

## Perubahan Histopatologi Ovarium, Uterus, dan Ginjal Marmut (*Cavia cobaya*) yang Diberi Ekstrak Daun Binahong (*Anredera cordifolia*)

(HISTOPATHOLOGICAL CHANGES OF OVARIES, UTERUS AND KIDNEYS OF GUINEA PIG (*CAVIA COBAYA*) GIVEN BINAHONG (*ANREDERA CORDIFOLIA*) LEAF EXTRACT)

Dwi Wijayanti<sup>1</sup>, Enny Tantini Setiatin<sup>2</sup>, Edy Kurnianto<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Program Studi Peternakan, Fakultas Pertanian, Universitas Perjuangan Tasikmalaya  
Jl. Pembela Tanah Air No 177, Kahuripan, Tasikmalaya, Jawa Barat, Indonesia 46115

<sup>2</sup>Departmen Peternakan, Fakultas Peternakan dan Pertanian, Universitas Diponegoro, Jln Kampus drh Soejono Kusumowardoyo, Tembalang, Semarang, Jawa Tengah, Indonesia 50275  
Email: [wijayantidwi12@gmail.com](mailto:wijayantidwi12@gmail.com); Telp: +6282317125123

### ABSTRACT

Binahong (*Anredera cordifolia*) leaf extract has a benificial function as an antimicrobial, heals topical wounds and accelerates the appearance of postpartum estrus. The purpose of this study was to analyze the histopathology and toxicity of ovarian, uterine, and kidney of guinea pig (*Cavia cobaya*) given *A. cordifolia* leaf extract. A total of eight females of *C. cobaya* were used in study, weighing  $\pm$  425 g. Treatments were given 0, 10, 50 and 90 mg of *A. cordifolia* leaf extract/head, designated as T0, T1, T2 and T3, respectively. Two females were subjected for each treatment. Leaf extract of *A. cordifolia* was administered orally for 10 days prepartum. Observation consisted of ovarian histopathology, uterus (amount of inflammation and edema) and toxicity of kidney organs. The data obtained was analyzed by using univariate method and descriptively. The results showed there were no damage found on ovarian histology. The fastest follicular growth was found on guinea pigs treated with the dose of 50 mg of *A. cordifolia*/head. The inflammatory cells found in the uterus treated with 50 mg/head of *A. cordifolia* leaf extract were four types of inflammatory cells, at least compared to the doses of 0, 10 and 90 mg/head. Total edema in the myometrium and endometrium showed a score of 1 and 0, respectively. The dose of *A. cordifolia* leaf extract of 10 to 50 mg/head secured for kidney compared to a dose of 0 and 90 mg/head with glomerulonephritis and nephritis. The best treatment to accelerate follicular development, reduce inflammation and not toxic was the treatment of *A. cordifolia* leaf extract of 50 mg/head orally.

Keywords: *Anredera cordifolia*, *Cavia cobaya*, histopathology, toxicity.

### ABSTRAK

Ekstrak daun binahong (*Anredera cordifolia*) memiliki fungsi bermanfaat sebagai antimikrob, menyembuhkan luka topikal, dan mempercepat pemulihan estrus postpartum. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk menganalisis histopatologi dan toksisitas ovarium, rahim, dan ginjal marmut (*Cavia cobaya*) yang diberi ekstrak daun binahong. Sebanyak delapan ekor marmut betina dengan bobot badan sekitar 425 g digunakan dalam penelitian ini. Perlakuan ekstrak daun *A. cordifolia* yang diberikan adalah 0, 10, 50 dan 90 mg/ekor, masing-masing sebagai perlakuan T0, T1, T2 dan T3. Dua ekor marmut disiapkan untuk masing-masing perlakuan. Ekstrak dau binahong diberikan secara oral selama 10 hari prepartum. Pengamatan yang dilakukan terdiri dari histopatologi ovarium, uterus (jumlah peradangan dan edema) dan toksisitas organ ginjal. Data yang diperoleh diolah dengan metode univariat dan deskriptif. Hasilnya penelitian menunjukkan bahwa tidak ada kerusakan yang ditemukan pada histologi ovarium. Pertumbuhan folikel tercepat

dicapai dengan perlakuan dosis 50 mg/ekor ekstrak daun binahong. Sel radang yang ditemukan pada uterus marmut yang diberi perlakuan 50 mg/ekor ekstrak daun *A. cordifolia*, ada empat jenis sel radang, dan jumlahnya paling sedikit dibandingkan dengan perlakuan dengan dosis pemberian 0, 10 dan 90 mg/ekor. Total edema pada miometrium dan endometrium, masing-masing menunjukkan skor 1 dan 0. Dosis ekstrak daun *A. cordifolia* 10 hingga 50 mg/ekor aman untuk ginjal dibandingkan dengan dosis 0 dan 90 mg/ekor, yang ditandai adanya glomerulonefritis dan nefritis. Perlakuan terbaik untuk mempercepat perkembangan folikel ovarium, mengurangi peradangan dan tidak toksik adalah pemberian ekstrak daun binahong 50 mg/ekor per oral.

Kata-kata kunci: *Anredera cordifolia*, *Cavia cobaya*, histopatologi, tosisitas.

## PENDAHULUAN

Tanaman herbal telah banyak digunakan untuk terapi alternatif penyembuhan penyakit. Daun binahong (*Anredera cordifolia*) adalah salah satu jenis tanaman herbal yang memiliki banyak senyawa sekunder. Daun binahong memiliki manfaat dalam menyembuhkan penyakit luka topikal, cedera pascalahir/postpartum, diabetes melitus, meningkatkan stamina dan vitalitas (Astuti *et al.*, 2011). Masalah terbesar yang dapat menurunkan produktivitas ternak adalah gangguan reproduksi. Kejadian birahi tenang/*silent heat*, estrus postpartum, dan infertilitas dapat diatasi dengan menggunakan herbal seperti binahong. Kandungan senyawa sekunder dalam binahong adalah *flavonoid*, *saponin*, *alkaloid*, *terpenoid*, *fitoestrogen*, dan antioksidan (Lestari *et al.*, 2015; Miladiyah dan Prabowo, 2015).

*Flavonoid* dalam ekstrak daun *A. cordifolia* dengan dosis 20% dan 40% dapat menyembuhkan luka topikal pada marmut (Miladiyah dan Prabowo, 2015). Sifat antiinflamasi yang terdapat pada *saponin* dan *flavonoid* menurunkan peradangan yang menyebabkan edema (Anosike *et al.*, 2009). Kandungan *flavonoid* dan *fitoestrogen* dari ekstrak daun binahong 50 mg/ekor dapat mempercepat munculnya estrus postpartum pada marmut (*Cavia cobaya*) dengan penampilan perilaku kawin yang lebih cepat daripada marmut yang tidak memperoleh ekstrak binahong (Wijayanti *et al.*, 2017). Antioksidan juga bisa menekan munculnya reaksi oksidatif yang dapat merusak struktur ginjal dan mengganggu proses penyerapan.

Berdasarkan penelitian sebelumnya, ekstrak daun binahong yang diberikan pada 10 hari prepartum hingga 10 hari postpartum memiliki efek pada siklus estrus marmut (Wijayanti *et al.*, 2017). Pemberian ekstrak daun binahong dapat meningkatkan jumlah anak dalam satu kelahiran (Wijayanti *et al.*,

2018). Hal ini membuktikan bahwa ekstrak daun binahong dapat mempercepat penampilan estrus postpartum. Efek *genistein* yang mengandung *fitoestrogen* dapat meningkatkan kadar estrogen dan perkembangan jumlah folikel (Zin *et al.*, 2013). Ada kemungkinan rahim dan ovarium marmut postpartum yang diberikan ekstrak daun binahong selama kebuntingan terjadi perkembangan.

Secara histopatologis pada pemulihan luka uterus pasca kelahiran dengan pemberian ekstrak daun binahong belum banyak dilaporkan. Penelitian lebih lanjut diperlukan untuk mendapatkan gambaran histopatologi uterus dan ovarium postpartum. Keracunan pada organ ginjal juga perlu dianalisis untuk menentukan tingkat keracunan obat pada marmut. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk menganalisis gambaran histopatologi dan toksisitas pada ovarium, rahim, dan ginjal marmut yang diberi ekstrak daun binahong.

## METODE PENELITIAN

Pemeliharaan dan penanganan hewan percobaan (marmut) selama penelitian dilakukan sesuai dengan etika hewan yang dinyatakan dalam Undang-Undang Republik Indonesia nomor 18 tahun 2009 tentang Peternakan dan Kesehatan Hewan. Pada penelitian ini digunakan delapan ekor marmut betina dengan bobot badan sekitar 425 g.

### Prosedur Eksperimental

Dosis ekstrak daun binahong diberikan berdasarkan konversi bobot badan manusia menjadi bobot marmut (Pan *et al.*, 2016). Pemberian ekstrak daun binahong sebanyak 0, 10, 50, dan 90 mg/ekor, adalah perlakuan dalam penelitian ini, yakni T0, T1, T2 dan T3. Setiap perlakuan dicobakan pada dua ekor marmut betina dan ekstrak binahong diberikan secara oral selama 10 hari prepartum (Wijayanti *et al.*, 2018).

### Persiapan Ekstrak Tanaman.

Daun segar binahong sebanyak 500 g digiling dan kemudian dimaserasi dengan 70% metanol 5000 mL (1:10), disimpan dalam labu Erlenmeyer selama lima hari dan diaduk setiap hari selama 15 menit. Proses filtrasi dilakukan setelah lima hari maserasi dengan tujuan melakukan pemisahan antara filtrat dan residu (Laksmiawati *et al.*, 2017). Filtrat yang diperoleh sebanyak 2000 mL kemudian dievaporasi (Miladiyah dan Prabowo, 2015; Garmana *et al.*, 2016) untuk mendapatkan ekstrak kental dan dilanjutkan dengan memanasakannya dalam penangas air (*waterbath*) dengan suhu 80°C. Hasil evaporasi yang dihasilkan berupa ekstrak sebanyak 48,35 g.

### Prosedur Pembedahan Hewan dan Pengambilan Sampel.

Hewan coba marmut prepartum yang telah diberi perlakuan selama 10 hari, pada hari pertama postpartum dilakukan pembiusan menggunakan kloroform dan dikorbankan nyawanya kemudian diikuti dengan pembedahan untuk mengangkat rahim, indung telur, dan ginjal. Semua organ disimpan dalam larutan formalin 10% untuk kemudian dilakukan pemeriksaan histopatologi dan toksisitas (Thompson *et al.*, 2016; Samik dan Safitri, 2017).

### Pengamatan Histologi Ovarium dan Uterus.

Proses *trimming* dilakukan di Laboratorium Patologi, Fakultas Kedokteran Hewan, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta. Terhadap jaringan (uterus, ovarium, dan ginjal) dilakukan pengirisan dengan ketebalan sekitar 4 mm. Jaringan yang telah dilakukan *trimming* dimasukkan ke dalam alkohol absolut selama satu jam kemudian dibersihkan (agen pembersih) menggunakan *xylol* selama satu jam. Kemudian jaringan disimpan dalam kaset *embedding*, selanjutnya dipindahkan ke cetakan dasar dan diisi dengan parafin cair, dan dilapisi balok kayu atau ke kaset *embedding* (Zin *et al.*, 2013). Jaringan tersebut kemudian diiris dengan ketebalan 4-5 µm, menggunakan mikrotom dan ditempatkan dalam bak air (agar tidak melipat), kemudian diambil dan ditempatkan pada kaca *slide* bersih secara diagonal. Perlakuan *xylol* (I) dan *xylol* (II) terhadap jaringan diberikan selama lima menit dan untuk pewarnaan,

masing-masing diikuti dengan perendaman dalam alkohol absolute (I) dan alkohol absolute (II) selama lima menit (Samik dan Safitri, 2017). Jaringan direndam dalam pewarna hematoksilin eosin selama 10 menit dan dibilas dengan air mengalir (Cakir *et al.*, 2015).

Proses pewarnaan diawali dengan proses penghilangan parafin dengan menggunakan *xylol* sebanyak tiga kali pengulangan, masing-masing selama dua menit, dilanjutkan dengan pemasukan kembali air ke dalam jaringan (rehidrasi) dengan menggunakan larutan alkohol dengan konsentrasi menurun (absolut, 95%, 90%, 80%, dan 70%), masing-masing selama lima menit. Kemudian dilakukan pembilasan dengan air mengalir selama 10 menit diikuti pembilasan dengan menggunakan akuades selama 10 menit. Selanjutnya jaringan diwarnai dengan pewarnaan hematoksilin selama dua menit (sambil dikontrol di bawah mikroskop cahaya) dan dibilas kembali dengan menggunakan air mengalir. Lalu jaringan diwarnai dengan pewarnaan eosin selama dua menit (sambil dikontrol di bawah mikroskop cahaya) dan diikuti proses dehidrasi dengan menggunakan larutan alkohol bertingkat. Proses penjernihan (*clearing*) dilakukan dengan *xylol*, dan diakhiri penutupan jaringan dengan kaca penutup (proses *mounting*) dengan menggunakan bahan perekat Entellan® (Hammy *et al.*, 2015). Jaringan diamati di bawah mikroskop dan difoto menggunakan mikroskop yang dilengkapi dengan alat mikrofotografi (Cakir *et al.*, 2015; Pradana *et al.*, 2016; Thompson *et al.*, 2016).

### Pengamatan Histologi dan Toksisitas.

Histologi uterus dan ovarium diperiksa menggunakan mikroskop cahaya dan kemudian dibaca dan dihitung jumlah peradangan rahim dengan menentukan tiga bagian bidang pandang (Herrell, 2015). Edema jaringan rahim diamati dan diberi skoring. Skor 0 jika normal, skor 1 jika kerusakan kecil, skor 2 jika tidak teratur/edema (Yuniarti dan Lukiswanto, 2007). Toksisitas ginjal dibaca dengan melihat kerusakan jaringan di bawah mikroskop cahaya Olympus CH-BI 145-2 (Zin *et al.*, 2013; Samik dan Safitri, 2017). Data dianalisis dengan metode univariat menggunakan SPSS dan secara deskriptif untuk menentukan efek perlakuan pada variabel yang diamati (perkembangan folikel ovarium, sel inflamasi dan edema uterus, dan toksitas ginjal).

## HASIL DAN PEMBAHASAN

Gambaran histologi ovarium marmut yang diberikan ekstrak daun binahong dan tanpa pemberian ekstrak daun binahong tidak menunjukkan perbedaan dan kerusakan (Tabel 1). Struktur dan morfologi ovarium marmut tanpa pemberian ekstrak daun binahong berdasarkan pengamatan histologis ditemukan adanya perkembangan folikel, medula dengan struktur normal tanpa rongga antar sel dan kerusakan jaringan (Gambar 1A).

Perkembangan folikel ovarium ditentukan oleh tingkat hormon estrogen dan aksi fitoestrogen merangsang perkembangan folikel ovarium (Eden, 2012). Pada Gambar 1B, akibat perlakuan dengan dosis ekstrak daun binahong 10 mg/ekor teramati adanya folikel primer yang matang. Pada perlakuan 50 mg/ekor ekstrak binahong dapat mempercepat pertumbuhan folikel hingga menjadi folikel sekunder yang cukup besar dan mendorong terbentuknya sel granulosa. Menurut Wijayanti *et al.* (2017), pemberian ekstrak daun binahong pada marmut dapat meningkatkan kadar estrogen, yang ditandai dengan munculnya sel-sel superfisial dan sel parabasalis dalam ulasan lendir vagina. Peningkatan kadar estrogen dapat menyebabkan ovulasi dalam waktu estrus (Astuti *et al.*, 2011) dengan penampilan perilaku kawin yang lebih cepat.

Perkembangan ovarium marmut pada pemberian ekstrak daun binahong sebanyak 90 mg/ekor hanya menunjukkan perkembangan folikel primer (Gambar 1D). Pemberian ekstrak daun binahong sebesar 90 mg/ekor dapat bertindak sebagai racun. *Flavonoid* dalam ekstrak daun binahong dapat menimbulkan umpan balik positif jika diberikan pada dosis yang dapat diterima oleh tubuh marmut, tetapi sebaliknya dapat bertindak sebagai umpan balik negatif jika diberikan dalam dosis berlebihan. Penurunan kadar hormon *follicle stimulating hormone* (FSH) dapat memengaruhi penurunan kadar estrogen yang juga dapat memengaruhi pertumbuhan folikel ovarium (Herrell, 2015). Perkembangan folikel ovarium dikendalikan oleh hormon yang dilepaskan oleh kelenjar pituitari anterior berupa FSH. Folikel ovarium yang telah mengalami ovulasi, akan tumbuh di bawah pengaruh *Luteinizing hormone* (LH). Menurut Zin *et al.* (2013), pemberian *genistein* yang mengandung fitoestrogen pada tikus dengan dosis 10 mg/kg berat badan dapat

menstimulasi dan meningkatkan kadar estrogen. Kandungan fitoestrogen dalam herbal dapat merangsang gonadotropin untuk melepaskan GnRH sehingga FSH dan LH meningkat. Menurut Sirotkin dan Harrath (2014), tingkat konsumsi fitoestrogen dapat memengaruhi periode estrus yang menyebabkan fungsi ovarium menurun sehingga kemampuan untuk memproduksi *corpus luteum* (CL) berkurang. Penggunaan tanaman yang mengandung *isoflavon* termasuk *flavonoid* dan fitoestrogen dalam suatu tindakan pengobatan ternyata lebih aman daripada hormon sintetik (Iranshahi *et al.*, 2015; Miladiyah dan Prabowo, 2015).

### Histologi Uterus Marmut

Pengamatan histologi uterus, terutama ditujukan untuk mengobservasi jumlah sel inflamasi dan edema. Sel-sel inflamasi dan edema adalah indikator peradangan luka (Yoshizawa *et al.*, 2013). Hasil perhitungan secara kuantitatif terhadap sel-sel inflamasi total dan skor edema pada penelitian ini disajikan pada Tabel 2.

### Sel Radang

Hasil perhitungan total sel radang uterus marmut perlakuan (Tabel 2) yang pengamatannya dilakukan pada tiga bidang pandang, menunjukkan bahwa perlakuan pemberian ekstrak daun binahong 50 mg/ekor, ditemukan bahwa jumlah peradangan yang terjadi lebih sedikit dibandingkan dengan perlakuan pemberian 0, 10 dan 90 mg/ekor ekstrak daun binahong. Ini membuktikan bahwa pemberian 50 mg/ekor ekstrak daun binahong dapat mengurangi total sel-sel inflamasi di dalam rahim postpartum. Miladiyah dan Prabowo (2015) menyatakan bahwa *flavonoid* secara *in vitro* dan *in vivo*, berdasarkan mekanisme kerja *flavonoid*, menghambat terjadinya peradangan dengan cara menghalangi pelepasan asam arakidonat. *Flavonoid* dan *saponin* yang terkandung dalam binahong bekerja sebagai antimikrob dan antioksidan dalam penyembuhan luka (Garmana *et al.*, 2016). Berkurangnya peradangan menunjukkan bahwa bahan aktif yang dikandung binahong bisa merespons keadaan dengan baik. Suatu peradangan itu bisa timbul karena ada luka yang parah. Namun, sekresi enzim dari lisosom dan sel endotel, sel neutrofil, dapat menghambat fase

Tabel 1. Histopatologi ovarium dan ginjal marmut (*Cavia cobaya*) setelah pemberian ekstrak daun binahong (*Anredera cordifolia*)

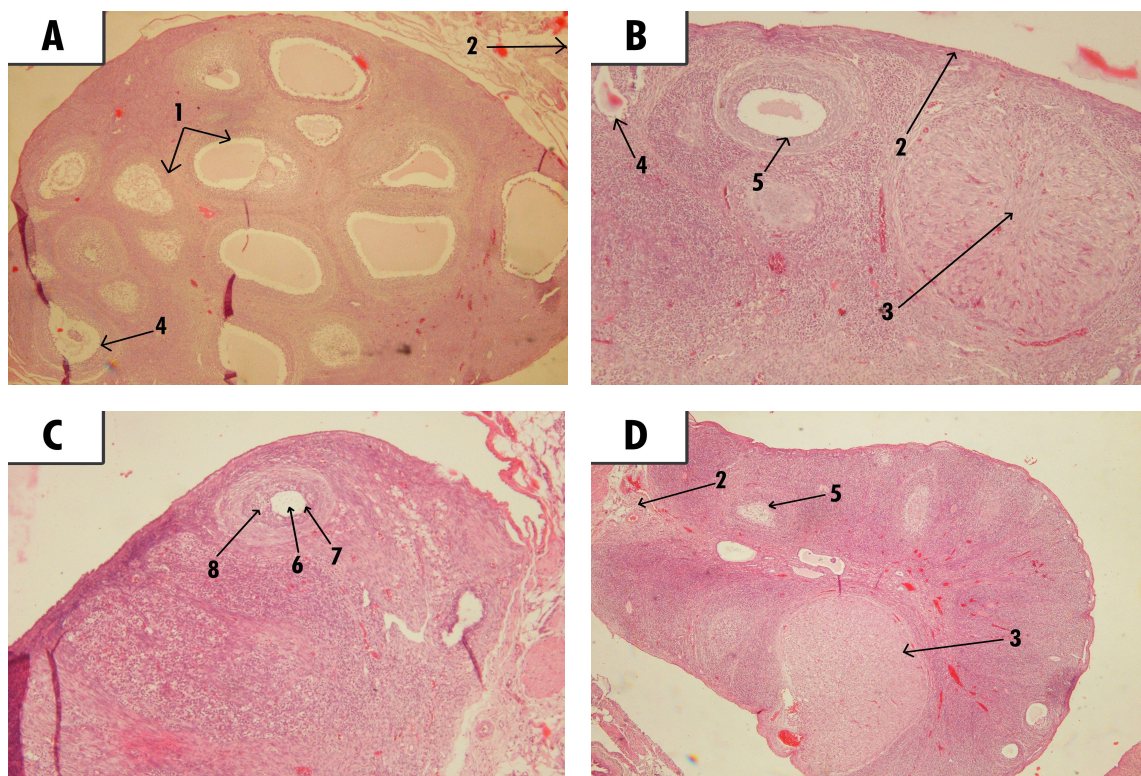
Perlakuan (mg/ekor)	Ovarium	Ginjal
0	TAP	Glomerulonefritis
10	TAP	TAP
50	TAP	TAP
90	TAP	Nefrosis

Keterangan: TAP (Tidak Ada Perubahan)

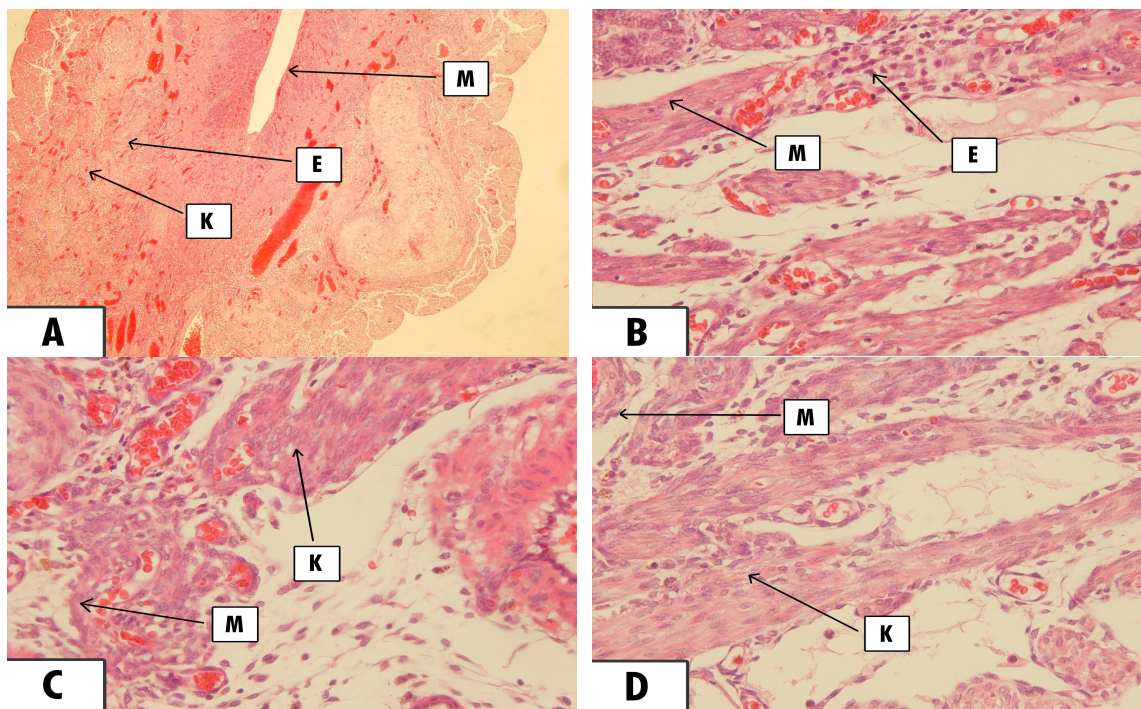
Tabel 2. Jumlah sel inflamasi dan skor edema uterus pada marmut (*Cavia cobaya*) setelah pemberian ekstrak daun binahong (*Anredera cordifolia*)

Perlakuan (mg/ekor)	Jumlah			Rataan Sel Radang	Skor Edema
	1	2	3		
0	12	5	15	11	E=1 M=1
10	58	28	21	36	E=1 M=2
50	6	0	7	4	E=0 M=1
90	14	4	7	8	E=0 M=1

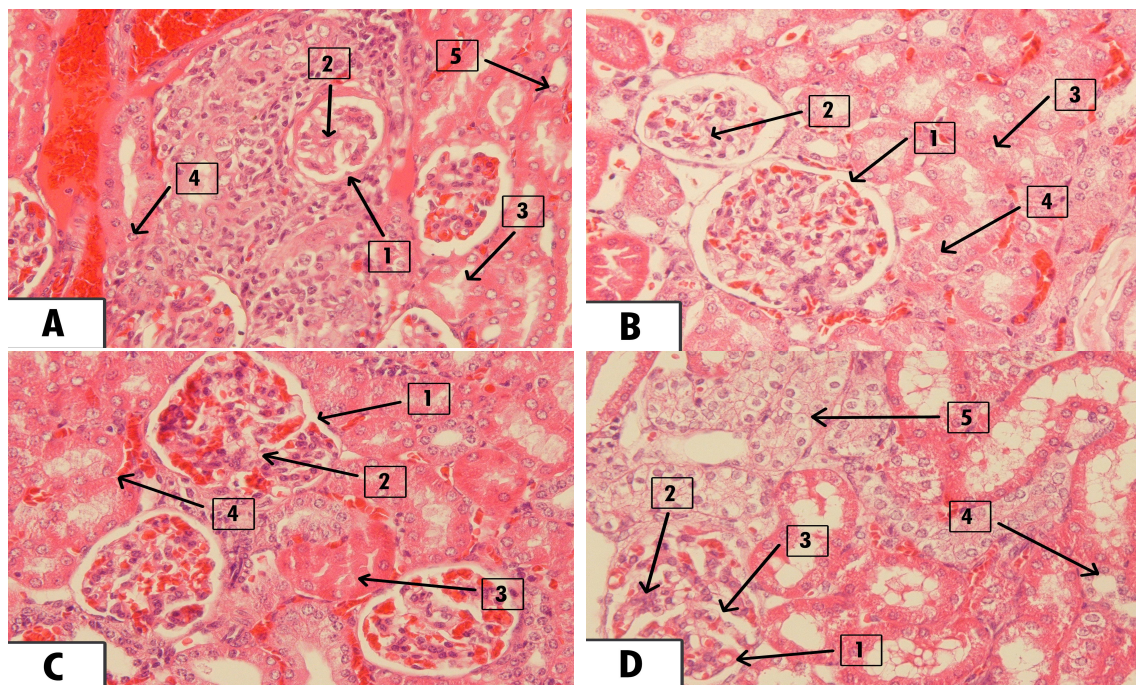
Keterangan: E= Endometrium; M=Miometrium



Gambar 1. Histopatologi ovarium pada marmut (*Cavia cobaya*) dengan pewarnaan HE dan pembesaran 400 kali. 1. Pertumbuhan folikel, 2. Medula, 3. corpus luteum, 4. Folikel primer, 5. Folikel sekunder, 6. Oosit, Sitoplasma, 7. Zona Pellucida; 8. Sel Granulosa. A (0 mg/ekor), B (10 mg/ekor), C (50 mg/ekor), D (90 mg/ekor). Perlakuan A dan C belum muncul folikel sekunder, sedangkan perlakuan B sudah muncul folikel sekunder dan perlakuan D sudah muncul folikel sekunder namun corpus luteumnya belum menunjukkan pori-pori yang matang.



Gambar 2. Histopatologi edema uterus pada marmut (*Cavia cobaya*) dengan pewarnaan HE dan pembesaran 400 kali. E (Endometrium); K (Kolagen); M (Myometrium); A (0 mg/ekor); B (10 mg/ekor); C (50 mg/ekor) dan D (90 mg/ekor). Perlakuan A, B dan D masih terdapat edema pada lapisan endometrium dan myometrium sedangkan perlakuan C hanya lapisan myometrium yang mengalami edema dan sudah ada jaringan kolagen yang menandakan proses penyembuhan luka.



Gambar 3. Histologi dan patologi ginjal pada *Cavia cobaya* dengan pewarnaan HE dan pembesaran 400 kali. 1. Kapsul Bowman; 2. Glomerulus; 3. Tubulum distal; 4. ubulus proksimal; 5. Karyorrhexis; A (0 mg/ekor); B (10 mg/ekor); C (50 mg/ekor); D (90 mg/ekor). Perlakuan A dan D mengalami karyorrhexis sedangkan perlakuan B dan C tidak ada kerusakan pada ginjal.

proliferatif dan fase eksudatif inflamasi (Kolaczowska dan Kubes, 2013).

### Perhitungan Edema pada Endometrium dan Myometrium

Perlakuan ekstrak daun binahong 50 mg/ekor dan 90 mg/ekor dapat mengakibatkan pelebaran dan pembesaran pada endometrium dan miometrium yang lebih kecil dibandingkan dosis ekstrak daun binahong dosis 0 mg/ekor dan 10 mg/ekor (Tabel 1). Pemberian ekstrak daun binahong 50 mg/ekor dan 90 mg/ekor dapat mengurangi cairan nanah yang menyertai rasa nyeri dan kemerahan pada luka uterus pada lapisan endometrium dan miometrium postpartum. Sel-sel inflamasi dengan proses fibroblast di jaringan endometrium dan miometrium teramati masih mendominasi daerah luka. Hal tersebut menunjukkan proses inflamasi masih berlangsung. Sirotkin dan Harrath (2014) begitu pula Miladiyah dan Prabowo (2015) menyatakan bahwa *isoflavan* bertindak sebagai antagonis estrogen ketika kadar estrogen tinggi, sebaliknya *isoflavan* adalah agonis ketika kadar estrogen rendah. Wigglesworth *et al.* (2015) menyatakan bahwa perkembangan folikel ovarium dimulai dari folikel primer hingga *corpus luteum* dan munculnya sel granulosa. Peningkatan kadar estrogen dapat meningkatkan pertumbuhan sel granulosa dalam mencapai kematangan sel telur (Samik dan Safitri, 2017).

Pada Gambar 2A disajikan gambaran histologi uterus hewan coba dengan perlakuan pemberian binahong dosis 0 mg/ekor (kontrol), terdapat edema pada endometrium dan miometrium. Sel-sel peradangan teramati sangat padat, jaringan kolagen yang menyebar sangat tipis dan banyak terlihat adanya edema. Ekstrak daun binahong dengan dosis 5% telah terbukti dapat menyembuhkan luka bakar topikal pada tikus (Yuniarti dan Lukiswanto, 2017). Fase inflamasi umumnya segera terjadi setelah cedera jaringan dan mengakibatkan pelepasan beberapa *histamin*, *serotonin* yang mengakibatkan pembengkakan dan kemerahan pada jaringan. Infiltrasi sel inflamasi yang paling sedikit ditemukan terjadi pada pemberian perlakuan ekstrak daun binahong sebanyak 50 mg/ekor. Pemberian minyak kelapa yang mengandung *flavonoid* dan *saponin* yang berfungsi untuk pembentukan jaringan kolagen baru mampu meningkatkan citra luka bakar

secara histopatologis pada tikus putih (Yuniarti dan Lukiswanto, 2017).

Pada penelitian ini tidak ditemukan adanya edema endometrium yang ditemukan pada perlakuan pemberian ekstrak daun binahong 50 dan 90 mg/ekor pada marmut. Hal ini menunjukkan bahwa uterus telah berhasil pulih. Menurut Anosike *et al.* (2009), ekstrak jahe sebanyak 100, 200, dan 400 mg/kg pada tikus putih dapat mengurangi edema, karena *flavonoid*, *histamin* dan *serotin* dapat menghambat aktivitas inflamasi. Walau pun begitu, masih ada ditemukan edema pada miometrium. *Flavonoid* dapat meningkatkan asam oleonat yang merupakan sel faktor pertumbuhan atau proliferasi fibroblas (Kolaczowska dan Kubes, 2013; Yuniarti dan Lukiswanto, 2017; Nirwana *et al.*, 2018). Kandungan *flavonoid* dalam binahong dapat menghambat aktivitas pertumbuhan bakteri *Bacillus cereus*, *B. subtilis*, *Escherichia coli*, dan *Pseudomonas aeruginosa* (Garmana *et al.*, 2014). Pemberian ekstrak daun binahong 50 mg/ekor dapat menyebabkan jaringan kolagen memiliki kepadatan yang lebih terlihat dan tersebar luas di daerah luka (Gambar 2C) dibandingkan dengan dosis 90 mg/ekor (Gambar 2D). Sejumlah edema masih ditemukan keberadaannya pada miometrium marmut-marmut yang mendapat perlakuan pemberian 50 mg/ekor dan 90 mg/ekor ekstrak daun binahong (Gambar 2C dan 2D).

Benang-benang fibrin dapat cepat terbentuk kemudian fibroblas segera berkembang sehingga fibroblas secara otomatis meningkat begitu pula pembentukan kolagen baru (Yoshizawa *et al.*, 2013). Sementara itu Astuti *et al.* (2011) menyatakan bahwa kolagen yang diproduksi oleh *saponin* dapat mengikat trombosit dan mempercepat pertumbuhan komponen seluler jaringan kulit.

Ekstrak daun binahong yang mengandung *flavonoid* bertanggung jawab atas mekanisme antiinflamasi, penghambatan aktivitas radikal bebas, peningkatan laju epitel, kadar asam askorbat dan dukungan pembentukan kolagen. Menurut Anosike *et al.* (2009), *saponin* dan *flavonoid* menghambat enzim *siklooksigenase* dan *lipooksigenase* dalam *kaskade* inflamasi, sehingga produksi prostaglandin dan *leukotriene* berkurang, dan akibatnya mengurangi vasodilatasi pembuluh darah dalam aliran darah lokal, sehingga mengurangi migrasi sel

inflamasi. Jika hal tersebut dapat menghambat aktivitas enzim *siklooksigenase* maka tidak akan ada *reactive oxygen speices* (ROS) yang dapat menyebabkan rasa nyeri, demam, dan edema (Laksmitawati *et al.*, 2017).

### Histopatologi Ginjal

Histologi ginjal yang disajikan pada Gambar 3A menunjukkan adanya *glomerulonefritis* yang mengindikasikan peradangan *glomerulus* dan jaringan interstisial. Penemuan adanya *glomerulonefritis* hendaknya tidak berkaitan dengan kemungkinan hewan coba yang digunakan sebelum penelitian telah mengalami *glomerulonefritis*. Edema glomerulus dapat disebabkan oleh kerusakan filter glomerulus karena senyawa beracun (Al-Terehi *et al.*, 2016). Pemberian perlakuan ekstrak daun binahong dengan dosis 10 dan 50 mg/ekor, tidak menunjukkan adanya perubahan patologi dibandingkan dengan dosis 90 mg/ekor yang membuat ginjal mengalami *nefrosis* (Tabel 1). Pada Gambar 3D disajikan bahwa nefrosis tersebut ditandai oleh hipertrofi epitel tubular dengan vakuolisasi sitoplasma. Faktor-faktor penyebab terjadinya suatu toksisitas tergantung kepada jenis zat yang diberikan, jumlah atau dosis yang diberikan, dan lama pemberian bahan tersebut (Yuliani *et al.*, 2015; Wariz *et al.*, 2016).

Ekstrak daun binahong yang diberikan kepada marmut dengan dosis 10-50 mg/ekor tidak merusak struktur tubulus proksimal ginjal. Kondisi kapsula Bowman, glomerulus, tubulus distal, tubulus proksimal tidak mengalami perlemakan dan nekrosis (Gambar 3B dan Gambar 3C). Kandungan *tanin* dan *alkaloid* dalam binahong diduga merusak struktur ginjal. Kandungan *flavonoid* yang ditemukan pada tumbuhan adalah senyawa antioksidan (Miladiyah dan Prabowo, 2015). Antioksidan menekan peningkatan stres oksidatif yang dapat merusak bagian ginjal. Menurut Al-Terehi *et al.* (2016), tikus yang diberi ekstrak tanaman akar manis (*Glycyrrhiza glabra*) hingga 500 mg/kg dapat merusak struktur ginjal seperti penebalan di ruang kapsula Bowman dan glomerulus. Namun, pemberian tanaman herbal dengan dosis tinggi dan dalam jangka waktu lama dapat menjadi racun.

Senyawa sekunder tanaman binahong, mengandung *tanin* dan *alkaloid* yang dipandang bersifat nefrotoksik (Kifayatullah *et al.*, 2015). Struktur histologis ginjal marmut pada perlakuan pemberian 90 mg/ekor ekstrak daun

binahong ditemukan adanya nefrosis dengan tanda-tanda *pyknosis*, *karyorheksis*, dan penebalan dalam ruang kapsula Bowman (Gambar 3D). Radikal bebas dapat meningkatkan toksisitas pada ginjal yang mengarah pada *nefrosis* (Baradaran *et al.*, 2015). Stres oksidatif dapat dikurangi dengan mengkonsumsi tanaman yang mengandung antioksidan. Tamadon *et al.* (2014) menyatakan bahwa antioksidan yang terkandung pada herbal, dapat menekan peningkatan radikal bebas yang dapat menurunkan fungsi ginjal.

### SIMPULAN

Berdasarkan perkembangan folikel ovarium, sel inflamasi dan edema uterus, serta toksisitas ginjal, dapat disimpulkan bahwa pemberian ekstrak daun binahong 50 mg/ekor secara oral dapat mempercepat perkembangan folikel ovarium, mengurangi peradangan dan tidak beracun.

### SARAN

Evaluasi terhadap perkembangan folikel (primer, sekunder, tersier) ovarium perlu dilakukan dengan melakukan *trimming* pada organ tersebut.

### UCAPAN TERIMA KASIH

Terima kasih ditujukan kepada Biro Perencanaan Kerjasama Luar Negeri, Departemen Pendidikan Nasional, Republik Indonesia tahun 2014-2016 dan Laboratorium Patologi, Fakultas Kedokteran Hewan, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta.

### DAFTAR PUSTAKA

- Al-Terehi MA, Al Saadi H, Zaidan HK, Al-Harbi SJ. 2016. Protective Effects of *Glycyrrhiza glabra* Plant Extract Against Cyclophosphamide in Kidney and Liver Tissues in White Albino Rats. *In J Chem Tech Res* 9: 402-406.
- Anosike CA, Obidoa O, Ezeanyika LU. 2009. Anti-inflammatory and Anti-Ulcerogenic Activity of The Ethanol Extract of Ginger (*Zingiber officinale*). *Afr J Biochem Res* 3(12): 379-384.
- Astuti SM, MS AM, Andayani R, Risch A. 2011. Determination of Saponin Compound from *Anredera cordifolia* (Ten) Steenis Plant



- (Binahong) to Potential Treatment for Several Disease. *J Agric Sci* 3(4): 224-232.
- Baradaran AH, Nasri, Kopaeni MR. 2015. Protection of Renal Tubular Cells By Antioxidants: Current Knowledge and New Trends. *Cell Journal (Yakhteh)* 16(4): 568-571.
- Cakir MA, Polat, Tekin S, Vardi N, Taslidere E, Rumeysa DZ, Tanbek K. 2015. The Effect of Dexmedetomidine Against Oxidative and Tubular Damage Induced by Renal Ischemia Reperfusion In Rats. *Renal Failure* 37(4): 704-708.
- Eden JA. 2012. Phytoestrogens for Menopausal Systems: a review. *Maturitas* 72(2): 157-159.
- Garmana AN, Sukandar EY, Fidrianny I. 2014. Activity of Several Plant Extracts Against Drug-Sensitive and Drug-Resistant Microbes. *Procedia Chemistry*. 13: 164-169.
- Garmana AN, Sukandar EY, Fidrianny I. 2016. Preliminary Study of Blood Pressure Lowering Effect of *Anredera cordifolia* (Ten) Steenis on Wistar Rats. *Int J Pharm Pharm Res* 8(2): 300-304.
- Hamny, Mulyani S, Masyitha D, Wahyuni S, Jalaluddin M. 2015. Morfologi Anatomi dan Histologi Usus Biawak Air (*Varanus salvator*). *J Veteriner* 16(2): 152-158.
- Herrell WE. 2015. Endometrial Histology in Relation to Ovarian Function. *Am J Clin Pathol* 8: 315-332.
- Iranshahi M, Rezaee R, Parhiz H, Roohbakhsh A, Soltani F. 2015. Protective Effect of Flavonoids Against Microbes and Toxins: The Cases of Hesperidin and Hesperetin. *Life Sci* 137: 125-132.
- Kifayatullah M, Mustafa MS, Sengupta P, Sarker MMR, Das A, Das SK. 2015. Evaluation of the Acute and Sub-Acute Toxicity Of the Ethanolic of *Pericampylus Glaucus* (Lam.) Merr. In BALB/c mice. *J Acute Dis* 4(4): 309-315.
- Kolaczowska E, Kubes P. 2013. Neutrophil Recruitment and Function In Health and Inflammation. *Nat Rev Immunol* 13(3): 159-175.
- Laksmiawati DR, Widyastuti A, Karami N, Afifah E, Rihibiha DD, Nufus H, Widowati W. 2017. Anti-inflammatory Effect of *Anredera cordifolia* and *Piper crocatum* on Lipopolysaccharide-Stimulated Macrophage Cell Line. *Bangladesh J Pharmacol* 12(1): 35-40.
- Lestari D, Sukandar Y, Fidrianny I. 2015. *Anredera cordifolia* Leaves Extract As Anti-hyperlipidemia and Endothelial Fat Content Reducer in Male Wistar Rat. *Int. J Pharm Clin Res* 7(6): 435-439.
- Miladiyah I, Prabowo BR. 2015. Ethanolic Atract of *Anredera cordifolia* (Ten) Steenis Leaves Improved Wound Healing in Guinea Pigs. *Universa Medicina* 31(1): 4-11.
- Nirwana I, Rianti D, Soekartono RH, Lystiorini RD, Basuki DP. 2018. Antibacterial Activity of Fig Leaf (*Ficus carica* Linn.) Extract Against *Enterococcus Faecalis* and Its Cytotoxicity Effects on Fibroblast Cells. *Vet World* 11(3): 342-347.
- Pan H, Gao Y, Tu Y. 2016. Mechanisms of Body Weight Reduction by Black Tea Polyphenols. *Molecules* 21(12): 1-11.
- Pradana D, Anggriani AID, Setyaningrum TR. 2016. Potential of Red Spinach Leaves Ethanolic Extract (*Amarathus Tricolor* L.) as A Complementary Therapy for Hyperlipidemia: Study in of Histopathologic and Activity of Alanine Aminotransferase (ALT). *Jurnal Sains dan Farmasi Klinik*. 3: 6-13.
- Samik A, Safitri E. 2017. Mycotoxin Binders Potential on Histological of Ovary Mice Exposed by Zearalenone. *Vet World* 10(3): 353-357.
- Sirotkin AV, Harrath AH. 2014. Phytoestrogens ad Their Effect. *European J Pharmacology* 741: 230-236.
- Tamadon MR, Baradaran A, Rafieian KM. 2014. Antioxidant and Kidney Protection, Differential Impact of Single and Whole Natural Antioxidants. *J Renal Inj Prev* 3(1): 41-42.
- Thompson LP, Pence L, Pinkas G, Song H, Telugu BP. 2016. Placental Hypoxia During Early Pregnancy Causes Maternal Hypertension and Placental Insufficiency in The Hypoxic Guinea Pig Model. *Biol Reprod* 95(6): 1-10.
- Wariz R, Asfa NW, Fauzi A. 2016. The Toxicity of Brow Algae (*Sargassum sp.*) Extract to Mice (*Mus musculus*). *J Dentomaxillofac Sci* 1(1): 257-265.
- Wigglesworth K, Lee KB, Emori C, Suquira K, Eppiq JJ. 2015. Transcriptomic Diversification of Developing Cmulus and Marul Granulosa Cells in Kouse Ovarian Follicles. *Biol Reprod* 92(7): 1-14.

- Wijayanti D, Setiatin ET, Kurnianto E. 2017. Study Postpartum Estrus of Guinea Pig (*Cavia cobaya*) Using *Anredera cordifolia* Leaf Extract. *Vet Word* 10(4): 375-379.
- Wijayanti D, Setiatin ET, Kurnianto E. 2018. Leucocyte Profile and Offspring Production of Guinea Pig (*Cavia cobaya*). Given *Anredera cordifolia* Leaf Extract. *J Indonesia Trop Anim Agric* 43(1): 19-25.
- Yoshizawa K, Emoto Y, Kinoshita Y, Kimura A, Uehara N, Yuri T, Shikata N, Tsubura A. 2013. Histopathological and Immunohistochemical Characterization of Spontaneously Occurring Uterine Deciduomas in Young Adult Rats. *J Toxicol Pathol* 26(1): 61-66.
- Yuliani S, Anggraeni CD, Sekarjati W. 2015. Cytotoxic Activity of *Anredera Cordifolia* Leaf Extract on Hela Cervical Cancer Cells Through P53-Independent Pathway. *Asian J Pharm Clin Res* 8(2): 328-331.
- Yuniarti W, Lukiswanto B. 2017. Effect of Herbal Ointment Containing the Leaf Extract of Madeira Vine (*Anredera cordifolia* (Ten.) Steenis) for Burn Wound Healing Process on Albino Rats. *Vet World* 10(7): 808-813.
- Zin SRM, Omar SZ, Khan NLA, Musameh NI, Das S, Kassim NM. 2013. Effect of the Phytoestrogen Genistein on the Development of the Reproductive System os *Sprague Dawley* rats. *Clinic* 68(2): 253-262.