

Pengaruh Pemberian Propolis Terhadap Gambaran Histopatologi Ginjal Tikus Putih yang Diberikan Parasetamol Dosis Tinggi

(THE EFFECT OF PROPOLIS ON HISTOPATHOLOGICAL OBSERVATION IN WHITE RAT'S KIDNEY GIVEN HIGH DOSE OF PARACETAMOL)

Elti Febilani¹, I Ketut Berata², Samsuri³, I Made Merdana³, Luh Made Sudimartini³

¹Praktisi Dokter Hewan di DKI Jakarta

²Laboratorium Patologi Veteriner Fakultas Kedokteran Hewan, Universitas Udayana

³Laboratorium Farmakologi dan Farmasi Veteriner Fakultas Kedokteran Hewan, Universitas Udayana, Jl. PB. Sudirman Denpasar Bali, Email: el_febilani@ymail.com

ABSTRAK

Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui pengaruh pemberian propolis terhadap gambaran histopatologi ginjal tikus putih yang diberikan parasetamol dosis tinggi. 25 ekor tikus putih jantan digunakan dalam penelitian ini yang dibagi menjadi 5 kelompok perlakuan, yaitu kelompok kontrol (P0) tanpa perlakuan, kelompok perlakuan 1 (P1) diberi parasetamol dosis 250mg/kg BB, kelompok perlakuan 2 (P2), perlakuan 3 (P3), dan perlakuan 4 (P4), diberi parasetamol dosis 250mg/kg BB, serta ditambahkan propolis dosis 0,25 ml (P2), 0,50 ml (P3) dan 0,75 ml (P4). Parasetamol dan propolis diberikan secara oral dengan cara dicampurkan ke dalam air minum yang diberikan secara *ad libitum selama 10 hari*. Setelah itu dilakukan nekropsi dan organ ginjal diambil secara aseptik untuk pembuatan preparat histopatologi dengan pewarnaan Hematoksilin dan Eosin. Variabel yang diperiksa adalah degenerasi melemak dan nekrosis di tubulus proksimal ginjal. Hasil menunjukkan terjadi perubahan degenerasi melemak dan nekrosis pada perlakuan P1, sedangkan perlakuan P2, P3, dan P4 berpengaruh terhadap perbaikan kerusakan akibat efek samping parasetamol. Perlakuan P4 menunjukkan hasil paling baik dalam mengurangi efek samping parasetamol. Uji Kruskal-Wallis menunjukkan adanya perbedaan yang bermakna pada degenerasi dan nekrosis dari kelompok yang diuji. Dari penelitian ini dapat disimpulkan propolis dengan dosis 0,75 ml memberikan proteksi yang lebih baik dari pada dosis 0,25 ml dan 0,50 ml.

Kata kunci: Parasetamol, propolis, radikal bebas, antioksidan, ginjal.

ABSTRACT

The purpose of this study is to determine the effect of propolis on kidney histopathological representation of white rats were given the toxic dose paracetamol. 25 male rats were used in this study who were divided into 5 groups, control group (P0) without treatment, group 1 (P1) that was given paracetamol doses 250mg/kg, group 2 (P2), group 3 (P3), and group 4 (P4), given paracetamol dose of 250mg / kg and propolis added 0.25 ml (P2), 0.50 ml (P3), and 0.75 ml (P4). Paracetamol and propolis were given orally by mixing it into the water provided *ad libitum* for 10 days. Then performed a necropsy and kidney were taken aseptically for making of histopathology preparations with hematoxylin eosin (HE) staining. The examined variables were fatty degeneration and necrosis in the proximal tubules of the kidney. Results indicate that fatty degeneration and necrosis were showed in treatment P1, while the entire treatment P2, P3, and P4 show the repair from the damage caused by the paracetamol. Treatment P4 gives the best results in reducing the effects of the paracetamol. Kruskal-Wallis showed a significant difference from fatty degeneration and necrosis of the tested group. From this study it can be concluded that the propolis with dose 0.75 ml giving better protection than 0.25 ml and 0.50 ml dose.

Keywords: Paracetamol, propolis, free radicals, antioxidants, kidney.

PENDAHULUAN

Parasetamol merupakan obat analgetik dan antipiretik dari golongan antiinflamasi nonsteroid (AINS) yang sudah dikenal luas untuk swamedikasi (pengobatan sendiri) di seluruh dunia (Suastika, 2011). Karena tergolong obat bebas dan mudah didapat, kejadian overdosis obat baik sengaja atau tidak sengaja sering terjadi. Penggunaan parasetamol yang tidak terkontrol dalam jangka waktu yang lama dapat menyebabkan semakin tingginya metabolit toksik yang diproduksi. Hasil penelitian Watkins *et al.* (2006), telah membuka kembali kontroversi tentang keamanan terapi parasetamol pada pengobatan terus menerus jangka panjang. Cidera ginjal akut telah dilaporkan pada pasien dosis terapi parasetamol (Yin *et al.*, 2001; Watkins *et al.*, 2006). Ketika parasetamol dimetabolisme, terbentuk metabolit reaktif yang dikenal dengan *N-acetyl-para-benzoquinon-imine* (NAPQI) (Koch-Weser, 1976). *N-acetyl-para-benzoquinon-imine* (NAPQI) merupakan suatu radikal bebas yang bisa merusak fungsi hati dan ginjal pada manusia maupun hewan, berupa hepatotoksik maupun nefrotoksik.

Menurut Wilson (2005), Adinata *et al.* (2012) dan Suparman (2013), ginjal merupakan salah satu organ tubuh yang vital, karena berfungsi mengekskresikan sisa-sisa metabolisme tubuh. Peningkatan ekskresi sisa-sisa metabolit dapat menyebabkan kerusakan ginjal, karena keracunan yang diakibatkan kontak dengan bahan-bahan tersebut. Kerusakan pada ginjal ditandai oleh nekrosis tubulus akut dan degenerasi melemak. Perubahan struktur yang terjadi akibat kerusakan tersebut dapat diamati dari gambaran mikroskopis cedera sel yang dapat meliputi reaksi degenerasi dan nekrosis.

Propolis adalah suatu zat yang dihasilkan oleh lebah madu, mengandung resin dan lilin lebah (Nakajima *et al.*, 2009). Dalam tubuh hewan, propolis berperan sebagai antioksidan yang dapat

melindungi mukosa dari iritasi bahan kimia obat-obatan termasuk parasetamol, sehingga overdosis parasetamol tidak sampai merusak organ ginjal (Viuda *et al.*, 2008; Nakajima *et al.*, 2009). Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui gambaran histopatologi ginjal akibat pemberian propolis dan diberi parasetamol dosis tinggi pada tikus putih (*Rattus norvegicus*).

METODE PENELITIAN

Sampel penelitian

Penelitian ini menggunakan sampel 25 ekor tikus putih jantan yang dibagi ke dalam 5 kelompok secara acak dengan 5 perlakuan dan 5 ulangan. Semua kelompok tikus diberi perlakuan dimana kelompok kontrol (P0) diberi pakan dan minum saja, kelompok kontrol positif atau perlakuan 1 (P1) diberi pakan dan minum dicampurkan dengan parasetamol dosis 250mg/kg BB, kelompok perlakuan 2 (P2), perlakuan 3 (P3) dan perlakuan 4 (P4), diberi pakan dan minum dicampurkan parasetamol dosis 250mg/kg BB, serta ditambahkan propolis dosis 0,25 ml (P2), 0,50 ml (P3), dan 0,75 ml (P4). Parasetamol dan propolis diberikan peroral dengan cara dicampurkan ke dalam air minum yang diberikan secara *ad libitum* selama 10 hari.

Pembuatan preparat histopatologi

Lima kelompok percobaan yang telah diberikan perlakuan selama 10 hari diterminasi dengan cara dislokasi *os cervicalis* kemudian diambil organ ginjalnya untuk selanjutnya dilakukan pembuatan preparat histopatologi dengan metode Kiernan (1990) dan pewarnaan Hematoksilin-Eosin (HE). Variabel yang diperiksa dalam penelitian ini adalah degenerasi melemak dan nekrosis tubulus proksimal ginjal. Adapun perubahan morfologi ginjal dan skoringnya ditentukan yaitu skor 0 jika tidak ada degenerasi melemak dan nekrosis pada tubulus. Skor 1 jika degenerasi melemak dan nekrosis bersifat fokal. Skor 2 jika degenerasi melemak dan nekrosis bersifat

multifokal. Skor 3 jika degenerasi melemak dan nekrosis bersifat difusa.

Analisa data

Data hasil pengamatan histopatologi dikumpulkan dan dianalisis secara statistik nonparametrik menggunakan uji Kruskal-Wallis dan uji Mann-Whitney.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Pada kelompok kontrol negatif tidak menunjukkan adanya kerusakan ginjal. Namun, kelompok kontrol positif menunjukkan kerusakan ginjal paling parah dibandingkan dengan perlakuan yang diberi tambahan propolis. Kerusakan yang terjadi yaitu degenerasi melemak dan nekrosis tubulus ginjal (Tabel 1).

Dari hasil penelitian, pemberian parasetamol dosis 250 mg/kg BB mengakibatkan kerusakan ginjal. Perubahan mikroskopis ginjal pada kelompok perlakuan tikus putih yang diberikan pakan dan minum dicampurkan parasetamol dosis 250mg/kg BB (P1) dengan kelompok kontrol tikus putih yang hanya diberikan pakan dan minum secara *ad libitum* (P0) menunjukkan adanya perbedaan sangat nyata ($P < 0,01$). Berdasarkan pengamatan mikroskopis ditemukan adanya degenerasi melemak dan nekrosis pada tubulus proksimal tikus putih yang diberi parasetamol dosis 250mg/kg BB.

Ginjal merupakan organ tubuh yang rentan terhadap pengaruh zat-zat kimia, karena organ ini merupakan organ ekskresi utama yang mengeluarkan zat toksik dari sirkulasi darah yang masuk ke dalam ginjal untuk dibersihkan, sehingga sebagai organ filtrasi kemungkinan terjadinya perubahan patologik sangat tinggi. Semakin tinggi zat kimia yang diekskresikan melalui urin, semakin besar kemungkinan terjadinya kerusakan pada ginjal. Kegagalan ginjal akut dapat terjadi pada beberapa pasien yang terlambat mendapatkan pengobatan spesifik (Suarsana dan Budiasa, 2005).

Tabel 1. Data Hasil Pemeriksaan Mikroskopis Perubahan Histopatologi Ginjal

Perlakuan	Perubahan Histopatologi			Rerata		
	K	U	DM	N	DM	N
P0	1	1	0			
	2	0	1			
	3	0	1	0,4	0,6	
	4	0	1			
	5	1	0			
P1	1	1	3			
	2	2	2			
	3	2	2	1,8	2,6	
	4	1	3			
	5	2	3			
P2	1	2	2			
	2	1	2			
	3	2	2	1,4	2,2	
	4	1	2			
	5	1	3			
P3	1	1	2			
	2	0	2			
	3	1	2	0,6	1,8	
	4	0	2			
	5	1	1			
P4	1	0	2			
	2	1	1			
	3	0	0	0,4	0,8	
	4	1	0			
	5	0	1			

Keterangan:

K : Kelompok

U : Ulangan

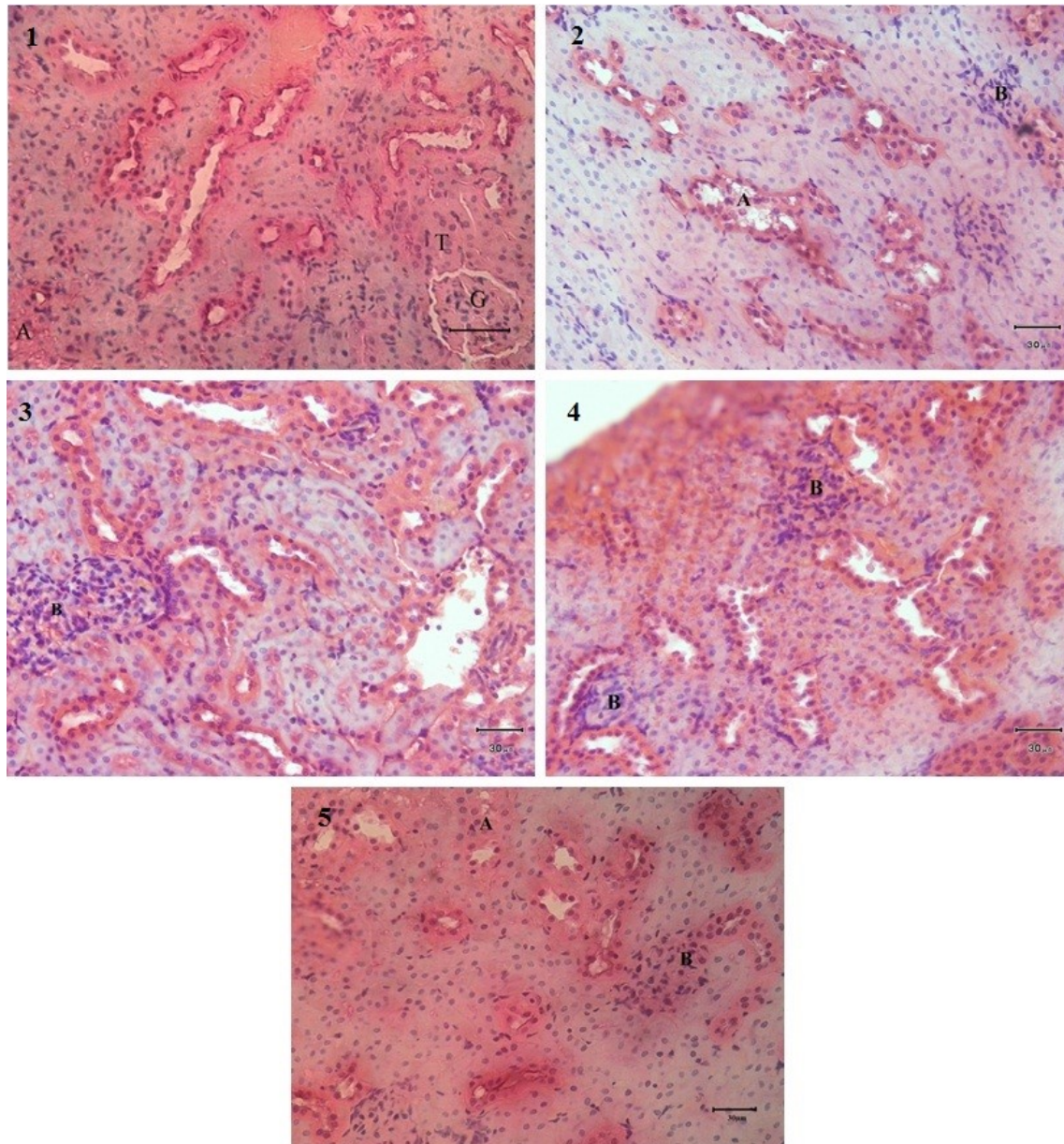
DM : Degenerasi Melemak

N : Nekrosis

Kelompok perlakuan P4 merupakan kelompok yang menunjukkan gambaran histopatologis paling baik diantara kelompok perlakuan lainnya. Degenerasi melemak dan nekrosis mulai berkurang dan bahkan reratanya hampir mendekati kelompok kontrol (P0) (Gambar 5). Berdasarkan pengamatan histopatologi kelompok perlakuan P4 yang diberikan parasetamol 250 mg/kgBB dan propolis dosis 0,75 ml menunjukkan perbaikan jaringan pada ginjal tikus putih, walaupun masih ditemukan degenerasi melemak dan

nekrosis tubulus. Hasil pengamatan mikroskopis dari masing-masing pemberian propolis terhadap gambaran

histopatologi ginjal tikus putih yang diberikan parasetamol dosis tinggi dapat dilihat pada Gambar 1 sampai Gambar 5.



Gambar 1. (1) Gambaran histopatologi ginjal tikus putih (*Rattus norvegicus*) P0 (HE, 400x). Terlihat adanya degenerasi melemak (A), glomerulus (G), dan tubulus proksimal (T). (2) Gambaran histopatologi ginjal tikus putih (*Rattus norvegicus*) P1 (HE, 400x). Terlihat adanya degenerasi melemak (A) dan nekrosis (B). (3) Gambaran histopatologi ginjal tikus putih (*Rattus norvegicus*) P2 (HE, 400x). Terlihat adanya nekrosis (B). (4) Gambaran histopatologi ginjal tikus putih (*Rattus norvegicus*) P3 (HE, 400x). Terlihat adanya nekrosis (B). (5) Gambaran histopatologi ginjal tikus putih (*Rattus norvegicus*) P4 (HE, 400x). Terlihat adanya degenerasi melemak (A) dan nekrosis (B)

Perubahan mikroskopis ginjal pada kelompok kontrol (P0) dengan kelompok perlakuan tikus putih yang diberi pakan dan minum dicampurkan parasetamol dosis 250mg/kg BB (P1) dan ditambahkan propolis dosis 0,25 ml (P2) terdapat perbedaan nyata ($P < 0,05$) untuk degenerasi melemak dan terdapat perbedaan sangat nyata ($P < 0,01$) untuk nekrosis. Hal ini menunjukkan bahwa efek toksik dari parasetamol dapat menyebabkan kerusakan ginjal dan pemberian propolis dengan dosis yang diberikan belum mampu melindungi mukosa dari iritasi parasetamol. Sedangkan antara kelompok kontrol P0 dengan kelompok perlakuan tikus putih yang diberi pakan dan minum dicampurkan parasetamol dosis 250mg/kg BB dan propolis dosis 0,50 ml (P3), propolis dosis 0,75 ml (P4) tidak terdapat perbedaan nyata ($P > 0,05$).

Propolis memiliki kandungan antioksidan yang berguna untuk meredam efek buruk dari radikal bebas yang dihasilkan oleh parasetamol. Antioksidan adalah zat yang mampu mematikan zat yang lain yang membuat sel menjadi rapuh dan mampu memperbaiki sel yang rusak. Antioksidan merupakan senyawa penting yang berfungsi sebagai penangkal radikal bebas (Atika *et al.*, 2015). Komponen utama dari propolis adalah flavonoid. Flavonoid merupakan antioksidan dan antibiotik yang berfungsi menguatkan dan mengantisipasi kerusakan pembuluh darah dan merupakan bahan aktif yang berfungsi sebagai anti radang dan antivirus (Lilik *et al.*, 2008). Flavonoid yang bekerja untuk memaksimalkan aktivitas *scavenger* terhadap radikal bebas, dengan cara menurunkan aktivitas radikal hidroksil sehingga tidak terlalu reaktif lagi (Cadenas dan Packer, 2002). Kandungan flavonoid di dalam propolis dapat meredam efek buruk radikal bebas, dengan menghambat peroksidasi lipid melalui aktivasi peroksidase terhadap hemoglobin, yang merupakan antioksidan endogen (Mot *et al.*, 2009), sehingga efek toksik

parasetamol dapat diproteksi dengan perlakuan yang diberikan propolis dosis 0,75 ml.

Perubahan mikroskopis ginjal pada kelompok perlakuan tikus putih yang diberikan pakan dan minum dicampurkan parasetamol dosis 250mg/kg BB (P1) dengan kelompok perlakuan tikus putih yang diberi pakan dan minum dicampurkan parasetamol dosis 250mg/kg BB dan propolis dosis 0,25 ml (P2) menunjukkan tidak adanya pengaruh nyata ($P > 0,05$). Hal ini mungkin karena dosis propolis yang diberikan jumlahnya masih sedikit sehingga masih belum begitu efektif untuk memproteksi ginjal dari zat-zat toksik yang terdapat di dalam parasetamol. Radikal bebas hasil metabolisme parasetamol jumlahnya jauh tinggi dibandingkan antioksidan yang dihasilkan oleh tubuh maupun yang berasal dari propolis pada perlakuan P2. Namun pada perlakuan P2 sudah menunjukkan adanya penurunan kerusakan ginjal walaupun tidak begitu signifikan (Gambar 3).

Perubahan mikroskopis ginjal pada kelompok perlakuan tikus putih yang diberikan pakan dan minum dicampurkan parasetamol dosis 250mg/kg BB (P1) dengan kelompok perlakuan tikus putih yang diberi pakan dan minum dicampurkan parasetamol dosis 250mg/kg BB dan propolis dosis 0,5ml (P3), propolis dosis 0,75ml (P4) menunjukkan adanya pengaruh nyata ($P < 0,05$). Pemberian propolis menunjukkan perbaikan histologi ginjal yang rusak karena efek negatif parasetamol. Dari ketiga dosis propolis yang diberikan (0,25mg/kg BB, 0,50mg/kg BB, 0,75mg/kg BB) pada tikus yang diberi parasetamol, semakin tinggi dosis propolis yang diberikan menunjukkan penurunan jumlah degenerasi melemak dan nekrosis pada tubulus proksimal. Hal ini menunjukkan bahwa dosis propolis yang diberikan dapat menetralkan radikal bebas dan zat-zat yang bersifat toksik dari parasetamol, yang diamati dari penurunan

jumlah degenerasi melemak dan nekrosis pada tubulus proksimal ginjal.

SIMPULAN DAN SARAN

Simpulan

Propolis dengan dosis 0,75 ml memberikan proteksi terhadap nekrosis dan degenerasi melemak pada ginjal tikus putih jantan yang diberikan parasetamol dosis tinggi yang lebih baik dibandingkan dosis 0,25 ml dan 0,50 ml.

Saran

Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut tentang pengaruh propolis dengan dosis diatas 0,75 ml dan dengan waktu pemberian propolis yang lebih lama. Perlu penelitian lebih lanjut tentang interaksi propolis dan parasetamol dalam ginjal.

UCAPAN TERIMA KASIH

Ucapan terima kasih kepada staff Balai Besar Veteriner Denpasar, laboratorium patologi dan farmakologi Universitas Udayana yang telah membantu selama penelitian ini berlangsung.

DAFTAR PUSTAKA

- Adinata MO, Sudira IW, Berata IK. 2012. Efek ekstrak daun ashitaba (*Angelica keiskei*) terhadap gambaran histopatologi ginjal mencit (*Mus musculus*) jantan. *Bul Vet Udayana* 4(2): 55-62.
- Atika RH, Muhamad NS, Abdul H, Hamdani B, Zainuddin, Sugito. 2015. Pengaruh pemberian kacang panjang (*Vigna unguiculata*) terhadap struktur mikroskopis ginjal mencit (*Mus musculus*) yang diinduksi aloksan. *J. Med Vet* 9(1): 18-22.
- Cadenas E, Packer L. 2002. Expanded caffeic acid and related antioxidant compound: Biochemical and cellular effects. *Handbook of Antioxidants. Second edition. California: Marcel Dekker, Inc:* 279-303.
- Koch-Weser J. 1976. Medical intelligence: drug therapy. *N Engl J Med* 295(23): 1297-1300.
- Lilik E, Khothibul UAA, Umi K, Firman J. 2008. Pengaruh pemberian ekstrak propolis terhadap sistem kekebalan seluler pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) strain Wistar. *J Tek Pertanian* 9(1): 1-8.
- Mot AC, Damian G, Sarbu C, Silaghi DR. 2009. Redox reactivity in propolis: direct detection of free radicals in basic medium and interaction with hemoglobin. *J Med Food* 14(6): 267-74.
- Nakajima Y, Tsuruma K, Shimazawa M, Mishima S, Hara H. 2009. Comparison of bee products based on assays of antioxidant capacities. *BMC Complement Altern Med* 9(4): 1-9.
- Prasta BP. 2010. Pengaruh pemberian dekstrometorfan dosis bertingkat per oral terhadap gambaran histopatologi ginjal tikus wistar. Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro.
- Suarsana IN, Budiasa IK. 2005. Potensi hepatoprotektif ekstrak mengkudu pada keracunan parasetamol. *J Vet* 6(3): 64-75.
- Suastika P. 2011. Efek pemberian buah merah (*Pandanus conoideus*) terhadap perubahan histopatologik ginjal dan hati mencit pasca pemberian paracetamol. *Bul Vet Udayana* 3(1): 39-44.
- Suparman IP, Sudira IW, Berata IK. 2013. Kajian ekstrak daun kedondong (*Spondias dulcis G.Forst*) diberikan secara oral pada tikus putih ditinjau dari histopatologi ginjal. *Bul Vet Udayana* 5(1): 49-56.
- Viuda MV, Ruiz NY, Fernández LJ, Pérez ÁJ. 2008. Functional properties of honey, propolis, and royal jelly. *J Food Sci* 73: 117-124.
- Watkins PB, Kaplowitz N, Slattery JT, Colonese CR, Colucci SV, Stewart PW, Harris SC. 2006. Aminotransferase elevations in healthy adults receiving 4 grams of

acetaminophen daily: a randomized controlled trial. *J Am Med Assoc* 296: 87-93.

Wilson LM. 2005. Gangguan sistem ginjal. Dalam: Anderson PS, Wilson LM (Ed). Patofisiologi konsep klinis

prosesproses penyakit. Vol 2. 6th Ed. EGC, Jakarta: pp: 873-874.

Yin OQ, Tomlinson B, Chow AH, Chow MS. 2001. Pharmacokinetics of acetaminophen in hong kong chinese subjects. *Int J Pharm* 222: 305-308.