

PENGARUH EKSTRAK KAYU MANIS (*KORTEKS SINAMUM*) TERHADAP GAMBARAN HISTOPATOLOGI GINJAL TIKUS (*RATTUS NORWEGITTUS*) YANG DIINDUKSI PARASETAMOL

Ita Dwi Rafita, Tiwi Kusmiawati, Nur'ain

Jurusan Biologi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Negeri Semarang

Abstrak. Parasetamol merupakan salah satu senyawa kimia yang paling banyak digunakan sebagai obat demam. Parasetamol mempunyai daya kerja analgetik dan antipiretik sama dengan asetosal, meskipun secara kimia tidak berkaitan. Tidak seperti Asetosal, Parasetamol tidak mempunyai daya kerja antiradang, dan tidak menimbulkan iritasi dan pendarahan lambung. Sebagai obat antipiretika, dapat digunakan baik Asetosal, Salsilamid maupun Parasetamol. Toksisitas parasetamol terjadi pada penggunaan dosis tunggal 10 sampai 15 gr/BB. Akibat dosis toksik yang paling serius adalah nekrosis hati, selain itu juga dapat mengakibatkan nekrosis tubuli renalis pada ginjal. Kayu manis (*Korteks sinamum*) merupakan salah satu tanaman multi fungsi yang dapat digunakan dalam campuran bumbu dalam makanan, minuman, obat-obatan, kosmetika dan rokok keretek. Tanaman kayu manis adalah tanaman tahunan, termasuk famili Lauraceae, salah satu komoditas ekspor penting Indonesia. Kulit batang dan daun kayu manis mengandung minyak atsiri, saponin, tanin dan flavonoida. Penelitian bertujuan untuk mengetahui pengaruh ekstrak kayu manis (*korteks sinamum*) terhadap gambaran histopatologi ginjal tikus (*Rattus norwegittus*) yang diinduksi parasetamol. Dalam penelitian digunakan tikus jantan jalur wistar sebagai hewan uji, untuk mengetahui perubahan terhadap ginjal, tikus diberi parasetamol dengan dosis toksik yaitu 0,27 selama 14 hari. Tikus dibagi menjadi 4 kelompok, kelompok control di beri pakan dan minum standart, P1 dengan dosis toksik 0,27mg/200 gram BB, P2 dengan dosis toksik 0,27mg/200 gram BB dan di beri ekstrak kayu manis 0,5 ml selama 7 hari, P3 dengan dosis toksik 0,27mg/200 gram BB dan di beri ekstrak kayu manis 1 ml selama 7 hari. Setelah itu tikus dibedah untuk diambil ginjal, kemudian dibuat preparat histopatologinya. Pengambilan data diperoleh dari pengamatan histopatologi ginjal masing perlakuan yang dibandingkan dengan kontrol. Dari hasil pengamatan diketahui terdapat perubahan histologi ginjal berupa pendarahan, melemak dan penyusutan sel (piknosis) pada P1 dan P2. Pada kelompok P3 tidak mengalami piknosis maupun pendarahan.

Kata Kunci : Kayu manis, parasetamol, ginjal

PENDAHULUAN

Obat adalah sediaan dan paduan-paduan yang siap digunakan untuk mempengaruhi dan menyelidiki secara fisiologi atau keadaan patologi dalam rangka penetapan diagnose (PerMenKes 917/Menkes/Per/x/1993). Obat digolongkan menjadi empat yaitu, obat bebas, obat bebas terbatas, obat keras dan obat narkotika. Obat jenis narkotika dapat berasal dari tanaman maupun secara sintesis yang menyebabkan penurunan kesadaran, hilangnya rasa, mengurangi samapai menghilangkan rasa nyeri hingga dapat menimbulkan ketergantungan (UURI No. 22 Th 1997 tentang Narkotika). Parasetamol (asetaminofen) merupakan obat analgetik non narkotik dengan cara kerja menghambat sintesis prostaglandin terutama di Sistem Syaraf Pusat (SSP). Parasetamol digunakan secara luas di berbagai negara baik dalam bentuk sediaan tunggal sebagai analgetik-antipiretik maupun kombinasi dengan obat lain dalam sediaan obat flu, melalui resep dokter atau yang dijual bebas. (Lusiana Darsono 2002).

Parasetamol adalah paraaminofenol yang merupakan metabolit fenasetin dan telah digunakan sejak tahun 1893 (Wilmana,1995). Parasetamol (asetaminofen) mempunyai daya kerja analgetik, antipiretik, tidak mempunyai daya kerja anti radang dan tidak menyebabkan iritasi serta peradangan lambung (Sartono,1993).

Hal ini disebabkan Parasetamol bekerja pada tempat yang tidak terdapat peroksid sedangkan pada tempat inflamasi terdapat lekosit yang melepaskan peroksid sehingga efek anti inflamasinya tidak bermakna. Parasetamol berguna untuk nyeri ringan sampai sedang, seperti nyeri kepala, mialgia, nyeri paska melahirkan dan keadaan lain (Katzung, 2011).

Parasetamol, mempunyai daya kerja analgetik dan antipiretik sama dengan asetosal, meskipun secara kimia tidak berkaitan. Tidak seperti Asetosal, Parasetamol tidak mempunyai daya kerja antiradang, dan tidak menimbulkan iritasi dan pendarahan lambung. Sebagai obat antipiretika, dapat digunakan baik Asetosal, Salsilamid maupun Parasetamol.

Overdosis bisa menimbulkan mual, muntah dan anoreksia. Penanggulangannya dengan cuci lambung, juga perlu diberikan zat-zat penawar (asam amino N-asetilsistein atau metionin) sedini mungkin, sebaiknya dalam 8- 10 jam setelah intoksikasi, Pada dosis berlebih parasetamol yang diberikan dapat mengakibatkan efek yang tidak diinginkan. Efek toksik langsung adalah mual, muntah, pusing, berkembangnya toleransi dan ketergantungan.

Berdasarkan uraian di atas, mendasari penelitian mengenai pengaruh ekstrak kayu (*Korteks sinamum*) manis terhadap gambaran histopatologi ginjal tikus (*Rattus norwegittus*) yang diinduksi parasetamol. Hasil penelitian diharapkan mampu memberikan informasi terhadap kesehatan dan masukan untuk peneliti selanjutnya.

METODE

Penelitian ini adalah penelitian eksperimental dengan rancangan *the post test only control group design*. Tikus wistar jantan usia 2 bulan dengan bobot 150-200 gram sebanyak 20 ekor dibagi menjadi 4 kelompok kandang. Tiap kelompok tikus dibandingkan secara individual dan mendapatkan pakan standart dan minum. Empat kelompok tersebut adalah:

K adalah kelompok kontrol, pada kelompok ini tidak diberi parasetamol ataupun diberi ekstrak kayu manis, tetapi hanya diberi minum dan pakan standar.

KP1 adalah kelompok perlakuan 1 diberi parasetamol dengan dosis 0,27 mg/BB agar mengalami kerusakan.

KP2 adalah kelompok perlakuan 2 diberi parasetamol dengan dosis 0,27 mg/BB agar mengalami kerusakan dan diberi ekstrak kayu manis peroral dosis I yaitu 0,5 ml/ 200 g BB tikus selama 14 hari.

KP3 adalah kelompok perlakuan 3 diberi parasetamol dengan dosis 0,27 mg/BB agar mengalami kerusakan dan diberi ekstrak kayu manis peroral dosis II yaitu 1 ml/ 200 g BB tikus selama 14 hari.

Setiap sebelum pemberian parasetamol dan ekstrak kayu manis, tikus dipuasakan dahulu \pm 5 jam untuk mengosongkan lambung. Setelah diberi perlakuan kemudian tikus di nekropsis dan kemudian diambil ginjalnya serta difiksasi dengan formalin 10%. Dari setiap tikus dibuat preparat ginjal dan tiap preparat dilihat dalam 5 lapangan perbesaran 400x. Data yang diperoleh berupa perbedaan gambaran histopatologi ginjal tikus pada tiap kelompok. Kemudian data dianalisis secara dikriptif dengan membandingkan perubahan struktur histopatologi ginjal tikus pada 4 kelompok dan menggunakan literatur serta atlas hispatologi.

Tingkat kerusakan dan jenis kerusakan hasil dari pengamatan histopatologi ginjal setelah perlakuan digunakan untuk menganalisa dosis ekstrak kayu manis yang memberikan efek paling signifikan yang diberikan secara oral pada tikus. Kerusakan histopatologi ginjal dilihat dari luas kerusakannya dan jenis kerusakannya meliputi liknosis, pendarahan dan perlemakan.

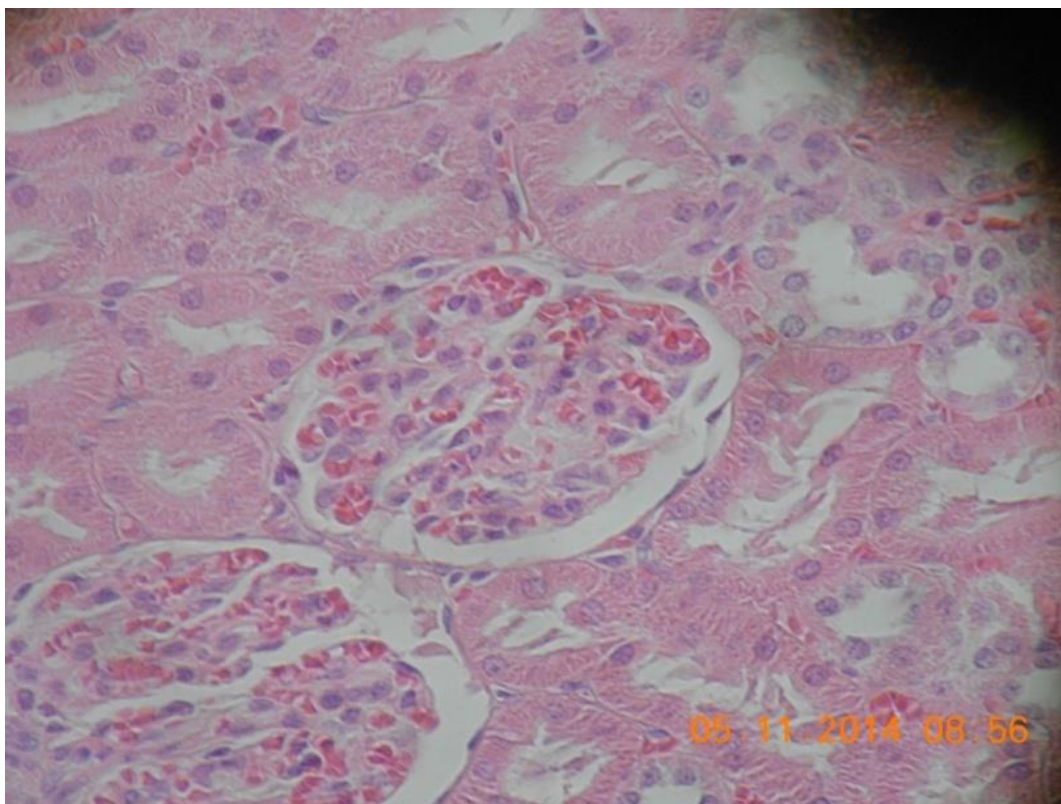
HASIL DAN PEMBAHASAN

Penelitian ini ditemukan adanya perubahan gambaran struktur histologis ginjal pada kelompok perlakuan berupa pendarahan, melemap, nekrosis, dan piknosis (penyusutan inti). Pada kelompok perlakuan 1 dengan pemberian parasetamol dosis 0,27mg/200 gram BB pada struktur histologisnya terlihat perlemakan dan adanya pendarahan. Perubahan struktur kelompok kontrol dan kelompok perlakuan ditampilkan pada Tabel 4.1 dan dapat dilihat dari Gambar 1-4.

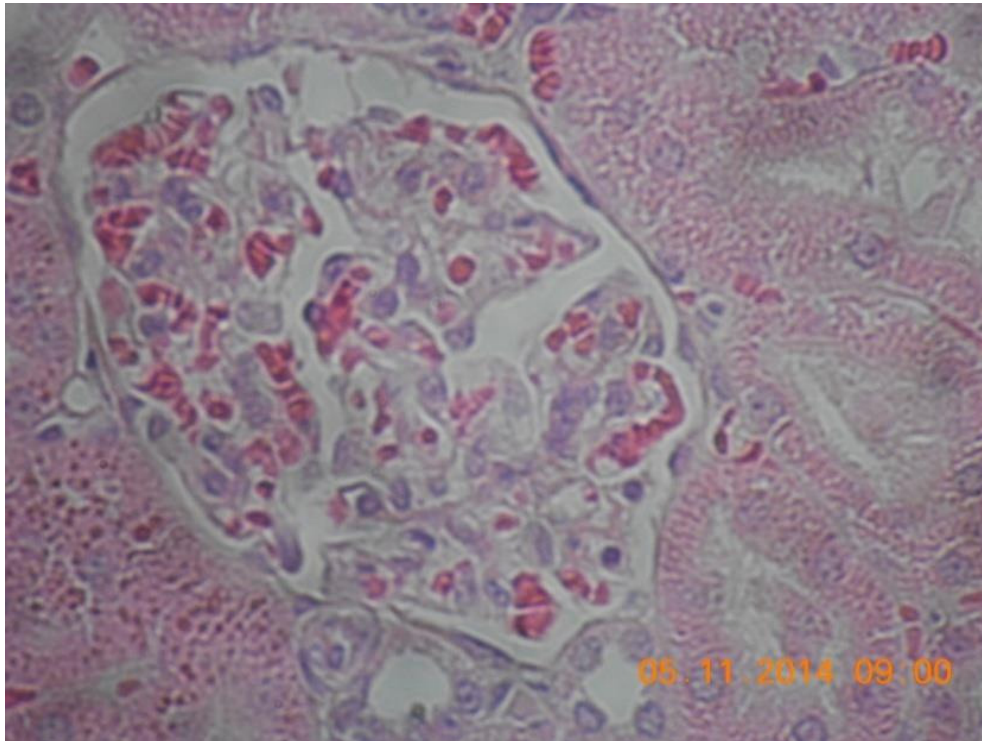
Hasil yang diamati pada histopatologi ginjal tikus yang diberi parasetamol dengan dosis toksik, terdapat perubahan pada histopatologinya. Bahan toksikan yang masuk melalui sistem gastrointestinal atau secara oral akan dimetabolisme di ginjal. Toksikan yang masuk dapat menyebabkan perubahan histopatologi pada ginjal. Pada histopatologi ginjal terdapat perubahan berupa pendarahan, melemap, piknosis (penyusutan sel) dan nekrosis. Pada perlakuan 0 yaitu kontrol ginjal tetap normal karena di beri pakan dan minum standart. Perlakuan 1 dengan dosis toksik parasetamol yaitu 0,27mg/200 gram BB dan di beri ekstrak kayu manis dengan dosis 0,5 ml mengalami perubahan histopatologi ginjal berupa perlemakan, pendarahan dan pembengkakan sel. Perlakuan 2 dengan dosis toksik parasetamol yaitu 0,27mg/200 gram BB dan di beri ekstrak kayu manis sebanyak 0,5 ml mengalami perubahan histopatologi ginjal berupa Glomerulus mengalami pendarahan, pignosis (penyusutan inti). Pada perlakuan 3 diberi parasetamol dengan dosis toksik 0,27mg/200 gram BB dan diberi ekstrak kayu manis sebanyak 1 ml ginjalnya tidak mengalami perubahan melemap maupun piknosis karena ekstrak kayumanis mampu memperbaiki kerusakan ginjal akibat induksi parasetamol.

Tabel 4.1. Perubahan Struktur Histologis Ginjal

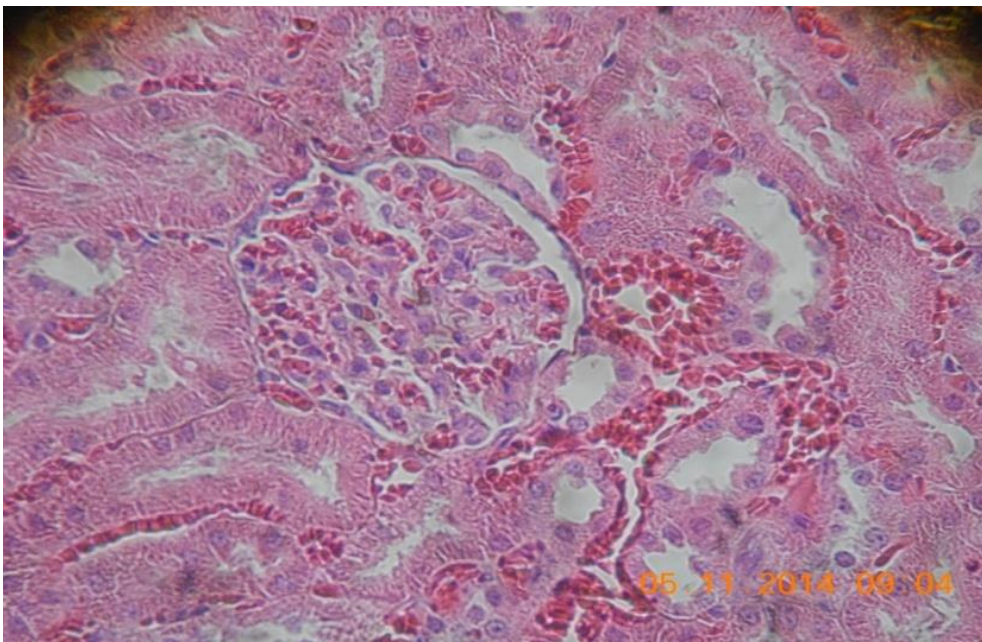
Kelompok	Perubahan Struktur Histologi
Kontrol (dosis parasetamol 0mg/200 gram BB)	-
Perlakuan 1 (dosis parasetamol 0,27mg/200 gram BB)	Glomerulus mengalami perlemakan, pendarahan dan pembengkakan sel.
Perlakuan 2 (dosis parasetamol 0,27mg/200 gram BB dan ekstrak kayu manis 0,5 ml)	Glomerulus mengalami pendarahan, piknosis (penyusutan inti)
Perlakuan 3 (dosis parasetamol 0,27mg/200 gram BB dan ekstrak kayu manis 1 ml)	Tidak terjadi perlemakan maupun pendarahan



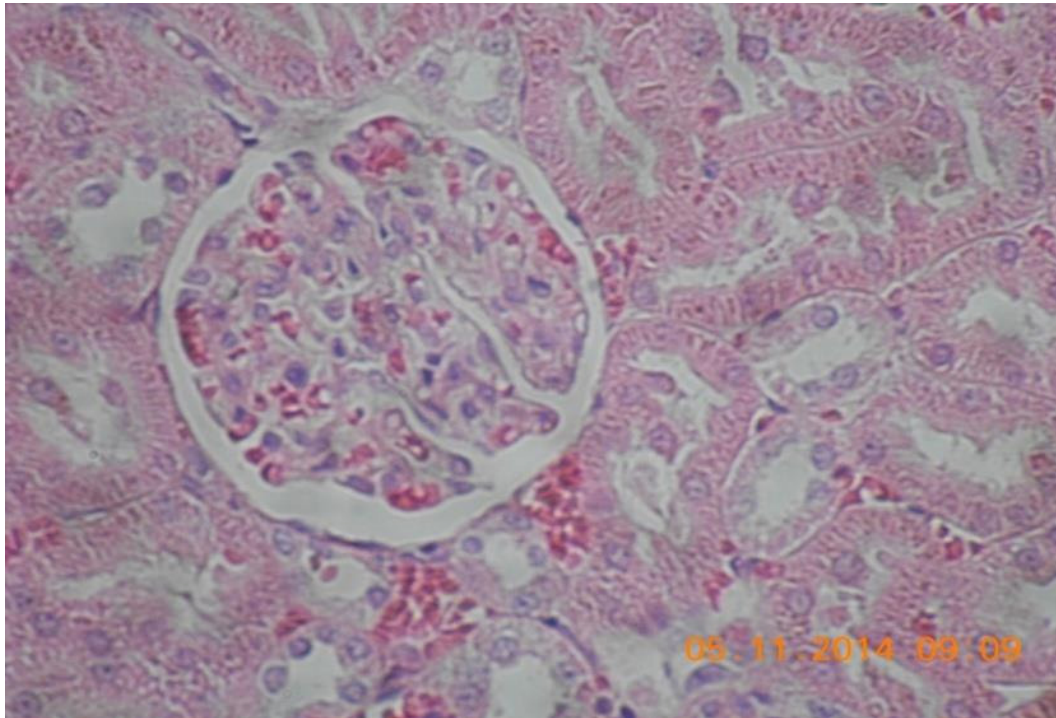
Gambar 1. Histopatologi Sel Ginjal Kelompok Kontrol (tidak ada perubahan)



Gambar2. Histopatologi Sel Ginjal Kelompok Perlakuan 1 (Glomerulus mengalami perlemakan, pendarahan dan pembengkakan sel)



Gambar 3. Histopatologi Sel Ginjal Kelompok Perlakuan 2 (Glomerulus mengalami pendarahan, piknosis (penyusutan inti))



Gambar 4. Histopatologi Sel Ginjal Kelompok Perlakuan 3 (Tidak terjadi perlemakan maupun pendarahan)

Ginjal adalah suatu organ yang secara struktural kompleks dan berkembang untuk beberapa fungsi, diantaranya: ekskresi produk sisa metabolisme, pengendalian air dan garam, pemeliharaan keseimbangan asam dan basa, serta sekresi berbagai hormon dan autokoid (Cotran *et al.*, 2007). Walaupun mempunyai banyak fungsi, fungsi primer ginjal adalah mempertahankan volume dan komposisi cairan ekstraseluler dalam batas-batas normal (Wilson, 2005).

Glomerulus merupakan struktur yang dibentuk oleh beberapa berkas anastomosis kapiler yang berasal dari cabang-cabang arterioler aferen. Komponen jaringan ikat pada arterioler aferen tidak masuk ke dalam kapsula Bowman, dan secara normal sel-sel jaringan ikat digantikan oleh tipe sel khusus, yaitu sel-sel mesangial. Ada dua kelompok sel-sel mesangial, yaitu sel-sel mesangial ekstraglomerular yang terletak pada kutub vaskuler dan sel-sel mesangial intraglomerular mirip perisit yang terletak di dalam korpuskulus ginjal (Gartner dan Hiatt, 2007). Sekelompok sel khusus, yaitu aparatus jukstaglomerulus, terletak dekat dengan kutub vaskuler masing-masing glomerulus yang berperan penting dalam mengontrol volume cairan ekstraseluler dan tekanan darah, serta mengatur pelepasan renin (Wilson, 2005).

Nefrotoksitas seperti akibat parasetamol dapat menyatukan beberapa jalur molekuler apoptosis, termasuk menghilangkan molekul protektif intraseluler dan aktivasi kaspase. Meskipun parasetamol tidak merubah ekspresi mRNA (*messenger-Ribose Nucleid Acid*) pada gen antiapoptosis Bcl-xL, tetapi dapat menurunkan kadar protein Bcl-xL, yang berarti dapat meningkatkan aktivitas apoptosis (Lorz *et al.*, 2005). Parasetamol juga menginduksi stres retikulum endoplasma pada glomerulus ginjal, yang menyebabkan stres oksidatif dan inflamasi pada sel-sel podosit serta mesangial glomerulus (Inagi, 2009). Senyawa ROS, yang merupakan

hasil metabolisme parasetamol, juga dapat menyebabkan kerusakan glomerulus yang diawali dengan infiltrasi leukosit (Singh *et al.*, 2006). Salah satu efek merugikan overdosis parasetamol adalah nekrosis tubulus ginjal (Goodman dan Gilman, 2008). Nekrosis terjadi setelah suplai darah hilang atau setelah terpajan toksin dan ditandai dengan pembengkakan sel, denaturasi protein, serta kerusakan organel sel. Perubahan nuklear nekrosis dapat dibagi menjadi tiga pola, yaitu: (1) piknosis, ditandai dengan melisutnya inti sel dan peningkatan basofil kemudian DNA berkondensasi menjadi massa yang melisut padat; (2) karioreksis, fragmen inti sel yang piknotik, yang selanjutnya dalam 1-2 hari inti dalam sel yang mati benar-benar menghilang; Basofilia kromatin memudar (kariolisis), yang disebabkan oleh aktivitas DNA (*Diribose Nucleid Acid*) (Mitchell dan Cotran, 2007).

Secara histologis, nekrosis tubulus akut toksik paling mencolok di tubulus proksimal, sedangkan membran basal tubulus umumnya tidak terkena. Nekrosis biasanya berkaitan dengan ruptur membran basal (tubuloreksis). Silinder berprotein di tubulus distal dan duktus koligentes tampak mencolok. Silinder ini terdiri atas protein Tamm-Horsfall (secara normal disekresi oleh epitel tubulus) bersama dengan hemoglobin dan protein plasma lain. Gambaran histologis jaringan ginjal nekrosis yang bertahan selama seminggu akan mulai tampak regenerasi epitel dalam bentuk lapisan epitel kuboid rendah serta aktivitas mitotik di sel epitel tubulus yang tersisa. Regenerasi ini bersifat total dan sempurna, kecuali pada membran basal yang rusak (Cotran *et al.*, 2007).

Sel epitel tubulus proksimal ginjal secara normal berbentuk kuboid selapis dengan batas sel yang tidak jelas, sitoplasma eosinofilik bergranula dan inti sel besar, bulat, berbentuk sferis di tengah sel. Puncak-puncak sel yang menghadap ke lumen tubulus mempunyai mikrovili cukup panjang yang disebut *brush border* (Gartner dan Hiatt, 2007).

Sel epitel tubulus proksimal ginjal tikus yang dipapar dengan parasetamol dosis toksik akan mengalami kerusakan yang digambarkan dengan inti sel yang piknosis, karioreksis, dan kariolisis. Pemberian parasetamol dosis toksik ditambah ekstrak kayu manis menunjukkan hasil berupa kerusakan sel epitel glomerulus ginjal yang lebih sedikit dibandingkan dengan pemberian parasetamol tanpa ekstrak kayu manis. Hal ini disebabkan ekstrak kayu manis memiliki efek renoprotektif terhadap efek toksik parasetamol. Kelompok kontrol digunakan sebagai pembanding terhadap kelompok perlakuan dengan parasetamol dan kelompok perlakuan dengan parasetamol dan ekstrak kayu manis. Kelompok kontrol hanya diberikan aquades sebagai plasebo. Kelompok kontrol juga memperlihatkan gambaran inti piknosis, karioreksis, dan kariolisis. Hal ini terjadi karena adanya proses apoptosis yang secara fisiologi dialami oleh semua sel normal. Setiap sel dalam tubuh akan selalu mengalami penuaan yang diakhiri kematian sel dan digantikan oleh sel-sel baru melalui proses regenerasi (Mitchell dan Cotran, 2007). Pengaruh variabel luar yang tidak dapat dikendalikan juga dapat menjadi penyebabnya.

SIMPULAN DAN SARAN

Simpulan

Berdasarkan proses penelitian “Pengaruh Ekstrak Kayu Manis (*Kosrteks sinamum*) terhadap Gambaran Histopatologi Ginjal Tikus (*Rattus norwegittus*) yang Diinduksi Parasetamol dapat disimpulkan: Ekstrak kayu manis (*Korteks sinamum*) mempunyai efek proteksi terhadap kerusakan sel epitel glomerulus ginjal tikus (*Rattus norwegittus*) yang diinduksi parasetamol; Peningkatan dosis ekstrak kayu manis dari dosis I (0,5 ml/ 200 gr BB tikus) menjadi dosis II (1

ml/200 gr BB tikus) dapat meningkatkan efek proteksi terhadap kerusakan sel epitel glomerulus ginjal tikus yang diinduksi parasetamol.

Saran

Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut dengan menggunakan dosis dan lama pemberian ekstrak kayu manis yang lebih bervariasi, sehingga dapat diketahui dosis dan lama pemberian ekstrak kayu manis yang paling tepat dan efektif untuk mengurangi kerusakan sel ginjal. Dan perlu dilakukan penelitian lebih lanjut untuk mengetahui zat aktif dalam kayu manis yang paling berperan sebagai renoprotektor.

DAFTAR PUSTAKA

- Cotran R. S., Rennke H., Kumar V. 2007. Ginjal dan Sistem Penyalurnya. Dalam: Kumar V., Cotran R. S., Robbins S. L. (eds). *Buku Ajar Patologi Robbins Volume 2*. Edisi VII. Jakarta: EGC, pp: 572, 594-7.
- Gartner J. P., Hiatt J. L. 2007. *Color Text Book of Histology*. 3th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, pp: 437-45.
- Goodman L. S., Gilman A. *Dasar Farmakologi Terapi*. Hardman K. G., Limbird L. E., Aisyah C. (eds). Edisi X. Jakarta: EGC, pp: 682-4.
- Inagi R. 2009. Endoplasmic Reticulum Stress in the Kidney as a Novel Mediator of Kidney Injury. *Nephron Exp Nephrol*. 112:e1-9.
- Junqueira L.E., Carneiro J., Kelley R.O. 2005. *Basic Histology*. 11th ed. Boston: Mc Graw-Hill, pp : 373-90.
- Katzung BG. 2001. *Farmakologi Dasar dan Klinik buku 1*. Sjabana D *et al*, penerjemah. Jakarta: Salemba Medika. Terjemahan dari: *Basic and Clinical Pharmacology*.
- Katzung BG. 2001. *Farmakologi Dasar dan Klinik buku 2*. Sjabana D *et al*, penerjemah. Jakarta: Salemba Medika. Terjemahan dari: *Basic and Clinical Pharmacology*.
- Katzung B. G. 2002. *Farmakologi: Dasar dan Klinik Buku 2*. Edisi I. Jakarta: Salemba Medika, pp: 484-6.
- Koppert W., Frotsch K, Huzurudin N., Boswald W., Greissing N., Weisbach V., Schmeider R. E., Schuttler J. 2006. The Effect of Paracetamol and Parecoxib on Kidney Function in Elderly Patients Undergoing Orthopedic Surgery. *Anesth Analg*. 103:1170-6.