

SKRIPSI

PENGARUH LAMA PEMBERIAN SUSPENSI HERBAL KELADI TIKUS (*Typhonium flagelliforme*) TERHADAP GAMBARAN HISTOPATOLOGI GINJAL TIKUS PUTIH (*Rattus norvegicus*)



FAKULTAS KEDOKTERAN HEWAN
UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA
2010

**PENGARUH LAMA PEMBERIAN SUSPENSI HERBAL
KELADI TIKUS (*Typhonium flagelliforme*) TERHADAP
GAMBARAN HISTOPATOLOGI GINJAL
TIKUS PUTIH (*Rattus norvegicus*)**

Skripsi

Sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar
Sarjana Kedokteran Hewan

Pada

Fakultas Kedokteran Hewan, Universitas Airlangga

Oleh

Erlina Swardani
NIM 060610146

Menyetujui,

Komisi Pembimbing,

(Lilik Maslachah, M.Kes, drh.)
Pembimbing Pertama

(Prof. Dr. Sarmanu, MS, drh.)
Pembimbing Kedua

PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan bahwa dalam skripsi berjudul :

Pengaruh Lama Pemberian Suspensi Herbal Keladi Tikus (*Typonium flagelliforme*) terhadap Gambaran Histopatologi Ginjal Tikus Putih (*Rattus norvegicus*)

Tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu perguruan tinggi dan sepanjang pengetahuan saya juga tidak terdapat karya atau pendapat yang pernah ditulis atau diterbitkan oleh orang lain, kecuali yang secara tertulis diacu dalam naskah ini dan disebutkan dalam daftar pustaka.

Surabaya, 15 Juni 2010

Erlina Swardani
NIM. 060610146

Effects of the Administration of *Typhonium flagelliforme* Herbal Suspension on the Renal Histopathology Features of *Rattus norvegicus*

Erlina Swardani

ABSTRACT

The aim of research was to determine effects of the administration of *Typhonium flagelliforme* herbal suspension on the renal histopathology features of *Rattus norvegicus*.

Guinea pigs employed were 20 Wistar-strain males of *Rattus norvegicus* with body weight of 150 to 200 g and ages of 2 to 3 months randomly assigned to four treatment groups with fivefold replication. The control group (P_0) was treated with 3 ml of suspension solvents three times a day for a period of 4 weeks. Herbal suspension of *Typhonium flagelliforme* at the same dose of 0.06 ml/day was administered orally as much as 3 ml three times a day but with different duration of administration: P_1 was treated for 1 week, P_2 was treated for 2 weeks, and P_3 was treated for 4 weeks. The guinea pigs were then euthanized by using dietyl ether for resection of the kidneys for histopathological preparation. The preparation was then examined for data collection under a light microscope with magnification of 100x and 400x.

Examination results of renal histopathology preparation were analyzed by means of *Kruskal-Wallis* tests and, in case of any significant difference ($P<0.05$) among treatment groups, analyses were continued with Z-tests (multiple comparison tests). Results of the statistical test indicated significant differences ($P<0.05$) to the altered renal histopathology features of the rodent. In conclusion, administration of *Typhonium flagelliforme* herbal suspension for 7 days was already capable of resulting in altered renal histopathology features of mild hemorrhage, moderate necrosis, moderate tubular degeneration, and mild glomerulonephritis. More prolonged administration was capable of leading to more severe damages in the rodents' renal histopathology features of hemorrhage, tubular degeneration, glomerulonephritis, and necrosis with severe degree of damage.

Key words : *typhonium flagelliforme* herbal suspension effects, renal histopathology

UCAPAN TERIMA KASIH

Puji syukur kehadirat Allah SWT atas nikmat, karunia dan hidayah yang telah dicurahkan sehingga penulis dapat melaksanakan penelitian dan menyelesaikan skripsi dengan judul **Pengaruh Lama Pemberian Suspensi Herbal Keladi Tikus (*Typhonium flagelliforme*) terhadap Gambaran Histopatologi Ginjal Tikus Putih (*Rattus norvegicus*).**

Pada kesempatan ini penulis ingin menyampaikan ucapan terima kasih kepada :

Dekan Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Airlangga Prof Hj. Romziah Sidik, PhD., drh., atas kesempatan mengikuti pendidikan di Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Airlangga.

Lilik Maslachah, M.Kes., drh., selaku pembimbing pertama dan Prof. Dr. H. Sarmanu, M.S., drh., pembimbing serta atas kesediannya dalam memberikan bimbingan, saran, dan nasehat sampai dengan selesaiya skripsi ini..

Ajik Azmijah, S.U., drh., selaku ketua penguji, dosen pembimbing penelitian serta selaku dosen wali yang selalu memberi nasehat dan masukan akademis selama penulis menempuh pendidikan di Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Airlangga, Yuni Priyandani, S.si., Apt., Sp.FRS., selaku sekretaris penguji serta Ratna Damayanti, M.Kes., drh., selaku anggota penguji.

Dr. Tatik serta para staf departemen biokimia Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga atas kesediaannya untuk memberi ijin penelitian di lab.

Biokimia FK UNAIR. Pak Heri lab. Biokimia FK UNAIR dan Ibu Titik lab. Farmasi Veteriner FKH UNAIR atas bantuan teknik dalam proses penelitian ini.

Terkhusus ayahanda tercinta Suwarto, Ibunda Erlin Rustiati, atas bantuan do'anya, dorongan dan semangat yang telah diberikan. Saudara-saudaraku, Riga Ayu, Erliana Putri, Erwin Wardiyanto, Nurfadilah dan Niswatin yang setia mengirimkan bantuannya, serta Agus Setiawan buat bantuannya dalam pembuatan skripsi dan dorongan semangatnya.

Teman-teman satu penelitian, Feni dan Deha. Sahabat-sahabatku, Ria, Elin, Fita, Icha, Nono', Intan, Dinar, Iin, Indy, Lila, Cindy, Nia, Sigit, Andrika, Risma dan semua teman-teman angkatan 2006.

Penulis menyadari bahwa dalam tulisan ini masih banyak kekurangan dan masih jauh dari sempurna. Oleh karena itu, penulis sangat mengharapkan kritik dan saran yang membangun untuk dijadikan koreksi demi penulisan skripsi ini. Dengan segala kerendahan hati, penulis berharap semoga penelitian ini berguna untuk kemajuan ilmu pengetahuan dan dapat memberikan sumbangan pemikiran di bidang Kedokteran Hewan serta semua pihak yang membutuhkan.

Surabaya, 15 Juni 2010

Penulis

DAFTAR ISI

	Halaman
LEMBAR PENGESAHAN.....	ii
HALAMAN PERNYATAAN.....	iii
ABSTRACT	vi
UCAPAN TERIMA KASIH	vii
DAFTAR ISI	ix
DAFTAR TABEL	xi
DAFTAR GAMBAR.....	xii
DAFTAR LAMPIRAN	xiii
SINGKATAN DAN ARTI LAMBANG	xv
 BAB 1 PENDAHULUAN	1
1.1 Latar belakang	1
1.2 Rumusan Masalah.....	4
1.3 Landasan Teori	4
1.4 Tujuan Penelitian.....	5
1.5 Manfaat Penelitian.....	5
1.6 Hipotesis Penelitian	5
 BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA.....	6
2.1 Tinjauan tentang tanaman Keladi Tikus (<i>Typonium flagelliforme</i>)	6
2.1.1 Klasifikasi Tanaman Keladi tikus	6
2.1.2 Morfologi.....	6
2.1.3 Kandungan.....	8
2.1.4 Kegunaan.....	9
2.2 Tinjauan tentang ginjal	10
2.2.1 Anatomi dan Fisiologi Ginjal	10
2.2.2 Fungsi Ginjal	14
2.2.3 Patologi Ginjal	15
2.3 Tinjauan tentang Tikus Putih (<i>Rattus norvegicus</i>)	17
 BAB 3 MATERI DAN METODE PENELITIAN	18
3.1 Tempat dan Waktu Penelitian	18
3.2 Materi Penelitian	18
3.2.1 Hewan Percobaan.....	18
3.2.2 Bahan Penelitian	18
3.2.1 Alat-alat Penelitian.....	19
3.3 Metode Penelitian	19

3.3.1 Persiapan Hewan Coba.....	19
3.3.2 Penentuan Dosis.....	20
3.3.3 Pembuatan Suspensi.....	20
3.3.4 Perlakuan	21
3.3.5 Pembuatan Preparat Histopatologis	22
3.3.6 Variabel Penelitian	23
3.3.7 Pemeriksaan Preparat Histopatologi	24
3.3.8 Rancangan Percobaan dan Analisis Data	26
3.3.9 Diagram Alur Penelitian.....	27
 BAB 4 HASIL PENELITIAN.....	28
4.1 Hasil Preparat Histopatologi Ginjal Tikus	28
 BAB 5 PEMBAHASAN	33
5.1 Hasil Pemeriksaan Histopatologi Ginjal.....	33
 BAB 6 KESIMPULAN DAN SARAN	37
6.1 Kesimpulan	37
6.2 Saran	37
 RINGKASAN.....	38
 DAFTAR PUSTAKA	41
 LAMPIRAN	45

DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
3.1 Skoring perubahan gambaran preparat histopatologi ginjal.....	25
4.1 Nilai rank dan skoring perubahan gambaran histopatologi ginjal tikus putih <i>(Rattus norvegicus)</i> akibat pemberian suspensi herbal keladi tikus <i>(Typhonium flagelliforme)</i>	29



DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
2.1 Tanaman keladi tikus (<i>Typhonium flagelliforme</i>).....	7
2.2 Struktur anatomi ginjal.....	10
2.3 Struktur nefron.....	11
3.1 Diagram alur penelitian.....	27
4.1 Gambaran histopatologi ginjal tikus putih yang diberi dengan pelarut obat selama 4 minggu (P0).....	30
4.2 Gambaran histopatologi ginjal tikus putih yang diberi dengan suspensi herbal keladi tikus selama 1 minggu (P1)	31
4.3 Gambaran histopatologi ginjal tikus putih yang diberi dengan suspensi herbal keladi tikus selama 2 minggu (P2)	31
4.4 Gambaran histopatologi ginjal tikus putih yang diberi dengan suspensi herbal keladi tikus selama 4 minggu (P3)	32
4.5 Gambaran histopatologi ginjal tikus putih yang diberi dengan suspensi herbal keladi tikus selama 4 minggu (P3) terdapat perubahan berupa glomerulonefritis.....	32

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	Halaman
1. Formulasi dan cara pembuatan suspensi herbal keladi tikus.....	45
2. Prosedur Pembuatan Preparat Histopatologi	46
3. Rumus besar sampel penelitian	50
4. Penentuan dosis terapeutik suspensi herbal keladi tikus <i>(Typhonium flagelliforme)</i> pada tikus putih (<i>Rattus norvegicus</i>)	51
5. Konversi perhitungan dosis untuk berbagai jenis hewan dan manusia.....	52
6. Volume maksimum larutan obat yang dapat diberikan pada berbagai hewan ..	53
7. Rata-rata skoring histopatologi ginjal tikus putih pada perubahan perdarahan	54
8. Analisis Statistik Uji <i>Kruskal-Wallis</i> dan Uji Z untuk Perubahan Perdarahan .	55
9. Rata-rata skoring histopatologi ginjal tikus putih pada perubahan degenerasi tubuler	58
10. Analisis Statistik Uji <i>Kruskal-Wallis</i> dan Uji Z untuk Perubahan Degenerasi tubuler	59
11. Rata-rata skoring histopatologi ginjal tikus putih pada perubahan glomerulonefritis.....	63
12. Analisis Statistik Uji <i>Kruskal-Wallis</i> dan Uji Z untuk Perubahan glomerulonefritis	64
13. Rata-rata skoring histopatologi ginjal tikus putih pada perubahan nekrosis.....	67
14. Analisis Statistik Uji <i>Kruskal-Wallis</i> dan Uji Z untuk Perubahan Nekrosis ...	68

15. Foto Dokumentasi Penelitian.....	71
--------------------------------------	----



SINGKATAN DAN ARTI LAMBANG

kg	= kilogram
g	= gram
cm	= centimeter
°C	= derajat celcius
ml	= mililiter
mg	= milligram
%	= persen
>	= lebih besar
<	= lebih kecil
RIP	= <i>Ribosome Inacting Protein</i>
PDAM	= Perusahaan Daerah Air Minum
RAL	= Rancangan Acak Lengkap
ATP	= <i>Adenosin Tri Phospat</i>
CMC Na	= Carboxy Methyl Celulose Natrium
Sir. Simplex	= Sirupus simplex
LP	= Lapang Pandang
R	= Rank

BAB 1 PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Indonesia sangat kaya akan sumber alam yang dapat digunakan sebagai obat termasuk bahan-bahan obat tradisional. Pemanfaatan tanaman obat atau bahan alam sudah dilakukan oleh manusia sejak dulu terutama untuk mengatasi masalah-masalah kesehatan (Dalimarta, 2000).

Masyarakat Indonesia sejak zaman dahulu mengenal dan memakai tanaman berkhasiat obat sebagai salah satu upaya dalam penanggulangan masalah kesehatan. Pengetahuan tentang tanaman obat ini merupakan warisan budaya bangsa Indonesia berdasarkan pengalaman, yang secara turun temurun telah diwariskan oleh generasi terdahulu kepada generasi berikutnya termasuk generasi sekarang ini. Peranan obat tradisional khususnya tanaman yang berkhasiat obat dalam pelayanan kesehatan dapat ditingkatkan dengan upaya pengenalan, pengujian dan pengembangan terhadap khasiat dan keamanan suatu tanaman obat (Hembing, 1992).

Bahan obat yang berasal dari tumbuhan mempunyai kandungan kimia dalam jumlah yang tidak membahayakan bagi tubuh untuk dikonsumsi, tetapi sebagian tumbuhan memberikan efek yang tidak diinginkan apabila dikonsumsi dalam jumlah yang besar dan jangka waktu yang lama akan terakumulasi dalam jaringan atau organ tubuh seperti ginjal dan hati sehingga dapat menyebabkan kerusakan organ tersebut (Efendi, 2006).

Manusia sejak dulu telah melakukan upaya untuk menanggulangi berbagai kesulitan akibat penyakit dengan memanfaatkan obat tradisional yang berasal dari tumbuhan maupun hewan. Obat tradisional banyak dimanfaatkan baik di daerah pedesaan maupun perkotaan sebagai alternatif selain pengobatan modern. Metode ini telah lama dipraktekkan bukan hanya di negara berkembang, namun juga di negara maju (Dalimartha, 2000).

Salah satu tanaman obat yang digunakan sebagai obat tradisional yaitu Keladi Tikus. Bagian yang digunakan untuk pengobatan adalah keseluruhan tanaman tersebut. Mulai dari akar (umbi), batang, daun hingga bunga. Keladi tikus adalah obat tradisional untuk pengobatan koreng, frambusia, kanker payudara, kanker paru-paru, kanker cervic, leukimia, serta menetralisir racun narkoba (Teo, 2007). Hasil penelitian yang dilakukan oleh Chris K.H.Teo (1995), menunjukkan ekstrak *Typhonium flagelliforme* dan campuran bahan alami lainnya membantu detoxifikasi jaringan darah. Ramuan ini akan semakin baik bila diberikan bersama-sama dengan bahan herba lain, seperti sambiloto, temu putih dan rumput mutiara. Ramuan ini mengandung *Ribosome Inacting Protein* (RIP) dan zat antioksidan. Bahan RIP berfungsi menonaktifkan perkembangan kanker dan zat antioksidan berfungsi mencegah kerusakan gen. Selain itu ekstrak *Typhonium flagelliforme* juga dapat berfungsi sebagai antiinflamasi atau anti peradangan. Hasil penelitian yang dilakukan oleh Zhong dkk (1997) menunjukkan bahwa ekstrak air dan alkohol dari *Typhonium flagelliforme* mempunyai efek mencegah batuk, menghilangkan dahak, antiasmatik, analgesik, antiinflamasi dan bersifat sedatif. Namun pada konsentrasi 720 g/kg ekstrak air,

900 g/kg ekstrak alkohol dan 3240 g/kg ekstrak ester tanaman ini dapat meracuni tubuh. Di Indonesia tanaman ini diketemukan oleh seorang yang bernama Patoppoi di Pekalongan Jawa Tengah (Nizar, 2007).

Kapsul keladi tikus merupakan salah satu obat tradisional yang sudah banyak digunakan dalam masyarakat terutama sebagai antikanker dengan dosis yang tercantum pada etiket yaitu 3,3 g/hari dengan pemakaian 3 kali sehari sebanyak 2 kapsul. Pada setiap kapsul keladi tikus mengandung 550 mg serbuk simplisia keladi tikus, yang berarti setiap konsumen mendapatkan dosis 3,3 g/hari. Lama terapi kanker biasa dilakukan dalam jangka lama sehingga pada penelitian ini akan diteliti lama penggunaan kapsul keladi pada hewan coba tikus putih. Efek penggunaan kapsul keladi tikus dalam jangka lama dengan melihat gambaran histopatologi ginjal dalam penelitian ini dilakukan selama 1 minggu, 2 minggu dan 4 minggu.

Obat tradisional jika dikonsumsi dalam jangka waktu lama yang akan memperberat kerja hati dan ginjal sehingga dapat membahayakan fungsi kedua organ tersebut (Kardinan dan Taryono, 2003). Ginjal sangat mudah terserang oleh efek toksik dari obat-obatan dan bahan kimia karena ginjal menerima 25% dari curah jantung sehingga mudah kontak dengan zat kimia dalam jumlah besar, interstitial yang hiperosmotik memungkinkan zat kimia dikonsentrasi pada daerah yang relatif hipovaskuler serta ginjal merupakan jalur ekskresi untuk kebanyakan obat (Price and Wilson, 1995). Ginjal mempunyai peranan penting dalam proses ekskresi bahan sisa metabolisme yang dilakukan oleh tubuh (Efendi, 2006). Oleh karena itu penelitian ini dilakukan untuk melihat gambaran

histopatologi ginjal akibat pemberian suspensi herbal tanaman keladi tikus (*Typhonium flagelliforme*) selama 1 minggu, 2 minggu dan 4 minggu.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang masalah yang telah diuraikan diatas, maka rumusan masalah yang diajukan adalah : Apakah lama pemberian suspensi herbal keladi tikus dengan dosis terapeutik selama 1 minggu, 2 minggu dan 4 minggu berpengaruh terhadap gambaran histopatologi ginjal tikus putih ?

1.3 Landasan Teori

Tanaman keladi tikus merupakan tanaman herbal berbatang basah dari family Araceae. Tanaman tumbuh liar pada tempat yang agak terlindung cahaya matahari dengan ketinggian hingga 1.000 meter di atas permukaan laut (Syahid, 2007). Secara konvensional, tanaman ini diperbanyak secara vegetatif dengan pemisahan umbi (Surachman, 2009).

Kandungan kimia dari tanaman keladi tikus adalah alkaloid, steroid, flavonoid, saponin dan glikosida dalam umbi yang dipanen pada umur 9 bulan (Syahid, 2007). Kandungan kimia yang terdapat dalam tanaman keladi tikus sebagian besar bermanfaat bagi tubuh seperti flavonoid yang merupakan salah satu golongan fenol alam terbesar dan terdapat pada seluruh tumbuhan (Markham and Andersen, 2006). Flavonoid berfungsi sebagai antioksidan, anti inflamasi, anti virus, anti bakteri dan anti parasit, juga sebagai anti alergi, anti trombosit dan diuresis (Harborne, 1993; Robinson, 1995). Selain mempunyai kandungan kimia

yang bermanfaat, dalam tanaman keladi tikus juga terdapat kandungan kimia yang bersifat toksik yaitu saponin karena dapat menyebabkan hemolisis eritrosit (Kam, 1999). Bila zat tersebut terakumulasi dalam ginjal dan berlangsung lama, maka sel-sel pada ginjal tidak lagi mampu mengkompensasi dan melangsungkan metabolisme, dan berakibat pada kematian sel atau nekrosis. Keadaan itu memacu kerusakan struktur histologi ginjal.

1.4 Tujuan Penelitian

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh lama pemberian suspensi herbal keladi tikus dengan dosis terapeutik selama 1 minggu, 2 minggu dan 4 minggu terhadap gambaran histopatologi ginjal tikus putih.

1.5 Manfaat Penelitian

Hasil penelitian ini diharapkan dapat melengkapi informasi dan memberikan data ilmiah tentang pengaruh lama pemberian suspensi herbal keladi tikus dengan dosis terapeutik selama 1 minggu, 2 minggu dan 4 minggu terhadap gambaran histopatologi ginjal tikus putih.

1.6 Hipotesis Penelitian

Berdasarkan rumusan masalah, hipotesis yang diajukan adalah pemberian suspensi herbal keladi tikus dengan dosis terapeutik selama 1 minggu, 2 minggu dan 4 minggu dapat menimbulkan perubahan terhadap gambaran histopatologis ginjal tikus putih.

BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Tinjauan tentang tanaman Keladi Tikus (*Typonium flagelliforme*)

2.1.1 Klasifikasi tanaman Keladi tikus

Klasifikasi *Thyponium flageliforme* sebagai berikut :

Kingdom : Plantae

Phylum : Tracheophyta

Class : Liliopsida

Ordo : Arales

Family : Araceae

Genus : Typhonium

Spesies : *Typhonium flagelliforme* (Lodd.) BL.

Nama Latin : *Typhonium divaricatum* (L.) Decne.

Nama Daerah : Bira kecil, daun panta susu, kalamayong, ileus, ki babi,

trenggiling mentik (Rahman, 2006).

2.1.2 Morfologi

Tanaman Keladi Tikus (*Typhonium flagelliforme*) adalah tanaman sejenis talas setinggi 25 cm hingga 30 cm dengan berat tanaman antara 10 sampai 20 gram, termasuk tumbuhan semak. Tumbuhan ini menyukai tempat yang lembab yang tidak terkena sinar matahari langsung. Tanaman berbatang basah ini biasanya tumbuh di dekat tempat terbuka pada ketinggian 1.000 meter di atas permukaan laut. Bentuk daun bulat dengan ujung runcing berbentuk jantung,

muncul dari umbi dan berwarna hijau segar. Umbi tanaman ini berbentuk bulat rata sebesar buah pala. Mahkota bunga berbentuk panjang kecil berwana putih mirip dengan ekor tikus, dari sinilah nama keladi tikus diberikan (Teo, 2007).



Gambar 2.1.Tanaman keladi tikus (*Typhonium flagelliforme*)
(Rahman, 2006)

Perkembangbiakan tanaman keladi tikus bisa menggunakan umbi atau anakan yang tumbuh dari umbi tersebut. Pada musim kemarau, batang tanaman ini menghilang. Pada musim hujan, tumbuhan ini muncul lagi di atas permukaan tanah dari umbi yang terpendam dalam tanah (Teo, 2007). Dalam pencarian umbi keladi tikus yang berkualitas untuk tujuan pengobatan seharusnya dipilih waktu yang tepat. Waktu yang tepat untuk pengambilan umbi adalah akhir musim hujan sampai pertengahan musim kemarau. Waktu - waktu setelah itu proses pembusukan umbi sudah mulai terjadi, dimana pada awal musim hujan tanaman mulai membentuk umbi baru. Tanda umbi yang berkualitas rendah bila saat dibelah kadar tepungnya sudah mulai berkurang dimana umbi lebih banyak berair.

Keladi tikus merupakan tanaman obat yang bermanfaat mengobati penyakit kanker khususnya kanker payudara (Syahid, 2008). Selain itu, tanaman

keladi tikus juga berkhasiat sebagai antiradang, dan dapat membekukan darah atau mengurangi perdarahan. Bagian yang digunakan untuk pengobatan adalah keseluruhan dari tanaman tersebut mulai dari akar (umbi), batang, daun hingga bunga (Teo, 2007).

2.1.3 Kandungan

Kandungan kimia dari tanaman keladi tikus masih belum banyak diketahui atau dipublikasikan, namun hasil analisis fitokimia di Balai Penelitian Tanaman Obat dan Aromatik menunjukkan bahwa kandungan kimia dari tanaman Keladi Tikus adalah alkaloid, steroid, flavonoid, glikosida dan saponin (Syahid, 2007). Diduga senyawa flavonoid yang berfungsi sebagai antioksidan inilah yang menyebabkan tanaman keladi tikus berpotensi dalam menyembuhkan penyakit kanker (Syahid, 2007).

Kandungan saponin dalam tanaman keladi tikus dapat berfungsi sebagai anti bakteri, dapat menurunkan kolesterol, mempunyai sifat sebagai antioksidan, antivirus dan anti karsinogenik (Juwi, 2008). Namun kandungan saponin di dalam tanaman dapat menyebabkan toksik dan urtikaria. Toksin saponin dikenal dengan *Sapotoksin* (Harper and Douglas, 2004). Kandungan flavonoid dapat bermanfaat dalam mekanisme pencegahan kanker (Markham & Andersen, 2006). Flavonoid juga berfungsi sebagai anti inflamasi, anti virus, anti bakteri dan anti parasit, juga sebagai anti alergi, anti trombosit dan diuresis (Harborne, 1993; Robinson, 1995). Selain itu, flavonoid juga diduga dapat melarutkan batu ginjal (Dwi, 2007).

Tanaman keladi tikus juga mengandung alkaloid. Alkaloid merupakan senyawa organik terbanyak yang ditemukan di alam dan memiliki unsur nitrogen dalam struktur kimianya (Sukardiman, 2009). Hampir seluruh alkaloid berasal dari tumbuhan dan tersebar luas dalam berbagai jenis tumbuhan. Jenis dari senyawa alkaloid bermacam-macam dengan berbagai fungsi. Namun senyawa alkaloid yang terdapat pada tanaman ini yaitu vinkristin dan vinblastin yang berfungsi sebagai anti karsinogenik (Evan, 2007).

Selain itu, tanaman keladi tikus juga mengandung steroid dan glikosid. Steroid merupakan senyawa yang berfungsi sebagai anti peradangan dan analgesik (meredakan rasa sakit). Jika dalam jumlah yang banyak maka dapat menyebabkan kerusakan jantung dan hati serta dapat menghentikan suplai darah pada sendi yang disebut dengan *Avascular necrosis* (Ulhy, 2008).

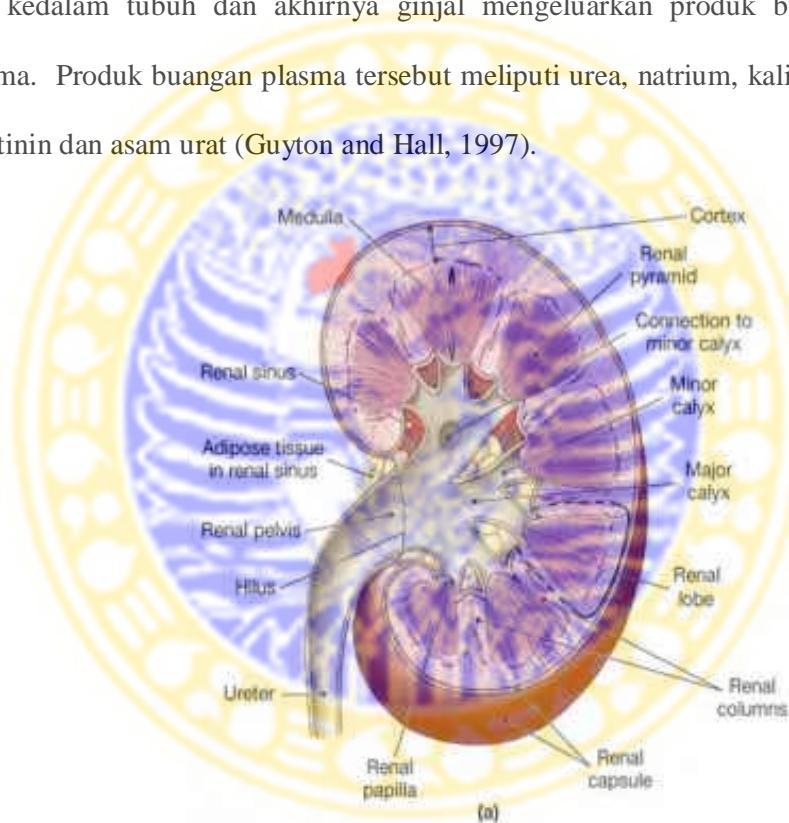
2.1.4 Kegunaan

Tanaman keladi tikus dapat digunakan dalam pengobatan alternatif herbal misalnya untuk pengobatan koreng, frambusia, penyakit kanker payudara, kanker paru-paru, kanker cervic, leukimia, serta tanaman ini diketahui dapat menetralisir racun narkoba. Selain itu, khasiat lain dari tanaman keladi tikus yaitu dapat digunakan sebagai pertolongan pertama untuk gigitan ular/lipan, untuk mengobati radang kulit (*pyoderma*), bisul (*furunculus*), tumor yang berasal dari pembuluh darah (*hemangioma*) serta menghilangkan efek buruk khemoterapi, bersifat antivirus dan antibakteri (Syahid, 2007).

2.2 Tinjauan tentang ginjal

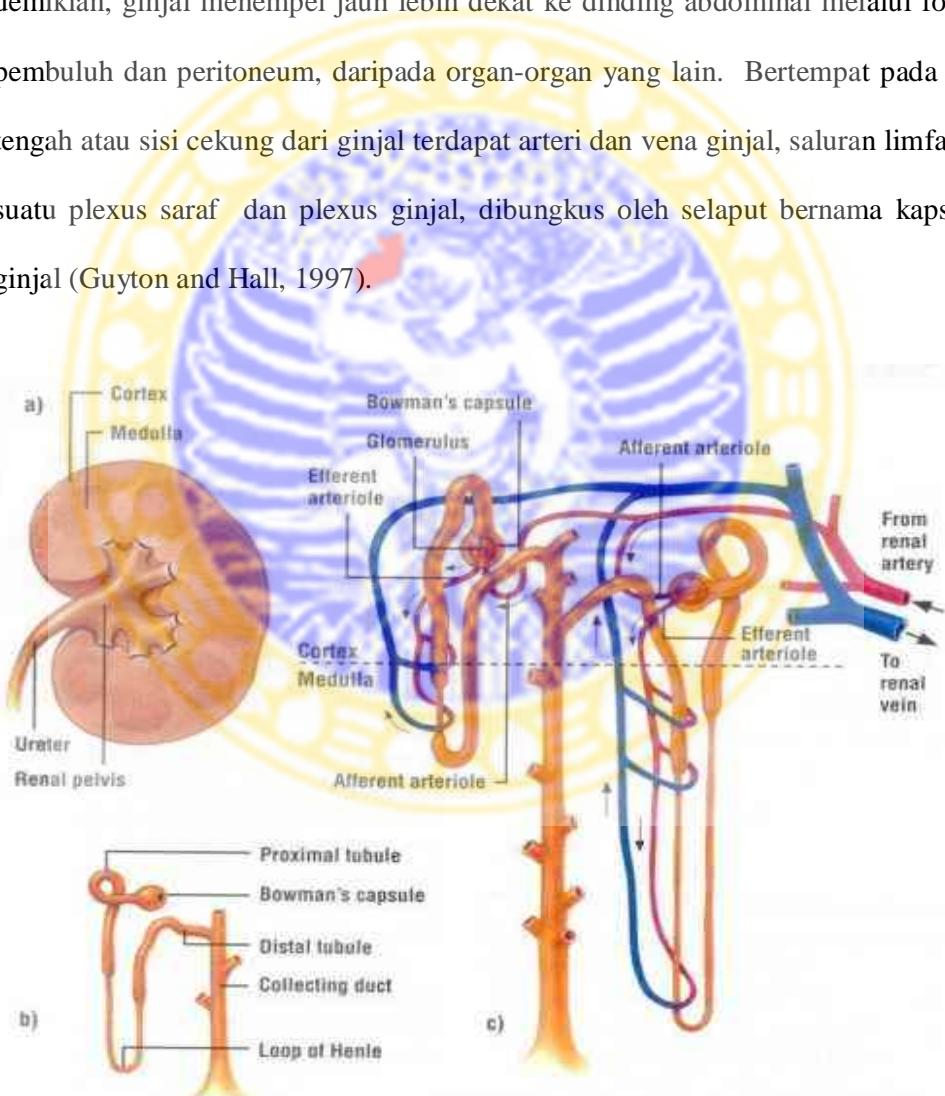
2.2.1 Anatomi dan fisiologi ginjal

Ginjal adalah organ ekskresi dalam vertebrata yang berbentuk mirip kacang yang merupakan organ yang menyaring plasma dari darah dan kemudian secara selektif menyaring kembali air dan unsur-unsur yang berguna untuk diserap lagi kedalam tubuh dan akhirnya ginjal mengeluarkan produk buangan dari plasma. Produk buangan plasma tersebut meliputi urea, natrium, kalium, klorida, kreatinin dan asam urat (Guyton and Hall, 1997).



Gambar 2.2. Struktur anatomi ginjal (Yanpuh, 2009)

Bentuk dan ukuran ginjal bervariasi tergantung pada umur dan spesies hewan (Guyton and Hall, 1997). Ginjal terletak pada bagian dorsal dari rongga abdominal pada tiap sisi dari aorta dan vena tepat pada posisi ventral terhadap vertebrata lumbal yang pertama. Seperti halnya organ abdominal lainnya ginjal dikatakan retroperitoneal, artinya terletak di luar rongga peritoneal. Namun demikian, ginjal menempel jauh lebih dekat ke dinding abdominal melalui fosia, pembuluh dan peritoneum, daripada organ-organ yang lain. Bertempat pada sisi tengah atau sisi cekung dari ginjal terdapat arteri dan vena ginjal, saluran limfatik, suatu plexus saraf dan plexus ginjal, dibungkus oleh selaput bernama kapsula ginjal (Guyton and Hall, 1997).



Gambar 2.3. Struktur nefron (Netter, 2006)

Ginjal tersusun dari dua bagian yaitu bagian luar yang disebut korteks dan bagian dalam disebut medula (Junqueira, 1997). Unit fungsional dari ginjal adalah nefron yang berperan dalam pembentukan urin. Setiap nefron berhubungan erat dengan suplai darah (Eroschenko, 2003). Fungsi dasar dari nefron adalah untuk membersihkan plasma darah dari substansi yang tidak diinginkan tubuh, sewaktu darah mengalir melalui ginjal. Substansi yang dibersihkan terutama hasil akhir metabolisme, seperti urea, kreatinin, asam urat, dan lain-lain. Beberapa substansi yang lain seperti ion-ion natrium, kalium, klorida dan hidrogen cenderung untuk berakumulasi di badan dalam jumlah yang berlebihan. Setiap nefron pada dasarnya terdiri dari glomerulus, tubulus proksimal, lengkung henle, tubulus distal dan duktus koligentes yang cukup panjang dimana cairan hasil filtrasi diubah menjadi urin dalam perjalanannya menuju pelvis ginjal (Guyton and Hall, 1997).

Glomerulus adalah sebuah jaringan yang mengandung lebih dari 50 cabang paralel kapiler yang beranastomose serta dilapisi sel-sel epitel (Guyton and Hall, 1997). Glomerulus dikelilingi oleh kapsula epitel berdinding ganda yang disebut *Bowman's Capsul*. Lapisan dalam kapsula ini meliputi kapiler glomerulus. Lapisan luar membentuk batas luar korpuskulus renal. Glomerulus menfiltrasi tiga zat, yaitu elektrolit (natrium, kalium, bikarbonat, klor dan fosfat), non elektrolit (asam amino dan *creatinin*), dan air (Price dan Wilson, 1995). Cairan yang difiltrasi dari kapiler glomerulus mengalir ke dalam Kapsula Bowman dan kemudian masuk ke tubulus proksimal, yang terletak pada korteks ginjal (Guyton and Hall, 1997).

Dari tubulus proksimal, cairan mengalir ke ansa henle yang masuk ke dalam medula renal. Setiap lengkung terdiri atas cabang desenden dan asenden. Dinding cabang desenden dan ujung cabang asenden yang paling rendah sangat tipis, oleh karena itu disebut bagian tipis dari ansa henle. Ditengah perjalanan kembali ke cabang asenden dari lengkung tersebut ke korteks, dindingnya menjadi lebih tebal seperti bagian lain dari sistem tubuler, oleh karena itu disebut bagian tebal dari cabang asenden (Guyton and Hall, 1997).

Setelah melewati ansa henle cairan akan memasuki tubulus distal, tubulus ini sama seperti tubulus proksimal namun terletak dalam korteks ginjal. Kemudian beberapa tubulus distal bersatu untuk membentuk tubulus kolektivus, akhir dari tubulus kolektivus ini keluar dari korteks dan masuk ke dalam medula dan menjadi duktus kolektivus. Beberapa duktus kolektivus bersatu untuk membentuk duktus kolektivus yang lebih besar dan berjalan paralel dengan ansa henle menembus melalui medula (Guyton and Hall, 1997).

Duktus kolektivus yang terbesar akan mengosongkan isinya ke dalam pelvis renalis melalui ujung dari papila renalis. Pada setiap ginjal terdapat kira-kira 250 duktus kolektivus yang besar dan masing-masing menyalurkan urin dari kira-kira 4000 nefron (Guyton and Hall, 1997).

Ketika filtrat glomerulus mengalir melalui tubulus-tubulus, lebih dari 90% air dan berbagai zat yang terlarut didalamnya secara normal direabsorbsi ke dalam sistem pembuluh darah, dan sejumlah kecil dari substansi juga diekskresikan ke dalam tubulus. Air dan substansi yang tidak direabsorbsi akan menjadi urin (Guyton and Hall, 1997)

2.2.2 Fungsi ginjal

Pada dasarnya ginjal mempunyai dua fungsi utama yaitu mengekskresikan sebagian besar hasil akhir metabolisme tubuh dan mengatur konsentrasi unsur-unsur dari cairan tubuh (Guyton and Hall, 1997). Faktor-faktor utama yang mempengaruhi kerja ginjal mencakup komposisi darah arterial, hormon dan sistem saraf otonom (Frandsen, 1992). Fungsi ekskresi ginjal adalah untuk mempertahankan homeostasis tubuh, mempertahankan volume cairan ekstraseluler, mengatur tekanan darah, komposisi darah dan volume cairan tubuh, menghasilkan urin dan mempertahankan keseimbangan asam basa serta mengekskresikan bahan kimia asing tertentu misalnya obat-obatan, hormon dan metabolit lain (Bijanti, 2009). Ginjal juga mengekskresi hasil metabolisme yang harus dibuang terutama hasil metabolisme protein seperti urea, kreatinin, asam urat, amonia (Thomson, 2001). Selain itu, sel-sel ginjal menghasilkan 2 hormon penting yaitu renin dan eritropoietin. Renin mengatur tekanan darah untuk mempertahankan tekanan penyaringan yang sesuai oleh ginjal. Eritropoietin dipercaya dihasilkan oleh endotel jalinan kapiler peritubular, meningkatkan pembentukan eritrosit di sumsum tulang merah. Ginjal juga mensintesis 1,25 dehidroksivitamin D₃ dan hidrosilasi akhir vitamin D₃ menjadi bentuk aktif.

Pembentukan urin di ginjal mencakup filtrasi, reabsorpsi dan sekresi (Eroschenko, 2003). Proses filtrasi terjadi di glomerulus, proses tersebut dinamakan *ultrafiltrasi glomerulus* dan kapsula bowmans berfungsi untuk menampung hasil filtrasi dari glomerulus. Langkah kedua setelah proses filtrasi yaitu proses reabsorpsi dan sekresi terjadi pada tubulus proksimal, tubulus distal

dan ansa henle. Tubulus proksimal berfungsi mereabsorbsi glukosa, protein dan asam amino melalui transport aktif sedangkan air, klorida dan urea direabsorbsi dengan cara transport pasif. Tubulus distal berfungsi mereabsorbsi dan mensekresi kalium dan asam urat, sebagai pengaturan konsentrasi air dan ion-ion (kalium, natrium, bikarbonat, fosfat dan hidrogen) melalui reabsorbsi, tempat terjadi pembentukan amonia, tempat terjadi pengasaman urin, dan merupakan pengaturan tahap akhir keseimbangan air dan asam basa. Ansa henle berfungsi mereabsorbsi air dan natrium. Sedangkan duktus koligentes berfungsi sebagai tempat pengendalian akhir atas ekskresi air (Bijanti, 2009).

2.2.3 Patologi ginjal

Ginjal mempunyai kemampuan kompensasi yang luar biasa. Bahkan setelah beberapa perubahan yang cukup penting pada fungsi dan morfologi ginjal, ginjal dapat mengkompensasikan dan berfungsi secara normal (Lu, 1995).

Kerusakan pada ginjal dapat dibagi dalam empat komponen morfologi dasar yaitu : glomerulus, tubulus, interstitial, dan pembuluh darah. Penyakit glomerulus paling sering disebabkan imunologik, sedangkan kelainan-kelainan tubuler dan interstisium lebih sering disebabkan oleh agen racun atau infeksi (Robbins and Kumar, 1995).

Kerusakan pada tubulus dapat berupa degenerasi, nekrosis sel tubulus serta atropi. Gangguan pada interstitium secara umum dapat berupa oedema, haemorrhagi atau keradangan yang berupa infiltrasi neutrofil (McGavin *et al*, 2001). Secara anatomi terjadi saling ketergantungan struktur ginjal, kerusakan

pada satu bagian dapat menimbulkan kerusakan sekunder pada bagian yang lain, gangguan fungsi baru nyata terlihat setelah terjadi kerusakan berat.

Bahan kimia dan obat memiliki kerja toksik yang spesifik pada sel epitel tubulus ginjal, hal ini menyebabkan sel epitel hancur dan terlepas dari membran basal dan menempel menutupi tubulus sehingga tubulus dapat mengalami nekrosis jika pemberian zat tersebut tidak dihentikan (Guyton and Hall, 1997). Sebelumnya zat toksik tersebut akan melewati ultra filtrat dari glomerulus, pemberian dalam jangka panjang dapat mengakibatkan tertembusnya lapisan basal glomerulus, sehingga menyebabkan permeabilitas glomerulus meningkat. Akibatnya terjadi penyerapan kembali zat toksik ke dalam sel tubulus dan akhirnya tubulus mengalami degenerasi. Degenerasi tubulus ditandai dengan pembengkakan epitel yang mengakibatkan penyempitan lumen dan berbentuk seperti bintang yang disebabkan adanya penonjolan tak beraturan sel ke dalam lumen (Robbins and Kumar, 1995).

Glomerulonefritis adalah radang yang terjadi pada glomerulus, akibat kelainan reaksi imun yang merusak glomerulus. Hal ini disebabkan antibodi dan antigen membentuk suatu komplek imun tak larut dan terperangkap dalam membran basal glomerulus, mengakibatkan glomerulus berproliferasi dan tersumbat oleh komplek imun tersebut, sehingga glomerulus menjadi sangat permeabel (Robbins and Kumar, 1995 ; Guyton and Hall, 1997).

2.3 Tinjauan tentang Tikus Putih (*Rattus norvegicus*)

Spesies *rat* yang digunakan sebagai hewan coba di bidang penelitian biomedis, pertama kali dikembangkan oleh *The Winstar Institute* di Philadelphia, Amerika Serikat. Tikus putih pada awalnya berasal dari Asia, kemudian tersebar ke seluruh dunia. Untuk meminimalkan variabilitasnya yang ada dan mendapatkan karakteristik spesifik yang diinginkan maka diadakan program pembiakan (*breeding programme*) sehingga dihasilkan *strain* dengan tingkat keseragaman yang tinggi (Van Zutphen *et al*, 1993).

Tikus putih termasuk hewan *nokturnal* dan dapat dengan cepat beradaptasi dengan lingkungannya yang baru. Pada temperatur antara 20 °C sampai 24 °C, dapat hidup antara umur dua sampai tiga tahun, dengan berat badan dewasa jantan 300 g sampai 350 g dan betina 250 g sampai 300 g, temperatur tubuh 37,5 °C. Kepadatan dalam satu kandang perlakuan minimal 250 cm²/kelompok dengan tinggi kandang minimal 14 cm. Konsumsi pakan dalam bentuk *pellet* 3 g – 4 g/hari/ekor dan 10 – 12 ml/100 g/hari. Tikus putih dipilih karena mudah dipegang dan dikendalikan, mudah dipelihara di laboratorium, lama hidup singkat, fisiologi diperkirakan sesuai atau identik dengan manusia, dan tidak mudah muntah (Kusumawati, 2002; Van Zutphen *et al*, 1993).

BAB 3 MATERI DAN METODE

3.1 Tempat dan Waktu Penelitian

Penelitian ini dilakukan di kandang laboratorium Biokimia Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga kemudian dilanjutkan dengan pembuatan dan pemeriksaan preparat histopatologi ginjal tikus putih di laboratorium Patologi Veteriner Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Airlangga. Penelitian dimulai bulan Oktober 2009 sampai bulan Desember 2009. Jangka waktu tersebut digunakan untuk mempersiapkan kandang coba, masa adaptasi selama 7 hari , masa perlakuan pada hewan coba selama empat minggu dan pembuatan preparat histopatologi ginjal tikus putih.

3.2 Materi Penelitian

3.2.1 Hewan Percobaan

Hewan coba pada penelitian kali ini adalah tikus putih jantan dari *strain Wistar*, dengan berat badan 150-200 gram, dan berumur 2 sampai 3 bulan yang diperoleh dari Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga. Rumus besar sampel hewan percobaan yang digunakan dapat dilihat pada Lampiran

3.2.2 Bahan Penelitian

Bahan yang digunakan untuk penelitian ini adalah serbuk simplisia tanaman keladi tikus (yang dikemas dalam bentuk kapsul), dietil ether, formalin 10 %, alkohol 70 %, 80 %, 90 %, 96 %, alkohol Absolut I, II, III, dan Xylol I, II,

parafin I, II, canada Balsam, pakan ayam 593 produksi PT Charoen Pokphand, Air PDAM, serta bahan suspensor yaitu CMC Na dan Sir. Simplex. Pembuatan suspensi dapat dilihat pada lampiran 1.

3.2.3 Alat-alat penelitian

Alat-alat yang digunakan adalah kandang tikus berupa kotak plastik dan tutup kandang tikus yang terbuat dari anyaman kawat, botol tempat minum tikus, timbangan, sonde, gelas beker, gelas ukur, erlenmeyer, spatula, botol, peralatan bedah, mikroskop, objek glass, hot plate, mikrotom, oven, cetakan blok dan alat clearing.

3.3 Metode Penelitian

3.3.1 Persiapan Hewan Percobaan

Hewan coba yang digunakan untuk penelitian ini sejumlah 20 ekor tikus putih diambil secara acak dan dibagi menjadi empat kelompok perlakuan (P0, P1, P2, dan P3) masing-masing menggunakan 5 ulangan. Setelah itu diberi pakan dan minum secara *ad libitum* dan dibiarkan beradaptasi selama 7 hari, hal ini dimaksudkan agar tikus dapat beradaptasi dengan lingkungan yang baru. Sebelum tikus-tikus tersebut diberikan perlakuan maka terlebih dahulu dipuaskan selama 18 jam untuk吸收 obat lebih baik, tetapi tetap diberi minum secara *ad libitum* untuk menghindari dehidrasi. (Shahab, 1986).

3.3.2 Penentuan Dosis

Dosis bahan penelitian yang digunakan merupakan dosis terapeutik untuk manusia dengan berat badan 70 kilogram yaitu sebanyak 3,3 gram/hari dari kapsul Keladi tikus (Sitanggang dan Wiryo, 2002). Nilai konversi untuk tikus putih setara dengan berat badan 200 gram adalah 0,018 (Kusumawati, 2002). Besarnya dosis yang digunakan untuk penelitian ini adalah 0,06 g atau 60 mg/ekor tikus putih dengan berat 200 gram sedangkan dosis tiap kali pemakaian adalah 0,02 g/ekor tikus putih

3.3.3 Pembuatan Suspensi

Suspensio atau suspensi adalah sediaaan yang mengandung bahan obat padat dalam bentuk halus yang tidak larut tetapi terdispersi dalam cairan/vehikulum. Zat yang terdispersi harus halus dan tidak boleh cepat mengendap. Suspensi umumnya mengandung zat tambahan untuk menjamin stabilitas, sebagai stabilisator dapat dipergunakan bahan-bahan yang disebut suspensator (Joenoes, 2008).

Suspensi merupakan cairan yang kental, tetapi kekentalan suspensi tidak boleh terlalu tinggi, sediaan harus mudah dikocok dan juga mudah dituangkan. Bahan obat yang diberikan dalam bentuk suspensi untuk obat minum, mempunyai keuntungan penyerapan zat berkhasiatnya lebih cepat oleh karena partikel sangat halus dan bioavailabilitasnya lebih baik dibandingkan dengan pemakaian dalam bentuk tablet atau kapsul (Joenoes, 2008).

Pembuatan suspensi herbal Keladi Tikus ini dilakukan secara *recpar* (*resenter paratus*) atau dibuat baru setiap hari karena dikhawatirkan zat-zat yang

terkandung akan rusak dan tidak stabil bila digunakan lebih dari 2 kali pemakaian sehingga dikhawatirkan akan memberikan efek yang kurang optimal bagi terapi (Wijayakusuma, 2002).

3.3.4 Perlakuan

Hewan percobaan yang digunakan sebanyak 20 ekor yang telah diambil secara acak dikelompokkan dalam empat perlakuan, tikus ditimbang dulu berat badannya untuk menentukan berat badan rata-ratanya. Pada hari pertama sampai hari ke-7 hewan coba tersebut diadaptasikan dengan diberi pakan dan minum secara *ad libitum*, kemudian pada hari ke-8 hewan coba mulai diberikan suspensi tanaman keladi tikus secara peroral melalui sonde yang sebelumnya dipuaskan selama 18 jam untuk mendapatkan absorpsi obat yang lebih baik.

Prosedur perlakuan sebagai berikut :

1. Kelompok perlakuan kontrol (P0) 5 ekor tikus masing-masing diberi pelarut obat sebanyak 3 ml dengan pemberian 3 kali sehari selama 4 minggu.
2. Kelompok perlakuan I (P1) 5 ekor tikus putih.masing-masing diberi suspensi herbal Keladi tikus dengan dosis 0,02 g/kali pemberian/ekor sebanyak 3 ml dengan pemberian 3 kali sehari selama 1 minggu.
3. Kelompok perlakuan II (P2) 5 ekor tikus putih.masing-masing diberi suspensi herbal Keladi tikus dengan dosis 0,02 g/kali pemberian/ekor sebanyak 3 ml dengan pemberian 3 kali sehari selama 2 minggu.

4. Kelompok perlakuan III (P3) 5 ekor tikus putih.masing-masing diberi suspensi herbal Keladi tikus dengan dosis 0,02 g/kali pemberian/ekor sebanyak 3 ml dengan pemberian 3 kali sehari selama 4 minggu.

Pemberian suspensi herbal Keladi tikus dilakukan secara peroral yaitu melalui sonde 3 kali sehari. Selama masa perlakuan hewan coba diberi pakan standar dan air secara *ad libitum* untuk menghindari dehidrasi (Shahab, 1986).

3.3.5 Pembuatan Preparat Histopatologis

Setelah waktu 1,2 dan 4 minggu maka hewan coba dieuthanasia. Euthanasia dilakukan dengan mengikuti aturan bioetik dari *European Community Council Directive of State* (24 November 1986) mengenai proteksi hewan coba (*Editors's office of veterinarski Archive*, 2001) yaitu menggunakan dietil eter dan dilakukan pembedahan untuk diambil ginjalnya. Ginjal yang telah diambil dimasukkan ke dalam pot plastik yang berisi formalin 10 % , kemudian dilakukan pembuatan preparat histopatologis untuk pemeriksaan secara mikroskopis. Pembuatan preparat histopatologis dilakukan di Laboratorium Patologi Veteriner Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Airlangga. Pembuatan preparat histopatologi dapat dilihat pada lampiran 2.

3.3.6 Variabel Penelitian

Dalam penelitian ini variabel yang diamati meliputi :

1. Variabel bebas

Yaitu dosis pemberian suspensi herbal keladi tikus dan lama waktu pemberian suspensi herbal keladi tikus.

2. Variabel kendali

Yaitu umur tikus putih, jenis kelamin tikus putih dan berat badan tikus putih

3. Variabel tergantung

Yaitu gambaran histopatologis ginjal seperti

- Haemorrhagi (perdarahan)
- Degenerasi tubuler yaitu kelainan patologi pada sel yang menyebabkan perubahan pada sitoplasma baik struktur, ukuran dan kepekatan. Ditandai dengan adanya akumulasi dari produk-produk metabolisme sel seperti air, lemak, protein dan glikogen
- Nekrosis yaitu kematian sel yang patologis dari jaringan yang masih hidup. Ditandai dengan adanya perubahan pada inti yang bervariasi mulai dari piknotis, karioreksis dan kariolisis
- Glomerulonefritis yaitu keradangan pada ginjal yang dimulai dari glomerulusnya, dari kapiler-kapiler maupun dari membran basalis dari capsula bowman yang ditandai dengan adanya perlakuan capsula Bowman.

3.3.7 Pemeriksaan Preparat Histopatologi

Pengamatan secara mikroskopis terhadap preparat histopatologis ginjal tikus putih (*Rattus norvegicus*) menggunakan mikroskop dengan perbesaran 100x dan dilanjutkan dengan pembesaran 400x. Pengamatan dilakukan pada masing-masing lapang pandang mulai dari sudut kiri, kanan, bagian atas, bawah serta bagian tengah dari preparat histopatologis (Azmijah, 1996). Jika ada perubahan histopatologis lebih dari atau sama dengan 50% dalam satu lapang pandang maka dianggap terdapat perubahan dan jika ada perubahan histopatologis kurang dari 50% maka tidak terdapat perubahan, jika dalam lima lapang pandang pada satu preparat didapatkan tiga atau lebih lapang pandang yang mengalami perubahan maka dianggap dalam satu preparat mengalami perubahan (dilabel positif satu pada tiap kerusakan), tetapi jika kurang dari tiga lapang pandang yang mengalami perubahan maka dalam satu preparat dianggap tidak mengalami perubahan (kerusakan).

Penilaian ginjal dilakukan dengan mengamati perubahan seluler yang terjadi pada ginjal. Menurut Solez (1996), skoring perubahan gambaran preparat histopatologi ginjal sebagai berikut :

Tabel 3.1 Skoring perubahan gambaran preparat histopatologi ginjal

Perubahan	Keparahan	Skor
Tidak terjadi perubahan	-	0
Haemorrhagi	Ringan (terjadi kerusakan < 25%) Sedang (terjadi kerusakan antara 25% - 50%) Berat (terjadi kerusakan > 50%)	1 2 3
Degenerasi tubuler	Ringan (terjadi kerusakan < 25%) Sedang (terjadi kerusakan antara 25% - 50%) Berat (terjadi kerusakan > 50%)	1 2 3
Nekrosis	Ringan (terjadi kerusakan < 25%) Sedang (terjadi kerusakan antara 25% - 50%) Berat (terjadi kerusakan > 50%)	1 2 3
Glomerulonefritis	Ringan (terjadi kerusakan < 25%) Sedang (terjadi kerusakan antara 25% - 50%) Berat (terjadi kerusakan > 50%)	1 2 3

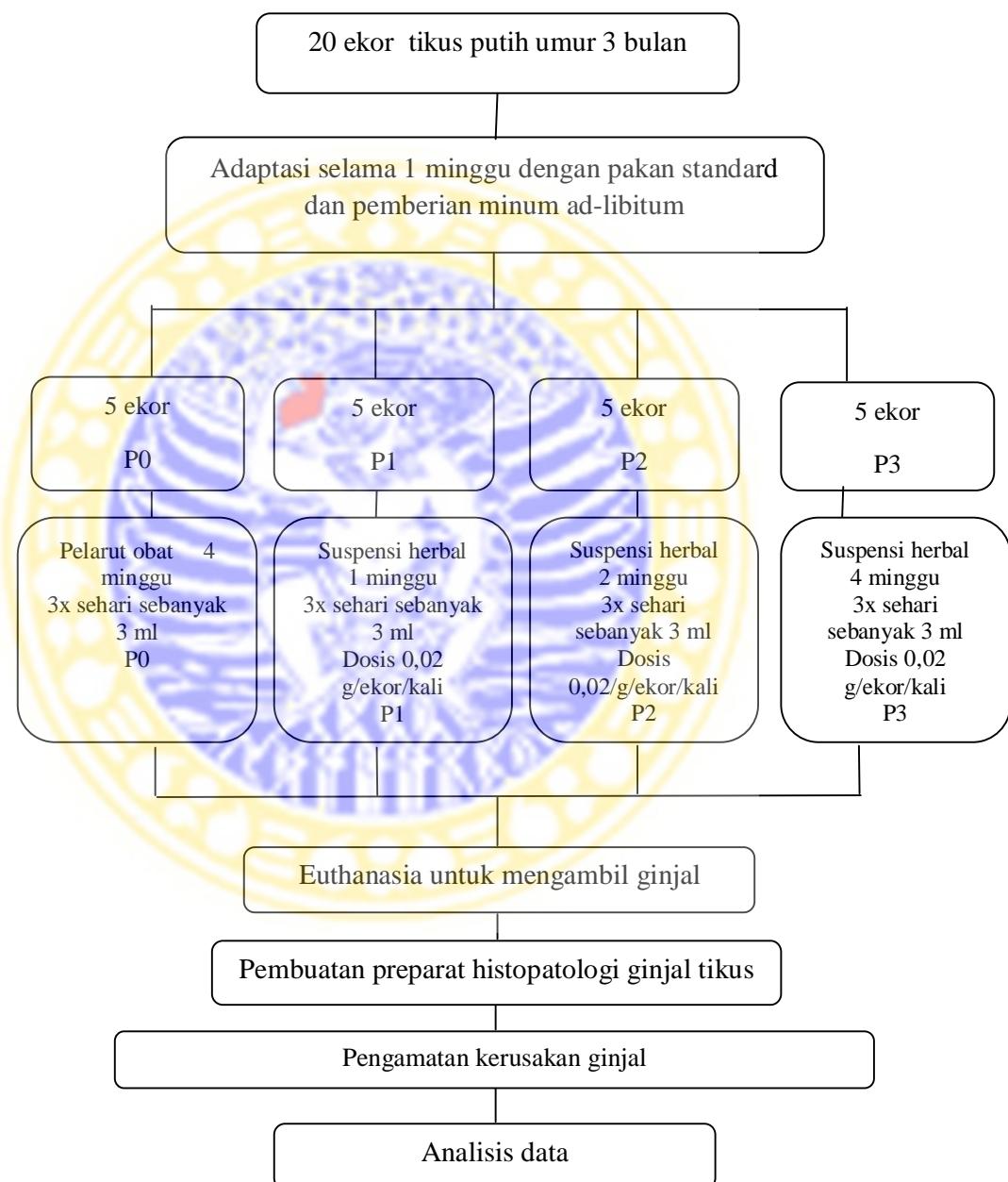
3.3.8 Rancangan Percobaan dan Analisis Data

Rancangan percobaan yang digunakan pada penelitian ini adalah Rancangan Acak Lengkap (RAL). Analisis data menggunakan Uji Kruskal Wallis, apabila ada perbedaan yang nyata antar perlakuan ($p<0,05$), maka dilanjutkan dengan Uji Pasangan Berganda (Uji Z) (Daniel, 1989).



3.3.9 Diagram Alur Penelitian

Bagan alur penelitian dapat dilihat pada skema di bawah ini :



Gambar 3.1 Diagram alur penelitian

BAB 4 HASIL PENELITIAN

4.1 Hasil Preparat Histopatologi Ginjal Tikus

Hasil pemeriksaan preparat histopatologi ginjal tikus yang diwarnai dengan pewarnaan *haematoxilin eosin* (HE) dan diperiksa dibawah mikroskop cahaya dengan pembesaran 100x dan 400x. Pada pemeriksaan tersebut didapatkan bahwa pada semua perlakuan pemberian suspensi herbal keladi tikus terjadi perubahan histopatologi ginjal yaitu perdarahan, degenerasi tubuler, glomerulonefritis dan nekrosis.

Kelompok perlakuan kontrol (P0) yang diberikan pelarut obat sebanyak 3 ml dengan pemberian 3 kali sehari selama 4 minggu, hasil pemeriksaan terhadap preparat histopatologi ginjal ternyata tidak terdapat perubahan histopatologi yang cukup berarti atau ginjal masih tampak normal.

Kelompok perlakuan P1 yang diberikan suspensi herbal keladi tikus dengan dosis terapeutik 0,02 g/kali pemberian/ekor sebanyak 3 ml dengan pemberian 3 kali sehari selama 1 minggu. Hasil pemeriksaan terhadap preparat histopatologi ginjal terjadi perdarahan ringan, nekrosis sedang, degenerasi tubuler sedang dan glomerulonefritis ringan.

Kelompok perlakuan P2 yang diberikan suspensi herbal keladi tikus dengan dosis terapeutik 0,02 g/kali pemberian/ekor sebanyak 3 ml dengan pemberian 3 kali sehari selama 2 minggu. Hasil pemeriksaan terhadap preparat histopatologi ginjal terjadi perdarahan sedang, nekrosis sedang, degenerasi tubuler berat dan glomerulonefritis sedang.

Kelompok perlakuan P3 yang diberikan suspensi herbal keladi tikus dengan dosis terapeutik 0,02 g/kali pemberian/ekor sebanyak 3 ml dengan pemberian 3 kali sehari selama 4 minggu. Hasil pemeriksaan terhadap preparat histopatologi ginjal ternyata terjadi perdarahan sedang, nekrosis sedang, degenerasi tubuler berat dan glomerulonefritis sedang.

Tabel 4.1 Nilai rank dan skoring perubahan gambaran histopatologi ginjal tikus putih (*Rattus norvegicus*) akibat pengaruh lama pemberian suspensi herbal keladi tikus (*Typhonium flagelliforme*)

	Tingkat kerusakan			
	Perdarahan	Degenerasi tubuler	Nekrosis	Glomerulonefritis
P0	3,1 ^c	3 ^c	3 ^c	3 ^c
P1	13,8 ^a	11,6 ^b	13,9 ^a	15,1 ^a
P2	11,2 ^b	16,7 ^a	9,8 ^b	11,4 ^b
P3	13,9 ^a	10,7 ^b	15,3 ^a	12,5 ^b

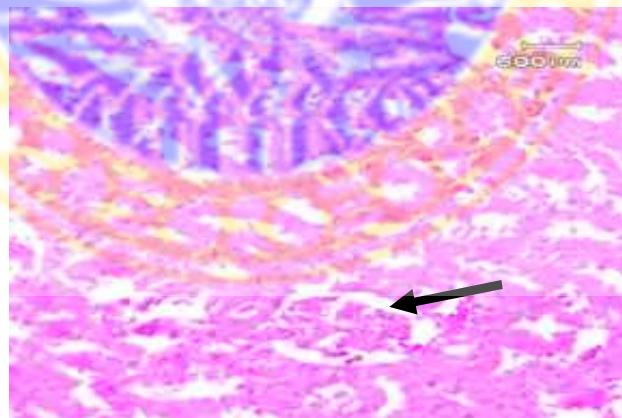
Keterangan : superskrip yang berbeda pada kolom yang sama menunjukkan adanya perbedaan yang nyata pada masing-masing perlakuan ($p<0,05$).

Hasil analisis statistik dengan menggunakan uji Kruskal-Wallis menunjukkan bahwa terdapat perbedaan yang nyata pada tingkat kerusakan perdarahan, degenerasi tubuler, nekrosis maupun glomerulonefritis antara perlakuan kontrol (P0), P1, P2 dan P3. Selanjutnya dilakukan uji perbandingan berganda (uji Z), didapatkan hasil bahwa perbedaan lama pemberian suspensi herbal keladi tikus dengan dosis terapeutik 0,02 g/kali pemberian/ekor secara peroral sebanyak 3 ml dengan pemberian 3 kali sehari menyebabkan kerusakan gambaran preparat histopatologi ginjal dengan skor tertinggi diperoleh pada perlakuan P1, yang diikuti perlakuan P2 dan P3 yang berbeda nyata dengan

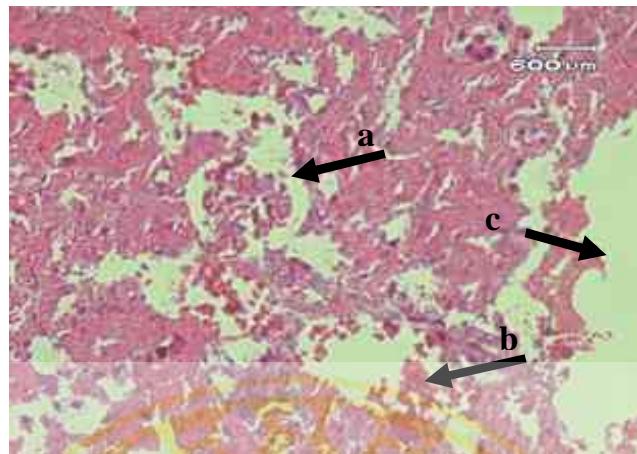
perlakuan kontrol (P0). Pada perubahan perdarahan, tampak kerusakan terparah dialami perlakuan P3 yang tidak berbeda nyata dengan perlakuan P1. Pada perubahan degenerasi tubuler, kerusakan terparah dialami oleh perlakuan P2 yang berbeda nyata dengan P1. Pada perubahan nekrosis, kerusakan terparah dialami oleh P3 yang tidak berbeda nyata dengan P1. Perubahan glomerulonefritis, kerusakan terparah terjadi pada perlakuan P1 yang berbeda nyata dengan P3.

Hasil uji statistik tersebut di atas menunjukkan bahwa pemberian suspensi herbal keladi tikus secara peroral pada dosis terapeutik 0,02 g/kali pemberian/ekor, berpengaruh nyata terhadap perubahan gambar histopatologi ginjal tikus putih.

Berdasarkan hasil pemeriksaan mikroskopis terhadap preparat histopatologi ginjal tikus putih akibat pengaruh lama pemberian suspensi herbal keladi tikus didapatkan hasil perubahan gambaran sebagai berikut:



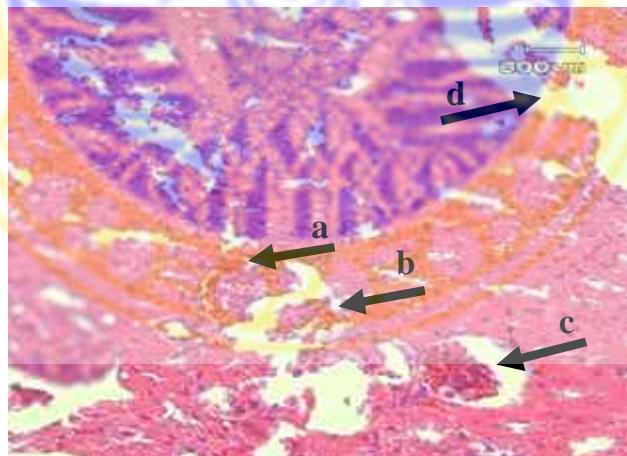
Gambar 4.1. Gambaran histopatologi ginjal tikus putih yang diberi dengan pelarut obat selama 4 minggu (P0), hal ini menunjukkan tidak ada perubahan yang berarti. Pada tanda panah ditunjukkan glomerulus yang masih normal dengan perbesaran 400x dan pewarnaan HE.



Gambar 4.2. Gambaran histopatologi ginjal tikus putih yang diberi dengan suspensi herbal keladi tikus selama 1 minggu (P1) dengan pembesaran 400x dan pewarnaan HE. Menunjukkan adanya perubahan pada ginjal.

Keterangan :

- a. Glomerulonefritis
- b. Perdarahan
- c. Degenerasi tubuler

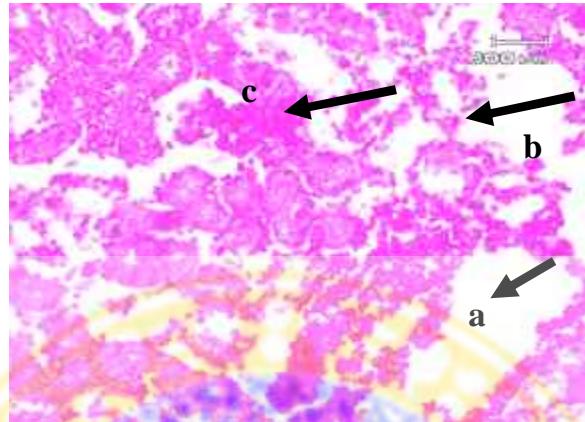


Gambar 4.3. Gambaran histopatologi ginjal tikus putih yang diberi dengan suspensi herbal keladi tikus selama 2 minggu (P2) dengan pembesaran 400x dan pewarnaan HE. Menunjukkan adanya perubahan pada ginjal.

Keterangan :

- a. Perdarahan
- b. Glomerulus pecah
- c. Glomerulus mengecil

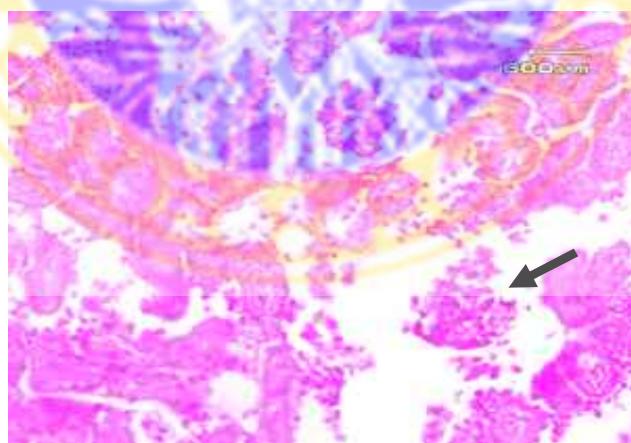
d. Degenerasi tubuler



Gambar 4.4. Gambaran histopatologi ginjal tikus putih yang diberi dengan suspensi herbal keladi tikus selama 4 minggu (P3) dengan pembesaran 400x dan pewarnaan HE. Menunjukkan adanya perubahan pada ginjal.

Keterangan :

- a. Degenerasi tubuler
- b. Nekrosis
- c. Perdarahan



Gambar 4.5. Gambaran histopatologi ginjal tikus putih yang diberi dengan suspensi herbal keladi tikus selama 4 minggu (P3) dengan pembesaran 400x dan pewarnaan HE. Menunjukkan adanya perubahan pada ginjal berupa glomerulonefritis.

BAB 5 PEMBAHASAN

5.1 Hasil Pemeriksaan Histopatologi Ginjal

Hasil pengamatan secara mikroskopis melalui lima lapangan pandang yang berbeda pada tiap preparat histopatologi ginjal tikus putih menunjukkan adanya perbedaan gambaran histopatologi ginjal antara perlakuan kontrol (P0) dengan kelompok perlakuan (P1, P2 dan P3), berupa perdarahan (terjadi pada perlakuan P1, P2 dan P3), degenerasi tubuler (terjadi pada perlakuan P1, P2 dan P3), nekrosis (terjadi pada perlakuan P1, P2 dan P3) dan glomerulonefritis (terjadi pada perlakuan P1, P2 dan P3). Hal ini terbukti setelah dilakukan analisis statistik dengan menggunakan uji *Kruskal-Wallis* kemudian dilanjutkan dengan uji perbandingan berganda dengan taraf nyata 5%.

Tanaman keladi tikus mengandung alkaloid, steroid, flavonoid, glikosida dan saponin (Syahid, 2007). Pada perlakuan P1, P2 dan P3 menunjukkan adanya perubahan gambaran histopatologi pada ginjal tikus putih berupa perdarahan, nekrosis, degenerasi tubuler dan glomerulonefritis. Perdarahan pada jaringan ginjal akibat pemberian suspensi herbal keladi tikus, mulai tejadi pada perlakuan P1 dengan derajat kerusakan ringan dan derajat kerusakan paling berat pada perlakuan P3. Perdarahan terjadi akibat mulai masuknya zat toksik ke dalam jaringan ginjal, sehingga dapat mengakibatkan timbulnya jejas pada sel endotel dinding pembuluh darah. Sel endotel normal mempunyai fungsi sebagai anti-trombosit, anti-koagulan, dan pro-koagulan sehingga pada keadaan normal trombosit mengalir dalam aliran darah dengan tidak melekat pada endotel. Namun

ketika terjadi jejas sel endotel fungsi anti-trombosit tersebut tidak lagi berfungsi sehingga terjadi jejas sel endotel darah keluar ke dalam jaringan interstitial, sehingga trombosit akan menempel pada tempat terjadinya jejas sel endotel. Adanya trombosit yang menempel pada sel endotel pembuluh darah menyebabkan penyempitan lumen pembuluh darah, sehingga terjadi pembendungan aliran darah, dan akhirnya pembuluh darah pecah. Hal ini mungkin terjadi karena jaringan ginjal merespon akan adanya zat toksik sebagai bentuk reaksi radang akut, yang ditandai dengan perubahan penampang pembuluh darah akibat meningkatnya aliran pembuluh darah, kemudian dilanjutkan dengan perubahan struktur pada pembuluh darah, terakhir timbul agregasi leukosit sebagai respon muncul zat asing dalam aliran darah (Robbins dan Kumar, 1995).

Perubahan degenerasi tubuler mulai terjadi pada perlakuan P1 dengan derajat kerusakan ringan. Kerusakan terparah tampak pada perlakuan P3. Degenerasi timbul karena adanya akumulasi dari bahan toksik dan zat metabolit yang lain. Zat metabolit dan bahan toksik dapat menyebabkan gangguan pada organel mitokondria yang menghasilkan energi *Adenosin Tri Phospat* (ATP). ATP dibutuhkan agar pompa natrium (Na^+) berjalan lancar. Bila ATP tidak dihasilkan maka Na^+ bersifat menarik air sehingga air terakumulasi ke dalam sel, akibatnya sel membengkak dan sitoplasma nampak keruh (Rippey, 1994). Degenerasi pada penelitian ini terjadi pada tubulus proksimal karena tubulus proksimal merupakan sasaran utama dari efek toksik. Hal ini berhubungan dengan fungsi dasar tubulus proksimal ginjal yaitu tempat terjadi absorpsi dan sekresi aktif (Lu, 1995). Setelah filtrasi zat toksik dan sisa metabolit oleh glomerulus, tempat ultra filtrate

dari plasma darah terbentuk. Pada pemberian zat toksik dalam jangka waktu tertentu, glomerulus tidak mampu lagi mengkompensasi akumulasi zat toksik, sehingga permeabilitasnya bertambah. Molekul dengan berat molekul tinggi akan lolos dan ikut sampai tubulus dengan kadar abnormal. Kondisi toksik pada pemeriksaan patologis akan ditunjukkan melalui perubahan degenerasi sel hingga terjadi nekrosis (Ahmad, 2005).

Nekrosis dapat didefinisikan sebagai perubahan morfologi sebagai akibat tindakan degradasi progresif oleh enzim-enzim pada sel yang terjejas letal (Robbins dan Kumar, 1995). Nekrosis pada ginjal merupakan suatu manifestasi kerusakan ginjal akibat zat toksik (Rippey, 1994). Nekrosis pada penelitian ini mulai terjadi pada perlakuan P1 dengan derajat kerusakan ringan. Diduga zat yang menyebabkan nekrosis adalah saponin yang terkandung dalam tanaman keladi tikus. Saponin bersifat sapotoksin, namun adanya kandungan saponin hanya menimbulkan kerusakan ringan dan jaringan yang rusak dapat pulih jika pemberian perlakuan dihentikan (Ahmad, 2005). Pada pemberian lama, zat toksik tersebut akan terakumulasi dalam tubulus proksimal, karena kadar *sitokrom P-450* pada tubulus ginjal lebih tinggi untuk mendetoksifikasi atau mengaktifkan toksik (Lu, 1995), sehingga bila hal tersebut berlangsung lama, maka sel tersebut tidak mampu lagi mengkompensasi dan melangsungkan metabolisme, dan berakibat pada kematian sel atau nekrosis yaitu perubahan morfologi sebagai akibat tindakan degradasi progresif oleh enzim-enzim pada sel yang berjejas letal (Ahmad, 2005). Namun tidak tertutup kemungkinan dalam penelitian ini nekrosis sel tubulus proksimal ginjal dapat terjadi karena disebabkan oleh zat toksik yang

lain. Sitokrom P-450 merupakan suatu enzim yang paling berperan dan penting, karena dapat melakukan oksidasi maupun reduksi terhadap zat xenobiotik (Veronica, 2003).

Tanaman keladi tikus juga mengandung zat flavonoid, zat tersebut bersifat sebagai anti bakteri. Menurut Robbins dan Kumar (1995) kandungan antibiotik dalam tanaman obat dapat menjadi penyebab penting terjadinya degenerasi sampai kematian sel ginjal, sehingga dapat dikatakan kandungan flavonoid dari suspensi herbal keladi tikus dapat menyebabkan kerusakan tubulus proksimal ginjal sehingga terjadi nekrosis.

Pemberian suspensi **herbal** keladi tikus dengan berbagai zat yang terkandung di dalamnya, setelah masuk ke dalam ultra filtrat glomerulus, zat-zat tersebut dikenali oleh glomerulus sebagai **antigen**, sehingga timbul reaksi antibodi dan antigen yang akan membentuk komplek imun yang tidak dapat larut dan terjerat di dalam glomerulus, terutama di bagian membran basal glomerulus. Adanya endapan komplek imun tersebut akan mengakibatkan glomerulus mengalami reaksi radang atau glomerulonefritis. Pada penelitian ini terjadi glomerulonefritis akut pada perlakuan P1 yaitu ditandai peradangan di dalam glomerulus pada minggu pertama, dapat dilihat perubahan gambaran preparat histopatologi ginjal dengan derajat kerusakan ringan. Namun dengan diteruskannya pemberian suspensi herbal keladi tikus maka akan timbul gejala glomerulonefritis dengan kerusakan yang lebih berat sehingga mengakibatkan fungsi nefron akan menurun, hal ini akan meningkatkan beban dari tubulus ginjal (Robbins dan Kumar, 1995).

BAB 6 KESIMPULAN DAN SARAN

6.1. Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian pengaruh lama pemberian suspensi herbal keladi tikus dengan dosis terapeutik selama 1 minggu, 2 minggu dan 4 minggu pada gambaran histopatologi ginjal tikus putih (*Rattus norvegicus*) dapat disimpulkan bahwa : semakin lama pemberian suspensi herbal keladi tikus maka kerusakan pada gambaran histopatologi ginjal tikus putih semakin berat.

6.2 Saran

Berdasarkan hasil penelitian ini,dapat diajukan saran sebagai berikut :

1. Dilakukan penelitian dengan menggunakan metode yang sama guna melihat perubahan gambaran histopatologi pada organ lain.
2. Perlu diwaspadai pemakaian obat ini dengan dosis terapeutik 0,06 g/hari/ekor. Sebaiknya dosis terapi dikurangi agar kerusakan pada gambaran histopatologi ginjal tidak terlalu berat.
3. Dilakukan penelitian untuk mencari dosis terapi yang aman agar tidak ada kerusakan pada gambaran histopatologi ginjal atau kerusakan pada gambaran histopatologi ginjal dapat dikurangi.

RINGKASAN

Erlina Swardani. Pengaruh Lama Pemberian Suspensi Herbal Keladi Tikus (*Typhonium flagelliforme*) terhadap Gambaran Histopatologi Ginjal Tikus Putih (*Rattus norvegicus*), dibawah bimbingan Ibu Lilik Maslachah, M.kes.,drh. selaku dosen pembimbing I dan Bapak Prof. DR. Sarmanu, MS., drh. selaku dosen pembimbing II.

Tanaman keladi tikus (*Typhonium flagelliforme*) merupakan tanaman obat yang bermanfaat mengobati penyakit kanker. Selain itu, tanaman keladi tikus juga berkhasiat sebagai antiradang, dan dapat membekukan darah atau mengurangi perdarahan. Tanaman ini memiliki kandungan zat aktif alkaloid, steroid, flavonoid, glikosida, saponin dan antioksidan. Diduga senyawa antioksidan inilah yang menyebabkan tanaman keladi tikus berpotensi dalam menyembuhkan penyakit kanker serta kandungan senyawa alkaloid yaitu vinkristin dan vinblastin yang juga dapat berfungsi sebagai anti karsinogenik. Selain itu kandungan flavonoid dapat berfungsi sebagai antioksidan, anti inflamasi, anti virus, anti bakteri dan anti parasit, juga sebagai anti alergi, anti trombosit, diuresis dan diduga dapat melarutkan batu ginjal.

Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui pengaruh pemberian suspensi herbal keladi tikus (*Typhonium flagelliforme*) dengan dosis terapeutik terhadap gambaran histopatologi ginjal tikus putih (*Rattus norvegicus*) dalam jangka waktu 1 minggu, 2 minggu dan 4 minggu. Penelitian ini menggunakan 20 ekor tikus putih jantan dari strain *Wistar* sebagai hewan pecobaan dengan berat

badan 150-200 gram, dan berumur 2 sampai 3 bulan. Hewan percobaan tersebut dibagi secara acak menjadi empat kelompok perlakuan, yaitu perlakuan kontrol (P0) yang diberikan pelarut obat berupa CMC Na,Sirupus simplex dan aquadest sebanyak 3 ml dengan pemberian 3 kali sehari selama 4 minggu, perlakuan P1 yang diberikan suspensi herbal keladi tikus dengan dosis terapeutik 0,02 g/kali pemberian/ekor sebanyak 3 ml dengan pemberian 3 kali sehari selama 1 minggu, perlakuan P2 yang diberikan suspensi herbal keladi tikus dengan dosis terapeutik 0,02 g/kali pemberian/ekor sebanyak 3 ml dengan pemberian 3 kali sehari selama 2 minggu dan perlakuan P3 yang diberikan suspensi herbal keladi tikus dengan dosis terapeutik 0,02 g/kali pemberian/ekor sebanyak 3 ml dengan pemberian 3 kali sehari selama 4 minggu. Tiap-tiap kelompok mendapat lima ulangan, pemberian pelarut obat dan suspensi herbal keladi tikus dilakukan secara peroral yaitu melalui sonde dengan pemberian tiga kali sehari selama 1 minggu, 2 minggu dan 4 minggu. Selama masa perlakuan hewan coba diberi pakan standart dan air minum secara *ad libitum* untuk menghindari dehidrasi. Setelah masa perlakuan, dilakukan pembedahan untuk mengambil organ ginjal guna dilakukan pembuatan preparat histopatologi dan dilakukan pewarnaan dengan menggunakan *Hematoxilyn Eosin* (HE). Pemeriksaan preparat histopatologi menggunakan mikroskop cahaya dengan pembesaran 100x dan 400x selanjutnya dilakukan penilaian (skor). Data yang diperoleh berdasarkan derajat kerusakan diolah dengan penilaian peringkat (rank) kemudian dianalisis menggunakan Uji Kruskal-Wallis dan dilanjutkan dengan Uji Perbandingan Berganda (Uji Z) dengan taraf nyata 0,05.

Hasil penelitian pada tiap perlakuan menunjukkan adanya kelainan pada gambaran histopatologi ginjal tikus putih yang telah diberi suspensi herbal keladi tikus berupa perdarahan, degenerasi tubuler, nekrosis dan glomerulonefritis. Perubahan gambaran histopatologi ginjal berupa perdarahan sedang terjadi pada P3, perubahan gambaran histopatologi ginjal berupa nekrosis sedang terjadi pada P3, perubahan gambaran histopatologi ginjal berupa degenerasi tubuler berat terjadi pada P2 dan P3, serta perubahan gambaran histopatologi ginjal berupa glomerulonefritis sedang terjadi pada P2 dan P3. Berdasarkan hasil penelitian ini dapat dinyatakan bahwa pada pemberian suspensi herbal keladi tikus dengan dosis terapeutik yaitu 0,06 g/hari/ekor perlu diwaspada atau tidak dianjurkan karena dapat menimbulkan perubahan histopatologi pada ginjal seperti perdarahan, degenerasi tubuler, nekrosis dan glomerulonefritis. Pemberian dengan waktu yang lebih lama dapat menimbulkan kerusakan yang lebih parah pada perubahan gambaran histopatologi ginjal tikus putih berupa perdarahan, degenerasi tubuler, glomerulonefritis dan nekrosis dengan derajat kerusakan berat.

DAFTAR PUSTAKA

- Ahmad, A. F. 2005. Pengaruh Lama Pemberian Ekstrak Daun Jambu Biji (*Psidium guava*) terhadap Perubahan Gambaran Histopatologi Ginjal Tikus Putih (*Rattus norvegicus*). Skripsi. Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Airlangga. Surabaya.
- Azmijah, A., Arimbi., dan T. Widiyatno. 1996. Pengamatan Histopatologi Hati dan Ginjal Tikus Putih Akibat Pemberian Air Sumur Pada Daerah Pemukiman di Sekitar Pabrik Baja. Lembaga Penelitian. Universitas Airlangga. Surabaya.
- Bijanti, R. 2009. Buku Ajar Kimia Klinik Veteriner. Fakultas Kedokteran Hewan. Universitas Airlangga. Surabaya.
- Daniel, W. W. 1989. Statistika Non Parametrik Terapan. Terjemahan oleh Alex Tri Kontjono W. DT. Gramedia. Jakarta.
- Dalimartha, S. 2000. Ramuan Tradisional Untuk Pengobatan Diabetes Melitus. Cetakan Kelima. Penebar Swadaya. Jakarta.
- Donatus, I. A. dan Nurlaila. 1986. Obat Tradisional dan Fitoterapi. Uji Toksikologi. Fakultas Farmasi. Universitas Gajah Mada. Yogyakarta.
- Dwi, U. P. 2007. Uji Kelarutan Batu Ginjal Ca Oleh Infus Buah Segar Kacang Panjang (*Vigna sinensis Endl.*) Secara in Vitro. <http://rac.uji.ac.id>. Diakses tanggal 25 Agustus 2009.
- Efendi, N. 2006. Efek Toksisitas Infusa Daun Seledri (*Apium graveolens Linn*) Sebagai Diuretik Terhadap Gambaran Histopatologi Ginjal Tikus Putih (*Rattus norvegicus*). Skripsi. Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Airlangga. Surabaya.
- Eroschenko, P.V. 2003. Atlas Histologi di Fiore dengan Korelasi Fungsional. Penerbit Buku Kedokteran EGC. Jakarta.
- Evan, S. P. 2007. Alkaloid Senyawa Terbanyak di Alam. <http://www.webspawner.com>. Diakses tanggal 25 Juli 2009.
- Frandson, R. D. 1992. Anatomi dan Fisiologi Ternak. Edisi 4. Gajah Mada University Press. Yogyakarta.
- Ghosh, M. N. 1971. *Fundamentals of Experimental Pharmacology*. Scientific Book Agency. Calcutta.

- Guyton, A.C. and J. E Hall. 1997. *Textbook of Medical Physiology*. WB Saunders Co. Philadelphia.
- Harborne, J. B. 1993. The Flavonoids. Chapman and Hall. Britain.
- Harper and Douglas. 2004. <http://www.rain.tree.com>. Diakses tanggal 27 Juli 2009.
- Hembing, H. M. W. K. 1992. Tanaman Berkhasiat Obat di Indonesia. Pustaka Kartini. Jakarta.
- Joenoes, N.Z. 2008. Ars Presribendi Resep yang Rasional. Edisi Kedua. Cetakan Ketiga. Airlangga University Press. Surabaya.
- Junquiera, L.C. and J. Carneiro. 1997. Histologi Dasar. Edisi 8. Diterjemahkan oleh Adji Dharma. Penerbit Buku Kedokteran EGC. Jakarta.
- Juwı. 2008. Saponin Peran dan Pengaruhnya Bagi Ternak dan Manusia. <http://jajo66.wordpress.com>. Diakses tanggal 10 Agustus 2009.
- Kam, O. N. 1999. Zat-Zat Toksik yang Secara Alamiah Ada pada Bahan Makanan Nabati. Cermin Dunia Kedokteran No 58. <http://www.kalbe.co.id>. Diakses tanggal 30 Juli 2009.
- Kardinan, A dan Taryono. 2003. Tanaman Obat Penggempur Kanker. Penerbit Agromedia Pustaka. Jakarta.
- Kusumawati, D. 2002. Manajemen Hewan Coba. Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Airlangga. Surabaya.
- Kusumawati, D. 2004. Bersahabat Dengan Hewan Coba. Gajah Mada University Press. Yogyakarta.
- Lu, F. C. 1995. Toksikologi Dasar Asas, Organ Sasaran dan Penilaian Resiko. Diterjemahkan oleh Edi Nugroho. Penerbit Universitas Indonesia. Jakarta.
- Marhkam, K. R., Andersen, O. M. 2006. Flavonoid Chemistry, Biochemistry and Application. Bocaraton : CRC Press snd Taylor & Francis Group.
- Mcgavin, M. D., W. W. Carlton and J. F. Zachary. 2001. Thomson's Special Veterinary Pathology 3rd. Ed. Mosby, Inc Missouri.
- Netter .F. H. 2006. Atlas of Human Anatomy. 4th ed. WB Saunders. United Stated.

- Nizar, M. 2007. Tanaman Keladi Tikus Untuk Kanker. <http://www.wikimu.com>. Diakses tanggal 28 Juli 2009.
- Prince, S. A. and L. C. Wilson. 1995. Patofisiologi. Penerbit Buku Kedokteran EGC. Jakarta.
- Rahman, A. 2006. Keladi Tikus Bukan Keladi Biasa. <http://www.kaltiga.com>. Diakses tanggal 25 Agustus 2009.
- Rippey, J. J. 1994. General Pathologi. Witwatersrand University Press. Perth Western Australia.
- Rittschell, W. A. 1974. Laboratory Manual of Biopharmaceutics and Pharmacokinetics. Drug Intelligence Publications Inc.
- Robbins Stenley L. and Kumar, Vinay. 1995. Buku Ajar Patologi I (Basic Pathology Part II). Edisi 4. Editor : Dr. Jonatan Oswari. Penerbit Buku Kedokteran EGC. Jakarta.
- Robinson, T. 1995. Kaandungan Organik Tumbuhan Tinggi. Terjemahan Kosasih Padmawinata. Penerbit ITB. Bandung.
- Shahab, H. 1986. Penelitian Kandungan Tanaman *Apium graveolens Linn* yang Digunakan sebagai Diuretik. Dalam Kumpulan Hasil-Hasil Penelitian Bidang Obat-Obatan Tradisional Fakultas Farmasi Universitas Airlangga. Surabaya.
- Sitanggang, M. and Wiryo, S. 2002. Sehat dengan Ramuan Tradisional. Agromedia Pustaka. Jakarta.
- Solez, K. 1996. International Standarditation of Criteria for The Histologic Diagnosis of Renal Allograft Rejection : The Banff Working Classification of Kidney Transplantation ; Specimen Adequacy and Lesion Scoring. University of Pittsburgh. http://www.yahoo.com/search/kidney_scoring. Diakses tanggal 25 Juli 2009.
- Sukardiman. 2009. Buku Ajar Farmakognosi Alkaloid. Fakultas Farmasi Universitas Airlangga. Surabaya.
- Surachman, D. 2009. Penggunaan Beberapa Taraf Konsentrasi Paklobutrazol dalam Media Konservasi Keladi Tikus (*Typhonium flagelliforme. Lodd*) in vitro.<http://www.pustaka-deptan.go.id>. Diakses tanggal 30 Juli 2009.

- Syahid,S.F dan Kristina N.N. 2007. Induksi dan Regenerasi Kalus Keladi Tikus (*Typhonium flagelliforme Lodd*) Secara in vitro.<http://perkebunan.litbang.deptan.go.id>. Diakses tanggal 30 Juli 2009.
- Syahid, S.F. 2008. Keragaman Morfologi, Pertumbuhan, Produksi, Mutu dan Fitokimia Keladi Tikus (*Typonium flagelliforme Lodd.*) Blume Asal Variasi Somaklonal.<http://perkebunan.litbang.deptan.go.id>. Diakses tanggal 30 Juli 2009.
- Teo, C.K.H. 2007. Pengobatan Penyakit Kanker dengan Tanaman Keladi Tikus.<http://www.mail-archive.com>. Diakses tanggal 30 Juli 2009.
- Thomson, R. G. 2001. Thomson's Special Veterinary Pathology. 3rd edition. Mosby Inc. St. Louis Missouri.
- Ulhy. 2008. Steroid Dari Masa ke Masa. <http://ulhyq.blogspot.com>. Diakses tanggal 5 Agustus 2009.
- Van Zutphen, L. F. M., V. Baumans., and A. C. Beynen. 1993. Laboratory Animal Science : Hand Book on The Human Use and Care of Animal in Research. El Savier Publisher. B. V. Amsterdam.
- Veronica, A. M. 2003. Pengaruh Pemberian Kalsium Karbonat pada Gambaran Histopatologi Ginjal Tikus Putih (*Rattus norvegicus*). Skripsi. Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Airlangga. Surabaya.
- Wijayakusuma, H. M. H. 2002. Tanaman Berkhasiat Obat di Indonesia. Jilid II. Pustaka Kartini. Jakarta.
- Yanpuh. 2009. Traktus Urinarius. <http://sekolahperawat.wordpress.com>. Diakses tanggal 11 November 2009.

Lampiran 1. Formulasi dan cara pembuatan suspensi herbal keladi tikus

Pembuatan suspensi herbal keladi tikus tikus ini dilakukan di laboratorium Farmasi Veteriner Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Airlangga, dengan cara :

Formulasi suspensi herbal keladi tikus untuk kelompok perlakuan

R/ Serbuk simplisia keladi tikus	1,5 g
CMC Na	1%
Sir. Simplex	10%
Aqua ad	225 ml
m.f.l.a. susp.	
S.3 d.d.3 ml	
# Paraf	

Pembuatan suspensi herbal keladi tikus

Buka cangkang kapsul dan timbang serbuk simplisia keladi tikus sebanyak 1,5 gram, kemudian timbang CMC Na sebanyak 2,25 gram. Letakkan CMC Na pada cawan kemudian tambahkan aquadest yang sudah dipanaskan sebanyak 45 ml (sebanyak 20 kali jumlah CMC Na), campurkan kedua bahan tersebut sampai terbentuk mucilago. Mucilago tersebut dipindahkan kedalam mortir dan tambahkan serbuk simplisia keladi tikus yang sudah ditimbang tadi. Campur bahan-bahan tersebut dengan ditambahkan Sir. Simplex sebanyak 22,5 ml. Lalu botol yang digunakan sebagai tempat suspensi ditera dengan aquadest sebanyak 225 ml. Bahan-bahan yang terdapat dalam mortir dicampur dengan aquadest sedikit demi sedikit agar semua bahan dapat tercampur dengan sempurna atau menjadi homogen. Kemudian campurkan aquadest sampai batas botol yang ditera.

Lampiran 2. Prosedur Pembuatan Preparat Histopatologi

Pembuatan preparat histopatologi dilakukan di laboratorium Patologi Veteriner Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Airlangga Surabaya, dengan cara sebagai berikut :

- a. Fixasi dan pencucian
- b. Dehidrasi dan clearing
- c. Infiltrasi
- d. Pembuatan blok Parafin
- e. Pengirisan tipis
- f. Pewarnaan
- g. Penutupan dengan *cover glass*

a. Fixasi dan pencucian

Reagen : Formalin 10%

Cara kerja :

Segera setelah hewan percobaan mati dilakukan seksi, kemudian masing-masing ginjal diambil dan dimasukkan ke dalam Formalin 10% sekurang-kurangnya selama 24 jam. Selanjutnya organ ginjal yang telah dipotong dengan ketebalan 0,5 cm dan lebar 1 cm dicuci dengan air mengalir selama 30 menit.

b. Dehidrasi dan Clearing

Reagen : Alkohol 70%, 80%, 95%, 96%, Alkohol absolute I, II, III, Xylool I dan II

Cara kerja :

Ginjal yang telah dicuci dengan air kran selama 30 menit lalu dimasukkan ke reagen dengan larutan Alkohol 70%, 80%, 95%, 96%, Alkohol absolute I, II, III, Xylool I dan II masing-masing selama 30 menit.

c. Infiltrasi

Reagen : Parafin I dan II

Cara kerja :

Jaringan dimasukkan kedalam Parafin I yang mencair, kemudian dimasukkan kedalam oven selama 30 menit, lalu dimasukkan kedalam Parafin II dan dimasukkan kedalam oven selama 30 menit pada suhu 60 °C.

d. Pembuatan Blok Parafin

Reagen : Parafin cair

Cara kerja :

Disediakan beberapa cetakan besi yang diisi Parafin cair yang sebelumnya telah diolesi Gliserin dengan tujuan untuk mencegah lekatnya Parafin pada cetakan kemudian ginjal yang telah dipotong-potong tadi dimasukkan kedalam dengan pinset dan ditunggu sampai Parafin membeku.

e. Pengirisan tipis

Alat : Mikrotom

Cara kerja :

Pemotongan dilakukan secara random yaitu tiap 15 kali pemotongan yang dilakukan seri, diambil satu dengan ketebalan empat sampai enam mikron, kemudian dicelupkan air hangat dengan suhu 20 °C- 30 °C sampai jaringan mengembang dengan baik, kemudian diletakkan pada *obyek glass* yang sebelumnya diolesi dengan Egg albumin, lalu dikeringkan dengan *hot plate*

f. Pewarnaan

Bertujuan untuk memudahkan melihat perubahan pada jaringan. Sediaan organ ginjal diwarnai dengan metode *Harris* dengan pewarnaan *haematoxilin eosin* (HE), sehingga dapat dengan jelas bentuk masing-masing selnya.

Cara kerja :

Jaringan yang telah dikeringkan, dimasukkan ke dalam xylol I selama 3 menit. Kemudian masukkan ke dalam xylol II selama 1 menit. Dimasukkan berturut-turut ke dalam alkohol absolute I, alkohol absolute II, alkohol 96%, 90%, 80%, 70% dan air selama 1 menit. Dimasukkan jaringan ke dalam zat warna *harris* selama 5 – 10 menit. Setelah itu celupkan kedalam alkohol asam sebanyak 3 – 10 kali celupan. Dicelupkan kedalam air keran sebanyak 4 kali celupan. Dicelupkan kedalam ammonia sebanyak 4 kali celupan. Lalu dimasukkan kedalam air keran selama 10

menit. Dimasukkan kedalam aquadest selama 5 menit. Kemudian dimasukkan berturut-turut kedalam alkohol 70%, 80%, 90%, 96%, alkohol absolute I, alkohol absolute II, masing-masing selama 30 detik serta dimasukkan kedalam xylol I dan II, masing-masing selama 2 menit. Terakhir bersihkan dari sisa-sisa pewarnaan.

g. Mounting

Jaringan yang telah diwarnai kemudian ditempatkan pada kaca obyek (*obyek glass*) yang ditutup dengan kaca penutup (*cover glass*) yang sebelumnya telah ditetesi dengan canada balsam.

h. Pemeriksaan mikroskop

Jaringan diamati di bawah mikroskop dengan pembesaran 100 kali dan 400 kali.

Lampiran 3. Rumus besar sampel penelitian.

Pada penelitian ini digunakan hewan coba yaitu tikus putih jantan dari *strain Winstar* dengan berat badan 150 – 200 gram dan berumur 2 – 3 bulan.

Tikus putih yang digunakan sebanyak 20 ekor dengan rumus besar sampel sebagai berikut :

- Perlakuan (t) yang digunakan sebanyak 4 perlakuan
- Ulangan (n) yang digunakan sebanyak 5 ulangan

Maka untuk mengetahui jumlah ulangan minimal yang digunakan dengan rumus :

$$t(n-1) \geq 15$$

$$4(n-1) \geq 15$$

$$4n - 4 \geq 15$$

$$4n = 19 \rightarrow n = 4,75 \text{ atau } 5$$

Jadi ulangan minimal yang digunakan adalah 5

Berdasarkan rumus diatas maka hasil yang diperoleh adalah penelitian ini telah sesuai dengan rumus besar sampel yaitu menggunakan 4 perlakuan dan 5 ulangan.

Lampiran 4. Penentuan dosis terapeutik suspensi herbal keladi tikus (*Typhonium flagelliforme*) pada tikus putih (*Rattus norvegicus*)

Dosis terapeutik kapsul keladi tikus pada manusia dengan berat badan 70 kg yaitu sebanyak 3,3 gram/hari sedangkan nilai konversi untuk tikus putih dengan berat badan 200 gram adalah 0,018.

Besarnya dosis terapeutik yang digunakan pada tikus putih adalah :

$$3,3 \text{ gram} \times 0,018 = 0,0594 \text{ gram} = 0,06 \text{ g atau } 60 \text{ mg/ekor/hari (200 gram)}$$

Dosis tiap kali pemberian suspensi herbal keladi tikus :

- Dosis terapeutik pada tikus putih adalah 0,06 g/ekor/hari
- Pemberian suspensi herbal keladi tikus yaitu 3 kali sehari sehingga dosis tiap kali pemberian suspensi herbal keladi tikus adalah
0,06 g = 0,02 g/ekor/kali pemberian/ekor.

Lampiran 5. Konversi perhitungan dosis untuk berbagai jenis hewan dan manusia.

	Mencit 20 g	Tikus 200 g	Marmot 200 g	Kelinci 1,5 kg	Kucing 2 kg	Kera 4 kg	Anjing 12 kg	Manusia 70 kg
Mencit 20 g	1,0	7,0	2,25	27,8	29,7	64,1	124,2	387,9
Tikus 200 g	0,14	1,0	1,74	3,9	4,2	9,2	17,8	56,0
Marmot 200 g	0,08	0,57	1,0	2,25	2,4	5,2	10,2	31,5
Kelinci 1,5 kg	0,04	0,25	0,44	1,0	1,08	2,4	4,5	14,2
Kucing 2 kg	0,03	0,23	0,41	0,92	1,0	2,2	4,1	13,0
Kera 4 kg	0,016	0,11	0,19	0,42	0,45	1,0	1,9	6,1
Anjing 12 kg	0,008	0,06	0,10	0,22	0,24	0,52	1,0	3,1
Manusia 70 kg	0,0026	0,018	0,031	0,07	0,076	0,16	0,32	1,0

(Ghosh, 1971 dikutip oleh Kusumawati, 2004)

Lampiran 6. Volume maksimum larutan obat yang dapat diberikan pada berbagai hewan.

	IV (ml)	IM (ml)	IP (ml)	SC (ml)	PO (ml)
Mencit					
20 – 30 g	0,5	0,05	1,0	0,5 – 1,0	1,0
Tikus					
100 g	1,0	0,1	2 – 5,0	2,5 – 5,0	5,0
Hamster					
250 g	-	0,1	1 – 2,0	2,5	2,5
Marmot					
250 g	-	0,25	2 – 5,0	5,0	10
Merpati					
300 g	2,0	0,50	2,0	2,0	10
Kelinci					
2,5 kg	5 - 10	0,5	10 - 20	5 – 10	20
Kucing					
3 kg	5 - 10	1,0	10 - 20	5 - 10	50
Anjing					
5 kg	10 - 20	5,0	20 - 50	10,0	100,0

(Rittschell, 1974 ; Donatus, 1986)

Lampiran 7. Rata-rata skoring histopatologi ginjal tikus putih pada perubahan perdarahan

Perlakuan	Ulangan	LP 1	LP 2	LP 3	LP 4	LP 5	Jumlah	Rata-rata
P0	1	0	0	0	0	0	0	0
	2	0	0	0	1	2	3	0,6
	3	0	0	1	0	0	1	0,2
	4	1	0	1	0	0	2	0,4
	5	0	1	0	0	0	1	0,2
P1	1	0	1	0	1	1	3	0,6
	2	1	2	2	1	1	7	1,4
	3	2	1	0	1	1	6	1,2
	4	2	1	2	2	1	8	1,6
	5	1	2	2	1	2	8	1,6
P2	1	1	2	1	1	1	6	1,2
	2	1	1	1	2	1	6	1,2
	3	1	1	1	1	2	6	1,2
	4	1	1	1	1	1	5	1
	5	1	1	2	1	1	6	1,2
P3	1	1	1	1	1	1	5	1
	2	2	1	2	1	2	8	1,6
	3	1	1	1	2	0	5	1
	4	2	1	1	2	1	7	1,4
	5	2	1	1	3	2	9	1,8

Lampiran 8. Analisis Statistik Uji Kruskal-Wallis dan Uji Z untuk Perubahan Perdarahan

N	P ₀		P ₁		P ₂		P ₃	
	S	R	S	R	S	R	S	R
1	0	1	0,6	5,5	1,2	12	1	8
2	0,6	5,5	1,4	15,5	1,2	12	1,6	18
3	0,2	2,5	1,2	12	1,2	12	1	8
4	0,4	4	1,6	18	1	8	1,4	15,5
5	0,2	2,5	1,6	18	1,2	12	1,8	20
ΣR		15,5		69		56		69,5
\bar{R}		3,1		13,8		11,2		13,9

Nilai skor histopatologi ginjal 0 mempunyai rank :

$$\frac{1}{1} = 1$$

Nilai skor histopatologi ginjal 0,2 mempunyai rank :

$$\frac{2+3}{2} = 2,5$$

Nilai skor histopatologi ginjal 0,4 mempunyai rank :

$$\frac{4}{1} = 4$$

Nilai skor histopatologi ginjal 0,6 mempunyai rank :

$$\frac{5+6}{2} = 5,5$$

Nilai skor histopatologi ginjal 1 mempunyai rank :

$$\frac{7+8+9}{3} = 8$$

Nilai skor histopatologi ginjal 1,2 mempunyai rank :

$$\frac{10+11+12+13+14}{5} = 12$$

Nilai skor histopatologi ginjal 1,4 mempunyai rank :

$$\frac{15+16}{2} = 15,5$$

Nilai skor histopatologi ginjal 1,6 mempunyai rank :

$$\frac{17 + 18 + 19}{3} = 18$$

Uji Kruskal-Wallis

$$\begin{aligned} H_{\text{hitung}} &= \frac{12}{N(N+1)} \sum_{nj}^k \frac{kj^2}{nj} - 3(N+1) \\ &= \frac{12}{20(20+1)} \left[\frac{15,5^2 + 69^2 + 56^2 + 69,5^2}{5} \right] - 3(20+1) \\ &= 11,1 \end{aligned}$$

$$H_{\text{terkoreksi}} = \frac{H_{\text{hitung}}}{1 - \frac{\sum T}{N^3 - N}} = \frac{11,1}{1 - \frac{186}{20^3 - 20}} = 21,7434$$

Mencari $\sum T$

T_0	$= 1^3 - 1$	$= 0$
$T_{0,2}$	$= 2^3 - 2$	$= 6$
$T_{0,4}$	$= 1^3 - 1$	$= 0$
$T_{0,6}$	$= 2^3 - 2$	$= 6$
T_1	$= 3^3 - 3$	$= 24$
$T_{1,2}$	$= 5^3 - 5$	$= 120$
$T_{1,4}$	$= 2^3 - 2$	$= 6$
$T_{1,6}$	$= 3^3 - 3$	$= 24$

$$\sum T = \sum(t^3 - t) = 186$$

$$db = t - 1 = 4, H_{\text{tabel}}_{(0,05)} 4 = 0,48$$

$H_{\text{tabel}}_{(0,05)} < H_{\text{terkoreksi}} \rightarrow$ beda nyata, maka harus dilanjutkan dengan uji Z

Keterangan :

k = jumlah seluruh cuplikan (pengamatan)

n_j = banyaknya kasus dalam cuplikan ke-j

N = $\sum n_j$, jumlah kasus seluruh cuplikan

R_j = jumlah rank dari cuplikan (lajur) ke-j

$\sum_{j=1}^k$ = jumlah langsung satu sampai k cuplikan (lajur)

t = jumlah kembaran dari tiap kelompok dimana terjadi nilai kembar

Uji Z (Uji Perbandingan Berganda)

$$Z = \frac{\alpha}{k(k-1)}$$

$$= \frac{0,05}{12} = 0,0042$$

Z tabel_(0,05) 0,0042 = 0,48

$$[\bar{R}_t - \bar{R}_J] = Z \sqrt{\frac{k(N(N^2-1) - \sum(t^2-t))}{6N(N-1)}}$$

$$= 0,48 \sqrt{\frac{4[20(20^2-1) - 186]}{6 \times 20(20-1)}}$$

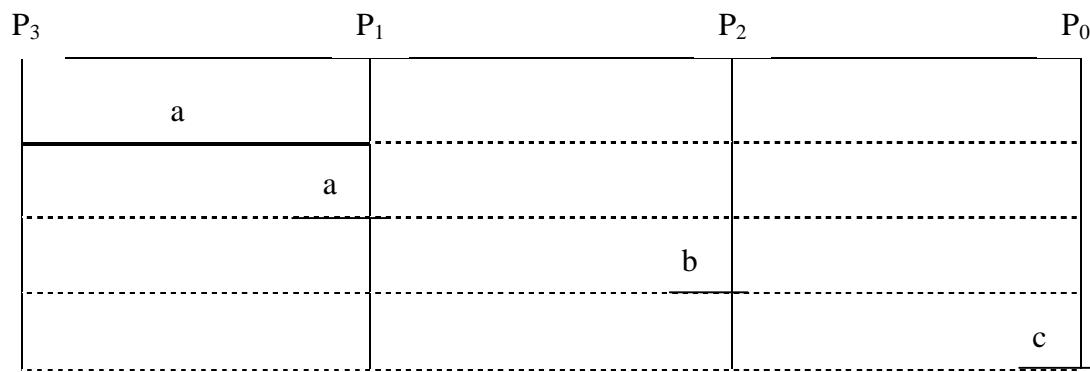
$$= 0,48 \sqrt{13,6737}$$

$$= 0,48 \times 3,69$$

$$= 1,7749$$

Perlakuan	\bar{R} rank	Beda			Uji Z 0,05
		$\bar{R} - P_0$	$\bar{R} - P_2$	$\bar{R} - P_1$	
P ₃	13,9	10,8*	2,7*	0,1	
P ₁	13,8	10,7*	2,6*		
P ₂	11,2	8,1*			
P ₀	3,1				

Notasi garis



Lampiran 9. Rata-rata skoring histopatologi ginjal tikus putih pada perubahan degenerasi tubuler

Perlakuan	Ulangan	LP 1	LP 2	LP 3	LP 4	LP 5	Jumlah	Rata-rata
P0	1	1	2	1	1	0	5	1
	2	0	1	1	1	0	3	0,6
	3	0	1	1	0	0	2	0,4
	4	0	0	1	0	1	2	0,4
	5	1	0	0	1	0	2	0,4
P1	1	2	3	3	2	2	12	2,4
	2	2	1	2	2	2	9	1,8
	3	2	2	2	2	2	10	2
	4	2	2	2	2	2	10	2
	5	1	2	2	2	2	9	1,8
P2	1	3	3	2	2	2	12	2,4
	2	3	2	2	2	2	11	2,2
	3	3	2	3	2	2	12	2,4
	4	3	3	3	3	2	14	2,8
	5	2	2	2	2	2	10	2
P3	1	2	2	2	2	2	10	2
	2	2	1	2	3	3	11	2,2
	3	2	2	3	2	1	10	2
	4	2	1	2	2	2	9	1,8
	5	1	2	1	1	2	7	1,4

Lampiran 10. Analisis Statistik Uji Kruskal-Wallis dan Uji Z untuk Perubahan Degenerasi Tubuler

N	P ₀		P ₁		P ₂		P ₃	
	S	R	S	R	S	R	S	R
1	1	5	2,4	18	2,4	18	2	12
2	0,6	4	1,8	8	2,2	15,5	2,2	15,5
3	0,4	2	2	12	2,4	18	2	12
4	0,4	2	2	12	2,8	20	1,8	8
5	0,4	2	1,8	8	2	12	1,4	6
ΣR	15		58		83,5		53,5	
\bar{R}	3		11,6		16,7		10,7	

Nilai skor histopatologi ginjal 0,4 mempunyai rank :

$$\frac{1+2+3}{3} = 2$$

Nilai skor histopatologi ginjal 0,6 mempunyai rank :

$$\frac{4}{1} = 4$$

Nilai skor histopatologi ginjal 1 mempunyai rank :

$$\frac{5}{1} = 5$$

Nilai skor histopatologi ginjal 1,4 mempunyai rank :

$$\frac{6}{1} = 6$$

Nilai skor histopatologi ginjal 1,8 mempunyai rank :

$$\frac{7+8+9}{3} = 8$$

Nilai skor histopatologi ginjal 2 mempunyai rank :

$$\frac{10+11+12+13+14}{5} = 12$$

Nilai skor histopatologi ginjal 2,2 mempunyai rank :

$$\frac{15+16}{2} = 15,5$$

Nilai skor histopatologi ginjal 2,4 mempunyai rank :

$$\frac{17 + 18 + 19}{3} = 18$$

Nilai skor histopatologi ginjal 2,8 mempunyai rank :

$$\frac{20}{1} = 20$$

Uji Kruskal-Wallis

$$\begin{aligned} H_{\text{hitung}} &= \frac{12}{N(N+1)} \sum_{nj}^k \frac{Kj^2}{nj} - 3(N+1) \\ &= \frac{12}{20(20+1)} \left[\frac{15^2 + 58^2 + 83,5^2 + 53,5^2}{5} \right] - 3(20+1) \\ &= 13,7057 \end{aligned}$$

$$H_{\text{terkoreksi}} = \frac{H_{\text{hitung}}}{1 - \frac{\sum T}{N^3 - N}} = \frac{13,7057}{1 - \frac{198}{20^3 - 20}} = 28,5535$$

Mencari $\sum T$

$$\begin{array}{rcl} T_{0,4} &= 3^3 - 3 &= 24 \\ T_{0,6} &= 1^3 - 1 &= 0 \\ T_1 &= 1^3 - 1 &= 0 \\ T_{1,4} &= 1^3 - 1 &= 0 \\ T_{1,8} &= 3^3 - 3 &= 24 \\ T_2 &= 5^3 - 5 &= 120 \\ T_{2,2} &= 2^3 - 2 &= 6 \\ T_{2,4} &= 3^3 - 3 &= 24 \\ T_{2,8} &= 1^3 - 1 &= 0 \\ \hline \sum T &= \sum(t^3 - t) &= 198 \end{array}$$

$$db = t - 1 = 4, H_{\text{tabel}_{(0,05)}} 4 = 0,48$$

$H_{\text{tabel}_{(0,05)}} < H_{\text{terkoreksi}} \rightarrow$ beda nyata, maka harus dilanjutkan dengan uji Z

Keterangan :

- k = jumlah seluruh cuplikan (pengamatan)
- n_j = banyaknya kasus dalam cuplikan ke-j
- N = $\sum n_j$, jumlah kasus seluruh cuplikan
- R_j = jumlah rank dari cuplikan (lajur) ke-j

$\sum_{j=1}^k$ = jumlah langsung satu sampai k cuplikan (lajur)
 t = jumlah kembaran dari tiap kelompok dimana terjadi nilai kembar

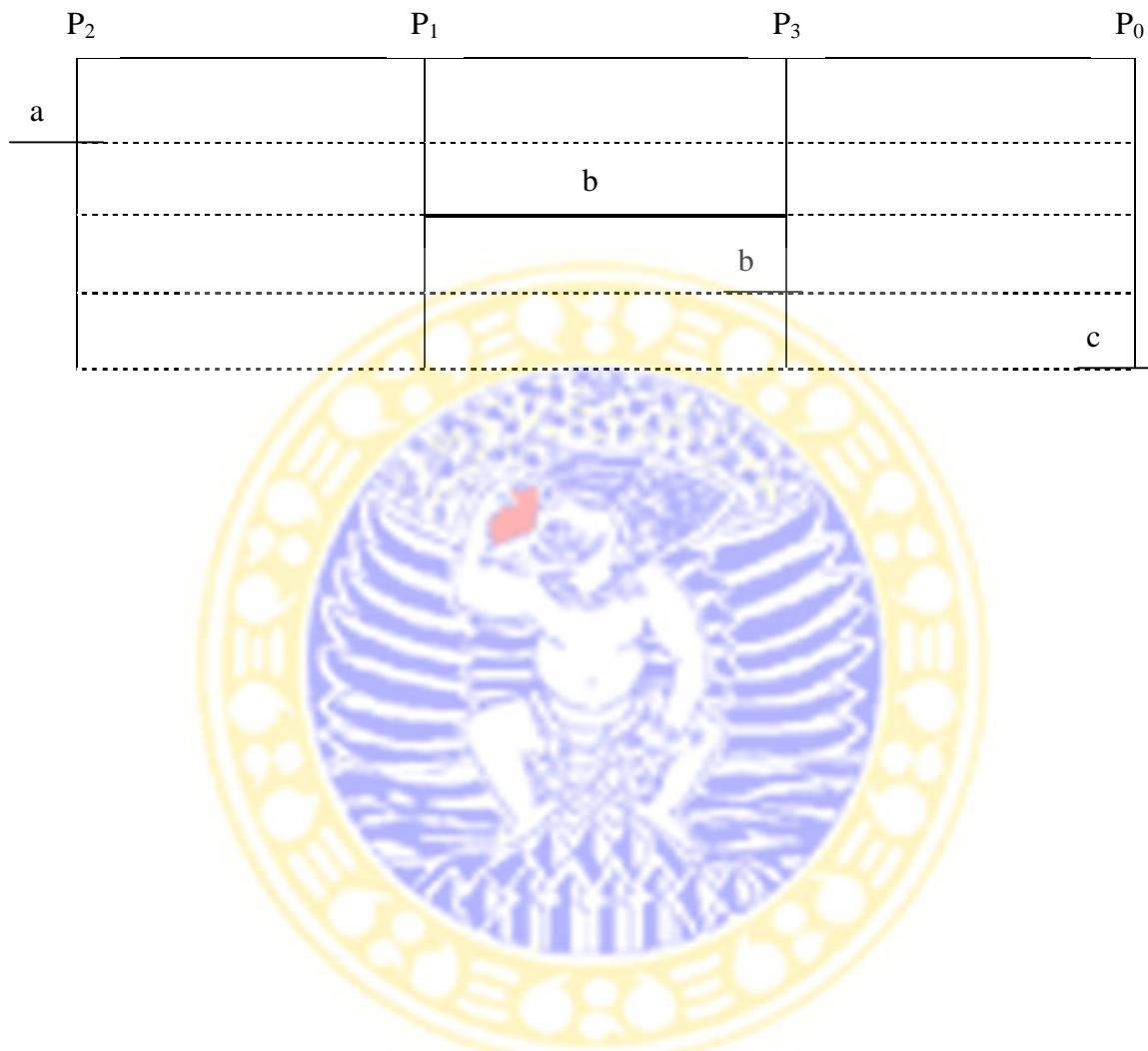
Uji Z (Uji Perbandingan Berganda)

$$\begin{aligned}
 Z &= \frac{\alpha}{k(k-1)} \\
 &= \frac{0,05}{12} = 0,0042 \\
 Z_{\text{tabel}}(0,05) &= 0,48
 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
 [\bar{R}_i - \bar{R}_j] &= Z \sqrt{\frac{k(N(N^2-1) - \sum(t^3-t))}{6N(N-1)}} \\
 &= 0,48 \sqrt{\frac{4[20(20^2-1) - 198]}{6 \times 20(20-1)}} \\
 &= 0,48 \sqrt{13,6526} \\
 &= 0,48 \times 3,6949 \\
 &= 1,7736
 \end{aligned}$$

Perlakuan	\bar{R} rank	Beda			Uji Z 0,05
		$\bar{R} - P_0$	$\bar{R} - P_2$	$\bar{R} - P_1$	
P ₂	16,7	13,7*	6*	5,1*	1,7736
P ₁	11,6	8,6*	0,9*		
P ₃	10,7	7,7*			
P ₀	3				

Notasi garis



Lampiran 11. Rata-rata skoring histopatologi ginjal tikus putih pada perubahan glomerulonefritis

Perlakuan	Ulangan	LP 1	LP 2	LP 3	LP 4	LP 5	Jumlah	Rata-rata
P0	1	0	0	0	0	0	0	0
	2	0	0	0	0	0	0	0
	3	0	0	0	0	0	0	0
	4	0	0	0	0	0	0	0
	5	0	0	0	0	0	0	0
P1	1	1	1	2	1	2	7	1,4
	2	1	2	1	2	2	8	1,6
	3	3	2	1	1	1	8	1,6
	4	0	2	2	3	2	9	1,8
	5	1	1	0	0	1	3	0,6
P2	1	1	2	1	1	1	6	1,2
	2	1	1	1	1	2	6	1,2
	3	0	1	2	1	1	5	1
	4	1	1	1	0	1	4	0,8
	5	1	2	1	0	1	5	1
P3	1	2	0	2	1	2	7	1,4
	2	2	1	0	0	1	4	0,8
	3	3	1	2	1	2	9	1,8
	4	0	1	1	1	2	5	1
	5	1	2	2	3	3	11	2,2

Lampiran 12. Analisis Statistik Uji Kruskal-Wallis dan Uji Z untuk Perubahan Glomerulonefritis

N	P ₀		P ₁		P ₂		P ₃	
	S	R	S	R	S	R	S	R
1	0	3	1,4	15,5	1,2	13,5	1,4	15,5
2	0	3	1,6	17,5	1,2	13,5	0,8	8
3	0	3	1,6	17,5	1	11	0,8	8
4	0	3	1,8	19	0,8	8	1	11
5	0	3	0,6	6	1	11	2,2	20
ΣR	15		75,5		57		62,5	
\bar{R}	3		15,1		11,4		12,9	

Nilai skor histopatologi ginjal 0 mempunyai rank :

$$\frac{1+2+3+4+5}{5} = 3$$

Nilai skor histopatologi ginjal 0,6 mempunyai rank :

$$\frac{6}{1} = 6$$

Nilai skor histopatologi ginjal 0,8 mempunyai rank :

$$\frac{7+8+9}{3} = 8$$

Nilai skor histopatologi ginjal 1 mempunyai rank :

$$\frac{10+11+12}{3} = 11$$

Nilai skor histopatologi ginjal 1,2 mempunyai rank :

$$\frac{13+14}{2} = 13,5$$

Nilai skor histopatologi ginjal 1,4 mempunyai rank :

$$\frac{15+16}{2} = 15,5$$

Nilai skor histopatologi ginjal 1,6 mempunyai rank :

$$\frac{17+18}{2} = 17,5$$

Nilai skor histopatologi ginjal 1,8 mempunyai rank :

$$\frac{19}{1} = 19$$

Nilai skor histopatologi ginjal 2,2 mempunyai rank :

$$\frac{20}{1} = 20$$

Uji Kruskal-Wallis

$$\begin{aligned} H_{\text{hitung}} &= \frac{12}{N(N+1)} \sum_{nj}^k \frac{kj^2}{nj} - 3(N+1) \\ &= \frac{12}{20(20+1)} \left[\frac{15^2 + 75,5^2 + 57^2 + 62,5^2}{5} \right] - 3(20+1) \\ &= 11,457 \end{aligned}$$

$$H_{\text{terkoreksi}} = \frac{H_{\text{hitung}}}{1 - \frac{\sum T}{N^3 - N}} = \frac{11,457}{1 - \frac{186}{20^3 - 20}} = 23,0082$$

Mencari $\sum T$

T_0	$= 5^3 - 5$	$= 120$
$T_{0,6}$	$= 1^3 - 1$	$= 0$
$T_{0,8}$	$= 3^3 - 3$	$= 24$
T_1	$= 3^3 - 3$	$= 24$
$T_{1,2}$	$= 2^3 - 2$	$= 6$
$T_{1,4}$	$= 2^3 - 2$	$= 6$
$T_{1,6}$	$= 2^3 - 2$	$= 6$
$T_{1,8}$	$= 1^3 - 1$	$= 0$
$T_{2,2}$	$= 1^3 - 1$	$= 0$
		+
$\sum T$	$= \sum(t^3 - t)$	$= 186$

$$db = t - 1 = 4, H_{\text{tabel}_{(0,05)}} 4 = 0,48$$

$H_{\text{tabel}_{(0,05)}} < H_{\text{terkoreksi}} \rightarrow$ beda nyata, maka harus dilanjutkan dengan uji Z

Keterangan :

k = jumlah seluruh cuplikan (pengamatan)

n_j = banyaknya kasus dalam cuplikan ke-j

N = $\sum n_j$, jumlah kasus seluruh cuplikan

R_j = jumlah rank dari cuplikan (lajur) ke-j

$\sum_{j=1}^k$ = jumlah langsung satu sampai k cuplikan (lajur)

t = jumlah kembaran dari tiap kelompok dimana terjadi nilai kembar

Uji Z (Uji Perbandingan Berganda)

$$Z = \frac{\alpha}{k(k-1)}$$

$$= \frac{0,05}{12} = 0,0042$$

Z tabel_(0,05) 0,0042 = 0,48

$$[\bar{R}_t - \bar{R}_J] = Z \sqrt{\frac{k(N(N^2-1) - \sum(t^2-t))}{6N(N-1)}}$$

$$= 0,48 \sqrt{\frac{4[20(20^2-1) - 186]}{6 \times 20(20-1)}}$$

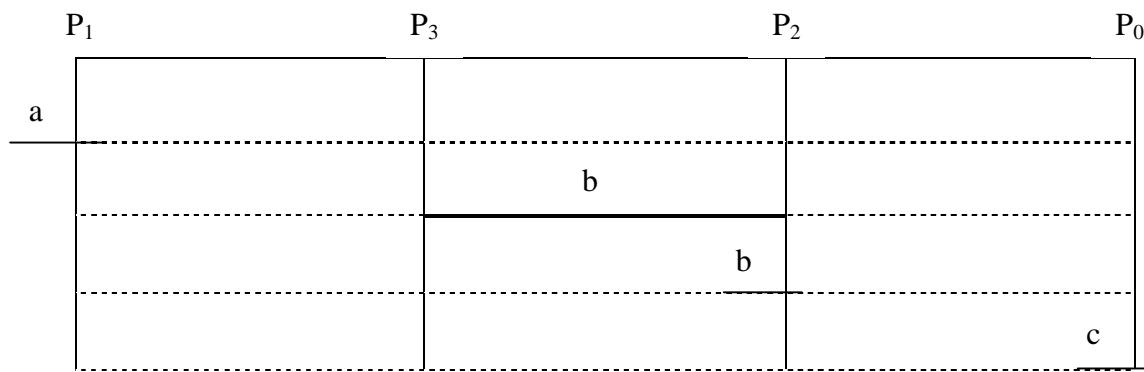
$$= 0,48 \sqrt{13,6737}$$

$$= 0,48 \times 3,6978$$

$$= 1,7749$$

Perlakuan	\bar{R} rank	Beda			Uji Z 0,05
		$\bar{R} - P_0$	$\bar{R} - P_2$	$\bar{R} - P_1$	
P ₁	15,1	12,1*	3,7*	2,6*	1,7749
P ₃	12,5	9,5*	1,1		
P ₂	11,4	8,4*			
P ₀	3				

Notasi garis



Lampiran 13. Rata-rata skoring histopatologi ginjal tikus putih pada perubahan nekrosis

Perlakuan	Ulangan	LP 1	LP 2	LP 3	LP 4	LP 5	Jumlah	Rata-rata
P0	1	0	1	0	0	0	1	0,2
	2	0	0	0	0	0	0	0
	3	0	0	1	0	0	1	0,2
	4	0	0	0	0	0	0	0
	5	0	0	0	0	0	0	0
P1	1	2	2	2	2	2	10	2
	2	2	2	2	1	2	9	1,8
	3	2	2	1	2	1	8	1,6
	4	2	2	2	2	1	9	1,8
	5	1	2	2	2	1	8	1,6
P2	1	2	1	2	2	1	8	1,6
	2	1	2	1	2	2	8	1,6
	3	1	2	2	2	1	8	1,6
	4	2	2	1	2	1	8	1,6
	5	2	1	2	1	1	7	1,4
P3	1	2	2	2	2	2	10	2
	2	1	2	1	1	1	6	1,2
	3	2	2	2	2	2	10	2
	4	2	2	2	2	2	10	2
	5	2	2	1	2	2	9	1,8

Lampiran 14. Analisis Statistik Uji Kruskal-Wallis dan Uji Z untuk Perubahan Nekrosis

N	P ₀		P ₁		P ₂		P ₃	
	S	R	S	R	S	R	S	R
1	0,2	4,5	2	18,5	1,6	10,5	2	18,5
2	0	2	1,8	15	1,6	10,5	1,2	6
3	0,2	4,5	1,6	10,5	1,6	10,5	2	18,5
4	0	2	1,8	15	1,6	10,5	2	18,5
5	0	2	1,6	10,5	1,4	7	1,8	15
ΣR	15,5		69		56		69,5	
\bar{R}	3,1		13,8		11,2		13,9	

Nilai skor histopatologi ginjal 0 mempunyai rank :

$$\frac{1+2+3}{3} = 2$$

Nilai skor histopatologi ginjal 0,2 mempunyai rank :

$$\frac{4+5}{2} = 4,5$$

Nilai skor histopatologi ginjal 1,2 mempunyai rank :

$$\frac{6}{1} = 6$$

Nilai skor histopatologi ginjal 1,4 mempunyai rank :

$$\frac{7}{1} = 7$$

Nilai skor histopatologi ginjal 1,6 mempunyai rank :

$$\frac{8+9+10+11+12+13}{6} = 10,5$$

Nilai skor histopatologi ginjal 1,8 mempunyai rank :

$$\frac{14+15+16}{3} = 15$$

Nilai skor histopatologi ginjal 2 mempunyai rank :

$$\frac{17+18+19+20}{4} = 18,5$$

Uji Kruskal-Wallis

$$\begin{aligned}
 H_{\text{hitung}} &= \frac{12}{N(N+1)} \sum_{nj}^k \frac{Kj^2}{nj} - 3(N+1) \\
 &= \frac{12}{20(20+1)} \left[\frac{15^2 + 69,5^2 + 49^2 + 76,5^2}{5} \right] - 3(20+1) \\
 &= 13,0486
 \end{aligned}$$

$$H_{\text{terkoreksi}} = \frac{H_{\text{hitung}}}{1 - \frac{\sum T}{N^3 - N}} = \frac{13,0486}{1 - \frac{324}{20^3 - 20}} = 88,5251$$

Mencari $\sum T$

T ₀	= 3 ³ - 3	=	24
T _{0,2}	= 2 ³ - 2	=	6
T _{1,2}	= 1 ³ - 1	=	0
T _{1,4}	= 1 ³ - 1	=	0
T _{1,6}	= 6 ³ - 6	=	210
T _{1,8}	= 3 ³ - 3	=	24
T ₂	= 4 ³ - 4	=	60
<hr/>			
$\sum T$	= $\sum(t^3 - t)$	=	324

$$db = t - 1 = 4, H_{\text{tabel}_{(0,05)}} 4 = 0,48$$

$H_{\text{tabel}_{(0,05)}} < H_{\text{terkoreksi}} \rightarrow$ beda nyata, maka harus dilanjutkan dengan uji Z

Keterangan :

k = jumlah seluruh cuplikan (pengamatan)

n_j = banyaknya kasus dalam cuplikan ke-j

N = $\sum n_j$, jumlah kasus seluruh cuplikan

R_j = jumlah rank dari cuplikan (lajur) ke-j

$\sum_{j=1}^k$ = jumlah langsung satu sampai k cuplikan (lajur)

t = jumlah kembaran dari tiap kelompok dimana terjadi nilai kembar

Uji Z (Uji Perbandingan Berganda)

$$Z = \frac{\alpha}{k(k-1)}$$

$$= \frac{0,05}{12} = 0,0042$$

Z tabel_(0,05) 0,0042 = 0,48

$$[\bar{R}_t - \bar{R}_j] = Z \sqrt{\frac{k(N(N^2-1) - \sum(t^2-t))}{6N(N-1)}}$$

$$= 0,48 \sqrt{\frac{4(20(20^2-1) - 324)}{6 \times 20(20-1)}}$$

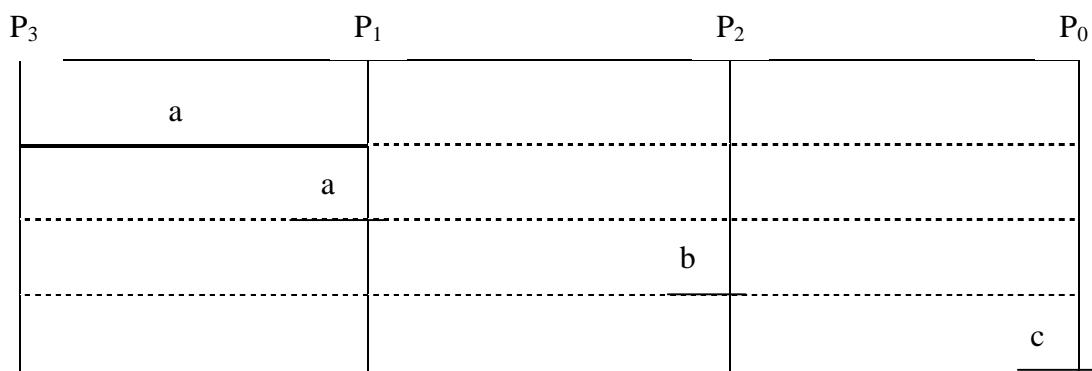
$$= 0,48 \sqrt{13,4316}$$

$$= 0,48 \times 3,6649$$

$$= 1,7592$$

Perlakuan	\bar{R} rank	Beda			Uji Z 0,05
		$\bar{R} - P_0$	$\bar{R} - P_2$	$\bar{R} - P_1$	
P ₃	15,3	12,3*	5,5*	1,4	1,7592
P ₁	13,9	10,9*	4,1*		
P ₂	9,8	6,8*			
P ₀	3				

Notasi garis



Lampiran 15. Foto Dokumentasi Penelitian



Kandang hewan percobaan



Organ-organ tikus putih



Perlakuan



Proses Pengambilan Organ



Proses Pembiusan



Sirupus Simplex



Kapsul Keladi Tikus



CMC Na



Obat Perlakuan dan Kontrol



Alat-alat bedah



Timbangan



Alat-alat pembuatan suspensi