

PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK TEMULAWAK (*Curcuma xanthorrhiza*) DOSIS BERTINGKAT TERHADAP GAMBARAN MIKROKROPIS GINJAL MENCIT BALB/C JANTAN YANG DIINDUKSI RIFAMPISIN

Swara Wida Shakti, Akhmad Ismail², R.B. BambangWitjahyo²

¹Mahasiswa Program Pendidikan S-1 Kedokteran Umum, Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro

²Staf Pengajar Ilmu Histologi Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro

Jl. Prof. H. Soedarto, SH., Tembalang-Semarang 50275, Telp. 02476928010

ABSTRAK

Latar Belakang: Rifampisin merupakan obat anti tuberkulosis yang memiliki efek nefrotoksik seperti penyakit *acute tubulointerstitial nephritis* dan *tubular necrosis*. Hal tersebut karena terjadi stres oksidatif dan reaksi inflamasi pada ginjal. Temulawak mengandung kurkumin dan xanthorrhizol yang bermanfaat sebagai nefroprotektor, antioksidan, dan antiinflamasi. Temulawak berpotensi mencegah kerusakan ginjal yang disebabkan oleh rifampisin. **Tujuan:** Mengetahui pengaruh pemberian ekstrak temulawak (*Curcuma xanthorrhiza*) dosis bertingkat terhadap gambaran mikroskopis ginjal pada mencit balb/c jantan yang diinduksi rifampisin. **Metode:** Penelitian ini menggunakan *Post Test Only Control Group Design*. Sampel sebanyak 25 ekor mencit balb/c jantan yang memenuhi kriteria inklusi, diadaptasi selama 7 hari. Kelompok kontrol negatif (K(-)) yang hanya diberi pakan standar, kontrol positif (K(+)) diberi per oral rifampisin 7mg/20grBB/hari. Kelompok I diberi per oral rifampisin 7mg/20grBB/hari dan ekstrak temulawak 2mg/20grBB/hari. Kelompok II diberi per oral rifampisin 7mg/20grBB/hari dan ekstrak temulawak 4mg/20grBB/hari. Kelompok III diberi per oral 7mg/20grBB/hari dan ekstrak temulawak 8mg/20grBB/hari. Perlakuan diberikan selama 14 hari. Pada hari ke 15, mencit diterminasi, diambil organ ginjal, dan dilakukan pembuatan preparat histologi. Setiap preparat dibaca pada 5 lapangan pandang dan dinilai dengan menggunakan skor kerusakan ginjal oleh Poernomo (1987). **Hasil:** Rerata kerusakan sel ginjal tertinggi pada kelompok kontrol positif. Uji *Kruskal Wallis* menunjukkan perbedaan bermakna ($p=0,000$). Uji *Mann Whitney* menunjukkan perbedaan bermakna ($p<0,05$) antara K(+) dan K(-), serta K(+) dan I,II,III. **Simpulan:** Pemberian ekstrak temulawak (*Curcuma xanthorrhiza*) dosis bertingkat memperbaiki gambaran mikroskopis ginjal pada mencit balb/c jantan yang diinduksi rifampisin.

Kata Kunci: ekstrak temulawak (*Curcuma xanthorrhiza*), sel ginjal, degenerasi hidropik, perdarahan, peradangan, nekrosis sel, rifampisin

ABSTRACT

THE EFFECTS OF TEMULAWAK (*Curcuma xanthorrhiza*) EXTRACT IN GRADUAL DOSAGE ON KIDNEY MICROSCOPIC APPEARANCE OF RIFAMPICIN-INDUCED MALE BALB/C MICE

Background : Rifampicin is an anti tuberculosis drug that has nephrotoxic effects such as acute tubulointerstitial nephritis and tubular necrosis. These occur because oxidative stress and inflammation in the kidneys. Temulawak contains curcumin and xanthorrhizol which are useful as nephroprotectors, antioxidants and anti-inflammatory. Temulawak has the potential

to prevent kidney damage caused by rifampicin. **Objective** : To know the effect of Temulawak (*Curcuma xanthorrhiza*) extract in gradual dosage on kidney microscopic appearance of rifampicin-induced male balb/c mice. **Method** : This study used Posttest Only ControlGroup Design. A sample of 25 male balb/c mice were adapted for 7 days. Negative control group (C(-)) was only given standard diet, positive control (C(+)) was given orally rifampicin 7mg/20grBW/day. Group I was orally given rifampicin 7mg/20grBW/day and Temulawak extract 2mg/20grBW/day. Group II orally was given rifampicin 7mg/20grBW/day and Temulawak extract 4mg/20grBW/day. Group III was orally given 7mg/20grBW/day and Temulawak extract 8mg/20grBW/day. These were given for 14 days. On the 15th day, mice were terminated, and were made kidney organs histological preparations. Each preparation was read and assessed using a kidney damage score by Poernomo(1987). **Results** : The highest mean of kidney cell damage was observed in C(+). KruskalWallis test showed a significant difference ($p=0.001$). MannWhitney test showed a significant difference ($p<0.05$) between C(+) and C(-), also between C(+) and I,II,III. **Conclusions** : Temulawak extract in gradual dosage has repair effect to the kidney microscopic appearance of rifampicin-induced male balb/c mice.

Key Word : extract temulawak (*Curcuma xanthorrhiza*), kidney cell,rifampicin

PENDAHULUAN

Tuberkulosis (TB) adalah suatu penyakit infeksi pada paru dan atau organ lainnya yang disebabkan oleh bakteri *Mycobacterium tuberculosis*.¹ TB paru merupakan salah satu masalah utama kesehatan masyarakat dunia dan diperkirakan hampir sepertiga dari penduduk dunia menderita TB paru ini.² Menurut laporan WHO pada tahun 2003, diperkirakan sekitar 8.6 juta kasus TB yang terjadi pada tahun 2012. Dari jumlah tersebut 1.1 juta penderita TB meninggal dunia.³ Prevalensi TB di Negara-negara berkembang, termasuk Indonesia, masih sangat tinggi.⁴ Berdasarkan survei di Indonesia pada tahun 2013, prevalensi TB paru dengan smear positif per 100.000

penduduk usia di atas 15 tahun adalah 257. Walaupun jumlah tersebut hampir separuh dari prevalensi TB pada tahun 1990 yang mencapai angka 443 per 100.000 penduduk, prevalensi pada tahun 2013 tersebut masih sangat tinggi.³

WHO telah merekomendasikan Strategi DOTS (*Directly Observed Therapy of Short Course*) sebagai strategi dalam menanggulangi TB. Salah satu strateginya adalah mengawasi pasien untuk meminum Obat Anti Tuberkulosis (OAT) secara teratur dan tidak boleh menunda meminum obat.⁵ Di Indonesia sendiri, program ini telah dicanangkan oleh pemerintah sejak tahun 1999. Tetapi, walaupun program sudah dibentuk dan dilaksanakan, data dari periode 2007-2013

menunjukkan tidak adanya perubahan prevalensi dari TB paru, yaitu 0,4%.⁶

Permasalahan mengenai TB sangat penting, mengingat tidak ada perubahan prevalensi seperti data di atas. Salah satu hal yang memengaruhi yaitu putusnya terapi akibat efek samping yang ditimbulkan dari penggunaan OAT, padahal hal tersebut dapat menyebabkan resistensi kuman TB dan bertambah beratnya beban penyakit TB. Hal ini menimbulkan dilema, karena mempengaruhi keberhasilan terapi TB.⁷

OAT adalah komponen penting dalam pengobatan TB. Walaupun data di atas menunjukkan tidak ada perubahan prevalensi dari TB paru, tetapi pengobatan TB ini merupakan salah satu cara yang efisien untuk mencegah penyebaran kuman TB lebih lanjut.⁸

Rifampisin adalah obat yang umumnya efektif digunakan untuk mengatasi TB.⁹ Rifampisin merupakan salah satu lini pertama dalam OAT, selain Isoniazid, Pirazinamid, Streptomisin, dan Etambutol.⁸ Berdasarkan data prevalensi di atas, tingginya kasus TB di Indonesia menyebabkan penggunaan rifampisin sendiri juga sangat tinggi. Padahal rifampisin memiliki banyak efek samping, salah satunya adalah efek samping terhadap ginjal.⁹

Efek nefrotoksik dari rifampisin lebih banyak dibanding dengan OAT lainnya. Insidensinya beragam, mulai dari 1,6% sampai 16% dari semua gangguan ginjal akut (GGA).¹⁰ Toksisitas pada ginjal secara histologis sering dihubungkan dengan kejadian *acute tubulointerstitial nephritis* (ATIN), *tubular necrosis*, *papillary necrosis*, *acute cortical necrosis*, dan *minimal change disease*.¹¹ Dari hal-hal yang terjadi pada ginjal tersebut, *acute tubulointerstitial nephritis* dan *tubular necrosis* merupakan kejadian yang paling sering terjadi. Hal ini terjadi karena reintroduksi rifampisin akibat putus obat dan juga penggunaan dari rifampisin secara intermiten.^{9,11}

Tren “*Back to Nature*” kembali menjadi gaya hidup masyarakat Indonesia, sehingga masyarakat kembali menggunakan pengobatan tradisional.¹² Berdasarkan hasil survei WHO, di Negara berkembang sekitar 80% populasi yang ada cenderung bergantung pada pengobatan tradisional sebagai perawatan kesehatan awal mereka.¹³ Tak terkecuali dengan masyarakat Indonesia. Pada dasarnya, masyarakat Negara Indonesia sudah sejak dahulu mengenal dan menggunakan tanaman sebagai pengobatan tradisional untuk mengatasi masalah kesehatan. Hal ini terjadi jauh sebelum

pengobatan yang ada sekarang menyentuh lapisan dari masyarakat.¹² Zat yang terkandung dalam tanaman sebagai pengobatan tradisional tidak berpengaruh terhadap fungsi normal organ tubuh, namun memiliki efek yang baik untuk kesehatan dan berperan aktif dalam perbaikan penyakit.^{13,14}

Tanaman-tanaman di Indonesia memiliki efek nefroprotektif yang poten, salah satunya adalah temulawak (*Curcuma xanthorrhiza*).¹³ Temulawak adalah tanaman asli Indonesia.¹⁵ Bagian dari temulawak yang berkhasiat sebagai obat adalah rimpangnya. Rimpang temulawak mengandung banyak zat, contohnya seperti pati, kurkumin, dan minyak atsiri.¹² Diketahui suatu zat bernama xanthorrhizol merupakan suatu zat aktif yang diisolasi dari minyak atsiri temulawak.¹⁵ Xanthorrhizol ini pada penelitian terbaru memiliki efek protektif pada ginjal.¹³ Xanthorrhizol juga merupakan komponen dari minyak atsiri yang hanya ditemukan pada temulawak dan tidak dijumpai pada kurkuma yang lain.¹⁶ Sedangkan kurkumin merupakan zat aktif sebagai antioksidan yang fungsinya adalah menangkal radikal bebas dan mencegah terjadinya stres oksidatif.¹⁷

Penelitian-penelitian dilakukan untuk menguji efek nefroprotektif pada

ginjal yang diinduksi rifampisin. Beberapa di antaranya adalah efek nefroprotektif thymoquinone dari jintan hitam (*Nigella sativa*) dan juga kulit manggis (*Garcinia mangostana L*). Sehingga, dari hal tersebut membuat penulis tertarik untuk mengetahui efek nefroprotektif ginjal yang diinduksi rifampisin, tetapi dengan menggunakan tanaman lain yang banyak di Indonesia yaitu temulawak.^{18,19}

METODE PENELITIAN

Penelitian ini merupakan penelitian *True Experimental* dengan dengan rancangan *Post Test Only Control Group Design* yang menggunakan hewan coba berupa mencit Balb/c jantan sebagai objek penelitian.dengan kriteria sebagai berikut:

- a. Kriteria inklusi :
 - Mencit strain Balb/c
 - Jantan
 - Berat badan 20-25 gram
 - Usia 2-3 bulan
 - Mencit dalam keadaan sehat dan lincah
- b. Kriteria eksklusi :
 - Mati pada saat penelitian berlangsung.
 - Perilaku berubah (lemah dan tidak aktif bergerak).

Seluruh sampel yang memenuhi kriteria inklusi, diadaptasi selama 7 hari,

dengan pemberian pakan dan air minum standar dan dirandomisasi menjadi 5 kelompok. Kelompok K(-) yang hanya diberi pakan dan minum standard, kelompok K(+) yang diberi pakan standard dan rifampisin 7mg/kgBB/hari, kelompok perlakuan (I,II, dan III) yang diberi pakan standard, rifampisin 7mg/kgBB/hari, dan ekstrak temulawak dosis bertingkat 2mg/kgBB/hari, 4mg/kgBB/hari, dan 8mg/kgBB/hari. Penelitian dilakukan selama 14 hari. Pada akhir hari ke 15, hewan coba dimatikan dan diambil organ ginjalnya. Organ ginjal kemudian dibuat preparat histologi dan diamati dengan mikroskop binokuler.

Analisis data menggunakan uji normalitas *Saphiro-wilks*. Apabila data berdistribusi normal dilakukan uji *One way ANOVA* dilanjutkan uji *Post hoc* untuk menganalisis perbedaan antar kelompok sedangkan bila data tidak berdistribusi normal dilakukan uji *Kruskall Wallis* dilanjutkan dengan uji *Mann Whitney*, dengan nilai derajat kemaknaan adalah apabila $p < 0,05$.

HASIL PENELITIAN

Pengambilan data dilakukan pada bulan September 2018. Jumlah sampel yang di analisis 25 sampel. Berat badan rata-rata tikus pada kelompok K(-)=

28,8±4,698 gram, kelompok K(+)= 25,8±2,489 gram, kelompok I= 23,7±2,636 gram, kelompok II= 24,3±1,643 gram, dan kelompok III= 23,6±2,382 gram. Pada uji normalitas *Saphiro-Wilk* didapatkan sebaran data pada kelompok tidak normal dengan nilai kemaknaan $p = 0,013$ dan sebaran data pada skoring kerusakan sel ginjal tidak normal dengan nilai kemaknaan $p = 0,000$. Rerata kerusakan sel ginjal kelompok K(-)= 1±0,00, kelompok K(+)= 4±0,00, kelompok I= 2±0,00, kelompok II= 2±0,00, dan kelompok III= 1,4±0,547.

Tabel 1. Rerata, Standar Deviasi, dan Uji *Saphiro Wilk*

Kelompok/Variabel	Rerata±SD	p
Berat Badan		
K(+) (n=5)	28,8±4,698 gram	
K(-) (n=5)	25,8±2,489 gram	
I (n=5)	23,7±2,636 gram	
II (n=5)	24,3±1,643 gram	
III (n=5)	23,6±2,382 gram	
Skor Kerusakan Sel Ginjal		
K(+) (n=5)	1±0,00	
K(-) (n=5)	4±0,00	
I (n=5)	2±0,00	
II (n=5)	2±0,00	

III (n=5)	1,4±0,547	
Kelompok		0,013
Skoring Kerusakan Sel Ginjal		0,000

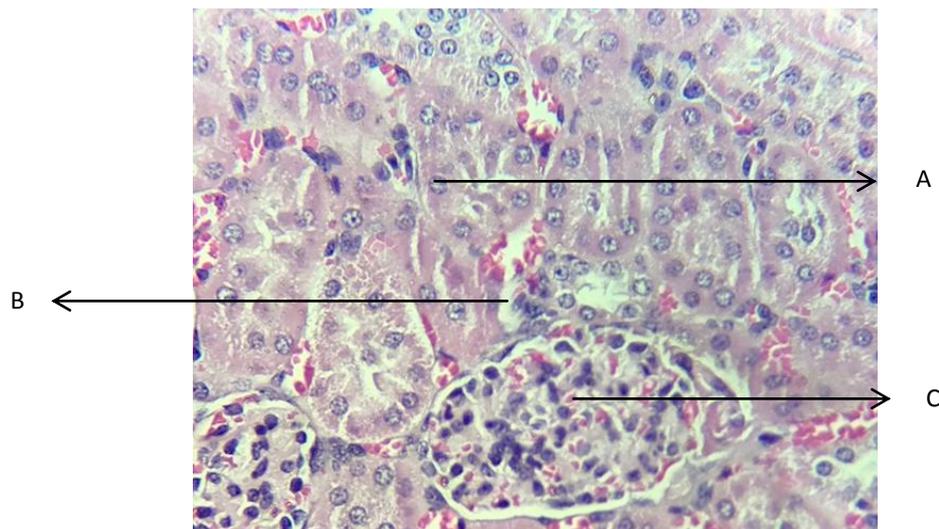
Hasil uji normalitas data yang ada menggunakan uji *Saphiro-Wilk* diperoleh data berdistribusi tidak normal pada

Tabel 2. Uji *Mann Whitney*

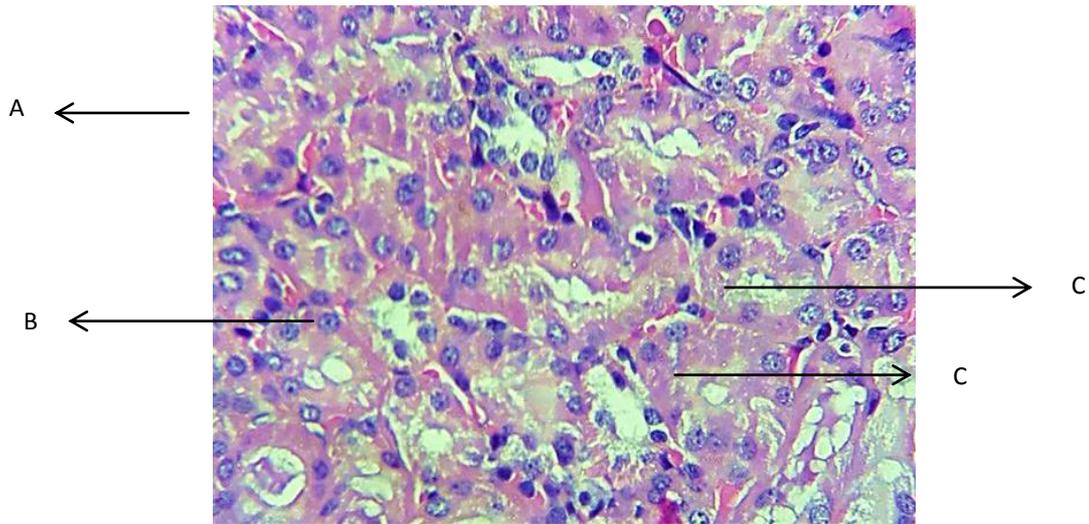
Kelompok	Nilai p				
	K(-)	K(+)	I	II	III
K(-)	-	0.003*	0.003*	0.003*	0.134
K(+)	-	-	0.003*	0.003*	0.005*
I	-	-	-	1.000	0.049*
II	-	-	-	-	0.049*
III	-	-	-	-	-

Keterangan: * = terdapat perbedaan signifikan

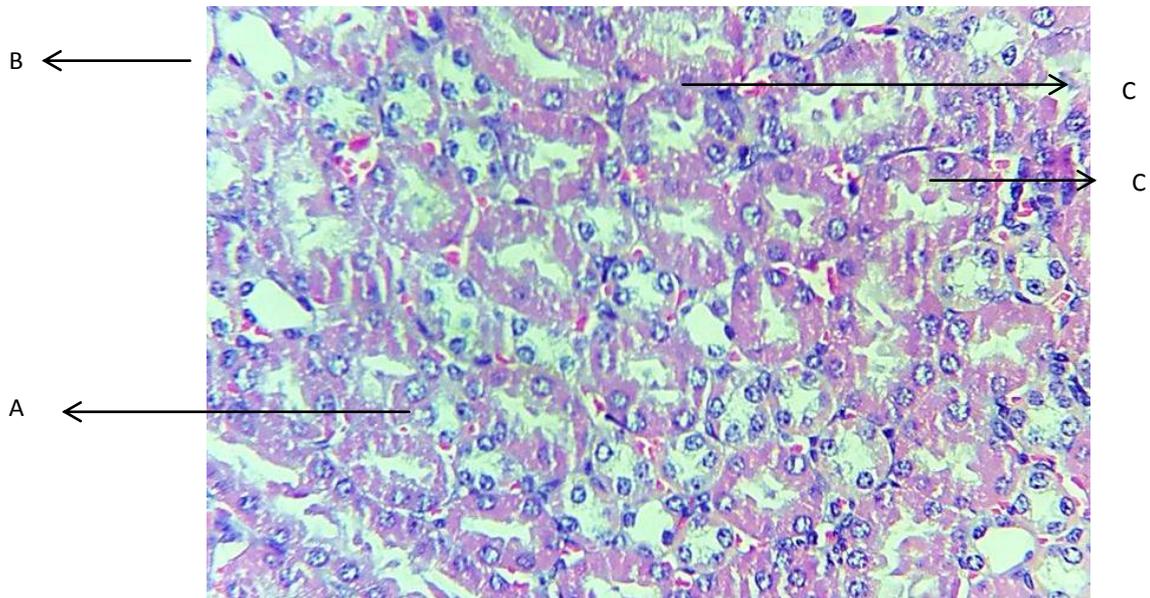
Perbedaan tampilan secara histologi tiap nilai skor kerusakan sel ginjal tampak pada gambar di bawah ini.



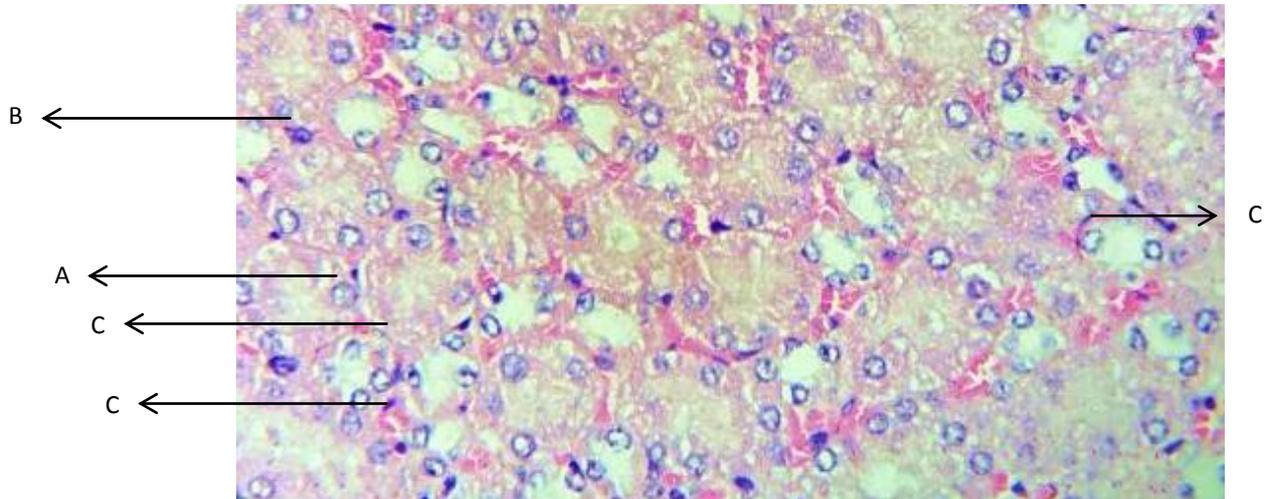
Gambar 1. Gambaran Sel Ginjal Kelompok K(-) (HE, 400X). A = Tubulus Kontortus Proksimal, B = Tubulus Kontortus Distal, C = Glomerulus



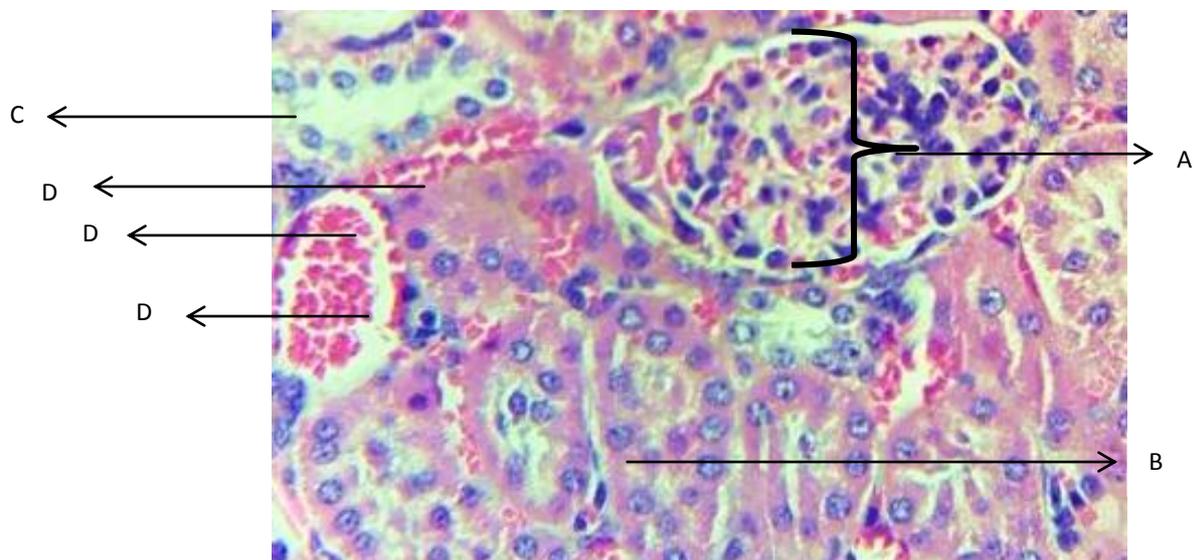
Gambar 2. Skor 1 pada Skoring Kerusakan Ginjal Kelompok K (-) (Degenerasi Hidropik = Akumulasi Air dalam Vakuola Sel) (HE, 400X). A = Tubulus Kontortus Proksimal, B = Tubulus Kontortus Distal, C = Adanya Degenerasi Hidropik di dalam Sel Tubulus Kontortus Proksimal.



Gambar 3. Skor 2 pada Skoring Kerusakan Ginjal Kelompok II (Adanya Perdarahan = Sebulan Eritrosit) (HE,400X). A = Tubulus Kontortus Proksimal, B = Tubulus Kontortus Distal, C = Perdarahan pada Sela-Sela Sel Tubulus.



Gambar 4. Skor 3 pada Skoring Kerusakan Ginjal Kelompok I (Adanya Peradangan = Sebukan Sel-Sel Radang antar Sel) (HE,400X). A = Tubulus Kontortus Proksimal, B = Tubulus Kontortus Distal, C = Adanya Peradangan.



Gambar 5. Skor 4 pada Skoring Kerusakan Ginjal Kelompok K (+) (Nekrosis Sel = Inti Sel Menyusut dan Mengkerut, serta Berwarna Lebih Gelap) (HE,400X). A = Glomerulus dengan Adanya Perdarahan, B = Tubulus Kontortus Proksimal, C = Tubulus Kontortus Distal, D = Adanya Nekrosis Sel

PEMBAHASAN

Ginjal memiliki peran penting sebagai pembuang zat-zat hasil metabolisme

serta racun di dalam tubuh. Hal tersebut yang membuat ginjal, organ kedua setelah hepar, yang menjadi sararan dari zat-zat

toksik.²⁰ Ginjal mengandung komposisi lemak ginjal yang terdiri dari banyak asam lemak rantai panjang tak jenuh di dalamnya, sehingga ginjal menjadi rentan terhadap kerusakan yang ditimbulkan oleh zat toksik. Hal tersebut terjadi karena zat toksik, seperti antibiotik, dapat menginduksi stres oksidatif pada ginjal. Stres oksidatif adalah keadaan di mana *Reactive Oxygen Spesies (ROS)* bertambah jumlahnya serta terjadi deplesi antioksidan di dalam tubuh, yang berakibat kerusakan ginjal.²¹

Perubahan gambaran mikroskopis ginjal yang ditemukan berupa degenerasi hidropik, perdarahan, peradangan, dan nekrosis sel. Degenerasi hidropik merupakan jejas sel yang bersifat *reversible* karena terjadi peningkatan akumulasi air dalam sitoplasma. Penyebab degenerasi hidropik adalah anoksia, syok berat, defisiensi kalsium, dan pengaruh osmotik. Tanda degenerasi hidropik berupa adanya kebengkakan sel, ruang-ruang kosong (vakuola) dan sel yang membesar. Perdarahan adalah suatu keadaan yang ditandai dengan adanya sebaran eritrosit di antara dan di dalam glomerulus dan sel-sel tubulus. Peradangan adalah suatu respon protektif yang ditujukan untuk menghilangkan penyebab awal kerusakan sel yang diakibatkan oleh kerusakan

asal. Nekrosis merupakan sel-sel yang mengalami perubahan yang mengarah ke kematian sel, yang disebabkan oleh adanya zat toksik yang masuk bersama dengan aliran darah menuju ke ginjal.^{22,23}

Uji beda dilakukan pada skoring kerusakan sel ginjal. Hasilnya uji beda pada kelompok kontrol negatif (K(-)) yang hanya diberi pakan standar dengan kelompok kontrol positif (K(+)) yang diberi rifampisin menunjukkan adanya perbedaan yang signifikan ($p=0.003$). Kelompok kontrol positif (K(+)) mengalami kerusakan ginjal yang lebih berat daripada kelompok kontrol negatif (K(-)) yang tidak diberi perlakuan apapun.

Hasil tersebut menunjukkan bahwa 14 hari perlakuan hewan, pada kelompok K(+) terjadi pembentukan Senyawa Oksidatif Reaktif atau *Reactive Oxidative Spesies (ROS)*. Senyawa ROS yang banyak dapat mengalahkan senyawa antioksidan yang ada di tubuh seperti glutathion (GSH), sehingga GSH mengalami deplesi.^{24,25} Keadaan ini yang disebut dengan keadaan stres oksidatif. Selain itu, pada hewan yang diinduksi rifampisin terjadi penurunan kadar *superoxide dismutase (SOD)*, *glutathione peroxidase (GPX)* dan *depletes reduced glutathione (GSH)* yang merupakan antioksidan alami didalam tubuh.²⁵

Reaksi inflamasi terjadi karena induksi rifampisin. Hal ini karena didapatkan tingginya kadar serum *tumor necrosis factor alpha* (TNF- α). TNF- α merupakan suatu mediator pro inflamasi penanda adanya reaksi inflamasi.²⁵ Dari gambaran mikroskopis ginjal pada kelompok K(+) selain gambaran nekrosis sel, juga didapatkan gambaran peradangan dan perdarahan.

Teori imunitas juga disebutkan sebagai penyebab dari induksi rifampisin. Rifampisin dianggap antigen oleh tubuh sehingga tubuh akan menrespon dengan membentuk antibodi. Antibodi ini akan berikatan dengan rifampisin dan membentuk kompleks imun yang dapat menghancurkan sel-sel ginjal.⁹

Hasil uji beda pada kelompok kontrol positif (K+) yang diberi rifampisin dengan semua kelompok perlakuan pemberian ekstrak temulawak, masing-masing menunjukkan perbedaan yang signifikan. Hasil penelitian ini menunjukkan adanya pengaruh pemberian ekstrak temulawak dosis bertingkat terhadap gambaran mikroskopis ginjal mencit balb/c jantan yang diinduksi rifampisin. Tingkat kerusakan lebih ringan terdapat pada gambaran mikroskopis ginjal mencit balb/c yang diberi ekstrak temulawak dibandingkan dengan

kelompok kontrol positif (K+) yang hanya diberi rifampisin.

Hal tersebut membuktikan kandungan xanthorhizol dan kurkumin temulawak yang dapat melindungi ginjal dari kerusakan. Xanthorhizol hanya ditemukan pada temulawak yang merupakan zat yang protektif terhadap ginjal. Xanthorhizol memiliki efek antiinflamasi, antioksidan, dan nefroprotektif. Antiinflamasi yang ditunjukkan adalah xanthorhizol menekan aktivitas COX-1 dan iNOS dengan cara menghambat produksi Prostaglandin E2 (PGE2) dan Nitrit Oksida (NO). Sedangkan, efek antioksidan yaitu menekan peroksidasi lipid yang diinduksi oleh H2O2. Efek nefroprotektif ternyata tidak hanya ditunjukkan oleh xanthorhizol, melainkan juga kurkumin. Efek nefroprotektif yang dimaksud adalah menekan pembentukan NF- κ B yang merupakan faktor transkripsi sejumlah gen penting dalam proses imunitas dan inflamasi, salah satunya untuk membentuk TNF- α .^{13,15,17,26,27}

Hasil uji beda pada kelompok kontrol negatif (K-) dengan kelompok I, kelompok II, dan kelompok III yang diberi rifampisin dan ekstrak temulawak per oral dengan dosis bertingkat, menunjukkan hasil yang berbeda-beda. Uji kelompok K(-

) dengan kelompok I dan II menunjukkan adanya perbedaan signifikan, yaitu $p=0.003$, sedangkan uji kelompok kelompok K(-) dengan kelompok III menunjukkan adanya perbedaan yang tidak signifikan, yaitu $p=0.134$. Hasil ini menunjukkan bahwa gambaran mikroskopis ginjal pada mencit balb/c yang diberi ekstrak temulawak dosis ketiga yaitu 8 mg/ 20 grBB / hari berbeda tidak bermakna dengan gambaran mikroskopis ginjal pada mencit balb/c yang hanya diberi pakan standar. Sedangkan, gambaran mikroskopis ginjal mencit balb/c yang diberi ekstrak temulawak dosis 2 mg/ 20 grBB / hari dan 4 mg/ 20 grBB / hari menunjukkan gambaran yang berbeda dengan ginjal pada mencit balb/c yang hanya diberi pakan standar.

Hasil di atas juga menunjukkan bahwa pada kelompok I dan II sudah ada efek nefroprotektif namun efek tersebut belum sebaik bila dibandingkan dengan dosis pemberian pada kelompok III. Hal ini ditunjukkan pada hasil skor kerusakan ginjal pada kelompok III didapatkan gambaran degenerasi hidropik serta masih terdapat perdarahan pada lapangan tertentu, tetapi tidak sebanyak pada kelompok II yang semuanya terjadi perdarahan. Lalu, kelompok I selain

banyak gambaran perdarahan juga terdapat gambaran peradangan.

Hasil uji beda antar kelompok perlakuan menunjukkan hasil yang berbeda-beda. Uji beda kelompok I dan kelompok II menunjukkan adanya perbedaan yang tidak signifikan, sedangkan uji beda kelompok I atau II dengan kelompok III menunjukkan adanya perbedaan yang signifikan. Hasil tersebut menunjukkan bahwa gambaran mikroskopis ginjal pada kelompok III berbeda dengan gambaran mikroskopis kelompok I dan kelompok II, sedangkan kelompok I dan kelompok II memiliki gambaran mikroskopis yang tidak berbeda.

SIMPULAN DAN SARAN

Simpulan

Pada penelitian ini dapat disimpulkan bahwa ekstrak temulawak dosis bertingkat berpengaruh terhadap gambaran mikroskopis mencit balb/c jantung yang diinsuksi rifampisin.

Saran

Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai dosis ekstrak temulawak lebih besar dari 8 mg/ 20 grBB / hari. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai efek nefroprotektor temulawak dengan waktu perlakuan yang lebih lama

DAFTAR PUSTAKA

1. World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2017: *Leave no one behind - Unite to end TB*. 2016. Available from: http://www.who.int/tb/publications/global_report/gtbr2017
2. Hayati D, Musa E. *Hubungan Kinerja Pengawas Menelan Obat dengan Kesembuhan Tuberkulosis di UPT Puskesmas Arcamanik Kota Bandung*. Jurnal Ilmu Keperawatan. 2016;4(1):10–8.
3. Dinas Kesehatan. *Info Datin (Pusat Data dan Informasi Kementerian Kesehatan RI) Tuberkulosis*. 2015. p. 2–10.
4. Saptawati L, Mardiasuti, Karuniawati A, Rumende CM. *Evaluasi Metode FastPlaqueTB untuk Mendeteksi Mycobacterium Tuberculosis pada Sputum di Beberapa Unit Pelayanan Kesehatan di Jakarta-Indonesia*. J Tuberkulosis Indonesia. 2012;8:1–6. Available from: <http://ppti.info/ArsipPPTI>
5. Volmink J, Garner P. *Directly Observed Therapy*. Vol. 349, Lancet. 2015. p. 1399–400. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>
6. Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan. Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS) 2013. Laporan Nasional 2013. 2013. p. 1–384. Available from: <http://www.depkes.go.id/>
7. Sari ID, Yuniar Y, Syaripuddin M. *Studi Monitoring Efek Samping Obat Antituberkulosis Fdc Kategori 1*. Media Litbangkes. 2014;24(1):28–35. Available from: <http://ejournal.litbang.depkes.go.id/>
8. Subuh M, Prihutomo S, Widaningrup C, Dinihari TN, Siaglan V. *Pedoman Nasional Pengendalian Tuberkulosis*. 2014. p. 3.
9. Beebe A, Seaworth B, Patil N. *Rifampicin-Induced Nephrotoxicity in A Tuberculosis Patient*. J Clin Tuberc Other Mycobact Dis. 2015;1:13–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jctube.2015.09.001>
10. Chasani S. *Antibiotik Nefrotoksik : Penggunaan pada Gangguan Fungsi Ginjal*. Jakarta Nephrologi Hipertensi Care. Jakarta; 2008.
11. Min HK, Kim EO, Lee SJ, Chang YK, Suh KS, Yang CW, et al. *Rifampin-Associated Tubulointerstitial Nephritis and Fanconi Syndrome Presenting as Hypokalemic Paralysis*. BMC Nephrol. 2013;14(1):1. Available from: BMC Nephrology

12. Susanti DR. *Pengaruh Pemberian Ekstrak Etanol Temulawak (Curcuma xanthorrhiza Roxb.) pada Gambaran Histopatologi Ginjal Ayam Petelur*. Fakultas Kedokteran Hewan. Institut Pertanian Bogor; 2009. Available from: <http://repository.ipb.ac.id/>
13. Sundararajan R, Bharampuram A, Koduru R. *A Review on Phytoconstituents for Nephroprotective Activity*. Pharmacophore. 2014;5(1):160–82. Available from: www.pharmacophorejournal.com/
14. Glienke C, Pereira OL, Stringari D, Fabris J, Kava-Cordeiro V, Galli-Terasawa L, et al. *Endophytic and Pathogenic Phyllosticta Species, with Reference to Those Associated with Citrus Black Spot*. Persoonia Mol Phylogeny Evol Fungi. 2011;26:47–56.
15. Oon SF, Nallappan M, Tee TT, Shohaimi S, Kassim NK, Sa'ariwijaya MSF, et al. *Xanthorrhizol: A Review of Its Pharmacological Activities and Anticancer Properties*. Cancer Cell Int. 2015;15(1):1–15. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4618344/>
16. Kasiran. *Pengujian Peningkatan Kandungan Minyak Atsiri Temulawak pada Berbagai Ekotipe dan Kondisi Intensitas Cahaya Matahari yang Berbeda*. Bul Penelitian Sistem Kesehatan. 2009;12:49–54.
17. Rosidi A, Khomsan A, Setiawan B, Riyadi H, Briawan D. *Efikasi Pemberian Ekstrak Temulawak (Curcuma xanthorrhiza Roxb) dan Multivitamin Mineral terhadap Penurunan Kadar Asam Laktat Atlet*. 2013;61–70. Available from: <http://ejournal.litbang.depkes.go.id/index.php/mgmi/article/view/3720>
18. [Skripsi] Oktaria R. *Efek Protektif Thymoquinone terhadap Gambaran Histopatologi Ginjal Tikus Putih (Rattus norvegicus) Galur Sprague dawley yang Diinduksi Rifampisin*. Universitas Lampung; 2017. Available from: <http://digilib.unila.ac.id/25411/3>
19. Amalina HA, Muhartono FD. *The Influence Effect Kidney Histopathology of Mangosteen Rind (Garcinia mangostana L.) 40% Ethanol Extract on Rifampicin in Male Rat*. 2014;Vol 3:91–9. Available from: <http://juke.kedokteran.unila.ac.id/>
20. Bagus I, Winaya O, Udayana U. *Histopatologi Ginjal Tikus Putih Akibat Pemberian Ekstrak Pegagan (Centella asiatica) Peroral*. 2013;5(2):71–8.

21. Ozbek E. *Induction of Oxidative Stress in Kidney*. Hindawi Publishing Corporation. 2012;2012(9). Available from: www.ncbi.nlm.nih.gov/
22. Suastika, Putu. *Efek Pemberian Buah Merah (Pandanus conoideus) terhadap Perubahan Histopatologik Ginjal dan Hati Mencit Pasca Pemberian Paracetamol*. 2011;3(1):39–44.
23. Fahrimal Y, Aliza D. I. *Gambaran Histopatologis Ginjal Tikus Putih (Rattus novergicus) Jantan yang Diinfeksi Tripanosoma evansi dan Diberi Ekstrak Daun Sernai (Wedelia biflora)*. 2014;166–70.
24. Hosohata K. *Role of Oxidative Stress in Drug-Induced Kidney Injury*. Vol. 17, International Journal of Molecular Sciences. Osaka: Osaka University of Pharmaceutical Sciences; 2016. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27809280>
25. Mahmoud AM, Morsy BM, Abdelhady DS, Samy RM. *Prunus Armeniaca Leaves Extract Protects against Isoniazid and Rifampicin Induced Nephrotoxicity through Modulation of Oxidative stress And Inflammation*. 2015;2(4):1–6. Available from: <https://www.ommegaonline.org>
26. [Skripsi] Laili U. *Pengaruh Pemberian Temulawak (Curcuma xanthorrhiza Roxb) dalam Bentuk Kapsul terhadap Kadar SGPT (Serum Glutamat Piruvat Transaminase) dan SGOT (Serum Glutamat Oksaloasetat Transaminase) pada Orang Sehat*. 2013; Available from: <http://eprints.uny.ac.id/18704/1/>
27. Kim SH, Hong KO, Hwang JK, Park KK. *Xanthorrhizol Has A Potential to Attenuate The High Dose Cisplatin-Induced Nephrotoxicity in Mice*. Food Chemical Toxicology. 2005;43(1):117–22. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15582203>