

Perubahan Histopatologi Ginjal Tikus Putih Setelah 21 Hari Mengonsumsi Ragi Tape

*(KIDNEY HISTOPATHOLOGICAL ALTERATION OF
WHITE RATS AFTER 21 DAYS CONSUMED TAPE YEAST)*

**Mahda Dwi Darmayanti¹,
Samsuri², Ni Luh Eka Setiasih³, I Ketut Berata⁴**

¹Mahasiswa Sarjana Pendidikan Dokter Hewan,
²Laboratorium Fisiologi, Farmakologi dan Farmasi Veteriner,
³Laboratorium Histologi Veteriner,
⁴Laboratorium Patologi Veteriner,
Fakultas Kedokteran Hewan, Universitas Udayana,
Jl. Sudirman, Sanglah, Denpasar, Bali, Indonesia, 80234;
Telp/Fax: (0361) 223791,
e-mail: samsuri@unud.ac.id

ABSTRAK

Ragi tape digunakan oleh masyarakat Indonesia sebagai alternatif kontrasepsi alami untuk hewan kesayangannya. Data mengenai keamanan pemberian ragi tape sebagai alternatif kontrasepsi alami untuk hewan masih sangat sedikit dipublikasi. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh pemberian ragi tape terhadap gambaran perubahan histopatologi ginjal tikus putih (*Rattus norvegicus*). Penelitian ini menggunakan 24 ekor tikus putih dibagi secara acak menjadi empat perlakuan; P1, P2, P3 dan kontrol P0. Perlakuan 1, 2, dan 3 diberikan pakan yang dicampur ragi tape dengan dosis bertingkat 100 mg/kgBB, 200 mg/kgBB, dan 300 mg/kgBB, sedangkan kontrol (P0) diberikan pakan dan minum. Perlakuan diberikan dua kali sehari selama 21 hari. Tikus putih dikorbankan nyawanya dengan cara dieutanasia dan dinekropsi pada hari ke-22 untuk pengambilan sampel organ ginjal. Jaringan ginjal diproses untuk pembuatan preparat histopatologi dengan pewarnaan Hematoksin-Eosin (HE). Preparat diamati di bawah mikroskop cahaya dengan pembesaran 400 kali pada lima lapang pandang dan dilakukan skoring jika terdapat degenerasi meleak, kongesti, nekrosis, dan infiltrasi sel radang. Data perubahan histopatologi dianalisis dengan uji *Kruskal Wallis* dan *Mann Whitney*. Hasil penelitian menunjukkan degenerasi meleak, kongesti, nekrosis, dan infiltrasi sel radang pada semua ginjal tikus-tikus perlakuan yang diberikan ragi tape dan perubahan tersebut berbeda nyata dibandingkan kontrol. Perlakuan dengan perubahan histopatologi tertinggi adalah P3 dengan nilai rerata infiltrasi sel radang, degenerasi meleak, dan kongesti yang sama yaitu $2,00 \pm 0,000$ dan rerata nekrosis $2,50 \pm 0,548$. Simpulan yang didapatkan adalah pemberian tambahan ragi tape pada pakan tikus dapat merusak ginjal dan menyebabkan perubahan gambaran histopatologi ginjal tikus putih.

Kata-kata kunci: tikus putih; histopatologi; ginjal; ragi tape

ABSTRACT

Tape yeast is used by Indonesians as an alternative to natural contraception for their pets. Heretofore, data on the safety of providing tape yeast as an alternative of natural contraception for animals is still rare. The aim of this study is to determine the histopathological changes in the kidney by giving tape yeast to white rats (*Rattus norvegicus*). A total of 24 white rats were randomly divided into four treatment. P0 (control) were given food and water while while group P1, P2 and P3 were given feed mixed with tape yeast at levels of 100 mg/kg bw, 200 mg/kg bw, and 300 mg/kg bw. The treatments

were given twice a day for 21 days. Then white rats were euthanized and necropted on the 22nd day for kidney sampling. Kidney tissue was processed for the histology slides with hematoxylin-eosin stain (HE). Histology slides were observed under a light microscope at 400 times magnification in five fields and scored for the changes such as fatty degeneration, congestion, necrosis, and infiltration of inflammatory cells. Then histopathological changes data were further analyzed by Kruskal Wallis dan Mann Whitney statistical test. The results showed that fatty degeneration, congestion, necrosis, and infiltration of inflammatory cells of all treatment given tape yeast were significantly different than the control. The treatment with the highest histopathological changes level was P3 with the average score of fatty degeneration, congestion, and infiltration of inflammatory cells $2,00 \pm 0,000$ and the average score of necrosis $2,50 \pm 0,548$. It can be concluded that the administration of tape yeast in rat feed could damage the kidneys and cause alteration in the histopathological figure of white rat kidneys.

Keywords: white rats; histopathology; kidney; tape yeast

PENDAHULUAN

Hewan kesayangan yang dipelihara oleh masyarakat akan terus meningkat jumlahnya seiring dengan perkembangan zaman dan gaya hidup masyarakat. Peningkatan populasi hewan kesayangan yang tidak terkendali ini dapat dicegah dengan upaya sterilisasi, kontrasepsi, dan euthanasia. Kontrasepsi adalah tindakan mencegah pertemuan antara sel telur yang matang dengan spermatozoa (Farida, 2017). Kontrasepsi dapat dilakukan dengan menggunakan alat atau obat-obatan (Adani *et al.*, 2017).

Ragi tape digunakan oleh sebagian kecil masyarakat di Indonesia sebagai alternatif kontrasepsi alami untuk hewan kesayangannya. Ragi tape diberikan dengan tujuan agar hewan tersebut tidak dapat bunting atau berkembang biak (Wulandari *et al.*, 2019). Ragi tape menurut Mujdalipah (2016) terdiri dari berbagai macam mikroorganisme, yaitu kapang (*Aspergillus*, *Amylomyces rouxii*, *Mucor sp.*, dan *Rhizopus sp.*), khamir (*Saccharomycopsis fibuligera*, *S. malanga*, *Pichia burtonii*, *S. cereviceae*, dan *Candida utilis*), dan bakteri (*Acetobacter*, *Pediococcus sp.*, dan *Bacillus sp.*). Mikroorganisme di dalam ragi tape tersebut bekerja secara sinergetik untuk melakukan fermentasi. *Rhizopus sp.* pada ragi tape dapat menghasilkan enzim proteolitik. *Aspergillus sp.* yang terkandung dalam ragi tape merupakan salah satu fungi yang banyak dilaporkan menghasilkan enzim fitase (Kanti, 2017). Kandungan khamir *S. cerevisiae* di dalam ragi tape menjadikan ragi tape dapat digunakan sebagai agen probiotik. Agen probiotik ini dapat membantu menyeimbangkan flora normal di usus (Sianturi *et al.*, 2006).

Bahan alami yang digunakan sebagai obat perlu dilakukan pengujian terlebih dahulu agar penggunaannya dapat menimbulkan efek yang tidak merugikan dan aman (Assiam *et al.*, 2014). Penelitian sebelumnya mengenai pemberian ragi tape pada tikus putih \menunjukkan bahwa terjadi proliferasi dan nekrosis pada sel epitel uterus (Duwiri *et al.*, 2019). Proliferasi

sel epitel dan nekrosis juga ditemukan pada organ ovarium tikus putih yang diberikan ragi tape pada pakannya (Wulandari *et al.*, 2019). Penelitian yang telah dilakukan oleh Duwiri *et al.* (2019) dan Wulandari *et al.* (2019) menunjukkan bahwa ragi tape memiliki potensi untuk menyebabkan kerusakan pada organ reproduksi yaitu ovarium dan uterus sehingga dapat mengganggu kesehatan. Efek samping pemberian ragi tape secara empiris sebagai kontrasepsi alami belum banyak diketahui, untuk itu perlu dilakukan penelitian mengetahui efek samping pada organ ginjal.

Ginjal mempunyai peran penting untuk membuang sampah metabolisme dan racun tubuh dalam bentuk urin (Suhita *et al.*, 2013). Ginjal berfungsi sebagai organ ekskresi, filtrasi, reabsorpsi, sekresi urin, mempertahankan keseimbangan air, garam dan elektrolit, juga menghasilkan zat misalnya renin, eritropetin, dan prostaglandin (Lagho *et al.*, 2017). Peningkatan ekskresi zat sisa metabolisme tubuh dapat menyebabkan kerusakan ginjal akibat kontak dengan bahan yang bersifat toksik. Zat kimia yang terlalu banyak di dalam ginjal diduga dapat mengakibatkan kerusakan sel ginjal. Bila kerja ginjal terlalu berat, maka sel ginjal akan mengalami kerusakan yang *irreversible* dan menyebabkan kematian sel (Soepraptini *et al.*, 2012).

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh pemberian ragi tape terhadap gambaran histopatologi ginjal tikus putih. Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi bahan evaluasi dan acuan untuk pengembangan ragi tape sebagai alternatif kontrasepsi alami pada hewan kesayangan.

METODE PENELITIAN

Persiapan dan Perlakuan

Penelitian ini menggunakan objek penelitian berupa 24 ekor tikus putih betina yang berumur 4-5 bulan. Bobot badan tikus putih yang digunakan adalah 100-200 g. Tikus putih diperoleh dari Desa Batubulan, Sukawati, Gianyar, Bali. Ragi tape (Harum Manis®, Ragi Tape NKL, Surakarta, Indonesia) diberikan sebagai bahan campuran pakan. Pencampuran ragi pada pakan dilakukan dengan cara menghaluskan pakan dan ragi lalu dicampurkan dengan minyak kelapa sawit dan dibentuk bulatan kecil. Dosis bertingkat yang digunakan dalam penelitian ini yaitu 100 mg/kg BB, 200 mg/kg BB, dan 300 mg/kg BB.

Tikus putih yang digunakan sebagai objek perlakuan ada sebanyak 24 yang dibagi menjadi empat perlakuan yang dipilih secara acak. Perlakuan kontrol atau P0 diberikan pakan

dan minum sedangkan P1, P2, dan P3 diberikan pakan yang dicampur ragi tape dengan dosis bertingkat 100 mg/kg BB, 200 mg/kg BB, dan 300 mg/kg BB. Perlakuan diberikan dua kali sehari selama 21 hari. Pada hari ke-22 tikus-tikus dikorbankan nyawanya dengan dilakukan eutanasia dan nekropsi tikus putih untuk diambil organ ginjalnya. Sampel jaringan ginjal dimasukkan ke dalam pot yang berisi *Neutral Buffer Formalin* (NBF) 10%.

Pembuatan Preparat Histologi Ginjal

Spesimen ginjal dipotong dengan irisan tipis dan disimpan dalam *tissue cassette*. Fiksasi spesimen ginjal tikus putih betina dilakukan menggunakan *Netral Buffer Formalin* (NBF) 10% selama 18-24 jam, setelah fiksasi selesai, dilakukan proses dehidrasi dengan satu sesi larutan yang terdiri dari: alkohol 70%, alkohol 80%, alkohol 90%, alkohol 96%, dan alkohol absolut masing-masing selama dua jam. Proses *clearing* dilakukan menggunakan *toluene* dan impregnasi atau infiltrasi parafin menggunakan parafin. Sampel organ dicetak menjadi blok menggunakan *embedding set* yang dituangi parafin cair dan didinginkan. Semua proses tersebut dilakukan secara bertahap dalam waktu satu hari. Blok yang sudah dingin dipotong menggunakan *microtome* dengan ketebalan irisan sekitar 4-5 mikron. Proses yang terakhir adalah pewarnaan dengan metode Harris Hematoxylin–Eosin. Blok spesimen yang sudah diwarnai diletakkan pada *object glass* kemudian diberikan *mounting* media sebagai perekat dan ditutup dengan *cover glass*.

Pemeriksaan Preparat Histopatologi

Preparat histopatologi diamati di bawah mikroskop cahaya dengan perbesaran 400 kali dan dicatat perubahan yang ditemukan pada lima lapang pandang. Perubahan yang diamati adalah adanya degenerasi melemak, kongesti, nekrosis, dan infiltrasi sel radang. Preparat histopatologi diamati dan dilakukan skoring untuk mendapatkan data kuantitatif. Sistem skoring yang digunakan yaitu: Skor 0 = tidak ada kerusakan histopatologi; Skor 1 = ada kerusakan bersifat fokal (ringan); Skor 2 = ada kerusakan bersifat multifokal (sedang); Skor 3 = ada kerusakan bersifat difusa (berat).

Analisa Data

Penelitian ini menggunakan Rancangan Acak Lengkap (RAL) yang terdiri dari empat perlakuan dengan masing-masing perlakuan terdiri dari enam ulangan. Data hasil skoring histopatologi dikumpulkan dan ditabulasi, selanjutnya dianalisis dan disajikan secara deskriptif. Analisis komparasi dan efek perlakuan dilakukan dengan Uji *Kruskal Wallis*. Data

yang berbeda nyata dilanjutkan dengan uji *Mann Whitney* untuk mengetahui perbedaan antar perlakuan.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil pengamatan histopatologi ginjal tikus putih menunjukkan bahwa organ ginjal hewan coba mengalami berbagai perubahan gambaran histopatologi yang dipengaruhi oleh pemberian tambahan ragi tape pada pakan. Perubahan yang terjadi, yaitu degenerasi melemap, kongesti, nekrosis, dan infiltrasi sel radang. Nilai rerata kerusakan ginjal pada semua perlakuan dapat dilihat di Tabel 1.

Tabel 1. Nilai rerata skor kerusakan ginjal tikus putih yang pakannya diberi tambahan ragi tape

Perlakuan penambahan ragi tape	Rerata \pm Std. Deviation			
	Infiltrasi sel radang	Degenerasi melemap	Kongesti	Nekrosis
P0 (kontrol)	0,33 \pm 0,516 ^a	0,17 \pm 0,408 ^a	0,33 \pm 0,516 ^a	0,33 \pm 0,516 ^a
P1 (100 mg/kg)	1,50 \pm 0,548 ^b	0,67 \pm 0,516 ^{ab}	1,17 \pm 0,408 ^b	1,67 \pm 0,516 ^b
P2 (200 mg/kg)	1,83 \pm 0,408 ^b	1,33 \pm 0,516 ^b	1,83 \pm 0,408 ^c	2,17 \pm 0,408 ^{bc}
P3 (300 mg/kg)	2,00 \pm 0,000 ^b	2,00 \pm 0,000 ^c	2,00 \pm 0,000 ^c	2,50 \pm 0,548 ^c

Keterangan: Huruf *superscript* yang sama pada kolom yang sama menunjukkan tidak berbeda nyata ($P > 0,05$), sebaliknya untuk huruf yang berbeda pada kolom yang sama menunjukkan berbeda nyata ($P < 0,05$)

Hasil uji statistika *Kruskal Wallis* menunjukkan nilai p (nilai probabilitas) dari kategori infiltrasi sel radang, degenerasi melemap, kongesti, dan nekrosis menunjukkan terdapat perbedaan nyata ($P < 0,05$) antara perlakuan kontrol dan perlakuan yang diberikan ragi tape. Hasil ini menunjukkan bahwa pemberian ragi tape dengan dosis 100 mg/kg BB, 200 mg/kg BB maupun 300 mg/kg BB dapat menyebabkan kerusakan struktur histologi ginjal.

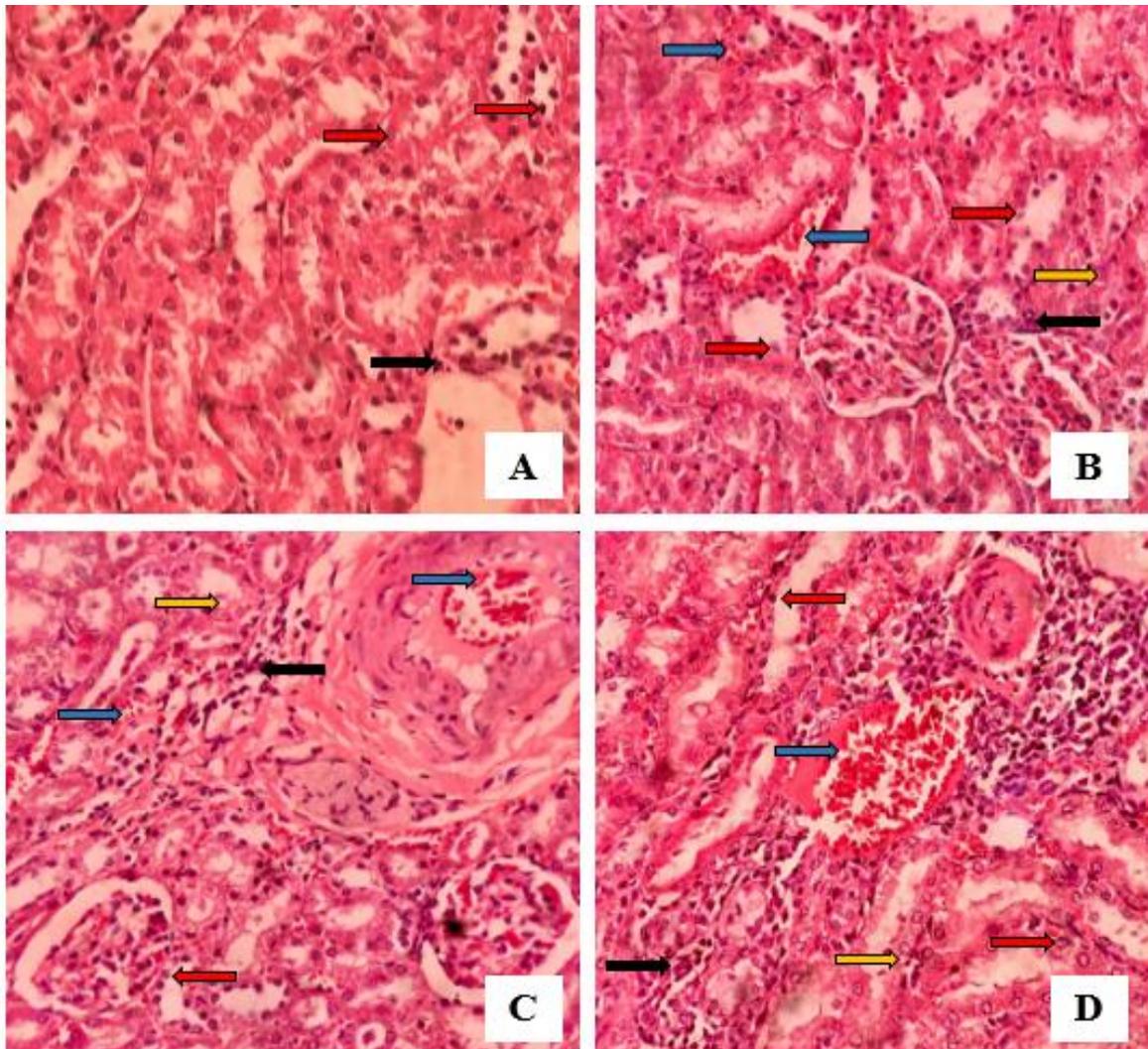
Perbedaan nilai rerata setiap perlakuan dapat disebabkan oleh pemberian dosis ragi tape yang bertingkat, yaitu 100 mg/kg BB, 200 mg/kg BB, dan 300 mg/kg BB. Peningkatan dosis ragi tape yang diberikan berbanding lurus dengan peningkatan kerusakan yang terjadi pada ginjal hewan coba.

Hasil uji *Mann-Whitney*, ragi tape memberikan pengaruh yang bervariasi antar perlakuan. Perbandingan infiltrasi sel radang yang terjadi antara kontrol dan perlakuan, baik P1, P2, maupun P3 menunjukkan terdapat perbedaan nyata ($P < 0,05$). Infiltrasi sel radang antara perlakuan P1, P2, dan P3 tidak menunjukkan perbedaan nyata ($P > 0,05$). Degenerasi melemak yang terjadi pada P1 masih dalam jumlah yang sedikit, oleh sebab itu ketika dibandingkan dengan P0 tidak terdapat perbedaan nyata ($P > 0,05$). Begitu pula dengan degenerasi melemak antara P1 dan P2 yang juga tidak terdapat perbedaan nyata ($P > 0,05$). Perbandingan kongesti yang terjadi antara P0 dan P1, P2, dan P3 menunjukkan terdapat perbedaan nyata ($P < 0,05$). Perbandingan kongesti pada P2 dan P3 tidak terdapat perbedaan nyata ($P > 0,05$). Nekrosis yang terjadi antara P0 dengan P1, P2, dan P3 menunjukkan terdapat perbedaan nyata ($P < 0,05$). Perbandingan nekrosis pada P2 dan P3 tidak terdapat perbedaan nyata ($P > 0,05$).

Gambar 1 menunjukkan hasil pengamatan mikroskopik perubahan gambaran histopatologi ginjal tikus putih. Gambar 1A, kontrol (P0) ditemukan perubahan pada gambaran mikroskopik ginjal tikus putih. Perubahan yang ditemukan adalah degenerasi melemak, kongesti, nekrosis, dan infiltrasi sel radang namun masih dalam kategori ringan. Berdasarkan hasil uji statistika perubahan gambaran histopatologi P1 berbeda nyata dengan P0, hal ini menunjukkan bahwa perubahan histopatologi pada P0 dapat disebabkan oleh faktor eksternal (misalnya infeksi, racun, dan trauma) yang memengaruhi status kesehatan tikus percobaan sebelum diberikan perlakuan. Sudira *et al.* (2019) melaporkan bahwa kejadian seperti ini yang menyatakan bahwa penggunaan hewan coba yang tidak bersifat *specific pathogen free* (SPF) sering menyebabkan kontrol negatif mengalami perubahan histopatologi yang tidak diharapkan.

Terjadinya perubahan histopatologi ginjal akibat pemberian ragi tape dapat disebabkan oleh berbagai proses kompleks yang saling berkaitan. Perubahan yang terjadi dapat diakibatkan oleh pemberian ragi tape dengan dosis yang tinggi sehingga bersifat toksik, serta dapat pula disebabkan oleh suatu zat dalam mikroorganisme yang ada pada ragi tape yang dapat menimbulkan efek negatif bagi tubuh. Ragi tape yang umum digunakan karena dapat memberikan efek positif bagi tubuh dapat pula memberikan efek negatif jika diberikan dengan dosis yang tinggi. Efek negatif dari pemberian ragi tape tersebut dapat dilihat dari kerusakan struktur histologi yang terjadi pada ginjal. Ginjal yang merupakan organ yang bertugas dalam ekskresi sisa-sisa metabolisme mudah mengalami kerusakan yang diakibatkan oleh zat toksik.

Dannuri (2009) menyatakan bahwa sel epitel ginjal merupakan bagian yang sensitif terhadap bahan-bahan yang bersifat toksik.



Gambar 1. Gambaran histopatologi ginjal tikus putih (*Rattus norvegicus*) setiap perlakuan (HE, 400×). Terlihat adanya infiltrasi sel radang (panah hitam); kongesti (panah biru); degenerasi melemak (panah kuning); nekrosis sel epitel (panah merah). Keterangan: Gambar A = P0 (kontrol); Gambar B = P1 (ragi tape dosis 100 mg/kg BB); Gambar C = P2 (ragi tape dosis 200 mg/kg BB); Gambar D = P3 (ragi tape dosis 300 mg/kg BB).

Kerusakan ginjal awal yang dapat terjadi adalah degenerasi melemak pada sel tubulus. Degenerasi melemak yang terjadi pada P2 dan P3 lebih banyak dibanding P1 karena P2 dan P3 mendapatkan dosis ragi tape yang lebih banyak, sehingga tubulus ginjal bekerja lebih keras dan mendapatkan ragi tape dengan konsentrasi yang lebih tinggi. Degenerasi melemak merupakan kerusakan yang bersifat reversibel atau kerusakan yang dapat kembali pulih

(Mulyono *et al.*, 2009). Degenerasi melemak terjadi akibat akumulasi lemak yang abnormal di dalam sitoplasma dengan vakuola yang besarnya bervariasi. Faktor penyebab terjadinya degenerasi melemak adalah bahan toksik, kekurangan oksigen, atau kelebihan konsumsi lemak dan protein (Dannuri, 2009). Gangguan fungsi sel akan terjadi jika timbunan lemaknya berlebihan yang kemudian akan menyebabkan perubahan perlemakan dalam sel dan dapat mengakibatkan nekrosis (Suhita *et al.*, 2013).

Nekrosis merupakan proses kematian sel yang terjadi pada organisme hidup yang disebabkan oleh kondisi patologi (Purwaningsih, 2014). Nekrosis dapat terjadi karena infeksi, inflamasi, atau iskemia. Kerusakan permeabilitas memicu aktivasi enzim yang dapat menyebabkan terjadinya nekrosis dan ditandai dengan pembengkakan sel, deformitas membran, kerusakan organel, dan pelepasan enzim lisosom yang menyerang sel. Kerusakan sel terjadi akibat peningkatan volume sel dan hilangnya tekanan membran yang disebabkan pelepasan enzim lisosom seperti protease dan nuklease, sehingga sel mengalami lisis yang diikuti dengan respons inflamasi (Purwaningsih, 2014). Nekrosis adalah proses pasif, terjadi pada sel-sel yang telah melewati fase mitosis dengan rantai DNA yang tidak bisa diperbaiki sehingga menyebabkan kerusakan kromosom yang letal (Hasan dan Djakaria, 2013). Nekrosis terparah pada penelitian ini terjadi pada P3 yang mendapatkan 300 mg/kg BB ragi tape.

Pada P1, P2, dan P3 ditemukan infiltrasi sel radang di sekitar jaringan yang nekrosis dan di sekitar kapiler yang mengalami kongesti. Infiltrasi sel radang terparah ditemukan pada P3 karena pada perlakuan ini ditemukan banyak sel yang mengalami nekrosis. Sel leukosit keluar dari pembuluh darah menuju daerah yang mengalami nekrosis sel untuk membantu melakukan proses fagositosis (Windhartono, 2013). Respons sel imun terhadap lisisnya sel epitel menyebabkan peradangan umum ditemukan di sekitar jaringan yang nekrosis (Lubis *et al.*, 2014).

Histamin di sekitar sel yang nekrosis menyebabkan terjadinya dilatasi kapiler-kapiler darah dan terjadi peningkatan aliran darah (Budiman *et al.*, 2008). Peningkatan aliran darah ini menyebabkan kenaikan jumlah darah yang mengalir ke jaringan sehingga dapat menimbulkan kongesti. Kongesti yang ditemukan pada penelitian ini terjadi di kapiler glomerulus, arteri interlobularis, vena arkuata, dan kapiler peritubuler. Pada P2 dan P3 ditemukan banyak kapiler peritubuler yang mengalami kongesti. Hal ini disebabkan oleh

nekrosis epitel tubulus yang terjadi pada P2 dan P3 masuk dalam kategori multifokal hingga difusa.

Khamir *S. cereviceae* yang terkandung dalam ragi tape merupakan salah satu mikroorganisme yang dapat menyebabkan terjadinya perubahan histopatologi ginjal. Dinding sel *S. cereviceae* memiliki lapisan polisakarida beta-D glukosa (β -1,3-glycosidic linkages) yang disebut *zymosan*. *Zymosan* ini memiliki sifat pirogenik dan imunomodulator. Pemberian *zymosan* dapat menginduksi munculnya respon dari sel imun dan menimbulkan demam. Penelitian Dangarembizi *et al.* (2019) berupa pemberian *zymosan* secara subkutan (300 mg/kg) pada tikus putih dapat menginduksi demam jangka panjang selama 24 jam yang disertai dengan kelesuan, anoreksia, dan penurunan massa tubuh. Pemberian *zymosan* juga menyebabkan peningkatan mediator-mediator sel imun, yaitu terjadi peningkatan sitokin dalam darah (IL-6 dan TNF- α), aktivasi faktor transkripsi inflamasi (NF-IL6, NF- κ B, dan STAT-3), dan terjadi peningkatan regulasi gen target (sitokin sentral dan sintesis PGE2).

Pemberian ragi tape yang mengandung zat pirogen (*zymosan*) selama 21 hari masa perlakuan dapat menyebabkan kenaikan suhu tubuh dan hewan coba mengalami demam yang berkepanjangan. Kenaikan suhu tubuh ini berpengaruh pada kanal ion, metabolisme seluler, dan produksi ATP. Setiap kenaikan suhu tubuh satu derajat *Celsius* akan meningkatkan metabolisme karbohidrat 10-15% (Fuadi *et al.*, 2010). Peningkatan metabolisme karbohidrat ini menyebabkan peningkatan glukosa dalam darah sehingga menstimulasi sel beta pankreas untuk memproduksi insulin. Insulin dapat menyebabkan peningkatan sintesis asam lemak sehingga memfasilitasi masuknya lemak ke dalam jaringan tubuh. Insulin mengatur penyimpanan trigliserida di dalam jaringan dan menghambat lipolisis intraseluler (Haviz, 2012). Akumulasi trigliserida di ginjal dapat menyebabkan terjadinya degenerasi melemak yang dapat mengganggu fungsi ginjal. Keadaan degenerasi melemak ini dapat diperparah akibat minyak kelapa sawit yang digunakan saat pencampuran pakan dengan ragi tape untuk pakan tikus percobaan. Sastri (2014) melaporkan bahwa minyak kelapa sawit dapat meningkatkan kadar trigliserida dalam darah. Ketidakmampuan sel untuk terus mempertahankan keadaan fisiologis yang seimbang inilah yang menyebabkan degenerasi yang sudah terjadi dapat berlanjut menjadi nekrosis (Ernawati *et al.*, 2018).

Zymosan dapat menginduksi sintesis prostaglandin E2 (PGE2). Prostaglandin dapat menyebabkan vasodilatasi dan peningkatan permeabilitas dinding kapiler yang kemudian menimbulkan kongesti akibat berlimpahnya darah yang mengalir di dalam pembuluh darah.

SIMPULAN

Pemberian ragi tape pada pakan dapat menyebabkan perubahan gambaran histopatologi ginjal tikus putih. Perubahan histopatologi ginjal yang terparah terjadi pada tikus yang diberikan ragi tape dosis 300 mg/kg BB.

SARAN

Penggunaan ragi tape sebagai alternatif kontrasepsi alami yang umum dilakukan oleh masyarakat tidak dianjurkan karena dapat menyebabkan perubahan gambaran histopatologi organ ginjal. Selain itu, perlu dilakukan penelitian lebih lanjut untuk mengetahui mikroorganisme-mikroorganisme pada ragi tape yang berpotensi memiliki sifat patogenik.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terimakasih kepada Kepala Laboratorium Fisiologi Farmakologi dan Farmasi Veteriner, Kepala Laboratorium Histologi Veteriner, dan Kepala Laboratorium Patologi Veteriner Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Udayana yang telah membantu menyediakan fasilitas dalam penyelesaian penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

- Adani MF, Sitasiwi AJ, Isdadiyanto S. 2017. Efek antifertilitas ekstrak biji pepaya (*Carica papaya L.*) Dengan pelarut air terhadap bobot anak mencit (*Mus musculus*). *Buletin Anatomi dan Fisiologi* 2(1): 11-16.
- Assiam N, Setyawati I, Sudirga SK. 2014. Pengaruh dosis dan lama perlakuan ekstrak daun kaliandra merah (*Calliandra calothyrsus Meissn.*) terhadap struktur histologi ginjal mencit (*Mus musculus L.*). *Jurnal Simbiosis* 2(2): 236-246.
- Budiman H, Akmal M, Siregar TN. 2008. Perubahan histopatologis ovarium mencit akibat keracunan etilen glikol. *Jurnal Kedokteran Hewan* 2(2): 159-163.
- Dangarembizi R, Rummel CD, Roth J, Erlwanger KH, Madziva MT, Harden LM. 2019. Pyrogenic and neuroinflammatory properties of zymosan and its potential as an alternative to live yeast in antipyretic drug testing. *Facets* 4: 162-182.
- Dannuri H. 2009. Analisis enzim alanin amino transferase (ALAT), aspartat amino transferase (ASAT), urea darah, dan histopatologis hati dan ginjal tikus putih galur sprague-dawley setelah pemberian angklak. *Jurnal Teknologi dan Industri Pangan* 20(1): 1-9.
- Duwiri CV, Samsuri, Berata IK. 2019. Perubahan histopatologi uterus pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) akibat pemberian ragi tape. *Indonesia Medicus Veterinus* 8(3): 338-346.
- Ernawati L, Witjahyo RBB, Ismail S. 2018. Pengaruh pemberian ekstrak cabai rawit (*Capsicum frutescens L.*) terhadap gambaran mikroskopis ginjal mencit Balb/C. *Jurnal Kedokteran Diponegoro* 7(4): 1647-1660.

- Farida. 2017. Penggunaan alat kontrasepsi suntik dan pil terhadap peningkatan berat badan pada ibu pasangan usia subur. *STRADA Jurnal Ilmiah Kesehatan* 6(2): 43-47.
- Fuadi, Bahtera T, Wijayahadi N. 2010. Faktor resiko bangkitan kejang demam pada anak. *Sari Pediatri* 12(3): 142-149.
- Haviz M. 2012. Insulin shock dan hubungannya dengan metabolisme tubuh. *Jurnal Saintek* 4(2): 185-191.
- Hasan I, Djakaria HM. 2013. Kematian sel akibat radiasi. *Journal of The Indonesian Radiation Oncology Society* 4(2): 1-7.
- Lagho EE, Kardena IM, Jayawardhita AAG. 2017. Gambaran histopatologi ginjal tikus putih (*Rattus norvegicus*) yang diberi amoxicillin dikombinasikan dengan deksametason dan asam mefenamat pasca operasi. *Indonesia Medicus Veterinus* 6(4): 262-269.
- Lubis FA, Riauwati M, Syawal M. 2014. Histology of liver and kidney of *Mysus nemurus* that immersed with *Curcuma xanthorrhiza*, ROXB extract. *Jurnal Online Mahasiswa Fakultas Perikanan dan Ilmu Kelautan* 1(2): 1-15.
- Mulyono A, Ristiyanto, Soesanti N. 2009. Karakteristik histopatologi hepar tikus got (*Rattus norvegicus*) infeksi *Leptospira sp.* *Jurnal Vektora* 1(2): 84-92.
- Purwaningsih E. 2014. Pemendekan telomer dan apoptosis. *Jurnal Kedokteran Yarsi* 22(2): 132-141.
- Sastri S. 2014. Pengaruh diet tinggi minyak kelapa dan minyak kelapa sawir terhadap profil lemak darah tikus. *Majalah Kedokteran Andalas* 37(1): 8-13.
- Soepraptini J, Ridho SF, Koesnoto SP. 2012. Gambaran histopatologi ginjal tikus putih jantan pada kasus patah tulang femur dengan terapi ekstrak tanaman *Cissus quadrangularis* dan kalsium karbonat. *VetMedika Jurnal Klinik Veteriner* 1(1): 5-8.
- Sianturi EM, Fuaha AM, Wiryawan KG. 2006. Kajian penambahan ragi tape pada pakan terhadap konsumsi, pertambahan bobot badan, rasio konversi pakan, dan mortalitas tikus (*Rattus norvegicus*). *Media Peternakan* 29(3): 155-161.
- Sudira IW, Merdana IM, Winaya IBO, Parnayasa IK. 2019. Perubahan histopatologi ginjal tikus putih diberikan ekstrak sarang semut diinduksi parasetamol dosis toksik. *Buletin Veteriner Udayana* 11(2): 136-142.
- Suhita NLPR, Sudira IW, Winaya IBO. 2013. Histopatologi ginjal tikus putih akibat pemberian ekstrak pegagan (*Centella asiatica*) peroral. *Buletin Veteriner Udayana* 5(2): 71-78.
- Windhartono W.1, Kamal Z, Sasmito E. 2013. Pengaruh infusa wortel (*Daucus carota L.*) terhadap histopatologi ginjal tikus jantan yang diinduksi uranium. *Jurnal Kedokteran Yarsi* 21(1): 33-40.
- Wulandari MA, Samsuri, Berata IK. 2019. Perubahan histopatologi ovarium pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) akibat pemberian ragi tape. *Indonesia Medicus Veterinus* 8(4): 436-443.