

NASKAH PUBLIKASI SKRIPSI

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



Oleh:

JIHAN SAFITRI

I 21109008

**PROGRAM STUDI FARMASI
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS TANJUNGPURA
PONTIANAK
2013**

NASKAH PUBLIKASI SKRIPSI

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

**Sebagai Salah Satu Syarat untuk Memperoleh Gelar Sarjana Farmasi (S.Farm) pada
Program Studi Farmasi Fakultas Kedokteran
Universitas Tanjungpura Pontianak**



OLEH

**JIHAN SAFITRI
I 211 09 008**

**PROGRAM STUDI FARMASI
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS TANJUNGPURA
PONTIANAK
2013**

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

Abstrak

Cisplatin merupakan obat anti kanker yang banyak digunakan pada berbagai jenis kanker, tetapi penggunaannya dalam dosis tinggi dapat menimbulkan kerusakan hati (hepatotoksitas). Mekanisme hepatotoksitas ini disebabkan peningkatan produksi ROS (*Reactive Oxygen Species*) pada hati. Kesum (*Polygonum minus* Huds.) diketahui memiliki aktivitas antioksidan, dengan hasil skrining fitokimia yang memperlihatkan bahwa senyawa yang terkandung pada ekstrak dan fraksi metanol daun kesum yaitu flavonoid, alkaloid, saponin, polifenol, tanin dan triterpenoid. Penelitian ini dilakukan dengan tujuan untuk mengetahui efek hepatoprotektor fraksi metanol daun kesum. Lima belas ekor tikus dibagi secara acak dalam lima kelompok, yaitu kelompok kontrol CMC, kelompok kontrol *cisplatin* (5 mg/kg BB), kelompok dosis I (4,55 mg/kg BB), II (9,09 mg/kg BB) dan III (18,19 mg/kg BB) yang diberi fraksi metanol daun kesum selama sepuluh hari. Data dianalisis dengan *One Way ANOVA* yang dilanjutkan dengan uji LSD, dan uji *Mann-Whitney*. Hasil penelitian membuktikan bahwa *cisplatin* dapat menyebabkan hepatotoksitas dengan kenaikan kadar SGOT, SGPT dan derajat kerusakan hati yang tinggi dibandingkan dengan kelompok kontrol CMC. Hasil penelitian ini juga membuktikan bahwa fraksi metanol daun kesum memiliki aktivitas sebagai hepatoprotektor, dimana dosis III (18,19 mg/kg BB) fraksi metanol daun kesum memperlihatkan penurunan kadar SGOT dan SGPT terbesar, sedangkan dosis I (4,55 mg/kg BB) fraksi metanol daun kesum memperlihatkan penurunan derajat kerusakan hati terbesar akibat penginduksian *cisplatin*.

Kata kunci : Kesum, *Cisplatin*, SGOT, SGPT, Derajat Kerusakan Hati

HEPATOPROTECTIVE ACTIVITY TEST OF METHANOL FRACTION FROM LEAVES OF KESUM (*Polygonum minus* Huds) ON CISPLATIN INDUCED WISTAR STRAIN WHITE RATS

Abstract

Cisplatin is an anti-cancer drug that is widely used in various types of cancer, but if used in high doses, cisplatin can cause liver damage (hepatotoxicity). Mechanism of hepatotoxicity is due to increase production of ROS (Reactive Oxygen Species) in the liver. Kesum (*Polygonum minus* Huds.) are known have antioxidant activity, which the results of the phytochemical screening showed that methanol extract and fraction from kesum leaves contain flavonoid, alkaloid, saponin, polyphenol, tannin and triterpenoid compounds. The purpose of this research is to determine the hepatoprotective effects of methanol fraction from kesum leaves. Fifteen rats were divided into five groups randomly, which are control group of CMC, control group of cisplatin (5 mg / kg BW), group of dose I (4.55 mg / kg BW), II (9.09 mg / kg BW) and III (18.19 mg / kg BW) were given fraction of methanol extracted from kesum leaves for ten days. The data was analyzed by One Way ANOVA followed by LSD test, and Mann-Whitney test. The results showed that cisplatin can cause hepatotoxicity which increase levels of AST, ALT and a high degree of liver damage which compared to the control group of CMC. The results also showed that methanol fraction from kesum leaves has hepatoprotective activity, which dose III (18.19 mg / kg BW) of methanol fraction from kesum leaves showed the most decrease levels of AST and ALT, while dose I (4.55 mg / kg BW) of methanol fraction from kesum leaves showed the most degree of liver damage caused by cisplatin inducing.

Keyword : Kesum, Cisplatin, AST, ALT, Degree of Liver Damage

PENDAHULUAN

Kanker merupakan salah satu penyakit penyebab utama kematian di seluruh dunia. Menurut data Depkes RI (2010), kanker merupakan penyebab kematian ke-5 di Indonesia dan mengalami peningkatan secara bermakna (Risksedas, 2007). *Cisplatin* merupakan obat anti kanker yang penggunaannya dalam dosis tinggi dapat menyebabkan terjadinya hepatotoksitas (El Sayyad dkk, 2009 ; Liu dkk, 1998). Mekanisme induksi hepatotoksitas dari *cisplatin* adalah melalui peningkatan produksi ROS yang dapat menyebabkan stress oksidatif pada sel sehingga memacu terjadinya kematian sel (Sadzuka dkk, 1992; Siddik dkk, 2003; Brojovic dkk, 2010; Desoiza, 2002). Menurut Michael dan Cynthia (2006), mekanisme kerusakan hati yang disebabkan oleh obat melibatkan 2 jalur, hepatotoksitas langsung dan reaksi imun yang merugikan, termasuk respon imun adaptif dan bawaan.

Senyawa antioksidan dapat menghambat stress oksidatif dengan cara mengikat radikal bebas dan mencegah pembentukan radikal bebas dengan merubahnya menjadi radikal bebas yang kurang reaktif atau merubahnya menjadi senyawa non radikal (Panovska dkk, 2005; Packer, 1995). Tanaman Kesum (*Polygonum minus* Huds.) merupakan salah satu tanaman endemik di wilayah Kalimantan Barat. Penelitian mengenai aktivitas kesum telah banyak dilakukan seperti yang telah dilaporkan salah satunya yaitu, ekstrak air, metanol dan etanol

daun kesum memiliki aktivitas antioksidan (Fauzan dkk, 2007; Huda-Fauzan dkk, 2009; Qader dkk, 2011).

Penelitian tentang kandungan senyawa kimia yang terdapat dalam tanaman kesum juga telah banyak dilakukan. Wibowo (2009) melaporkan bahwa fraksi metanol kesum mengandung senyawa golongan fenolik, steroid, flavonoid dan alkaloid. Mien dan Mohammed (2000) telah mengidentifikasi flavonoid yang terkandung dalam ekstrak metanol daun kesum salah satunya yaitu kuersetin, dimana kuersetin ini memiliki aktivitas sebagai antioksidan.

Berdasarkan paparan tersebut, maka akan dilakukan penelitian guna mengetahui aktivitas kandungan fraksi metanol daun kesum sebagai hepatoprotektor yang diberikan pada tikus putih jantan galur wistar yang diinduksi dengan *cisplatin*. Aktivitas ini dilihat berdasarkan pengukuran kadar SGOT dan SGPT pada serum darah tikus menggunakan alat spektrofotometri UV-VIS dan derajat kerusakan hati melalui pemeriksaan histopatologi hati tikus.

BAHAN DAN METODE

Waktu dan tempat

Penelitian ini dilakukan pada Februari sampai April 2013. Tempat penelitian meliputi Laboratorium Farmasetika dan Farmakologi Fakultas Kedokteran UNTAN Pontianak dan Laboratorium Biologi Fakultas MIPA UNTAN Pontianak.

Alat dan Bahan

Alat yang digunakan yaitu berupa bejana maserasi, neraca

analitik, spuit injeksi dan oral, ayakan no. 60, penangas air, mikroskop, *centrifuge*, mikropipet, oven, kertas film, blok parafin, mikrotom, *incubator*, desikator, *rotary evaporator*, corong buchner, pompa vakum, cawan penguap, batang pengaduk, termometer, vortex dan spektrofotometer UV-VIS.

Bahan yang digunakan yaitu simplisia daun kesum, pelarut metanol, pelarut etil asetat, pelarut n-heksan, kertas saring, kloroform, asam klorida, larutan basa ammonia 1%, asam asetat glasial, pereaksi meyer dan dragendorf, serbuk magnesium, H₂SO₄, larutan FeCl₃ 1%, larutan CMC 1%, *cisplatin*, kit reagen SGOT dan SGPT, organ hati tikus, NaCl fisiologis 0,9%, larutan fiksatif Bouin, alkohol (70%, 80%, 90%, 95%, dan 100%), xylol, parafin, aquades, pewarna hematoksilin dan eosin.

Cara kerja

Persiapan hewan percobaan

Tikus putih jantan galur Wistar berumur 2-3 bulan dengan berat badan 100-200 gram dan sehat.

Pembuatan ekstrak dan fraksi

Proses ekstraksi dilakukan dengan metode maserasi menggunakan metanol selama 5 hari, kemudian di fraksinasi dengan metode fraksinasi bertingkat menggunakan pelarut N-heksan, etil asetat dan metanol berturut-turut.

Skrining Fitokimia

Skrining fitokimia dilakukan menggunakan uji tabung. Adapun uji skrining fitokimia yang dilakukan meliputi pemeriksaan alkaloid,

polifenol, tanin, flavonoid, steroid-triterpenoid dan saponin.

Penentuan dosis *cisplatin*

Cisplatin diberikan melalui injeksi intra peritoneal, dengan dosis sebesar 5 mg/kg BB tikus untuk semua kelompok perlakuan kecuali kelompok CMC (Ezz-din dkk, 2011).

Pembuatan larutan fraksi dan penentuan dosis

Dosis yang digunakan untuk tikus adalah 4,55 mg/200 gBB (dosis 1), 9,09 mg/200 gBB (dosis 2) dan 18,19 mg/200 gBB (dosis 3). Fraksi dibuat dalam suspensi sebanyak 10 ml, dengan larutan CMC 1% yang ditambahkan hingga 10 ml.

Perlakuan terhadap hewan percobaan

Perlakuan dilakukan dengan membagi lima belas tikus kedalam lima kelompok secara acak. Kelompok I hanya diberikan suspensi CMC 1% sebagai kontrol CMC selama 10 hari, kemudian pada hari ke sepuluh tikus dikorbankan. Kelompok II diberikan dosis tunggal *cisplatin* 5 mg/kg BB melalui injeksi peritoneal dan dibiarkan selama 5 hari, kemudian dikorbankan. Kelompok III, IV dan V diberikan variasi dosis I, II dan III fraksi metanol daun kesum selama 10 hari, dimana pada hari ke lima, 1 jam setelah pemberian variasi dosis, tikus diinduksi *cisplatin* 5 mg/kg BB secara intra peritoneal. Pada hari ke sepuluh, tikus dikorbankan untuk diukur kadar SGOT dan SGPT dalam serum dan derajat kerusakan hati melalui pemeriksaan preparat histologi hati tikus.

Pengukuran kadar SGOT/SGPT

Darah tikus di sentrifugasi pada kecepatan 1000 rpm selama 20 menit untuk diambil serumnya. Serum darah diambil sebanyak 100 μ l, kemudian ditambahkan reagent SGOT/SGPT sebanyak 1000 μ l. Absorbansi selanjutnya diukur pada menit ke-1, 2 dan 3 (IFCC, 1980).

Pengukuran Derajat Kerusakan Hati

Preparat histopatologi diperiksa di bawah mikroskop masing-masing pada 5 lapang pandang mikroskopik dengan pembesaran 100x dan pembesaran 400x. Perubahan histopatologi yang diamati meliputi adanya degenerasi lemak, degenerasi hidropik, dan nekrosis. Skor penilaian derajat kerusakan hati yaitu : 0 untuk tidak ada lesi, 1 untuk lesi setempat, 2 untuk lesi di beberapa tempat, dan 3 untuk lesi merata.

Analisis data

Data diolah dengan menggunakan program komputer SPSS 17.0 *for windows*, menggunakan uji statistik *One way ANOVA*. Jika variabel tidak berdistribusi normal atau varians tetap tidak sama, dipilih uji *Kruskal-Wallis* yang dilanjutkan dengan uji *Mann-Whitney*.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil ekstraksi pada penelitian ini diperoleh ekstrak metanol kental daun kesum sebanyak 78,349 gram dengan rendemen sebesar 5,7%. Fraksi metanol kental daun kesum yang didapat sebanyak 26,24 gram, dengan rendemen sebesar 52,48%. Hasil skrining fitokimia memperlihatkan bahwa

ekstrak dan fraksi metanol daun kesum mengandung senyawa flavonoid, tanin, triterpenoid, alkaloid, saponin dan polifenol. Hasil pengukuran susut pengeringan ekstrak dan fraksi metanol daun kesum berturut-turut adalah 18,603% dan 9,1088%. Hasil ini membuktikan bahwa ekstrak yang digunakan merupakan ekstrak kental dan fraksi yang digunakan juga merupakan fraksi kental. Pernyataan ini sesuai dengan teori yang menyebutkan bahwa ekstrak kental merupakan ekstrak dengan konsistensi yang liat pada keadaan dingin, sukar dituang dan persentase kandungan air dan pelarut dalam ekstrak mencapai 30% (Voight, 1995). Hasil pengukuran kadar SGOT, SGPT dan derajat kerusakan hati pada penelitian ini dapat dilihat pada tabel 1. Hasil pengukuran kadar SGOT memperlihatkan semua tikus pada kontrol *cisplatin* mengalami kerusakan hati. Hal ini dapat dibuktikan dengan tingginya kadar SGOT pada kontrol *cisplatin* yaitu rata-rata sebesar 83,36 U/L yang berbeda signifikan ($p < 0,05$) dibandingkan dengan kadar normal SGOT pada kontrol CMC yaitu sebesar 14,09 U/L. Menurut Mangkoewidjojo (1988), kadar normal SGOT 45,7-80,8 U/L. Hasil pengukuran rata-rata kadar SGOT pada kelompok dosis 1, 2 dan 3 berturut-turut sebesar 50,13 (U/L), 25,94 (U/L) dan 22,96 (U/L), dimana dosis 1 mempunyai perbedaan yang signifikan dengan kontrol *cisplatin* dan kontrol CMC, sedangkan pada dosis 2 dan 3 tidak ada perbedaan secara signifikan dengan kontrol CMC, tetapi terdapat perbedaan yang nyata dengan kontrol *cisplatin*.

Tabel 1. Hasil Uji Statistik Kadar SGOT, SGPT dan Derajat Kerusakan Hati

Perlakuan	Kadar SGOT (U/L)	Kadar SGPT (U/L)	Derajat Kerusakan Hati
Kontrol CMC	14.09 ± 8.73 ^a	8.36 ± 6.07 ^a	11,67±5,69 ^a
Kontrol <i>Cisplatin</i>	83.36 ± 8.91 ^b	53.28 ± 10.65 ^b	68,00±12,49 ^b
Dosis I	50.13 ± 19.15 ^c	24.35 ± 11.91 ^a	0,67±1,16 ^c
Dosis II	25.94 ± 13.84 ^a	28.24 ± 8.16 ^a	11,67±4,04 ^a
Dosis III	22.96 ± 8.73 ^a	20.56 ± 9.27 ^a	6,67±3,79 ^a

Angka yang diikuti oleh huruf yang berbeda pada kolom yang sama menunjukkan beda nyata ($p < 0.05$) pada uji LSD untuk kadar SGOT/SGPT dan uji *Mann-Whitney* untuk derajat kerusakan hati dengan taraf 5%.

Tetapi meskipun demikian terjadi penurunan aktivitas enzim SGOT pada ketiga dosis tersebut, dimana penurunan kadar SGOT yang terjadi tidak tergantung pada besar dosis yang diberikan, karena antara perlakuan dengan peningkatan dosis ternyata berbanding lurus dengan besar penurunan kadar SGOT tersebut, dengan dosis 3 fraksi metanol daun kesum merupakan dosis yang memperlihatkan penurunan kadar SGOT tertinggi dan mendekati kadar normalnya pada kontrol CMC.

Hasil pengukuran kadar SGPT memperlihatkan terdapat perbedaan yang nyata pada kontrol yang diberi perlakuan CMC yaitu sebesar 8,36 (U/L) dengan kelompok kontrol yang diinduksi dengan *cisplatin* yaitu sebesar 53,28 (U/L). Menurut Mangkoewidjojo (1988), kadar normal SGPT pada tikus adalah sebesar 17,5-30,2 U/L. Peningkatan kadar SGPT pada serum tikus akibat penginduksian *cisplatin* membuktikan bahwa *cisplatin* menyebabkan hepatoksisitas, karena terdapat perbedaan signifikan kadar SGPT pada kedua kelompok kontrol

tersebut, dimana hepatoksisitas yang terjadi bersifat akut. Menurut Stanley dan Delaney (1990), kerusakan akut terjadi ketika kadar SGPT yang proporsinya besar di dalam hati dan lebih spesifik daripada SGOT, meningkat dan lebih tinggi dibandingkan kadar normalnya. Kerusakan hati yang terjadi pada penelitian ini bersifat kerusakan akut karena menurut AIDSC (1996), kerusakan akut terjadi ketika peningkatan kadar SGPT lebih dari lima kali dari kadar normalnya.

Pemberian dosis 1, 2 dan 3 fraksi metanol daun kesum masing-masing selama 10 hari memperlihatkan bahwa nilai rata-rata kadar SGPT berturut-turut sebesar 24,35 (U/L), 28,24 (U/L) dan 20,56 (U/L). Hasil penelitian ini membuktikan bahwa dosis 1, 2 dan 3 fraksi metanol daun kesum memberikan efek penurunan kadar SGPT, dengan dosis 3 memperlihatkan penurunan kadar SGPT tertinggi dibandingkan dengan dosis lainnya, dimana penurunan kadar SGPT yang terjadi tergantung pada besar dosis yang diberikan, karena antara perlakuan dengan

peningkatan dosis ternyata tidak berbanding lurus dengan besar penurunan kadar SGPT yang terjadi.

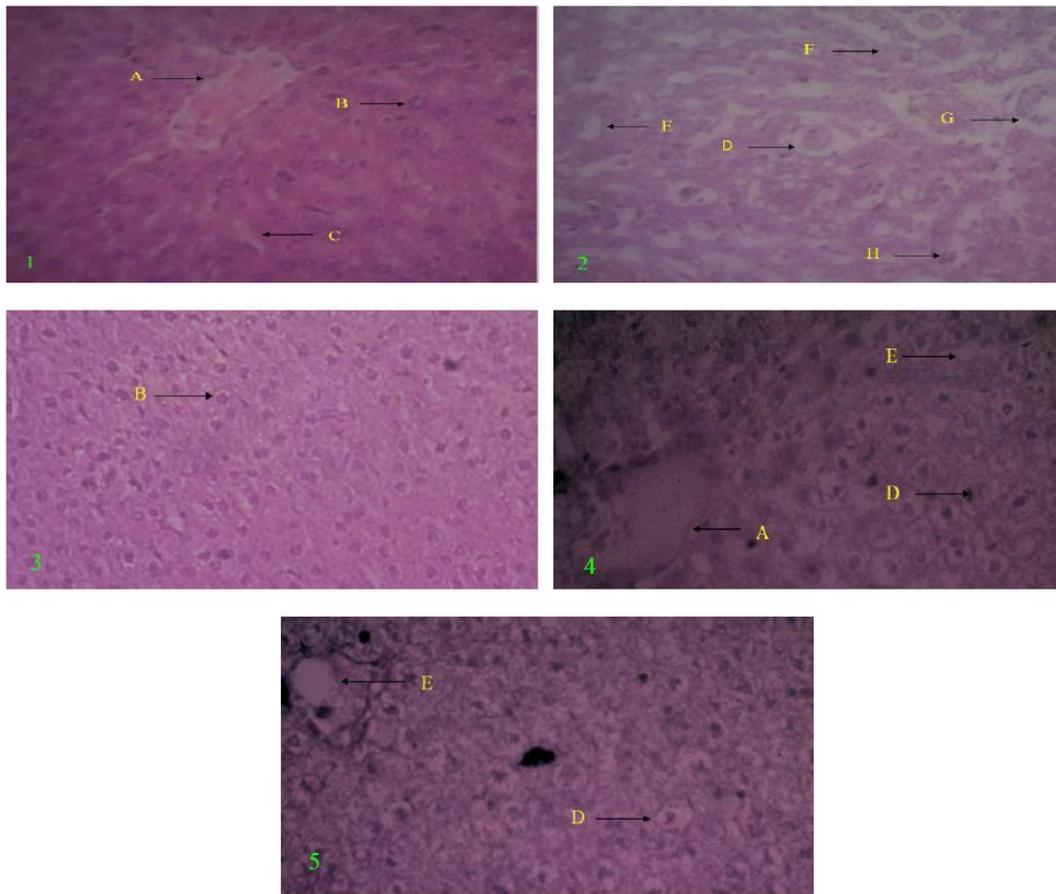
Respon sel hati pasca penginduksian *cisplatin* pada penelitian ini yang terjadi berupa degenerasi dan kematian sel (nekrosis). Hal ini sesuai dengan pernyataan Rusmiati dan Lestari (2004), bahwa adanya zat yang bersifat toksik pada hati ditandai dengan adanya degenerasi sel yang meliputi degenerasi hidropik, degenerasi lemak dan nekrosis. Berdasarkan hasil foto preparat hepar pada gambar 1 dengan perbesaran 100x, tampak sel hati pada kontrol *cisplatin* memperlihatkan terjadinya degenerasi hidropik, degenerasi lemak dan nekrosis seperti inti piknotik, karioreksis dan kariolisis.

Sel yang mengalami degenerasi hidropik pada kontrol *cisplatin* disini terlihat membengkak dan vakuola membesar. Hal ini sesuai dengan teori yang menyatakan bahwa degenerasi hidropik merupakan pertanda awal kerusakan sel yang dikarenakan terganggunya permeabilitas dari membran sel akibat penurunan jumlah ATP, sehingga memudahkan masuknya molekul air dari ekstrasel ke intrasel secara berlebihan yang ditandai dengan pembengkakan sel dan vakuola yang membesar (Chang, 1998). Selain degenerasi lemak, pada kontrol *cisplatin* juga terjadi degenerasi lemak dimana terbentuk vakuola lemak dengan inti berada ditepi sel hati. Menurut Sudiono dkk (2003), degenerasi lemak terjadi karena terganggunya metabolisme lemak yang menyebabkan sintesis dan sekresi lemak tidak seimbang,

akibatnya lemak akan terakumulasi dan mendesak inti ke bagian tepi sel hati. Pada kontrol *cisplatin*, sel hati juga mengalami nekrosis yang ditandai dengan inti sel mengecil dan berwarna kehitaman (inti piknotik), inti sel yang pecah (karioreksis), dan inti sel yang menghilang (kariolisis).

Wulandari dkk (2005) dan Sudiono (2003) menyatakan bahwa jika degenerasi lemak terus berlangsung, maka hepatosit akan mengalami nekrosis, karena terganggunya fungsi sel menyebabkan pecahnya liposom sehingga mengeluarkan enzim hidrolitik ke dalam sel, yang kemudian enzim ini melarutkan kromatin, sehingga menyebabkan inti sel menjadi pecah dan menghilang.

Pemberian dosis 1, dosis 2 dan dosis 3 fraksi metanol daun kesum pada penelitian ini menyebabkan adanya mekanisme perbaikan sel hati yang rusak akibat *cisplatin*, dimana terlihat bahwa derajat kerusakan hati yang terjadi tidak sebesar derajat kerusakan yang terjadi pada sel hati yang diberi perlakuan *cisplatin*. Perbaikan yang terjadi disini tergantung pada besar dosis yang diberikan karena antara perlakuan dengan peningkatan dosis ternyata tidak berbanding lurus dengan besar penurunan derajat kerusakan hati yang terjadi. Hasil perhitungan derajat kerusakan hati pada kelima kelompok perlakuan dapat dilihat pada tabel 1. Nilai rata-rata perhitungan derajat kerusakan hati pada kelompok kontrol *cisplatin* sebesar 68, kontrol CMC sebesar 11,67, dosis 1 sebesar 0,67, dosis 2 sebesar 11,67 dan dosis 3 sebesar 6,67.



Gambar 1. Perubahan Histopatologi Sel Hati

Keterangan : vena sentralis (A), hepatosit (B), dan sinusoid (C), dengan perubahan histopatologi yang terjadi pada sel hati normal (1), sel hati yang rusak akibat penginduksian *cisplatin* (2), pemberian dosis 1 (3), pemberian dosis 2 (4), dan pemberian dosis 3 (5) yaitu: degenerasi hidropik (D), degenerasi lemak (E), inti piknotik (F), karioreksis (G) dan kariolisis (H).

Hasil pengukuran derajat kerusakan hati pada penelitian ini memperlihatkan bahwa terdapat perbedaan yang nyata pada dosis 1 dibandingkan dengan kontrol CMC dan kontrol *cisplatin*, sedangkan pada dosis 2 dan 3 tidak terdapat perbedaan yang signifikan dengan kontrol CMC, tetapi terdapat perbedaan signifikan dengan kontrol *cisplatin*. Hal ini membuktikan bahwa dosis 1, 2 dan 3 fraksi metanol daun kesum dapat

menurunkan derajat kerusakan hati yang disebabkan penggunaan *cisplatin*, dimana kelompok tikus yang diberi dosis 1 fraksi metanol daun kesum memperlihatkan proses regenerasi sel yang lebih cepat dibandingkan kelompok tikus tanpa pemberian fraksi metanol daun kesum.

Regenerasi yang terjadi dikarenakan pemberian dosis 1 fraksi metanol daun kesum menyebabkan penurunan derajat kerusakan hati

yang lebih besar dibandingkan dengan kontrol CMC, yaitu sebesar 0,67, yang ditandai dengan tidak adanya perubahan pada sel hati seperti degenerasi hidropik, degenerasi lemak dan nekrosis. Hal ini sesuai dengan pernyataan Lingga dkk (2009), dimana penurunan kerusakan pada sel hati yang lebih rendah dibandingkan kerusakan yang terjadi pada keadaan normal, disebabkan karena adanya proses regenerasi yang lebih cepat dibandingkan proses regenerasi pada keadaan normalnya.

Kesum mengandung berbagai zat kimia seperti flavonoid, triterpenoid, steroid, alkaloid, dimana pada penelitian ini ekstrak metanol dan fraksi metanol daun kesum mengandung polifenol, flavonoid, alkaloid, saponin, triterpenoid dan tanin. Senyawa-senyawa metabolit sekunder ini telah diteliti aktivitasnya sebagai antioksidan, seperti triterpenoid dan saponin yang memiliki aktivitas peredam radikal bebas dengan bertindak sebagai *scavenger* (Topcu, 2007; Elekofehinti, 2012). Selain itu, Yuhernita (2011) dan Comalada dkk (2006) juga menyatakan bahwa senyawa golongan alkaloid dan flavonoid dapat berkhasiat sebagai antioksidan melalui aktivitasnya sebagai *scavenger*.

Beberapa penelitian lain juga telah membuktikan bahwa senyawa-senyawa ini tidak hanya berperan sebagai antioksidan, tetapi juga memiliki aktivitas sebagai agen anti inflamasi. Kim dkk (2011) dan Boorowski (2004) menyebutkan bahwa saponin dan alkaloid dapat menurunkan produksi TNF- α melalui penghambatan aktivasi NF- κ B. Tidak hanya itu, tanin, flavonoid

triterpenoid juga dapat menghambat produksi sitokin tersebut (Erlegman dkk, 2008; Ahmad dkk, 2006). Mien dan Mohammed (2000) telah mengidentifikasi flavonoid yang terkandung pada daun kesum salah satunya yaitu kuersetin. Mekanisme penurunan kadar SGOT, SGPT dan derajat kerusakan hati pada penggunaan *cisplatin* diduga karena adanya kandungan senyawa antioksidan kuersetin pada daun kesum, dimana menurut Janbaz dkk (2003), mekanisme kerja kuersetin sebagai hepatoprotektor dalam menurunkan kadar SGOT dan SGPT salah satunya melalui aktivitasnya sebagai *scavenger* radikal bebas. Seperti yang telah diketahui, kesum merupakan tanaman yang memiliki aktivitas antioksidan yang tinggi, dengan aktivitas antioksidan >70% pada pengujian antioksidan seperti penghambatan radikal DPPH, lipid peroksida dan superoksida, dan juga kandungan fenoliknya yang tinggi (Vimala, 2011).

Kuersetin adalah senyawa flavonol dengan aktivitas antioksidan yang kuat, dengan kekuatan 4-5 kali lebih tinggi dibandingkan vitamin C dan vitamin E (Middleton dkk, 2000). Penelitian yang dilakukan oleh Kuhlmann dkk (2012) membuktikan bahwa kuersetin yang diberikan bersamaan dengan *cisplatin* dapat menurunkan nefrotoksisitas yang disebabkan oleh *cisplatin*. Mekanisme kerja kuersetin dalam menurunkan kadar SGOT dan SGPT diduga karena aktivitasnya sebagai *scavenger*. Melalui mekanisme tersebut, kuersetin dapat menurunkan akibat dari stres oksidatif dan mencegah timbulnya kerusakan oksidatif seperti peroksida

lipid dan DNA teroksidasi, dengan bertindak sebagai *scavenger* ROS yang dihasilkan oleh penggunaan *cisplatin*. Jika stres oksidatif yang disebabkan oleh *cisplatin* tersebut dapat dicegah dan/atau diperbaiki oleh kuersetin, maka apoptosis dan/atau nekrosis pada sel hati yang dapat memacu diproduksinya mediator-mediator hepatotoksik seperti TNF- α , IL-1 dan IFN- γ dapat dikurangi agar produksinya di dalam hati seimbang dengan produksi mediator-mediator hepatoprotektor seperti IL-6 dan IL-10, karena sel hati yang rusak dapat menyebabkan keluarnya enzim-enzim ini dari sel dan masuk ke pembuluh darah melebihi keadaan normal dan kadarnya yang meningkat di dalam darah, yang jika kerusakan ini dapat diperbaiki atau dicegah, maka kadar enzim-enzim ini di dalam darah akan kembali normal akibat adanya perbaikan pada sel hati tersebut oleh kuersetin.

Regenerasi sel yang cepat pada penelitian ini akibat pemberian fraksi metanol daun kesum diduga dikarenakan kandungan kuersetin pada daun kesum tersebut yang memiliki aktivitas terhadap mediator inflamasi, sehingga menyebabkan penurunan derajat kerusakan hati, dimana menurut Guyton dan Hall (2007) regenerasi sel dipengaruhi oleh sitokin seperti *tumor necrosis factor* dan interleukin yang terdapat pada sel kuppfer sebagai mediator inflamasi.

Kuersetin diketahui dapat menghambat produksi TNF- α dan meningkatkan produksi IL-10 melalui penghambatan aktivasi NF- κ B pada makrofag (Comalada, 2006), dimana kuersetin yang terkandung di

dalam daun kesum ini diduga meningkatkan regenerasi hati melalui aktivitasnya dalam menekan produksi mediator hepatotoksik yaitu TNF- α dan meningkatkan produksi mediator hepatoprotektor yaitu IL-10, sehingga menyebabkan TNF- α tersebut berkurang aktivitasnya dalam memacu inflamasi atau kerusakan pada jaringan hati, dan IL-10 yang produksinya ditingkatkan oleh kuersetin tersebut memacu perbaikan sel hati yang rusak akibat penggunaan *cisplatin* melalui aktivitasnya sebagai agen anti inflamasi.

Hasil penelitian ini memperlihatkan bahwa besar dosis yang menyebabkan penurunan kadar SGOT dan SGPT terbesar akibat penggunaan *cisplatin*, berbeda dengan besar dosis yang dapat menurunkan derajat kerusakan hati akibat penggunaan agen tersebut. Hal ini dikarenakan peningkatan kadar SGOT tidak selalu berhubungan langsung dengan kerusakan hati, karena SGOT merupakan enzim mitokondria yang tidak hanya ditemukan pada hati, tetapi juga di jantung, otot rangka, dan organ lainnya. Selain itu, faktor stres diduga merupakan salah satu pencetus terjadinya kerusakan sel, yang menyebabkan kadar SGOT dan SGPT melebihi kadar normalnya didalam darah, karena menurut Macfarlane (2000), selain agen kimia, faktor stress seperti kekurangan suplai oksigen, aktivitas fisik yang berlebihan, trauma, suhu lingkungan yang tidak stabil, juga merupakan salah satu penyebab terjadinya kerusakan sel. Mekanisme kerja fraksi metanol daun kesum yang berbeda dalam menurunkan

kadar SGOT, SGPT dan derajat kerusakan hati juga diduga berperan terhadap perbedaan dosis yang terjadi, dimana dalam menurunkan kadar SGOT dan SGPT, kuersetin diduga bekerja sebagai antioksidan, sedangkan pada dalam menurunkan derajat kerusakan sel hati, kuersetin diduga bekerja pada mediator inflamasi seperti TNF- α dan IL-10. Oleh karena itu besar dosis yang digunakan dalam menurunkan kadar SGOT dan SGPT berbeda dengan besar dosis yang digunakan untuk menurunkan derajat kerusakan hati.

Kuersetin telah diteliti dapat meningkatkan efikasi dari *cisplatin* sebagai agen kemoterapi, bekerja secara sinergis dengan *cisplatin* melalui peningkatan efek anti-proliferasinya (Daker dkk, 2012). Oleh karena itu, dari berbagai metabolit sekunder yang terkandung pada fraksi metanol daun kesum seperti flavonoid, alkaloid, saponin, triterpenoid, polifenol, dan tanin, fraksi ini dapat digunakan sebagai hepatoprotektor dalam mengatasi efek samping penggunaan *cisplatin*, yang ditunjukkan dengan penurunan kadar SGOT, SGPT dan derajat kerusakan hati, melalui aktivitasnya sebagai antioksidan dan pengaruhnya terhadap mediator inflamasi, sehingga dapat mencegah dan/atau memperbaiki sel hati yang rusak akibat penggunaan *cisplatin*, dan juga mungkin dapat digunakan sebagai agen ko-kemoterapi pada penggunaan agen kemoterapi *cisplatin* tanpa mengganggu efikasi terapi dari *cisplatin* tersebut sebagai agen kemoterapi.

Kesimpulan

Berdasarkan data pengukuran kadar SGOT, SGPT dan derajat kerusakan hati dapat disimpulkan bahwa *cisplatin* dapat menginduksi kerusakan hati dan fraksi metanol daun kesum (*Polygonum minus* Huds.) memiliki aktivitas hepatoprotektor pada tikus putih jantan galur wistar yang diinduksi *cisplatin*.

UCAPAN TERIMAKASIH

Ucapan terima kasih saya sampaikan kepada *Comunity Development & Outreaching* (COMDEV) Universitas Tanjungpura yang telah membiayai penelitian ini melalui Beasiswa Parsial *Outreaching* Bantuan Riset Periode 10 tanggal 13 Juni 2013.

DAFTAR PUSTAKA

- Bonrowski PJ. 2004. Methodes and preparations of extracts of uncaria with reduced alkaloid content. *Patent Application Publication*: 0068130
- Brozovic A, Ambriović-Ristov A, Osmak M. 2010. The relationship between cisplatin-induced reactive oxygen species, glutathione, and BCL-2 and resistance to cisplatin. *Crit. Rev. Toxicol.*, 40, 347–359
- Comalada M. 2006. Inhibition of pro-inflammatory markers in primary bone marrow-derived mouse macrophages by naturally occurring flavonoids: Analysis of the structure–activity relationship. *Biochemical pharmacology*: (72)1010–1021

- Daker M, Ahmad M, Khoo A. 2012. Quercetin-induced inhibition and synergistic activity with cisplatin – a chemotherapeutic strategy for nasopharyngeal carcinoma cells. *Cancer Cell International*: (12) 34
- Desoize B, Madoulet C. 2002. Particular aspects of platinum compounds used at present in cancer treatment. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 42, 317–325.
- El-Sayyad HI, Ismail MF, Shalaby FM, Abou-ElMagd RF, Gaur RL, Fernando A, dkk. 2009. Histopathological effects of cisplatin, doxorubicin and 5-fluorouracil (5-FU) on the liver of male albino rats. *Int J Biol Sci*
- Elekofehinti OO, Adanlawo IG, Saliu JA, Sodehinda SA. 2012. Saponins from *Solanum anguivi* fruits exhibit hypolipidemic potential in *Rattus norvegicus*. *Der Pharmacia Lettre*: 4 (3) 811-814.
- Erlejman AG, Jagggers G, Fraga CG, Oteiza PI. 2008. TNF alpha-induced NF-kappaB activation and cell oxidant production are modulated by hexameric procyanidins in Caco-2 cells. *Arch Biochem Biophys*; 476(2):186-195.
- Faujan N, Abdullah N, Sani A, Babji A. 2007. Antioxidative activities of water extracts of some Malaysian herbs. *ASEAN Food J.*, 14: 61-68.
- Guyton dan Hall. 2009. *Textbook of Medical Physiology*. Philadelphia: W.B.Saunders
- Huda-Faujan N, Noriham A, Norrakiah A, Babji A. 2010. Antioxidant activity of plants methanolic extracts containing phenolic compounds. *Afr. J. Biotechnol.*, p.8.
- Janbaz KH, Saeed SA, Gilani AH. 2004. Studies on the protective effects of caffeic acid and quercetin on chemical-induced hepatotoxicity in rodents. *Phytomedicine*: (11) 424–430
- Kim S, Shim S, Choi DS, Kim JH, Kwon YB, Kwon J. 2011. Modulation of LPS-stimulated astroglial activation by ginseng total saponins. *J Ginseng Res*: (35) 80-
- Kuhlman MK, Horsch E, Burkhardt G. 1998. Reduction of cisplatin toxicity in cultured renal tubular cells by the bioflavonoid quercetin. *Arch Toxicol*; (72)536-540.85
- Liu J, Liu Y, Habeebu SS, Klaassen CD. 1998. Metallothionein (MT)-null mice are sensitive to cisplatin-induced hepatotoxicity. *Toxicol Appl Pharmacol* ;149: 24-31
- Macfarlane PS, Reid, Callander R. 2000. *Pathology Illustrated*. Edisi 5. China : Churchill Livingstone
- Mangkoewidjojo. 1988. *Pemeliharaan, Pembiakan, dan Penggunaan Hewan Percobaan di Daerah Tropis*. Jakarta :UI Press.
- Michael PH dan Cynthia Ju. 2006. Mechanisms of drug-induced

- liver injury. *The AAPS Journal*; 8 (1) Article 6
- Mien KH, Mohammed S. 2000. Flavonoid (Myricetin, Quercetin, Kaempferol, Luteolin, and Apigenin) Content of Edible Tropical Plants. *J Agric Food Chem*: 49(6) 3106-12
- Middleton k, Kandaswami C, Theoharides CT. 2000. The effects of plant flavonoids on mammalian cells: Implications for inflammation, heart disease, and cancer.
- Packer L dan Ong ASH. 1998. Biological Oxidant and Antioxidant: Molecular Mechanism and Health Effects. *Campaign Illinois: AOCS Pr.*
- Panovska TK, Kulenova S, Stefova M. 2005. In vitro antioxidant activity of some *Teucrium species (Lamiaceae)*. *Ada Pharm*;55:207-14. *Pharmacol Rev*: (52)673–751
- Qader SW, Abdulla MA, Chua LS, Najim N, Zain MM, Hamdan S. 2011. Antioxidant, Total Phenolic Content and Cytotoxicity Evaluation of Selected Malaysian Plants. *Molecules*, 16: 3433-3443
- Sadzuka Y, Shoji T, Takino Y. 1992. Effect of cisplatin on the activities of enzymes which protect against lipid peroxidation. *Biochem Pharmacol*; 43: 1 873–1 875.
- Riset Kesehatan Dasar. 2007. Jakarta: *Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan*, Departemen Kesehatan, Republik Indonesia.
- Sadzuka Y, Shoji T, Takino Y. 1992. Effect of cisplatin on the activities of enzymes which protect against lipid peroxidation. *Biochem Pharmacol*; 43: 1 873–1 875.
- Siddik ZH. 2003. Cisplatin: mode of cytotoxic action and molecular basis of resistance. *Oncogene*; 22: 7265–7279
- Sudiono. 2003. *Ilmu Patologi*. Jakarta: Penerbit buku kedokteran
- Topcu G, Ertas A, Kolak U, Ozturk M, Ulubelen A. 2007. Antioxidant activity tests on novel triterpenoids from *Salvia macrochlons*. *Arkivoc*: (7) 195-208.
- Vimala S, Rohana S, Rashih AA, Juliza M. 2011. Antioxidant Evaluation in Malaysian Medicinal Plant: *Persicaria minor* (Huds.) Leaf. *Science Journal of Medicine & Clinical Trials*: 2276-7487
- Wibowo MA, Anwari MS, Aulanni'am, Rahman F. 2009. Skrining fitokimia fraksi metanol dietil eter dan n-heksana ekstrak daun kesum (*Polygonum minus* Huds.). *Jurnal Penelitian Universitas Tanjungpura*. Volume XVI No. 4