

## Uji Toksisitas Subkronik Ekstrak Kulit Batang Bakau (*Rhizophora Apiculata*) terhadap Kerusakan Ginjal Tikus Putih Jantan (*Rattus Norvegicus*) Galur *Sparague Dawley*

Rifadly Yusril Maulana<sup>1</sup>, Syazili Mustofa<sup>2</sup>, Hendri Busman<sup>3</sup>, Evi Kurniawaty<sup>2</sup>,

<sup>1</sup> Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

<sup>2</sup>Bagian Biomedik, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

<sup>3</sup>Bagian Biologi Molekuler, Fakultas Ilmu Matematika Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Lampung

### Abstrak

Uji toksisitas bertujuan mendeteksi efek toksik suatu zat pada sistem biologis untuk memperoleh data dosis respons. *Rhizophora apiculata* mengandung alkaloid, flavonoid, triterpenoid, steroid, saponin, dan tanin. Tanin berpotensi sebagai antioksidan. Penelitian ini menggunakan desain eksperimental Posttest Only Control Group Design. Penelitian berlangsung selama 28 hari pada 30 ekor tikus putih galur Sprague Dawley. Tikus dibagi menjadi lima kelompok, yaitu kontrol (K), perlakuan 1 dosis 114 mg/kgBB (P1), perlakuan 2 dosis 228 mg/kgBB (P2), perlakuan 3 dosis 456 mg/kgBB (P3), dan perlakuan 4 dosis 912 mg/kgBB (P4). Analisis data menggunakan uji Kruskal Wallis dan uji lanjut Mann Whitney. Hasil uji Kruskal Wallis menunjukkan nilai  $p=0,000$ . Uji Mann Whitney menunjukkan perbedaan bermakna antara kelompok kontrol dengan seluruh kelompok perlakuan ( $p<0,05$ ). Tidak terdapat perbedaan bermakna antara kelompok P2 dan P3. Pemberian ekstrak kulit batang bakau selama 28 hari menimbulkan efek toksik pada ginjal. Dosis 114 mg/kgBB menyebabkan edema tubulus dan edema glomerulus. Dosis 228 mg/kgBB, 456 mg/kgBB, dan 912 mg/kgBB menunjukkan derajat toksisitas yang lebih berat. Peningkatan dosis meningkatkan kerusakan histopatologi ginjal berupa edema tubulus, edema glomerulus dan spatium Bowman, serta infiltrasi sel radang.

**Kata Kunci :** Ginjal, *Rhizophora apiculata*, toksisitas subkronik

## Subchronic Toxicity Test Of Bark Extract Of Mangrove (*Rhizophora Apiculata*) on Kidney Damage In Male White Rats (*Rattus Norvegicus*) Sparque Dawley Strain

### Abstract

Toxicity testing is a test to detect toxic effects of a substance in a biological system to obtain characteristic dose-response data from the test preparation. *Rhizophora apiculata* contains compounds such as alkaloids, flavonoids, triterpenoids, steroids, saponins, and tannins. Tannins are active compounds with potential antioxidant properties. This study is an experimental study using a Posttest Only Control Group Design and was conducted over 28 days on 30 rats divided into 5 groups: the control group (K), Treatment Group 1 at 114 mg/kg body weight (P1), Treatment Group 2 at 228 mg/kg body weight (P2), Treatment Group 3 at 456 mg/kg body weight (P3), and Treatment Group 4 at 912 mg/kg body weight (P4). Data were analyzed using the Kruskal-Wallis statistical test and the Mann-Whitney Post Hoc test. Based on the results of the Kruskal-Wallis statistical test, a p-value of 0.000 was obtained. Meanwhile, based on the results of the Mann-Whitney Post hoc statistical test, groups K, P1, P2, P3, and P4 showed significant differences ( $p<0.05$ ), while groups P2 and P3, which received intervention or treatment, showed insignificant differences. Administration of mangrove bark extract (*Rhizophora apiculata*) for 28 days had a toxic effect on the kidneys at a dose of 114 mg/kgBW, with toxic effects in the form of tubular edema and glomerular edema. At doses of 228 mg/kgBW, 456 mg/kgBW, and 912 mg/kgBW, Higher doses resulted in more severe toxic effects on the histopathology of the kidneys of Sprague Dawley rats, as evidenced by tubular edema, glomerular edema, Bowman's space edema, and inflammatory cells.

**Keywords:** Kidney, *Rhizophora apiculata*, subchronic toxicity

**Korespondensi:** Rifadly Yusril Maulana HP 085215178428 e-mail: [syazili.mustofa@fk.unila.ac.id](mailto:syazili.mustofa@fk.unila.ac.id) [rifadlyyusril@gmail.com](mailto:rifadlyyusril@gmail.com)

### Pendahuluan

Bakau adalah salah satu tumbuhan yang banyak tumbuh pantai di Indonesia.

Hutan bakau memiliki fungsi ekonomi, ekologis, mengurangi efek rumah kaca, mengurangi dampak tsunami, dan

menyangga populasi dan kehidupan satwa liar di sekitarnya. Di Indonesia ada beberapa jenis tumbuhan bakau di antara lain *Rhizophora apiculata*, *Rhizophora mucronata*, *Rhizophora mangle*, dll. Tumbuhan *Rhizophora apiculata* dapat dimanfaatkan mulai dari batang, akar, dan kulit batang yang kaya akan antioksidan. Senyawa *Rhizophora apiculata* memiliki manfaat di bidang kesehatan yaitu golongan flavonol (kuersetin, mirisetin, dan kaempferol), golongan isoflavan, flavanol, kalkan, dan stilbenoid (Mustika *et al.*, 2014)

*Rhizophora apiculata* adalah sumber bahan alami yang berpotensi dan dikembangkan sebagai obat. Pada bagian batangnya sendiri terdapat asam piroligneus yang dapat memiliki sifat antioksidan dan pada kulitnya sendiri terdapat tanin yang digunakan sebagai antioksidan alami. Senyawa flavonoid, benzaldehida, turunan banzoat, lemak, steroid rantai panjang, stilben, dan kaumaria dapat menghambat enzim tirosinase. Untuk senyawa flavonoid dapat menghambat enzim tirosinase karena memiliki kemiripan struktur dengan substrat L-tirosin dan L-DOPA. Golongan Flavonoid seperti asam dihidroksi sinamik flavanol, flavon, flavonols, dan pigmen antosianin memiliki aktivitas antioksidan dalam menghambat radikal bebas (Abdullah, 2011). Berbagai penelitian mengenai ekstrak kulit batang bakau *Rhizophora apiculata* yang telah diteliti. Pada penelitian Mustofa *et al.*, 2018 membuktikan bahwa pemberian ekstrak batang *Rhizophora apiculata* dosis 56,55 mg/kg BB melindungi kerusakan sel pankreas tikus putih yang diinduksi paparan asap rokok. Mustofa and Hanif, 2019 juga membuktikan. Bahwa adanya efek perlindungan dari ekstrak *Rhizophora apiculata* terhadap kerusakan testis yang di sebabkan asap rokok dengan dosis 113,10 mg/kgBB. Penelitian Mustofa *et al.*, 2019 membuktikan bahwa kulit batang *Rhizophora apiculata* mampu melindungi arteri koronaria tikus putih yang dipaparkan asap rokok dengan dosis optimal 56,55 mg/kgBB. Caesario *et al.*, 2019 juga membuktikan bahwa ekstrak kulit batang *Rhizophora apiculata* dapat menurunkan MDA tikus yang dipaparkan asap rokok, penurunannya berbanding terbalik

dengan dosis ekstrak kulit batang bakau yaitu semakin besar dosisnya semakin menurun kadar MDA. Penelitian Mustofa *et al.*, 2020 juga membuktikan bahwa ekstrak *Rhizophora apiculata* memiliki efek protektif terhadap histopatologi hepar tikus tetapi tidak dilakukan uji toksisitas ekstrak tersebut sehingga tidak diketahui apa efek samping terhadap organ lainnya. Untuk dikembangkan lebih lanjut untuk mengetahui farmaka diperlukan uji toksisitas.

Uji toksisitas adalah suatu uji untuk mendeteksi efek toksik pada suatu zat di dalam sistem biologi untuk memperoleh data dosis-respon yang khas dari sediaan uji. Data yang diperoleh dapat digunakan sebagai informasi mengenai derajat bahaya pada sediaan uji tersebut. Uji toksisitas memiliki beberapa jenis seperti, uji toksisitas akut, uji toksisitas subkronis, dan uji toksisitas kronis. Uji toksisitas subkronik merupakan suatu pengujian untuk mendeteksi efek toksik yang muncul setelah pemberian sediaan uji dengan berulang yang diberikan secara oral atau dermal pada hewan uji selama sebagian umur hewan (BPOM, 2014).

Pada penelitian uji toksisitas subkronik Mustofa, Ciptaningrum and Zuya, 2020 pemberian ekstrak kulit batang *Rhizophora apiculata* dengan tikangtan dosis 228 mg/kgBB, 456 mg/kgBB, 456 mg/kgBB, dan 912 mg/kgBB memiliki efek toksik terhadap histopatologi pankreas tikus putih berupa sel radang pada sel parenkim pankreas. Dan untuk hepar memiliki efek toksik dengan dosis 228 mg/kgBB, 456 mg/kgBB, dan 912 mg/kgBB terhadap histopatologi hepar tikus putih berupa nekrosis. Pada penelitian yang diatas belum ada yang meneliti uji toksisitas subkronik. Ginjal ini adalah salah satu target penelitian karena fungsi hari mengumpulkan, biotransformasi dan mengeliminasi xenobiotik. Dan ginjal pun juga target penelitian karena ginjal juga berfungsi untuk penyaringan (Abrori *et al.*, 2019).

## Metode

Pemberian Intervensi kepada hewan coba dilakukan di *Animal House* Fakultas Kedokteran Universitas Lampung. Pembuatan

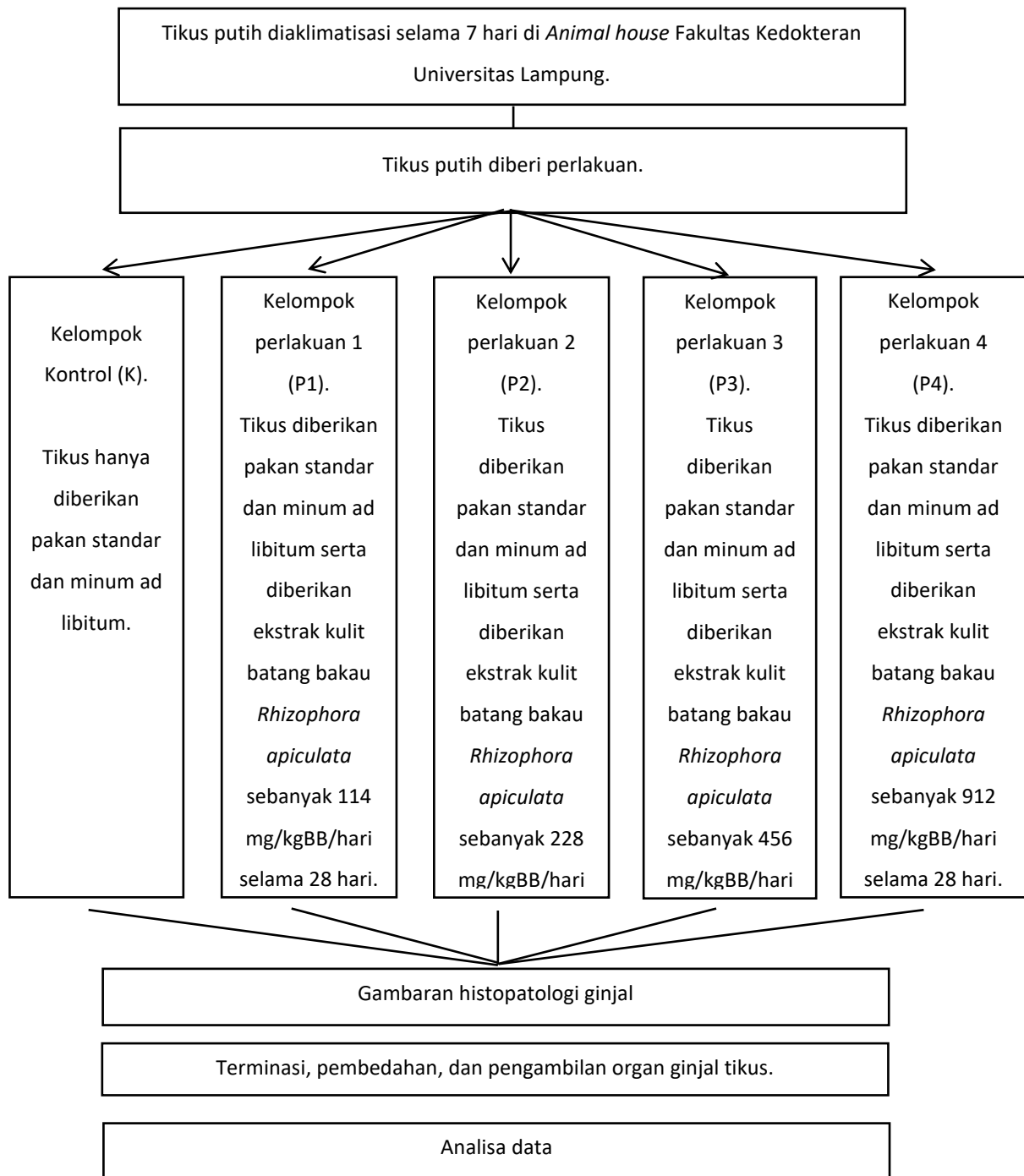
ekstraksi di Laboratorium Kimia Organik Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Universitas Lampung. Tempat pembedahan hewan coba di laboratorium fisiologi Fakultas Kedokteran Universitas Lampung dan pembuatan preparat histopatologi di laboratorium Histologi Fakultas Kedokteran Universitas Lampung. Sedangkan, pengamatan secara mikroskopis dan pengambilan data dilakukan di Laboratorium Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Lampung dan Penelitian ini dilaksanakan pada bulan September hingga Oktober 2020.

Sampel penelitian adalah ginjal tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) galur *Sprague dawley* berumur 2,5-3 bulan atau 10-12 minggu dengan berat badan 200-250 gram. Alat-alat yang digunakan pembentukan ekstrak mesin penggiling, kertas saring, rotatory evaporator, labu erlemayer, gelas ukur, pipet ukur. Alat-alat yang digunakan selama perlakuan kandang tikus, tempat makan dan minum tikus, neraca elektronik dengan kapasitas daya baca 3000 g/0,01g untuk menimbang berat badan tikus, Sonde tikus, Spuit oral 1 cc, Alat bedah minor, Spuit 10 cc, Camera digital, Handscoon dan masker, Gelas ukur dan pengaduk. Alat-alat yang digunakan dalam pembuatan preparat hispatologi Cover glass, Object glass, Tissue cassat, Rotary microtome, Waterbath, Platening table, Autotechnicome processor, Staining jar, Staining jack, Kertas saring, Histoplast, Paraffin dispenser.

Dalam penelitian ini sampel yang digunakan adalah ginjal tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) galur *Sprague dawley*. Untuk menentukan besar sampel dihitung dengan metode rancangan acak lengkap dapat menggunakan rumus federer.

Penelitian ini terdiri dari beberapa tahapan yaitu (1) alur penelitian dengan mengelompokkan tikus putih menjadi 5 kelompok, Kelompok kontrol (K), Kelompok perlakuan 1 (P1), Kelompok perlakuan 2 (P2), Kelompok perlakuan 3 (P3), Kelompok perlakuan 4 (P4). (2) Aklimatisasi Hewan Coba Aklimatisasi tikus putih jantan dilakukan di *pet house* Fakultas Kedokteran Universitas Lampung selama 7 hari. Tikus putih jantan di tempatkan secara acak dalam 6 tempat dengan masing masing tempat berisi 5 ekor tikus putih jantan. (3) Pembuatan Ekstrak Kulit Batang Bakau Potongan kulit batang bakau dihaluskan ke dalam mesin penggiling hingga menjadi serbuk kemudian serbuk simplisia kulit batang bakau minyak direndam di dalam pelarut etanol 95% sebanyak 1,5 L selama 6 jam pertama sambil sekali-kali diaduk dan Hasil campuran dengan pelarut etanol 95% disaring dengan kertas saring untuk mendapatkan filtrat. Filtrat yang diperoleh diuapkan dengan rotatory evaporator 50 °C. (4) Terminasi Hewan Coba proses terminasi dilakukan dengan cara *cervical dislocation*. Terminasi cara ini merupakan euthanasia metode fisik yang dilakukan pada tikus yang memiliki berat badan  $\leq 250$  gram.

Hasil data dianalisis menggunakan program *software SPSS (Statistical Package for the Social Sciences)* menggunakan uji normalitas *Shapiro-Wilk* Karena sampel yang digunakan berjumlah  $< 50$  sampel. Data tidak memenuhi syarat untuk dilakukan uji parametric, maka pengujian dilakukan dengan menggunakan uji non parametric *Kruskal-Wallis* karena data tidak normal dan homogen. Hipotesis dapat dikatakan diterima ketika nilai  $p < 0,05$ .



**Gambar 1.** Diagram Alur Penelitian

### Hasil

Penelitian ini menggunakan subjek tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) galur *Sparague dawley* yang terdiri dari lima kelompok dengan satu kelompok kontrol dan empat kelompok perlakuan dan setiap kelompok terdapat 6 ekor tikus. Kriteria *drop out* yang digunakan adalah satu ekor tikus. Prosedur pemberian ekstrak kulit

batang bakau *Rhizophora apiculata* dilakukan selama 28 hari. Proses pembuatan ekstrak dilakukan laboratorium kimia organik Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam.

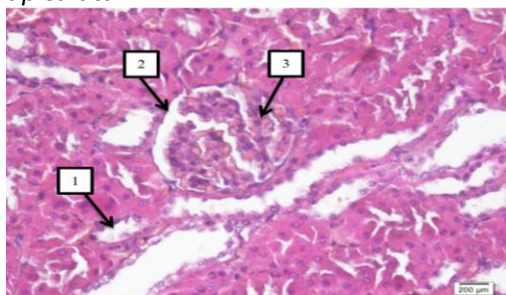
Setelah 28 hari diberi perlakuan, sepuluh tikus jantan tiap kelompok dianestesi dengan injeksi *ketamine xylanin*

untuk mengurangi nyeri, distres atau kecemasan sampel. Lalu proses terminasi dilakukan dengan cara *cervical dislocation*. Ginjal yang diambil secara laparotomy dan difiksasi dengan formalin 10% dan dibuat apusan pada *object glass*. Sediaan yang telah dibuat lalu dilakukan analisis histopatologi oleh ahli patologi anatomi dengan menggunakan perbesaran 40x dalam lima lapang pandang.

Gambaran histopatologi yang dinilai adalah infiltrasi sel radang, edema spatium bowman, nekrosis. Tidak adanya perubahan patologi diberikan patologi diberikan skor 0. Lalu adanya infiltrasi sel radang, edema spatium bowman, nekrosis maka diberikan skor 1. Dibawah ini adalah gambaran histopatologi ginjal tikus pada setiap kelompok perlakuan:

a. Kelompok Kontrol.

Tikus hanya diberikan pakan standard an minum tanpa diberikan ekstrak kulit batang bakau *Rhizophora apiculata*.



**Gambar 2.** Gambaran mikroskopis ginjal pada kelompok kontrol dengan Pewarnaan H&E.

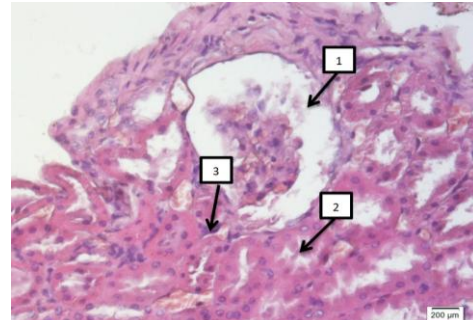
Keterangan: gambaran tubulus normal (1), gambaran normal kapsula bowman (2), dan gambaran normal glomerulus (3) tidak ditemukan adanya edema maupun peradangan. Perbesaran 400x.

Pada Gambar 2 Glomerulus dan tubulus nampak normal, tidak ditemukan adanya edema maupun peradangan. yang kita ketahui bahwa glomerulus merupakan kumpulan kapiler yang dikelilingi dua lapis sel epitel yang disebut kapsul glomerulus (*Capsula glomerularis bowman*). Dan tubulus sendiri terdiri dari satu lapisan sel kuboid dengan sitoplasma

bergranula eosinofilik, mitokondria memanjang, dan memperlihatkan lumen kecil tidak rata dengan *brush borde* serta banyak lipatan membrane sel.

b. Kelompok Perlakuan Satu (P1).

Tikus diberikan pakan, standard dan minum, serta diberikan ekstrak kulit bakau *Rhizophora apiculata* sebanyak 114 mg/kgBB.

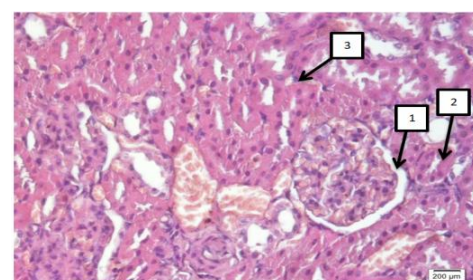


**Gambar 3.** Gambaran mikroskopis ginjal pada kelompok perlakuan 1 (P1) dengan pewarnaan H&E. danya edema spatium bowman glomerulus (1), edema tubulus (2). Perbesaran 400x.

Pada Gambar 3 tampak adanya edema pada sebagian tubulus dan edema spatium bowman glomerulus. Tampak adanya peradangan pada sebagian ginjal.

c. Kelompok Perlakuan dua (P2).

Tikus diberikan pakan, standard dan minum, serta diberikan ekstrak kulit batang bakau *Rhizophora apiculata* sebanyak 228 mg/kgBB.



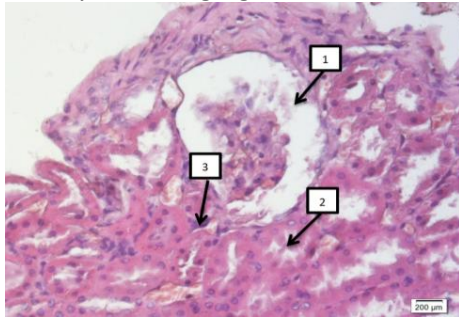
**Gambar 4.** Gambaran mikroskopis ginjal pada kelompok perlakuan 3 (P3) dengan perwaranaan H&E. adanya edema spatium bowman (1), edema tubulus (2), dan sel radang (3). Perbesaran 400x.

Pada Gambar 4 tampak adanya edema pada sebagian tubulus dan edema spatium bowman glomerulus.

Nampak adanya serbuk sel radang pada sebagian ginjal.

d. Kelompok Perlakuan tiga (P3).

Tikus diberikan pakan, standard dan minu, serta diberikan ekstrak kulit batang bakau *Rhizophora apiculata* sebanyak 456 mg/kgBB.

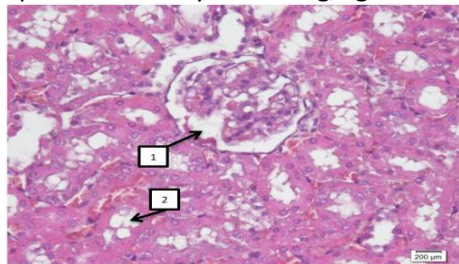


**Gambar 5.** Gambaran mikroskopis ginjal pada kelompok perlakuan 3 (P3) dengan pewarnaan H&E. adanya edema spatium bowman (1), edema tubulus (2), dan adanya sel radang (3). Perbesaran 400x.

Pada gambar 5 tampak adanya edema pada sebagian tubulus dan edema spatium bowman glomerulus. Nampak adanya serbuk sel radang pada sebagian ginjal.

e. Kelompok Perlakuan Empat (P4).

Tikus diberikan pakan, srandard dan minum, serta diberikan ekstrak batang kulit bakau *Rhizophora apiculata* sebanyak 912 mg/kgBB.



**Gambar 6.** Gambaran mikroskopis ginjal pada kelompok perlakuan 4 (P4) dengan pewarnaan H&E. adanya edema spatium bowman (1), edema tubulus (2), sel radang (3). Perbesaran 400x

Pada Gambar 6 tampak adanya edema pada sebagian tubulus dan edema spatium bowman glomerulus. Nampak banyak serbuk sel radang yang sedikit lebih banyak dibandingkan dengan perlakuan yang lain.

Berdasarkan Tabel 1, skor rerata

kerusakan ginjal yaitu kelompok kontrol (K) dengan nilai 0, kelompok perlakuan 1 pemberian dosis 114 mg/kgBB (P1) total rerata skor 0,36, kelompok perlakuan 2 pemberian dosis 228 mg/kgBB (P2) dengan total rerata skor 0,48, kelompok perlakuan 3 dengan pemberian dosis 456 mg/kgBB (P3) dengan skor total rerata 0,56, dan kelompok perlakuan 4 dengan pemberian dosis 912 mg/kgBB (P4) memiliki skor 0,80. Dari tabel dibawah dapat dilihat bahwa semakin tinggi dosis, maka kerusakan ginjal semakin berat.

Dari uji normalitas diatas didapatkan hasil  $p < 0,05$  dapat diinterpretasikan tidak terdistribusi dengan normal, sehingga dapat dilakukan uji alternative yaitu *Kruskal-Wallis* untuk menguji hipotesis penelitian.

**Tabel 1.** Penilaian Skor Histopatologi Ginjal Tikus Putih Jantan (*Rattus novergicus*) Galur *Sparague dawley* berbagai kelompok.

Kelompok	Rerata skor	Total Rerata skor
Kelompok K		
Tikus 1	0	
Tikus 2	0	
Tikus 3	0	0
Tikus 4	0	
Tikus 5	0	
Kelompok P1		
Tikus 1	0,4	
Tikus 2	0,2	
Tikus 3	0,4	0,36
Tikus 4	0,4	
Tikus 5	0,4	
Kelompok P2		
Tikus 1	0,6	
Tikus 2	0,6	
Tikus 3	0,4	0,48
Tikus 4	0,4	
Tikus 5	0,4	
Kelompok P3		
Tikus 1	0,6	
Tikus 2	0,4	
Tikus 3	0,6	0,56
Tikus 4	0,6	
Tikus 5	0,6	
Kelompok P4		
Tikus 1	0,8	
Tikus 2	0,6	
Tikus 3	0,8	0,80

Tikus 4	1
Tikus 5	0,8

**Tabel 2.** Uji normalitas *Shapiro-Wilk*

Variabel	Signifikasi	Keterangan
P1	.000	Tidak terdistribusi normal
P2	.006	Tidak terdistribusi normal
P3	.000	Tidak terdistribusi normal
P4	.000	Tidak terdistribusi normal

Keterangan:  $p < 0,05$  = tidak terdistribusi normal.

- P1: Kelompok Perlakuan 1.
- P2: Kelompok Perlakuan 2.
- P3: Kelompok Perlakuan 3.
- P4: Kelompok Perlakuan 4.

Setelah dilakukan uji normalitas dan didapatkan hasil tidak terdistribusi dengan normal, selanjutnya akan dilakukan uji alternatif Kruskal-Wallis. Dari uji Kruskal-Wallis dibawah didapatkan hasil 0,000 ( $p < 0,05$ ) diinterpretasikan bahwa terdapat efek toksik kulit batang bakau *Rhizophora apiculata* terhadap histopatologi ginjal. Langkah selanjutnya setelah menguji hipotesis menggunakan Kruskal-Wallis test, dilanjutkan menggunakan uji Mann Whitney Post Hoc untuk melihat perbedaan yang signifikan dari masing-masing kelompok perlakuan.

Hasil analisis uji Mann Whitney Post Hoc diatas menunjukkan bahwa kelompok k dengan kelompok P1, P2, P3, dan P4 memiliki perbedaan yang bermakna ( $p < 0,05$ ), kelompok yang diberikan intervensi atau kelompok perlakuan P2 dengan P3 memiliki perbedaan tidak bermakna ( $p > 0,05$ ). Hasil analisis dari uji Mann Whitney Post Hoc dapat dilihat pada tabel dibawah ini.

**Tabel 3.** Uji *Kruskal-Wallis*

	Kerusakan ginjal
<i>Kruskal-Wallis</i>	20.928
<i>df</i>	4
<i>Asymp. Sig</i>	.000

Keterangan:  $*p < 0,05$  = bermakna (terdapat efek toksik pada pemberian ekstrak kulit batang bakau *Rhizophora apiculata* terhadap

kerusakan ginjal tikus putih (*Rattus novergicus*) jantan galur *Sparague dawley*).

**Tabel 4.** Uji *Mann Whitney Post Hoc*

Kelompok	K	P1	P2	P3	P4
K	-	.004*	.005*	.004*	.005*
P1	.004*	-	.093*	.015*	.006*
P2	.005*	.093*	-	.221	0.13*
P3	.004*	.015*	.221	-	.018*
P4	.005*	.006*	.013*	.018*	-

Keterangan: \*jika  $p < 0,05$  (signifikan)

### Pembahasan

Pada hasil pengamatan secara mikroskopis bahwa kelompok kontrol (K) yang hanya diberikan makan dan minum terdapat perbedaan bermakna dengan kelompok perlakuan 1 (P1) yang diberikan dosis 114 mg/kgBB, kelompok perlakuan 2 (P2) yang diberikan dosis 228 mg/kgBB, kelompok perlakuan 3 (P3) yang diberikan dosis 456 mg/kgBB, dan kelompok perlakuan 4 (P4) yang diberikan dosis 912 mg/kgBB yang menimbulkan efek toksik pada organ ginjal tikus putih *Rattus novergicus*. Efek toksik yang ditunjukkan dengan adanya edema tubulus, edema spatium bowman, dan infiltrasi sel radang pada ginjal.

Situmorang & Ilyas, 2019 terjadinya nekrosis pada ginjal setelah diberikan senyawa yang berlebih akan menimbulkan efek buruk pada aliran ginjal, menyebabkan berbagai obat, dan zat kimia dalam sirkulasi sistemik, dikirim ke ginjal dalam jumlah besar dan menyebabkan kerusakan pada ginjal. Penyempitan glomerulus ginjal merupakan kerusakan yang diakibatkan oleh adanya edema, peradangan maupun proliferasi dari epitel kapsula Bowman sehingga terjadi penyempitan pada ruang Bowman. Saat terjadinya peningkatan permeabilitas kapiler dan filtrasi pada glomerulus, maka protein plasma dan sel darah merah dapat bocor dari glomerulus sehingga membran

filtrasi glomerulus rusak dan terjadi pembengkakan serta edema di ruang bowman yang dapat mengakibatkan ruang Bowman menyempit (Mayori dkk, 2013). Paparan zat yang bersifat toksik dalam jangka waktu yang cukup lama dapat mempengaruhi fungsi glomerulus. Hal ini disebabkan karena bahan toksik akan mempengaruhi daya filtrasi glomerulus sehingga daya saring menjadi berkurang. salah faktor pemicu timbulnya kerusakan glomerulus adalah stress. Dampak toksisitas dari suatu senyawa terhadap ginjal dapat berupa nekrosis tubulus interstitial dan glomerulus. Penyusutan ukuran glomerulus akibat nekrosis menyebabkan jarak ruang bowman sedikit melebar<sup>13</sup>.

### Simpulan

Pemberian ekstrak kulit batang bakau (*Rhizophora apiculata*) selama 28 hari. Memiliki efek toksik pada ginjal dengan dosis 114 mg/kgBB terdapat efek toksik berupa edema tubulus dan edema glomerulus. Pada tingkatan dosis 228 mg/kgBB, 456 mg/kgBB, dan 912 mg/kgBB. Semakin tinggi pemberian dosis memiliki efek toksik lebih berat terhadap histopatologi ginjal tikus putih galur *Sprague dawley* yang dibuktikan dengan adanya edema tubulus, edema glomerulus spatium bowman, dan infiltrasi sel radang.

### Daftar Pustaka

1. Abdullah. Potensi bakau *Rhizophora apiculata* sebagai inhibitor tirosinase dan antioksidan. 2011;21–24.
2. Abrori C, Nurfadhila K, Sakinah EN. Uji toksisitas akut ekstrak etanol daun kemangi (*Ocimum sanctum*) berdasarkan nilai LD<sub>50</sub> dan histopatologi ginjal. *Journal of Agromedicine and Medical Sciences*. 2019;5(1):13–19.
3. Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia. *Pedoman uji toksisitas nonklinik in vivo*. Jakarta: BPOM RI; 2014.
4. Caesario B, Mustofa S, Oktaria D. Pengaruh pemberian ekstrak etanol 95% kulit batang bakau minyak (*Rhizophora apiculata*) terhadap kadar MDA tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur Sprague Dawley yang dipaparkan asap rokok. 2019;9(46):43–47.
5. Mayori, et al. Pengaruh pemberian Rhodamin B terhadap gambaran histologi ginjal mencit putih (*Mus musculus*). *Jurnal Biologi Universitas Andalas*. 2013:43–49.
6. Mescher AL. *Junqueira's Basic Histology: Text & Atlas*. 12th ed. New York: McGraw-Hill; 2012.
7. Mustika DI, Rusdiana O, Sukendro A. Pertumbuhan bakau minyak (*Rhizophora apiculata*) di persemaian mangrove Desa Muara Teluk Naga, Tangerang, Banten. *Bonorowo Wetlands*. 2014;4(2):108–116.
8. Mustofa S, Alfa N, Wulan AJ, Rakhmanisa S. Pengaruh pemberian ekstrak etanol 95% kulit batang bakau minyak (*Rhizophora apiculata*) terhadap arteri koronaria tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur Sprague Dawley yang dipaparkan asap rokok. *Jurnal Kedokteran Universitas Lampung*. 2019;3(1):28–33.
9. Mustofa S, Anisya V. Efek hepatoprotektif ekstrak etanol *Rhizophora apiculata* pada tikus yang dipaparkan asap rokok. 2020;4:12–17.
10. Mustofa S, Bahagia W, Kurniawati E, Rahmanisa S, Audah K. The effect of mangrove (*Rhizophora apiculata*) bark ethanol extract on pancreatic histopathology of male white rats Sprague Dawley strain exposed to cigarette smoke. 2018;153:15–22.
11. Mustofa S, Ciptaningrum I, Zuya CS. Subacute toxicity test of *Rhizophora apiculata* bark extract on liver and pancreas histopathology of rats. *Acta Biochimica Indonesiana*. 2020;3:89–97.
12. Mustofa S, Hanif F. The protective effect of *Rhizophora apiculata* bark extract against testicular damage induced by cigarette smoke in male



- rats. *Acta Biochimica Indonesiana*. 2019;2(1):23–31.
13. Polem SW. Pengaruh pemberian nanoherbal daun biwa (*Eriobotrya japonica* Lindl.) terhadap gambaran histologi ginjal tikus (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi aloksan. 2021.
  14. Sherwood L. *Fisiologi manusia*. Jakarta: EGC; 2011.
  15. Situmorang P, Ilyas S. Description of kidney histology of *Mus musculus* after administration of nanoherbal *Rhodomyrtus tomentosa*. *International Journal of Ecophysiology*. 2019:26–33