



PENGUJIAN TOKSISITAS SUBKRONIK EKSTRAK ETANOL DAUN BIDARA (*Ziziphus mauritiana* L.) TERHADAP FUNGSI GINJAL MENCIT PUTIH JANTAN

TESTING THE SUBCHRONIC TOXICITY OF THE ETHANOL EXTRACT OF MALE LEAVES (*Ziziphus mauritiana* L.) ON THE KIDNEY FUNCTION OF MALE WHITE MICE

Ria Afrianti¹, Diza Sartika¹, Nurul Azira¹

¹Program Studi Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Perintis Indonesia, Padang

*E-mail: riaafrianti@gmail.com

Diterima: Juli 2023

Direvisi: Agustus 2023

Disetujui: Oktober 2023

Abstrak

Uji toksisitas subkronik dilakukan untuk mengetahui efek toksik dari sediaan uji yang diberikan secara oral pada hewan uji selama 28 atau 90 hari. Tujuan penelitian ini untuk mengetahui efek toksik dan variasi dosis ekstrak etanol daun bidara terhadap fungsi ginjal mencit putih jantan. Penelitian ini menggunakan mencit putih jantan sebanyak 25 ekor yang dibagi menjadi 5 kelompok yaitu kelompok kontrol negatif (Na-CMC 0,5%), dosis 100mg/KgBB, 200mg/KgBB, 400mg/KgBB dan 800mg/KgBB. Pada pengujian ini dapat diamati kadar kreatinin, rasio berat organ ginjal, dan makroskopik organ ginjal. Hasil pengujian dianalisis secara deskriptif dan statistik menggunakan ANOVA satu arah yang dilanjutkan uji Duncan. Hasil rata-rata pemeriksaan kadar kreatinin secara berturut-turut adalah 0,84mg/dl, 0,68mg/dl, 0,52mg/dl, 0,40mg/dl dan 0,32mg/dl. Hasil perhitungan rasio berat organ ginjal secara berturut-turut dari kelompok I sampai V adalah 1,44%, 1,25%, 1,44%, 1,46% dan 1,73%. Hasil analisis ANOVA satu arah terhadap kadar kreatinin dan rasio berat organ terdapat perbedaan secara signifikan terhadap kelompok hewan uji ($P < 0,05$). Hasil penelitian menunjukkan bahwa terjadinya penurunan kadar kreatinin serta mempengaruhi rasio berat organ ginjal dan makroskopik organ ginjal. Berdasarkan hasil penelitian dapat dikatakan bahwa ekstrak etanol daun bidara menimbulkan gejala toksik terhadap rasio berat organ ginjal pada dosis 200mg/KgBB, 400mg/KgBB dan 800mg/KgBB serta makroskopik organ ginjal pada dosis 100mg/KgBB dan dosis 800mg/KgBB, tetapi tidak menimbulkan gejala toksik pada pemeriksaan kadar kreatinin dan variasi dosis tidak memberikan pengaruh yang signifikan terhadap fungsi ginjal mencit putih jantan seiring dengan peningkatan dosis.

Kata Kunci: *Ziziphus mauritiana* L., Toksisitas Subkronik, Fungsi Ginjal.

Abstract

Subchronic toxicity tests are conducted to determine the toxic effects of test preparations given orally to test animals for 28 or 90 days. The purpose of this study was to determine the toxic effects and dose variations of ethanol extract of bidara leaves on the kidney function of male white mice. This study used 25 male white mice which were divided into 5 groups, namely the negative control group (Na-CMC 0.5%), doses of 100mg/KgBW, 200mg/KgBW, 400mg/KgBW and 800mg/KgBW. In this test can be observed creatinine levels, kidney organ weight ratio, and macroscopic kidney organs. The test results were analyzed descriptively and statistically using one-way ANOVA followed by Duncan's test. The average results of creatinine level examination were 0.84mg/dl, 0.68mg/dl, 0.52mg/dl, 0.40mg/dl and 0.32mg/dl, respectively. The results of the calculation of the weight ratio of the kidney organs in groups I to V were 1.44%, 1.25%, 1.44%, 1.46% and 1.73%, respectively. The results of one-way ANOVA analysis of creatinine levels and organ weight ratios were significantly different in the test animal groups ($P < 0.05$). The results showed that there was a decrease in creatinine levels and affected the weight ratio of kidney organs and macroscopic kidney organs. Based on the results of the study, it can be said that the ethanol extract of bidara leaves causes toxic symptoms to the ratio of kidney organ weight at doses of 200mg/KgBW, 400mg/KgBW

and 800mg/kgBW and macroscopic kidney organs at doses of 200mg/kgBW.
Keywords: *Ziziphus mauritiana L.*, Subchronic Toxicity, Kidney Function.

PENDAHULUAN

Penggunaan tanaman sebagai obat meningkat pesat, hampir 80% orang di seluruh dunia menggunakan tanaman obat. Bahan obat yang berasal dari tumbuh-tumbuhan dinilai murah dan lebih aman dibandingkan dengan obat modern. Meskipun tumbuhan obat dan produk yang dibuat umumnya lebih aman daripada obat sintetik, kemungkinan toksisitas harus dihindari (Ridwan *et al.*, 2020). Tumbuhan bidara adalah salah satu tanaman yang dianggap berkhasiat dan digunakan dalam pengobatan (*Ziziphus mauritiana*).

Tumbuhan bidara merupakan salah satu tanaman yang sangat populer di Arab, tanaman bidara juga banyak tumbuh di Afrika Utara, Asia Barat dan daerah tropis termasuk salah satunya di Indonesia khususnya Jawa dan Sumba (Nusa Tenggara Barat). Bagian tanaman bidara seperti daun, buah, biji, akar dan batangnya juga biasa digunakan dalam pengobatan tradisional (Bintoro *et al.*, 2017).

Manfaat daun bidara secara medis digunakan sebagai antiseptik, antijamur, anti-inflamasi dan digunakan juga untuk menyembuhkan penyakit kulit. Secara umum daun bidara di Indonesia memiliki khasiat sebagai pengobatan bisul, menyembuhkan luka, penyakit kuning, penyakit kulit, menghaluskan kulit serta terbukti sebagai antibakteri dan antijamur (Yulianingsih, A. & Arwie, 2019).

Namun penggunaan tanaman bidara masih berdasarkan bukti empiris saja sehingga dibutuhkan pengujian toksisitasnya untuk keamanan suatu ekstrak. Uji toksisitas adalah pengujian yang mendeteksi efek toksik suatu zat pada sistem biologis dan memberikan informasi dosis dan respon

tipikal dari sediaan uji. Pengujian toksisitas menggunakan hewan laboratorium sebagai model berguna untuk mengamati respon biokimia, fisiologis, dan patologis manusia terhadap suatu sediaan uji (BPOM, 2014).

Uji toksisitas subkronis merupakan pengujian efek toksik yang terjadi sesudah pemberian sediaan uji melalui oral dalam bentuk produk herbal dengan dosis berulang pada hewan uji tertentu selama kurang dari 6 bulan. Tujuan pengujian adalah untuk menentukan dosis yang tidak memiliki efek toksik, setelah pemberian berulang dan untuk mempelajari efek kumulatif dan efek reversibilitas. Pengujian ini dilakukan dengan memberikan suatu zat kepada kelompok hewan uji berdasarkan berbagai tingkatan dosis setiap hari (BPOM, 2014).

Penggunaan tanaman bidara khususnya untuk obat tradisional dalam dosis dan waktu tertentu dapat memberikan efek atau indikasi yang berbeda pada organ. Efek toksik obat-obatan sering terlihat pada organ ginjal, dikarenakan organ ginjal berfungsi sebagai filtrasi bagi tubuh yang membersihkan darah dari senyawa beracun sebelum akhirnya dialirkan ke seluruh tubuh dan senyawa yang tidak diperlukan tubuh dikeluarkan melalui urin. Pemeriksaan kadar kreatinin serum adalah salah satu indikator yang dapat digunakan untuk mengukur fungsi ginjal (Putu Ratna S *et al.*, 2013).

Menurut penelitian yang dilakukan oleh Putri H. E. 2016 menyatakan bahwa pemberian ekstrak etanol daun bidara pada pengujian toksisitas akut dapat mengubah morfologi hati mencit, seperti warna, berat basah, dan hispatologi pada dosis 600mg/kgBB.

Berdasarkan hal di atas, penelitian uji toksisitas subkronik ekstrak etanol daun

bidara (*Ziziphus mauritiana*) dilakukan pengujian dengan melihat fungsi organ ginjal mencit putih jantan. Parameter yang dilakukan pada pengujian ini adalah rasio berat organ ginjal mencit, kadar kreatinin serum dan makroskopik organ ginjal.

METODE

Penelitian ini dilaksanakan di Laboratorium Farmakologi, Fakultas Farmasi, Universitas Perintis Indonesia.

Alat dan bahan

Alat

Alat-alat yang dipakai pada pengujian ini berupa alat-alat gelas, kandang mencit, kanula mencit, neraca analitik, pinset, pipet tetes, rotary evaporator, timbangan, wadah, gelas beaker, tisu, cawan petri, spuit oral 3 ml, hand glove, masker, seperangkat alat bedah, sentrifuge, rak tabung dan spektrofotometer.

Bahan

Bahan yang dipakai pada pengujian ini berupa aquadest, daun bidara (*Ziziphus mauritiana*), pelarut etanol, Na CMC, reagen mayer, serbuk magnesium (Mg), asam klorida (HCl 2N), amil alkohol, besi (III) klorida 1% NaCl 10%, FeCl₃, mencit putih jantan, makanan hewan uji (pelet).

Prosedur kerja

Pengambilan dan Identifikasi Daun Bidara

Sampel yang digunakan adalah daun bidara yang di ambil dari jl. Bakti, Parupuk Tabin, Koto Tengah, Kota Padang. Identifikasi sampel daun bidara dilakukan di Herbarium Jurusan Biologi Fakultas FMIPA, Universitas Andalas (UNAND).

Uji Organoleptis Ekstrak Etanol Daun

Bidara

Uji organoleptis daun bidara ini dilakukan menggunakan panca indera yang meliputi bentuk, warna, bau, rasa dan tekstur.

Pembuatan Ekstrak Etanol Daun Bidara

1. Pembuatan ekstrak daun bidara

Ditimbang 1 kg sampel daun bidara kering dimasukkan ke dalam wadah maserasi dan dimasukkan pelarut etanol 70%. Kemudian diaduk dan ditambahkan etanol hingga batas atas sampel. Wadah maserasi ditutup dan disimpan di tempat yang tidak terpapar sinar matahari selama satu hari. Kemudian disaring dan dipisahkan antara filtrat dan ampas. Kemudian, ampas diekstraksi kembali dengan pelarut etanol yang sama. Hal ini dilakukan 3x24 jam. Filtrat yang diperoleh kemudian di rotary evaporator hingga diperoleh ekstrak etanol yang kental (Putri, 2016).

2. Pembuatan larutan Na-CMC 0,5% (b/v)

Larutan kontrol yang digunakan adalah suspensi larutan Na-CMC 0,5%. Ditimbang Na-CMC sebanyak 500 mg, lalu dikembangkan dalam air panas menggunakan lumpang panas selama 15 menit. Setelah itu di aduk sampai terbentuk massa yang homogen dan dicukupkan dengan aquadest sampai volume 100 ml (Putri, 2016).

Evaluasi Ekstrak

1. Perhitungan Rendemen Ekstrak

Ditimbang ekstrak daun bidara kemudian ekstrak yang diperoleh ditimbang kembali. Hitung nilai rendemen sebagai berikut :

$$\text{Rendemen (\%)} = \frac{\text{Berat ekstrak yang diperoleh}}{\text{Berat sampel kering}} \times 100\%$$

2. Pemeriksaan Susut Pengerangan

Keringkan krus porselen dan tutupnya dalam oven menggunakan suhu 105°C

selama 30 menit dan dibiarkan sampai dingin, lalu ditimbang kembali beratnya. Masukkan ekstrak 1 gram diluar berat krus dengan penutup yang telah diketahui sebelumnya secara merata dalam krus. Kemudian dipanaskan dalam oven dengan suhu 105°C selama 1 jam. Setelah itu, krus diambil dan didinginkan dalam desikator sebelum ditimbang. Untuk memperoleh berat yang konsisten, ulangi langkah-langkah di atas.

$$\% \text{ susut pengeringan} = \frac{(B-A)-(C-A)}{(B-A)} \times 100\%$$

Keterangan :

A= Berat krus kosong

B= Berat krus + sebelum sampel dipanaskan

C= Berat krus + setelah sampel dipanaskan

3. Penetapan Kadar Abu

ditimbang sebanyak 2-3 gram ekstrak kemudian dimasukkan kedalam krus yang telah dipijar dan di tara secara perlahan-lahan hingga arang habis, dan didinginkan dan ditimbang berat abu dengan rumus yang digunakan adalah:

$$\% \text{ penetapan kadar abu} = \frac{(C-A)}{(B-A)} \times 100\%$$

Keterangan :

A= Berat krus kosong

B= Berat krus + sebelum sampel dipijarkan

C= Berat krus + setelah sampel dipijarkan

Uji Kandungan Kimia Ekstrak Etanol Daun Bidara

1. Uji Flavonoid

Ditimbang ekstrak etanol daun bidara sebanyak 0,5 gram dimasukkan kedalam tabung reaksi dan ditambahkan aquades secukupnya. Kemudian dipanaskan 1 menit, lalu disaring. Filtrat yang terbentuk dicampurkan dengan serbuk magnesium (Mg) dan asam klorida (HCl pekat 2N) serta amil alkohol. kemudian dikocok dengan kuat dan diamati perubahan warna merah, kuning dan jingga pada campuran yang

terjadi menunjukkan adanya senyawa flavonoid.

2. Uji Fenolik

Ekstrak ditambahkan 1-2 tetes pereaksi besi (III) klorida. Jika terjadi warna hijau, biru atau kehitaman menunjukkan adanya fenolik.

3. Uji Saponin

Ditimbang ekstrak daun bidara sebanyak 0,5 gram dimasukkan ke dalam tabung reaksi, ditambahkan 10 ml aquades panas kemudian dikocok kuat-kuat, kalau terbentuknya buih yang tidak hilang selama 10 menit menunjukkan adanya saponin.

4. Uji Alkaloid

Dimasukan 0,5 gram ekstrak daun bidara ke dalam tabung reaksi dan campurkan dengan aquades. Panaskan selama dua menit, dinginkan, dan saring. Setelah itu, dua atau tiga tetes reagen mayer ditambahkan ke filtrat. Terbentuknya endapan putih menunjukkan hasil positif.

5. Uji terpenoid dan steroid

Lapisan kloroform disaring dengan norit, lalu ditambahkan asam asetat anhidrat dan asam sulfat pekat. Warna merah menunjukkan bahwa sampel mengandung terpenoid, sedangkan warna biru menunjukkan bahwa sampel mengandung steroid.

Prosedur Pelaksanaan

Mencit putih jantan 25 ekor dengan berat 20–30 gram digunakan untuk eksperimen. Sebelum diuji, mencit diklimatisasi selama tujuh hari. Hewan percobaan dinyatakan sehat jika selama aklimatisasi tidak menunjukkan penurunan berat badan yang signifikan (deviasi kurang dari 10%) dan perilakunya secara visual tetap normal. Mencit dibagi menjadi 5 kelompok (tiap kelompok terdiri dari 5 mencit), yaitu 1 kelompok kontrol yang diberikan Na-CMC 0,5% dan 4 kelompok perlakuan yang diberi ekstrak etanol daun bidara setiap hari 1 x sehari selama 28 hari dengan cara melarutkannya dalam 0,5 ml

larutan Na-CMC 0,5%. Berat badan mencit dievaluasi setiap 1 minggu sekali.

Perencanaan Dosis

Berdasarkan penelitian (Nugrahwati, 2016) tentang aktivitas antipiretik ekstrak daun bidara yang digunakan yaitu dosis bertingkat dengan dibagi menjadi beberapa kelompok yaitu 100mg/KgBB, 200mg/KgBB, 400mg/KgBB, 800mg/KgBB dan diberikan senyawa pembawa berupa Na-CMC.

Pengamatan Efek Toksisitas Subkronik

1. Pengukuran berat badan (Putri, 2016)

Ditimbang berat badan mencit sebelum diberikan sediaan uji dengan timbangan hewan. Kemudian ditimbang setiap 1 minggu sekali selama 4 minggu.

2. Pemeriksaan kadar kreatinin serum (Suryati *et al.*, 2016)

Penentuan kadar kreatinin serum darah mencit diambil pada hari ke-29 dengan cara :

- Mencit dianestesi terlebih dahulu, kemudian pegang kulit mencit pada bagian tengkuk dan punggung dengan ibu jari dan telunjuk kiri. Pipet gelas yang digunakan menyuntik dipegang tangan kanan, kemudian pipet diarahkan pada kemiringan 45 derajat ke daerah sinus orbitalis (kantus medial).
- Masukkan pipet sampai menembus bagian kulit luar sampai terdengar bunyi klik, miringkan mencit dan darah akan mulai menetes pada pipet dan kemudian darah ditampung pada tabung penampung.
- Volume darah yang diambil dari setiap mencit adalah 2-3 ml. Kemudian darah disentrifugasi dengan cara tabung yang bersih dan kering (tanpa koagulan) diisi dengan 2-3 ml darah, dan kemudian didiamkan selama lima belas menit. Selanjutnya, disentrifus selama 15 menit dengan kecepatan 3000 rpm. Serum akan

berada pada bagian atas dengan lapisan jernih berwarna kuning, serum diambil dan dimasukkan ke dalam tabung yang lain yang bersih dan kering.

Kadar kreatinin serum diukur dengan cara :

- Tabung reaksi ditambahkan 100 μ L serum. Sebanyak 800 μ L reagen I (komposisi: sodium hidroksida 0,2 mol/L)) ditambahkan dan didiamkan selama lima menit. Selanjutnya, 200 μ l reagen II (komposisi: asam pikrat 20 mmol/L) dicampur dan didiamkan.
- Untuk mengukur absorban sampel digunakan spektrofotometer UV-visible pada panjang gelombang 492 nm.
- Pengukuran absorban sampel dilakukan pada menit pertama (As1), dan kemudian pada menit ketiga (As2).
- Nilai absorban dihitung dengan menggunakan rumus :

$$\text{Scr} = \frac{\text{As2} - \text{As1}}{\text{Ast2} - \text{Ast1}} \times 2 \text{ mg/dl}$$

Keterangan :

Scr = Kadar kreatinin serum (mg/dl)

As1 = Absorban sampel yang diukur pada menit pertama

As2 = Absorban sampel yang diukur setelah dua menit dari pengukuran pertama

Ast1 = Absorban larutan standar yang diukur pada menit pertama

3. Pengamatan bobot organ ginjal mencit (Susanty *et al.*, 2013)

Pada hari ke-29 setelah dilakukan pengambilan darah, mencit diambil organ ginjal lalu dibersihkan dan ditimbang. Kemudian dihitung berat organ relatif antara berat badan hewan dengan berat organ ginjal dengan rumus :

$$\text{Ro} = \frac{\text{BO}}{\text{BB}} \times 100 \%$$

Keterangan :

Ro = Rasio berat organ ginjal

BO = Berat organ ginjal (gram)

BB = Berat badan mencit (gram)

4. Uji makroskopik organ ginjal

Hewan yang telah dikorbankan dan diambil organ ginjalnya dilakukan pengamatan makropatologi secara visual pada organ ginjal. Pengamatan meliputi warna, permukaan, dan bentuk dari organ ginjal.

Analisa Data

Hasil penelitian dianalisis dengan menggunakan *software SPSS* dengan uji ANOVA satu arah dan dilanjutkan dengan uji Duncan.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Penelitian ini menggunakan daun bidara sebagai sampel untuk menguji efek toksisitas subkronik terhadap fungsi ginjal mencit putih jantan. Sampel ini sebelumnya telah diidentifikasi terlebih dahulu di Herbarium ANDA, Jurusan Biologi, Fakultas MIPA, Universitas Andalas. Hasil identifikasi diperoleh bahwa sampel daun

bidara (*Ziziphus mauritiana L.*) termasuk famili *Rhamnacea*. Untuk mendapatkan ekstrak kental daun bidara, ditimbang terlebih dahulu 7 kg daun bidara yang sudah dipisahkan dari ranting pohonnya, kemudian di cuci bersih lalu dikering anginkan, sampel dapat dikatakan kering apabila saat digenggam mudah remuk. Setelah kering sampel dilakukan perajangan untuk mempermudah proses maserasi, lalu dimaserasi dengan etanol 70%. Proses maserasi dilakukan hingga mendapatkan ekstrak kental dimana masing-masing meserat dimaserasi kembali hingga tiga kali pengulangan dan pengadukannya juga dilakukan beberapa kali dalam setiap harinya.

Setelah proses maserasi, dilakukan penyaringan yang bertujuan untuk memperoleh maserat jernih. Selanjutnya penguapan pelarut menggunakan rotary evaporator untuk mendapatkan ekstrak kental daun bidara.

Hasil pengujian terhadap organoleptis daun bidara seperti pada tabel 1.

Tabel 1. Hasil Pemeriksaan Organoleptis Ekstrak Etanol Daun Bidara

Organoleptis	Hasil Pengamatan
Bentuk	Cairan kental
Warna	Hijau kehitaman
Bau	Khas ekstrak
Rasa	Pahit

Selanjutnya hasil evaluasi ekstrak etanol daun bidara dapat dilihat pada tabel 2.

Tabel 2. Hasil Evaluasi Ekstrak Etanol Daun Bidara

No.	Pemeriksaan	Hasil
1.	Rendemen	6,8%
2.	Susut Pengeringan	9,34%
3.	Kadar Abu	4,6%

Hasil uji metabolit sekunder ekstrak etanol daun bidara seperti pada tabel 3.

Tabel 3. Hasil metabolit sekunder Ekstrak Etanol Daun Bidara

No.	Kandungan Kimia	Hasil
1.	Flavonoid	+
2.	Alkaloid	-
3.	Fenolik	+
5.	Saponin	+
6.	Terpenoid/Steroid	+

Pada penelitian ini, hewan percobaan yang digunakan adalah mencit putih jantan dengan berat 20-30gram dengan pemberian sediaan uji diberikan secara oral. Hewan uji dibagi menjadi 5 kelompok yang mana masing-masing kelompok terdiri dari 7 ekor mencit. Kelompok I (kontrol) hanya diberikan larutan kontrol berupa Na-CMC 0,5%. Sedangkan kelompok lainnya diberikan ekstrak etanol daun bidara secara bertingkat yakni 100mg/KgBB, 200mg/KgBB, 400mg/KgBB dan 800mg/KgBB. Penetapan variasi dosis yang diberikan pada hewan uji ditentukan berdasarkan dosis terapi dari ekstrak daun bidara (Nugrahawati, 2016).

Gejala toksik yang diamati yaitu pemeriksaan kreatinin yang dilakukan pada hari ke-29, penimbangan bobot organ ginjal dan pemeriksaan makroskopik organ ginjal. Indikator utama yang diamati terhadap gangguan fungsi ginjal yaitu kreatinin. Kreatinin adalah produk limbah hasil metabolisme otot yang digunakan selama kontraksi otot. Kreatinin dihasilkan

oleh kreatin, yaitu molekul penting dalam otot yang berfungsi memproduksi energi. Ginjal berfungsi untuk menjaga kadar kreatinin dengan menyaringnya untuk tetap normal dan tidak berubah. Jika ginjal mengalami masalah, kadar kreatinin dapat meningkat dan menumpuk di dalam darah. Akibatnya, berbagai penyakit ginjal dan sistem perkemihan lainnya pun bisa muncul. Kreatinin plasma disintesis di otot skelet sehingga kadarnya bergantung pada massa otot dan berat badan (Nuratmini, 2019).

Jika ginjal rusak atau tidak berfungsi dengan benar, kreatinin, zat toksik yang dihasilkan dari metabolisme protein, harus dikeluarkan melalui ginjal. Jika ini terjadi, kadar kreatinin dalam darah akan meningkat dan akan meracuni tubuh. Wanita memiliki tingkat kreatinin normal 0,6–1,1 mg/dl, sedangkan laki-laki memiliki tingkat kreatinin normal 0,7–1,3 mg/dl. Nilai batasan kreatinin menunjukkan secara jelas penurunan fungsi ginjal (Ningsih *et al.*, 2021).

Tabel 4. Rata-rata Nilai Kadar Kreatinin

Kelompok	Nilai rata-rata kadar kreatinin
Na-CMC	0,84 mg/dl
100mg/KgBB	0,68 mg/dl
200mg/KgBB	0,52 mg/dl

400mg/KgBB	0,40 mg/dl
800mg/KgBB	0,32 mg/dl

Hasil pemeriksaan kadar kreatinin di hari ke-29 adalah terjadinya penurunan kadar kreatinin dibawah rentang normal yaitu 0,6mg/dl-1,3mg/dl, penurunan ini disebabkan oleh efek biologis dari kandungan senyawa metabolit sekunder yang terkandung didalam daun bidara yang dapat menyebabkan terjadinya penurunan massa otot seiring dengan penurunan kadar kreatinin. Hal ini dikarenakan proses pembentukan senyawa yang menghasilkan kreatinin (kreatin) terhambat dikarenakan nekrosis sel yang terjadi pada organ ginjal, dimana kreatin akan dihasilkan di organ ginjal lalu dialirkan ke otot untuk menghasilkan kreatinin. Apabila pada organ ginjal telah terjadi nekrosis sel yang ditandai dengan organ yang terlihat memucat maka proses pembentukan kreatin diginjal juga akan terhambat dan jumlah kreatin yang akan dialirkan ke otot juga berkurang. Dengan berkurangnya jumlah kreatin yang dialirkan ke otot maka otot akan mengalami penurunan massa otot dan proses kreatin untuk membentuk kreatinin juga terhambat sehingga jumlah kreatinin yang dihasilkan kurang dari angka normal. Hal ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh (Loho *et al.*, 2016). Dilaporkan bahwa kreatinin

plasma disintesis di otot skelet sehingga kadarnya bergantung pada massa otot dan berat badan (Loho *et al.*, 2016). Berdasarkan hasil analisis statistik dengan uji ANOVA satu arah terhadap kadar kreatinin didapatkan nilai signifikan P 0,000 ($P < 0,05$) yang berarti terdapat perbedaan secara nyata antar kelompok perlakuan dengan kelompok kontrol. Sedangkan hasil uji Duncan untuk pemeriksaan kreatinin, terlihat bahwa kelompok kontrol terdapat perbedaan secara nyata dengan kelompok dosis 100mg/KgBB, 200mg/KgBB, 400mg/KgBB dan 800mg/KgBB, sedangkan kelompok dosis 400mg/KgBB tidak signifikan dengan kelompok 800mg/KgBB dan kelompok dosis 200mg/KgBB juga tidak signifikan dengan kelompok dosis 400mg/KgBB.

Setelah dilakukan pemeriksaan kadar kreatinin, parameter selanjutnya yaitu dengan melakukan pengamatan terhadap makroskopik organ ginjal. Mencit di otopsi dan diambil organ ginjalnya untuk dilakukan pengamatan makroskopik secara visual. Pengamatan tersebut meliputi warna, permukaan dan konsistensi organ ginjal hewan coba.



400mg/KgBB **800mg/KgBB**
Gambar 1. Makroskopik organ ginjal

Terlihat pada kelompok kontrol dan kelompok dosis 100mg/KgBB organ ginjal masih dalam keadaan normal yakni berwarna merah pekat, permukaannya licin dan konsistensi kenyal. Jika tidak ada perubahan warna, struktur, permukaan, atau konsistensi, maka organ ginjal normal dapat diidentifikasi (Anggraini, 2008). Sedangkan pada dosis 200mg/KgBB, 400mg/KgBB dan 800mg/KgBB sudah terjadi perubahan warna menjadi merah pucat, permukaan tidak licin dan konsistensinya tidak kenyal. Kerusakan ginjal disebabkan oleh sel-sel yang mengalami degenerasi dan nekrosis sehingga organ terlihat memucat, permukaan yang tidak licin dan konsistensinya yang tidak kenyal.

Hasil pengamatan makroskopik organ ginjal yang diperoleh sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh (Ceriana, R. and Sari, 2016) dimana terjadi perubahan warna organ hati dan ginjal

mencit semakin memucat seiring dengan peningkatan dosis. Berdasarkan hasil analisis statistik dengan uji ANOVA satu arah terhadap rasio organ ginjal mencit didapatkan nilai signifikan $P = 0,003$ ($P < 0,05$) yang berarti terdapat perbedaan secara nyata antar kelompok perlakuan dengan kelompok kontrol. Selanjutnya hasil uji lanjut Duncan untuk rasio berat organ, terlihat bahwa pada kelompok kontrol signifikan dengan kelompok dosis 100mg/KgBB, 200mg/KgBB, 400mg/KgBB dan 800mg/KgBB. Sedangkan kelompok kontrol tidak signifikan dengan kelompok dosis 200mg/KgBB, 400mg/KgBB.

Setelah dilakukan pengamatan makroskopik terhadap organ ginjal, maka dilakukan uji selanjutnya dengan menghitung rasio organ ginjal mencit dengan menghitung berat organ hewan dibagi dengan berat badan hewan sebelum dikorbankan dikalikan 100%.

Tabel 5. Rata-rata Nilai Rasio Berat Organ

Kelompok	Nilai rata-rata rasio berat organ
Na-CMC	1,44%
100mg/KgBB	1,25%
200mg/KgBB	1,44%
400mg/KgBB	1,46%
800mg/KgBB	1,73%

Hasil rata-rata yang diperoleh pada kelompok kontrol negatif, dosis 100m/KgBB, dosis 200mg/KgBB, dosis 400mg/KgBB dan dosis 800mg/KgBB secara berturut-turut adalah 1,44%, 1,25%, 1,44%, 1,46% dan 1,73%. dari hasil tersebut dapat dinyatakan bahwa terjadi kenaikan bobot organ sejalan dengan peningkatan dosis.

Ketika organel mitokondria rusak, homeostasis kalsium dalam sel terganggu. Ini menyebabkan kalsium ekstrasel masuk ke membran plasma dan kemudian dilepaskan dari deposit intrasel. Beberapa jenis fosfolipase diaktifkan ketika kalsium sitosol meningkat, yang menyebabkan kerusakan membran. Jika sel mengalami gangguan homeostatis, mereka juga tidak dapat mengeluarkan ion natrium yang

cukup (kumar *et al.*, 2019).

KESIMPULAN

hasil penelitian dapat disimpulkan bahwa :

1. Ekstrak etanol daun bidara (*Ziziphus mauritiana L.*) menimbulkan gejala toksik terhadap rasio berat organ ginjal pada dosis 200mg/KgBB, 400mg/KgBB dan 800mg/KgBB serta makroskopik organ ginjal pada dosis 100mg/KgBB dan dosis 800mg/KgBB, tetapi tidak menimbulkan gejala toksik pada pemeriksaan kadar kreatinin serum.
2. Variasi dosis ekstrak etanol daun bidara (*Ziziphus mauritiana L.*) tidak memberikan pengaruh yang signifikan terhadap fungsi ginjal mencit putih jantan seiring dengan peningkatan dosis.

DAFTAR PUSTAKA

- Aan Yulianingsih, & Arwie, D. (2019). Uji Bioaktivitas Ekstrak Daun Bidara (*Ziziphus Mauritiana Lam*) Terhadap Pertumbuhan *Staphylococcus Aureus*. *Jurnal Kesehatan Panrita Husada*, 4(1), 49–57.
- Anggraini, W., Nisa, S. C., Da, R. R., & ZA, B. M. (2019). Aktivitas antibakteri ekstrak etanol 96 % buah blewah (cucumis melo l . Var . Antibacterial activity of 96 % ethanol extract cantaloupe fruit (cucumis melo l . Var . Cantalupensis) against escherichia coli bacteria. *Pharmaceutical Journal of Indonesia*, 5(1), 61–66.
- Bintoro, A., Ibrahim, A. M., & Situmeang, B. (2017). Analisis Dan Identifikasi Senyawa Saponin Dari Daun Bidara (*Ziziphus mauritiana L.*). *Jurnal Itekimia*, 2(1), 84–94.
- BPOM. (2014). Peraturan Badan Pengawasan Obat dan Makanan No 7 Tahun 2014 Tentang Pedoman Uji Toksisitas Nonklinis Secara In Vivo. *Badan Pengawas Obat Dan Makanan Republik Indonesia*, 1–165.
- Ceriana, R. and Sari, W. (2016). Perubahan Struktur Makroskopis Hati Dan Ginjal Mencit Yang Diberi Ekstrak Batang Sipatah-Patah (*Cissus quadrangula Salisb.*). *Jurnal.Arraniry.Ac.Id, Mescher 2010*, 196–202.
- Kumar, V., Abbas, A. K., & Aster, J. (2019). Buku Ajar Patologi Robbins (tenth edit). Elsevier
- Loho, I. K. A., Rambert, G. I., & Wowor, M. F. (2016). Gambaran kadar ureum pada pasien penyakit ginjal kronik stadium 5 non dialisis. *Jurnal E-Biomedik*, 4(2), 2–7.
- Ningsih, S. A., Rusmini, H., Purwaningrum, R., & Zulfian, Z. (2021). Hubungan Kadar Kreatinin dengan Durasi Pengobatan HD pada Penderita Gagal Ginjal Kronik. *Jurnal Ilmiah Kesehatan Sandi Husada*, 10(1), 202–207.
- Nugrahawati, F. (2016). Uji aktivitas antipiretik ekstrak daun bidara (. 1–79.
- Nuratmini, P. N. (2019). Gambaran Kadar Ureum Dan Kreatinin Serum Pada pasien Ggk Setelah Terapi Hemodialisis Di Rsd Mangusada, Kabupaten Badung. In *Journal of Chemical Information and Modeling* (Vol. 53, Issue 9).
- Putu Ratna S, N. L., Wayan S, I., & Bagus Oka W, I. (2013). Histopatologi Ginjal Tikus Putih Akibat Pemberian Ekstrak Pegagan (*Centella asiatica*) Peroral. *Buletin Veteriner Udayana*, 5(1), 63–

69.

Ridwan, Y., Satrija, F., & Handharyani, E. (2020). Toksisitas Akut Ekstrak Daun Miana (*Coleus Blumei Benth*) pada Mencit (*Mus Musculus*). *Acta VETERINARIA Indonesiana*, 8(1), 55–61.

Suryati, S., Dillasamola, D., & Rahadiant, F. (2016). The Effect of Ethanolic

Extract of *Vernonia amygdalina*, Del Leaves on Serum Creatinin Level of Male White Mice. *Jurnal Sains Farmasi & Klinis*, 3(1), 79–83.

Susanty, A., Hendri, N., & Sista, W. (2013). Pengaruh Ekstrak Etanol Daun Tampa Badak (*Voacanga foetida* (Bl.) K Schum) Terhadap Klirens Kreatinin Mencit Putih (*Mus musculus L.*) *antan*. 1(2), 52–56.