

Pengaruh Pemberian Ekstrak Daun Salam (*Syzygium polyanthum*) Terhadap Gambaran Histopatologik Ginjal Tikus Wistar yang Diinduksi Gentamisin

(The Effect of Giving Bay Leaf Extract (*Syzygium polyanthum*) on Histopathological Features of Gentamicin-Induced Wistar Rat Kidney)

Maria Brigita Pacenta Ginting¹⁾, Carla Felly Kairupan^{2)*}, Meilany Feronika Durry²⁾

¹⁾Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Sam Ratulangi Manado

²⁾Bagian Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Sam Ratulangi Manado

*Email korespondensi: ckairupan@unsrat.ac.id

ABSTRAK

Daun salam (*Syzygium polyanthum*) dengan kandungan flavonoid sebagai antioksidan berpotensi menghambat kerusakan sel ginjal akibat paparan obat-obatan nefrotoksik seperti gentamisin. Penelitian ini merupakan eksperimental laboratorik untuk mengetahui dampak pemberian ekstrak daun salam pada gambaran histopatologik ginjal tikus Wistar yang diinduksi gentamisin. Subjek penelitian ini adalah 25 ekor tikus Wistar jantan yang terbagi menjadi 5 kelompok. Kelompok kontrol tidak mendapat perlakuan selama 7 hari. P1 diinduksi gentamisin selama 7 hari. P2 diinduksi gentamisin selama 10 hari. P3 diinduksi gentamisin selama 7 hari, lalu diberi ekstrak daun salam selama 7 hari. P4 diinduksi gentamisin selama 10 hari, lalu diberi ekstrak daun salam selama 7 hari. Hasil penelitian didapatkan kelompok kontrol menunjukkan jaringan ginjal normal. P1 menggambarkan degenerasi hidropik yang luas dan perlemakan sel tubulus. P2 menggambarkan nekrosis sel tubulus yang luas dan degenerasi hidropik. P3 menggambarkan degenerasi hidropik yang lebih sedikit dibandingkan P1 disertai adanya atrofi sel tubulus yang luas. P4 tidak terdapat gambaran nekrosis sel tubulus dan terdapat degenerasi hidropik yang lebih sedikit dibandingkan P2 disertai adanya atrofi sel tubulus. Pemberian ekstrak daun salam pada jaringan ginjal tikus Wistar yang diinduksi gentamisin menunjukkan efek perbaikan berupa fokus degenerasi hidropik yang berkurang serta tidak ditemukannya nekrosis sel tubulus dan perlemakan sel.

Kata Kunci: daun salam; gentamisin; ginjal; histopatologik

ABSTRACT

*Bay leaves (*Syzygium polyanthum*), abundant in flavonoids with antioxidant properties, exhibit potential in preventing kidney cell damage induced by nephrotoxic drugs like gentamicin. The objective of this laboratory experiment was to observe the effects of bay leaves extract on the histopathological characteristics of Wistar rat kidneys induced with gentamicin. The study involved 25 male Wistar rats divided into five groups. The control group received no treatment for 7 days, while P1 was induced with gentamicin for 7 days and P2 for 10 days. P3 received gentamicin for 7 days, followed by bay leaves extract for the next 7 days, and P4 received gentamicin for 10 days, followed by bay leaves extract for 7 days. Results revealed that the control group exhibited normal kidney tissue. P1 displayed extensive hydropic degeneration and tubular cell vacuolation, while P2 showed widespread tubular cell necrosis and hydropic degeneration. P3 exhibited reduced hydropic degeneration compared to P1, with extensive tubular cell atrophy. P4 showed less tubular cell degeneration, and no tubular cell necrosis than P2, with tubular cell atrophy in some areas. Bay leaf extract administration to gentamicin-induced kidney damage in Wistar rats demonstrated reparative effects, reducing hydropic degeneration foci and eliminating tubular cell necrosis and vacuolation.*

Key words: bay leaf; gentamicin; kidney; histopathologic

PENDAHULUAN

Organ ginjal memiliki peran sentral dalam mengatur volume dan komposisi bahan kimia pada aliran darah. Dalam menjalankan fungsi ini, ginjal bertanggung jawab untuk menyerap kembali zat-zat yang penting bagi keseimbangan tubuh dan menghilangkan produk-produk sisa dari metabolisme, termasuk bahan-bahan beracun dan unsur-unsur asing, seperti obat-obatan. Oleh karena itu, ginjal memiliki

tingkat risiko yang tinggi terhadap dampak radikal bebas dan dampak negatif yang dihasilkan oleh molekul-molekul tersebut. Nefrotoksisitas dapat didefinisikan sebagai efek negatif dari suatu zat pada fungsi ginjal (Barnett & Cummings, 2018).

Drug-induced nephrotoxicity, disebut juga sebagai penyakit ginjal yang disebabkan oleh obat (*Drug-induced kidney disease*), merupakan masalah yang umum terjadi. Dobrek (2023), mengutip dari Siddama dan Naughton, menyatakan bahwa insiden nefrotoksisitas terkait obat bisa mencapai 66%. Nefrotoksisitas yang disebabkan oleh obat adalah salah satu faktor etiopatogenetik dari cedera ginjal akut maupun penyakit ginjal kronik (PGK). Menurut data dari Bikbov *et al.* (2020) dalam *Global Burden of Disease Study*, prevalensi PGK secara global pada semua kelompok usia meningkat sebesar 29,3% sementara angka kematian meningkat sebesar 41,5% dalam kurun waktu 27 tahun. Berdasarkan data yang diperoleh dari Kemenkes RI (2018), dalam Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas), jumlah kasus PGK di Indonesia mencapai 713.783 kasus dan meningkat dari 2% menjadi 3,8% pada tahun 2018. Provinsi Sulawesi Utara pada tahun 2018 menduduki peringkat ketiga dalam jumlah penderita PGK terbanyak di Indonesia.

Gentamisin merupakan salah satu contoh obat jenis antibiotik aminoglikosida yang sudah dikenal memiliki efek toksik terhadap ginjal (Anandita, 2021). Penelitian yang dilakukan oleh Siahaan *et al.* (2016) dan Lintong *et al.* (2013) menunjukkan perlamaan, degenerasi hidropik yang luas, nekrosis, dan fibrosis pada jaringan ginjal tikus Wistar yang diinduksi gentamisin dosis 60 mg/kgBB selama 7 dan 10 hari.

Salah satu upaya yang dapat dilakukan untuk mengatasi hal ini adalah penggunaan terapi herbal dengan tanaman obat. Daun salam (*Syzygium polyanthum*) merupakan tanaman yang sering ditemukan di Indonesia dan digunakan sebagai rempah-rempah dalam masakan serta sebagai obat tradisional untuk diabetes, diare, dan hipertensi. Daun salam mengandung senyawa polifenol (asam fenolik dan flavonoid), alkaloid, steroid atau triterpenoid (saponin), dan antrakuinon yang dapat berfungsi sebagai antioksidan (Dewijanti, 2019). Penelitian yang dilakukan oleh Wilapangga dan Sari (2018), telah menguji aktivitas antioksidan ekstrak daun salam dengan metode DPPH (*1,1-diphenyl-1-picrylhydrazyl*) dan nilai IC-50 yang diperoleh adalah 19,97 ppm, menandakan bahwa ekstrak daun salam memiliki kemampuan antioksidan yang kuat. Antioksidan berperan dalam mengurangi dampak kerusakan oksidatif terutama pada organ ginjal yang cenderung rentan terhadap stres oksidatif yang mempercepat perkembangan penyakit seperti PGK (Francenia *et al.*, 2019; Sari & Mahastya 2022). Berdasarkan penelitian Rahmah *et al.* (2016), pemberian ekstrak metanol daun salam dosis 250 mg/kgBB selama 7 hari dapat menurunkan kadar kalsium oksalat pada batu ginjal. Oleh karena itu, peneliti tertarik untuk mengetahui pengaruh pemberian ekstrak daun salam terhadap gambaran histopatologik ginjal tikus Wistar yang diinduksi gentamisin.

METODE

Penelitian ini merupakan studi eksperimental laboratorium yang dilakukan pada periode Agustus hingga Desember 2023, berlokasi di Laboratorium Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Sam Ratulangi. Penelitian ini menggunakan hewan uji sebanyak 25 ekor tikus Wistar jantan dengan berat badan antara 150 hingga 200 gram dan dibagi menjadi 5 kelompok. Kelompok kontrol

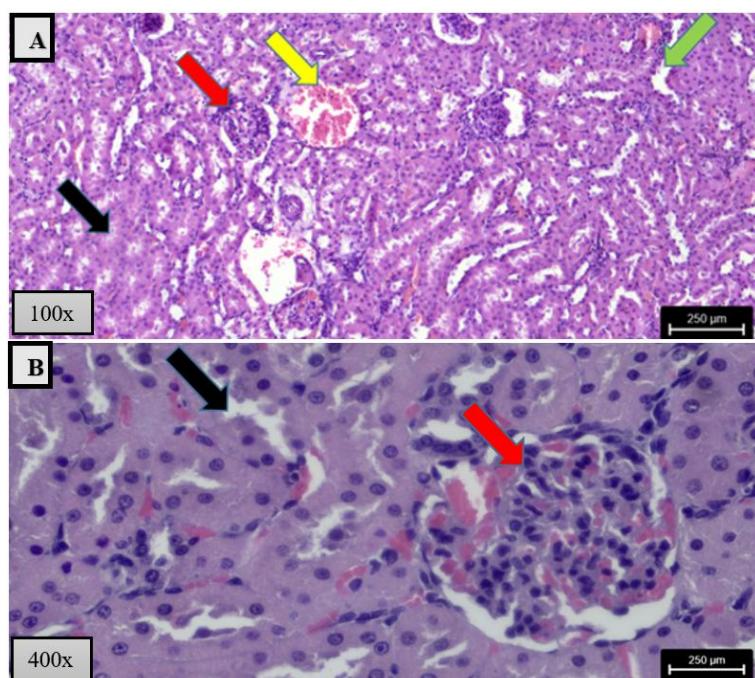
tidak mendapat perlakuan selama 7 hari. Kelompok P1 diinduksi gentamisin selama 7 hari. Kelompok P2 diinduksi gentamisin selama 10 hari. Kelompok P3 diinduksi gentamisin selama 7 hari, lalu diberikan ekstrak daun salam selama 7 hari. Kelompok P4 diinduksi gentamisin selama 10 hari, lalu diberikan ekstrak daun salam selama 7 hari.

Ekstrak etanol daun salam dengan dosis 250 mg/kgBB/hari dilarutkan dalam 1 ml aquades dan diberikan menggunakan sonde (Rahmah *et al.*, 2016). Gentamisin yang digunakan ialah sediaan injeksi 80 mg/2ml dengan dosis 60 mg/kg/BB/hari dan diberikan secara intraperitoneal menggunakan semprit 1 ml (Siahaan *et al.*, 2016; Lintong *et al.*, 2013). Tikus Wistar diterminasi dengan cara dekapitasi leher untuk mendapatkan organ ginjal yang kemudian diproses ke dalam bentuk preparat jaringan ginjal dan diamati di bawah mikroskop cahaya serta didokumentasikan menggunakan kamera.

HASIL PENELITIAN

Kelompok Kontrol

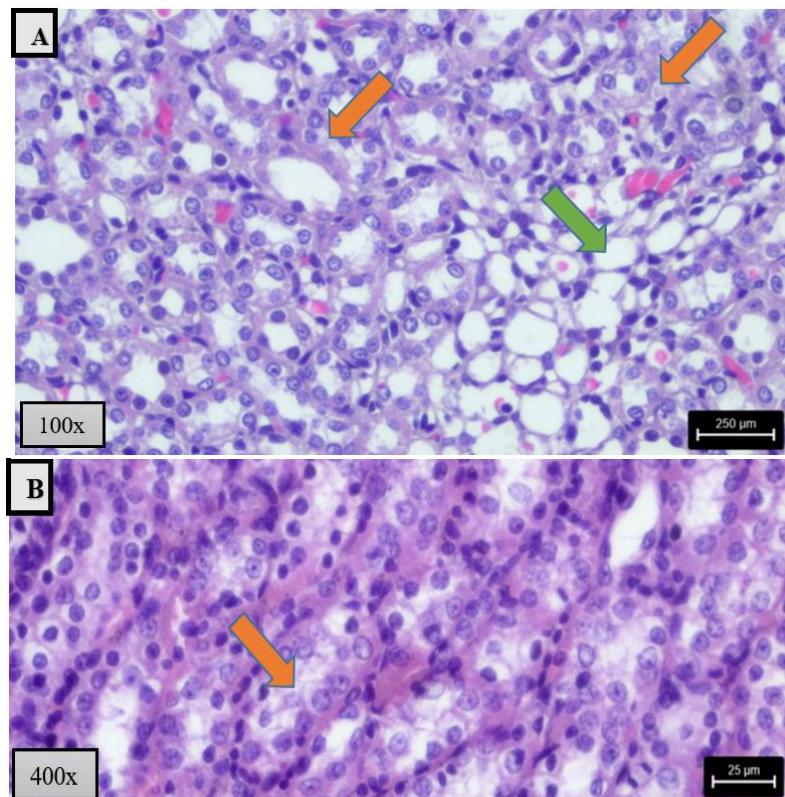
Kelompok kontrol adalah kelompok tikus Wistar yang tidak mendapat perlakuan dan diterminasi pada hari ke-8. Pada kelompok ini tidak ditemukan adanya kelainan pada jaringan ginjal tikus Wistar. Sel-sel epitel tubulus kontortus proksimal dan distal serta glomerulus tampak normal (**Gambar 1**). Tubulus kontortus proksimal tampak mengelilingi korpuskulum ginjal dan memiliki *brush border*. Tubulus kontortus distal ditandai dengan tidak adanya *brush border* dan memiliki warna lebih pudar.



Gambar 1. Gambaran mikroskopik ginjal tikus Wistar kelompok kontrol. Struktur tubulus kontortus proksimal (panah hitam), tubulus kontortus distal (panah hijau), glomerulus (panah merah), dan pembuluh darah (panah kuning) tampak normal. Pewarnaan Hematozilin Eosin dengan pembesaran 10x10 (A) dan pembesaran 40x10 (B).

Kelompok P1

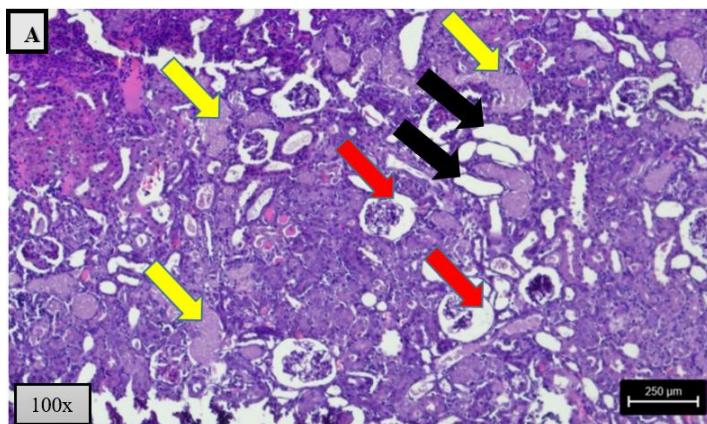
Kelompok P1 adalah kelompok tikus Wistar yang diinduksi gentamisin selama 7 hari dan diterminasi pada hari ke-8. Tampak gambaran degenerasi hidropik (*cloudy swelling*) yang luas dan perlemakan sel pada beberapa bagian tubulus ginjal tikus Wistar (**Gambar 2**).

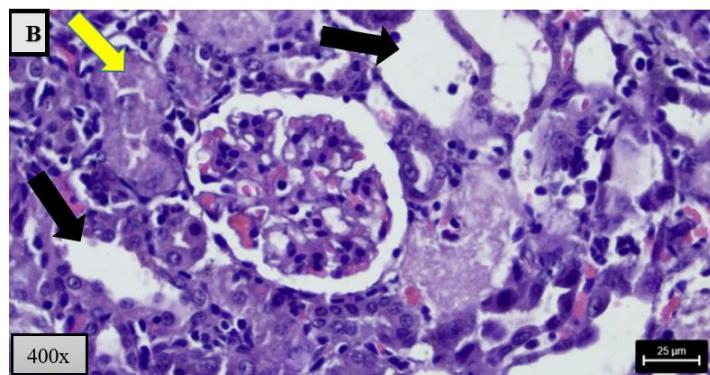


Gambar 2. Gambaran mikroskopik ginjal tikus Wistar kelompok P1. Struktur sel tubulus yang mengalami perlemakan (panah hijau) dan pembengkakan sel (panah jingga). Pembesaran 10x10 (A) dan pembesaran 40x10 (B).

Kelompok P2

Kelompok P2 adalah kelompok tikus Wistar yang diinduksi gentamisin selama 10 hari dan diterminasi pada hari ke-11. Pada kelompok ini didapatkan nekrosis dan atrofi yang luas pada sel tubulus ginjal (**Gambar 3**). Pada beberapa glomerulus juga ditemukan adanya pelebaran ruang kapsula bowman.



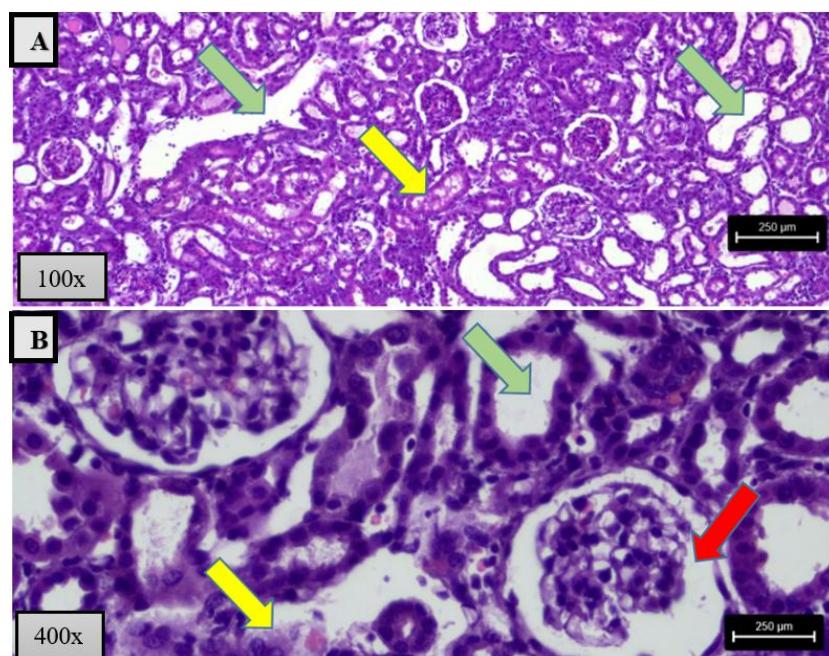


Gambar 3. Gambaran mikroskopik ginjal tikus Wistar kelompok P2. Nekrosis sel tubulus (panah kuning), atrofi sel tubulus (panah hitam) dan pelebaran ruang kapsula bowman (panah merah).

Pewarnaan Hematoksilin Eosin dengan pembesaran 10x10 (A) dan pembesaran 40x10 (B).

Kelompok P3

Kelompok P3 adalah kelompok tikus Wistar yang diinduksi gentamisin selama 7 hari dan diberi ekstrak daun salam selama 7 hari, lalu diterminasi pada hari ke-15. Tampak gambaran degenerasi hidropik pada sel tubulus yang lebih sedikit dibandingkan kelompok hewan uji P1 (**Gambar 4**). Selain itu, terdapat pelebaran ruang kapsula bowman dan terdapat atrofi sel tubulus ginjal yang luas.

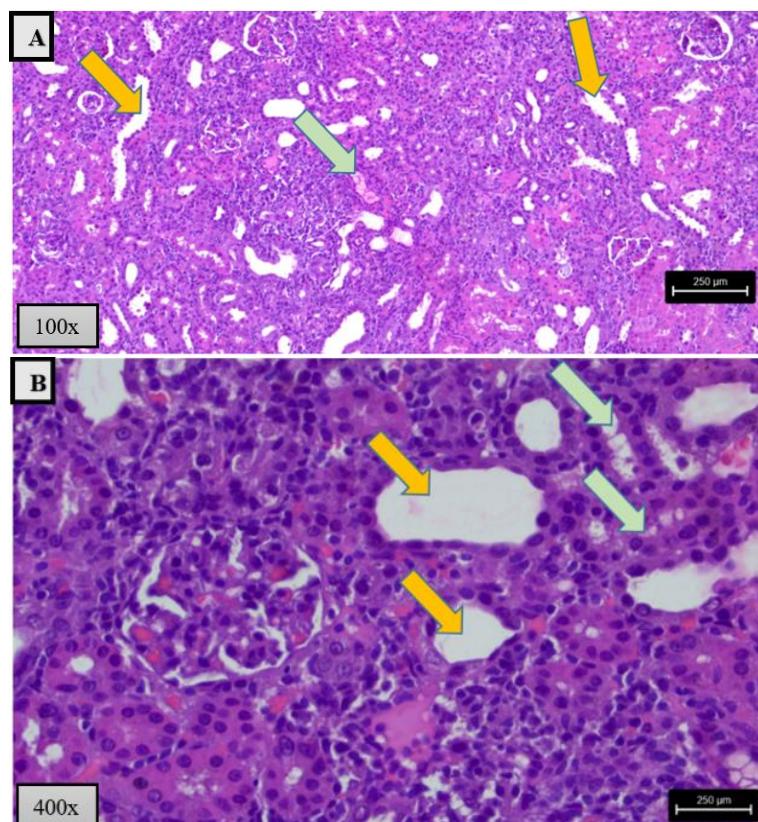


Gambar 4. Gambaran mikroskopik ginjal tikus Wistar kelompok P3. Atrofi sel tubulus (panah hijau), degenerasi hidropik (panah kuning), dan pelebaran ruang kapsula bowman (panah merah).

Pewarnaan Hematoksilin Eosin dengan pembesaran 10x10 (A) dan pembesaran 40x10 (B).

Kelompok P4

Kelompok P4 adalah kelompok tikus Wistar yang diinduksi gentamisin selama 10 hari dan diberi ekstrak daun salam selama 7 hari, lalu diterminasi pada hari ke-18. Pada kelompok ini tidak terdapat nekrosis sel tubulus dan hanya ditemukan sebagian kecil degenerasi hidropik jika dibandingkan dengan kelompok hewan uji P2 dan atrofi sel tubulus ginjal pada beberapa tempat (**Gambar 5**).



Gambar 5. Gambaran mikroskopik ginjal tikus Wistar kelompok P4. Atrofi sel tubulus (panah kuning) dan sebagian kecil degenerasi hidropik (panah hijau). Pewarnaan Hematoksilin Eosin dengan pembesaran 10x10 (A) dan pembesaran 40x10 (B).

PEMBAHASAN

Efek samping dari obat-obatan menjadi salah satu faktor penyebab kerusakan pada jaringan ginjal. Salah satu jenis obat yang dikenal memiliki efek samping nefrotoksik ialah gentamisin yang merupakan antibiotik golongan aminoglikosida (Anandita, 2021). Penelitian ini menunjukkan perbedaan yang jelas pada hasil gambaran histopatologik ginjal tikus Wistar antara kelompok kontrol dengan kelompok perlakuan. Gambaran histopatologik kelompok kontrol menunjukkan jaringan ginjal yang normal, sedangkan pada kelompok P1 tampak adanya kerusakan pada sel yang ditandai dengan degenerasi hidropik yang luas dan perlemakan pada sel tubulus. Berbeda dengan kelompok P1, jaringan ginjal pada kelompok P2 menunjukkan nekrosis yang luas pada sel tubulus, pelebaran ruang kapsula bowman, atrofi sel tubulus, dan sebagian kecil degenerasi hidropik. Hal ini sesuai dengan temuan yang telah dilakukan Siahaan *et al.* (2016) dan Lintong *et al.*

(2013) dimana pada kelompok tikus Wistar yang diberi gentamisin dosis 60mg/kgBB/hari selama 7 dan 10 hari terdapat degenerasi hidropik, nekrosis, dan perlemakan.

Saat dicerna oleh tubuh, gentamisin diangkut dari lumen tubulus oleh kompleks megalin-cubilin ke dalam sel tubulus dan berikatan dengan fosfolipid yang bermuatan negatif (Kwiatkowska et al., 2021). Akumulasi dosis toksik gentamisin mengakibatkan fosfolipid kehilangan muatan negatifnya, sehingga membran sel tubulus pecah dan masuk ke dalam sitoplasma. Pada sitoplasma, gentamisin mengganggu rantai pernapasan di mitokondria, menghambat pembentukan *Adenosine triphosphate* (ATP), dan memicu pembentukan *reactive oxygen species* (ROS) yang mengakibatkan cedera dan nekrosis tubular akut (NTA) pada sel tubulus ginjal (Perazella, 2018).

Ketika sel mengalami rangsangan patologis atau stres fisiologis, sel akan beradaptasi untuk mempertahankan kelangsungan hidupnya. Salah satu respon adaptasi sel adalah atrofi atau pengurangan ukuran sel. Atrofi sel dapat terjadi akibat berkurangnya beban kerja, penurunan suplai darah, kekurangan nutrisi, hilangnya rangsangan endokrin, dan penuaan. Perubahan-perubahan tersebut menyebabkan sel mengecil untuk tetap bertahan hidup dengan menyeimbangkan ukuran sel dan berkurangnya suplai nutrisi, darah, atau stimulasi lainnya. Jika adaptasi sel terlalu berlebihan, maka sel mengalami jejas. Pembengkakan dan perlemakan sel merupakan tahap paling awal dari jejas sel dan masih bersifat *reversible*. Cedera sel yang berlanjut dan berlebihan menyebabkan sel masuk ke dalam tahap jejas *irreversible*, yaitu kematian sel (Kumar et al., 2021).

Pada kelompok P2 juga terdapat pelebaran ruang kapsula bowman dan atrofi sel tubulus. Gentamisin dosis toksik menyebabkan penurunan aliran darah pada glomerulus dan tubulus ginjal, sehingga sel mengalami hipoksia dan kekurangan nutrisi (Kumar et al., 2021). Sel-sel penyusun glomerulus akan menyusut untuk tetap bertahan hidup yang berujung pada pelebaran jarak antara kapsula bowman dan glomerulus. Sel-sel tubulus juga mengalami atrofi akibat kekurangan nutrisi dan oksigen (Audiani et al., 2023).

Pada kelompok P3 ditemukan gambaran degenerasi hidropik yang lebih sedikit dibandingkan kelompok P1 dan terdapat atrofi sel tubulus yang luas. Jika dibandingkan dengan kelompok P2, pada kelompok P4 tidak didapatkan adanya nekrosis, tetapi terdapat atrofi sel tubulus pada beberapa tempat dan sebagian kecil degenerasi hidropik.

Ekstrak daun salam memiliki kandungan flavonoid dengan kadar antioksidan yang tinggi karena gugus hidroksifenol pada struktur cincinnya yang dapat mengurangi dan menghambat radikal bebas dengan mentransfer atom hidrogen dari gugus hidroksil sehingga membentuk transisi ikatan H-O dengan satu electron (Wilapangga & Sari 2018; Sari & Mahastya 2022). Kemampuan antioksidan flavonoid daun salam ini diperkirakan menghambat kerusakan-kerusakan sel ginjal akibat akumulasi ROS sebagai dampak dari induksi gentamisin. Antioksidan dari flavonoid dapat bekerja melalui beberapa cara, yaitu secara langsung menetralkisir ROS, menghambat enzim yang berpartisipasi dalam pembentukan ROS, dan mengaktifkan pertahanan dengan peningkatan enzim antioksidan dalam menetralkisir ROS (Dias et al., 2021). Selain itu, telah terbukti melalui penelitian yang dilakukan oleh Rahmah et al. (2016) bahwa penurunan kadar kalsium oksalat

pada batu ginjal dapat dicapai dengan pemberian ekstrak daun salam dosis 250 mg/kgBB selama 7 hari.

Keterbatasan yang terdapat dalam penelitian ini mencakup kurangnya pembahasan mengenai mekanisme farmakodinamik dan farmakokinetik dari ekstrak daun salam pada organ ginjal yang disebabkan oleh keterbatasan referensi yang tersedia. Selain itu, daun salam yang digunakan tidak berasal dari kebun dan pohon yang sama akibat keterbatasan waktu penelitian. Namun, temuan dari studi ini memiliki potensi untuk memberikan pemahaman dan informasi mengenai dampak positif dari ekstrak daun salam terhadap kesehatan, khususnya pada kesehatan organ ginjal. Hasil ini juga dapat menjadi bahan referensi yang berguna bagi penelitian-penelitian selanjutnya yang berhubungan dengan manfaat daun salam.

KESIMPULAN

Pemberian ekstrak daun salam memberikan efek perbaikan pada jaringan ginjal tikus Wistar yang mengalami kerusakan akibat induksi gentamisin. Hal ini dibuktikan dengan fokus degenerasi hidropik yang berkurang serta tidak ditemukannya nekrosis sel tubulus dan perlemakan sel tubulus pada jaringan ginjal tikus Wistar. Namun, ekstrak daun salam belum dapat memperbaiki gambaran histopatologik ginjal tikus Wistar yang diinduksi gentamisin hingga kembali dalam bentuk normal.

DAFTAR PUSTAKA

- Anandita NGT. (2021). Pengaruh Pemberian Gentamisin Pada dosis terapi terhadap Ginjal Tikus Putih (*Rattus norvegicus*). *Jurnal Health Sains*. 2(10), 1345–50
- Audiani, S., Rudiyanto, W., Apriliana, E., & Susanti. (2023). Uji Toksisitas Akut Dosis Tunggal Ekstrak Etanol Daun Pucuk Merah (*Syzygium myrtifolium* Walp.) Terhadap Gambaran Histopatologi Ginjal Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Galur Sprague Dawley Menggunakan Guideline Uji OECD NO.423. *Agromedicine*. 10(1), 14-19.
- Barnett, L. M. A., & Cummings, B. S. (2018). Nephrotoxicity and Renal Pathophysiology: A Contemporary Perspective. *Toxicological Sciences*. 164(2), 379–90.
- Bikbov, B., Purcell, C.A., Levey, A.S., Smith, M., Abdoli, A., & Abebe M. (2020). Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet*. 395(10225), 709–22.
- Dewijanti, I.D. (2019). Bioactivities of Salam Leaf (*Syzygium polyanthum* (Wight walp)'). Proceedings Of The 4th International Symposium On Current Progress In Mathematics And Sciences (Iscpms2018) [Preprint].
- Dias, M. C., Pinto, D. C. G. A., & Silva, A. M. S. (2021). Plant Flavonoids: Chemical Characteristics and Biological Activity. *Molecules*. 26(17), 5377.
- Dobrek, L. (2023). A synopsis of current theories on drug-induced nephrotoxicity. *Life*. 13(2), 325.

- Francenia, N., Salas-Coronado, R., Villanueva-Cañong, C., & Hernández-Carlo, B. (2019). Antioxidant Compounds and Their Antioxidant Mechanism. *Antioxidants*. IntechOpen.
- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. (2018). Laporan Nasional Riskesdas 2018. Jakarta.
- Kumar, V., Abbas, A., Aster, J., Deyrup, T., & Das, A. (2021). Bab 1: Cedera sel, Kematian Sel, dan Adaptasi Sel. Dalam: Robbins & Cotran Pathologic Basis of Disease (p.1-24). 10th Ed. Philadelphia: Elsevier Health Science.
- Kwiatkowska, E., Domański, L., Dziedziejko, V., Kajdy, A., Stefańska, K., & Kwiatkowski, S. (2021). The mechanism of drug nephrotoxicity and the methods for preventing kidney damage. *International Journal of Molecular Sciences*. 22(11), 6109.
- Lintong, P. M., Kairupa, C. F., & Sondakh, P. L. (2013). Gambaran Mikroskopik ginjal tikus wistar (*Rattus norvegicus*) Setelah diinduksi Dengan Gentamisin. *Jurnal Biomedik (JBM)*. 4(3), 185-191.
- Perazella, M. A., (2018). Pharmacology behind Common Drug Nephrotoxicities. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 13(12), 1897–908. Diakses pada 29 Agustus 2023.
- Rahmah, L., Masruhim M. A., & Sulistiarini, R. (2016). Efek Ekstrak metanol Daun Salam (*Syzygium polyanthum*) terhadap Perubahan Ukuran Batu Ginjal. *Proceeding of Mulawarman Pharmaceuticals Conferences*. 3, 270–4.
- Sari, N. P., & Mahastya, I. W. (2022). Terapi Antioksidan Sebagai Nefroprotektor. *Essence*. 20(2), 81-6.
- Siahaan, G., Lintong, P., & Loho, L. (2016). Gambaran histopatologik Ginjal Tikus Wistar (*Rattus norvegicus*) Yang Diinduksi Gentamisin Dan diberikan Ubi Jalar Ungu (*Ipomoea batatas L. Poir*). *Jurnal e-Biomedik*. 4(1).
- Wilapangga, A., & Sari, L.P. (2018). Analisis Fitokimia Dan Antioksidan Metode Dpph Ekstrak Metanol Daun Salam (*Eugenia polyantha*). *Indonesian Journal of Biotechnology and Biodiversity*. 2(1), 19-23.