

**UJI AKTIVITAS NEFROPROTEKTIF FRAKSI METANOL DAUN
KESUM (*Polygonum minus* Huds.) PADA TIKUS JANTAN GALUR
WISTAR (*Rattus norvegicus*) YANG DIINDUKSI CISPLATIN**

**NEPHROPROTECTIVE ACTIVITY OF KESUM LEAVES (*Polygonum
minus* Huds.) METANOLIC FRACTION ON WISTAR MALE RATS
(*Rattus norvegicus*) INDUCED BY CISPLATIN**

Rita¹, Indri Kusharyanti², Sri Wahdaningsih³
^{1,2,3} Program Studi Farmasi Fakultas Kedokteran Universitas Tanjungpura

ABSTRAK

Cisplatin adalah obat antineoplastik yang dibatasi penggunaannya karena menginduksi nefrotoksisitas, salah satunya melalui mekanisme pembentukan radikal bebas reaktif. Kesum (*Polygonum minus* Huds.) merupakan tanaman yang terbukti memiliki aktivitas antioksidan sangat aktif karena kandungan total fenolik yang tinggi. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui aktivitas nefroprotektif fraksi metanol daun kesum pada tikus yang diinduksi *cisplatin*.

Fraksi metanol daun kesum diperoleh dengan cara maserasi dan dilanjutkan dengan fraksinasi cair-cair. Uji dilakukan dengan membagi 15 tikus dalam 5 kelompok: kontrol negatif (CMC 1%), kontrol *cisplatin* (5mg/kgBB), kelompok dosis I (4,547mg/200gBB), dosis II (9,094mg/200gBB) dan dosis III (18,187mg/200gBB). Kelompok dosis I, II, dan III diberi fraksi metanol selama 10 hari secara per oral dan diinduksi dosis tunggal *cisplatin* hari ke-5 secara intraperitoneal. Aktivitas nefroprotektif diukur secara kualitatif (gambaran histopatologi sel tubulus proksimal yang normal dan rusak), semi kuantitatif (tingkat kerusakan tubulus proksimal berdasarkan jumlah sel nekrosis, *cast*, dilatasi, vakuolisasi, kehilangan *brush border*) dan kuantitatif (kadar ureum dan kreatinin serum). Teknik analisis data menggunakan *One way ANOVA* dan *Post Hoc Test (Tukey HD)*.

Hasil penelitian menunjukkan gagal ginjal akut akibat toksisitas *cisplatin* dengan perbedaan signifikan kadar ureum dan kreatinin serta cedera tubulus akut secara histopatologi antara kelompok kontrol CMC dan kontrol *cisplatin* ($p < 0,05$). Kelompok dosis fraksi metanol daun kesum I, II dan III yang diinduksi *cisplatin* mampu menurunkan kadar ureum dan kreatinin serta tingkat kerusakan sel ginjal hingga tidak berbeda nyata dengan kelompok CMC ($p > 0,05$). Dosis efektif fraksi metanol daun kesum yang mampu memberikan aktivitas nefroprotektif pada tikus yang diinduksi *cisplatin* yaitu 4,547 mg/200gBB.

Kata kunci: *Polygonum minus* Huds., *cisplatin*, nefroprotektif, ureum, kreatinin

ABSTRACT

Cisplatin is an antineoplastic drug which are restricted in use because it induces nephrotoxicity, one of them involves formation of reactive free radicals mechanism. Kesum (*Polygonum minus* Huds.) is a plant that proven to have antioxidant activity which is very active due to its high content of total phenolic. The purpose of this study is to determine the nephroprotective activity of kesum leaves methanol fraction on *cisplatin*-induced rats.

Kesum leaves methanol fraction obtained by maceration, followed by liquid-liquid fractionation. Tests were carried out with 15 rats divided into 5 groups: negative control (CMC 1%), control of *cisplatin* (5mg/kgBW), dose group I (4.547 mg/200gBW), dose II (9.094 mg/200gBW) and dose III (18.187 mg/200gBW). Dose groups I, II, and III were given fraction of methanol for 10 days orally and induced dose *cisplatin* day 5 in intraperitoneal. Nephroprotective activity was measured qualitatively (histopathologic picture of normal and damaged proximal tubular cells), semi-quantitative (rate of tubular proximal's damage based on the amount of necrosis cell, *cast*, dilatation, vacuolization, loss of *brush border*) and quantitative (urea and

creatinine serum levels). Data analysis using One way ANOVA and Post Hoc Test (Tukey HD) techniques.

The results showed acute renal failure due to toxicity of cisplatin with significant differences in creatinine and urea levels and the histopathology of acute tubular injury between the control CMC group and control cisplatin ($p < 0,05$). Kesum leaves methanol fraction dose groups I, II and III can reduce cisplatin-induced urea and creatinine levels and decreased levels of damage to kidney cells was not significantly different from the CMC group ($p > 0,05$). Effective dose of kesum leaves methanol fraction, which could give nephroprotective activity in cisplatin-induced rats is 4.547 mg/200gBW.

Keywords: *Polygonum minus* Huds., cisplatin, nephroprotective, urea, creatinine

PENDAHULUAN

Kanker merupakan salah satu penyebab utama mortalitas di dunia. Di Indonesia sendiri terdapat 227.345.000 penderita kanker dengan angka mortalitas 214.600 jiwa¹. *Cisplatin* (Cis-diamminedichloroplatinum (II), CDDP) adalah obat antineoplastik yang paling sering digunakan dalam kemoterapi kanker dan menjadi regimen pengobatan standar untuk kanker kepala dan leher, kanker testis, kanker paru, kanker kandung kemih, kanker ovarium dan serviks². Akan tetapi, penggunaan klinis obat ini dibatasi karena menginduksi nefrotoksitas sebagai efek samping utama *cisplatin*.

Akumulasi *cisplatin* pada tubulus proksimal menyebabkan nefrotoksitas melalui aktivasi jalur *Reactive Oxygen Species* (ROS) yang memicu peningkatan radikal bebas, peroksidasi lipid, apoptosis dan reaksi inflamasi yang akhirnya berakibat gagal ginjal akut pada 14%-100% pasien. Nefrotoksitas yang permanen dan progresif dapat terjadi bersamaan dengan berhasilnya pengobatan kanker menggunakan *cisplatin*². Namun sampai sekarang, *cisplatin* masih diresepkan secara luas di tengah usaha menemukan alternatif yang sama efektifnya namun lebih tidak toksik.

Biaya dialisis yang mahal dan kompleks³ serta kerusakan ginjal setelah penambahan terapi hidrasi salin dan diuresis yang masih terjadi pada 20-30% pasien gagal ginjal meningkatkan

pencarian obat herbal sebagai agen kemoprotektif untuk mengurangi nefrotoksitas *cisplatin*². Obat herbal memiliki harga yang lebih murah dan dipercaya memiliki efek samping yang lebih minimal. Kombinasi obat-obat herbal yang memiliki aktivitas antioksidan dengan *cisplatin* terbukti memiliki efek signifikan dalam mencegah toksitas ginjal dengan menurunkan radikal bebas dan peroksidasi lipid yang merusak sel ginjal^{3,4,5}.

Kesum (*Polygonum minus* Huds.) merupakan tanaman yang banyak dimanfaatkan sebagai bumbu masakan dan obat tradisional. Masyarakat umumnya menggunakan air perasan daun kesum secara empiris untuk ibu setelah melahirkan, obat sakit perut dan anti ketombe. Selain itu, daun kesum memiliki aktivitas antimikroba dan bersifat bakteriostatik serta aktivitas antioksidan⁶. Aktivitas antioksidan ekstrak metanol daun kesum termasuk golongan sangat aktif dengan EC_{50} 0,005 \pm 0,001 mg/mL dalam penangkapan radikal bebas 2,2-diphenyl-1-1-picrylhydrazyl (DPPH)⁷.

Aktivitas antioksidan yang tinggi pada ekstrak metanol kesum berkorelasi dengan adanya kandungan total komponen fenolik yang tinggi⁸. Senyawa lain yang terkandung dalam daun kesum yaitu terpenoid-steroid, flavanoid dan alkaloid⁶. Daun kesum diduga memiliki flavanoid yang sama dengan daun kesum spesies Thailand

(*Polygonum odoratum*) meliputi rutin (3,77%), catechin (0,34%), *quarcetin* (0,08%), isohamnetin (0,01%) dan kaempferol (0,01%) yang memiliki aktivitas antioksidan tinggi dalam menangkap radikal bebas⁹. Selain itu, alkaloid juga terbukti memiliki efek inhibisi yang kuat terhadap peroksidasi lipid pada isolasi jaringan dengan cara meningkatkan enzim superoksida dismutase (SOD)¹⁰. Antioksidan vitamin C yang telah terbukti memberikan efek nefroprotektif pada toksisitas *cisplatin* juga terdapat pada daun kesum¹¹. Tujuan penelitian ini untuk mengetahui aktivitas nefroprotektif fraksi metanol daun kesum pada tikus yang diinduksi *cisplatin*.

METODE

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini *cisplatin* (*Ebewe*[®]) dan hewan uji berupa tikus putih jantan, galur wistar yang berumur 2-3 bulan dengan berat 100-200 gram. Sedangkan alat yang digunakan berupa spektrofotometer UV-Vis (*Shimadzu*[®]) dan mikrotom (*Shibuya optical*[®]).

Pengambilan Sampel dan Pengolahan Sampel

Bagian tanaman yang diambil pada penelitian ini adalah daun muda yang berwarna hijau dan tidak rusak (tidak berlubang, tidak berwarna kuning kecoklatan, utuh). Daun kesum yang telah dikumpulkan kemudian dicuci dengan air mengalir, dikeringkan dengan oven pengering dan dirajang halus untuk memperluas permukaan simplisia agar proses ekstraksi lebih optimal.

Pemeriksaan Karakteristik Simplisia

Pemeriksaan makroskopik simplisia daun kesum memiliki bentuk serbuk halus, warna hijau tua, bau khas dan rasa sepat. Pemeriksaan mikroskopik menunjukkan daun kesum memiliki kantong penyimpanan minyak atsiri dan trikoma dengan bentuk meruncing.

Ekstraksi dan Fraksinasi

Metode ekstraksi yang digunakan yaitu maserasi, bertujuan untuk mencegah rusaknya senyawa-senyawa tidak tahan panas seperti polifenol. Metanol digunakan sebagai penyari karena mampu menyari hampir semua jenis metabolit sekunder. Ekstrak metanol diperoleh 78,349 gram dibandingkan dengan berat simplisia awal 1.374,58 gram sehingga diperoleh rendemen sebesar 5,70%. Fraksinasi ekstrak metanol daun kesum dilakukan dengan fraksinasi cair-cair diantara dua pelarut yang tidak saling bercampur. Pemekatan fraksi metanol diatas *water bath* hingga menjadi ekstrak kental 26,24 g dibandingkan dengan berat ekstrak metanol untuk fraksinasi 50 gram sehingga diperoleh rendemen fraksi metanol sebesar 52,48%.

Pemeriksaan Karakteristik Ekstrak Metanol

Hasil susut pengeringan ekstrak yang diperoleh menunjukkan persen kadar pelarut dan air dalam ekstrak yang menguap setelah dipanaskan pada suhu 105^oC sebesar 18,60%.

Skrining Fitokimia Fraksi Metanol

Tabel 1 Hasil Skrining Fitokimia

No.	Pemeriksaan	Hasil
1.	Alkaloid	+
2.	Flavonoid	+
3.	Steroid	-
	Triterpenoid	+
4.	Tanin	+
5.	Saponin	+
6.	Polifenol	+

Keterangan: (+) positif: mengandung golongan senyawa; (-) negatif: tidak mengandung golongan senyawa.

Hasil pemeriksaan skrining fitokimia fraksi metanol daun kesum yaitu terdapat golongan metabolit sekunder polifenol, flavanoid, alkaloid dan steroid-terpenoid¹³, serta tanin dan saponin.

Uji Nefroprotektif

Uji nefroprotektif daun kesum dilakukan di Laboratorium Farmakologi dan Toksikologi FK UNTAN. Lima belas tikus dibagi kedalam lima kelompok secara acak yaitu:

Tabel 2. Kelompok hewan uji

Kelompok Hewan Uji	Perlakuan
Kontrol Negatif	CMC 1 %
Kontrol <i>Cisplatin</i>	<i>Cisplatin</i> 5 mg/kg BB
Dosis 1	Fraksi metanol 4,547 mg/200 gBB
Dosis 2	Fraksi metanol 9,094 mg/200 gBB
Dosis 3	Fraksi metanol 18,187 mg/200 gBB

Kelompok kontrol negatif diberikan suspensi CMC selama 10 hari, kelompok kontrol *cisplatin* diberikan dosis tunggal *cisplatin* melalui injeksi peritoneal (i.p) dan dibiarkan selama 5 hari kemudian dikorbkan, kelompok dosis I,II dan III diberikan fraksi metanol (FM) daun kesum selama 5 hari, kemudian 1 jam setelah pemberian ekstrak hari ke-5 diberikan injeksi tunggal *cisplatin* secara i.p. Pemberian ekstrak tetap dilanjutkan hingga hari ke-10 dengan dosis yang sama pada tiap kelompok perlakuan. Darah tikus diambil kemudian disentrifugasi pada kecepatan 1000 rpm selama 20 menit. Serum darah diambil dan disimpan pada suhu -20°C hingga digunakan saat analisis biokimia ureum dan kreatinin darah¹². Ginjal kiri dipersiapkan untuk pemeriksaan histopatologi.

Histopatologi Kerusakan Tubulus Proksimal Ginjal

Pembuatan preparat histologi dilakukan secara bertahap sebagai berikut: fiksasi, dehidrasi, pencetakan,

pemotongan dan pewarnaan Hematoksin-Eosin (HE). Secara kualitatif, tiap preparat diamati perubahan struktur histopatologi pada tubulus kontortus proksimal berupa nekrosis sel tubulus, dilatasi, vakuolisasi, pembentukan *cast*, dan hilangnya *brush border*. Secara semi-kuantitatif, dibaca 100 tubulus proksimal dengan perbesaran 400x pada daerah perbatasan bagian luar medula dengan korteks bagian dalam. Dihitung jumlah tubulus yang mengalami kerusakan dalam 100 tubulus dan ditentukan tingkat kerusakan ginjal berdasarkan persentase kerusakan tubulus yaitu 0 (0%), 1 ($\leq 10\%$), 2 (11%-25%), 3 (26%-45%), 4 (46%-75%) dan 5 ($> 76\%$).

Analisis Statistika

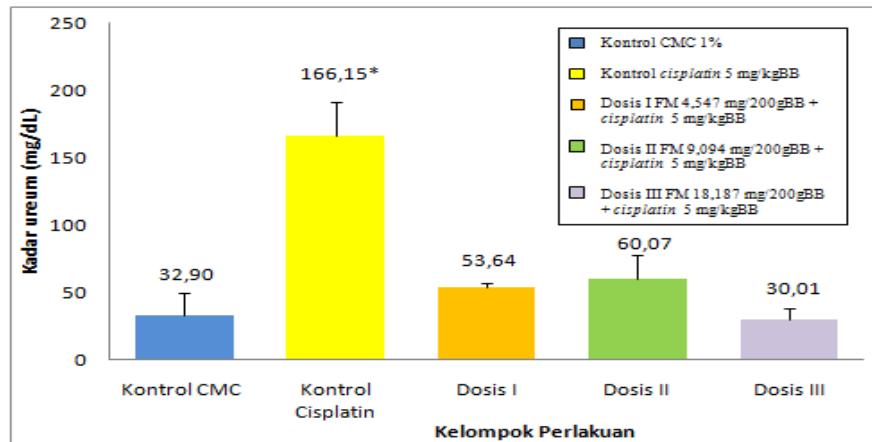
Teknik analisis data menggunakan *One way ANOVA* dan *Post Hoc Test (Tukey HD)*.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Kadar Ureum Darah

Ureum sebagai hasil metabolisme protein di hati sangat dipengaruhi oleh asupan protein dan fungsi hati. Gangguan fungsi ginjal dapat terlihat dengan menurunnya laju filtrasi glomerulus yang mengakibatkan peningkatan kadar ureum dalam darah¹⁴. Rataan kadar ureum semua kelompok perlakuan dapat dilihat pada gambar 1.

Hasil yang diperlihatkan pada gambar 1 menunjukkan rata-rata kadar ureum kelompok dosis I, II dan III yang perlakuannya diberikan *cisplatin* dan FM daun kesum memiliki rata-rata kadar ureum yang lebih rendah dan berbeda signifikan dengan kelompok *cisplatin* ($p < 0.05$). Hal ini menunjukkan terjadi pencegahan kerusakan sel ginjal akibat pemberian FM kesum.



Gambar 1. Grafik Rataan Kadar Ureum Tikus. Kontrol CMC diberikan selama 10 hari, kontrol *cisplatin* diberikan dosis tunggal dan dibiarkan selama 5 hari, kelompok dosis I, II dan III FM daun kesum diberikan selama 5 hari dan injeksi tunggal *cisplatin* pada hari ke-5 kemudian pemberian FM dilanjutkan hingga hari ke-10. Analisis data dengan *One way ANOVA* dan *Post Hoc Test (Tukey HD)*. Keterangan:*(kontrol *cisplatin* mengalami peningkatan kadar ureum secara bermakna dengan kontrol CMC dan kelompok dosis I,II, III) ($p < 0,05$).

Semua kelompok dosis FM daun kesum dapat menurunkan kadar ureum darah tikus yang diinduksi *cisplatin* hingga tidak berbeda nyata dengan kelompok kontrol CMC. Rataan kadar ureum kelompok dosis I, II dan III FM daun kesum juga menunjukkan tidak ada perbedaan nyata antar kelompok ($p > 0,05$). Hal ini menunjukkan peningkatan pemberian dosis FM daun kesum tidak menunjukkan perbedaan nyata dalam penurunan kadar ureum. Dengan demikian, fraksi metanol dosis I (4,547mg/200gBB) lebih efektif menurunkan kadar ureum darah tikus yang diinduksi *cisplatin*.

Kadar Kreatinin Darah

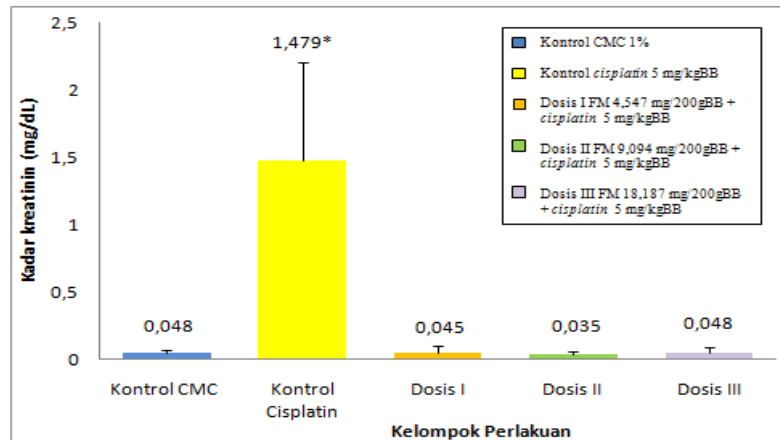
Kreatinin merupakan hasil metabolisme kreatin dan fosfokreatin, disintesis terutama dalam otot bergaris, hati, pankreas dan ginjal. Umumnya kecepatan sintesis kreatinin relatif konstan dan kadar dalam serum menggambarkan kecepatan eliminasi ginjal¹⁵. Rataan kadar kreatinin semua kelompok perlakuan dapat dilihat pada gambar 2. Hasil menunjukkan rata-rata kadar kreatinin kelompok dosis I, II, III FM daun kesum memiliki rata-rata kadar kreatinin yang lebih rendah dan berbeda

signifikan dengan kelompok *cisplatin* ($p < 0,05$). Hal ini menunjukkan terjadi pencegahan kerusakan sel ginjal akibat pemberian fraksi metanol kesum.

Semua kelompok dosis FM daun kesum dapat menurunkan kadar kreatinin darah tikus yang diinduksi *cisplatin* hingga tidak berbeda nyata dengan kelompok kontrol CMC. Rataan kadar kreatinin kelompok dosis I, II dan III FM daun kesum juga menunjukkan tidak ada perbedaan nyata antar kelompok ($p > 0,05$). Hal ini menunjukkan peningkatan pemberian dosis FM daun kesum tidak menunjukkan perbedaan nyata dalam penurunan kadar kreatinin. Dengan demikian, FM dosis I (4,547mg/200gBB) lebih efektif menurunkan kadar ureum darah tikus yang diinduksi *cisplatin*.

Histopatologi Kerusakan Tubulus Proksimal Ginjal

Tingkat kerusakan ginjal akibat nefrotoksitas *cisplatin* diukur berdasarkan kerusakan pada sel tubulus proksimal. Hal ini sesuai dengan mekanisme kerja *cisplatin* yang menginduksi kerusakan DNA mitokondria dan DNA nukleus dengan



Gambar 2. Grafik Rataan Kadar Kreatinin Tikus. Kontrol CMC diberikan selama 10 hari, kontrol *cisplatin* diberikan dosis tunggal dan dibiarkan selama 5 hari, kelompok dosis I, II dan III FM daun kesum diberikan selama 5 hari dan injeksi tunggal *cisplatin* pada hari ke-5 kemudian pemberian FM dilanjutkan hingga hari ke-10. Analisis data dengan *One way ANOVA* dan *Post Hoc Test (Tukey HD)*. Keterangan:*(kontrol *cisplatin* mengalami peningkatan kadar kreatinin secara bermakna dengan kontrol CMC dan kelompok dosis I,II, III) ($p < 0,05$).

membentuk ikatan silang utama pada N7 guanin serta berikatan kovalen dengan adenin dan sitosin sehingga tubulus proksimal ginjal sensitif terhadap toksisitas *cisplatin* karena 3,3 bagian ginjal ini mengandung mitokondria terbanyak pada ginjal². Hasil pengukuran kerusakan tubulus proksimal secara semikuantitatif dapat dilihat pada tabel 3 berikut:

Tabel 3. Tingkat kerusakan tubulus

Kelompok	Kerusakan Tubulus (%) ± SD	Tingkat Kerusakan
Kontrol CMC	1,00±1,00 ^b	1 (≤10%)
Kontrol <i>Cisplatin</i>	88±6,25 ^a	5 (>76%)
Dosis I	9,33±5,51 ^b	1 (≤10%)
Dosis II	10,67±4,16 ^b	2 (11-25%)
Dosis III	7,00±4,00 ^b	1 (≤10%)

Keterangan : % kerusakan tubulus rata-rata ± standar deviasi (SD) (n=3). Nilai pada kolom yang sama diikuti huruf *superskrip* (a,b) yang sama menunjukkan tidak berbeda nyata ($p > 0,05$).

Tabel 3. menunjukkan bahwa semua kelompok perlakuan FM daun kesum tidak berbeda nyata (1,00±1,00%). Penginduksian *cisplatin*

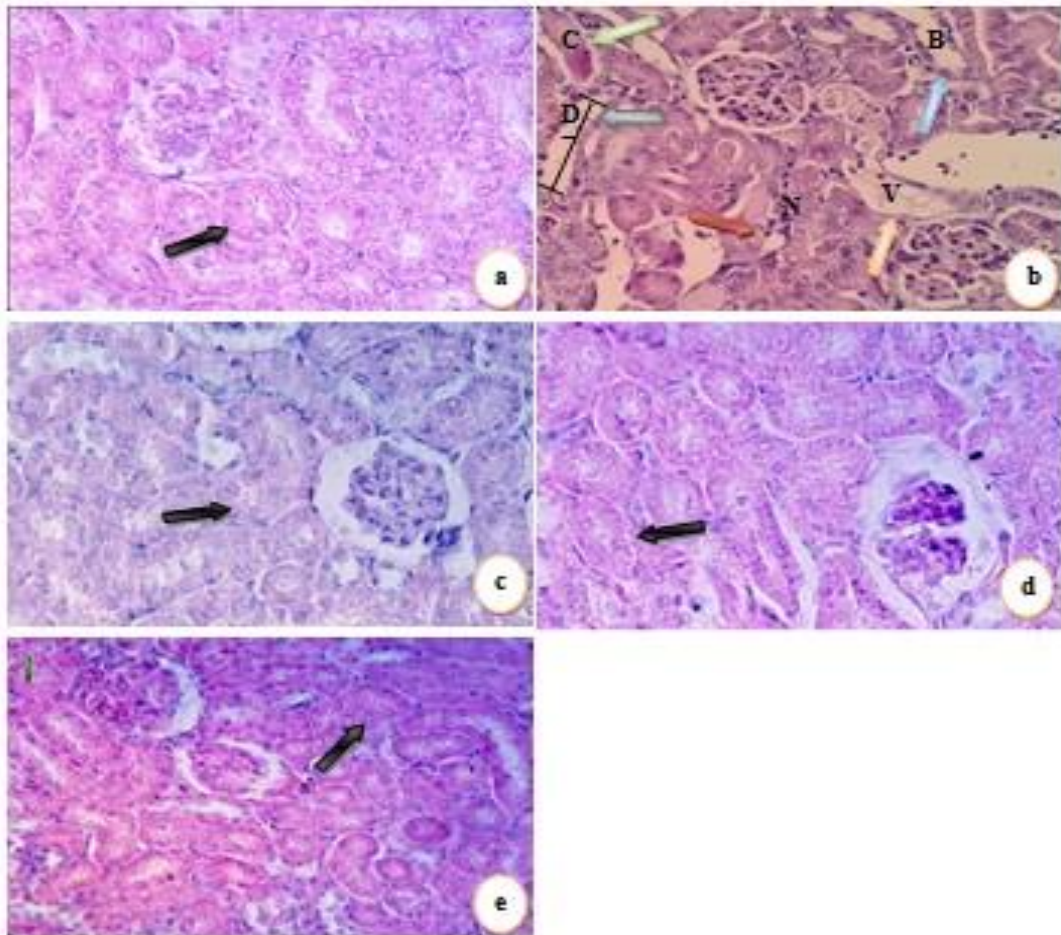
menyebabkan kerusakan tubulus proksimal 88±6,25% (tingkat kerusakan 5) yang berbeda nyata dengan kelompok CMC dan semua perlakuan dosis. Perbandingan antara masing-masing kelompok perlakuan FM daun kesum memiliki hasil $p > 0,05$. Hal ini berarti tidak terdapat perbedaan yang bermakna pada jumlah tubulus proksimal yang rusak antara masing-masing kelompok perlakuan dimana jumlah kerusakan tubulus tidak dipengaruhi oleh peningkatan dosis FM daun kesum.

Secara kualitatif, hasil histopatologi menunjukkan adanya perbedaan sel tubulus proksimal ginjal antara tikus kontrol CMC tanpa *cisplatin* dengan tikus yang diinduksi *cisplatin* (gambar 3). Gambaran sel tubulus proksimal normal berbentuk agak memanjang dibanding tubulus distal dan dilapisi oleh epitel selapis kuboid atau silindris. Sitoplasma jernih dengan lumen terbuka serta apek sel memiliki banyak mikrovili membentuk *brushborder* yang menambah luas permukaan penyerapan. Sel tubulus proksimal terlihat besar dengan 3 sampai 5 inti bulat yang terletak pada pusat sel.

Kerusakan yang terjadi pada kelompok yang diinduksi *cisplatin* sesuai dengan Jorres¹⁶ yang menyatakan bahwa kontortus proksimal kehilangan *brush border* diikuti hilangnya integritas antarsel dan polaritas *cisplatin* menyebabkan sel epitel tubulus sel. Hal ini menyebabkan sel yang mengalami deskuamasi dan debris sel berinteraksi dengan protein fibronektin membentuk *cast* atau endapan padat yang menyebabkan obstruksi lumen dan peningkatan tekanan tubulus yang berakibat kebocoran balik filtrat

sehingga kadar kreatinin dan ureum darah meningkat. Hal ini menunjukkan peningkatan kadar ureum dan kreatinin dapat dipastikan akibat nekrosis tubulus akut yang disebabkan oleh *cisplatin*.

Cisplatin berikatan silang dengan DNA mitokondria sehingga menyebabkan kerusakan yang menginduksi peningkatan radikal bebas atau ROS (*Reactive Oxygen Spesies*), aktivasi protein p21 dan protein p53 yang menyebabkan disfungsi mitokondria berakibat terjadinya penurunan jumlah ATP intrasel yang



Gambar 3. Gambar histopatologi ginjal tikus yang menerima (a) kontrol CMC; (b) *cisplatin* 5 mg/kgBB intraperitoneal dosis tunggal; (c) *cisplatin* + fraksi metanol daun kesum dosis I; (d) *cisplatin* + fraksi metanol daun kesum dosis II; (e) *cisplatin* + fraksi metanol daun kesum dosis III. Gambaran histopatologi ginjal tikus yang menerima kontrol CMC menunjukkan sel tubulus normal (➡). Ginjal tikus yang diinduksi *cisplatin* 5 mg/kgBB intraperitoneal dosis tunggal menunjukkan nekrosis (N) sel tubulus (➡), hilangnya *brush border* (B) (➡), dilatasi tubulus (D) (➡), pembentukan *cast* (C) dalam lumen tubulus (➡), dan vakuolisasi (V) sel tubulus (➡). Pemberian fraksi metanol daun kesum dosis I, II, dan III menunjukkan berkurangnya keparahan kerusakan ginjal (H & E X 100).

menginduksi apoptosis dan nekrosis sel tubulus. Selain itu, peningkatan ROS memicu pembentukan TNF- α yang memicu respon inflamasi yang juga menyebabkan cedera tubulus dan kematian sel ginjal².

Hasil dari penapisan fitokimia fraksi metanol daun kesum membuktikan adanya senyawa golongan fenolik, steroid, flavanoid dan alkaloid. Aktivitas nefroprotektif fraksi metanol daun kesum diduga karena adanya derivat flavanoid yang memiliki aktivitas antioksidan tinggi dalam menangkap radikal bebas⁹. Aktivitas antioksidan sangat aktif pada daun kesum inilah yang diduga memiliki peranan terhadap efek penurunan nefrotoksitas akibat *cisplatin*.

Penghambatan oksidatif stress akibat *cisplatin* oleh fraksi metanol daun kesum diduga memiliki mekanisme yang sama dengan flavanoid *quercetin* yang terdapat dalam tanaman *Polygonum* yaitu bertindak sebagai *scavenging agent* dalam menetralkan radikal bebas secara langsung dengan menyumbangkan pasangan elektron bebas. Secara tidak langsung, diduga flavanoid dalam kesum menghambat aktivasi faktor transkripsi NF-kB yang menginduksi produksi sitokin pro-inflamasi TNF- α sehingga mengurangi respon inflamasi sel ginjal akibat toksitas *cisplatin*. Penghambatan proses inflamasi juga diduga akibat dihambatnya produksi enzim iNOS dan COX-2 yang berperan penting dalam proses inflamasi¹⁷.

Menurut Linus Paulus Institute¹⁸ flavanoid merangsang aktivitas enzim detoksifikasi fase 2 yang mengkatalisa proses untuk mengeluarkan senyawa senyawa-senyawa kimia yang berpotensi toksik atau karsinogenik seperti logam berat dan obat-obatan. Flavanoid menjaga regulasi siklus sel normal dengan menghentikan siklus dari sel yang rusak sehingga tubuh memiliki waktu untuk memperbaiki atau

menghancurkan sel rusak tersebut sebelum berproliferasi. Selain itu, hasil penelitian Jouad (2001) menyatakan bahwa pemberian flavanoid dapat meningkatkan *glomerular filtration rate* (GFR)¹⁹. Peningkatan GFR pada ginjal akan meningkatkan ekskresi terhadap ureum dan kreatinin sehingga kadar ureum dan kreatinin darah menurun. Selain flavanoid, fraksi metanol daun kesum juga mengandung alkaloid yang terbukti memiliki efek inhibisi yang kuat terhadap peroksidasi lipid pada isolasi jaringan dengan cara meningkatkan enzim superoksida dismutase (SOD)¹⁰.

Penelitian Gonzalez (2011) menunjukkan *quercetin* berpotensi sebagai agen *co-kemoterapi* bersama *cisplatin* karena terbukti dapat melindungi ginjal dari toksitas *cisplatin* tanpa mempengaruhi aktivitas anti-tumornya¹⁷. Senyawa-senyawa golongan fenolik, flavanoid dan alkaloid daun kesum terbukti memiliki efek antineoplastik dalam menghambat pertumbuhan kanker paru-paru melalui mekanisme antioksidan^{20,21}. Sedangkan *cisplatin* merupakan salah satu obat standar yang digunakan untuk kanker paru. Dengan demikian, fraksi metanol daun kesum diduga dapat menjadi agen *co-kemoterapi* khususnya dengan *cisplatin*. Namun, perlu dilakukan penelitian lebih lanjut dengan tikus yang diinduksi kanker untuk memastikan efektifitas daun kesum tanpa mengganggu efektifitas kerja *cisplatin* sebagai antikanker.

KESIMPULAN

Dari hasil penelitian ini, dapat disimpulkan bahwa bahwa fraksi metanol daun kesum (*Polygonum minus* Huds.) dapat memberikan aktivitas nefroprotektif pada tikus jantan galur Wistar yang diinduksi *cisplatin*. Dosis efektif fraksi metanol daun kesum yang mampu memberikan aktivitas nefroprotektif pada tikus yang diinduksi *cisplatin* yaitu 4,547 mg/200gBB.

DAFTAR PUSTAKA

1. WHO. 2008. *Cancer*. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/en/>. (3 Desember 2012).
2. Ronald, P.M., Raghu, K.T., Ganesan, R., William, B.R. 2010. Mechanisms of *Cisplatin* Nephrotoxicity. *Toxins*. Vol 2: 2490-2518
3. Javaid, R., Aslam, M., Nizami, Q., Javaid, R. 2012. Role of Antioxidant Herbal Drugs in Renal Disorders: An Overview. *Journal Free Radicals and Antioxidant*. Vol 2(1): 02-05.
4. Karimi, G., Khoei, A., Omid, A., Kalantari, M., Babaei, J., Taghiabadi, E., and Rajavi, B.M. 2009. Protective Effect of Aqueous and Ethanolic Extracts of *Portulaca Oleracea* Against *Cisplatin* Induced Nephrotoxicity. *Irian Journal of Basic Medical Sciences*. Vol 13(2):31-35.
5. Joy, J., Krishnan, C., and Nair, K. 2008. Amelioration of *Cisplatin* Induced Nephrotoxicity in Swiss Albino Mice by *Rubia cordifolia* Extract. *J cancer Res Ther*. Vol 4(3): 111-115.
6. Wibowo, M.A. 2007. Uji antimikroba fraksi metanol dan dietil eter daun tanaman kesum (*Polygonum minus* Huds.). *Agripura*. Vol 3(2): 410-414.
7. Almey, Azlim, A.A., Ahmed Jalal Khan, C., Syed Zahir, I., Mustapha Suleiman, K., Aisyah, M.R., and Kamarul Rahim, K. 2010. Total phenolic content and primary antioxidant activity of methanolic and ethanolic extracts of aromatic plants leaves. *International Food Research Journal* 17: 1077-1084
8. Maizura, M., Aminah, A., aida, W.W.M. 2011. Total Phenolic Content and Antioxidant Activity of Kesum (*Polygonum minus*), Ginger (*Zingiber officinale*), and Tumeric (*Curcuma Longa*) Extract. *International Food Research Journal*. Volume 18: 526-531.
9. Nanasombat, S. and Teckchuen, N. 2009. Antimicrobial, antioxidant and anticancer activities of Thai local vegetables. *Journal of medicinal Plants Research*. Vol 3(5): 443-449.
10. Shelkea, T.T, Bhaskarb, V.H., Adkara, P.P, Jhaa, U., Oswala, R.J. 2011. Nephroprotective Activity of Ethanolic Extract of Stem Barks of *Crataeva nurvala* Buch Ham. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Researc*. Volume 2(10): 2712-2717.
11. Antunes, L.M., Darin, J.D. and Bianchi, M.D. 2000. Protective Effects of Vitamin C Against *Cisplatin*-Induced Nephrotoxicity and Lipid Peroxidation in Adult Rats: A Dose-Dependent Study. *Pharmacol Res*. Vol 41(4): 405-411.
12. Ezz-Din, D., Mohamed, S.G., Abdel, R.H.F. and Ahmed, E.A.M. 2011. Physiological and Histological Impact of *Azadirachta indica* (neem) Leaves Extract in A Rat Model of *Cisplatin*-Induced Hepato and Nephrotoxicity. *Journal of Medicinal Plants Research*. Vol 5(23): 5499-5506.
13. Wibowo, M.A., Anwari, M.S., Aulanni'am, Rahman, F. 2009. Skrinning Fitokimia Fraksi Methanol, Dietileter dan n-Heksana Ekstrak Daun Kesum (*Polygonum minus*). *Jurnal Penelitian Universitas Tanjungpura*. Volume 16(4): 54-60.
14. Lorraine, M.W and Sylvia, A.P. 2002. Pathophysiology: Clinical Concepts of Disease Processes. Mosby: USA.
15. Guyton, A.C. 2007. *Buku ajar Fisiologi Kedokteran*. Ed ke-7. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC.
16. Jorres, A., Ronco, C., and Kellum, J.A. 2010. *Management of Acute Kidney Problems*. XXXVI, 678 P, 101 illus, 46 in color, Hardcover. ISBN: 978-3-540-69413-7.
17. Gonzalez, P.D.S., Francisco, J.L.H., Fernando, P.B., Ana I.M. and Jose,

- M.L.N. 2011. Quercetin reduces cisplatin nephrotoxicity in rats without compromising its anti-tumor activity. *Neprol Dial Transplant*. Vol 0: 1-12.
18. Linus Paulus Institute. 2010. *Tea Phytochemicals*. <http://lpi.oregonstate.edu/infocenter/phytochemicals/tea/>. [Akses 1 April 2013].
 19. Jouad, H., Lacaille-Dubois, M.A., Lyoussi, B., Eddouks, M. 2001. Effects of the flavanoids extracted from *spargularia purpurea* Pers. on arterial blood pressure and renal function in normal and hypertensive rats. *Journal of Ethnopharmacology*. Vol 72(2): 159-163.
 20. Wibowo, M.A., Basuki, B.P., Muhammad, A.W., Aulanni'am. 2011. Anti Neoplastic Effect of Ethyl Acetate Fraction of Kesum Leaf with Lung Cancer of Animal Model. *Jurnal Kedokteran Hewan*. Vol 5(1): 1-5.
 21. Wibowo, M.A., Basuki, B.P., Muhammad, A.W., Aulanni'am. 2012. The n-heksane Fraction of Kesum (*Polygonum minus* L.) induce apoptosis the lung Epithelial Cells of the Ratus norvegicus that exposed by benzopyrene. *The 2nd International Conference of Life Science*. O-BB09.