

Pengaruh pemberian ekstrak kering rimpang temu putih (*Curcuma zedoria*. Rosc.) per oral terhadap beberapa parameter gangguan ginjal pada tikus putih jantan

Effect of dried extract *Curcuma zedoria*. Rosc. orally on the some parameters of kidney function of male rat

Ros Sumarny¹⁾, Dwi Parodi¹⁾ dan Darmono²⁾

¹⁾ Bagian Farmakologi, Fakultas Farmasi Universitas Pancasila, Jakarta

²⁾ Bagian Toksikologi, Balai Penelitian Veteriner, Bogor

Abstrak

Rimpang temu putih (*Curcuma zedoria*. Rosc.) secara empiris digunakan untuk mengobati kanker dan biasanya digunakan dalam jangka waktu yang lama. Dari hal tersebut maka penelitian ini bertujuan untuk mengetahui keamanan pemberian sediaan tersebut dengan melihat pengaruhnya terhadap gambaran fungsi ginjal tikus putih jantan selama 12 minggu pemberian. Sebanyak 80 ekor tikus putih jantan umur 8 minggu (180-200g) dibagi menjadi 4 kelompok, masing-masing kelompok 20 ekor. Kelompok 1 sebagai kelompok kontrol, kelompok 2,3 dan 4 masing-masing diberi ekstrak kering rimpang temu putih dosis 9 mg/200g BB, 18 mg/200gBB dan 27 mg/200 g BB. Ekstrak kering temu putih diberikan setiap hari selama 12 minggu dan sample darah dan urine serta ginjal diambil dengan membunuh 5 ekor tikus per kelompok pada minggu ke 4, 8, 12 dan 16 setelah pemberian sediaan. Contoh serum dianalisis kandungan kreatinin dan contoh urine dianalisis kadar kreatinin, pH dan berat jenis serta bentuk dan gambaran histologik ginjal juga diamati.

Ekstrak kering temu putih tidak menyebabkan perbedaan yang nyata diantara kelompok kontrol dan perlakuan terhadap kadar dalam serum dan kreatinin, pH, Bj pada urine ($P>0,05$) baik menurut dosis perlakuan dan lama pemberian. Sehingga dapat disimpulkan bahwa pemberian jangka lama ekstrak temu putih sampai dosis 27mg/200g bb aman terhadap hewan coba tikus putih dan aman untuk digunakan pengobatan jangka panjang.

Kata kunci: *Curcuma zedoria*. Rosc, kimia urine, ginjal.

Abstract

Curcuma zedoria Rosc. has been used empirically for cancer medicine and usually used for long periods. The aim of this study is to assess the effects of dried extract *Curcuma zedoria*. Rosc. orally on kidney function of male rat for 12 weeks exposure. Eighty male rat (180-200g) were divided into four group, group 1 as a control group, group 2, 3 and 4 were given 9mg/200g body weight, 18 mg/200g bw and 27mg/200g bw respectively. Dried extract of *Curcuma zedoria* Rosc. was given daily for 12 weeks periods, serum, urine, and kidney samples were collected by killing of 5 rats in each group on week 4, 8, 12 and 16 respectively. Serum, and urine samples were analyze for creatinine, pH, specific gravity and morphological and histological of the kidney were also observed respectively

The results indicated that serum, and creatinine content, pH and specific gravity of urine were not significantly different between control and treatment group of dosage and time of exposure ($P>0.05$). From the results

can be concluded that dried *Curcuma zedoria* Rosc. given orally at the dosage up to 27mg/200g bw for long periods was safe for male rats and safely to use as a traditional medicine given at the long periods of time.

Key words: *Curcuma zedoria*. Rosc., urine chemical, kidney.

Pendahuluan

Pengobatan kanker dengan obat tradisional biasanya dilakukan dalam waktu yang relatif lama, terutama obat yang diberikan secara peroral. Pemberian obat dalam jangka waktu lama akan menyebabkan resiko terjadinya proses toksisitas yang berjalan secara kronis. Rimpang temu putih (*Curcuma zedoria* Rosc.) secara tradisional telah diketahui sebagai obat anti kanker, beberapa penelitian dengan menggunakan sediaan rimpang temu putih telah membuktikan bahwa ekstrak etanol temu putih mampu menghambat pertumbuhan tumor paru pada mencit (Murwanti *et al*, 2004) dan juga menghambat sel kanker ovarium manusia (Syu *et al*, 1998). Kurkumin bahan aktif yang berada dalam rimpang temu putih bersifat sitotoksik atau toksik terhadap sel kanker sehingga dapat membunuh sel tersebut atau dapat menghambat pertumbuhannya. Surh (1999) melaporkan bahwa kurkumin dapat mematikan sel kanker dengan proses yang disebut apoptosis (kematian sel). Kandungan zat aktif minyak atsirinya juga dapat berefek antiinflamasi pada udem kaki tikus betina yang diinduksi dengan karagenan (Soewarni, 1997). Disamping itu obat ini juga dapat berefek sebagai hepatoprotektor (Windono *et al*, 2002). Komponen yang dominan dari rimpang temu putih yang berupa minyak atsiri tersebut ternyata mempunyai efek antiinflamasi yang dihubungkan dengan sebagai efek antioksidan (Yoshioka *et al*, 1998).

Sifat sitotoksik ekstrak temu putih terhadap sel tumor mungkin juga dapat bersifat sitotoksik terhadap sel tubuh atau mengganggu sistem fisiologis tubuh. Organ detoksikasi (hati) dan ekskresi (ginjal) adalah merupakan target organ dari bahan yang bersifat toksik (Gossel dan Bricker, 1984). Berbagai macam enzim metabolisme terdapat didalam hati yang kandungannya tertentu dan tidak berfluktuasi terjadi pada makhluk hidup sehat, tetapi bila terjadi kerusakan sel hati maka enzim seperti SGPT, SGOT, alkalin fosfatase akan meningkat konsentrasinya (Dudeley *et al*, 1982). Sehingga kadar enzim tersebut dapat digunakan sebagai

indikator terjadinya kerusakan hati. Sedangkan perubahan komposisi dan konsistensi urine, serta kliren kreatinin sering juga digunakan untuk mendeteksi kelainan ginjal.

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh pemberian ekstrak kering temu putih pada pemberian jangka lama (3 bulan) terhadap konsentrasi ureum dan kreatinin dalam serum dan urine serta kliren kreatinin pada tikus putih jantan galur Sprague-Dawley. Bobot, bentuk morfologi dan histology ginjal juga diamati sehingga dari hasil uji tersebut akan dapat diharapkan data mengenai keamanan obat ini sebagai anti kanker bila diberikan dalam jangka waktu yang lama.

Metodologi

Bahan

Ekstrak kering temu putih diperoleh dari PT. Eisai Indonesia Lot. No. 05 KD-CZ, Cianjur Sukabumi produksi tgl 16 Desember 2003. Hewan uji tikus putih jantan *Rattus norvegicus*, galur Sprague Dawley, diperoleh dari Badan POM, Jakarta, dengan bobot badan 180-200 g. Reagen kit (ST-Reagensia) untuk pemeriksaan kadar kreatinin dan ureum dalam serum dan urine.

Alat

Timbangan tikus (OHAUS), timbangan analitik (Sartorius), sentrifuge (Beckman), spektrofotometer (Trace 20), tabung Ependorf, kandang metabolisme dan strip pemeriksaan urine (AIM URI TEST).

Jalannya Penelitian

Pembuatan infusa

Ekstrak kering dibuat dalam bentuk suspensi dengan menggunakan aquades dan CMC-Na 5%. Dipejankan pada volume 2,5 ml/200g BB tikus.

Penetapan dosis

Dosis yang diberikan yaitu dosis lazim 1X pemberian /hari, 2X pemberian /hari dan 3X pemberian /hari pada manusia kemudian dikonversi dari manusia ke tikus (X0,018). Maka dosis yang diberikan adalah: $500\text{mg} \times 0,018 = 9\text{mg}/200\text{g}$ BB tikus (dosis I), $1000\text{mg} \times 0,018 = 18\text{mg}/200\text{g}$ BB tikus (dosis II) dan $1500\text{mg} \times 0,018 = 27\text{mg}/200\text{g}$ BB tikus (dosis III).

Perlakuan hewan uji

Tikus diadaptasikan selama 4 minggu, kemudian dibagi menjadi 4 kelompok masing-masing kelompok 20 ekor. Kelompok kontrol (kelompok I) diberi aquades dan CMC Na 0,5% setiap hari peroral, kelompok perlakuan (kelompok II) dipapar dengan sediaan ekstrak temu putih dengan dosis 9 mg/200g BB (0,36%), kelompok III dipapar dengan dosis 18 mg/200g BB (0,72%) dan kelompok IV dipapar dengan dosis 27 mg/200g BB tikus (1,08%). Pemberian perlakuan dilakukan setiap hari sampai 12 minggu dan dari minggu ke-13-16 untuk pemulihan tidak dipapar.

Pengambilan sampel

Darah diambil dari vena ekor dengan memotong ekor sedikit, darah ditampung dalam tabung Ependorf kemudian disentrifuge dan diambil serumnya untuk pemeriksaan kadar ureum dan kreatinin serum. Urine ditampung selama 24 jam melalui kandang metabolisme kemudian diukur volume urin/hari dan diperiksa kadar kreatinin, pH dan berat jenisnya. Kliren kreatinin diukur dengan perkalian kadar kreatin urin dengan volume urin kemudian dibagi dengan kadar kreatinin serum (Nissl, *et al*, 2004).

Ginjal diambil setelah hewan dibunuh, diperiksa bentuk morfologinya, dan dibuat histologinya dengan pewarnaan HE, dan ditimbang beratnya dan dihitung rasionya dibandingkan dengan bobot badannya.

Analisis statistik

Data yang diperoleh diolah dengan anova untuk membedakan antara kelompok kontrol dan kelompok perlakuan dan diantara perlakuan. Hasilnya dinyatakan berbeda nyata apabila $P < 0,05$.

Hasil Dan Pembahasan

Setelah minggu ke 12 dan 16 pemberian rimpang temu putih kadar kreatinin serum terlihat menurun, terutama pada dosis pemberian 27mg. Tetapi penurunan tersebut juga terjadi pada kelompok kontrol. Walaupun pada dosis pemberian 9 dan 18 mg juga terjadi penurunan tetapi kadar kreatinin serumnya sedikit diatas dosis pemberian 27 mg dan kelompok kontrol. Hal tersebut menunjukkan bahwa pemberian ekstrak kering temu putih tidak mempengaruhi kadar kreatinin serum (Tabel I).

Sedangkan kadar kreatinin urine selama penelitian dari minggu ke 4 sampai ke 16 relatif tidak banyak berbeda diantara perlakuan ($P > 0,05$), hal tersebut menunjukkan bahwa

ekskresi kreatinin konstan dan normal (Tabel II). Hal tersebut tercermin dengan jumlah volume urine (Tabel III) dan kliren kreatinin selama perlakuan (Tabel IV). Sehingga dari ke empat tabel tersebut menggambarkan bahwa pemberian ekstrak kering temu putih tidak berpengaruh terhadap kadar maupun kliren kreatinin. Kadar kreatinin dalam darah dapat digunakan untuk mendiagnosis adanya kegagalan ginjal yaitu dengan mengukur laju filtrasi glomerulus (Glomerular filtration rate=GFR). Laju pengeluaran kreatinin dalam tubuh dapat dihitung dengan perkalian kadar kreatinin urin dengan volume urin dibagi dengan kadar kreatin serum (Niss *et al*, 2004) terutama untuk hewan percobaan seperti tikus. Tetapi pada manusia GFR atau kliren kreatinin dihitung berdasarkan umur dan berat badan dari pasien yaitu dengan formula sebagai berikut: kliren kreatinin = $1,2 \times (140 - \text{umur pasien dalam tahun}) \times \text{berat badan (Kg) / kreatinin plasma (Levey et al, 1999)}$. Dimana pada manusia normal kliren kreatinin adalah 90-140 ml/mn, sedangkan kandungan kreatinin darahnya 0,7-1,2 mg/dl (Cockroft and Gault, 1976). Sedangkan pada percobaan ini ditemukan kadar kreatinin darah pada tikus hanya 0,74-0,98 mg/dl dan kliren kreatininnya adalah 32-49 ml/mn, sampai sekarang nilai kreatinin darah dan kliren kreatinin pada tikus normal tidak ditemukan dalam literature yang tersedia.

Derajat keasaman(pH) dan berat jenis urin juga memperlihatkan kadar yang hampir sama untuk periode dan dosis perlakuan (Tabel V dan Tabel VI), dimana pH nya mendekati netral (7) dan berat jenisnya(BJ) hampir sama dengan BJ air (BJ air=1).

Pada pengukuran rasio antara bobot ginjal dengan bobot tikus terlihat hampir sama berkisar antara 0,006 sampai dengan 0,007, dimana besar dan bentuk ginjal tidak ada perubahan (Gambar 1) begitu juga bobot ginjal terlihat hampir sama (Tabel VII), disamping itu gambaran histologinya terlihat normal (Gambar 2). Hal tersebut menunjukkan bahwa morfologi dan bobot ginjal tidak terpengaruh oleh pemberian rimpang temu putih baik menurut dosis pemberian maupun lamanya pemberian.

Tabel I. Kadar kreatinin serum (mg/dl, mean±SD) pada hewan percobaan tikus jantan selama 12 minggu pemberian ekstrak kering *Curcuma zedoria* Rosc peroral (n=5).

Perlakuan	Minggu			
	4	8	12	16
Kontrol	0,98+0,15	0,98+0,15	0,76+0,11	0,70+0,12
9mg	0,90+0,17	0,96+0,11	0,74+0,15	0,80+0,07
18 mg	0,92+0,19	0,96+0,15	0,84+0,11	0,80+0,19
27 mg	0,98+0,26	0,96+0,18	0,76+0,11	0,74+0,15

Tabel II. Kadar kreatinin urin (mg/dl, mean±SD) pada hewan percobaan tikus jantan selama 12 minggu pemberian ekstrak kering *Curcuma zedoria* Rosc peroral (n=5).

Perlakuan	Minggu			
	4	8	12	16
Kontrol	10,28+1,51	9,08+1,18	9,92+1,06	9,32+0,89
9mg	10,10+2,14	9,36+0,78	9,60+0,64	9,38+0,49
18 mg	9,84+0,88	9,44+0,88	9,90+0,92	9,36+0,92
27 mg	10,08+0,91	9,34+0,75	9,36+0,68	9,34+1,23

Tabel III. Volume urin (ml/hr, mean±SD) pada hewan percobaan tikus jantan selama 12 minggu pemberian ekstrak kering *Curcuma zedoria* Rosc peroral (n=5).

Perlakuan	Minggu			
	4	8	12	16
Kontrol	3,9+0,55	3,1+0,42	3,8+0,27	3,7+0,27
9 mg	4,1+0,74	3,2+0,27	3,7+0,57	3,5+0,5
18 mg	3,4+0,55	3,3+0,27	3,4+0,42	3,5+0,5
27 mg	3,4+0,42	3,3+0,27	3,3+0,45	3,7+0,27

Tabel IV. Kliren kreatinin (ml/mn) pada hewan percobaan tikus jantan selama 12 minggu pemberian ekstrak kering *Curcuma zedoria* Rosc peroral (n=5).

Perlakuan	Minggu			
	4	8	12	16
Kontrol	40,91	28,72	49,60	49,26
9mg	46,01	31,20	48,00	41,04
18 mg	36,37	32,45	40,07	40,95
27 mg	34,97	32,11	40,64	46,70

Tabel V Derajat keasaman/ pH (mean±SD) pada hewan percobaan tikus jantan selama 12 minggu pemberian ekstrak kering *Curcuma zedoria* Rosc peroral (n=5).

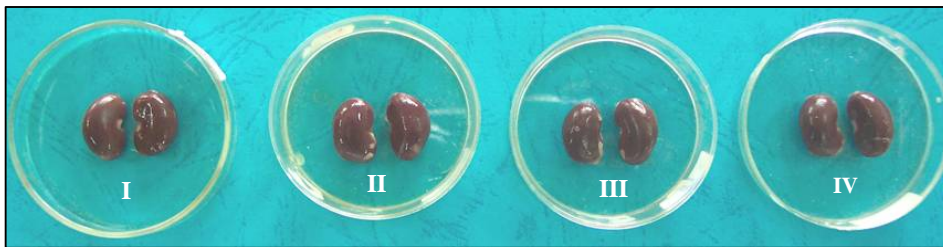
Perlakuan	Minggu			
	4	8	12	16
Kontrol	6,8+0,84	6,8+0,45	6,6+0,55	6,8+0,84
9mg	6,8+0,45	6,8+0,45	6,6+0,55	7,0+0,71
18 mg	6,8+0,45	6,8+0,45	6,8+0,45	6,4+0,55
27 mg	6,8+0,45	6,8+0,55	7,0+0,71	6,8+0,84

Tabel VI. Berat jenis urine (mean±SD) pada hewan percobaan tikus jantan selama 12 minggu pemberian ekstrak kering *Curcuma zedoria* Rosc peroral (n=5).

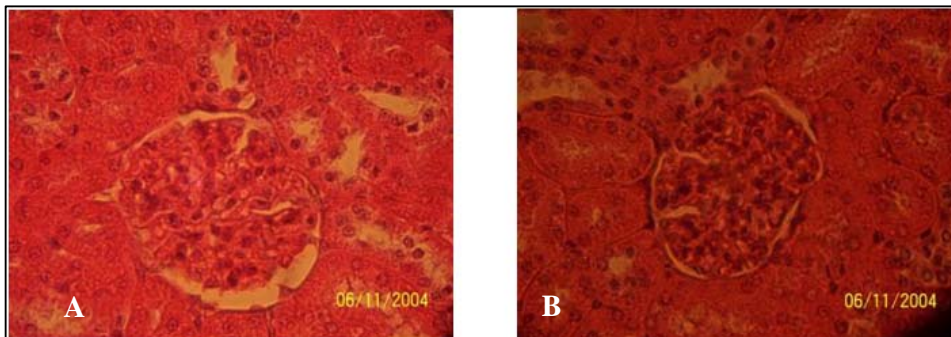
Perlakuan	Minggu			
	4	8	12	16
Kontrol	1,01+0,01	1,01+0,01	1,01+0,01	1,01+0,01
9mg	1,02+0,00	1,01+0,01	1,01+0,01	1,01+0,01
18 mg	1,01+0,01	1,01+0,01	1,01+0,00	1,00+0,00
27 mg	1,01+0,01	1,00+0,00	1,01+0,00	1,01+0,01

Tabel VII. Bobot ginjal (g) hewan percobaan tikus jantan selama 12 minggu pemberian ekstrak kering *Curcuma zedoria* Rosc peroral (n=5).

Perlakuan	Minggu			
	4	8	12	16
Kontrol	1,85	1,96	2,15	2,05
9mg	1,65	1,85	1,95	2,20
18 mg	1,85	1,90	1,75	2,05
27 mg	1,65	1,85	1,95	1,95



Gambar 1. Bentuk morfologi ginjal tikus perlakuan terlihat normal, dari kiri kekanan pada kelompok perlakuan I, II, III dan IV pada minggu ke 16.



Gambar 2. Gambaran histology glomerulus ginjal pada minggu ke 16 pada tikus perlakuan pemberian ekstrak temu putih dosis 18 mg/200g bb (A) dan pemberian dosis 27 mg/200g (B), yang menunjukkan gambaran tubulus dan glomerulus yang normal (450X), pewarnaan HE.

Kesimpulan

Pemberian jangka panjang ekstrak kering temu putih (*Curcuma zedoria* Rosc) peroral aman untuk diberikan pada ginjal. Berdasarkan parameter yang diukur terhadap kadar kreatinin

darah dan urine, pH urin, rasio bobot ginjal dan berat jenis urin tidak menunjukkan perbedaan yang nyata, walau ada sedikit variasi dari nilainya.

Daftar Pustaka

- Bellomo, R., Kellum, JA. and Ronco, C., 2004, Defining acute renal failure, *Intensive Care Med*, 30(1):33-37.
- Cockcroft, D.W., and Gault, MH., 1976, Prediction of creatinine clearance from serum creatinine, *Nephron*, 16:31-34.
- Dudley, RE., Svoboda, DJ., and Klassen, CD. 1982, Acute exposure to cadmium causes severe liver injury in rats. *Toxicol App. Pharmacol.* 65:302-312.
- Gossel, TA., and Bricker JD., 1982, Principle of Clinical Toxicology. New York: Raven Press.
- Levey, AS., 1990, Measurement of renal function in chronic renal disease, *Kidney Int.*, 38(1):167-184.
- Levey, AS., Bosch, JP., Lewis, JB., Greene, T., Rogers, N., and Roth, D., 1999, A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: A new prediction equation modification of diet in renal diseases study group. *Ann Intern Med*, 130(6):461-470.
- Manjunath, G., Sarnak, MJ., and Levey, AS., 2001, Estimating the glomerular filtration rate. Dos and don'ts for assessing kidney function, *Postgrad Med.*, 110(6):55-62
- Murwanti, R., Meiyanto, E., Nurrochmad, A. and Kristina, SA., 2004, Efek ekstrak etanol rimpang temu putih (*Curcuma zedoria* Rosc.) terhadap pertumbuhan tumor paru fase post inisiasi pada mencit betina diinduksi Benzo(a)piren. *Majalah Farmasi Indonesia*, 15(1):7-12
- Nissl, J.R.N., Van houten, S., Landaner, T., Burgess, P., and Mendelssohn, D.J, 2004, Creatinine and clearance. *Nephrology* 20(2004)
- Surh, Y., 1999, Molekuler mechanisms of chemopreventive effects of selected dietary and medicinal phenolic substance, *British J. Cancer*, 80(1-2):1-10.
- Soewarni M, 1997, Efek antiradang minyak atsiri temu putih (*Curcuma zedoria* Rosc) terhadap udem buatan pada tikus putih buatan galur Wistar, *Majalah Farmasi Indonesia*, 8(1):34-41.
- Windono, M.S. and Parfiani, N. 2002, *Curcuma zedoria* Rosc., Kajian pustaka kandungan kimia dan aktivitas farmakologik, *Artocarpus*, 2(1):1-10.
- Syu, WJ., Shen, CC., Don, MJ., Ou, JC., Lee, GH., and Sun, CM., 1988, Cytotoxicity of curcuminoids and some novel compounds from *Curcuma zedoria*, *Journal of Natural Product*, 61(12): 1532-1534.
- Yoshioka, T., Fujii, E., Endo, M., Hosho, H., Shibuya, H., and Uraki, T., 1998, Antiinflammatory Potency of Dehydrocurdione, A Zedoary-derived Sesquiterpen (Abstr), *Inflamm Res*, 47(12):476-481.