

POTENSI EKSTRAK DAUN *BIOPHYTUM* (OXALIDACEAE) DALAM MEMPERBAIKI FUNGSI GINJAL

Novitasari^{1*}, Manap Trianto²

¹²Universitas Tadulako

E-mail korespondensi: nvtsrii123@gmail.com

Penerbit

FKIP Universitas Timor,
NTT- Indonesia

ABSTRAK

Ginjal merupakan salah satu organ krusial dalam menjaga keseimbangan tubuh. Dalam mencegah terjadinya kerusakan ginjal diperlukan agen yang mampu meminimalisir cedera ginjal dan meningkatkan fungsi ginjal melalui mekanisme anti-inflamasi dan anti-oksidatif. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui potensi dari daun tumbuhan *Biophytum* dalam memperbaiki fungsi ginjal. Tikus putih digunakan sebanyak 24 ekor dan dibagi menjadi 8 kelompok. P1: normal, P2: *Biophytum* dosis 150 mg/kg BB 14 hari, P3: *Biophytum* 300 mg/kg BB 14 hari, P4: etilen glikol 14 hari, P5: etilen glikol 14 hari dan *Biophytum* dosis 150 mg/kg BB 14 hari, P6: etilen glikol 14 hari dan *Biophytum* dosis 300 mg/kg BB 14 hari, P7: etilen glikol dan *Biophytum* dosis 150 mg/kg BB 14 hari, dan P8: etilen glikol dan *Biophytum* dosis 300 mg/kg BB 14 hari. Parameter yang diukur adalah bobot badan, kadar ureum, kadar kreatinin, dan histologi ginjal tikus. Data dianalisa dengan analisis sidik ragam ANOVA. Hasil fitokimia ekstrak etanol daun *Biophytum* mengandung senyawa flavonoid, alkaloid, tanin, saponin, dan steroid. Dosis ekstrak *Biophytum* dosis 300 mg/kg BB yang diberikan secara bersama-sama dengan etilen glikol (P8) selama 14 hari dapat menurunkan kadar ureum dalam darah. Hasil histologi juga menunjukkan adanya perbaikan pada glomerulus dan tubulus ginjal pada kelompok P8.

Kata kunci: *Biophytum*, etilen glikol, ginjal, kreatinin, ureum



This PSH : Prosiding Pendidikan Sains dan Humaniora is licensed under a CC BY-NC-SA ([Creative Commons Attribution-ShareAlike 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/))

PENDAHULUAN

Ginjal merupakan salah satu organ yang berperan krusial dalam menjaga keseimbangan tubuh. Ibarat pabrik pengolahan limbah, ginjal akan menyaring darah dan membuang zat-zat sisa yang tidak dibutuhkan oleh tubuh. Selain itu, ginjal juga mengatur kadar air dan elektrolit, serta memproduksi beberapa hormon penting (Li *et al.*, 2020). Stres oksidatif yang disebabkan oleh gaya hidup tidak sehat, paparan lingkungan yang tercemar, serta penyakit bawaan seperti diabetes dan hipertensi membuat ginjal rentan terhadap kerusakan (Habeeb *et al.*, 2022) seperti *Acute Kidney Injury* (AKI). AKI adalah kondisi dimana fungsi ginjal menurun secara mendadak yang dapat mengganggu kemampuannya dalam menyaring darah, membuang zat sisa, dan mengatur keseimbangan cairan dan elektrolit dalam tubuh (Sancho-Martínez *et al.*, 2015).

Kerusakan pada komponen ginjal, seperti tubulus dan glomerulus dapat menyebabkan AKI (Sancho-Martínez *et al.*, 2015) yang mengakibatkan terjadinya penumpukan produk sisa metabolisme seperti kreatinin dan *Blood Urea Nitrogen* (BUN), dan nitrogen (Basile *et al.*, 2012). Dalam mencegah terjadinya kerusakan pada komponen ginjal diperlukan agen yang mampu meminimalisir cedera ginjal dan meningkatkan fungsi ginjal melalui mekanisme anti-inflamasi dan anti- oksidatif (Dennis & Witting, 2017). Meskipun terapi konvensional seperti penggunaan fuomesid, manitol, dan dopamin menjadi standar dalam pengelolaan AKI (Sinto & Nainggolan, 2010), efek samping yang signifikan dari obat-obatan tersebut seringkali membatasi penggunaannya. Oleh karena itu, pencarian alternatif terapi yang lebih aman dan efektif menjadi sangat penting. Ekstrak yang berasal dari bahan alam dengan kandungan senyawa bioaktif yang beragam memiliki potensi yang besar untuk menjadi terapi alternatif dalam mencegah dan mengobati AKI (Pratiwi *et al.*, 2020).

Salah satu tanaman yang menarik perhatian para peneliti adalah *Biophytum* (Oxalidaceae) (Pawar *et al.*, 2014). Tanaman ini tersebar di India, Sri Lanka, Nepal, Thailand, Malaysia, dan Indonesia (Bharati & Sahu, 2012). Tanaman ini telah lama digunakan dalam pengobatan tradisional di berbagai penyakit karena kandungan bioaktifnya (Roopa *et al.*, 2022). *Biophytum petersianum* (Darwati *et al.*, 2019), *Biophytum sensitivum* (Bharati & Sahu, 2012; Roopa *et al.*, 2022; Pawar *et al.*, 2014) mengandung senyawa fitokimia yang bermanfaat, termasuk senyawa fenolik, polifenol, saponin, tanin, minyak esensial, polisakarida, dan pektin yang berpotensi sebagai

analgesik, antipiretik, anti-inflamasi, imunomodulator, anti-tumor, antidiabetik, antioksidan, antibakteri, antihipertensi, kemoprotektif, radioprotektif, antifertilitas, antifungi, serta nefroprotektif. Meskipun beberapa penelitian telah menunjukkan bahwa *Biophytum* berpotensi dalam mengobati berbagai penyakit, namun penelitian mengenai efeknya terhadap fungsi ginjal masih sangat terbatas.

Tujuan dari penelitian ini untuk menganalisis pengaruh pemberian ekstrak daun *Biophytum* terhadap fungsi ginjal secara umum dan secara khusus dalam mengatasi kerusakan ginjal yang dipapar nefrotoksik etilen glikol. Parameter yang diukur adalah kadar kimia darah tikus berupa ureum dan kreatinin, bobot badan tikus dan histologi ginjal tikus. Hasil penelitian ini diharapkan dapat: 1) Memanfaatkan bagian tumbuhan (daun) *Biophytum* sebagai pengobatan alternatif dalam mempertahankan, memperbaiki struktur dan fungsi ginjal akibat kerusakan ginjal; 2) Mendapatkan dosis yang tepat dari ekstrak daun *Biophytum* untuk memperbaiki kerusakan ginjal.

KAJIAN PUSTAKA

Tumbuhan *Biophytum*

Biophytum merupakan tumbuhan terna maupun semak kecil, memiliki tipe daun majemuk menyirip genap bersifat sensitif yang mengatup ketika disentuh, buah kapsul merekah menjadi 5 bagian ketika matang dan tetap menempel pada kolumela (Cepeda *et al.*, 2023). Bentuk bunga heterostili. Biji *B. sensitivum* dan *B. reinwardtii* berwarna coklat dan berukuran kecil (panjang 0,87 mm sampai 1,63 mm). *B. sensitivum* bijinya berbentuk triangular sedangkan *B. reinwardtii* berbentuk bulat telur ovoid. Menurut Wakhidah (2020), *Biophytum* dapat tumbuh di tempat teduh atau ternaungi, di bawah semak belukar, di padang rumput, tepi sungai, dan permukaan bebatuan. Pada *B. petersianum* kondisi tanah yang dapat menunjang pertumbuhannya memiliki permeabilitas sedang antara 4,01 cm/jam sampai 5,17 cm/jam, pH tanah agak masam (5,6-4,6), kandungan P rendah (10,5 ppm - 13,2 ppm), dan kandungan sulfur rendah sampai sedang (0,04%-0,2%), iklim dengan curah hujan rata-rata mencapai 2.383 mm/tahun, suhu lingkungan 26,68 °C, kelembaban 82,97%, intensitas cahaya 64,87 lux pada ketinggian berkisar 500- 600 mdpl (Idris *et al.*, 2020).

Etilen Glikol

Etilen glikol (EG) adalah hidrokarbon yang tak berwarna, tak berbau, berasa manis dan larut dalam air. EG juga memiliki efek yang sangat toksik dan merupakan penyebab keracunan di seluruh dunia karena sebagian besar dipakai sebagai bahan industri poliester yang merupakan bahan baku industri plastik, tekstil dan juga dipakai sebagai cairan antibeku. Keracunan etilen glikol bisa terjadi saat tak sengaja diminum atau dihirup, sehingga dapat menyebabkan disfungsi sistem saraf pusat, gangguan kardiovaskular, dan cedera ginjal akut (Hidayat *et al.*, 2020). Hal yang sama dikemukakan oleh Annas *et al.* (2021) bahwa semua EG dapat menyebabkan toksisitas akut yang ditandai dengan depresi susunan saraf pusat dan asidosis metabolic pada manusia dan tikus.

Etilen glikol dapat menyebabkan keracunan ginjal melalui pembentukan kalsium oksalat dalam berbagai spesies, termasuk manusia. Pada beberapa penelitian mengemukakan pemberian dosis EG secara berulang pada tikus menunjukkan bahwa tikus jantan lebih rentan daripada tikus betina (Aji *et al.*, 2019). Mekanisme EG menyebabkan nefrolitiasis berawal dari penyerapan EG yang kemudian dimetabolisme di hati melalui aldehyde dehidrogenase menjadi asam glikolat. Asam glikolat dioksidasi menjadi asam glioksilat dan selanjutnya dioksidasi menjadi asam oksalat. Mekanisme ini menyebabkan peningkatan kadar asam oksalat. Asam oksalat ketika berikatan dengan mineral kalsium akan membentuk senyawa tak larut yang tidak dapat diserap oleh tubuh. Endapan tersebut yang kemudian menyebabkan nefrolitiasis. Endapan kalsium oksalat akan merusak sel-sel epitel pada ginjal yang dapat menyebabkan menurunnya kinerja ginjal dan berakhir pada gagal ginjal. Beberapa penelitian membuktikan bahwa EG adalah bahan yang dapat menyebabkan terjadinya kalsium oksalat (Tandi *et al.*, 2020).

Ginjal

Ginjal terdiri atas korteks dan medulla. Ginjal merupakan organ yang sangat penting karena peranannya dalam filtrasi, metabolisme dan ekskresi senyawa. Salah satu fungsi ginjal yaitu mengatur keseimbangan air dan pH. Penurunan kinerja ginjal akan menyebabkan kegagalan pengontrolan volume dan tekanan darah sehingga penderita gagal ginjal akan mengalami kekurangan energi, mengantuk, mulut kering, sembelit dan konsentrasi yang buruk (Aji *et al.*, 2019).

Penyakit gagal ginjal termasuk penyakit yang sering terjadi di Indonesia. Gagal

ginjal dibagi menjadi dua yaitu akut dan kronis. Gagal ginjal akut merupakan gangguan yang terjadi secara *reversible* atau dapat kembali normal jika ditangani dengan cepat sedangkan gagal ginjal kronis merupakan gangguan fungsi ginjal yang menetap selama lebih dari 3 bulan atau menahun. Ada beberapa faktor yang menyebabkan gagal ginjal kronis yaitu diabetes, hipertensi, obesitas, *glomerulonefritis*, batu ginjal, dan penyakit ginjal lain. Batu ginjal atau biasa disebut dengan nefrolitiasis merupakan salah satu penyebab gagal ginjal kronis dikarenakan nefrolitiasis adalah penyakit yang terjadi karena waktu terjadinya yang lama.

Penyakit ginjal kronis merupakan masalah kesehatan yang awalnya tidak menunjukkan tanda dan gejala namun dapat berjalan progresif menjadi gagal ginjal. Penyakit ginjal kronis diidentifikasi oleh adanya kelainan struktur ginjal atau fungsi selama tiga bulan. Hal ini berdasarkan derajat disfungsi ginjal yang diukur dari Laju Filtrasi Glomerulus (LFG). Penelitian terbaru dari Ardiansyah (2018) mengemukakan bahwa penyakit ginjal kronis merupakan gangguan ginjal yang ditandai dengan abnormalitas dan fungsi ginjal yang berlangsung selama lebih dari tiga bulan dengan penurunan LFG kurang dari 60ml/menit/1,72m² dan tanda kerusakan ginjal meliputi albuminuria, abnormalitas pada elektrolit, struktur ginjal, histologi, sedimen urin. Resiko penyakit gagal ginjal sangat tinggi pada penderita diabetes dan hipertensi dan dipicu akibat nefrolitiasis (Tandi *et al.*, 2020).

Nefrolitiasis atau batu ginjal merupakan salah satu penyebab peningkatan dari penyakit ginjal kronis. Batu ginjal adalah suatu endapan kecil dan keras yang terbentuk dalam ginjal. Studi Sasaki *et al.* (2018) melaporkan batu ginjal adalah deposit mineral dari papilla ginjal dan 80% adalah abut kalsium yang terdiri dari kalsium oksalat (CaOx). Sampel batu CaOx banyak ditemukan terlibat dalam proses peradangan dan cedera sel. Beberapa penelitian melaporkan bahwa interaksi antara kristal dan sel epitel tubulus ginjal termasuk adhesi menyebabkan cedera pada sel epitel tubulus (Jannah *et al.*, 2022).

METODE PENELITIAN

Prosedur Kerja

Penelitian ini terdiri dari 2 tahap, yaitu Tahap Persiapan dan Tahap Pelaksanaan.

Tahap Persiapan Daun *Biophytum*

1. Pembuatan Simplisia Daun *Biophytum*

Daun *Biophytum* dikeringkan dengan cara dianginkan selama 3 hari untuk memudahkan proses pembuatan simplisia. Daun kemudian diblender sehingga didapat serbuk. Simplisia disimpan dalam wadah bersih yang tertutup rapat.

2. Pembuatan Ekstrak Etanol Daun *Biophytum*

Pembuatan ekstrak daun *Biophytum* dilakukan dengan menambahkan etanol 70% ke dalam serbuk daun dengan perbandingan 5:1, kemudian direndam selama 3 x 24 jam. Hasil dari maserasi berupa ekstrak etanol daun kemudian dievaporasi menggunakan *rotary evaporator* (40°C, 50 rpm) untuk menguapkan pelarut sehingga akan diperoleh ekstrak kental dari daun *Biophytum*.

3. Pengujian Fitokimia a.

a. Uji Alkaloid

Sebanyak 40 mg ekstrak daun ditambahkan 2 ml kloroform dan 2 ml ammonia lalu disaring. Filtrat ditambahkan 3-5 tetes H₂SO₄ pekat lalu dikocok hingga terbentuk 2 lapisan. Fraksi asam diambil, kemudian ditambahkan pereaksi Mayer dan Dragendroff masing-masing 4-5 tetes. Apabila terbentuk endapan menunjukkan bahwa sampel tersebut mengandung alkaloid, dengan pereaksi Mayer memberikan endapan berwarna putih dan pereaksi Dragendroff memberikan pereaksi berwarna kuning-merah.

b. Uji Flavonoid

Sebanyak 40 mg ekstrak daun ditambahkan dengan 100 ml air panas, didihkan selama 5 menit kemudian disaring. Filtrat sebanyak 5 ml ditambahkan 0,05 mg serbuk Magnesium dan 1 ml HCl pekat, kemudian dikocok dengan kuat. Uji positif ditunjukkan dengan terbentuknya warna merah, kuning atau jingga.

c. Uji Saponin

Sebanyak 40 mg ekstrak daun ditambahkan 10 ml air sambilan dikocok selama 1 menit, lalu ditambahkan 2 tetes HCl 1 N. Bila busa yang terbentuk tetap stabil ± 7 menit, maka ekstrak positif mengandung saponin.

d. Uji Steroid

Sebanyak 40 mg ekstrak daun ditambahkan CH₃COOH glasial sebanyak 10 tetes

dan 2 tetes H_2SO_4 . Larutan dikocok perlahan dan dibiarkan selama beberapa menit. Steroid memberikan warna biru atau hijau sedangkan triterpenoid memberikan warna merah atau ungu.

e. Uji Tanin

Sebanyak 0,1 g ekstrak daun ditambahkan 2 ml air kemudian dididihkan selama beberapa menit. Kemudian disaring dan filtratnya ditambahkan 1 tetes $FeCl_3$ 1% (b/v). Warna biru tua atau hitam kehijauan menunjukkan adanya tanin.

4. Pembuatan Etilen Glikol (EG) dan dosis yang digunakan

Etilen glikol digunakan sebanyak 0,75% (0,75 mg dalam 100 ml aquades). Dosis etilen glikol yang digunakan berdasarkan penelitian Wientarsih *et al.* (2012). Larutan kemudian dikocok agar tercampur rata. Etilen glikol dicampur di dalam air minum dan diberikan sebanyak 1 ml/100 g BB. Dosis EG yang diberikan pada tikus sebanyak 1 ml/100 g BB.

5. Pembuatan Ekstrak Daun *Biophytum* dan dosis yang digunakan

Ekstrak *Biophytum* sebelumnya yang telah dibuat larutan induk dengan pengenceran 15g ekstrak kental dalam 500 ml aquades dan 30 g ekstrak kental dalam 500 ml aquades. Dosis 150 mg/kg BB terkandung 30 mg/ml dan dosis 300 mg/kg BB terkandung 60 mg/ml dalam larutan induk. Dosis yang diberikan ke tikus selanjutnya dikonversikan sesuai bobot badan masing-masing. Dosis ekstrak daun dipakai dua dosis yaitu 150 mg/kg BB dan 300 mg/kg BB yang diberikan satu kali per hari selama penelitian sesuai dengan kelompoknya.

6. Pengajuan Animal Etik

Penggunaan hewan model dalam penelitian ini telah mendapatkan izin dari Komisi Etik Hewan Universitas Tadulako No: 004/KEH/SKE/VII/2024.

7. **Persiapan Penelitian dan Pembagian Kelompok**

Penelitian menggunakan metode rancangan acak lengkap (RAL), 8 perlakuan dan 3 ulangan.

- a. Perlakuan I: K. normal (aquades) adalah kelompok tikus yang diberikan pakan standar dan dicekok aquades selama 14 hari.
- b. Perlakuan II: K. C dosis 150 mg 14 hari adalah kelompok tikus yang diberikan pakan standar dan dicekok *Biophytum* dosis 150 mg/kg BB selama 14 hari.
- c. Perlakuan III: K. C dosis 300 mg 14 hari adalah kelompok tikus yang diberikan pakan standarr dan dicekok *Biophytum* dosis 300 mg/kg BB selama 14 hari.
- d. Perlakuan IV: K. EG 14 hari adalah kelompok tikus yang diberikan pakan standar dan dicekok EG.
- e. Perlakuan V: K. EG 14 hari + *Biophytum* 150 mg 14 hari adalah kelompok tikus yang diberikan pakan standar dan dicekok EG selama 14 hari dan setelah itu dicekok *Biophytum* dosis 150 mg/kg BB selama 14 hari.
- f. Perlakuan VI: K. EG 14 hari + *Biophytum* 300 mg 14 hari adalah kelompok tikus yang diberikan pakan standar dan dicekok EG selama 14 hari dan setelah itu dicekok *Biophytum* dosis 300 mg/kg BB selama 14 hari.
- g. Perlakuan VII: K. EG + *Biophytum* 150 mg 14 hari adalah kelompok tikus yang diberikan pakan standar dan dicekok EG dan dicekok *Biophytum* dosis 150 mg/kg BB selama 14 hari.
- h. Perlakuan VIII: K. EG + *Biophytum* 300 mg 14 hari adalah kelompok tikus yang diberikan pakan standar dan dicekok EG dan dicekok *Biophytum* dosis 300 mg/kg BB selama 14 hari.

TAHAP PELAKSANAAN

1. **Persiapan Hewan**

Tikus diaklimatisasi selama 14 hari. Tikus kemudian diukur bobot badan setiap minggu selama penelitian yaitu sampai dengan hari ke-14 dan ke-28 sesuai dengan perlakuan.

2. **Pengambilan Sampel Darah dan Organ**

Tikus dianestesi dengan ketamine-xylazine (75:10 mg/kg BB). Pengambilan sampel darah dilakukan secara *intracardial* sebanyak 3 ml pada hari ke-14 pada kelompok P1, P2, P3, P4, P7, P8 dan hari ke-28 pada kelompok P5 dan P6. Pengambilan sampel organ ginjal dilakukan pada hari ke-14 pada kelompok P1, P2, P3, P4, P7, P8 dan hari ke-28

pada kelompok P5 dan P6. Sampel organ ginjal diisolasi kemudian difiksasi ke dalam larutan fiksatif paraformaldehyde 4% guna pemeriksaan histologi.

3. Analisis Sampel Darah

a. Pengujian Ureum dan Kreatinin

Sebanyak 3 ml darah diambil langsung dari ventrikel kiri. Darah kemudian di-*centrifuge* dengan kecepatan 10.000 rpm selama 10 menit untuk mendapatkan serum darah guna analisis ureum dan kreatinin. Pengujian ureum dan kreatinin dilakukan dengan menggunakan Kit Randox® dan dibaca dengan alat Spectrofotometer Hitachi UV/Vis® mouse instrument.

b. Analisis Histologi Ginjal Tikus

Organ ginjal dipotong dengan ketebalan ± 5 mm. Sampel dipindahkan ke dalam alkohol 70% sebagai *stopping point*. Sampel didehidrasi dalam alkohol bertingkat (80%, 90%, 95% dan absolut I, II, III) dan di-*clearing* (xylol I, II, III) pada *incubator* suhu 56°C. Sampel selanjutnya diinfiltrasi ke dalam paraffin I, II, III pada suhu 56°C. Kemudian sampel ditanamkan ke dalam paraffin dan dipotong pada ketebalan 5 μ m. Sampel dideparafinasi (xylol I, II, III) dan direhidrasi dalam alkohol bertingkat. Sampel diwarnai dengan hematoksilin-eosin untuk difoto di mikroskop cahaya. Sampel ginjal difoto pada bagian glomerulus.

c. Analisis Data

Data dianalisa dengan analisis sidik ragam (ANOVA) menggunakan *software* SPSS release 16. Data histologi pengamatan mikroskopis struktur ginjal dilakukan secara deskriptif komparatif.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Kandungan Metabolit Ekstrak Daun *Biophytum*

Hasil analisis fitokimia ekstrak daun *Biophytum* secara kualitatif menunjukkan bahwa daun yang dipakai dalam penelitian ini mengandung alkaloid, tanin, saponin, steroid, dan flavonoid (Tabel 1).

Tabel 1. Hasil Uji Fitokimia dan Total Flavonoid Ekstrak Daun

Parameter Fitokimia	Hasil	Satuan
Total Flavonoid	2,38	% (b/b)
Flavonoid	Positif	-
Alkaloid	Positif	-
Tanin	Positif	-
Saponin	Positif	-
Quinon	Positif	-
Steroid	Positif	-
Triterpenoid	Positif	-

Pada tanaman, senyawa flavonoid melindungi tanaman dari biotik yang berbeda dan bertindak sebagai filter UV. Kandungan flavonoid dalam daun sebesar 2,38% (b/b) yang diharapkan menjadi antioksidan. Flavonoid yang kaya antioksidan dapat menangkal radikal bebas yang dapat menyebabkan penyakit dalam tubuh (Nurhikmah *et al.*, 2023).

Kadar Ureum dan Kreatinin Darah Tikus

Hasil rata-rata kadar ureum dan kreatinin tikus dapat dilihat pada Tabel 2. *Blood Urea Nitrogen* (BUN) dan kreatinin serum digunakan sebagai parameter umum untuk menilai fungsi ginjal. Tes darah untuk BUN merupakan pengukuran produk akhir nitrogen dari katabolisme protein dan asam amino, mengukur jumlah nitrogen urea dalam darah dan berhubungan langsung dengan fungsi ekskresi ginjal (Puspitaningrum *et al.*, 2018). Urea disaring di glomerulus dan direabsorpsi di tubulus ginjal. Peningkatan BUN ini dikaitkan dengan penurunan Laju Filtrasi Glomerulus (LFG). Oleh karena itu, peningkatan pada ureum dapat menjadi indikator terjadinya cedera pada organ ginjal.

Tabel 2 menunjukkan kadar ureum pada tikus yang diberi ekstrak *Biophytum* dosis 150 mg/kg BB (P2) dan 300 mg/kg BB (P3) sama dengan kadar ureum tikus kontrol (P1). Kadar ureum pada semua tikus yang mendapatkan EG saja (P4) maupun yang kemudian diberi ekstrak *Biophytum* setelahnya (P5 dan P6) mengalami peningkatan. Peningkatan tertinggi terjadi pada P4 yaitu kelompok yang hanya mendapatkan EG. Kadar ureum yang diberi EG bersama-sama (kombinasi) dengan ekstrak daun kembali mengalami penurunan seperti tikus normal.

Induksi EG menyebabkan tubular nekrosis akut yang berakibat berkurangnya kinerja ginjal sehingga kadar ureum menjadi lebih tinggi. EG sebagai agen nefrotoksik merangsang pembentukan kalsium oksalat yang menyebabkan kerusakan jaringan. Toksisitas EG disebabkan oleh metabolit asamnya yaitu OX yang dapat menyebabkan

pengendapan kristal CaOx dan erjadi asidosis metabolik (Rumondor *et al.*, 2019).

Tabel 2. Rata-rata Hasil Ureum dan Kreatinin Tikus

Kelompok	Ureum (mg/dL)	Kreatinin (mg/dL)
P1	23,78 ± 2,79	0,11 ± 0,00
P2	21,11 ± 2,75	0,17 ± 0,07
P3	23,11 ± 0,01	0,13 ± 0,07
P4	29,00 ± 1,84	0,14 ± 0,07
P5	26,44 ± 2,19	0,17 ± 0,07
P6	28,78 ± 1,63	0,11 ± 0,11
P7	23,44 ± 2,19	0,14 ± 0,07
P8	21,44 ± 1,25	0,14 ± 0,07

Keterangan: Hasil Ureum dan Kreatinin ginjal tikus pada pemberian EG dan ekstrak daun *Biophytum*. P1: normal, P2: *Biophytum* 150 mg/kg BB 14 hari, P3: *Biophytum* 300 mg/kg BB 14 hari, P4: EG 14 hari, P5: EG 14 hari + *Biophytum* 14 hari dosis 150 mg/kg BB, P6: EG 14 hari + *Biophytum* 14 hari dosis 300 mg/kg BB, P7: EG + *Biophytum* 14 hari dosis 150 mg/kg BB, P8: EG + *Biophytum* 14 hari dosis 300 mg/kg BB.

Ureum adalah produk limbah hasil pemecahan protein dalam tubuh. Penumpukkan urea dapat membahayakan tubuh karena bersifat sebagai racun. Pemberian ekstrak *Biophytum* dosis 150 mg/kg BB dan 300 mg/kg BB setelah diinduksi EG selama 14 hari (P5 dan P6) menunjukkan adanya penurunan kadar ureum yang berbeda nyata ($P < 0,05$) dibandingkan perlakuan yang hanya diinduksi EG. Namun, perlakuan ini tidak berdampak pada perbaikan ginjal karena kadar ureum pada kelompok P5 dan P6 masih termasuk tinggi. Pemberian EG selama 14 hari telah menyebabkan efek toksik dan kerusakan ginjal terlebih dahulu dan ginjal baru mengalami perbaikan setelah diberikan ekstrak *Biophytum* dosis 150 mg/kg BB dan 300 mg/kg BB.

Pemberian kombinasi EG dan ekstrak *Biophytum* dosis 150 mg/kg BB (P7) dan 300 mg/kg BB (P8) menurunkan kadar ureum dalam darah mendekati kadar ureum normal. Kerusakan pada kelompok P7 dan P8 disebabkan oleh induksi EG langsung dapat teratasi oleh pemberian ekstrak *Biophytum*. Mekanisme dari metabolit sekunder pada ekstrak *Biophytum* dalam menurunkan kadar ureum diduga berdasarkan aktivitas antioksidan seperti flavonoid, alkaloid, tanin, saponin, dan steroid. Senyawa flavonoid diduga kuat bertanggung jawab terhadap aktivitas antioksidan yang dapat menangkal radikal bebas. Tandil *et al.* (2020) melaporkan bahwa flavonoid merupakan salah satu polifenol yang mempunyai sifat antioksidan. Antioksidan dapat menyumbangkan elektron kepada radikal bebas sehingga radikal bebas dapat diredam dan tidak merusak sel tubuh.

Kadar kreatinin pada semua kelompok nampak tidak menunjukkan perubahan ($P < 0,05$). Kreatinin merupakan produk pemecahan kreatin fosfat di otot yang diekskresikan oleh ginjal. Kreatinin sebagai produk sampingan dari metabolisme otot, disaring secara bebas oleh glomerulus dan tidak direabsorpsi oleh tubulus ginjal (Shafira *et al.*, 2022). Data ini didukung oleh Aji *et al.* (2019) yang menyatakan bahwa kreatinin meresap melalui membran sel, berdifusi bebas dari sel ke dalam darah, tidak terikat pada protein plasma, tidak dimetabolisme di jaringan manapun, dan dengan cepat diekskresikan oleh ginjal melalui filtrasi glomerulus. Ekskresi dalam urin meningkat ketika filtrasi glomerulus memburuk.

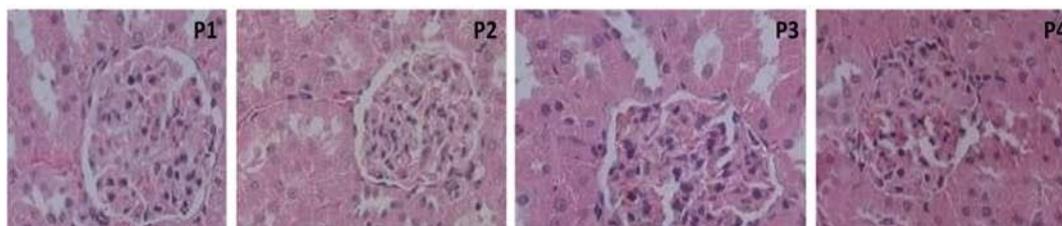
Ada beberapa faktor yang menjadi dugaan penurunan kreatinin. Pertama diduga adanya gangguan pada massa otot karena hampir semua metabolit kreatin fosfat ditemukan pada otot rangka. Ardiansyah (2018) melaporkan bahwa kreatinin serum dapat mewakili penanda massa otot. Selain itu, penurunan kreatinin juga sebagai penanda penuaan seluler dan stress oksidatif. Mempertimbangkan hubungan tulang dan otot, kreatinin yang lebih rendah juga dikaitkan dengan penurunan *Bone Mineral Density* (BMD) atau Kepadatan Mineral Tulang (KMT) yakni penurunan kreatinin menyebabkan kerusakan BMD melalui stress oksidatif. Faktor penyebab lainnya yaitu dugaan gangguan pada organ hati yang menyebabkan rendahnya produksi kreatin. Kreatin adalah kunci molekul untuk pemeliharaan ATP dalam sel seperti yang ada di otot (Shafira *et al.*, 2022).

Asam guanidino asetat atau *guanidinoacetic acid* (GAA) terjadi alami di tubuh dan bertindak sebagai precursor kreatin (Tandi *et al.*, 2020). Senyawa GAA akan dibentuk oleh asam amino arginin dan glisin yang dikatalis oleh enzim L-arginin glycine amidinotransferase. Senyawa GAA dimetilasi oleh enzim S-adenosyl methionine dan dikonversi menjadi kreatin pada organ hati yang kemudian dideposit di otot. Kreatin selanjutnya akan diubah menjadi kreatinin yang bersifat irreversible. Rendahnya produksi kreatin pada hati kemungkinan menyebabkan penurunan kadar kreatinin darah.

Analisis Histologi Organ Ginjal Tikus

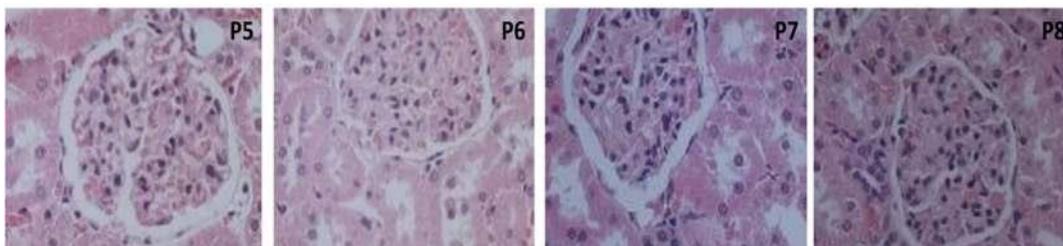
Analisis mikromorfologi organ ginjal tikus yang disajikan pada Gambar 1 dan Gambar 2. Pada Gambar 1 disajikan ada empat gambaran histologi ginjal tikus yaitu tikus normal (P1), *Biophytum* dosis 150 mg/kg BB (P2), *Biophytum* dosis 300 mg/kg BB (P3), dan etilen glikol (P4). Gambaran ginjal P2 dan P3 nampak tidak mengalami perubahan. Glomerulus terlihat normal, tidak terdapat edema, jumlah inti sel yang masih banyak serta

ukuran glomerulus dan tubulus yang masih dalam keadaan normal. Glomerulus merupakan kumpulan kapiler khusus sebagai unit penyaringan ginjal yang dikelilingi kapsula bowman. Perkembangan penyakit ginjal menyebabkan peningkatan tekanan pada glomerulus dan tekanan ini dapat berakibat cedera kapiler (Jannah *et al.*, 2022).



Gambar 1. Fotomikrograf ginjal tikus pada pemberian etilen glikol dan ekstrak *Biophytum* dengan pewarnaan hematoksilin-eosin (pembesaran 40x10). Bar = 50 μ m. P1: normal, P2: *Biophytum* 150 mg/kg BB 14 hari, P3: *Biophytum* 300 mg/kg BB 14 hari, P4: etilen glikol 14 hari.

Gambaran fotomikrograf menunjukkan bahwa tikus yang diinduksi EG mengalami kerusakan pada kapsula Bowman dan terdapat edema pada tubulus (P4). Metabolisme EG akan menyebabkan nefrosis. Nefrosis merupakan perubahan pada ginjal yang bersifat degenerasi yang ditimbulkan oleh gangguan pertukaran zat yang menyebabkan kapiler glomerulus tidak berfungsi dengan baik sehingga terjadi edema pada glomerulus. Zat nefrotoksik etilen glikol menyebabkan tingginya oksalat dalam tubuh sehingga jika berinteraksi dengan kalsium akan membentuk endapan kalsium oksalat pada ginjal. Endapan tersebut menimbulkan lesi berupa edema yang mengakibatkan kerusakan pada membran glomerulus. Pada saat terjadi kerusakan pada membran, protein akan keluar sehingga terlihat endapan protein pada lumen tubulus. Diameter glomerulus pada kelompok P4 juga nampak membesar dibandingkan dengan ukuran normal dan ruang kapsula renalis juga tampak mengalami atrofi.



Gambar 2. Fotomikrograf ginjal tikus pada pemberian etilen glikol dan ekstrak *Biophytum* dengan pewarnaan hematoksilin-eosin. Bar = 50 μ m. P5: EG 14 hari + *Biophytum* 14 hari dosis 150 mg/kg BB, P6: EG 14 hari + *Biophytum* 14 hari dosis 300 mg/kg BB, P7: EG + *Biophytum* 14 hari dosis 150 mg/kg BB, P8: EG + *Biophytum* 14 hari dosis 300 mg/kg BB.

Pemberian ekstrak *Biophytum* dosis 150 mg/kg BB selama 14 hari (P5 dan P6) setelah tikus diinduksi etilen glikol menunjukkan hasil yang tidak berpengaruh yakni ukuran glomerulus pada kelompok ini mengalami perbesaran ukuran diameter dan nampak inti sel yang berkurang (P5). Edema glomerulus juga masih terlihat pada kedua kelompok ini. Kombinasi EG dan *Biophytum* dosis 150 mg/kg BB (P7) masih belum memberikan hasil berpengaruh. Gambaran glomerulus terlihat nampak normal namun ukuran glomerulus masih menunjukkan hasil perbesaran dibandingkan dengan ukuran normal. Hasil berpengaruh terjadi pada pemberian EG dan ekstrak *Biophytum* dosis 300 mg/kg BB (P8). Ukuran glomerulus pada kelompok ini mendekati ukuran normal. Hal ini dimungkinkan karena adanya efek dari pemberian ekstrak *Biophytum*.

Kerusakan kronis tekanan glomerulus dicirikan dengan perluasan kapiler glomerulus dan diameter glomerulus (Sasaki *et al.*, 2018). Diameter glomerulus tikus yang diberi kombinasi EG dan ekstrak *Biophytum* dosis 300 mg/kg BB (P8) menunjukkan hasil yang paling efektif. Ukuran diameter glomerulus pada kelompok ini seperti pada keadaan tikus normal (P1). Kandungan metabolit sekunder flavonoid pada *Biophytum* yang bersifat sebagai antioksidan dapat melindungi struktur sel epitel tubuh termasuk ginjal (Kasban *et al.*, 2016). Data ureum dan diameter glomerulus menunjukkan bahwa pemberian etilen glikol dan ekstrak *Biophytum* secara bersama-sama mampu mencegah kerusakan pada ginjal. Pemberian ekstrak *Biophytum* setelah diberikan etilen glikol tidak dapat mengembalikan fungsi ginjal

KESIMPULAN DAN REKOMENDASI.

Hasil fitokimia ekstrak etanol daun *Biophytum* mengandung senyawa flavonoid, alkaloid, tanin, saponin, dan steroid. Dosis ekstrak *Biophytum* dosis 300 mg/kg BB yang diberikan secara bersama-sama dengan etilen glikol (P8) selama 14 hari dapat menurunkan kadar ureum dalam darah. Hasil histologi juga menunjukkan adanya perbaikan pada glomerulus dan tubulus ginjal pada kelompok P8.

Rekomendasi pada penelitian ini adalah perlu adanya penelitian pada organ lain seperti hati untuk mengetahui adanya gangguan fungsi lainnya serta perlu dilakukan pemeriksaan hematologi dan biokimia darah tikus untuk mengetahui dampak pemberian etilen glikol dan ekstrak daun *Biophytum*.

DAFTAR PUSTAKA

- Aji, N. P., Bachri, M. S., & Nurkhasanah, N. (2019). Efek Kombinasi Ekstrak Etanol Herba Sambiloto (*Andrographis Paniculata*) Dan Daun Kelor (*Moringa Oleifera*) Terhadap Kadar Ureum dan Kreatinin pada tikus wistar yang Diinduksi Streptozotocin. *JAFP (Jurnal Akademi Farmasi Prayoga)*, 4(1): 34-42.
- Annas, A. C., Aulia, A. F., Wiguno, A., & Kuswandi, K. (2021). Pra Desain Pabrik Dietil Karbonat dari CO₂, Etanol, dan Etilen Oksida. *Jurnal Teknik ITS*, 9(2): F368-F373.
- Ardiansyah, S. (2019). Efek pemberian gentamisin secara oral terhadap kadar asam urat, ureum, dan kreatinin tikus wistar. *The Journal of Muhammadiyah Medical Laboratory Technologist*, 2(1): 11-17.
- Basile, D. P., Anderson, M. D., & Sutton, T. A. (2012). Pathophysiology of Acute Kidney Injury. *Comprehensive Physiology*, 2(2): 1303–1353.
- Bharati, A. C., & Sahu, A. N. (2012). Ethnobotany, Phytochemistry and Pharmacology of *Biophytum sensitivum* DC. *Pharmacognosy Reviews*, 6(11): 68–73.
- Cepeda, G., Lisangan, M. M., & Roreng, M. K. (2023). Ekstraksi, Karakterisasi dan Identifikasi Senyawa Bioaktif Daun Rumpuk Kebar (*Biophytum petersianum* Klotszch):-Characterization and Identification of Bioactive Compounds of Kebar Grass (*Biophytum petersianum* Klotszch) Leaves Extracts. *Jurnal Tumbuhan Obat Indonesia*, 16(2): 114-123.
- Darwati, I., Nurcahyanti, A., Trisilawati, O., Nurhayati, H., Bermawie, N., & Wink, M. (2019). Anticancer Potential of Kebar Grass (*Biophytum petersianum*), an Indonesian Traditional Medicine. *IOP Conference Series: Earth and Environmental Science*, 292(1): 1-8.
- Dennis, J. M., & Witting, P. K. (2017). Protective Role for Antioxidants in Acute Kidney Disease. *Nutrients*, 9(7): 1-25.
- Habeeb, E., Aldosari, S., Saghir, S. A., Cheema, M., Momenah, T., Husain, K., Omidi, Y., Rizvi, S. A. A., Akram, M., & Ansari, R. A. (2022). Role of Environmental Toxicants in the Development of Hypertensive and Cardiovascular Diseases.

- Toxicology Reports, 9: 521–533.
- Hidayat, M., Aziz, M. M., & Aziz, S. (2020). Studi penambahan etilena glikol dalam menghambat pembentukan metana hidrat pada proses pemurnian gas alam. *Jurnal Rekayasa Proses*, 14(2): 198-212.
- Idris, K., & Unitly, A. J. A. (2020). Analysis of Milk Production Rat *Rattus norvegicus* Exposed to Cigarette Smoke After Administration of Ethanol Extract of Kebar's Grass (*Biophytum petersianum* Klotzsch). *Biofaal Journal*, 1(1): 19-26.
- Jannah, D. R., & Budijastuti, W. (2022). Gambaran Histopatologi Toksisitas Ginjal Tikus Jantan (*Rattus norvegicus*) yang diberi Sirup Umbi Yakon (*Smallanthus sonchifolius*). *LenteraBio: Berkala Ilmiah Biologi*, 11(2): 238-246.
- Kasban, M. S., & Liantari, D. S. (2016). Risiko Herbisida Paraquat Diklorida terhadap Ginjal Tikus Putih Spraque Dawley. *Jurnal Kedokteran Brawijaya*, 29(1): 43-46.
- Li, X., Zheng, S., & Wu, G. (2020). Amino Acid Metabolism in the Kidneys: Nutritional and Physiological Significance. *Amino Acids in Nutrition and Health: Amino acids in systems function and health*, 71-95.
- Nurhikmah, W., Rustiani, E., & Puspita, D. T. (2023). Pengembangan Sediaan Tablet Estrogenik dari Ekstrak Rumpuk Kebar Menggunakan Variasi Konsentrasi Pengikat PVP K-30. *Jurnal Ilmiah Manuntung*, 9(2): 111-118.
- Pratiwi, E. R., Rahmandani, S. O. A., Ibrahim, A. R., & Isbandiyah, I. (2020). Potensi Ekstrak Bunga Telang (*Clitoria ternatea*) sebagai Pencegah *Acute Kidney Injury* (AKI). *CoMPHI Journal: Community Medicine and Public Health of Indonesia Journal*, 1(2): 92-100.
- Pawar, A., & Vyawahare, N. (2014). Phytochemical and pharmacological profile of *Biophytum sensitivum* (L.) DC. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 6(11): 18-22.
- Puspitaningrum, L. S., Tjahjono, K., & Candra, A. (2018). Pengaruh pemberian ekstrak daun kelor (*Moringa oleifera*) terhadap kadar ureum dan kreatinin serum tikus wistar yang diinduksi formalin. *Jurnal Kedokteran Diponegoro (Diponegoro Medical Journal)*, 7(2): 777-786.
- Roopa, D., Bharathi, D. R., & Mani, R. K. (2022). A Current Study on Pharmacology and Phytochemistry of *Biophytum sensitivum*. *International Journal of Pharmacognosy and Chemistry*, 3(2): 64-71.
- Rumondor, R., Komalig, M. R., & Kamaluddin, K. (2019). Efek Pemberian Ekstrak Etanol Daun Leilem (*Clerodendrum minahasae*) terhadap Kadar Kreatinin, Asam Urat dan Ureum pada Tikus Putih (*Rattus novergicus*). *BIO-EDU: Jurnal Pendidikan Biologi*, 4(3): 108-117.
- Sancho-Martínez, S. M., Prieto, L., Blanco-Gozaolo, V., Fontecha-Barriuso, M., Vicente-Vicente, L., Casanova, A. G., Prieto, M., Pescador, M., Morales, A. I., López-Novoa, J. M., Martínez-Salgado, C., & López-Hernández, F. J. (2015). Acute Tubular Necrosis: An Old Term in Search for a New Meaning within the Evolving Concept of Acute Kidney Injury. *New Horizons in Translational Medicine*, 2(4–5): 110–117.
- Shafira, N., Sangging, P. R. A., & Pratama, B. (2022). Perbedaan Pemberian Dosis Ekstrak Etanol Buah Adas terhadap Kadar Ureum dan Kreatinin Tikus Putih Jantan yang Diinduksi Parasetamol. *Jurnal Penelitian Perawat Profesional*, 4(3): 981-988.

- Sinto, R., & Nainggolan, G. (2010). Tinjauan Pustaka Acute Kidney Injury: Pendekatan Klinis dan Tata Laksana. *Maj Kedokt Indon*, 60(2): 81-88.
- Tandi, J., Muttaqin, H. K., Handayani, K. R., Mulyani, S., & Patala, R. (2020). Uji Potensi Metabolit Sekunder Ekstrak Kulit Buah Petai (*Parkia speciosa* Hassk) terhadap Kadar Kreatinin dan Ureum Tikus Secara Spektrofotometri UV- Vis. *KOVALEN: Jurnal Riset Kimia*, 6(2): 143-151.
- Wakhidah, A. Z. (2020). Rumput Kebar (*Biophytum umbraculum* Welw): Pemanfaatannya di Indonesia, Fitokimia, dan Bioaktivitas. *Jurnal Pro- Life*, 7(2), 99-108.