



PEMBENGGKAKAN SEL TUBULUS PROKSIMAL GINJAL MENCIT (*MUS MUSCULUS L.*) JANTAN GALUR BALB/C AKIBAT PEMBERIAN EKSTRAK BUAH MAHKOTA DEWA [*PHALERIA MACROCARPA* (SCHEFF.)BOERL.]

Susianti, Jhons Fatriyadi Suwandi, Afdinda Firtanti

Program Studi Pendidikan Dokter Universitas Lampung

E-mail: susiantiglb@yahoo.com

ABSTRAK

Mahkota dewa banyak digunakan sebagai obat tradisional. Meskipun tanaman mahkota dewa (*Phaleria macrocarpa*) sangat populer sebagai tanaman obat, namun ternyata tanaman ini memiliki efek samping, diantaranya dapat menimbulkan bengkak, sariawan, demam, bahkan tidak sadarkan diri. Oleh karena itu perlu diamati pengaruhnya terhadap berbagai organ termasuk ginjal. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh pemberian ekstrak buah mahkota dewa (*Phaleria macrocarpa*) pada gambaran histopatologi tubulus proksimal ginjal dan mengetahui hubungan peningkatan dosis mahkota dewa (*Phaleria macrocarpa*) dengan gambaran histopatologi ginjal mencit. Subjek penelitian menggunakan 20 ekor mencit jantan galur Balb/c dengan 5 ulangan pada tiap kelompok. Mencit dibagi menjadi 5 kelompok yaitu kelompok I adalah kelompok control, kelompok II diberi ekstrak buah mahkota dewa mahkota dewa (*Phaleria macrocarpa*) 2,3gr/kgbb/hari, kelompok III diberi ekstrak buah mahkota dewa mahkota dewa (*Phaleria macrocarpa*) 4,6gr/kgbb/hari, dan kelompok IV diberi ekstrak buah mahkota dewa mahkota dewa (*Phaleria macrocarpa*) 9,2gr/kgbb/hari. Hasil penelitian menunjukkan bahwa presentase rata-rata gambaran pembengkakan sel pada kelompok I : 0% \pm 0; kelompok II : 25,80% \pm 5,69; kelompok III : 55,64% \pm 3,59; and kelompok IV: 64,04% \pm 3,21. Hasil uji *one way* ANOVA didapatkan *p value* = 0,000. Hal ini menunjukkan bahwa terdapat hubungan yang bermakna antara perlakuan terhadap gambaran pembengkakan sel tubulus proksimal ginjal mencit pada semua kelompok. Hasil uji korelasi pearson menunjukkan hubungan yang sangat kuat antara peningkatan dosis mahkota dewa (*Phaleria macrocarpa*) dengan gambaran pembengkakan sel tubulus proksimal ginjal mencit jantan (*Mus musculus*).

Kata kunci : mahkota dewa (*Phaleria macrocarpa*), tubulus proksimal ginjal, histopatologi

PENDAHULUAN

Sejak dulu pengobatan tradisional sudah dilirik dan dijadikan alternatif pengobatan untuk mencegah maupun menanggulangi berbagai keluhan dan penyakit. Salah satu tumbuhan obat Indonesia yang sangat populer adalah mahkota dewa (*Phaleria macrocarpa* (Scheff.)Boerl.) dari suku Thymelaceae (Burkill, 1966).

Tumbuhan mahkota dewa memang banyak digunakan sebagai obat tradisional, baik secara tunggal maupun dicampur dengan obat-obatan tradisional lainnya. Bagian yang paling banyak digunakan adalah buahnya. Hal ini dikarenakan tanaman mahkota dewa mengandung senyawa-senyawa yang berkhasiat untuk antihistamin, antioksidan, obat asam urat, liver, rematik, kencing manis, tekanan darah tinggi sampai kanker (Harmanto, 2003).

Penelitian tentang uji aktivitas dan karakterisasi senyawa aktif mahkota dewa terus dikembangkan. Soeksmanto (2007) menemukan bahwa aktivitas antioksidan dengan menggunakan ekstrak etanol ternyata paling tinggi terdapat pada buah bila dibandingkan dengan bagian tanaman lainnya dari mahkota dewa. Hal tersebut mungkin dikarenakan komposisi buahnya mengandung senyawa flavonoid yang tinggi, disamping senyawa alkaloid, saponin, fenolik hidrokuinon, tanin, steroid, monoterpen dan sesquiterpen (Arini dkk., 2003).

Menurut Padua dkk. (1999) senyawa alkaloid bersifat detoksifikasi yang dapat menetralkan racun di dalam tubuh. Saponin selain mempunyai aktivitas farmakologik sebagai anti-inflamasi, antitusif, ekspektoran, analgetik, juga berefek sitotoksik. Sedangkan flavonoid memiliki aktivitas farmakologik sebagai antiinflamasi, analgetik, antidiare, antitumor, antioksidan dan imunostimulan.

Selain memiliki khasiat obat, ternyata tumbuhan mahkota dewa juga memiliki efek beracun. Apabila dikonsumsi secara langsung tumbuhan ini dapat menyebabkan bengkak, sariawan, mati rasa pada lidah, kaku, demam, bahkan dapat menyebabkan pingsan (Harmanto, 2002).

Beberapa peneliti mencoba membuktikan efek samping tanaman mahkota dewa kaitannya langsung dengan organ-organ tertentu. Seperti Noviana (2003) yang meneliti efek ekstrak buah mahkota dewa dengan menggunakan dosis lazim di masyarakat (dosis pertengahan dalam penelitian 3,2 gr/kgBB tikus putih atau 0,48 gr/hari untuk tikus 150 gram) untuk mengetahui gambaran histopatologi hati selama 31 hari, mendapatkan perubahan gambaran histopatologik sel hati tikus putih berupa degenerasi ballooning pada area sentralobular. Namun, informasi mengenai pengaruh konsumsi buah mahkota dewa pada ginjal belum banyak ditemukan.

Ginjal merupakan organ kedua setelah hepar, yang paling sering menjadi sasaran perusakan oleh zat – zat kimia. Hal ini disebabkan banyak zat kimia yang diekskresi melalui urin (Underwood, 1999). Ginjal merupakan pintu gerbang utama ekskresi zat-zat hasil pencernaan atau hasil metabolisme. Meskipun berat ginjal hanya 1 % dari berat badan, tetapi darah yang mengalir ke kedua ginjal normalnya merupakan 21% dari curah jantung atau sekitar 1200 ml/menit (Guyton, 2008). Kemampuan ginjal untuk mengkonsentrasikan larutan dan substansi juga menjadikan ginjal rentan terhadap perusakan oleh zat kimia. Hal

ini menjadikan ginjal sangat peka terhadap bahan-bahan kimia yang berbahaya yang ada di dalam sirkulasi darah (Underwood,1999). Pada mahkota dewa yang dikonsumsi secara berlebihan dikhawatirkan dapat bersifat nefrotoksik pada jaringan ginjal.

Salah satu bagian ginjal yang paling sering terjadi kerusakan disebabkan zat kimia adalah tubulus proksimal. Sekitar 60-80% proses reabsorpsi hasil filtrasi terbesar terjadi di tubulus proksimal ini. Selain itu, tubulus proksimal peka terhadap anoksia dan mudah hancur karena keracunan akibat kontak dengan bahan-bahan yang diekskresikan melalui ginjal. Kerusakan yang sering terjadi adalah nekrosis tubulus dan hiperplasia atau hipoplasia tubulus (Underwood, 1999). Sehingga banyak peneliti yang memfokuskan objek penelitiannya pada tubulus proksimal ginjal. Seperti penelitian yang dilakukan oleh Fitriani (2006) yang meneliti pengaruh pemberian *Pheretima aspergillum* 70 mg/hr selama 4 hari pada mencit jantan Balb/c dan ditemukan adanya kerusakan pada tubulus proksimal ginjal. Menurutnya sel epitel tubulus proksimal ginjal ini merupakan sel yang mudah hancur oleh toksin, terutama toksin *Pheretima aspergillum* yang dipaparkan pada penelitian ini.

Kandungan senyawa flavonoid pada tanaman buah mahkota dewa ini ternyata memiliki potensi yang cukup beralasan untuk menjadikannya sebagai suatu *anti-inflammatory agents* yang baru. Salah satu mekanismenya yang penting adalah inhibisi enzim golongan *eicosanoid* terutama *phospholipase A₂* (PLA₂), *cyclooxygenases* (COX), *lipooxygenases* (LOX) dan *nitric oxide synthase* (NOS) yang kemudian akan berimbas pada penurunan konsentrasi prostaglandin dan leukotrien (Kim dkk., 2004). Pada orang yang mempunyai faktor predisposisi, penekanan produksi prostaglandin kompensatorik dapat meningkatkan pengurangan aliran darah ginjal dan filtrasi glomerulus (Nasution, 1992).

Penelitian ilmiah mengenai buah mahkota dewa yang lain yaitu penelitian yang dilakukan oleh Soeksmanto (2006). Soeksmanto menggunakan ekstrak butanol buah tua dari tumbuhan mahkota dewa untuk mengetahui pengaruhnya pada tubulus proksimal mencit jantan. Hasil penelitiannya, pada dosis 170 mg/kg BB yang diberikan dalam dosis tunggal, dijumpai adanya nekrosis ringan pada tubulus proksimal.

Melihat adanya kemampuan merusak dari penggunaan buah mahkota dewa ini, peneliti menjadi tertarik untuk membuktikan adanya pengaruh ekstrak buah mahkota dewa pada gambaran histopatologi tubulus proksimal ginjal.

TUJUAN PENELITIAN

Penelitian ini bertujuan untuk menganalisa adanya kerusakan pada gambaran histopatologi tubulus proksimal ginjal mencit jantan galur Balb/c akibat pemberian ekstrak buah mahkota dewa.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental dengan metode acak terkontrol. Menggunakan 20 ekor mencit (*Mus musculus* L.) jantan galur Balb/c berumur 3 - 4 bulan yang dipilih secara *random* yang dibagi menjadi 4 kelompok,

dengan pengulangan sebanyak 5 kali, untuk digunakan sebagai penelitian. Penelitian dilakukan di Laboratorium Program Studi Pendidikan Dokter Unila dan pembuatan preparat histologi di bagian Patologi di Balai Penyidikan dan Pengujian Veteriner (BPPV) Regional III Bandar Lampung. Waktu penelitian selama 1 bulan.

Prosedur penelitian yang dilakukan adalah sebagai berikut: buah mahkota dewa disiapkan dengan cara dibuat ekstrak menggunakan pelarut air, lalu mencit sebanyak 20 ekor dikelompokkan dalam 4 kelompok, yaitu kelompok I sebagai kontrol normal (hanya diberi aquades 1 mL dan tidak diberikan ekstrak buah mahkota dewa), kelompok II adalah kelompok perlakuan coba dengan pemberian ekstrak buah mahkota dewa dengan dosis 2,3 gr/KgBB, kelompok III adalah kelompok perlakuan coba dengan pemberian ekstrak buah mahkota dewa dengan dosis 4,6 gr/kgBB (merupakan dosis yg lazim digunakan di masyarakat), dan kelompok IV adalah kelompok perlakuan coba dengan pemberian ekstrak buah mahkota dewa dosis 9,2 gr/kgBB. Setelah diberikan waktu untuk beradaptasi mencit dicekoki dengan ekstrak buah mahkota dewa selama 14 hari, satu kali setiap hari. Mencit tetap diberikan makan dan minum secara *ad libitum*. Setelah 14 hari, perlakuan dihentikan, lalu lima mencit dari tiap kelompok dinarkosis dengan kloroform, dilakukan laparotomi, dan diambil ginjalnya untuk dibuat sediaan mikroskopis. Pembuatan sediaan mikroskopis menggunakan metode paraffin dan pewarnaan Hematoksin Eosin. Sediaan mikroskopis diperiksa dibawah mikroskop sinar dengan pembesaran 400X. Data yang diperoleh dianalisis menggunakan program SPSS versi 17.0, dengan metode uji statistik *one way ANOVA* dan uji korelasi Pearson.

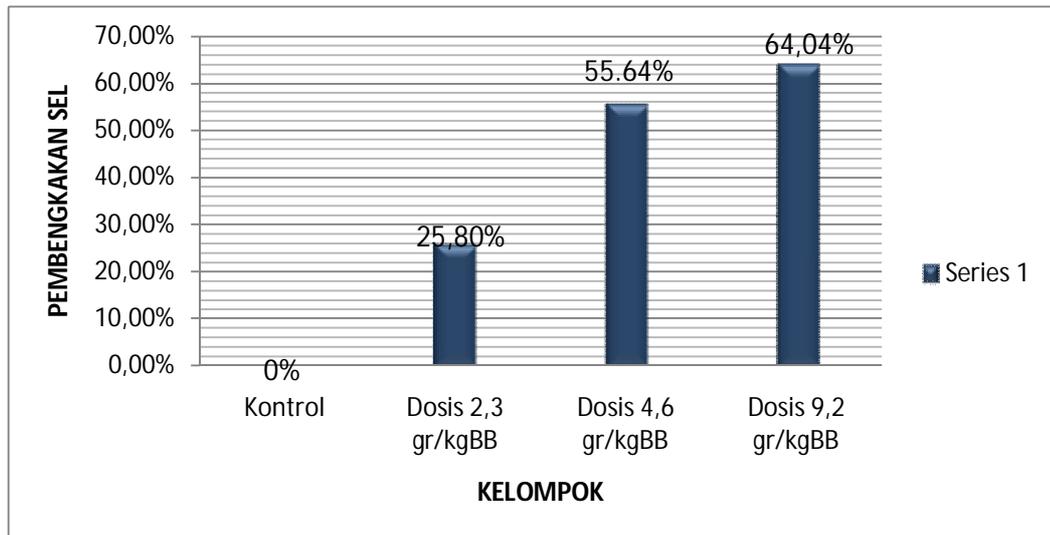
Variabel yang digunakan dalam penelitian ini meliputi variabel independen dan variabel dependen. Variabel independen adalah dosis pemberian ekstrak buah mahkota dewa, sedangkan variabel dependen variabel dependen adalah gambaran histopatologi tubulus proksimal ginjal mencit.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Setelah dilakukan penelitian didapatkan hasil pengamatan berupa preparat ginjal pada masing-masing kelompok. Preparat ini kemudian dianalisis derajat pembengkakan selnya secara mikroskopik dengan bantuan mikroskop cahaya perbesaran 400x dalam 5 lapang pandang penglihatan. Kerusakan gambaran histopatologi ginjal berupa pembengkakan sel tubulus ginjal ini ternyata semakin luas seiring dengan peningkatan dosis perlakuan. Grafik perbandingan persentase sel yang mengalami pembengkakan sel tampak pada Gambar 1.

Hasil penilaian derajat pembengkakan sel tubulus proksimal pada gambaran mikroskopis ginjal kemudian dianalisis dengan menggunakan uji *one way ANOVA* dan didapatkan nilai $p = 0,000$ yang berarti terdapat perbedaan yang bermakna antara ke empat kelompok perlakuan. Untuk mengetahui perbedaan tingkat pembengkakan sel tubulus proksimal ginjal antar kelompok maka dilakukan analisis *Post Hoc LSD*. Hasil analisis menunjukkan nilai p kelompok kontrol dengan semua kelompok $< 0,05$ seperti yang terlampir pada lampiran 2,

yang artinya terdapat perbedaan yang signifikan antara gambaran histopatologi kelompok kontrol dengan gambaran pada kelompok lain.



Gambar 1. Grafik Rata-Rata Persentase Pembengkakan Sel Tubulus Proksimal Ginjal Mencit

Untuk mengetahui besarnya korelasi antara peningkatan dosis mahkota dewa dengan gambaran histopatologi tubulus proksimal ginjal mencit pada pengamatan secara mikroskopis maka dilakukan analisis korelasi Pearson. Kemudian didapatkan nilai $p=0,000$ yang menunjukkan bahwa korelasi antara peningkatan dosis mahkota dewa dengan gambaran histopatologi adalah bermakna. Nilai korelasi Pearson didapatkan sebesar 0,970 menunjukkan arah korelasi positif dengan kekuatan korelasi sangat kuat.

Berdasarkan hasil penelitian yang telah dilakukan didapatkan hasil yang menunjukkan adanya pengaruh pemberian ekstrak buah mahkota dewa selama 14 hari terhadap gambaran histopatologi tubulus proksimal ginjal mencit. Kerusakan gambaran histopatologi ini khususnya berpengaruh pada tubulus proksimal ginjal dimana sel-sel epitelnya mengalami pembengkakan sel. Seperti yang terlihat pada hasil penelitian di kelompok II, III dan IV. Pembengkakan sel ini merupakan satu dari dua pola perubahan morfologik yang berkaitan dengan jejas reversibel yang dapat dikenali dengan mikroskop cahaya (Robbins dkk., 2007).

Kerusakan yang terjadi pada tubulus proksimal ini disebabkan karena 2/3 dari ultrafiltrat glomerulus, secara terus menerus direabsorpsi pada tubulus. Proses transpor yang terjadi pada tubulus proksimal juga memungkinkan terjadinya akumulasi toksin-toksin intrarenal, sehingga mempertinggi konsentrasi lokal dari bahan-bahan berbahaya tersebut (Their, 1985). Fitriani (2006) dalam penelitiannya juga menyebutkan bahwa sel epitel tubulus proksimal ginjal ini merupakan sel yang mudah hancur oleh toksin. Sehingga kadar yang tinggi dari aktivitas metabolik sel tubulus proksimalis menyebabkan mereka rentan terhadap iskemia dan toksin (Underwood, 1999).

Dari penelitian ini dapat dibuktikan bahwa buah mahkota dewa selain sebagai zat yang berkhasiat sebagai obat maupun zat antioksidan ternyata juga memiliki efek lain yang merugikan dari kandungan senyawa-senyawa yang ada di dalamnya. Kandungan senyawa tersebut antara lain senyawa flavonoid. Efek senyawa flavonoid ini dalam tubuh adalah inhibisi COX, LOX, dan beberapa derivatnya juga berefek sebagai inhibisi *nitric oxide synthase* (NOS). Flavonoid menunjukkan aktivitas anti-inflamasi secara *in vitro* maupun *in vivo*. Beberapa mekanisme aksi selular flavonoid menunjukkan aktivitas tersebut. Senyawa ini mungkin memiliki mekanisme aksi seluler yang multipel, namun kontribusi sebagai agen anti-inflamasi terpenting adalah pengaruhnya pada aktivitas enzim eicosanoid seperti yang terlihat pada gambar 17 (Kim dkk., 2004).

Inhibisi enzim eicosanoid di atas kemudian akan berimbas pada penurunan konsentrasi prostaglandin. Efek samping penurunan konsentrasi prostaglandin ini akan meningkatkan pengurangan aliran darah ginjal (vasokonstriksi) dan filtrasi glomerulus disertai retensi cairan dan edema (Nasution, 1992). Penelitian pada binatang neonatus juga menyebutkan bahwa inhibisi sintesis PG oleh nonspesifik COX inhibitor menyebabkan vasokonstriksi yang reversibel dengan reduksi pada GFR dan *Renal Blood Flow* (RBF) (Drukker, 2002).

Vasokonstriksi intrarenal jelas akan menyebabkan penurunan aliran plasma glomerulus dan penurunan penyaluran oksigen ke tubulus di medulla bagian luar (*pars asendens* yang tebal dan segmen lurus tubulus proksimal). Vasokonstriksi intrarenal ini ternyata dapat juga diperantarai oleh cedera endotel subletal yang menyebabkan peningkatan pengeluaran vasokonstriktor endotel *endotelin* dan penurunan pembentukan vasodilator *nitrat oksida* (Robbins dkk., 2007).

Penurunan aliran darah dan penyaluran oksigen selama periode subakut (14 hari) ini akan menimbulkan tipe jejas iskemik dan hipoksik. Efek pertama hipoksia adalah pada respirasi aerobik sel, yaitu fosforilasi oksidatif oleh mitokondria. Sebagai akibat penurunan tegangan oksigen, pembentukan ATP intrasel jelas berkurang. Hasil deplesi ATP ini mempunyai efek yang luas pada banyak sistem dalam sel. Salah satunya adalah pada aktivitas pompa natrium yang diatur oleh ATP membran plasma menurun, sehingga terjadi akumulasi natrium intrasel dan difusi kalium keluar sel. Perolehan bersih solute natrium disertai hasil isosmotik cairan inilah yang kemudian menyebabkan pembengkakan seluler (Robbins dkk., 2007). Keadaan ini ternyata diperberat juga oleh efek dari senyawa saponin yang terkandung dalam buah mahkota dewa, dimana saponin memodulasi ekskresi natrium di tubulus renalis dengan menghambat aktivitas Na^+ -ATPase secara spesifik (Souza dkk., 2004). Sehingga terjadi pembengkakan sel akibat akumulasi natrium intrasel yang akan menarik air ke dalam sel.

Jika hipoksia tidak dihilangkan, perburukan fungsi mitokondria dan peningkatan permeabilitas membran selanjutnya menyebabkan kerusakan morfologik. Apabila sitoskeleton rusak, gambaran ultrastruktur seperti mikrovili hilang, hilangnya perlekatan intersel dan permukaan sel akan menggelembung. Mitokondria, retikulum endoplasma, dan semua sel biasanya tampak

membengkak karena pengaturan osmotik hilang. Pembengkakan sel dapat menjadi perubahan morfologik yang sulit diamati oleh mikroskop cahaya dan mungkin lebih tampak pada tingkat seluruh organ. Secara mikroskopik, bisa tampak vakuola kecil, jernih di dalam sitoplasma. Vakuola itu menggambarkan segmen retikulum endoplasma yang berdistensi dan menekuk. Pola jejas nonletal ini kadang-kadang disebut juga perubahan hidropik atau degenerasi vakuolar (Robbins dkk., 2007).

Banyak cara berbeda dapat menginduksi suatu jejas sel. Mekanisme cedera tertentu dan manifestasi seluler maupun jaringan yang terjadi adalah bersifat kompleks dan saling terjalin erat dengan jalur intrasel lain. Sehingga terjadinya cedera pada suatu sel tidak hanya dapat disebabkan oleh satu mekanisme cedera saja melainkan dapat merupakan pengaruh dari bentuk jejas sel yang lain. Seperti jejas akibat radikal bebas maupun jejas akibat bahan toksik. Jika pengaruh buruk yang menimbulkan perubahan morfologik pada sel yang cedera dapat dihilangkan, setelah beberapa saat semua gangguan akan reversibel dan perubahan akan kembali menjadi normal. Namun jika pengaruhnya tetap terjadi, jejas akan menjadi ireversibel (Price dkk., 1994).

Berdasarkan hasil pengamatan didapatkan gambaran pembengkakan sel dan belum ditemukan adanya degenerasi vakuolar atau gambaran vakuolisasi pada retikulum endoplasma, sehingga variabel yang diamati beralih pada pembengkakan sel. Gambaran kerusakan histopatologi ginjal yang diperoleh ini merupakan gangguan yang bersifat reversibel (Robbins dkk., 2007).

Pada penelitian ini didapatkan gambaran kerusakan yang belum mengarah ke keadaan gagal ginjal akut. Selama penelitian berlangsung tidak terjadi perubahan aktivitas maupun gejala-gejala klinis yang mencolok pada kelompok II (dosis 2,3 gr/kgBB) dan III (dosis 4,6 gr/kgBB). Sedangkan pada kelompok IV (dosis 9,2 gr/kgBB) terjadi perubahan aktivitas, namun tidak begitu berarti pada hewan percobaan. Diduga pemberian ekstrak buah mahkota dewa sampai dosis 9,2 gr/kgBB selama 14 hari belum menimbulkan gambaran gangguan ginjal yang berarti, seperti NTA maupun gagal ginjal akut, sehingga memungkinkan ginjal untuk segera memperbaiki kerusakan-kerusakan yang terjadi. Diyakini bila penelitian diteruskan terutama dengan dosis kronik, maka akan dapat terjadi gangguan maupun kerusakan ginjal yang nyata.

Hasil analisis uji statistik *One way ANOVA* untuk mengetahui pengaruh pemberian ekstrak buah mahkota dewa terhadap gambaran histopatologi tubulus proksimal ginjal mencit pada gambaran pembengkakan sel didapatkan nilai $p = 0,000$. Nilai ini menunjukkan adanya perbedaan yang bermakna diantara empat kelompok sampel dalam gambaran pembengkakan sel. Untuk mengetahui kelompok yang dapat menyebabkan kerusakan gambaran histopatologi tubulus proksimal ginjal secara signifikan dilakukan analisis *Post Hoc LSD*. Hasil ini menunjukkan nilai p kelompok kontrol dengan semua kelompok $< 0,05$, yang artinya terdapat perbedaan yang signifikan antara gambaran histopatologi kelompok kontrol dengan gambaran pada kelompok lain. Berdasarkan hasil uji *one way Anova* dan *Post Hoc LSD* ini maka dapat diambil kesimpulan bahwa

terdapat pengaruh dari pemberian buah mahkota dewa terhadap gambaran histopatologi tubulus proksimal ginjal mencit.

Untuk melihat seberapa jauh korelasi peningkatan dosis pemberian ekstrak buah mahkota dewa pada kelompok II, III dan IV dengan gambaran histopatologi tubulus proksimal ginjal mencit, maka dilakukan uji korelasi pearson. Berdasarkan hasil uji korelasi pearson didapatkan nilai kekuatan korelasi sebesar 0,970 (sangat kuat), artinya terdapat korelasi yang sangat kuat antara peningkatan dosis mahkota dewa terhadap gambaran histopatologi tubulus proksimal ginjal mencit jantan. Arah korelasi + (positif) artinya semakin besar dosis ekstrak buah mahkota dewa yang diberikan maka persentase kerusakan histopatologi ginjal (pembengkakan sel tubulus proksimal) mencit juga semakin besar.

Seperti yang telah diketahui bahwa kandungan flavonoid yang ada dalam buah mahkota dewa ini memiliki fungsi sebagai antioksidan. Flavonoid mampu menstabilkan radikal bebas dan menghambat terjadinya reaksi berantai dari pembentukan radikal bebas yang dapat menimbulkan stress oksidatif (Safitri dkk., 2001). Namun menurut Gordon (1993) pada konsentrasi antioksidan yang ditambahkan dapat berpengaruh pada laju oksidasi. Pada konsentrasi tinggi, aktivitas antioksidan grup fenolik sering lenyap bahkan antioksidan tersebut menjadi prooksidan. Sehingga dapat disimpulkan bahwa peningkatan dosis mahkota dewa sebagai antioksidan dapat mengubah fungsi antioksidan itu sendiri sehingga beralih fungsi menjadi prooksidan yang dapat merusak sel sebagaimana radikal bebas. Sehingga keadaan ini akan semakin memperburuk kerusakan jaringan yang ada.

KESIMPULAN

Pemberian ekstrak buah mahkota dewa dengan dosis lazim di masyarakat (4,6 gr/kgBB) menyebabkan terjadinya kerusakan pada gambaran histopatologi tubulus proksimal ginjal mencit (*Mus musculus* L.) jantan galur Balb/c secara signifikan, dan kerusakan semakin meningkat dengan peningkatan dosis.

DAFTAR PUSTAKA

- Arini, S., Nurmawan, D., Alfiani, F., Hertiani, T. 2003. Daya antioksidan dan kadar flavonoid hasil ekstraksi etanol-air daging buah mahkota dewa (*Phaleria macrocarpa* (Scheff.) Boerl.). *Buletin Penalaran Mahasiswa UGM*. 10 (1): 2-6.
- Burkill, I.H. 1966. a dictionary of the economic products of the Malay penninsula. Dalam : *Kandungan antioksidan tanaman mahkota dewa (Phaleria macrocarpa* Shceff. Boerl). Soeksmanto. Fakultas Farmasi, Universitas Pancasila. Jakarta.
- Drukker A. 2004. The Adverse Renal Effects of Prostaglandin-Synthesis Inhibition in The Fetus and Newborn. *Paediatr Childs Health* 2002. 7(8):538-543.
- Fitriani, Z.A. dan Dharmana, E. 2006. Pengaruh pemberian cacing tanah (*Pheretima aspergillum*) terhadap gambaran histologis ginjal mencit balb/c. [Media Medika Indonesiana](#). 41(1):42.

- Gordon, M.H. 1993. The mechanism of antioxidants action in vitro. Di dalam: *Food Antioxidants*. B.J.F. Hudson, editor. Applied Science.
- Guyton, C. dan Hall, E. 2008. *Fisiologi Kedokteran*. EGC. Jakarta.
- Harmanto, N. 2002. *Sehat dengan Ramuan Tradisional Mahkota Dewa Obat Pusaka Para Dewa*. Agro Media Pustaka. Jakarta.
- Harmanto, N. 2003. *Conquering Disease in Unison with Mahkota Dewa Phaleria Macrocarpa*. First Edition. P.T. Mahkotadewa Indonesia. Jakarta.
- Kim H.P., Son K.H., Chang H.W., Kang S.S. 2004. Anti-inflammatory plant flavanoids and cellular action mechanisms. *J Pharmacol Sci*. 96:229-245.
- Nasution A.R. 1992. efek samping obat anti Inflamasi non steroid. *Cermin Dunia Kedokteran* 78.
- Noviana N. 2003. *Gambaran Histopatologi Hati Tikus Putih Pada Pemberian Ekstrak Buah Mahkota Dewa (Phaleria macrocarpa (Sheff.)Boerl.)*. Skripsi. Fakultas Kedokteran. Universitas Gajah Mada. Yogyakarta.
- Padua, L.S., Bunyapraphatsara, N., Lemmens, R.H.M.S., 1999. *Plant resources of south east asia. medical and poisonous plants*. Dalam : *Kandungan antioksidan tanaman mahkota dewa (Phaleria macrocarpa Shceff. Boerl.)*. Soeksmanto, A., Hapsari, Y., Simanjuntak P. *Biodiversitas*. 8(2):92-95.
- Price, S.A. dan Wilson, L.M., 1994. *Patofisiologi, Buku 1*, diterjemahkan oleh Anugerah, P. EGC. Jakarta.
- Robbins, S., Ramzi, R., Vinay, K. 2007. *Robbins Dasar Patologi Penyakit Edisi 7*. EGC. Jakarta. Hal : 812-820.
- Safitri, R., Melani, A., Rumampuk, R.J. 2001. Interaksi Beberapa Antioksidan Alami. Dalam: *Seminar Nasional dan Lokakarya pemahaman Konsep Radikal Bebas dan Peranan Antioksidan Dalam Meningkatkan Kesehatan Menuju Indonesia Sehat 2010*. FMIPA Universitas Padjajaran. Bandung.
- Soeksmanto, Arif., Hapsari, Y., Simanjuntak, P., 2007. Kandungan antioksidan pada beberapa bagian tanaman mahkota dewa [*Phaleria macrocarpa* (Scheff) Boerl. (Thymelaceae)]. *Biodiversitas*. 8(2):92-95.
- Soeksmanto, A. 2006. Pemberian ekstrak butanol buah tua mahkota dewa (*Phaleria macrocarpa*) terhadap jaringan ginjal mencit (*Mus Musculus*). *Biodiversitas* 7(3):278-281.
- Souza, A.M.D., Lara, L.S., Previato, J.O., Lopes, A.G. 2004. Modulation of sodium pumps by steroidal saponins. *Z. Naturforsch* 59c:432-436.
- Their, S.O., 1985. The kidney. In: Smith, L.M. and S.O. Their. (eds.). *Pathophysiology: The Biological Principles of Disease*. 2nd edition. Philadelphia: W.B. Saunders Co.
- Underwood, J.C.E. 1999. *Patologi Umum dan Sistemik*. Vol 2. EGC. Jakarta.