

ARTIKEL PENELITIAN

Profil Gambaran Histopatologi Ginjal Pada Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Betina Galur *Sprague Dawley* yang terpajan 7,12-dimetilbenz(a)antracene dan diberi Ekstrak Etanol Umbi Bawang Dayak (*Eleutherine bulbosa* (mill.) Urb.)Giri Kristian¹, Muhammad In'am Ilmiawan², Syarifah Nurul Yanti RSA³

1.Program Studi Kedokteran, Fakultas Kedokteran, Universitas Tanjungpura, Kalimantan Barat;
2.Departemen Biologi dan Patobiologi, Program Studi Kedokteran, Fakultas Kedokteran, Universitas Tanjungpura, Pontianak; 3.Departemen Farmakologi, Program Studi Kedokteran, Fakultas Kedokteran, Universitas Tanjungpura, Pontianak

Korespondensi: Giri Kristian, email: girikristian27@gmail.com, no.Hp: 0895372673424**Abstrak**

Tujuan: Mengetahui profil gambaran histopatologi ginjal pada tikus putih galur Sprague dawley yang terpajan 7,12 Dimetilbenz(A)Antracene dan diberi ekstrak etanol umbi bawang dayak (*Eleutherine bulbosa* (Mill.) Urb.). **Metode:** Desain penelitian deskriptif dengan melihat profil gambaran histopatologi ginjal. Jumlah 25 ekor tikus yang dibagi menjadi 5 kelompok, yaitu kelompok normal, kelompok DMBA, kelompok PI (180mg/kgBB), kelompok PII (360mg/kgBB), dan kelompok PIII (720mg/kgBB). Pembuatan preparat histopatologi ginjal pewarnaan HE. **Hasil:** Persentase kerusakan tubulus proksimal ginjal pada kelompok perlakuan bawang dayak dosis 180mg/kgBB (35,4%), 360mg/kgBB (33,9%), dan 720mg/kgBB (54,4%). Profil gambaran dengan jumlah kerusakan masing-masing kelompok perlakuan (P1:P2:P3) berupa degenerasi hidropik (11,5:26:2,5), nekrosis (6,5:55,5:178,5), hilangnya *brush border* (97:59,5:53,5), pembentukan *cast* (47:26,5:33,5), dan dilatasi tubulus (15:2:1). **Kesimpulan:** Skor rerata jumlah kerusakan tubulus proksimal ginjal dari yang terendah kelompok normal, kelompok perlakuan II (360mg/kgBB), kelompok perlakuan I (180mg/kgBB), kelompok kontrol negatif (DMBA), dan kelompok perlakuan III (720mg/kgBB) yang tertinggi.

Kata kunci: DMBA; Ginjal; Histopatologi; Umbi bawang dayak**Abstract**

Objective: Knowing the histopathological profile of kidney white rats of Sprague Dawley strain which were exposed to 7,12- Dimethylbenz(A)Anthracene and given ethanol extract of bawang dayak bulbs (*Eleutherine bulbosa* (Mill.) Urb.). **Methods:** Using descriptive research design by looking histopathological profile of kidney. Research used 25 rats, which divided into 5 groups, normal group DMBA group, group I (180mg/kgBW), group II (360mg/kgBW), and group III (720mg/kgBW). Histopathological profile kidney stained with HE staining. **Result:** The percentage of damage to proximal kidney tubules in the treatment group dossages 180mg/kgBW (35.4%), 360mg/kgBW (33.9%), and 720mg/kgBW (54.4%). Picture profile with the amount of damage in each group (P1:P2:P3) in the form of hydropic degeneration (11.5:26:2.5), necrosis (6.5:55.5:178.5), loss of brush border (97:59.5:53.55), cast formation (47:26.5:33,5), and tubular dilatation (15:2:1). **Conclusion:** The average score of the amount of damage to the proximal kidney tubule the lowest in the normal group, treatment group II (360mg/kgBW), treatment group I (180mg/kgBW), negative control group (DMBA), and treatment group III (720mg/kgBW) the highest.

Keywords: Bawang dayak bulb; DMBA; Histopathology; Kidney

PENDAHULUAN

Ginjal merupakan salah satu organ tubuh manusia yang memiliki peranan penting dalam menjaga kesehatan tubuh. Salah satu fungsi regulatorik ginjal yaitu mempertahankan keseimbangan cairan dan elektrolit, ginjal juga merupakan rute utama untuk mengeluarkan bahan-bahan sisa metabolik yang berpotensi toksik dan senyawa asing dari tubuh.¹ Fungsi utama dari ginjal seperti penghapusan limbah metabolik dan kelebihan air dan elektrolit dari darah dilakukan oleh berbagai sel epitel khusus dari nefron dan sistem pengumpul, yang dimana fungsi ginjal melibatkan 3 proses yaitu filtrasi, sekresi dan reabsorpsi.² Ginjal termasuk organ target zat toksik dalam jumlah besar, terlebih pada tubulus proksimal melalui akumulasi radikal bebas didalam sel yang akan merusak lemak. Penyakit glomerulus ginjal sering dimediasi oleh imunitas, sedangkan gangguan tubulus dan interstisial lebih rentan diakibatkan oleh agen toksik atau agen infeksi. Salah satunya adalah akibat paparan radikal bebas yang ditentukan oleh kecepatan pembuangan dan produksinya. Ketika produksi *Reactive Oxygen Species* (ROS) meningkat atau sistem scavenging tidak efektif, maka radikal bebas akan menumpuk pada sel dan memicu terjadinya stres oksidatif.³

Senyawa 7,12-Dimethylbenz(a)Anthracene (DMBA) digolongkan dalam jenis *Polycyclic Aromatic Hydrocarbons* (PAH) yang digunakan dalam menginduksi kanker payudara serta memiliki efek karsinogenik yang cukup kuat jika diinduksikan pada tikus *Sprague-Dawley*.³ Kanker dapat disebabkan karena ada perubahan DNA sel atau mutasi gen. Senyawa *polycyclic aromatic hydrocarbons* termasuk salah

satu mutagen penyebab kanker yang didapatkan akibat pembakaran bahan organik yang tidak sempurna. Senyawa dari 7,12-Dimethylbenz[α]Anthracene termasuk salah satu dari tiga produk degradasi *polycyclic aromatic hydrocarbons* yang memiliki kemampuan sebagai bahan sitotoksik, mutagenik, agen immunosupresif dan karsinogen.³ Proses metabolisme DMBA yang disertai aktivasi Sitokrom P-450 (CYP 450) menyebabkan peningkatan kadar ROS atau radikal bebas yang menyebabkan stres oksidatif pada ginjal. Perubahan mikroskopis pada ginjal termasuk perubahan struktur sel tubulus proksimal, dimana tingginya kadar sitokrom P-450 yang dapat mengaktivasi zat toksik sesuai jalur metabolisme DMBA. Efek ini akan mengubah kemampuan ginjal untuk berfungsi secara normal. Senyawa 7,12- *Dimethylbenz[α]Anthracene* akan menyebabkan kerusakan ginjal berupa perdarahan, dilatasi tubulus dan kerusakan epitel. Kerusakan ini terjadi akibat DMBA yang dapat menyebabkan kerusakan *Deoxyribo Nucleic Acid* (DNA), akumulasi ROS dan memediasi inflamasi kronis.⁵

Jalur metabolisme DMBA melalui aktivasi enzim sitokrom P450 membentuk proximate karsinogen dan ultimate karsinogen. Sitokrom P-450 dan *microsomal Epoxide Hydrolase* (mEH) memetabolisme DMBA menjadi dua metabolit yaitu metabolit elektrofilik dan metabolit yang mampu membentuk DNA *adduct* (DNA yang berikatan dengan senyawa karsinogenik). Sitokrom P-450 CYP1B1 mengoksidasi DMBA menjadi 3,4-*epoxides* yang diikuti dengan hidrolisis *epoxides* oleh mEH membentuk metabolit *proximate carcinogenic* dan DMBA-3,4-*diol*. Metabolit ini nantinya dioksidasi oleh CYP1A1 atau CYP1B1 menjadi metabolit *ultimate carcinogenic* (DMBA-3,4-*diol*-1,2

epoxide). Metabolit aktif dari DMBA adalah DMBA-3,4-*diol*-1,2 *epoxides* yang mampu membentuk DNA *adduct*. Metabolit DMBA yang membentuk DNA *adduct* menentukan mutasi dalam gen dan mampu mengendalikan siklus sel, sehingga mendorong pembelahan sel kanker. Senyawa *epoxide* tersebut nantinya akan berikatan secara kovalen dengan gugus amino eksosiklik *deoksiAdenosin* (dA) atau *deoksiGuanosin* (dG) pada DNA. Interaksi ini (DNA *adduct*) dapat menginduksi mutasi pada gen-gen penting sehingga menyebabkan kerusakan ginjal dan bahkan dapat menginisiasi kanker. Secara alami DMBA dapat ditemukan di alam sebagai hasil dari proses pembakaran yang tidak sempurna seperti pada pecahan tar dari asap rokok, asap pembakaran kayu, dan, asap pembakaran gas.⁶

Tubuh Manusia mempunyai antioksidan sebagai inhibitor oksidasi, melalui cara yaitu bereaksi dengan radikal bebas reaktif membentuk radikal bebas yang relatif stabil, apabila terjadi paparan radikal bebas yang terlalu banyak antioksidan alami tersebut tidak mampu untuk mengatasinya. Oleh sebab itu, tubuh memerlukan suplai antioksidan dari luar tubuh salah satunya adalah kandungan yang terdapat pada tanaman bawang dayak.⁷

Tanaman bawang dayak (*Eleutherine Americana L. Merr*) sering digunakan oleh masyarakat lokal Kalimantan sebagai obat tradisional yang mengandung senyawa aktif seperti alkaloid, glikosida, flavonoid, fenolik, triterpenoid atau steroid dan antrakuinon.⁸ Flavonoid mengandung anti-inflamasi, antivirus, antialergi dan sifat antikanker, juga sebagai antioksidan primer dalam menghambat oksidasi dengan bereaksi terhadap radikal bebas reaktif hingga menjadi stabil, sehingga

jumlah proton yang didonorkan terhadap radikal bebas yang terbentuk mencukupi untuk menetralkan efek toksik radikal bebas dari kandungan DMBA.⁹

Radikal bebas yang reaktif (ROS) dicegah berikatan dengan asam lemak tak jenuh membran sel mitokondria tubulus proksimal ginjal sehingga inisiasi peroksidasi lipid yang merusak struktur dan fungsi mitokondria dalam pembentukan energi menjadi terhambat agar apoptosis dan nekrosis sel dapat dicegah, senyawa fenolik dan tanin pada penapisan fitokimia berperan dalam anti-inflamasi.⁹ Kandungan antioksidan bawang dayak sangat tinggi, aktivitas antioksidan pada senyawa flavonoid, fenolik dan tanin dikarenakan ketiga senyawa tersebut adalah senyawasenyawa fenol, yaitu senyawa dengan gugus-OH yang terikat pada karbon cincin aromatik. Senyawa fenol memiliki kemampuan menyumbangkan atom hidrogen.¹⁰

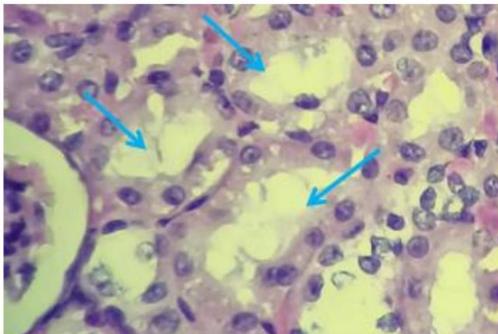
Tanaman bawang dayak termasuk dalam tanaman herbal dalam famili iridaceae. Secara empiris, umbi bawang dayak memiliki sifat diuretik, astringen, pencahar, analgetik, mengobati luka, sakit kuning, batuk, mencret berdarah, sakit perut, disentri, radang pada poros usus, kanker colon, kanker payudara, perangsang muntah dan obat bisul.¹¹

METODE

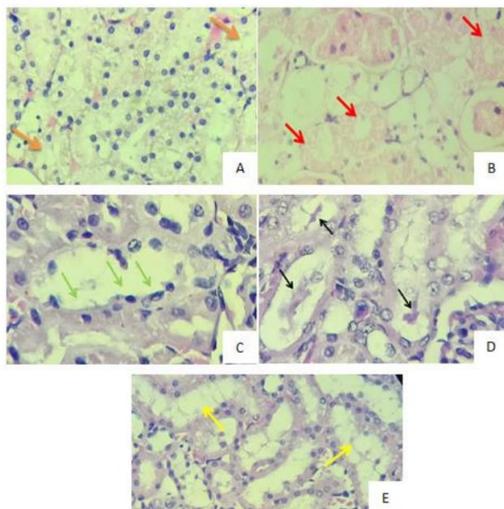
Penelitian ini menggunakan desain penelitian deskriptif dengan melihat profil gambaran histopatologi ginjal tikus putih betina galur Sprague dawley yang terpajan DMBA dan diberi ekstrak etanol umbi bawang dayak. Induksi DMBA yang digunakan 20mg/kgBB. Penelitian ini menggunakan 25 ekor tikus yang dibagi

menjadi 5 kelompok, yaitu kelompok normal, kelompok kontrol negatif (hanya DMBA), kelompok perlakuan I (DMBA+EEUBD 180mg/kgBB), kelompok perlakuan II (DMBA+EEUBD 360mg/kgBB) dan kelompok perlakuan III (DMBA+EEUBD 720mg/kgBB). Dilakukan pembuatan preparat histopatologi ginjal pewarnaan HE.

HASIL DAN PEMBAHASAN

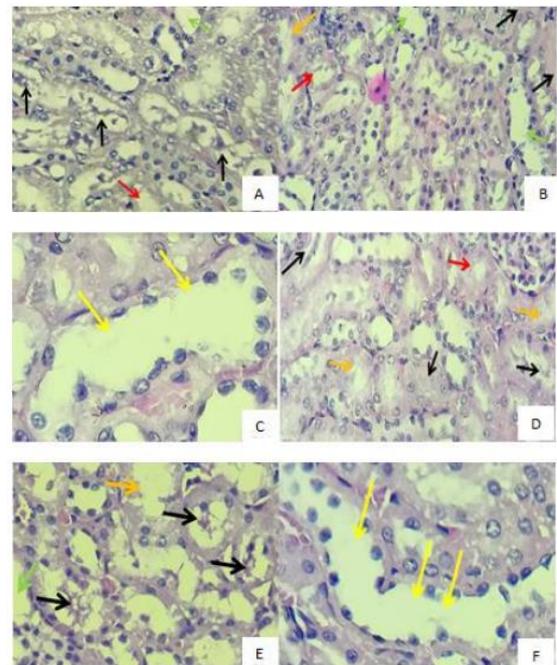


Gambar 1. Gambaran histopatologi ginjal kelompok normal pada perbesaran lensa objektif 400x menggunakan mikroskop cahaya. Pewarnaan hematoksilin dan eosin. Tubulus proksimal normal (panah biru)

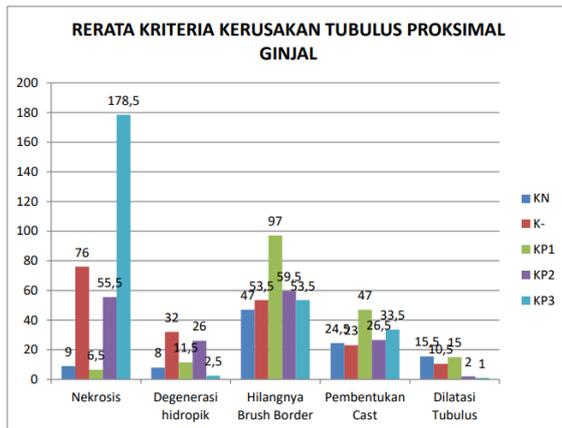


Gambar 2. Gambaran histologis ginjal kelompok kontrol negatif (DMBA 20mg/kgBB) pada perbesaran lensa objektif 400x menggunakan mikroskop

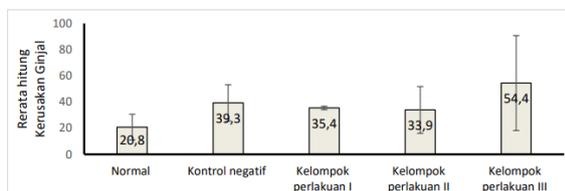
cahaya. Pewarnaan hematoksilin dan eosin. Degenerasi hidropik (Orange) (A), nekrosis (merah) (B), hilangnya brush border (hijau) (C), pembentukan cast (hitam) (D), dan dilatasi tubulus (kuning) (E)



Gambar 3. Gambaran histologis ginjal kelompok perlakuan (I, II dan III) yang diberikan DMBA 20mg/kgBB pada perbesaran lensa objektif 400x menggunakan mikroskop cahaya. Pewarnaan hematoksilin dan eosin. Kelompok perlakuan I (DMBA 20mg/kgBB + Ekstrak etanol umbi bawang dayak 180mg/kgBB) (A-B), Kelompok perlakuan II (DMBA 20mg/kgBB + Ekstrak etanol umbi bawang dayak 360mg/kgBB) (C-D), dan Kelompok perlakuan III (DMBA 20mg/kgBB + Ekstrak etanol umbi bawang dayak 720mg/kgBB) (E-F). Degenerasi hidropik (orange), nekrosis (merah), hilangnya brush border (hijau), pembentukan cast (hitam), dan dilatasi tubulus (kuning)



Gambar 4. Rerata kriteria kerusakan tubulus proksimal ginjal



Gambar 5. Rerata hitung kerusakan ginjal tiap kelompok. Error bar menunjukkan standar deviasi

Besar suatu kerusakan yang dialami oleh ginjal ditandai dengan temuan tubulus normal yang lebih sedikit daripada jumlah kerusakannya. Kerusakan tubulus proksimal ginjal pada Gambar 4 dari kriteria kerusakan pada tiap kelompok perlakuan dapat diketahui bahwa kerusakan nekrosis tertinggi terdapat pada kelompok perlakuan III dengan skor rerata 178,5 dan skor rerata paling rendah pada kelompok perlakuan I dengan skor rerata 6,5. Kerusakan degenerasi hidropik tertinggi terdapat pada kelompok perlakuan II dengan skor rerata 26 dan skor rerata paling rendah pada kelompok perlakuan III dengan skor rerata 2,5. Kerusakan hilangnya *brush border* tertinggi terdapat pada kelompok perlakuan I dengan skor rerata 97 dan skor rerata paling rendah pada kelompok perlakuan III dengan skor rerata 53,5. Kerusakan pembentukan *cast* tertinggi terdapat pada

kelompok perlakuan I dengan skor rerata 47 dan skor rerata paling rendah pada kelompok perlakuan II dengan skor rerata 26,5. Kerusakan dilatasi tubulus tertinggi terdapat pada kelompok perlakuan I dengan skor rerata 15 dan skor rerata paling rendah pada kelompok perlakuan III dengan skor rerata 1.

Berdasarkan grafik pada Gambar 5 dapat dilihat bahwa terdapat perbedaan nilai rerata kerusakan tubulus proksimal ginjal pada tiap kelompok, kelompok perlakuan III memiliki nilai rerata lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok uji lainnya yang ditunjukkan melalui skor rerata kerusakan tubulus proksimal ($54,4 \pm 36,25$). Kelompok yang memiliki nilai rerata skor kerusakan tubulus proksimal paling rendah adalah kelompok normal ($20,8 \pm 9,8$), pada kelompok perlakuan I-III, kelompok perlakuan II ($33,9 \pm 17,84$) memiliki skor kerusakan tubulus paling rendah walaupun belum mencapai kelompok normal.

Senyawa *7,12Dimethylbenz[a]Anthracene* (DMBA) sebagai penekan kekebalan tubuh dan organ spesifik karsinogen laboratorium yang cukup kuat, juga zat ini banyak digunakan laboratorium dalam penelitian kanker. Pemberian DMBA secara intragastrik bertujuan untuk menginduksi kerusakan sel ginjal melalui peningkatan stress oksidatif dengan mengaktifasi sitokrom P-450, sehingga hal ini akan mengubah kemampuan ginjal untuk berfungsi secara normal. Senyawa DMBA akan menyebabkan kerusakan ginjal berupa degenerasi hidropik, nekrosis, hilangnya *brush border*, pembentukan *cast*, dan dilatasi tubulus. Kerusakan ini terjadi akibat DMBA yang menyebabkan kerusakan DNA, akumulasi ROS, dan memediasi inflamasi kronis.

Ginjal merupakan organ yang sangat efisien dalam proses eliminasi zat-zat

toksik. Sebanyak 25-30% sirkulasi darah masuk ginjal untuk dibersihkan. Aliran darah ke ginjal yang tinggi dan peningkatan produk yang di ekskresikan diikuti reabsorpsi air dari cairan tubulus merupakan faktor utama yang terlibat dalam memengaruhi kepekaan ginjal terhadap zat-zat toksik. Tubulus proksimal ginjal merupakan bagian nefron yang paling mudah terluka akibat zat toksik seperti DMBA, dikarenakan pada tubulus proksimal terjadi proses absorpsi dan sekresi sehingga zat toksik terkonsentrasi lebih tinggi. Penyebab lain kerusakan tubulus proksimal meliputi tingginya kadar sitokrom P-450 yang dapat mengaktivasi zat toksik, yang dimana proses metabolisme dari DMBA akan disertai peningkatan aktivasi sitokrom P-450 akan menyebabkan peningkatan kadar radikal bebas sehingga terjadi stress oksidatif pada ginjal dan terjadilah beberapa kerusakan pada sel tubulus ginjal.¹²

Penelitian ini didapatkan skor rerata kerusakan tubulus proksimal ginjal pada kelompok kontrol negatif ($39,3 \pm 13,859$) memiliki nilai yang lebih besar daripada kelompok kontrol normal ($20,8 \pm 9,802$) (Gambar 5), pernyataan ini didukung oleh penelitian yang dilakukan oleh Mardiyarningsih *et al* yang menyatakan bahwa pemberian DMBA dalam minyak jagung dengan dosis 20 mg/kgBB dapat menimbulkan kerusakan terhadap sel ginjal.⁽¹³⁾ Histologi tubulus proksimal normal (Gambar 1) berupa sel-sel selapis kuboid atau silindris, terdapat sitoplasma asidofilik yang disebabkan adanya mitokondria panjang dalam jumlah yang cukup besar, dengan berbagai mitokondria, lipatan basal prominen dan interdigitasi lateral; mikrovili panjang.¹⁴ Namun dalam penelitian ini didapatkan juga kerusakan tubulus proksimal ginjal

pada kelompok normal walaupun masih dalam jumlah skor kerusakan yang paling rendah dari semua kelompok percobaan ginjal tikus, kerusakan yang ditemukan berupa degenerasi hidropik, nekrosis, hilangnya *brush border*, pembentukan *cast*, dan dilatasi tubulus. Hasil gambaran yang timbul dapat disebabkan oleh defisiensi vitamin dari tikus sendiri sehingga dapat menimbulkan kerusakan pada sel ginjal nya, hal ini juga dapat didukung dengan gen pewarisan yang merusak kerusakan sel.¹³

Kelompok kontrol negatif (DMBA 20mg/kgBB) didapatkan pula kerusakan tubulus proksimal ginjal. Kerusakan pada tubulus proksimal akibat pemberian DMBA (Gambar 2) berupa degenerasi hidropik, nekrosis, hilangnya *brush border*, pembentukan *cast*, dan dilatasi tubulus. Komponen ginjal memiliki hubungan yang sangat erat, degenerasi hidropik adalah pembesaran ukuran dan volume sel epitel yang terjadi karena masuknya cairan intraseluler, sitoplasma membesar dan bervakuola. Kerusakan terjadi pada bagian mitokondria sel, perubahan dalam permeabilitas membran dapat ditimbulkan oleh bahan-bahan toksik seperti DMBA. Ditemukan juga dilatasi atau pelebaran lumen tubulus ginjal yang dapat disebabkan oleh hilangnya *brush border*. Selain itu, kumpulan protein yang membentuk *cast* berakibat penyaluran melalui tubulus ginjal terhambat juga merangsang terjadi pelebaran atau dilatasi tubulus. Dilatasi dapat disebabkan oleh efek toksik dari pemberian DMBA yang mengganggu sirkulasi berbagai fungsi ginjal. Pada nekrosis yang memiliki skor kerusakan tertinggi pada kelompok DMBA akan tampak perubahan nyata pada nukleus (inti sel), kematian sel ditandai dengan menyusutnya inti sel atau

ketidakaktifan inti sel. Kematian sel dapat disebabkan oleh berbagai faktor, salah satunya adalah hipoksia akibat terganggunya sistem sirkulasi oleh zat toksik yang masuk seperti DMBA, kerusakan DNA akibat bahan kimia toksik juga dapat menginduksi sel untuk memulai proses apoptosis.¹⁵

Hasil penelitian Wayan *et al* menunjukkan bahwa kandungan yang terdapat dalam tanaman bawang dayak yaitu berupa alkaloid, flavonoid, saponin, tanin, dan polifenol.⁽¹⁵⁾ Pada penelitian ini digunakan jenis tanaman bawang dayak yang sama yang dilakukan oleh Wayan *et al*. Kandungan flavonoid yang terdapat dalam bawang dayak memiliki aktivitas antioksidan, begitu pula dengan kandungan fenolik dan tanin yang terdapat didalam bawang dayak. Ketiga senyawa tersebut tergolong dalam senyawa-senyawa fenol, yaitu senyawa dengan gugus-OH yang terikat pada karbon cincin aromatik, dimana senyawa ini juga memiliki kemampuan untuk menyumbangkan satu atom hidrogennya dari gugus hidroksifenolik pada saat bereaksi dengan radikal bebas. Flavonoid merupakan senyawa yang terbukti dapat menyebabkan apoptosis sel dan menghambat proliferasi beberapa sel kanker, pada penelitian Rafe *et al* senyawa flavonoid yang berlebihan dapat terakumulasi pada ginjal dan menyebabkan kerusakan ginjal dalam kemampuan selektifnya dalam memfiltrasi darah, mempengaruhi reabsorpsi atau fungsi sekresi tubulus serta menyumbat tubulus sehingga menghambat aliran urin.⁽¹⁷⁾ Menurut Pereyra *et al* naftokuinon yang merupakan kandungan tanaman bawang dayak senyawa metabolik sekunder dikatakan dapat membunuh atau

menginduksi kematian sel dengan lebih dari satu mekanisme.¹⁸

Kelompok kontrol perlakuan I diberikan DMBA 20mg/kgBB dan ekstrak etanol umbi bawang dayak 180mg/kgBB memiliki nilai rerata skor kerusakan (35,4±1,342), kelompok perlakuan II diberikan DMBA 20mg/kgBB dan ekstrak etanol umbi bawang dayak 360mg/kgBB memiliki nilai rerata skor kerusakan (33,9±17,844), dan Kelompok perlakuan III DMBA 20mg/kgBB dan ekstrak etanol umbi bawang dayak 720mg/kgBB memiliki nilai rerata skor kerusakan (54,4±36,255). Didapatkan profil gambaran kerusakan tubulus proksimal ginjal pada tiap kelompok perlakuan dosis bawang dayak 180mg/kgBB, 360mg/kgBB, dan 720mg/kgBB berupa degenerasi hidropik, nekrosis, hilangnya *brush border*, pembentukan *cast*, dan dilatasi tubulus (Gambar 3). Kerusakan berupa degenerasi hidropik ditemukan jumlah skor yang cukup tinggi (kerusakan dominan pertubulus) pada kelompok perlakuan II (DMBA 20mg/kgBB+EEUBD 360mg/kgBB) (Gambar 4) dengan gambaran sel pucat, bengkak, dan terdapat banyak vakuola jernih yang kecil pada sitoplasma. Kerusakan ini merupakan kerusakan yang bersifat reversibel, yang muncul ketika sel ginjal tidak mampu untuk mempertahankan homeostasis ionik dan cairannya.⁽¹⁸⁾ Sedangkan pada kerusakan berupa dilatasi atau pelebaran lumen tubulus ginjal dapat disebabkan pula oleh hilangnya *brush border*. Selain itu, kumpulan protein yang membentuk *cast* berakibat penyaluran melalui tubulus ginjal terhambat juga merangsang terjadi pelebaran atau dilatasi tubulus. Dilatasi dapat disebabkan oleh efek toksik dari pemberian DMBA yang mengganggu sirkulasi berbagai fungsi ginjal. Pernyataan

didasar juga sesuai dengan hasil penelitian yang didapatkan (Gambar 4) pada kelompok perlakuan I, dimana memiliki kerusakan tubulus berupa hilangnya *brush border*, pembentukan *cast* dan dilatasi tubulus yang cukup tinggi dari kelompok perlakuan lainnya.¹⁸

Berdasarkan hasil dari rerata kerusakan skor tubulus proksimal ginjal, kelompok kontrol perlakuan I (DMBA 20mg/kgBB dan EEUBD 180mg/kgBB) dan kelompok kontrol perlakuan II (DMBA 20mg/kgBB dan EEUBD 360mg/kgBB) memiliki skor rerata kerusakan tubulus proksimal lebih rendah dari kelompok kontrol negatif. Hal ini dikarenakan pemberian ekstrak bawang dayak bereaksi dengan menggunakan efek antioksidan yang dimilikinya untuk mencegah kerusakan akibat paparan DMBA. Flavonoid dan asam fenolik memiliki aktivitas antioksidan melalui penangkapan radikal bebas serta peredam terbentuknya oksigen singlet (O[•]). Struktur dari flavonoid memiliki lebih dari satu gugus fenol serta mempunyai ikatan rangkap terkonjugasi, sehingga mampu untuk menangkal radikal bebas yang mengakibatkan terjadinya penurunan peroksidasi lipid serta peningkatan aktivitas enzim antioksidan seperti SOD (*Superoksida Dismutase*), CAT (*Katalase*) dan GPx (*Glutathione Peroksidase*). Flavonoid juga dapat mendonorkan satu atom hidrogen dari gugus hidroksifenolik pada saat bereaksi dengan radikal bebas. Senyawa triterpenoid diketahui memiliki aktivitas antioksidan tinggi yang mampu menangkal radikal bebas dengan melepaskan atom hidrogen dari gugus hidroksilnya sehingga dapat mengubahnya menjadi stabil.¹⁹

Penelitian yang dilakukan oleh Yurika pemberian tanaman bawang dayak pada dosis 2,6mg/20gBB dan 5,2mg/gBB

menunjukkan adanya kerusakan pada tubulus proksimal, namun kerusakan yang ditemukan minimal.⁽²⁰⁾ Hasil ini sesuai dengan penemuan gambaran kerusakan histopatologi tubulus proksimal ginjal pada kelompok perlakuan I dan kelompok perlakuan II yang dimana skor rerata kerusakan tubulus proksimal ginjal lebih rendah daripada kelompok kontrol negatif yang diinduksi DMBA dan kelompok kontrol perlakuan III yang memiliki dosis ekstrak bawang dayak lebih tinggi. Penelitian yang dilakukan Haerunnisa penggunaan dosis 200mg/kgBB yang menunjukkan hasil yang lebih aman terhadap ginjal pada percobaan tikus yang diinduksi oleh meloksikam dosis toksik.²¹

Berdasarkan Gambar 5 menunjukkan bahwa skor rerata kerusakan tubulus proksimal ginjal pada kelompok perlakuan III (DMBA 20mg/kgBB dan EEUBD 720mg/kgBB) memiliki rerata skor kerusakan tertinggi dari kelompok kontrol negatif dan kelompok kontrol perlakuan lainnya. Penelitian yang dilakukan oleh Dwi Gayatri pemberian ekstrak bawang dayak terhadap tikus yang diinduksi Alloxan menunjukkan bahwa pada dosis ekstrak bawang dayak 400mg/kgBB menunjukkan sel nekrosis tubulus yang lebih tinggi dari kelompok dosis dibawahnya, dapat dikatakan bahwa dengan pemberian dosis yang semakin tinggi maka akan merusak sel ginjal itu sendiri.¹⁹ Penelitian yang dilakukan oleh Dwi Gayatri sesuai dengan hasil kerusakan pada penelitian ini, pada kelompok perlakuan III yang memiliki jumlah skor kerusakan nekrosis yang lebih tinggi daripada kelompok perlakuan lainnya (Gambar 4), nekrosis merupakan tipe kematian sel ireversibel yang dicirikan dengan sitoplasma yang mengalami peningkatan esinofilik dan lebih terlihat *glassy appearance* dibandingkan sel

tubulus proksimal yang normal. Hasil ini juga didukung oleh Rafe *et al* yang menyatakan pemberian ekstrak kandungan flavonoid yang berlebih dapat menyebabkan terakumulasinya keginjal sehingga pada dosis berlebih akan mengganggu fungsi ginjal dalam kemampuan selektifnya memfiltrasi darah, mempengaruhi reabsorpsi atau fungsi sekresi tubulus serta menyumbat tubulus sehingga menghambat aliran urin.¹⁷

SIMPULAN

Kesimpulan dalam penelitian ini didapatkan profil gambaran kerusakan tubulus proksimal ginjal pada tiap kelompok perlakuan dosis bawang dayak 180mg/kgBB, 360mg/kgBB, dan 720mg/kgBB berupa degenerasi hidropik, nekrosis, hilangnya brush border, pembentukan cast, dan dilatasi tubulus. Skor rerata jumlah kerusakan tubulus proksimal ginjal dari yang terendah kelompok normal, kelompok perlakuan II (DMBA + EEUBD 360mg/kgBB), kelompok perlakuan I (DMBA + EEUBD 180mg/kgBB), kelompok kontrol negatif (DMBA 20mg/kgBB), dan kelompok perlakuan III (DMBA + EEUBD 720mg/kgBB) yang tertinggi.

DUKUNGAN FINANSIAL

Tidak ada.

UCAPAN TERIMA KASIH

Tidak ada.

KONFLIK KEPENTINGAN

Tidak ada.

DAFTAR PUSTAKA

1. Chen TK, Knicely DH, Grams ME. Chronic Kidney Disease Diagnosis and Management: A Review. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2019;322(13):1294–304.
2. Sherwood L. Fisiologi manusia : dari sel ke sistem. Edisi 8. 8th ed. Jakarta: EGC; 2014.
3. Zhao J, Chen J, Ju Y, Wu J, Geng C, Yang H. The effect of childbirth on carcinogenesis of DMBA-induced breast cancer in female SD rats. *Chin J Cancer.* 2011;30(11):779–85.
4. Hartono IA, Indra MR, Rahayu P. Pengaruh pemberian ekstrak metanol daun kelor (*Moringa oleifera*) terhadap jumlah CSCs (cancer stem cells) pada tikus (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi DMBA (7,12-dimetilbenz[α]anthracene). Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya; 2013.
5. Suharyadi A, Sukohar A, Muhartono. Pengaruh Pemberian Ekstrak Etanol Daun Sirsak Terhadap Gambaran Histopatologi Ginjal Tikus Putih yang Diinduksi DMBA. *LPPM-UNILA-IR.* 2019;3(4):27–34.
6. Sharma V, Paliwal R. Chemo Protective role of *Moringa oleifera* and its isolated Saponin against DMBA induced Tissue Damage in male mice: A Histopathological analysis. *Int J Drug Dev Res.* 2012;4(4):215–28.
7. Laretta M, Muhartono, Wahyuni A. The Effect of *Phaleria macrocarpa* (Scheff.) Boerl. Fruit Against 7,12-Dimethylbenz[α]anthracene (DMBA) -Induced onLung Histopathology Appearance in Rat. *J Major.* 2014;3(3):114–23.
8. Mursyidin D, Badruzaufari, Kuntorini E. Karakterisasi Kromosom Tanaman Bawang Dayak (*Eleutherine Americana* Merr.) Asal Kalimantan Selatan. *J Biosci.*

- 2013;10(1):92–100.
9. Verma M, Adarsh K, Ajay K, Anugrag K. Anti Denaturation and Antioxidant Activities of Cherimola In Vitro. *Int J Pharma Bio Sci.* 2011;2(2).
 10. Pratiwi D, Wahdaningsih S, Isnindar. The Test of Antioxidant Activity From Bawang Mekah Leaves (*Eleutherine Americana* Merr.) Using Dpph (2,2-Diphenyl-1-Picrylhydrazyl) Method. *Trad Med J.* 2013;18(1):9–16.
 11. Insanu M, Kusmardiyani S, Hartati R. Recent Studies on Phytochemicals and Pharmacological Effects of *Eleutherine Americana* Merr. *Procedia Chem* [Internet]. 2014;13:221–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.proche.2014.12.032>.
 12. Kamaliani BR, Setiasih NLE, Winaya IBO. Histopathological Kidney Overview of Experimental Diabetes Mellitus Wistar Rats Given Ethanol Extract of Moringa Leaf. *Bul Vet Udayana.* 2019;11(1):71–7.
 13. Swastyastika, I., Setyawati, A. N., Ngestiningsih, D. Pengaruh Ekstrak Daun Dewa (*Gynura Divaricata*) Terhadap Kadar Ureum Dan Kreatinin: Studi Eksperimental Pada Tikus Model Kanker Payudara. *Diponegoro Medical Journal (Jurnal Kedokteran Diponegoro)*, 2016;5(4): 1044-1053.
 14. Mescher A. *Junqueira's Basic Histology.* Ed 13. 13th ed. McGraw-Hill Education. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC; 2013. 511 p.
 15. Nurjunitar AV. Analisis Perubahan Struktur Anatomi Dan Histologi Ginjal Iguana Hijau (*Iguana Iguana*) Setelah Pemberian Pakan Bayam Merah (*Amaranthus Tricolor L.*) [Skripsi]. Makassar: Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin; 2016.
 16. Wayan W. Tandi J., Sabang S. M. & Tibe F. Uji Efek Ekstrak Etanol Bawang Dayak (*Eleutherine bulbosa* (Mill) URB) sebagai Antihiperkolester. In *Proceeding of Mulawarman Pharmaceuticals Conferences 2016*;Vol. 3: 41- 50.
 17. Rafe MASR. Gaina CD. Ndaong NA. Gambaran Histopatologi Ginjal Tikus Putih (*Rattus Norvegicus*) Jantan yang Diberi Infusa Pare Lokal Pulau Timor. *Jurnal Veteriner Nusantara.* 2020;3(1):61-73.
 18. Muti'ah R. Listiyana A., Nafisa B. B. & Suryadinata A. Kajian Efek Ekstrak Umbi Bawang Dayak (*Eleutherine palmifolia* (L.) Merr) sebagai Antikanker. *Journal of Islamic Pharmacy*, 2020;5(2): 14-25.
 19. Nurcahyawati D. G. Plumeriastuti H. & Maslachah L. Protection of dayak onion tuber extract (*Eleutherine Palmifolia*) against kidney histopathological appearance of albino male rat strain wistar which was induced by alloxan. In *The Veterinary Medicine International Conference (VMIC) 2017*:702-711. Knowledge E.
 20. Sastyarina Y. Pengaruh Pemberian Ekstrak Etanol Bawang Tiwai terhadap Histopatologi Ginjal Mencit. *Journal of Tropical Pharmacy and Chemistry*, 2012;2(1): 62-67.
 21. Haerunnisa. Efek Ekstrak Umbi Bawang Dayak (*Eleutherine Americana* (Aubl.) Merr.) Terhadap Kadar Kreatinin dan Ureum Tikus Yang Diinduksi Meloksikam Dosis Toksik [Skripsi]. Makassar: Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin; 2018. Suharyadi A, Sukohar A, Muhartono. Pengaruh Pemberian Ekstrak Etanol Daun Sirsak Terhadap

Gambaran Histopatologi Ginjal Tikus
Putih yang Diinduksi DMBA. LPPM-

UNILA-IR. 2019;3(4):27–34.