

## **ABSTRAK DAN EXECUTIVE SUMMARY PENELITIAN HIBAH BERSAING**



### **PENGEMBANGAN OBAT HERBAL TERSTANDAR EKSTRAK BANGLE (*Zingiber Cassumunar Roxb.*) TERHADAP EKSPRESI ICAM-1 DAN KADAR IL-10 SEBAGAI TERAPI KOMPLEMENTER UNTUK MENCEGAH KOMPLIKASI PADA MALARIA**

**(Pelaksanaan tahun ke 2 dari 2 tahun)**

**Oleh :**

dr. Wiwien Sugih Utami, M.Sc	NIDN. 0022097606
dr. Bagus Hermansyah, M.Biomed	NIDN. 0005048306
Lidya Ameliana, SSi., Apt. M.Farm	NIDN. 0005048005

**Dibiayai oleh DIPA Universitas Jember TA 2016  
Surat Perjanjian Nomor : 188U/UN25.3.1/LT/2016  
Tanggal 17 Februari 2016**

## ABSTRACT

Malaria still a major problem in the international and national scale. The morbidity and mortality of malaria in Indonesia still high due to the anti-malarial drug resistance and free radicals that play a role in the pathogenesis of malaria. Bangle (*Zingiber cassumunar* Roxb.) has potential effect to be developed as a new complementary therapy and expected to prevent the complications of malaria. To determine the safety utilization by acute toxicity test if there is a death in 24 hours with a multiplied single dose of Bangle rhizome ethanolic extract. This study refers to determine the safety of using Bangle rhizome ethanolic extract at a certain doses by several parameters of hepatic and renal function and histopathology picture. The research design is Post Test Only Control Group Design. The sample was male and female Wistar Rat strain. The doses used were 42.672 mg/200 grams body weight (Group 1), 213.36 mg/200 g body weight (Group 2), 426.72 mg/200 g body weight (Group 3) and 853.44 mg/200 grams of body weight (Group 4) which is 1 fold, 5 fold, 10 fold and 20 fold of the IC50 dose (6.096 mg/20 gr body weight), and a control group using Tween solution.

The results showed that no group was changes on the physiological function of the liver (AST, ALT and albumin) and kidneys (urea and creatinine). Similarly in histology of liver and kidneys, both of the control and treatment group. Based on these results, it can be concluded that ethanolic extract of Bangle rhizome at a dose of 42.672 mg/200 grams body weight, 213.36 mg/200 g body weight, 426.72 mg/200 g body weight and 853.44 mg/200 g body weight was safe and does not cause changes in hepatic and renal histopathology picture.

The previous studies proves that administration of Artemisinin combine with fraction of methanolic Bangle extract provide better result to inhibit gene expression of ICAM-1 and increases IL-10 in Balb/C mice were infected with *Plasmodium berghei* ANKA compared with single Artemisinin group therapy or single fraction of methanolic bangle extract group therapy. The goal of this research is to produce standardized herbal (effervescent granule) made from Bangle extracts (*Zingiber cassumunar* Roxb.) as a complementary therapy in malaria which effective, safe, constancy efficacy, easy to use and stability of active ingredients for prevent complications of malaria.

**Key word:** *Zingiber cassumunar* Roxb, malaria, toxicity test, standardized herbal, effervescent granules

## ABSTRAK

Penyakit malaria sampai saat ini masih menjadi masalah yang utama dalam skala Internasional maupun Nasional. Morbiditas dan mortalitas malaria di Indonesia masih tinggi akibat resistensi obat anti malaria dan radikal bebas yang berperan dalam patogenesis malaria. Bangle (*Zingiber cassumunar Roxb.*) mempunyai potensi untuk dikembangkan sebagai terapi komplementer baru yang diharapkan dapat mencegah terjadinya komplikasi malaria yang berakibat fatal. Untuk mengetahui keamanan pemanfaatannya dengan melakukan uji toksisitas akut untuk melihat apakah ada kematian dalam 24 jam menggunakan dosis tunggal ekstrak etanol daun rimpang Bangle secara *in vivo* yang dilipatgandakan. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui keamanan penggunaan ekstrak etanol daun rimpang Bangle pada dosis tertentu yang dilihat dari parameter fungsi serta histopatologi hepar dan ginjal. Jenis penelitian yang dilakukan dalam penelitian ini adalah *Post Test Only Control Group Design*. Sampel yang digunakan adalah Tikus Putih Galur Wistar jantan dan betina. Dosis yang digunakan dalam penelitian ini adalah dengan dosis 42,672 mg/200 gram BB (Kelompok 1), 213,36 mg/200 gram BB (Kelompok 2), 426,72 mg/200 gram BB (Kelompok 3) dan 853,44 mg/200 gram BB (Kelompok 4) yang merupakan tingkatan 1x, 5x, 10 x dan 20x dari dosis IC50 tikus yaitu 6,096 mg/20 gr BB, serta larutan kontrol (Kelompok 0) menggunakan larutan Tween.

Hasil penelitian yang didapatkan adalah tidak ditemukan adanya sampel yang mengalami perubahan fungsi fisiologi hepar dan ginjal serta histopatologi hepar baik pada kelompok kontrol maupun kelompok perlakuan. Begitu pula dengan histopatologi ginjal, tidak ditemukan adanya perubahan yang terjadi pada kelompok kontrol maupun kelompok perlakuan. Berdasarkan hasil penelitian tersebut dapat disimpulkan bahwa pemberian ekstrak daun rimpang Bangle pada dosis 42,672 mg/200 gram BB, 213,36 mg/200 gram BB, 426,72 mg/200 gram BB dan 853,44 mg/200 gram BB aman serta tidak menimbulkan perubahan gambaran histopatologi hepar dan ginjal.

Hasil penelitian sebelumnya membuktikan bahwa pemberian Artemisinin dikombinasi fraksi metanol ekstrak Bangle dapat menghambat ekspresi gen ICAM-1 dan meningkatkan IL-10 pada mencit Balb/C yang diinfeksi *Plasmodium berghei* ANKA secara signifikan dan memberikan hasil yang lebih baik jika dibandingkan dengan terapi Artemisinin atau fraksi metanol ekstrak Bangle secara tunggal. Hasil akhir dari penelitian ini adalah menghasilkan sediaan herbal terstandar (granul effervescent) berbahan baku ekstrak Bangle (*Zingiber cassumunar Roxb.*) sebagai terapi komplementer pada malaria yang efektif, aman, memiliki keajegan khasiat, mudah digunakan dan memiliki stabilitas bahan aktif yang baik untuk mencegah terjadinya komplikasi pada malaria.

Kata kunci : *Zingiber cassumunar Roxb*, malaria, uji toksisitas, herbal terstandar, granul efervesen

## EXECUTIVE SUMMARY

**PENGEMBANGAN OBAT HERBAL TERSTANDAR EKSTRAK BANGLE (*Zingiber Cassumunar Roxb.*) TERHADAP EKSPRESI ICAM-1 DAN KADAR IL-10 SEBAGAI TERAPI KOMPLEMENTER UNTUK MENCEGAH KOMPLIKASI PADA MALARIA, Wiwien Sugih Utami, Bagus Hermansyah, Lidya Ameliana, Penelitian Hibah Bersaing Tahun Anggaran 2016, 48 halaman.**

Penyakit malaria sampai saat ini masih menjadi masalah yang utama dalam skala Internasional maupun Nasional. *World Health Organization* (WHO) menyatakan bahwa berdasarkan *World malaria report* tahun 2011, pada tahun 2010 kasus malaria di dunia mencapai 216 juta dan diperkirakan 655 ribu orang meninggal (WHO, 2011). Di Indonesia penyakit malaria masih ditemukan pada semua provinsi dengan stratifikasi malaria tinggi (berdasarkan *Annual Parasite Incidence/API*) di wilayah Indonesia bagian Timur. Angka mortalitas (*Crude Fatality Rate/ CFR*) pada semua kelompok umur mengalami penurunan dari tahun 2004 (10,61%) ke tahun 2006 (1,34%), namun tahun 2006-2009 mengalami peningkatan sampai dua kali lipat dan terutama terjadi pada kelompok usia 5-9 tahun (Kemenkes RI, 2011).

Mortalitas pada malaria disebabkan oleh terjadinya komplikasi karena infeksi *Plasmodium falciparum*. Pada malaria falciparum dapat terjadi manifestasi malaria berat (*severe malaria*) yang menurut WHO didefinisikan sebagai infeksi *P.falciparum* stadium aseksual dengan satu atau lebih komplikasi. Komplikasi yang paling berat dan banyak terjadi meliputi malaria serebral, anemia berat, *respiratory-distress* dan kombinasi dari ketiganya, sehingga mengakibatkan tingginya angka mortalitas (WHO, 2011). Malaria berat merupakan hasil akhir dari beberapa kejadian seperti (1) induksi sitokin oleh toksin dari parasit, (2) upregulasi reseptor-reseptor endotel secara langsung oleh adesi eritrosit terinfeksi atau pelepasan sitokin-sitokin pro-inflamasi, (3) sitoaderen yang berlebihan dan roseting, (4) gangguan atau hambatan total aliran darah lokal, sehingga pada akhirnya terjadi gejala malaria berat dari organ yang terkena (misalnya koma) yang kemungkinan berkaitan dengan pelepasan *nitric oxide* (NO) dari endotel (Wahlgren *et al.*, 2005).

Bangle (*Zingiber cassumunar Roxb.*) merupakan rempah-rempah dari famili yang sama dengan kunyit (*Curcuma sp.*) dan memiliki khasiat obat. Kandungan zat berkhasiat pada bangle adalah minyak atsiri 1,8% atas dasar bahan kering, mengandung 42 komponen antara lain sabinen, terpinen-4-ol, seskuifeladren, sineol, asam dan gom, asam-asam organik dan albuminoid serta kurkuminoid (casumin A,B,C) (Hanani, 2000). Kandungan flavonoid dalam Bangle memiliki efek sebagai imunostimulan. Sebuah penelitian mengenai fungsi imunitas seluler yang dilakukan secara *invivo* pada tikus

membuktikan bahwa senyawa flavonoid dapat memacu proliferasi limfosit, meningkatkan jumlah sel T dan meningkatkan aktivitas IL-12 (Siska, 2008). Penelitian yang dilakukan oleh Chairul (2004) menunjukkan fraksi etil asetat Bangle mampu menginduksi fagositosis makrofag hampir mendekati kontrol positif yaitu *Phyllanthus niruri* yang memang telah lama terbukti memiliki kemampuan imunostimulan. Bangle juga memiliki potensi sebagai anti-inflamasi (Jeenapongsa *et al.*, 2003), antioksidan (Murakami *et al.*, 2002) dan hepatoprotektor (Arafah *et al.*, 2005). Curcumin juga telah terbukti sebagai imunomodulator dapat meningkatkan ekspresi CD36 pada monosit atau makrofag yang memediasi terjadinya fagositosis secara non-opsonisasi (Mimche *et al.*, 2011). Oleh karena itu pemberian ajuvan bersama dengan obat antimalaria dapat menjadi terapi yang efektif untuk malaria berat.

Secara empirik Bangle sudah sering dipergunakan orang sebagai minuman yang dapat untuk meningkatkan kekebalan tubuh, tapi belum pernah dibuktikan efektivitasnya pada kasus-kasus infeksi kronik seperti malaria. Oleh karena itu ekstrak Bangle (*Zingiber Cassumunar Roxb.*) mempunyai potensi untuk dikembangkan sebagai terapi ajuvan baru yang diharapkan dapat mencegah terjadinya komplikasi malaria yang berakibat fatal. Pemilihan formulasi granul efervesen adalah dalam rangka meningkatkan akseptibilitas penderita terhadap rasa yang tidak enak dari ekstrak Bangle karena formulasi ini menghasilkan CO<sub>2</sub> yang dapat menutupi rasa asli Bangle.

Tujuan penelitian ini adalah menguji keamanan ekstrak Bangle (*Zingiber cassumunar Roxb.*) sebagai imunostimulan pada malaria melalui uji toksisitas akut dan memformulasikan ekstrak Bangle (*Zingiber cassumunar Roxb.*) menjadi sediaan obat herbal terstandar yang dapat digunakan sebagai terapi komplementer malaria.

Penelitian eksperimental laboratorik ini menggunakan rancangan *Pre test and post test controlled design*, berupa Uji Toksisitas akut menggunakan tikus *Rattus Novergicus* dengan berat badan 200-300 g dan berumur 4-6 bulan sebanyak 50 ekor, yang dibagi ke dalam 5 kelompok masing-masing terdiri dari 5 tikus jantan dan 5 tikus betina. Kelompok Kontrol adalah kelompok yang diberi larutan Tween setiap hari. Kelompok I-IV diberikan Ekstrak Bangle dengan dosis 1 kali, 5 kali, 10 kali dan 20 kali dosis lazim setiap hari sekali selama 7 hari berturut-turut. Pada awal dan akhir uji toksisitas dilakukan pemeriksaan urin dan darah rutin untuk mengetahui fungsi faal ginjal, faal hepar dan profil darah rutin. Pada akhir uji toksisitas dilakukan pembedahan dan diambil organ-organ vital seperti hati dan ginjal kemudian dibuat preparat histopatologi untuk diperiksa secara mikroskopik (Ngatidjan, 2006).

Pada penelitian ini metode ekstraksi yang digunakan adalah metode maserasi memperoleh ekstrak kental sebanyak 300 gram yang digunakan untuk uji aktivitas, uji

toksisitas dan uji aktivitas granul effervescent. Uji aktivitas granul effervescent dilakukan untuk melihat apakah ada perbedaan aktivitas antara ekstrak dan bentuk sediaan jadi dari ekstrak Bangle pada hewan coba. Hasil nilai IC 50 adalah 6,096 mg/20 gr BB mencit coba, sehingga ditetapkan 1 kali dosis ke tikus adalah  $6,096 \text{ mg} \times 7 = 42,672 \text{ mg}/200 \text{ gram BB}$  tikus. Untuk uji toksisitas, digunakan dosis uji sebesar 42,672 mg/200 gram BB (1X dosis), 213,36 mg/200 gram BB (5X dosis), 426,72 mg/200 gram BB (10X dosis) dan 853,44 mg/200 gram BB (20X dosis).

Pemeriksaan fungsi fisiologis hepar dan ginjal menunjukkan bahwa kelompok 3 (K-3) memiliki kadar SGOT yang paling tinggi dari semua kelompok sedangkan kelompok 4 (K-4) memiliki kadar SGOT yang paling rendah dari semua kelompok pada hari ke-0. Pada akhir uji, kelompok 0 (K-0) memiliki kadar SGOT yang paling tinggi dari semua kelompok sedangkan kelompok 1 (K-1) memiliki kadar SGOT yang paling rendah dari semua kelompok pada hari ke-7. Hasil pemeriksaan SGPT menunjukkan bahwa kelompok 3 (K-3) memiliki kadar SGPT yang paling tinggi dari semua kelompok sedangkan kelompok 0 (K-0) memiliki kadar SGPT yang paling rendah dari semua kelompok pada hari ke-0. Pada akhir uji, kelompok 4 (K-4) memiliki kadar SGPT yang paling tinggi dari semua kelompok sedangkan kelompok 1 (K-1) memiliki kadar SGPT yang paling rendah dari semua kelompok pada hari ke-7. Kadar SGPT hari ke-0 dan hari ke-7 pada semua kelompok, masih berada dalam rentang normal. Hasil pemeriksaan Albumin menunjukkan bahwa kelompok 3 (K-3) memiliki kadar Albumin yang paling tinggi dari semua kelompok sedangkan kelompok 0 (K-0) memiliki kadar Albumin yang paling rendah dari semua kelompok pada hari ke-0. Pada akhir uji, kelompok 3 (K-3) memiliki kadar Albumin yang paling tinggi dari semua kelompok sedangkan kelompok 4 (K-4) memiliki kadar Albumin yang paling rendah dari semua kelompok pada hari ke-7. Kadar Albumin hari ke-0 dan hari ke-7 pada semua kelompok, masih berada dalam rentang normal. Hasil pemeriksaan Ureum darah menunjukkan bahwa kelompok 4 (K-4) memiliki kadar ureum yang paling tinggi dari semua kelompok sedangkan kelompok 2 (K-2) memiliki kadar ureum yang paling rendah dari semua kelompok pada hari ke-0. Pada akhir uji, kelompok 0 (K-0) memiliki kadar ureum yang paling tinggi dari semua kelompok sedangkan kelompok 2 (K-2) memiliki kadar ureum yang paling rendah dari semua kelompok pada hari ke-7. Kadar Ureum hari ke-0 dan hari ke-7 pada semua kelompok, masih berada dalam rentang normal. Hasil pemeriksaan kreatinin menunjukkan bahwa kelompok 0 (K-0) memiliki kadar Kreatinin yang paling tinggi dari semua kelompok sedangkan kelompok 3 (K-3) dan kelompok 4 (K-4) memiliki kadar Kreatinin yang paling rendah dari semua kelompok pada hari ke-0. Pada akhir uji, kelompok 0 (K-0) memiliki kadar Kreatinin yang paling tinggi dari semua kelompok sedangkan kelompok 3 (K-3) memiliki kadar Kreatinin

yang paling rendah dari semua kelompok pada hari ke-7. Kadar Kreatinin hari ke-0 dan hari ke-7 pada semua kelompok, masih berada dalam rentang normal.

Analisis Statistik *Paired sample t-test* SGOT pada kelompok kontrol maupun kelompok perlakuan pada hari ke-0 atau sebelum perlakuan digunakan sebagai parameter pembandingan dengan hasil SGOT hari ke-7 didapatkan nilai signifikansi sebesar 0,015 ( $p < 0,05$ ) yang berarti terdapat perbedaan bermakna antara kedua perlakuan di hari ke -0 dan hari ke-7 pasca uji toksisitas. SGOT adalah enzim mitokondria yang juga ditemukan dalam jantung, ginjal dan otak. Jadi tes ini kurang spesifik untuk penyakit hati. Dalam beberapa kasus peradangan hati, peningkatan SGOT dan SGPT akan serupa. Dalam penelitian ini, kemungkinan kenaikan SGOT bukan saja berasal dari aktivitas di hepar tapi bisa juga karena proses yang lain. Hasil *t-test* SGPT pada kelompok kontrol maupun kelompok perlakuan pada hari ke-0 atau sebelum perlakuan digunakan sebagai parameter pembandingan dengan hasil SGPT hari ke-7 didapatkan nilai signifikansi sebesar 0,134 yang berarti tidak terdapat perbedaan bermakna antara kedua perlakuan di hari ke -0 dan hari ke-7 pasca uji toksisitas. SGPT lebih spesifik untuk kerusakan hati. SGPT adalah enzim yang dibuat dalam sel hati (hepatosit), jadi lebih spesifik untuk penyakit hati dibandingkan dengan enzim lain. Biasanya peningkatan SGPT terjadi bila ada kerusakan pada selaput sel hati. Setiap jenis peradangan hati dapat menyebabkan peningkatan pada SGPT. Peradangan pada hati dapat disebabkan oleh hepatitis virus, beberapa obat, penggunaan alkohol, dan penyakit pada saluran cairan empedu. Hasil *t-test* Albumin pada kelompok kontrol maupun kelompok perlakuan pada hari ke-0 atau sebelum perlakuan digunakan sebagai parameter pembandingan dengan hasil albumin hari ke-7 didapatkan nilai signifikansi sebesar 0,389 yang berarti tidak terdapat perbedaan bermakna antara kedua perlakuan di hari ke -0 dan hari ke-7 pasca uji toksisitas.

Albumin adalah protein yang mengalir dalam darah. Karena dibuat oleh hati dan dikeluarkan pada darah, albumin adalah tanda yang peka dan petunjuk yang baik terhadap beratnya penyakit hati. Tingkat albumin dalam darah menunjukkan bahwa hati tidak membuat albumin dan tidak berfungsi sebagaimana mestinya. Tingkat ini biasanya normal pada penyakit hati yang kronis, sementara meningkat bila ada sirosis atau kerusakan berat pada hati. Ada banyak protein lain yang dibuat oleh hati, namun albumin mudah diukur. Hasil *t-test* kadar ureum pada kelompok kontrol maupun kelompok perlakuan pada hari ke-0 atau sebelum perlakuan digunakan sebagai parameter pembandingan dengan hasil ureum hari ke-7 didapatkan nilai signifikansi sebesar 0,012 yang berarti terdapat perbedaan bermakna antara kedua perlakuan di hari ke -0 dan hari ke-7 pasca uji toksisitas.

Hampir seluruh ureum dibentuk di dalam hati, dari metabolisme protein (asam amino). Urea berdifusi bebas masuk ke dalam cairan intra sel dan ekstrasel. Zat ini dipekatkan dalam urin untuk diekskresikan. Pada keseimbangan nitrogen yang stabil, sekitar 25 gram urea

diekskresikan setiap hari. Kadar dalam darah mencerminkan keseimbangan antara produksi dan ekskresi urea. Hasil *t-test* kadar kreatinin pada kelompok kontrol maupun kelompok perlakuan pada hari ke-0 atau sebelum perlakuan digunakan sebagai parameter pembandingan dengan hasil kreatinin hari ke-7 didapatkan nilai signifikansi sebesar 0,016 yang berarti terdapat perbedaan bermakna antara kedua perlakuan di hari ke -0 dan hari ke-7 pasca uji toksisitas.

Jumlah kreatinin yang dikeluarkan seseorang setiap hari lebih bergantung pada massa otot total daripada aktivitas otot atau tingkat metabolisme protein, walaupun keduanya juga menimbulkan efek. Pembentukan kreatinin harian umumnya tetap, kecuali jika terjadi cedera fisik yang berat atau penyakit degeneratif yang menyebabkan kerusakan masif pada otot.

Pemeriksaan histopatologi hepar dan ginjal sangatlah perlu, hal ini dikarenakan peran penting hepar dan ginjal dalam farmakokinetik (Schmitz *et al.*, 2009). Gambaran mikroskopis hepar pada kelompok K0 menunjukkan sel normal yang terdapat pada kelompok kontrol, dimana tampak sel berbentuk polygonal dengan sitoplasma berwarna merah homogen dan dinding sel berbatas tegas. Gambaran mikroskopis hepar pada kelompok K1 dengan pemberian dosis 42,672 mg/200 gram BB dan kelompok K2 dengan dosis 213,36 mg/200 gram BB menunjukkan gambaran sel normal, tampak sel berbentuk poligonal dengan sitoplasma berwarna merah homogen dan dinding sel berbatas tegas. Gambaran mikroskopis hepar pada kelompok K3 dengan dosis 426,72 mg/200 gram BB menunjukkan gambaran sel-sel normal dimana tampak sel berbentuk polygonal dengan sitoplasma berwarna merah homogen dan dinding sel berbatas tegas. Pada beberapa sampel baik pada kelompok K0, K1, K2, maupun K3 ditemukan adanya kongesti. Namun kongesti ini bukan disebabkan karena toksik melainkan karena proses dekapitasi dan pengambilan organ yang memiliki selang waktu cukup lama sehingga terjadi pembendungan pembuluh darah pada beberapa organ (Juhryah, 2008).

Gambaran hasil histopatologi ginjal pada kelompok kontrol tidak ditemukan adanya kerusakan ginjal seperti pelebaran lumen tubulus, akumulasi debris dalam lumen, vakuolisasi pusa tubulus, dan degenerasi. Pada kelompok K1 yang dilakukan pemberian ekstrak dengan dosis 42,672 mg/200 gram BB, tidak ditemukan adanya kelainan pada tubulus maupun glomerulus. Gambar mikroskopis pada kelompok K2 dengan dosis 213,36 mg/200 gram BB menunjukkan gambaran histopatologi normal. Gambar mikroskopis pada kelompok 3 dengan dosis 426,72 mg/200 gram BB terlihat pada nomor (1) merupakan gambaran glomerulus yang normal, nomor (2) adalah tubulus distal dan nomor (3) adalah tubulus proksimal yang normal.

Sebagian besar obat, termasuk rimpang Bangle masuk melalui saluran cerna, hepar terletak di antara permukaan absorptif dari saluran cerna dan organ target obat dimana hepar



berperan sentral dalam metabolisme obat. Hepatotoksisitas imbas obat merupakan komplikasi potensial yang hampir selalu ada pada setiap obat yang diberikan, karena hepar merupakan pusat disposisi metabolik dari semua obat dan bahan-bahan asing yang masuk tubuh, termasuk rimpang Bangle (Bayupurnama, 2006).

Bahan-bahan toksik dari saluran cerna seperti yang berasal dari tumbuhan, fungi, dan produk bakteri akan diabsorpsi ke dalam pembuluh darah portal dan ditransfer ke hepar selanjutnya hepar melakukan detoksifikasi untuk menghindari terjadinya kerusakan seluler akibat adanya zat toksik, bagian hepar yang rentan terhadap kerusakan adalah lobulus pada zona tiga karena disana terdapat sitokrom P450 yang merupakan dasar dari metabolisme obat (Mac Lachlan dan Cullen, 1995). Pada hasil penelitian tidak ditemukan adanya perubahan yang signifikan pada hasil SGOT maupun SGPT. Hal ini disebabkan karena zat aktif yang terkandung dalam rimpang Bangle tidak memiliki efek toksik terhadap hepar, selain itu juga disebabkan karena dosis yang diberikan yaitu dosis 42,672 mg/200 gram BB; 213,36 mg/200 gram BB; 426,72 mg/200 gram BB; 853,44 mg/200 gram BB masih memberikan efek normal dan belum menyebabkan toksik. Peningkatan kadar SGOT dan SGPT akan terjadi jika adanya pelepasan enzim secara intaraseluler ke dalam darah yang disebabkan nekrosis sel-sel hati atau adanya kerusakan hati secara akut misalnya nekrosis hepatoselular atau infark miokardial.

Penelitian lain menyebutkan bahwa ekstrak etanol biji mahoni (*Swietenia mahagoni* Jacq.) terhadap kadar ureum dan kreatinin tikus putih jantan galur wistar dengan dosis 25,48 mg/200grBB; 50,96 mg/200grBB; dan 76,44 mg/200grBB bila dibandingkan dengan kontrol mengalami penurunan tetapi masih dalam kadar normal.

Penelitian ini didapatkan bahwa ekstrak etanol rimpang Bangle (*Zingiber cassumunar Roxb*) tidak memiliki efek toksisitas terhadap tikus wistar. Secara empiris rimpang Bangle memiliki aktivitas anti plasmodium yang baik terhadap tiga strain *Plasmodium falciparum* in vitro dan terhadap *Plasmodium berghei* in vitro (Bidla *et al*, 2004). Penelitian ekstrak etanol rimpang Bangle ini tidak mempengaruhi perubahan histopatologi hepar karena zat aktif pada rimpang Bangle tidak bersifat toksik bagi organ hepar.

Hasil penelitian tidak menemukan adanya perubahan histopatologi ginjal pada kelompok kontrol maupun kelompok perlakuan. Secara farmakokinetik setiap obat yang masuk ke dalam tubuh, termasuk *Zingiber cassumunar Roxb* akan mengalami proses absorpsi, distribusi, metabolisme dan ekskresi. Proses ekskresi pada ginjal dapat memberikan pengaruh pada gambaran histologisnya walaupun ada yang bersifat masih reversibel. Tubulus merupakan bagian dari ginjal yang paling gampang rusak akibat zat toksik, hal ini dikarenakan sel epitel tubulus sangat peka terhadap anoksia serta rentan terhadap toksin, beberapa faktor memudahkan tubulus mengalami cedera toksik, termasuk permukaan bermuatan listrik yang luas untuk reabsorpsi tubulus, sistem transpor aktif untuk ion dan asam

organik, dan kemampuan melakukan pemekatan secara aktif. Namun pada hasil penelitian tidak ditemukan adanya kerusakan pada ginjal baik pada tubulus maupun pada glomerulus, hal ini bisa disebabkan karena zat aktif pada ekstrak etanol rimpang Bangle tidak bersifat toksik yang bisa merusak ginjal, selain itu juga karena dosis yang diberikan yaitu dengan dosis 42,672 mg/200 gram BB; 213,36 mg/200 gram BB; 426,72 mg/200 gram BB; 853,44 mg/200 gram BB masih normal atau tidak menyebabkan toksik. Berdasarkan hasil di atas dapat diketahui bahwa pada penggunaan ekstrak etanol rimpang Bangle pada dosis tersebut aman untuk organ ginjal.

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan maka dapat diperoleh kesimpulan dari penelitian ini yaitu pemberian ekstrak etanol rimpang Bangle (*Zingiber cassumunar Roxb*) dengan dosis 42,672 mg/200 gram BB; 213,36 mg/200 gram BB; 426,72 mg/200 gram BB; 853,44 mg/200 gram BB terbukti aman dan tidak menyebabkan perubahan kadar SGOT-SGPT, Albumin, Ureum dan Kreatinin tikus putih galur wistar serta tidak menyebabkan kerusakan histopatologi hepar dan ginjal.