (P2 dan P3 = 0.221), (P2 dan P4 = 0.072), (P3 dan P4 = 0.513) memiliki nilai $P > 0.05$ dapat disimpulkan bahwa tidak terdapat perbedaan antara masing-masing kedua kelompok.

Adanya mekanisme kerja aspirin yang menghambat biosintesis prostaglandin melalui inhibisi cyclooxygenase (COX) dapat menyebabkan nekrosis papila ginjal, serta peradangan. Dengan pemberian ekstrak daun widuri sebesar 100mg/Kg

BB dan 150 mg/Kg BB terdapat penurunan peradangan pada kelompok perlakuan P3 dan P4 dikarenakan daun widuri mengandung zat aktif berupa flavonoid, saponin, dll (Singh *et al*, 2014).

KESIMPULAN

Dari penelitian yang telah dilakukan, dapat disimpulkan bahwa terdapat perubahan gambaran histopatologi degenerasi hidropik, nekrosis, dan infiltrasi sel radang pada ginjal yang diberikan ekstrak daun Widuri (*Calotropis gigantea*) dan diinduksi aspirin pada tikus putih (*Rattus norvegicus*). Pemberian dosis ekstrak daun widuri sebanyak 100 mg/kgBB dan 150 mg/kgBB dapat memberikan efek penghambat pada kinerja obat aspirin.

DAFTAR PUSTAKA

- Adisti, R.A. 2007. Fungsi Alat Tubuh Tumbuhan. Institut Pertanian Bogor. Bogor. Agoes G. 2007. Teknologi Bahan Alam. 21,38 – 39. Bandung: ITB Press
- Ahmed, M. K. K, A. C. Rana, V. K. Dixit. 2005. *Calotropis* Species (Asclepiadaceae)–A Comprehensiv Review. Pharmacognosy Magazine Vol 1, Issue 2.
- Buck M.L., 2007, Use of Aspirin in Children with Cardiac Disease. Pediatric Pharmacotherapy. Newsletter 2007; 13.
- Chyka P.A., Erdman A.R., Christianson G., Wax P.M., Booze L.L., Manoguerra A.S., *et al.*, 2007. Salicylate poisoning: An evidence-based consensus guideline for out-of-hospital management. Clin Toxicol 45:95-131.
- Contran, RS, H Rennke, V Kumar. 2007. Ginjal dan Sistem Penyalyurnya. Edisi VII.Jakarta.
- Dahlan MS. 2011. Statistik Untuk Kedokteran dan Kesehatan Edisi 5. Jakarta: Salemba Medika
- Enola, Jenice., Sasangka Prasetyawan dan Dian Vidiastuti. 2018. *Profil Protein Lambung Tikus Model Ulkus Peptikum Hasil Induksi Aspirin Dengan Terapi Ekstrak Daun Katuk (Sauropus androgynus)*. Laboratorium Biokimia. Fakultas MIPA. Universitas Brawijaya. Malang. *ARSHI Vet Lett*, 2018, 2(1): 9-10
- Kenward, R., dan Tan, C.K. 2003, Penggunaan Obat Pada Gangguan Ginjal, dalam Aslam Farmasi Klinis: Menuju Pengobatan Rasional dan Penghargaan Pilihan Pasien 2003, 140-153, PT. Elex Media Komputindo Gramedia, Jakarta.
- Kurnijasanti, R. and Candrarisna, M., 2019. The effect of pisang ambon (*Musa paradisiaca* L.) stem extract on the regulation of IL-1 β , IL-6 and TNF- α in rats' enteritis. *Iraqi Journal of Veterinary Sciences*, 33(2), pp.407-413.
- Lhinhatrakool, T and Sutthivaiyakit, S. 2006. 19-Nor- and 18,20-Epoxy-cardenolides from the Leaves of *Calotropis gigantea*. J. Natural Product, 69 (8), 1249 -1251.
- Majeed B., Bhatti H.N., Fatima K. 2003. Renal handling of Aceylsalicylic acid in female volunteers, Pakistan J Biol Sci 6(13): 1191-1194.
- Mustaba, Rahmi., Idabagus Oka Winaya, dan I Ketutberata. 2012. *Studi Histopatologi Lambung pada Tikus Putih yang diberi Madu Sebagai Pencegah Ulkus Lambung yang Diinduksi Aspirin*. Laboratorium Patologi Sistemik Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Udayana. Denpasar. 1 (4): 471 – 482.
- Papich, Mark G. 2016. Saunders Handbook of Veterinary Drugs, 4th Edition. Elsevier eBook on VitalSource. North Carolina State

University, Raleigh.
Roberts, L. J., and Morrow, J. D. 2001. Senyawa Analgesik-Antipiretik dan Antiradang serta Obat-Obat Yang Digunakan Dalam Penanganan Pirai, dalam Goodman & Gilman, Dasar Farmakologi Terapi, Edisi 10, 666-709, Penerbit Buku Kedokteran, Bandung.
Singh, Sanchita., R. M. Mishra., Mahesh Pal Shrivastava. 2014.

Preliminary Phytochemical Screening of *Calotropis gigantea* Leaf. International Journal of Scientific and Research Publications, Volume 4, Issue 2. ISSN:2250-3153.
Witono, Y. 2008. Deklorifikasi Ekstrak Protease Dari Tanaman Biduri Dengan Adsorban Celite, Fakultas Teknologi Pertanian, Universitas Jember. Jember.
