

**PENGARUH EKSTRAK ROSEMARY (*Rosmarinus officinalis* L.) TERHADAP  
HISTOPATOLOGI GINJAL TIKUS PUTIH (*Rattus norvegicus*) GALUR  
Sprague-Dawley YANG DIINDUKSI OLEH GENTAMISIN**

**Skripsi**

**Oleh:**

**SYIFA TIANI PUTRI**



**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS LAMPUNG  
BANDAR LAMPUNG  
2022**

**PENGARUH EKSTRAK ROSEMARY (*Rosmarinus officinalis* L.) TERHADAP  
HISTOPATOLOGI GINJAL TIKUS PUTIH (*Rattus norvegicus*) GALUR  
Sprague-Dawley YANG DIINDUKSI OLEH GENTAMISIN**

**Oleh:**

**SYIFA TIANI PUTRI**

**Skripsi**

**Sebagai salah satu Syarat Untuk Memperoleh Gelar  
SARJANA KEDOKTERAN**

**Pada**

**Fakultas Kedokteran  
Universitas Lampung**



**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS LAMPUNG  
BANDAR LAMPUNG**

**2022**

Judul Skripsi : **PENGARUH EKSTRAK ROSEMARY**  
**(*Rosmarinus officinalis* L.) TERHADAP**  
**HISTOPATOLOGI GINJAL TIKUS PUTIH**  
**(*Rattus norvegicus*) GALUR Sprague-Dawley**  
**YANG DIINDUKSI OLEH GENTAMISIN**

Nama Mahasiswa : **Syifa Tiani Putri**

No. Pokok Mahasiswa : **1858011002**

Program Studi : **Pendidikan Dokter**

Fakultas : **Kedokteran**



**MENYETUJUI**

**1. Komisi Pembimbing**

**Pembimbing I**

**Dr. dr. Susianti, M.Sc.**  
**NIP 197808052005012003**

**Pembimbing II**

**dr. Maya Ganda Ratna, M.Biomed.**  
**NIP 198708122020122012**

**2. Dekan Fakultas Kedokteran**



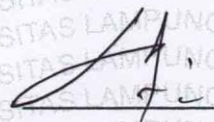
**Prof. Dr. Dyah Widan S.R.W., S.K.M., M.Kes.**  
**NIP 197206281997022001**

**MENGESAHKAN**

**1. Tim Penguji**

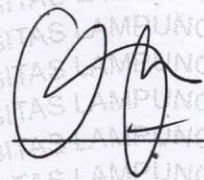
**Ketua**

**: Dr. dr. Susianti, M.Sc.**



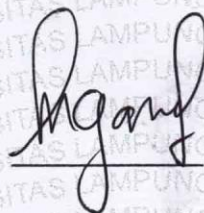
**Sekretaris**

**: dr. Maya Ganda Ratna, M.Biomed.**



**Penguji**

**Bukan Pembimbing : dr. Anggraeni Janar Wulan, M.Sc.**



**2. Dekan Fakultas Kedokteran**



**Prof. Dr. Dyah Wulan S.R.W., S.K.M., M. Kes.**

**NIP. 197206281997022001**

**Tanggal Lulus Ujian Skripsi : 14 April 2022**

## LEMBAR PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan dengan sebenarnya, bahwa:

1. Skripsi dengan judul **“PENGARUH EKSTRAK ROSEMARY (*Rosmarinus officinalis* L.) TERHADAP HISTOPATOLOGI GINJAL TIKUS PUTIH (*Rattus norvegicus*) GALUR Sprague-Dawley YANG DIINDUKSI OLEH GENTAMISIN”** adalah hasil karya saya sendiri dan tidak melakukan penjiplakan atau pengutipan atas karya penulis lain dengan cara tidak sesuai tata etika ilmiah yang berlaku dalam akademik atau yang disebut plagiarisme.
2. Hal intelektual atas karya ilmiah ini diserahkan sepenuhnya kepada Universitas Lampung. Atas pernyataan ini, apabila di kemudian hari ternyata ditemukan adanya ketidakbenaran, saya bersedia menanggung akibat dan sanksi yang diberikan kepada saya.

Bandar Lampung, 05 April 2022

Pembuat pernyataan,



Syifa Tiani Putri

## **RIWAYAT HIDUP**

Penulis dilahirkan di Bandar Lampung pada tanggal 24 April 2001. Penulis merupakan anak pertama dari dua bersaudara dari pasangan Bapak dr. Zuchrady, M.M., A.A.A.K., P.I.A., dan Ibu Mauliana Susanti, S.Sos.

Penulis menyelesaikan pendidikan Taman Kanak-Kanak (TK) di TK AINI Medan pada tahun 2006, pendidikan Sekolah Dasar (SD) di SD IKAL Medan Pusat pada tahun 2012, pendidikan Sekolah Menengah Pertama di SMPN 2 Bandar Lampung pada tahun 2015, dan pendidikan Sekolah Menengah Atas di SMA Negeri 9 Bandar Lampung pada tahun 2018.

Pada tahun 2018 penulis terdaftar menjadi mahasiswa Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Lampung. Selama menjadi mahasiswa, penulis cukup aktif di organisasi Lunar sebagai staff divisi BnM pada periode 2019/2020 – 2020/2021.

**Karya sederhana ini aku  
persembahkan untuk Mama,  
Papa, dan Adikku tercinta yang  
selalu mendukungku dalam  
berbagai keadaan serta terima  
kasih atas doa dan dukungan  
yang telah diberikan.**

“If you don't cherish yourself who's gonna do  
it then? If you don't believe yourself, who's  
gonna do it then?” – Young K

## SANWACANA

Puji dan syukur penulis ucapkan kepada Allah SWT, Tuhan Maha Pengasih dan Maha Penyayang, yang telah melimpahkan rahmat dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini dengan baik.

Skripsi dengan judul “Pengaruh Ekstrak Rosemary (*Rosmarinus officinalis* L.) Terhadap Histopatologi Ginjal Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Galur Sprague-Dawley Yang Diinduksi Oleh Gentamisin” adalah salah satu syarat dalam mendapatkan gelar Sarjana Kedokteran di Fakultas Kedokteran Universitas Lampung.

Dalam penyelesaian skripsi ini, penulis banyak mendapatkan bantuan, dorongan, saran, bimbingan dan dukungan dari berbagai pihak. Ucapan terimakasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. Prof. Dr. Karomani, M.Si., selaku Rektor Universitas Lampung;
2. Prof. Dr. Dyah Wulan Sumekar R.W., S.K.M., M.Kes., selaku Dekan beserta Wakil Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Lampung;
3. Dr. dr. Susianti, M.Sc., selaku pembimbing I yang telah meluangkan waktu untuk membimbing dan memberi kritik serta saran dalam penyelesaian skripsi ini, terima kasih atas waktu dan kesabarannya;
4. dr. Maya Ganda Ratna, M.Biomed., selaku pembimbing II yang telah meluangkan waktu untuk membimbing dan memberi kritik serta saran dalam penyelesaian skripsi ini, terima kasih atas waktu dan kesabarannya;



5. dr. Anggraeni Janar Wulan, M.Sc., selaku pembahas yang telah meluangkan waktu dalam memberikan kritik, saran dan masukan dalam penyelesaian skripsi ini, terima kasih atas waktu dan kesabarannya;
6. dr. Iswandi Darwis, M.Sc, Sp.PD., yang telah meluangkan waktu untuk membimbing hingga proses penyusunan proposal penelitian, terima kasih atas waktu dan kesabarannya;
7. Dr. dr. Ety Apriliana, M.Biomed., selaku Pembimbing Akademik yang telah memberikan bimbingan, arahan dan motivasi selama perkuliahan di Fakultas Kedokteran Universitas Lampung;
8. Seluruh dosen Fakultas Kedokteran Universitas Lampung atas ilmu yang bermanfaat, waktu dan tenaga yang diberikan selama proses pendidikan;
9. Mas Bayu Putra Danan Jaya, yang telah banyak memberikan bimbingan, saran, dan nasihat selama proses penelitian;
10. Mama Mauliana Susanti, S.Sos., Papa dr. Zuchrady, M.M., A.A.A.K., P.I.A., dan Adikku Rifat Makarim, terima kasih ku ucapkan dari hati yang paling dalam atas segala doa, kasih sayang, nasihat, dan dukungan yang telah diberikan kepada penulis. Tanpa kalian, penulis tidak akan berada di titik ini;
11. Segenap keluarga besar penulis, yang selalu memberikan doa, dukungan, motivasi, dan nasehat kepada penulis selama menjalani pendidikan dalam meraih cita-cita;
12. Sahabat-sahabatku Dwi Monicca, Ailsa Salsabila, Afviya Salsabila, Nada Zakiya, Hashifah Ika, M. Iqbal, Azriel Windiarso yang selalu mendengarkan keluh kesah penulis, dan selalu memberikan doa serta dukungan. Semoga Allah SWT membalas kebaikan kalian;

13. Teman-teman 3ACHAR yaitu A.A. Mas Sinta Maharani dan Afta Nariswari, terima kasih selalu berada di suka dan duka penulis, memberikan motivasi, kebahagiaan, semangat, dukungan serta berjuang bersama;
14. Teman-teman TEMPE Nabila Salwa, Erliana Liwanty, Bella Pratiwi, Syinthia Wulan, M. Syahrafi R, Retno Mareintika, Wulan Yuniarti, dan Anjar Junia. Terima kasih telah mendengarkan keluh kesah penulis, memberikan doa, dan dukungannya selama ini;
15. Teman-teman pertamaku di Fakultas Kedokteran, DPA 15 (Lingua), Adin Ikhlas, Sezia, Panca, Kiki, Uli, Dyah, David, Aqmal, terima kasih telah membantu, menjadi teman bercerita dan belajar bersama;
16. Teman-temanku Riski Handiani, Fika Nurhadita, Laili Yumna, dan Ahmad Hafid terima kasih atas dukungan, doa, serta bantuan yang telah diberikan;
17. Adik-adik DPA 16 (Renal), Hasbi, Anin, Putri, Divia, Hanna, Sekar, Ika, Galuh, Rifka, Evan, Faadhil, terima kasih atas dukungan dan keceriaan yang telah diberikan;
18. Terima kasih kepada Pak Kadir yang telah meluangkan waktu untuk membantu peneliti;
19. Teman-teman seperjuangan F18RINOGEN mahasiswa angkatan 2018, atas segala dukungan, motivasi, dan bantuannya selama ini. Semoga selalu kompak dan menjadi rekan sejawat yang baik;
20. Stray Kids dan Day6 yang selalu menjadi penghibur dan penyemangat dalam pengerjaan skripsi ini;
21. Seluruh pihak yang telah membantu selama proses penyusunan skripsi yang tidak dapat disebutkan namanya satu per satu;

22. Terima kasih kepada diriku sendiri yang telah berjuang dan tidak menyerah dalam keadaan sesulit apapun untuk menggapai cita-cita menjadi seorang dokter.

Akhir kata, penulis menyadari bahwa skripsi ini masih jauh dari kesempurnaan sehingga penulis mengharapkan kritik dan saran yang membangun demi perbaikan skripsi ini. Penulis berharap skripsi ini dapat memberi manfaat bagi pembacanya.

Bandar Lampung, 05 April 2022

Penulis,

Syifa Tiani Putri

## ABSTRACT

### THE EFFECT OF ROSEMARY (*Rosmarinus officinalis* L.) EXTRACT ON RENAL HISTOPATHOLOGY OF WHITE RAT (*Rattus norvegicus*) Sprague-Dawley Strain INDUCED BY GENTAMICIN

By

Syifa Tiani Putri

**Background:** Kidney disease is the 10th leading cause of death in the world. Gentamicin is a class of aminoglycoside antibiotic which is nephrotoxic. Rosemary contains antioxidants that are nephroprotective. This study aimed to determine the effect of rosemary extract (*Rosmarinus officinalis* L.) on the kidney histopathology of white rats (*Rattus norvegicus*) Sprague-Dawley strain induced by gentamicin.

**Method:** This type of research is an experimental study with a post-test only control group design. This study used 25 rats in 5 groups, namely K(-) (aquadest); K(+) (gentamicin 100 mg/kgBW/day); P1 (gentamicin 100 mg/kgBW/day and rosemary extract 110 mg/kgBW/day); P2 (gentamicin 100 mg/kgBW/day and rosemary extract 220 mg/kgBW/day); and P3 (gentamicin 100 mg/kgBW/day and rosemary extract 440 mg/kgBW/day). Kidney histopathological was seen using a microscope and assessed by modified Hidayat scoring.

**Results:** The mean score of kidney damage on the kidney histopathological description of rats was K(-)=0.00; K(+)=4.68; P1=4.2; P2=3.6; P3=3.08. Data analysis using the Kruskal-Wallis test obtained  $p = 0.000$ . The Mann-Whitney test showed a significant difference between the K(+) group with K(-), P2, and P3 ( $p < 0.05$ ).

**Conclusion:** There is an effect of rosemary extract (*Rosmarinus officinalis* L.) on kidney histopathology of white rat (*Rattus norvegicus*) Sprague-Dawley strain induced by gentamicin.

**Keywords:** gentamicin, renal histopathology, rosemary extract

## ABSTRAK

### PENGARUH EKSTRAK ROSEMARY (*Rosmarinus officinalis* L.) TERHADAP HISTOPATOLOGI GINJAL TIKUS PUTIH (*Rattus norvegicus*) GALUR Sprague-Dawley YANG DIINDUKSI OLEH GENTAMISIN

Oleh

Syifa Tiani Putri

**Latar belakang:** Penyakit ginjal menduduki peringkat ke-10 penyebab kematian di dunia. Gentamisin merupakan golongan antibiotik aminoglikosida yang bersifat nefrotoksik. *Rosemary* memiliki kandungan antioksidan dan bersifat nefroprotektif. Penelitian ini bertujuan mengetahui pengaruh ekstrak *rosemary* (*Rosmarinus officinalis* L.) terhadap histopatologi ginjal tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur Sprague-Dawley yang diinduksi oleh gentamisin.

**Metode:** Jenis penelitian ini merupakan penelitian eksperimental dengan desain penelitian *post-test only control group design*. Penelitian ini menggunakan 25 ekor tikus dalam 5 kelompok, yaitu K(-) (akuades); K(+) (gentamisin 100 mg/kgBB/hari); P1 (gentamisin 100 mg/kgBB/hari dan ekstrak *rosemary* 110 mg/kgBB/hari); P2 (gentamisin 100 mg/kgBB/hari dan ekstrak *rosemary* 220 mg/kgBB/hari); dan P3 (gentamisin 100 mg/kgBB/hari dan ekstrak *rosemary* 440 mg/kgBB/hari). Penilaian histopatologi ginjal dilihat menggunakan mikroskop dan dinilai dengan skoring Hidayat yang dimodifikasi.

**Hasil:** Rerata skor kerusakan ginjal pada gambaran histopatologi ginjal tikus adalah K(-)=0,00; K(+)=4,68; P1=4,2; P2=3,6; P3=3,08. Analisis data menggunakan uji *Kruskal-Wallis* didapatkan  $p=0,000$ . Dilanjutkan dengan uji *Mann-Whitney* menunjukkan perbedaan signifikan antara kelompok K(+) dengan K-, P2, dan P3 ( $p<0,05$ ).

**Kesimpulan:** Terdapat pengaruh ekstrak *rosemary* (*Rosmarinus officinalis* L.) terhadap histopatologi ginjal tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur Sprague-Dawley yang diinduksi oleh gentamisin.

**Kata Kunci:** ekstrak *rosemary*, gentamisin, histopatologi ginjal

## DAFTAR ISI

### Halaman

<b>DAFTAR ISI</b> .....	<b>i</b>
<b>DAFTAR GAMBAR</b> .....	<b>iv</b>
<b>DAFTAR TABEL</b> .....	<b>v</b>
<b>DAFTAR LAMPIRAN</b> .....	<b>vi</b>
<b>BAB I PENDAHULUAN</b> .....	<b>1</b>
1.1 Latar Belakang .....	1
1.2 Rumusan Masalah .....	5
1.3 Tujuan.....	5
1.4 Manfaat.....	5
1.4.1 Bagi Peneliti.....	5
1.4.2 Bagi Institusi.....	5
1.4.3 Bagi Peneliti Selanjutnya.....	5
<b>BAB II TINJAUAN PUSTAKA</b> .....	<b>6</b>
2.1 Ginjal.....	6
2.1.1 Anatomi Ginjal .....	6
2.1.2 Fisiologi Ginjal .....	8
2.1.3 Histologi Ginjal.....	8
2.2 <i>Acute Kidney Injury</i> (AKI).....	11
2.3 Gentamisin .....	12
2.3.1 Mekanisme Kerja.....	13
2.3.2 Farmakokinetik.....	14
2.3.3 Toksisitas Gentamisin Terhadap Ginjal.....	14
2.3.4 Dosis Gentamisin.....	17
2.4 Tikus Putih ( <i>Rattus norvegicus</i> ) Galur Sprague-Dawley .....	18

2.5	<i>Rosemary (Rosmarinus officinalis L.)</i> .....	19
2.5.1	Klasifikasi dan Morfologi.....	19
2.5.2	Kandungan Kimia.....	20
2.5.3	Manfaat.....	21
2.6	Kerangka Teori.....	22
2.7	Kerangka Konsep.....	23
2.8	Hipotesis.....	23
<b>BAB III METODOLOGI PENELITIAN.....</b>		<b>24</b>
3.1	Desain Penelitian.....	24
3.2	Tempat dan Waktu Penelitian.....	24
3.2.1	Tempat.....	24
3.2.2	Waktu.....	24
3.3	Variabel Penelitian.....	25
3.3.1	Variabel Bebas.....	25
3.3.2	Variabel Terikat.....	25
3.4	Populasi dan Sampel.....	25
3.4.1	Populasi.....	25
3.4.2	Sampel.....	25
3.5	Kelompok Perlakuan.....	27
3.6	Kriteria Inklusi dan Eksklusi.....	28
3.6.1	Kriteria Inklusi.....	28
3.6.2	Kriteria Eksklusi.....	28
3.7	Definisi Operasional.....	29
3.8	Alat dan Bahan.....	29
3.8.1	Alat dan Bahan Pembuatan Preparat.....	29
3.8.2	Alat dan Bahan Pembuatan Ekstrak.....	30
3.8.3	Alat dan Bahan Perlakuan Hewan Coba.....	30
3.9	Prosedur.....	30
3.9.1	Aklimatisasi Hewan Coba.....	30
3.9.2	Pembuatan Ekstrak Rosemary.....	31
3.9.3	Pemberian Gentamisin.....	31
3.9.4	Pemberian Ekstrak Rosemary.....	31
3.9.5	Terminasi Hewan Coba.....	32
3.9.6	Pembuatan Preparat.....	32
3.10	Analisis Statistik.....	35

3.11 Alur Penelitian.....	36
3.12 <i>Ethical Clearance</i> .....	37
<b>BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN .....</b>	<b>38</b>
4.1 Gambaran Umum Penelitian .....	38
4.1.1 Gambaran Histopatologi Ginjal.....	38
4.1.1.1 Kelompok Kontrol Negatif .....	39
4.1.1.2 Kelompok Kontrol Positif.....	40
4.1.1.3 Kelompok Perlakuan 1.....	41
4.1.1.4 Kelompok Perlakuan 2.....	42
4.1.1.5 Kelompok Perlakuan 3.....	43
4.1.2 Analisis Gambaran Histopatologi Ginjal.....	44
4.2 Pembahasan.....	47
4.3 Keterbatasan Penelitian .....	50
<b>BAB V KESIMPULAN DAN SARAN .....</b>	<b>51</b>
5.1 Kesimpulan.....	51
5.2 Saran.....	51
<b>DAFTAR PUSTAKA .....</b>	<b>52</b>
<b>LAMPIRAN.....</b>	<b>56</b>



**DAFTAR GAMBAR**

<b>Gambar</b>	<b>Halaman</b>
1. Potongan Sagital Ginjal.....	7
2. Histologi Korteks Ginjal .....	9
3. Histologi Tubulus Ginjal .....	9
4. Tanaman <i>Rosemary</i> .....	19
5. Kerangka Teori.....	22
6. Kerangka Konsep.....	23
7. Alur Penelitian .....	36
8. Gambaran Histopatologi Ginjal Kelompok Kontrol Negatif (K-).....	40
9. Gambaran Histopatologi Ginjal Kelompok Kontrol Positif (K+).....	41
10. Gambaran Histopatologi Ginjal Kelompok Perlakuan 1 (P1).....	42
11. Gambaran Histopatologi Ginjal Kelompok Perlakuan 2 (P2).....	43
12. Gambaran Histopatologi Ginjal Kelompok Perlakuan 3 (P3).....	44

**DAFTAR TABEL**

<b>Tabel</b>	<b>Halaman</b>
1. Definisi Operasional.....	29
2. Hasil Skoring Kerusakan Ginjal.....	45
3. Uji Mann-Whitney .....	46

## DAFTAR LAMPIRAN

**Lampiran 1.** Surat Persetujuan Etik

**Lampiran 2.** Surat Peminjaman *Animal House*

**Lampiran 3.** Surat Determinasi Tanaman

**Lampiran 4.** Surat Ekstraksi

**Lampiran 5.** Lembar Validasi Preparat

**Lampiran 6.** Gambaran Mikroskopis Histopatologi Ginjal Tikus

**Lampiran 7.** Dokumentasi Penelitian

**Lampiran 8.** Hasil Analisis Data

# **BAB I**

## **PENDAHULUAN**

### **1.1 Latar Belakang**

Penyakit ginjal menduduki peringkat ke-10 penyakit penyebab kematian terbanyak di dunia. Jumlah kematian pada tahun 2000 berjumlah 813.000 jiwa dan pada tahun 2019 meningkat menjadi 1.300.000 jiwa (WHO, 2020). Salah satu penyakit ginjal adalah *acute kidney injury* (AKI) (Levey *et al.*, 2013). *Acute kidney injury* adalah suatu keadaan yang berpengaruh pada struktur serta fungsi ginjal. Berdasarkan *Kidney Disease Inducing Global Outcomes* (KDIGO) pada tahun 2012, seseorang mengalami AKI jika ditemukan peningkatan kadar kreatinin serum (SCr)  $\geq 0,3$  mg/dL ( $\geq 26,5$   $\mu\text{mol/L}$ ) dalam waktu 48 jam, peningkatan SCr  $\geq 1,5$  kali nilai awal selama 7 hari, atau pengeluaran urin  $< 0,5$  ml/kgBB/jam selama 6 jam (Hidayat *et al.*, 2020). Insiden AKI pada pasien rawat inap di Asia Tenggara adalah 31% dan tingkat mortalitasnya 13,8% (Yang, 2016). Pada penelitian di RSUP Dr. Hasan Sadikin Bandung menunjukkan sebanyak 41,2% pasien mengalami AKI dan tingkat mortalitasnya mencapai 77% (Hidayat *et al.*, 2020).

*Acute kidney injury* memiliki beberapa etiologi, yaitu prerenal, renal, dan post-renal. Berdasarkan beberapa penelitian, angka kejadian AKI prerenal yaitu 25–

60% , AKI renal terjadi sekitar 35–70%, dan AKI post-renal terjadi <5% dari pasien rawat inap. Cedera iskemik dan obat nefrotoksik menyumbang 80-90% kasus dari AKI renal. Obat nefrotoksik diantaranya adalah *amphotericin B*, cisplatin, dan aminoglikosida (Basile *et al.*, 2012).

Salah satu obat golongan aminoglikosida adalah gentamisin (Randjelović *et al.*, 2017). Obat ini bersifat bakterisidal dan menghambat bakteri gram negatif. Hal ini menyebabkan gentamisin menjadi pilihan obat untuk terapi infeksi (Chaves & Tadi, 2021). Fauzi *et al.* (2020) melakukan penelitian tikus putih yang diinduksi oleh gentamisin selama 10 hari dengan dosis 30 mg/kgBB, 40mg/kgBB, dan 50 mg/kgBB. Penelitian tersebut menunjukkan hasil bahwa terdapat perubahan histopatologi ginjal berupa nekrosis tubulus dan kapsula bowman. Pada kelompok dengan dosis yang lebih tinggi menunjukkan kerusakan yang lebih berat. Penelitian lain menunjukkan bahwa pemberian gentamisin pada tikus putih Sprague-Dawley selama 7 hari dengan dosis 100 mg/kgBB menyebabkan nekrosis sel tubulus (Udupa & Prakash, 2019). Pada penelitian yang dilakukan oleh Mishra *et al.* (2021) menunjukkan bahwa pemberian gentamisin dengan dosis 100 mg/kgBB menunjukkan kerusakan histopatologi berupa degenerasi dan nekrosis tubulus, infiltrasi sel inflamasi, dan dilatasi tubulus.

Biaya pengobatan ginjal tidak murah, sehingga perlu dilakukannya pencarian obat-obatan dari bahan alami dengan memanfaatkan tumbuhan di sekitar (Sisilia *et al.*, 2016). *Rosemary* (*Rosmarinus officinalis* L.) adalah tanaman herbal yang tidak hanya digunakan untuk berbagai masakan, tetapi dapat juga

dimanfaatkan untuk obat tradisional (Borrás-Linares *et al.*, 2014; Borges *et al.*, 2019). Tanaman ini memiliki banyak manfaat diantaranya adalah bersifat hepatoprotektif, antimikroba, antitrombotik, diuretik, antidiabetes, antiinflamasi, antioksidan, dan antikanker (Borrás-Linares *et al.*, 2014). Komposisi utama yang terkandung dalam *rosemary* adalah asam rosmarinat, *champhor*, asam kafeik, asam ursolat, asam betulinat, asam karnosik, dan karnosol (Akshay *et al.*, 2019).

Penelitian yang menggunakan tikus putih Sprague-Dawley diinduksi oleh *naphthalene* dan diberikan ekstrak *rosemary* 10 ml/kgBB menunjukkan bahwa terdapat efek nefroprotektif dari ekstrak *rosemary*. Pada kelompok yang diberikan ekstrak *rosemary* menunjukkan perubahan histopatologi yang tidak terlalu parah. Beberapa glomeruli masih padat, tubulus tampak melebar, serta lebih sedikit kongesti vaskular terlihat di medula dibandingkan dengan kelompok yang tidak diberi ekstrak *rosemary* (ElSherif & Issa, 2015). Pada penelitian lain yang dilakukan oleh Sakr & Lamfon (2012) menunjukkan bahwa ekstrak *rosemary* dengan dosis 220 mg/kgBB memberikan perbaikan histopatologi ginjal dengan gambaran sebagian besar tubulus ginjal tampak normal tetapi beberapa tubulus rusak.

Penelitian lain menunjukkan bahwa tikus yang diberikan *rosemary* 60 menit setelah pemberian *diethylnitrosamine* memberikan perbaikan pada histopatologi ginjal (Hassanen *et al.*, 2020). Ashry *et al.* (2018) melakukan penelitian efek *rosemary* terhadap nefrotoksisitas tikus putih yang diinduksi isoniazid. Penelitian yang dilakukan selama 8 minggu ini menunjukkan bahwa

ekstrak *rosemary* dengan dosis 440 mg/kgBB meminimalisir kerusakan ginjal yang disebabkan oleh isoniazid. Hal ini ditandai dengan penurunan yang signifikan dalam kadar serum urea, kreatinin, asam urat, *tumor necrosis factor alpha* (TNF- $\alpha$ ), interleukin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), natrium (Na<sup>+</sup>), malondialdehid (MDA) ginjal, oksida nitrat, dan fragmentasi DNA. Pemberian ekstrak *rosemary* juga menunjukkan efek nefroprotektif secara perbaikan histopatologi dengan gambaran lobulasi glomerulus yang minimal, berkurangnya degenerasi tubulus, dan perdarahan jaringan interstisial (Ashry *et al.*, 2017).

Pemberian ekstrak *rosemary* selama 10 hari dengan dosis 10 ml/kgBB menunjukkan perbaikan histopatologi ginjal yang berupa bentuk glomerulus yang masih baik serta tubulus yang normal dan beberapa memiliki gambaran dilatasi tubulus (Azeem *et al.*, 2019). Penelitian lain menunjukkan bahwa ekstrak *rosemary* bersifat nefroprotektif dengan dosis 10 ml/kgBB yang diberikan selama 48 jam pertama paska induksi iskemia dan reperfusi ginjal. Gambaran histopatologinya menunjukkan penurunan yang signifikan dalam kerusakan kongesti vaskular, ruang kapsula bowman, dan stres oksidatif pada ginjal (Ashtiyani *et al.*, 2013).

Ekstrak *rosemary* telah diketahui memiliki efek nefroprotektif terhadap zat toksik. Penelitian terkait efek ekstrak *rosemary* masih sedikit, terutama pada organ ginjal tikus. Oleh karena itu, peneliti tertarik untuk melakukan penelitian mengenai pengaruh ekstrak *rosemary* (*Rosmarinus officinalis* L.) terhadap histopatologi ginjal tikus putih (*Rattus norvegicus*) Sprague-Dawley yang diinduksi oleh gentamisin.

## **1.2 Rumusan Masalah**

Berdasarkan latar belakang di atas maka rumusan masalah dalam penelitian ini adalah “Apakah terdapat pengaruh ekstrak *rosemary* (*Rosmarinus officinalis* L.) terhadap histopatologi ginjal tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur Sprague-Dawley yang diinduksi oleh gentamisin?”.

## **1.3 Tujuan**

Tujuan dari penelitian ini adalah mengetahui pengaruh ekstrak *rosemary* (*Rosmarinus officinalis* L.) terhadap histopatologi ginjal tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur Sprague-Dawley yang diinduksi oleh gentamisin.

## **1.4 Manfaat**

### **1.4.1 Bagi Peneliti**

Manfaat penelitian ini bagi peneliti yaitu untuk mendapatkan pengetahuan dan informasi mengenai pengaruh pemberian ekstrak *rosemary* (*Rosmarinus officinalis* L.) terhadap gambaran histopatologi ginjal pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur Sprague-Dawley yang diinduksi oleh gentamisin.

### **1.4.2 Bagi Institusi**

Penelitian ini dapat menjadi bahan rujukan kepustakaan bagi para mahasiswa di Fakultas Kedokteran Universitas Lampung.

### **1.4.3 Bagi Peneliti Selanjutnya**

Penelitian ini dapat menjadi sumber referensi bagi peneliti lain yang tertarik untuk penelitian selanjutnya.



## **BAB II**

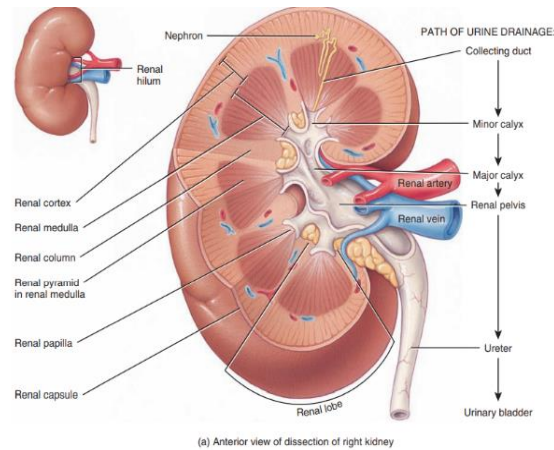
### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1 Ginjal**

##### **2.1.1 Anatomi Ginjal**

Ginjal merupakan sepasang organ yang memiliki warna coklat kemerahan. Organ ini letaknya di retroperitoneal setinggi vertebra torakal 12 sampai dengan lumbal 3. Ginjal kiri letaknya lebih di atas ginjal kanan karena pada sebelah kanan terdapat lobus hepar. Orang dewasa memiliki ukuran ginjal dengan panjang 10 cm, lebar 5 cm, dan tebal 2,5 cm (Tortora & Derrickson, 2017).

Bagian terluar dari ginjal adalah korteks renalis. Bagian ini merupakan bagian yang mengelilingi medula renal dan terdiri dari nefron. Pada bagian dalam terdiri atas medula renal yang warnanya lebih gelap. Di medula renalis terdapat tubulus koligens yang membawa filtrat ke kaliks minor (Netter, 2014). Medula renal terdiri atas piramida renal yang berbentuk kerucut. Bagian basis piramida menghadap ke korteks dan bagian apeksnya (papila renalis) menghadap ke hilus. Pelvis renalis terdiri atas kaliks mayor yang akan bercabang menjadi kaliks minor (Tortora & Derrickson, 2017).



**Gambar 1.** Potongan Sagital Ginjal (Tortora & Derrickson, 2017)

Unit fungsional ginjal disebut nefron. Manusia memiliki nefron yang jumlahnya berkisar satu juta (Sherwood, 2014). Nefron terdiri atas korpuskulum renal dan tubulus. Korpuskulum renal tersusun atas glomerulus dan kapsula bowman. Glomerulus akan memfiltrasi cairan lalu mengalir ke kapsula bowman dan akan masuk ke tubulus. Tubulus terdiri atas tubulus kontortus proksimal, ansa henle, dan tubulus kontortus distal (Tortora & Derrickson, 2017).

Vaskularisasi ginjal berasal dari arteri renalis yang akan bercabang menjadi arteri segmental. Arteri segmental akan memasuki piramida renal dan membentuk arteri interlobaris. Pada perbatasan medula dan korteks, arteri interlobaris bercabang membentuk arteri arkuata. Arteri arkuata akan bercabang menjadi arteri interlobularis. Arteri interlobularis akan masuk ke korteks dan bercabang menjadi arteriol aferen. Masing-masing nefron akan menerima satu arteriol aferen yang akan membentuk glomerulus (Tortora & Derrickson, 2017).

Kapiler glomerulus membentuk arteriol aferen. Selanjutnya akan bercabang menjadi kapiler peritubular. Kapiler peritubular akan membentuk vena interlobularis, vena arkuata, vena interlobaris, dan vena renalis. Vena renalis akan membawa darah keluar dari ginjal menuju ke vena cava inferior (Guyton & Hall, 2014; Tortora & Derrickson, 2017).

### **2.1.2 Fisiologi Ginjal**

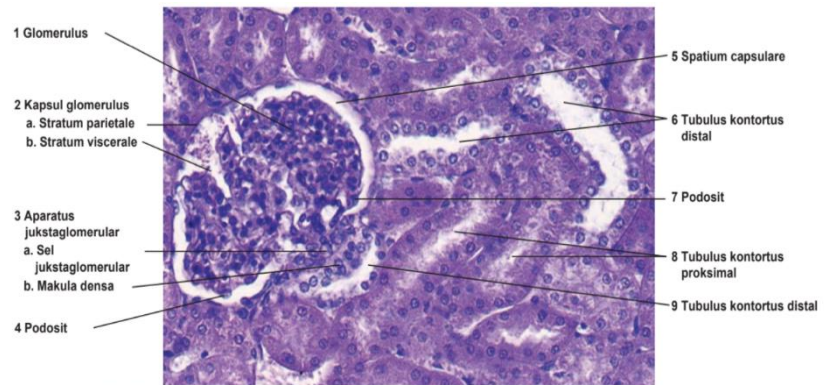
Ginjal merupakan organ yang memiliki banyak fungsi di dalam tubuh. Ginjal berperan dalam produksi urin yang berfungsi untuk ekskresi produk sisa metabolisme dan zat asing. Produk sisa metabolisme adalah ureum, kreatinin, asam urat, dan bilirubin. Hal ini menunjukkan fungsi ginjal sebagai organ ekskresi. Selain itu, ginjal berfungsi dalam mengatur keseimbangan air dan elektrolit, keseimbangan asam basa, mengatur kadar glukosa darah saat puasa dengan cara mensintesis glukosa. Sebagai organ endokrin, ginjal berfungsi dalam sekresi dan sintesis renin, eritropoietin, serta 1,25-dihidroksikolekalsiferol (Costanzo, 2018; Guyton & Hall, 2014).

### **2.1.3 Histologi Ginjal**

#### **a. Korpuskulum Renal**

Korpuskulum renal terdiri atas glomerulus dan kapsula bowman. Kapsula bowman memiliki lapisan viseral dan parietal. Lapisan viseral kapsula bowman melapisi glomerulus, dan lapisan parietal melapisi permukaan kapsula bowman. Lapisan viseral tersusun atas

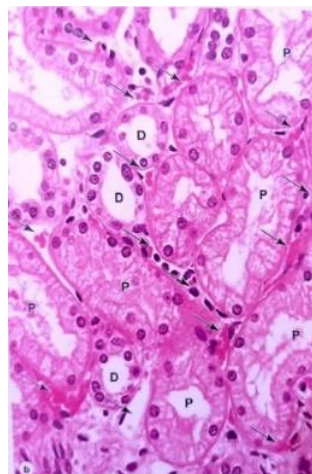
podosit dan pedikel. Pada lapisan parietal disusun oleh epitel selapis gepeng. Sel mesangial juga menyusun korpusklum renal (Mescher, 2013).



**Gambar 2.** Histologi Korteks Ginjal (Eroschenko, 2012)

#### b. Tubulus Kontortus Proksimal

Tubulus kontortus proksimal tersusun atas epitel selapis kuboid. Tubulus kontortus proksimal memiliki sitoplasma asidofilik dan ukuran mikrovili panjang yang berguna pada reabsorpsi (Mescher, 2013).



**Gambar 3.** Histologi Tubulus Ginjal (Mescher, 2013)

c. Ansa Henle

Ansa henle merupakan bagian yang berbentuk huruf U. Ansa henle terdiri atas pars asendens dan desendens. Epitel selapis gepeng membentuk pars tipis asendens dan desendens. Pars asendens tebal yang merupakan kelanjutan dari segmen asendens tipis tersusun atas epitel selapis kuboid dan banyak ditemukan mitokondria (Mescher, 2013).

d. Tubulus Kontortus Distal

Tubulus kontortus distal memiliki sel epitel kuboid yang ukurannya lebih kecil dari tubulus kontortus proksimal, tidak terdapat *brush border*, lumen lebih kosong, dan jumlah mitokondria lebih sedikit (Mescher, 2013).

e. Duktus Koligens

Tubulus koligens akan membentuk duktus koligens pada bagian medula. Tubulus koligens tersusun atas epitel kuboid. Semakin masuk ke medula maka lebih banyak epitel silindris. Bagian yang paling banyak menyusun tubulus dan duktus koligens adalah sel prinsipal. Sel prinsipal memiliki organel yang sedikit, mikrovili berjarak, dan batasnya jelas. Selain itu, pada tubulus dan duktus koligens tersusun atas sel interkalaris yang jumlahnya lebih sedikit dibandingkan sel prinsipal (Mescher, 2013).

## 2.2 *Acute Kidney Injury (AKI)*

*Acute kidney injury (AKI)* didefinisikan sebagai penurunan mendadak (dalam beberapa jam) dalam fungsi ginjal, yang meliputi cedera (kerusakan struktural) dan gangguan (kehilangan fungsi). Etiologi dari AKI terdiri atas AKI prerenal, renal, dan postrenal (Makris & Spanou, 2016).

*Acute kidney injury* prerenal didefinisikan sebagai berkurangnya *glomerular filtration rate (GFR)* karena tekanan perfusi ginjal menurun dan tanpa terjadi kerusakan parenkim ginjal. Secara normal, GFR dipertahankan melalui perfusi renal yang adekuat. Penyebab AKI prerenal antara lain hipovolemia (muntah, diare, perdarahan, diuresis), gangguan curah jantung akibat gagal jantung kongestif atau penurunan curah jantung (tamponade perikardium, hipertensi pulmonal, penurunan resistensi vaskular sepsis dan obat vasodilator), vasokonstriksi renal, dan hiperkalemia (Makris & Spanou, 2016).

*Acute kidney injury* renal terjadi kerusakan pada empat struktur ginjal, yaitu tubulus, glomerulus, interstisium, dan pembuluh darah intrarenal. Nekrosis tubular akut adalah keadaan yang merujuk pada AKI yang disebabkan oleh kerusakan pada tubulus. Kondisi ini paling sering ditemukan pada AKI renal. Kerusakan glomerulus yang disebabkan oleh kasus glomerulonefritis akut merupakan salah satu faktor penyebab AKI. *Acute kidney injury* yang berasal dari kerusakan vaskular terjadi karena cedera pada pembuluh intrarenal yang akan menyebabkan perfusi ginjal berkurang dan GFR menurun. Kerusakan interstisial terjadi karena nefritis interstisial akut atau karena infeksi (Basile *et al.*, 2012; Makris & Spanou, 2016).

*Acute kidney injury* postrenal terjadi karena obstruksi akut pada aliran urin yang dapat meningkatkan tekanan intratubular sehingga akan menurunkan GFR. Penyebab dari AKI postrenal adalah *benign prostatic hyperplasia* (BPH) dan kanker prostat pada lelaki, kanker serviks pada wanita, fibrosis retroperitoneal, batu uretra, dan nekrosis papilar (Basile *et al.*, 2012).

### 2.3 Gentamisin

Gentamisin adalah antibiotik aminoglikosida yang bersifat bakterisidal terhadap bakteri gram negatif aerobik. Gentamisin diindikasikan pada pasien sepsis, meningitis, infeksi saluran kemih, dan peritonitis. Mikroorganisme yang dapat diobati dengan gentamisin adalah bakteri Enterobacteriaceae (misalnya *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Serratia* spp., dan *Enterobacter* spp.), *Pseudomonas aeruginosa*, dan beberapa galur dari genus *Neisseria*, *Moraxella*, dan *Haemophilus* (Chaves & Tadi, 2021). Gentamisin tersedia dalam larutan steril dalam vial atau ampul 60 mg/1,5 ml; 80 mg/2 ml; 120 mg/3 ml, dan 280 mg/2 ml. Terdapat pula sediaan topikal berupa salep atau krim dalam kadar 0,1 dan 0,3% serta salep mata 0,3% (Gunawan, 2016).

Gentamisin dapat diberikan secara parenteral pada keadaan infeksi berat seperti sepsis dan infeksi saluran kemih dengan komplikasi (Brunton, 2018). Gentamisin dapat dikombinasikan dengan antibiotik lain, terutama beta laktam, seperti pada keadaan endokarditis bakteri, bakteremia enterokokus, dan infeksi berat lainnya (Chaves & Tadi, 2021). Gentamisin diberikan dalam bentuk topikal jika infeksi pada membran mukosa dan kulit (Brunton, 2018).

### 2.3.1 Mekanisme Kerja

Mekanisme kerja gentamisin diawali oleh difusi pasif molekul obat (Katzung, 2018). Difusi pasif terjadi melalui kanal air yang dibentuk oleh protein porin dari membran terluar bakteri gram negatif yang masuk ke ruang periplasmik (Brunton, 2018). Selanjutnya, gentamisin mengalami transport aktif membran sel bakteri gram negatif ke sitoplasma. Proses ini membutuhkan oksigen dan karena hal ini lah gentamisin tidak digunakan untuk mengobati infeksi bakteri anaerob (Chaves & Tadi, 2021; Katzung, 2018).

Gentamisin berikatan dengan rRNA 16s pada subunit ribosom 30S yang berada di dalam sel bakteri. Gentamisin menghambat sintesis protein bakteri melalui beberapa cara, yaitu mengganggu kompleks inisiasi pembentukan peptida, mengganggu translasi mRNA yang menyebabkan pembentukan protein yang terpotong atau tidak berfungsi, dan polisom diurai menjadi monosom yang tidak dapat digunakan (Chaves & Tadi, 2021; Katzung, 2018).

Konsentrasi gentamisin sangat berpengaruh untuk membunuh bakteri. Jika konsentrasi lebih tinggi maka bakteri yang dibunuh akan lebih banyak dan cepat. Gentamisin memiliki efek pasca antibiotik yang berarti efeknya bertahan ketika kadar obat berkurang di bawah kadar yang dapat diukur. Pemberian gentamisin lebih efektif jika diberikan sekali dengan dosis yang besar dibandingkan dengan frekuensi yang lebih sering dengan dosis yang kecil (Purnasari *et al.*, 2019).



### **2.3.2 Farmakokinetik**

Absorpsi gentamisin di saluran cerna sangat rendah karena obat ini merupakan kation polar. Hal ini menyebabkan gentamisin tidak diberikan secara oral. Pemberian gentamisin dengan injeksi intramuskular akan mencapai konsentrasi serum puncak setelah 30–90 menit. Sedangkan pada pemberian secara intravena diberikan selama 30–60 menit dalam bentuk infus. Pada umumnya gentamisin tidak terdistribusi ke berbagai sel, sistem saraf pusat dan mata. Pengobatan meningitis dengan pemberian intravena umumnya kurang optimal. Pemberian intratekal atau intraventrikular aminoglikosida telah digunakan untuk mencapai tingkat terapeutik di sistem saraf pusat tetapi ketersediaan sefalosporin spektrum luas umumnya membuat ini tidak perlu. Metabolisme dari obat ini minimal. Ekskresi gentamisin terjadi di ginjal melalui filtrasi glomerulus dan konsentrasi pada urin 50–200 g/ml. Pada pasien dengan fungsi ginjal yang normal, waktu paruh gentamisin dalam plasma adalah 2–3 jam (Brunton, 2018).

### **2.3.3 Toksisitas Gentamisin Terhadap Ginjal**

Gentamisin merupakan salah satu etiologi AKI melalui mekanisme intrarenal yang menyebabkan kerusakan tubulus. Gentamisin akan terkumpul di epitel sel tubulus proksimal dan akan mengaktifkan kompleks megalin-kubulin yang akan menyebabkan endositosis. Gentamisin akan berikatan dengan fosfolipid membran yang menyebabkan fosfolipidosis. Setelah itu, akumulasi gentamisin paling

banyak pada lisosom dan secara *retrograde* melalui jalur sekretori ke badan golgi dan retikulum endoplasma. Ketika konsentrasi gentamisin sudah melebihi ambang batas, membran akan ruptur dan isi dari membran serta gentamisin akan bergerak menuju sitosol. Selanjutnya akan menyebabkan efek pada mitokondria, mengaktifkan apoptosis, mengurangi cadangan adenosin trifosfat (ATP), dan memproduksi stres oksidatif dengan meningkatkan anion superoksida dan radikal hidroksil (Quiros *et al.*, 2011; Lopez-Novoa *et al.*, 2011).

Ketika lisosom ruptur akan menyebabkan perpindahan protease ke sitosol. Setelah itu, *cathepsin* akan mengaktivasi bid dan menyebabkan apoptosis jalur mitokondria. Ketika konsentrasi ATP menurun sangat drastis atau tidak ada, *cathepsin* akan menyebabkan proteolisis secara masif yang menyebabkan nekrosis. Gentamisin juga akan menghambat sintesis protein dan mengganggu akurasi translasi. Hal ini menyebabkan stres pada retikulum endoplasma dan mengaktifkan *unfolded protein response*. Jika hal ini terjadi secara berkelanjutan akan menyebabkan apoptosis (Quiros *et al.*, 2011).

Gentamisin yang terdapat pada sitosol akan menyebabkan efek tidak langsung pada mitokondria dengan meningkatnya kadar selama inhibisi dari degradasi proteosomal (Quiros *et al.*, 2011). Gentamisin juga mengurangi kadar *peroxisome proliferator-activated receptor alpha* (PPAR- $\alpha$ ) pada sel tubulus yang akan mengurangi *fatty acid oxidation* (FAO). Setelah itu akan berdampak pada penurunan produksi ATP (Quiros *et al.*, 2011)

Gentamisin juga menyebabkan stres oksidatif melalui peningkatan radikal hidroksil ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ) dari hidrogen peroksida ( $\text{OH}^-$ ) dan oleh anion superoksida ( $\text{H}^+$ ). Gentamisin akan meningkatkan *reactive oxygen species* (ROS) pada mitokondria melalui jalur respirasi. *Reactive oxygen species*, terutama anion superoksida dan radikal hidroksil akan mengakibatkan kerusakan dan kematian sel melalui berbagai mekanisme, termasuk: (1) penghambatan rantai transpor elektron dan penekanan respirasi seluler dan produksi ATP; (2) stimulasi pelepasan sitokrom c dan *apoptosis including factor* (AIF) dari ruang intermembran mitokondria; (3) kerusakan DNA menyebabkan sintesis *poly ADP-ribose polymerase* (PARP) meningkat, (4) peroksidasi lipid, destabilisasi membran sel, aktivasi reseptor kematian dan pembentukan metabolit lipid proapoptosis; (5) stres pada organel yang berbeda dan struktur seluler, seperti retikulum endoplasma, dan (6) penghambatan aliran natrium transmembran dengan menghambat pompa oksidatif  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATPase dan saluran natrium, yang menyebabkan sel akan membengkak, tidak adanya integritas membran, dan nekrosis (Quiros *et al.*, 2011).

Kerusakan reversibel juga terjadi akibat zat toksik yang menginduksi sel. Manifestasi pertama dari kerusakan reversibel yang dapat dilihat di mikroskop adalah degenerasi tubulus (*cloudy swelling*) (Silan *et al.*, 2007). Degenerasi tubulus (*cloudy swelling*) merupakan salah satu kerusakan reversibel yang disebabkan oleh gangguan regulasi sodium dan kalium pada membran sel. Hal ini menyebabkan penumpukan air di dalam sel sehingga terjadi pembengkakan sel (Mohan, 2015).

*Hyaline cast* ditemukan pada kerusakan ginjal yang sedang. *Hyaline cast* terbentuk dari deposisi mukoprotein Tamm-Horsfall yang disekresi oleh sel tubulus ginjal. Pembentukan *hyaline cast* dapat terjadi karena denaturasi protein pada kondisi aliran urin lambat, kadar garam yang tinggi pada urin, atau pH yang rendah (Hidayat *et al.*, 2019).

#### **2.3.4 Dosis Gentamisin**

Pemberian gentamisin mulai dari 40–200 mg/kg yang diberikan selama 4–10 hari dapat menyebabkan AKI pada tikus. Pemberian 100 mg/kg intraperitoneal selama 5 hari menyebabkan peningkatan kadar urea dan kreatinin serum, penurunan GFR, lesi tubulus, dan fibrosis (Bao *et al.*, 2018). Pada tikus yang diberikan gentamisin 100 mg/kgBB/hari secara intraperitoneal selama 5–8 hari menyebabkan keadaan AKI (Singh *et al.*, 2012).

Pada tikus yang diberikan gentamisin dengan dosis 100 mg/kgBB/hari selama 8 hari menunjukkan adanya kondisi nekrosis dan degenerasi tubulus distal yang berat, terdapat debris seluler dan inflamasi sel (Udupa & Prakash, 2018). Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa pemberian gentamisin 60 mg/kgBB/hari selama 10 hari menginduksi AKI. Hal ini menunjukkan gambaran edema, nekrosis dan apoptosis serta rusaknya membrana basalis sel epitel tubulus serta terdapat perlemakan makrovesikuler (Lintong *et al.*, 2013). Padmini dan Kumar (2012), menginduksi gentamisin 60 mg/kgBB/hari dan 80 mg/kgBB/hari selama 10 hari ke tikus putih. Tikus yang *acute kidney injury* dengan

diberikan gentamisin 60 mg/kgBB/hari selama 10 hari menunjukkan gambaran degenerasi sel epitel dan endapan granular dalam lumen tubular yang ditunjukkan oleh deskuamasi sel epitel tubular dan infiltrasi limfositik di sekitar tubulus proksimal.

#### **2.4 Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Galur Sprague-Dawley**

Salah satu hewan coba yang banyak digunakan untuk penelitian adalah tikus putih. Hal ini disebabkan karena ukuran tikus putih lebih besar daripada mencit, cepat dalam perkembangbiakannya, serta mudah dipelihara. Tikus putih memiliki kepala yang kecil, ekornya panjang, albino, dan pertumbuhannya cepat (Frianto *et al.*, 2015).

Klasifikasi tikus putih adalah sebagai berikut:

Kingdom : Animal

Filum : Chordata

Kelas : Mamalia

Ordo : Rodentia

Famili : Muridae

Genus : Rattus

Spesies : *Rattus norvegicus* (Kartika *et al.*, 2013)

## 2.5 *Rosemary (Rosmarinus officinalis L.)*

### 2.5.1 Klasifikasi dan Morfologi

Kerajaan	: Plantae
Subkingdom	: Tracheobionta
Superdivisi	: Spermatophyta
Divisi	: Magnoliophyta
Kelas	: Magnoliopsida
Subkelas	: Asteridae
Ordo	: Lamiales
Famili	: Lamiaceae
Genus	: <i>Rosmarinus</i> L.
Spesies	: <i>officinalis</i>
Nama Binomial	: <i>Rosmarinus officinalis</i> L. (Andrade <i>et al.</i> , 2018)



**Gambar 4.** Tanaman *Rosemary* (Akshay *et al.*, 2019)

*Rosemary* merupakan tanaman *evergreen* yang berasal dari wilayah Mediterania. Tingginya dapat mencapai 1,5–2 m. Tanaman ini memiliki daun berwarna hijau tua dan hijau ke-abuan disertai rambut pada permukaan bawahnya, bentuknya seperti jarum, letak daunnya

berhadapan, panjangnya 2–4 cm dan lebarnya 2–5 mm, tidak bertangkai (daun menempel di ranting), tepinya melengkung ke belakang, pendek dan permukaannya kasar. Bunga *rosemary* berwarna biru pucat atau putih dan tumbuh pada bulan Maret hingga Oktober (Akshay *et al.*, 2019; Hammer & Junghanns, 2020).

*Rosemary* dapat tumbuh dalam berbagai kondisi lingkungan. Tanaman ini dapat tumbuh dengan baik pada wilayah dengan suhu antara 20–25°C, pada ketinggian 1500–3000 m di atas permukaan laut, dan menerima curah hujan tahunan rata-rata di atas 500 mm. *Rosemary* membutuhkan tanah dengan pH 5,5–8,0. *Rosemary* tidak dapat tumbuh dengan baik pada tanah dengan kandungan tanah liat yang tinggi. Pada kondisi seperti itu, tanah liat dapat dicampur dengan kompos atau kerikil halus (German *et al.*, 2016).

### 2.5.2 Kandungan Kimia

Kandungan yang terdapat di *rosemary* adalah senyawa fenolik, diterpen, triterpen, dan minyak esensial. Senyawa fenolik dibagi menjadi beberapa kelompok, yaitu asam fenolik (*vanillic*, *caffeic*, *ferulic*, dan asam rosmarinat), diterpen (karnosol, rosmadial, asam karnosik, metil karbonat, rosmanol, epirosmanol, epiisosmanol, epirosmanol metil eter, dan epiisosmanol etil eter), serta flavonoid (Salazar *et al.*, 2019). Kandungan utama yang spesifik terdapat pada *rosemary* adalah asam rosmarinat, *champro*, *caffeic acid*, asam ursolat, asam betulinic, asam karnosik dan karnosol (Akshay *et al.*, 2019). Sifat antioksidan yang kuat

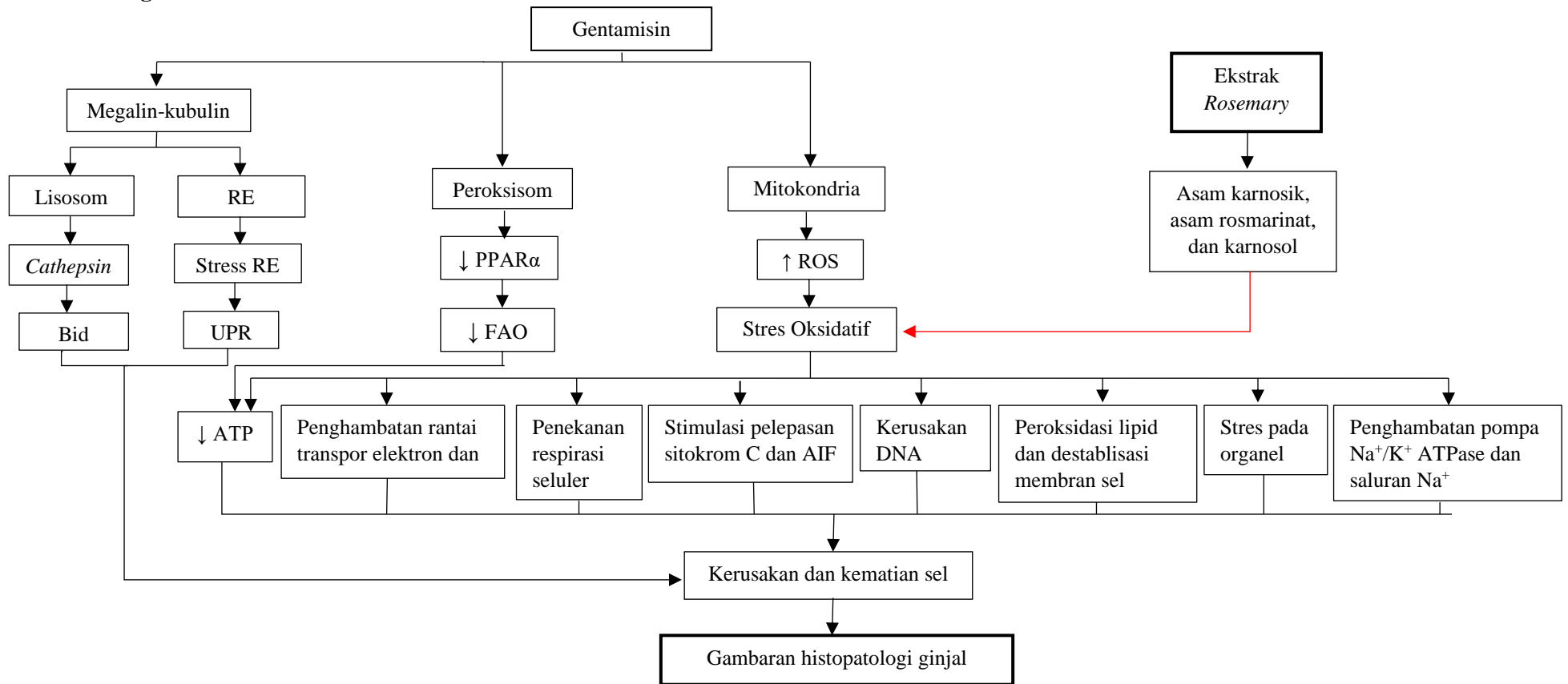
dari ekstrak rosemary dikaitkan dengan senyawa fenoliknya, terutama asam rosmarinat, asam karnosik, dan karnosol (Hameed & Mohammed, 2017).

### **2.5.3 Manfaat**

*Rosemary* sering digunakan sebagai bahan masakan di Mediterania dan dimanfaatkan sebagai obat tradisional untuk mencegah dan menyembuhkan rematik serta nyeri otot dan sendi. Minyak esensial *rosemary* dan ekstrak yang diperoleh dari bunga dan daun digunakan untuk mengobati luka ringan, ruam, sakit kepala, dispepsia, obat batuk, diuretik, dan antispasmodik dalam kolik ginjal. *Rosemary* memiliki senyawa bioaktif alami yang dapat digunakan sebagai antibakteri, antidiabetes, antiinflamasi, antitumor, antidepresan, dan antioksidan, (Andrade *et al.*, 2018; Akshay *et al.*, 2019).



## 2.6 Kerangka Teori



Keterangan :

→ : Menyebabkan

▭ : Variabel yang diteliti

→ : Menghambat

**Gambar 5.** Kerangka Teori (Pengaruh ekstrak *rosemary* terhadap histopatologi ginjal yang diinduksi oleh gentamisin)

## 2.7 Kerangka Konsep



Keterangan:

→ : Memperbaiki

**Gambar 6.** Kerangka Konsep

## 2.8 Hipotesis

H0 : Tidak terdapat pengaruh ekstrak *rosemary* (*Rosmarinus officinalis* L.) terhadap histopatologi ginjal tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur Sprague-Dawley yang diinduksi oleh gentamisin.

H1 : Terdapat pengaruh ekstrak *rosemary* (*Rosmarinus officinalis* L.) terhadap histopatologi ginjal tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur Sprague-Dawley yang diinduksi oleh gentamisin.

## **BAB III METODOLOGI PENELITIAN**

### **3.1 Desain Penelitian**

Penelitian yang dilakukan bersifat eksperimental dengan rancangan penelitian *Post Test Controlled Group Design*. Data diambil satu kali setelah perlakuan selesai untuk masing-masing kelompok perlakuan.

### **3.2 Tempat dan Waktu Penelitian**

#### **3.2.1 Tempat**

Aklimatisasi dan perlakuan hewan coba dilakukan di *animal house* Fakultas Kedokteran Universitas Lampung. Pembuatan ekstrak dilakukan di Laboratorium Kimia Organik Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam (FMIPA) Universitas Lampung. Pembuatan dan pengamatan preparat dilakukan di Laboratorium Histologi dan Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Lampung.

#### **3.2.2 Waktu**

Penelitian dilakukan pada bulan September–Januari 2022.

### 3.3 Variabel Penelitian

#### 3.3.1 Variabel Bebas

Variabel bebas pada penelitian ini adalah ekstrak *rosemary* (*Rosmarinus officinalis* L.).

#### 3.3.2 Variabel Terikat

Variabel terikat pada penelitian ini adalah gambaran histopatologi ginjal tikus.

### 3.4 Populasi dan Sampel

#### 3.4.1 Populasi

Populasi yang digunakan adalah tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur Sprague-Dawley, usia 2–3 bulan dengan berat badan 150–250 gram yang diperoleh dari iRATco Bogor.

#### 3.4.2 Sampel

Rumus Freederer digunakan untuk menentukan jumlah sampel yang digunakan.

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

Keterangan:

n= besar sampel tiap kelompok

t= banyak kelompok

Besar sampel yang dibutuhkan untuk tiap kelompok:

$$(n-1)(5-1) \geq 15$$

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

$$4n-4 \geq 15$$

$$4n \geq 19$$

$$n \geq 5$$

Jumlah sampel yang digunakan untuk tiap kelompok berjumlah 5 ekor tikus. Pada penelitian ini terdapat 5 kelompok perlakuan, sehingga jumlah total sampel yang dibutuhkan 25 ekor tikus.

Koreksi subjek penelitian dilakukan untuk antisipasi terjadinya *drop out* eksperimen dengan menggunakan rumus di bawah dan mendapatkan hasil sebagai berikut:

$$N = \frac{n}{1-f}$$

$$N = \frac{5}{1-0,1}$$

$$N = \frac{5}{0,9}$$

$$N = 5,56 = 6$$

Berdasarkan hasil perhitungan rumus di atas, sampel yang digunakan pada setiap kelompok adalah 5 ekor tikus dengan jumlah cadangan sebesar 1 ekor tikus pada setiap kelompok perlakuan.

### 3.5 Kelompok Perlakuan

Terdapat lima kelompok perlakuan pada penelitian ini, yaitu:

1. Kelompok Kontrol Negatif (K-)

Kelompok tikus putih yang hanya diberikan akuades namun tidak diinduksi gentamisin dan ekstrak rosemary (*Rosmarinus officinalis* L.).

2. Kelompok Kontrol Positif (K+)

Kelompok tikus putih yang diinduksi gentamisin dengan dosis 100 mg/kgBB/hari secara intraperitoneal selama 8 hari tanpa diberikan ekstrak rosemary (*Rosmarinus officinalis* L.).

3. Kelompok Perlakuan 1 (P1)

Kelompok tikus putih yang diinduksi gentamisin dengan dosis 100 mg/kgBB/hari secara intraperitoneal dan diberikan ekstrak rosemary (*Rosmarinus officinalis* L.) 110 mg/kgBB peroral selama 8 hari.

4. Kelompok Perlakuan 2 (P2)

Kelompok tikus putih yang diinduksi gentamisin dengan dosis 100 mg/kgBB/hari secara intraperitoneal dan diberikan ekstrak rosemary (*Rosmarinus officinalis* L.) 220 mg/kgBB peroral selama 8 hari.

5. Kelompok Perlakuan 3 (P3)

Kelompok tikus putih yang diinduksi gentamisin dengan dosis 100 mg/kgBB/hari secara intraperitoneal dan diberikan ekstrak rosemary (*Rosmarinus officinalis* L.) 440 mg/kgBB peroral selama 8 hari.

### **3.6 Kriteria Inklusi dan Eksklusi**

#### **3.6.1 Kriteria Inklusi**

Kriteria inklusi untuk hewan uji coba pada penelitian ini adalah:

1. Sehat
2. Jenis kelamin jantan
3. Usia 2–3 bulan
4. Berat badan 150–250 gram

#### **3.6.2 Kriteria Eksklusi**

Kriteria eksklusi untuk hewan uji coba pada penelitian ini adalah:

1. Tikus mati saat diberikan perlakuan
2. Terjadi penurunan berat badan lebih dari 10% setelah masa adaptasi di laboratorium

### 3.7 Definisi Operasional

**Tabel 1.** Definisi Operasional

No	Variabel	Definisi	Alat Ukur	Hasil Ukur	Skala
1.	Ekstrak <i>rosemary</i> ( <i>Rosmarinus officinalis</i> L.)	Pemberian oral Ekstrak <i>rosemary</i> ( <i>Rosmarinus officinalis</i> L.) dengan dosis 110 mg/kgBB, 220 mg/kgBB, dan 440 mg/kgBB (Sakr & Lamfon, 2012)	Neraca analitik dan gelas ukur	Dosis ekstrak <i>rosemary</i> 110 mg/kgBB, 220 mg/kgBB, dan 440 mg/kgBB	Kategorik Ordinal
2.	Histopatologi ginjal	Gambaran histopatologi ginjal dilihat menggunakan mikroskop dengan perbesaran 400x dan diamati pada 5 lapang pandang. Kriteria penilaian yang digunakan berdasarkan Hidayat <i>et al.</i> , 2019 dengan modifikasi	Mikroskop cahaya	Degenerasi tubulus ( <i>cloudy swelling</i> ) 0 : normal 1 : lesi fokal 2 : lesi difus  Nekrosis inti 0 : normal 1 : lesi fokal 2 : lesi difus  <i>Hyaline cast</i> 0 : normal 1 : lesi fokal 2 : lesi difus  Selanjutnya, semua kerusakan yang ada dalam satu lapang pandang dijumlahkan dengan rentang nilai 0-6	Kategorik Ordinal

### 3.8 Alat dan Bahan

#### 3.8.1 Alat dan Bahan Pembuatan Preparat

Alat yang digunakan untuk membuat preparat adalah *object glass*, *cover glass*, mikrotom, *water bath*, *tissue cassette*, *staining jar*, dan mikroskop cahaya.



Bahan yang digunakan untuk membuat preparat adalah alkohol (70%, 80%, 90%, 96%, dan absolut), xilol, pewarna hematoksilin dan eosin (H&E), entellan, dan parafin.

### **3.8.2 Alat dan Bahan Pembuatan Ekstrak**

Alat yang digunakan adalah *rotatory evaporator*, kertas saring, labu *erlen mayer*, dan batang pengaduk.

Bahan yang digunakan adalah daun *rosemary* (*Rosmarinus officinalis* L.) dan etanol 96%.

### **3.8.3 Alat dan Bahan Perlakuan Hewan Coba**

Alat yang digunakan untuk perlakuan hewan coba adalah kandang tikus, neraca elektronik, spuit 1 mL, *handscoon*, masker, kamera digital, gelas ukur, pengaduk, dan timbangan digital.

Bahan yang digunakan untuk perlakuan hewan coba adalah pakan tikus, akuades, sekam, dan gentamisin.

## **3.9 Prosedur**

### **3.9.1 Aklimatisasi Hewan Coba**

Tikus putih berjumlah 30 ekor diaklimatisasi selama 7 hari. Tikus diletakkan di 5 kandang secara acak, yang masing-masing kandang berisi 6 tikus. Tikus ditimbang dan diberi tanda sesuai perlakuan.

Tikus ditempatkan pada kandang yang terbuat dari bahan plastik dan tutup kawat besi. Pemberian makan pada tikus sebesar 10% berat badan,

yaitu sekitar 15-20 gram/ekor/hari. Kandang tikus dibersihkan dengan mengganti sekam setiap 3 hari.

### 3.9.2 Pembuatan Ekstrak Rosemary

Daun *rosemary* dikeringkan di bawah suhu lingkungan dan dihaluskan menggunakan blender. Sekitar 500 g *rosemary* yang sudah dihaluskan, diekstraksi menggunakan larutan etanol 96% dan diaduk selama 24 jam di dalam suhu kamar. Ekstrak akhir disaring melalui kertas saring Whatman No. 4. Filtrat akhir dipisahkan pada *rotary evaporator* (Oussaid *et al.*, 2020; Rodriguez *et al.*, 2012).

### 3.9.3 Pemberian Gentamisin

Dosis gentamisin yang diberikan adalah 100 mg/kgBB secara intraperitoneal selama 8 hari. Sediaan gentamisin untuk injeksi adalah 40 mg/mL.

Misal : BB tikus = 250 gram

$$\begin{aligned} \text{Dosis pemberian pada tikus} &= \frac{\text{dosis gentamisin} \times \text{BB tikus}}{\text{sediaan obat}} \\ &= \frac{100 \text{ mg} \times 250 \text{ gr}}{1000 \text{ gr}} \\ &= \frac{25000}{1000} \text{ mg} \\ &= 25 \text{ mg} \\ &= 0,6 \text{ ml} \end{aligned}$$

### 3.9.4 Pemberian Ekstrak Rosemary

Penelitian yang dilakukan Sakr & Lamfon (2012) menunjukkan bahwa pemberian ekstrak *rosemary* pada dosis 220 mg/kgBB menunjukkan

perbaikan histopatologi ginjal yang signifikan. Oleh karena itu, pada penelitian ini digunakan dosis bertingkat yaitu 110 mg/kgBB, 220 mg/kgBB, dan 440 mg/kgBB.

### 3.9.5 Terminasi Hewan Coba

Terminasi hewan coba dilakukan menggunakan *ketamine-xylazine* kepada tikus putih. Setelah tikus mati lalu dilakukan pembedahan untuk mengambil organ ginjal.

### 3.9.6 Pembuatan Preparat

Adapun prosedur pembuatan preparat dan pewarnaan adalah sebagai berikut :

a. Fiksasi

Sampel jaringan ginjal difiksasi dengan menggunakan *Neutral Buffer Formalin* (NBF) 10% selama 12-48 jam. Untuk mendapatkan preparat yang sesuai yaitu tidak terlalu tebal, maka pemotongan dilakukan dengan ukuran  $\pm 0,5$  cm – 1 cm. Lalu, dimasukkan ke *embedding cassette*.

b. Dehidrasi

Pada tahap ini menggunakan cairan alkohol bertingkat yang bertujuan untuk mengeluarkan air secara bertahap. Alkohol yang digunakan yaitu alkohol 70% ,80%, 96%, dan alkohol absolut. Waktu yang diperlukan untuk dehidrasi pada masing-masing konsentrasi adalah 1,5 jam.

c. *Clearing*

Selanjutnya alkohol dibersihkan menggunakan xilol sebanyak dua kali. Masing-masing proses dilakukan selama 1,5 jam.

d. *Infiltrasi*

Infiltrasi dilakukan untuk memasukkan media penanaman ke dalam jaringan menggunakan parafin. Dilakukan dengan infiltrasi menggunakan paraffin selama 1 jam sebanyak dua kali.

e. *Embedding*

Proses penanaman jaringan ke cetakan untuk mempermudah pemotongan dengan menggunakan mikrotom. Hal ini bertujuan untuk membuat parafin yang berisi jaringan akan dibuat preparat permanen. Isi cetakan dengan parafin yang sudah dicairkan. Jaringan yang sudah diinfiltrasi dimasukkan ke cetakan yang berisi cairan paraffin dan tekan jaringan sampai menempel di dasar cetakan. Setelah itu tunggu hingga parafin membeku dan keluarkan dari cetakan.

f. *Cutting*

Ketebalan jaringan yang dipotong menggunakan mikrotom adalah 4  $\mu\text{m}$  menggunakan alat mikrotom. Untuk meregangkan hasil pemotongan, potongan dimasukkan ke *floating bath* yang berisi air dengan suhu 49° C. Setelah itu letakkan pada *object glass* dan masukkan ke inkubator selama 2-3 jam agar preparat mengering.

g. Pewarnaan dengan *Harris Hematoxylin Eosin*

Tahapan yang pertama disebut deparafinisasi dengan memasukkan sediaan preparat ke xilol I, II, dan III selama 3 menit, lalu gunakan kain kasa untuk membersihkan bagian perifer jaringan. Selanjutnya adalah tahapan rehidrasi yang dilakukan dengan memasukkan preparat alkohol absolut, 95%, 80%, dan 70% selama 3 menit pada masing-masing konsentrasi. Kemudian cuci preparat dengan akuades. Setelah itu, dilakukan pewarnaan dengan meyer hematoksilin selama 15 menit. Cuci preparat selama 3 menit dengan menggunakan akuades. Preparat direndam dengan alkohol I, II, dan III masing-masing selama 3 menit. Lakukan pewarnaan ke larutan eosin selama 5 menit. Preparat dimasukkan ke alkohol 70%, 80%, 95%, dan absolut selama 3 menit.

h. *Mounting*

Kaca objek ditetaskan dengan entellan yaitu cairan perekat. Kemudian kaca objek ditutup dengan object glass. Hal ini bertujuan untuk memproteksi sampel preparat dari kerusakan.

i. Pembacaan Slide

Gambaran histopatologi ginjal dilihat menggunakan mikroskop dengan perbesaran 400x dan diamati pada 5 lapang pandang. Skor yang digunakan yaitu berdasarkan Hidayat *et al.*, 2019 dengan modifikasi, yaitu:

Degenerasi tubulus (*cloudy swelling*)

0 : normal

1 : lesi fokal

2 : lesi difus

Nekrosis inti

0 : normal

1 : lesi fokal

2 : lesi difus

*Hyaline cast*

0 : normal

1 : lesi fokal

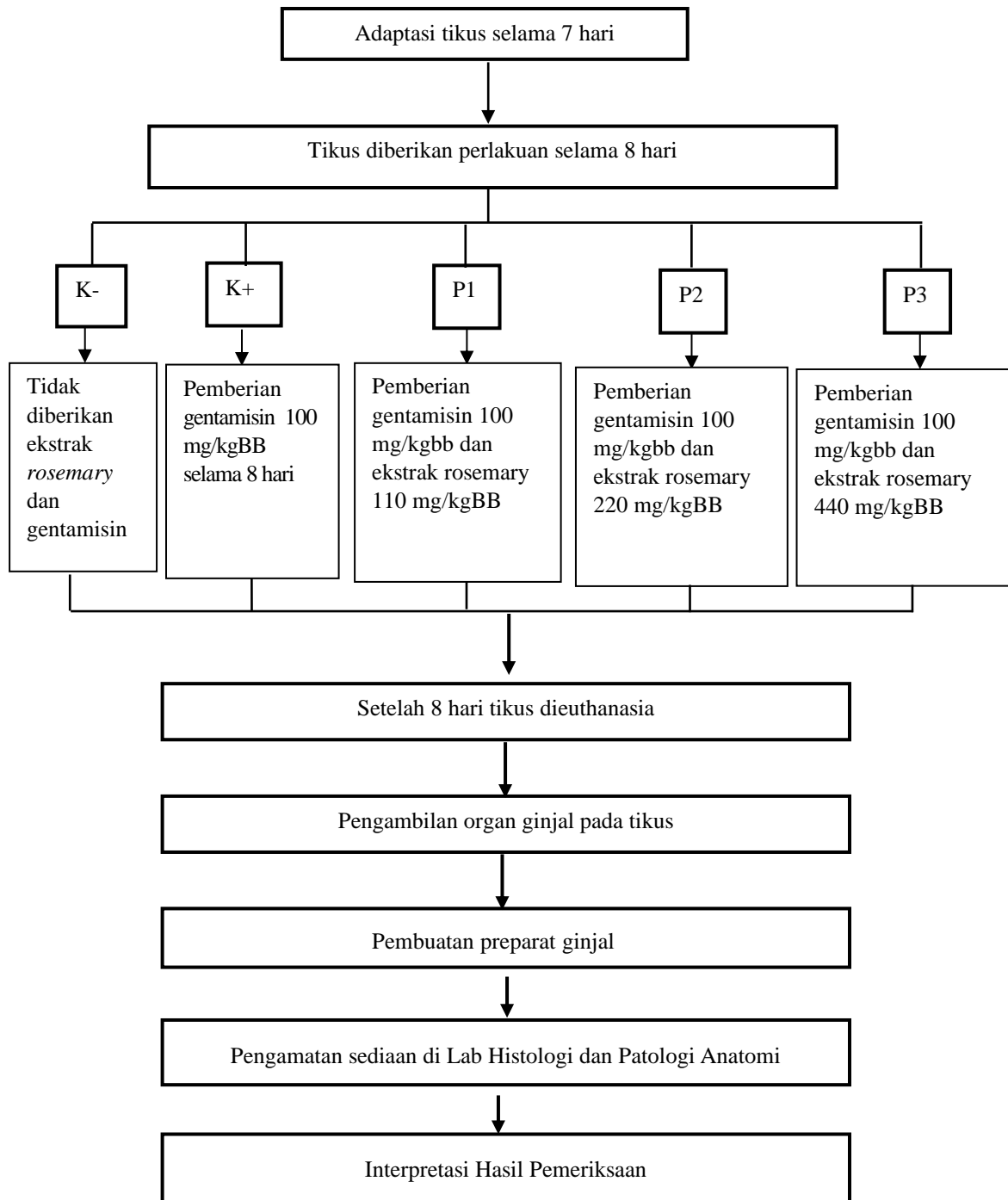
2 : lesi difus

Selanjutnya, semua kerusakan yang ada dalam satu lapang pandang dijumlahkan dengan rentang nilai 0-6.

### 3.10 Analisis Statistik

Analisis data dilakukan dengan aplikasi pengolah data. Hasil penelitian dianalisis dengan uji normalitas data (*Saphiro-Wilk*) karena sampel yang digunakan <50. Setelah itu dilakukan uji homogenitas dengan uji *Levene* untuk melihat varians data sama atau tidak. Hasil uji normalitas dan uji homogenitas menunjukkan menunjukkan bahwa tidak semua varian data normal dan data tidak terdistribusi homogen, maka dilanjutkan oleh uji non parametrik Kruskal Wallis. Setelah itu, dilanjutkan dengan uji *Mann-Whitney* untuk melihat perbedaan bermakna dari dua kelompok.

### 3.11 Alur Penelitian



**Gambar 7.** Alur Penelitian

### 3.12 *Ethical Clearance*

Penelitian ini telah mendapat persetujuan dari Komisi Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Lampung dengan nomor surat 342/U26.18/PP.05.02.00/2022. Dalam penelitian ini menggunakan hewan coba yang memperhatikan beberapa prinsip etika penelitian yaitu:

#### 1. *Replacement*

Pemanfaatan hewan coba diperkirakan secara seksama, baik dari penelitian yang sebelumnya dan literatur untuk menjawab pertanyaan penelitian

#### 2. *Reduction*

Meminimalkan jumlah hewan coba namun memberikan hasil yang optimal. Pada penelitian yang dilakukan desain eksperimental yang baik.

#### 3. *Refinement*

Memperlakukan hewan coba dengan manusiawi dan memastikan hewan coba bebas dari rasa lapar dan haus, bebas dari rasa tidak nyaman, bebas dari nyeri, trauma dan penyakit, serta bebas dari ketakutan, dan stres jangka panjang.



## **BAB V** **KESIMPULAN DAN SARAN**

### **5.1 Kesimpulan**

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan dapat disimpulkan bahwa terdapat pengaruh ekstrak rosemary (*Rosmarinus officinalis* L.) terhadap histopatologi ginjal tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) galur Sprague-Dawley yang diinduksi gentamisin.

### **5.2 Saran**

Adapun saran pada penelitian ini adalah:

1. Perlu dilakukan uji fitokimia terhadap kandungan ekstrak *rosemary* untuk mengetahui senyawa yang terdapat pada ekstrak.
2. Dilakukan penelitian lebih lanjut untuk meneliti kadar serum dan kreatinin sebagai penanda kerusakan ginjal.
3. Dilakukan penelitian lebih lanjut untuk organ lain.

## DAFTAR PUSTAKA

- Akram MA, Tembhre M, Jabeen R, Khalid S, Sheikh MA, Jan A, *et al.* 2019. Defensive role of *rosmarinus officinalis* in carbon tetrachloride-induced nephrotoxicity and oxidative stress in rats. *Bulletin of the National Research Centre.* 43(1):1-10.
- Akshay K, Swathi K, Bakshi V, Vasudha B, Narender B. 2019. *Rosmarinus officinalis* L.: an update review of its phytochemistry and biological activity. *Journal of Drug Delivery and Therapeutics.* 9(1):323–330.
- Al-Yahya MA, Mothana RA, Al-Said MS, Al-Dosari, M, Al-Sohaibani, M, Parvez MK, *et al.* 2015. Protective effect of citrus medica'otroj'extract on gentamicin-induced nephrotoxicity and oxidative damage in rat kidney. *digest journal of nanomaterials & biostructures (DJNB).* 10(1):26.
- Andrade JM, Faustino C, Garcia C, Ladeiras D, Reis CP, Rijo P. 2018. *Rosmarinus officinalis* L.: An update review of its phytochemistry and biological activity. *Future Science OA.*4(4).
- Ashry M, Mustafa MA, Mourad HH, EL-Kassaby MI, Morsy FA, Abdel-Wahhab KG. 2018. Anti-nephrotoxic and antioxidant efficiency of *rosmarinus officinalis* extract against isoniazid®-induced nephropathy in adult male albino rats. *egyptian academic journal of biological sciences. C, Physiology and Molecular Biology.* 10(2):45-61.
- Ashtiyani SC, Zohrabi M, Hassanpoor A, Hosseini N, Hajhashemi S. 2013. Oral administration of the aqueous extract of *rosmarinus officinalis* in rats before renal reperfusion injury. *Iranian journal of kidney diseases.* 7(5):367.
- Azab AE, Fetouh FA, Albasha MO. 2014. Nephro-protective effects of curcumin, rosemary and propolis against gentamicin induced toxicity in guinea pigs: morphological and biochemical study. *American Journal of Clinical and Experimental Medicine.* 2(2):28-35.
- Basile DP, Anderson MD, Sutton TA. 2012. Pathophysiology of acute kidney injury. *Comprehensive Physiology.* 2(2):1303–1353.
- Borges RS, Ortiz BL, Pereira AC, Keita H, Carvalho JC. 2019. *Rosmarinus officinalis* essential oil: a review of its phytochemistry, anti-inflammatory

- activity, and mechanisms of action involved. *Journal of Ethnopharmacology*. 229:29–45.
- Borrás-Linares I, Quirantes-Piné R, Arráez-Román D, Švarc-Gajić J, Fernández-Gutiérrez A, Segura-Carretero A. 2014. *Rosmarinus officinalis* leaves as a natural source of bioactive compounds. *International Journal of Molecular Sciences*. 15(11): 20585–20606.
- Brunton LL. 2018. *Goodman & Gilman's The pharmacological basis of therapeutics*. edisi 13. Mc Graw Hill Education.
- Chaves BJ, Tadi P. 2021. Gentamicin. Sep 29. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan–. PMID: 32491482.
- Costanzo LS. 2018. *Physiology*. Edisi 6. Philadelphia:Elsevier.
- ElSherif N, Issa N. 2015. Protective effect of rosemary (*rosmarinus officinalis*) extract on naphthalene induced nephrotoxicity in adult male albino rat. *journal of interdisciplinary histopathology*. 3(1):24.
- Eroschenko VP. 2012. *Atlas histologi difiore*. Edisi 12. Jakarta:EGC.
- Fauzi A, Titisari N, Mellisa V. 2020. Gentamicin nephrotoxicity in animal model: study of kidney histopathology and physiological functions. *IOP Conference Series: Earth and Environmental Science*. 465(1).
- Frianto F, Fajriaty I, Riza H. 2015. Evaluasi faktor yang mempengaruhi jumlah perkawinan tikus putih (*Rattus norvegicus*) secara kualitatif. *Jurnal Mahasiswa Farmasi Fakultas Kedokteran UNTAN*. 3:1–4.
- German T, Mengesha B, Philippos M, Mekonnen M. 2016. *Rosemary production and utilization*. Ethiopia : Ethiopian Institute of Agricultural Research.
- Gunawan SG. 2016. *Farmakologi dan terapi*. Edisi 6. Jakarta: Badan Penerbit FKUI.
- Guyton, Hall. 2014. *Buku ajar fisiologi kedokteran*. Edisi 11. Jakarta:EGC.
- Katzung BG. 2012. *Farmakologi dasar dan klinik*. Edisi 11. Jakarta:EGC.
- Hafazeh L, Changizi-Ashtiyani S, Jalali MF, Rahjo T, Najafi H, Babaei S. 2019. The therapeutic effect of *Centella asiatica* hydroalcoholic extract on gentamicin-induced nephrotoxicity. *Physiology and Pharmacology*. 23(3):215-223.
- Hameed IH, Mohammed GJ. 2017. Phytochemistry, antioxidant, antibacterial activity, and medicinal uses of aromatic (medicinal plant *rosmarinus officinalis*). *Aromatic and medicinal plants*. London: Intech Open.175-189.
- Hammer M, Junghanns W. 2020. Medicinal, aromatic and stimulant plants. doi: 10.1007/978-3-030-38792-1\_15.
- Hassanen NH, Fahmi A, Shams-Eldin E, Abdur-Rahman M. 2020. Protective effect

- of rosemary (*rosmarinus officinalis*) against diethylnitrosamine-induced renal injury in rats. *Biomarkers*. 25(3):281–9.
- Hidayat H, Pradian E, Kestriani ND. 2020. Angka kejadian, lama rawat, dan mortalitas pasien acute kidney injury di ICU RSUP Dr. Hasan Sadikin Bandung. *Jurnal Anestesi Perioperatif*. 8(2):108–118.
- Hidayat M, Prahastuti S, Arina W, Febriansyah R, Somya SS, Aurelia A, *et al.* 2019. Effect of green peas protein hydrolysate on antihyperlipidemia and antinephrotoxicity of gentamicin-induced wistar rats. *Acta Medica Iranica*.
- Jin Y, Liu Z, Liu D, Shi G, Liu D, Yang Y, *et al.* 2019. Natural antioxidant of rosemary extract used as an additive in the ultrasound-assisted extraction of anthocyanins from lingonberry (*vaccinium vitis-idaea* L.) pomace. *Industrial Crops and Products*. 138:111425.
- Lakhera A, Ganeshpurkar A, Bansal D, Dubey N. 2015. Chemopreventive role of *Coriandrum sativum* against gentamicin-induced renal histopathological damage in rats. *Interdisciplinary Toxicology*. 8(2):99.
- Levey AS, Levin A, Kellum JA. 2013. Definition and classification of kidney diseases. *American Journal of Kidney Diseases*. 61(5):686-688.
- Lintong PM, Kairupan CF, Sondakh PLN. 2013. Gambaran mikroskopik ginjal tikus wistar (*Rattus norvegicus*) setelah diinduksi dengan gentamisin. *Jurnal Biomedik (Jbm)*. 4(3):185–192. doi: 10.35790/jbm.4.3.2012.800.
- Lopez-Novoa JM, Quiros Y, Vicente L, Morales AI, Lopez-Hernandez FJ 2011. New insights into the mechanism of aminoglycoside nephrotoxicity: An integrative point of view. *Kidney International*. 79(1):33–45.
- Makris K, Spanou L. 2016. Acute kidney injury: definition, pathophysiology and clinical phenotypes. *The clinical biochemist reviews*. 37(2):85.
- Mescher AL. 2013. *Histologi dasar junqueira teks & atlas*. Jakarta: EGC.
- Mishra P, Mandlik D, Arulmozhi S, Mahadik K. 2021. Nephroprotective role of diosgenin in gentamicin-induced renal toxicity: biochemical, antioxidant, immunological and histopathological approach. *Future Journal of Pharmaceutical Sciences*. 7(1):1-13.
- Mohan H. 2015. *Textbook of pathology*. 7<sup>th</sup> ed. Jaypee Brothers Medical Publishers (P) Ltd.
- Netter FH. 2014. *Atlas of human anatomy*. 25th Edition. Jakarta: EGC.
- Nugrahani AD, Nangoi, L, Meles DK, Widiyatno TV, Hamid IS, Santoso KP. 2019. pengaruh pemberian ekstrak sambiloto (*Andrographis paniculata*) terhadap gambaran histopatologi ginjal yang diinduksi gentamisin pada tikus (*Rattus norvegicus*). *Journal of Basic Medical Veteriner*. 8(1):29-34.

- Oussaid A, Azzouzi M, Mansour AI, Azouagh M, Koudad M, Oussaid A. 2020. Assessment of the chemical/biological activities of extracts and essential oil of *Rosmarinus officinalis* L. from the oriental region of Morocco. Moroccan Journal of Chemistry. 8(3):8-3.
- Purnasari C, Manggau MA, Kasim H. 2019. Studi pengaruh dosis dan lama penggunaan terapi aminoglikosida terhadap fungsi ginjal. Majalah Farmasi dan Farmakologi. 22(3):76–80. doi: 10.20956/mff.v22i3.5807.
- Quiros Y, Vicente-Vicente L, Morales AI, López-Novoa JM, López-Hernández FJ. 2011. An integrative overview on the mechanisms underlying the renal tubular cytotoxicity of gentamicin. Toxicological Sciences. 119(2): 245–256.
- Randjelović P, Veljković S, Stojiljković N, Sokolovic D, Ilic I. 2017. Gentamicin nephrotoxicity in animals: current knowledge and future perspectives. EXCLI Journal. 16:388–399.
- Rodríguez-Rojo S, Visentin A, Maestri D, Cocero MJ. 2012. Assisted extraction of rosemary antioxidants with green solvents. Journal of Food Engineering. 109(1):98-103.
- Sakr SA, Lamfon HA. 2012. Protective effect of rosemary (*Rosmarinus officinalis*) leaves extract on carbon tetrachloride-induced nephrotoxicity in albino rats. Life Sci J. 9(1):779-85.
- Silan C, Uzun Ö, Çomunoglu NÜ, Gokçen S, Bedirhan S, Cengiz M. 2007. Gentamicin-induced nephrotoxicity in rats ameliorated and healing effects of resveratrol. Biological and Pharmaceutical Bulletin. 30(1):79-83.
- Singh AP, Muthuraman A, Jaggi AS, Singh N, Grover K, Dhawan R. 2012. Animal models of acute renal failure. Pharmacological Reports. 64(1):31–44.
- Sisilia YH, Febrianti N, Dhaniaputri R. 2016. Efek protektif jus buah tomat merah (*lycopersicum esculentum*) dan tomat ungu (*lycopersicum esculentum* var indigo rose) terhadap gambaran histopatologik ginjal mencit jantan (*mus musculus*) yang diinduksi aspirin.
- Susianti. 2013. Pengaruh ekstrak jintan hitam (*Nigella Sativa* L.) terhadap gambaran histopatologi hepar, paru, dan testis tikus putih (*Rattus Norvegicus*) yang diinduksi gentamisin. Jurnal Sainsmat. 2(2):107-118.
- Tortora GJ, Derrickson B. 2017. Principles of anatomy and physiology. USA: Biological Science Textbooks.
- Udupa V, Prakash V. 2019. Gentamicin induced acute renal damage and its evaluation using urinary biomarkers in rats. Toxicology Reports. 6:91–99.
- WHO. 2020. The top 10 causes of death. Geneva: WHO Library Cataloguing Data.
- Yang, L. 2016. Acute kidney injury in Asia. Kidney Diseases. 2(3):95–102.