

**PENGARUH EKSTRAK METANOL DAUN KESUM (*Polygonum minus*
Huds.) TERHADAP PENINGKATAN KADAR KREATININ
DAN UREUM SERUM TIKUS PUTIH GALUR WISTAR
TERINDUKSI SISPLATIN**

NASKAH PUBLIKASI SKRIPSI



**OLEH
MICHAEL
NIM : I 211 09 048**

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

**PENGARUH EKSTRAK METANOL DAUN KESUM (*Polygonum minus*
Huds.) TERHADAP PENINGKATAN KADAR KREATININ
DAN UREUM SERUM TIKUS PUTIH GALUR WISTAR
TERINDUKSI SISPLATIN**

NASKAH PUBLIKASI SKRIPSI

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



**OLEH
MICHAEL
NIM : I 211 09 048**

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

NASKAH PUBLIKASI

**PENGARUH EKSTRAK METANOL DAUN KESUM (*Polygonum minus*
Huds.) TERHADAP PENINGKATAN KADAR KREATININ
DAN UREUM SERUM TIKUS PUTIH GALUR WISTAR
TERINDUKSI SISPLATIN**

Oleh :
MICHAEL
NIM : I 211 09 048

Telah dipertahankan dihadapan Panitia Penguji Skripsi
Program Studi Farmasi Fakultas Kedokteran
Universitas Tanjungpura
Tanggal : 08 Juli 2013

Disetujui,

Pembimbing Utama,

Pembimbing Pendamping,

Indri Kusharyanti, M.Sc., Apt.
NIP.198303112006042001

Isnindar, M.Sc., Apt.
NIP. 197809112008012011

Penguji I,

Penguji II,

Rafika Sari, M. Farm., Apt.
NIP.198401162008012002

Bambang Wijianto, M.Sc., Apt.
NIP.198412312009121005

Mengetahui,
Dekan Fakultas Kedokteran
Universitas Tanjungpura

dr. Sugito Wonodirekso, M.S
NIP.194810121975011001

**PENGARUH EKSTRAK METANOL DAUN KESUM (*Polygonum minus*
Huds.) TERHADAP PENINGKATAN KADAR KREATININ
DAN UREUM SERUM TIKUS PUTIH GALUR WISTAR
TERINDUKSI SISPLATIN**

Michael¹, Indri Kusharyanti^{2*}, Isnindar^{3*}

1. Program Studi Farmasi Fakultas Kedokteran Universitas Tanjungpura
 2. Bagian Farmasi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Tanjungpura
 3. Bagian Biologi Farmasi Fakultas Kedokteran Universitas Tanjungpura
- * Pembimbing

ABSTRAK

Sisplatin merupakan obat kemoterapi yang memiliki efek samping yaitu nefrotoksik dengan ditandai meningkatnya kadar ureum dan kreatinin. Kesum (*Polygonum minus* Huds.) merupakan salah satu tanaman yang berpotensi untuk menurunkan ureum dan kreatinin. Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui kandungan senyawa metabolit sekunder ekstrak metanol daun kesum dan aktivitas penurunan ureum dan kreatinin dimana tikus dikondisikan mengalami nefrotoksik dengan induksi sisplatin. Ekstraksi daun kesum dilakukan dengan metode maserasi menggunakan pelarut metanol. Skrining fitokimia dilakukan dengan uji tabung untuk mendeteksi golongan senyawa pada ekstrak daun kesum. Tikus percobaan dibagi menjadi 5 kelompok perlakuan yaitu tanpa perlakuan (CMC 1%), kontrol sisplatin (5 mg/kgBB), dosis 1 (8,664 mg/200 grBB), dosis 2 (17,328 mg/200 grBB), dan dosis 3 (34,656 mg/200 grBB). Kadar ureum dan kreatinin serum diukur pada hari ke 10 setelah perlakuan menggunakan spektrofotometer UV-Vis. Teknik analisis data menggunakan *One Way ANOVA* dan *Post Hoc Test Multiple Comparisons-Tukey HSD*. Hasil skrining fitokimia menunjukkan ekstrak metanol daun kesum mengandung alkaloid, polifenol, tanin, flavonoid, triterpenoid dan saponin. Hasil analisis menunjukkan bahwa dosis 1, dosis 2, dan dosis 3 mampu menurunkan kadar ureum dan kreatinin sehingga berpotensi mencengah efek samping dari sisplatin

Kata kunci : Sisplatin, *Polygonum minus* Huds., Ureum, Kreatinin

**EFFECT OF KESUM LEAVES (*Polygonum minus* Huds.) METHANOL
EXTRACT ON INCREASEMENT OF CREATININE AND UREA
CONCENTRATION ON CISPLATIN INDUCED
WISTAR STRAIN WHITE RATS**

Michael¹, Indri Kusharyanti^{2*}, Isnindar^{3*}

1. Pharmacy Study Program Faculty of Medicine Tanjungpura University
 2. Clinical Pharmacy Departement Faculty of Medicine Tanjungpura University
 3. Biology Pharmacy Departement Faculty of Medicine Tanjungpura University
- * Lector

ABSTRACT

Cisplatin is a chemotherapy drug that had nephrotoxicity side effect which marked with the increase of urea and creatinine. Kesum (*Polygonum minus* Huds.) is one of the potential herbs that can be used to decrease urea and creatinine concentration. The purposes of this research is to find out the secondary metabolite contents of kesum leaves methanol extract and the activity of urea and creatinine concentration reduction which rats were treated to have nephrotoxic with induction of cisplatin. Kesum leaves extraction was done by maceration method using methanol solvent. Phytochemical screening test was performed with a tube to detect the compound in kesum leaves extract. The rats were divided into 5 groups which are non-treated group (CMC1%), cisplatin control group, dose 1 group (8,664 mg/200 grBW), dose 2 group (17,328 mg/200 grBW), and dose 3 group (34,656 mg/200 grBW). The concentration of urea and creatinine were checked at day 10 after the induction use spectrophotometer UV-Vis. Data were analyzed with One Way ANOVA and Post Hoc Test Multiple Comparisons-Tukey HSD test. Phytochemistry screening shows that kesum leaves methanol extract compound alkaloid, polyphenol, tannin, flavonoid, triterpenoid and saponin. The results show that dose 1, dose 2, and dose 3 can decrease urea and creatinine concentration which indicate that it has potency to reduce the side effect of chemotherapy agent cisplatin.

Keyword : Cisplatin, *Polygonum minus* Huds., Urea, Creatinine

1. Pendahuluan

Sisplatin adalah obat antikanker yang sangat efektif terhadap berbagai kanker terutama pada kanker serviks¹. Namun dapat menyebabkan berbagai efek samping yang berat. Salah satunya yaitu menyebabkan nefrotoksik. Saat penggunaan klinis awal, terjadi gagal ginjal akut yang diinduksi sisplatin pada 14% - 100% pasien². Sisplatin menyebabkan nefrotoksik dengan meningkatnya *Reactive Oxygen Species* (ROS) dan TNF- α ³.

Manifestasi nefrotoksik dapat berupa gagal ginjal akut yang ditandai dengan meningkatnya kadar kreatinin dan ureum serum. Seiring dengan meningkatnya penggunaan sisplatin maka dilakukan berbagai usaha untuk mencegah nefrotoksik. Usaha untuk mencegah terjadinya nefrotoksik adalah dengan menurunkan kadar kreatinin dan ureum serum. Senyawa yang dapat menurunkan kadar kreatinin dan ureum serum adalah flavonoid, alkaloid dan fenolik.

Salah satu bahan alam yang berpotensi menurunkan kadar kreatinin dan ureum dalam serum adalah daun kesum (*Polygonum minus*). Kandungan fenolik dan flavonoid ekstrak air daun kesum bersifat sebagai antioksidan kuat⁴. Ekspresi protein TNF- α dapat dihambat dengan adanya ekstrak mengkudu yang mengandung senyawa bioaktif antioksidan dan polifenol sehingga dapat mencegah nefrotoksik⁵. Fraksi metanol daun kesum terdapat senyawa golongan fenolik, steroid, flavonoid dan alkaloid, fraksi etil asetat terdapat senyawa golongan fenolik dan alkaloid, dan fraksi n-heksana terdapat senyawa fenolik dan steroid⁶.

Dengan adanya agen penurun kadar kreatinin dan ureum dalam serum diharapkan efek samping dari penggunaan sisplatin dapat diminimalisasi. Berdasarkan hal tersebut diatas, maka peneliti tertarik untuk melakukan uji pengaruh ekstrak metanol

daun kesum (*Polygonum minus* Huds.) terhadap kadar kreatinin dan ureum serum tikus putih jantan galur wistar yang meningkat akibat induksi sisplatin. Tujuan penelitian ini juga dilakukan untuk mengetahui kandungan metabolit sekunder yang terdapat dalam ekstrak metanol daun kesum dan pengaruh terhadap kadar kreatinin dan ureum tikus akibat induksi sisplatin.

2. Bahan dan Metodologi

2.1 Alat

Alat-alat yang digunakan adalah bejana maserasi (wadah kaca), neraca analitik (*Precisa XB 4200 C*[®], *Precisa XT 220 A*[®]), seperangkat alat kaca, rak tabung reaksi, pipet tetes, pipet ukur (*Pyrex*[®]), *Ball filler*, *Hot plate* (*Schott Instrument*[®]), oven (*memmert*[®]), mikroskop (*Zeiss Primo Star*[®]), *Water-bath*, desikator, *Evaporator* (*Heidolph*[®]), pompa vakum, cawan penguap, sonde (sprit injeksi p.o), peralatan bedah, mikro pipet, *Yellow Tip*, *microcentrifuge*, Spektrofotometer uv-vis (*Shimadzu*[®]).

2.2 Bahan

Bahan-bahan yang digunakan adalah simplisia daun kesum, metanol teknis, akuades, larutan basa ammonia 1%, Kloroform, HCl, pereaksi Mayer dan Dragendorf, larutan FeCl₃, serbuk magnesium, asam asetat glasial, larutan H₂SO₄ pekat, CMC 1%, Sisplatin (*Ebewe*[®]), Reagen Ureum (*Analyticon*[®]), Reagen Kreatinin (*Analyticon*[®]).

2.3 Preparasi Sampel

Sampel dideterminasi di laboratorium biologi FMIPA Universitas Tanjungpura. Sampel yang telah dideterminasi dibuat menjadi simplisia dan dimaserasi menggunakan metanol.

2.4 Skrining Fitokimia

Skrining fitokimia menggunakan uji tabung. Adapun uji skrining fitokimia yang dilakukan meliputi pemeriksaan alkaloid, polifenol, tanin, flavonoid, steroid-triterpenoid dan saponin.

2.5 Hewan Uji

Hewan yang digunakan adalah tikus putih (*Rattus novergicus*) galur wistar yang didapatkan dari peternakan hewan uji UD.WISTAR Bantul, Yogyakarta. Tikus yang digunakan adalah tikus berumur 2-3 bulan dengan berat badan 100 – 200 gram tanpa memiliki cacat fisik.

2.6 Perlakuan Pada Hewan Uji

Hewan uji dipisahkan menjadi 5 kelompok dengan masing-masing kelompok terdiri dari 3 ekor tikus. Kelompok kontrol normal diberikan suspensi CMC 1% selama 10 hari, kelompok perlakuan dosis diberikan suspensi ekstrak metanol dalam CMC 1% dengan dosis 1 (8,664 mg/ 200 grBB), dosis 2 (17,328 mg/ 200 grBB) dan dosis 3 (34,656 mg/ 200 grBB) selama 10 hari berturut-turut, kelompok kontrol sisplatin diberikan sisplatin 5 mg/kgBB (*Ebewe*[®]) pada hari kelima secara *intra-peritoneal*. Semua kelompok perlakuan dosis pada hari kelima diberikan sisplatin secara *intra-peritoneal* dengan dosis 5mg/kgBB. Setelah perlakuan semua hewan diterminasi pada hari ke-10 dan diambil darahnya. Darah disentrifugasi pada kecepatan 1300 rpm selama 20 menit dan diambil bagian serum.

2.7 Pengukuran Ureum dan Kreatinin

Pengukuran ureum dan kreatinin dilakukan di Unit Lab Kesehatan Kalimantan Barat. Reagen ureum dan kreatinin yang digunakan adalah *kit* reagen produksi *Analyticon*[®].

2.8 Analisis Data

Hasil data yang diperoleh diolah dengan menggunakan SPSS 17.0 *for windows*. Data diuji komparatif menggunakan uji statistik *One Way ANOVA* menggunakan *Post Hoc Test Multiple Comparisons-Tukey HSD*.

3. Hasil

3.1 Skrining Fitokimia

Hasil skrining fitokimia terhadap ekstrak metanol daun kesum ditunjukkan pada Tabel 1 berikut.

Tabel 1. Hasil Skrining Fitokimia Ekstrak Metanol Daun Kesum

Pemeriksaan	Pereaksi	Hasil	Keterangan
Alkaloid	Mayer Dragendroff	+	Endapan putih (Mayer) Endapan jingga (Dragendroff)
Polifenol	FeCl ₃	+	Biru kehitaman
Tanin	FeCl 5%	+	Biru kehitaman
Flavonoid	HCl pekat	+	Kuning
Steroid-Triterpenoid	Lieberman Burchard	+	Merah kecoklatan (+ triterpenoid)
Saponin	HCl 2N	+	Terbentuk busa yang konstan

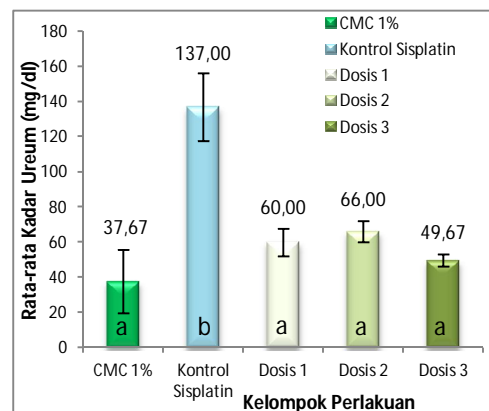
Keterangan:

(+) positif = mengandung golongan senyawa

(-) negatif = tidak mengandung golongan senyawa

3.2 Ureum

Berdasarkan hasil analisis kadar ureum dengan metode Tukey HSD terlihat bahwa kelompok kontrol sisplatin memiliki signifikansi 0.000 atau $p < 0.05$ dengan kelompok perlakuan lain. Hasil tersebut menunjukkan bahwa kadar ureum serum tikus mempunyai perbedaan bermakna antara kontrol sisplatin dengan kelompok CMC 1%, dosis1, dosis 2 dan dosis 3 (Gambar 1).



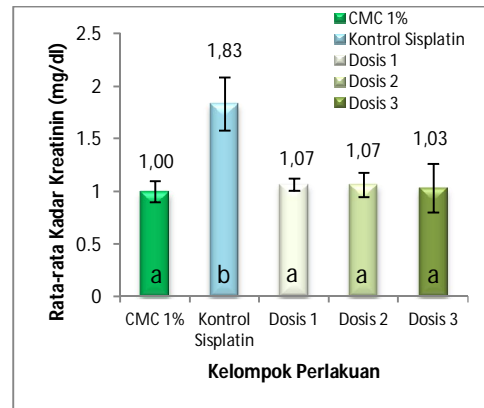
Gambar 1. Histogram Rata-rata \pm SD Kadar Ureum. Keterangan; a dan b berbeda signifikan, a dan a tidak berbeda signifikan menggunakan metode *Post Hoc Test Multiple Comparisons-Tukey HSD*

Hasil uji kelompok CMC 1% tidak menunjukkan perbedaan bermakna ($p > 0.05$) dengan dosis 1 ($p = 0.274$), dosis 2 ($p = 0.120$) dan dosis 3 ($p = 0.776$). Hal ini menunjukkan bahwa ketiga variasi dosis ekstrak metanol daun kesum memiliki kemampuan dalam menurunkan kadar ureum pada tikus yang menandakan terjadi perlindungan sel ginjal akibat pemberian ekstrak daun kesum.

3.3 Kreatinin

Berdasarkan hasil analisis kadar kreatinin dengan metode Tukey HSD menunjukkan bahwa kelompok kontrol sisplatin memiliki $p < 0.05$ dengan kelompok perlakuan lainnya. Hasil tersebut menunjukkan bahwa kadar kreatinin serum tikus mempunyai perbedaan bermakna antara kontrol sisplatin dengan kelompok CMC 1%, dosis 1, dosis 2 dan dosis 3 (Gambar 2). Hasil uji terlihat bahwa kelompok CMC 1% tidak menunjukkan perbedaan bermakna ($p > 0.05$) dengan dosis 1 ($p = 0.987$), dosis 2 ($p = 0.987$) dan dosis 3 ($p = 0.999$). Hal ini menunjukkan bahwa ketiga variasi dosis ekstrak metanol daun kesum memiliki kemampuan dalam menurunkan kadar kreatinin pada tikus yang menandakan terjadi perlindungan sel ginjal akibat pemberian ekstrak daun kesum.

Hasil uji statistik terhadap ketiga variasi dosis tidak menunjukkan adanya perbedaan kemampuan ekstrak metanol daun kesum dalam menurunkan kadar kreatinin dan ureum yang ditunjukkan bahwa tidak adanya perbedaan bermakna antara dosis 1, dosis 2 dan dosis 3. Hal ini mungkin dikarenakan oleh terjadinya reseptor yang telah jenuh pada dosis 2 dan dosis 3 atau terjadi kompetitif reseptor antara ekstrak dan TNF- α . Maka dari itu, perlu dilakukan penelitian lebih lanjut menggunakan rentang dosis yang lebih lebar untuk melihat farmakokinetik ekstrak.



Gambar 2. Histogram Rata-rata \pm SD Kadar Kreatinin. Keterangan; a dan b berbeda signifikan, a dan a tidak berbeda signifikan menggunakan metode *Post Hoc Test Multiple Comparisons-Tukey HSD*

4. Pembahasan

Penelitian dilakukan untuk melihat efek pemberian ekstrak metanol daun kesum terhadap penurunan kadar kreatinin dan ureum serum tikus putih jantan yang meningkat akibat induksi sisplatin. Salah satu manifestasi dari nefrotoksitas adalah peningkatan kadar kreatinin dan ureum. Pengkondisian nefrotoksik dilakukan dengan pemberian sisplatin dosis tunggal pada hari ke 5. Pemberian dosis tunggal sisplatin 5 mg/kg BB dapat menyebabkan nefrotoksik dengan kolerasi meningkatnya kreatinin dan ureum serum⁷.

Analisis biokimia yang dilakukan yaitu kadar kreatinin dan ureum. Bila ginjal rusak atau kurang baik fungsinya maka kadar ureum darah dapat meningkat dan meracuni sel-sel tubuh karena terjadi penurunan proses filtrasi glomerulus. Kreatinin serum secara khusus berguna dalam mengevaluasi fungsi glomerulus. Kreatinin serum dinilai lebih sensitif dan merupakan indikator penyakit ginjal yang lebih spesifik. Kreatinin serum ini kemudian meningkat dan tidak di pengaruhi oleh diet atau masukan cairan⁸.

Data hasil pemeriksaan biokimia pengujian efek ekstrak metanol daun kesum terlihat bahwa rata-rata kadar

ureum dari masing-masing dosis terjadi penurunan kadar ureum setelah induksi sisplatin. Pada kelompok perlakuan dengan pemberian dosis ekstrak daun kesum, kadar ureum mengalami penurunan atau lebih rendah dibanding pada kontrol sisplatin. Ini menandakan terjadi perlindungan sel ginjal akibat pemberian ekstrak daun kesum. Kadar masing-masing ureum dosis 1 sebesar 60,00 mg/dl, dosis 2 sebesar 66,00 mg/dl, dosis 3 sebesar 49,67 mg/dl dan CMC 1% sebesar 37,67 mg/dl). Pada kontrol sisplatin terjadi peningkatan kadar ureum yang sangat tinggi sebesar 137,00 mg/dl jika dibandingkan dengan kelompok perlakuan dosis maupun CMC 1%. Hal ini disebabkan oleh sisplatin menginduksi nefrotoksik dimana diindikasikan dengan meningkatnya kadar ureum dan kreatinin^{1,7,9}. Kadar kreatinin dan ureum meningkat dikarenakan adanya lumen tubulus yang tersumbat sehingga ketika isi-isi sel rusak yang masuk ke lumen tubulus dan berinteraksi dengan protein fibronektin akan membentuk silinder dan menyumbat lumen tubulus. Oleh karena itu, ureum dan kreatinin tidak dapat dieksresikan melalui lumen tubulus dan kadar ureum dan kreatinin meningkat didalam darah.

Pengukuran kadar kreatinin memberikan hasil yang sama dengan kadar ureum, dimana pada kelompok perlakuan dengan pemberian dosis ekstrak daun kesum, kadar kreatinin serum mengalami penurunan atau lebih rendah dibanding pada kontrol sisplatin. Ini menandakan terjadi perlindungan sel ginjal akibat pemberian ekstrak daun kesum. Kadar kreatinin dosis 1 sebesar 1,07 mg/dl, dosis 2 sebesar 1,07 mg/dl, dosis 3 sebesar 1,03 mg/dl dan CMC 1% sebesar 1,00 mg/dl. Pada kontrol sisplatin terjadi peningkatan kadar kreatinin yang tinggi sebesar 1,83 mg/dl jika dibandingkan dengan kelompok perlakuan dosis maupun CMC 1%.

Salah satu penyebab meningkatnya kadar ureum dan kreatinin adalah radikal bebas. Radikal bebas merupakan mekanisme nefrotoksik dari sisplatin dan antioksidan dapat melindungi dari nefrotoksik. Radikal bebas dan ROS (*Reactive Oxygen Species*) menginduksi stress oksidatif dalam ginjal¹. Peningkatan radikal bebas dan ROS akan menyebabkan terjadinya kematian sel dimana isi-isi sel yang keluar akan berikatan dengan protein fibronektin didalam lumen tubular. Hal ini akan menyebabkan penyumbatan berupa silinder sehingga kreatinin dan ureum tidak dapat dikeluarkan dengan dengan baik. Penurunan kadar ureum dan kreatinin diduga dikarenakan efek biologis dari kandungan senyawa metabolit sekunder yang terkandung di dalam daun kesum.

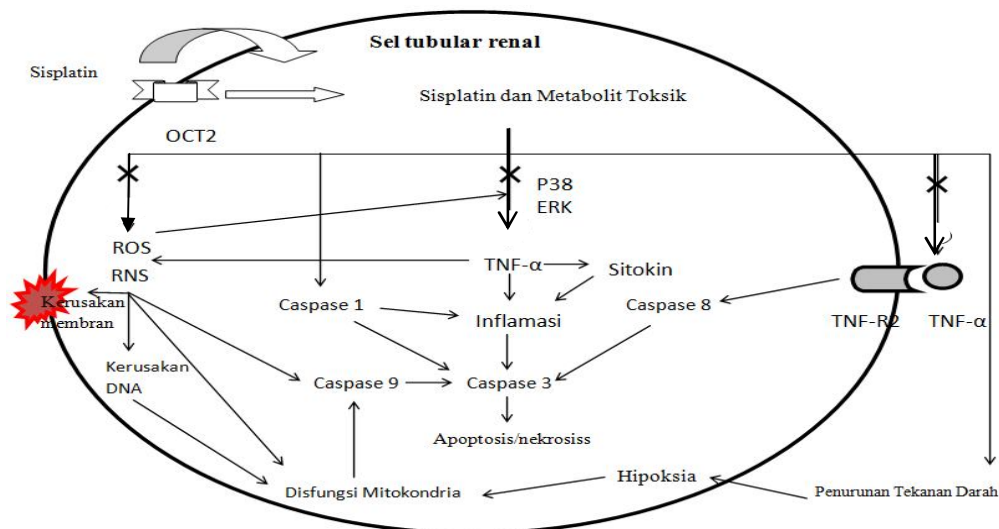
Mekanisme dari metabolit sekunder dalam menurunkan kadar ureum dan kreatinin diduga berdasarkan aktivitas antioksidan. Seperti yang dipaparkan dalam hasil skrining fitokimia ekstrak metanol daun kesum, maka terdeteksi kandungan flavonoid, alkaloid, polifenol, tanin, saponin dan triterpenoid. Senyawa flavonoid, polifenol dan tanin diduga kuat merupakan senyawa yang bertanggung jawab terhadap aktivitas antioksidan. Aktivitas antioksidan pada senyawa flavonoid, fenolik dan tanin dikarenakan ketiga senyawa tersebut adalah senyawa-senyawa fenol, yaitu senyawa dengan gugus -OH yang terikat pada karbon cincin aromatik. Senyawa fenol ini mempunyai kemampuan untuk menyumbangkan atom hidrogen.

Berdasarkan penelitian sebelumnya dilaporkan bahwa aktivitas nefroprotektor diduga kandungan flavonoid (kuersetin) mempunyai aktivitas antioksidan sehingga menghambat lipid peroksidasi dengan meredam radikal bebas dan meningkatkan konsentrasi intraseluler dari glutathion^{7,9,10}. Antioksidan primer

seperti flavonoid dapat menghentikan reaksi berantai dengan mendonorkan elektron pada peroksil radikal asam lemak, sehingga menghentikan tahap propagasi¹¹. Beberapa komponen dengan molekul yang rendah, seperti polifenol, ditambahkan karena kemampuannya memberi donor atom hidrogen dengan mekanisme memutus rantai pembentuk radikal dan mengikat ion logam transisi sehingga menghambat pembentukan radikal bebas. Pengikatan ion logam ini kemungkinan adalah pengikatan ion platinum. Polifenol kuersetin tidak mempengaruhi efikasi sisplatin¹². Kuersetin juga mempunyai efek sinergis dengan sisplatin dalam menghambat karsinoma nasofaring¹³. Maka dapat disimpulkan bahwa kuersetin pada daun kesum tidak mempengaruhi efikasi sisplatin.

Senyawa golongan alkaloid dapat berkhasiat sebagai antioksidan¹⁴. Alkaloid memiliki sifat antioksidan dengan cara menghambat reaksi oksidasi asam lemak seperti asam linoleat

sehingga pembentukan rantai radikal bebas dihambat dan dengan cara donor proton untuk menstabilkan radikal bebas. Senyawa golongan triterpenoid juga telah dilaporkan aktif sebagai senyawa antioksidan¹⁵. Triterpenoid menunjukkan aktivitas antioksidannya melalui reaksi penghambatan reaksi oksidasi asam lemak sehingga rantai radikal bebas dapat dihambat. Kandungan saponin dari *Solanum anguivi* menunjukkan kandungan yang bertanggung jawab sebagai antioksidan dan anti-peroksidasi¹⁶. Selain itu saponin juga dilaporkan sebagai peredam radikal bebas berupa hidroksil. Dari berbagai metabolit sekunder pada ekstrak metanol daun kesum yang bertindak sebagai antioksidan, namun belum bisa dipastikan senyawa-senyawa yang bertanggung jawab atas penurunan kadar ureum dan kreatinin. Maka dari itu, perlu dilakukannya isolasi dan identifikasi senyawa yang bertanggung jawab terhadap penurunan kadar ureum dan kreatinin.



Gambar 3. Mekanisme Pencegahan Nefrotoksik Sisplatin. Keterangan; X = jalur perlindungan nekrosis

Selain sisplatin menginduksi ROS, sisplatin juga menginduksi produksi TNF- α pada sel tubulus (Gambar 3), yang memicu respon inflamasi yang selanjutnya juga menyebabkan cedera

sel tubulus dan kematian³. Senyawa polifenol juga memiliki kegunaan lain seperti sebagai antihistamin, anti inflamasi serta dapat mencegah terbentuknya TNF- α yang menyebabkan

terjadinya nekrosis¹⁷. Ekspresi protein TNF- α dapat dihambat dengan adanya ekstrak mengkudu yang mengandung senyawa bioaktif antioksidan dan polifenol. Kuersetin merupakan senyawa flavonoid yang terdapat pada tanaman kesum. Kuersetin secara signifikan dapat menghambat produksi TNF- α dan ekspresi gen¹⁸. Berdasarkan hasil skrining fitokimia pada ekstrak metanol daun kesum mengandung polifenol yang kemungkinan juga dapat menghambat produksi TNF- α pada sel tubulus sehingga tidak terjadi cedera dan kematian pada sel tubulus. Hal ini akan mengakibatkan kadar ureum dan kreatinin tidak akan meningkat atau tetap pada kadar normal.

Peningkatan kadar ureum tidak hanya disebabkan oleh penurunan proses filtrasi glomerulus akibat gangguan fungsi ginjal. Ada beberapa kondisi klinis lain yang mengakibatkan kesalahan perkiraan laju filtrasi glomerulus yang dilihat dari kadar ureum. Kondisi klinis tersebut adalah volume ekstraseluler dalam tubuh, kadar protein dalam pakan, dan penyakit liver. Keadaan dehidrasi cairan tubuh akan mengakibatkan kadar ureum meningkat.

Kreatinin merupakan suatu metabolit kreatin dan dieskresikan seluruhnya dalam urin melalui filtrasi glomerulus. Oleh karena itu, meningkatnya kadar kreatinin merupakan indikasi dari rusaknya fungsi ginjal. Kadar kreatinin sendiri tidak dipengaruhi oleh asupan makanan atau minuman sehingga dianggap lebih sensitif dan merupakan indikator khusus penyakit ginjal. Selain itu, sintesis kreatinin relatif konstan yang dapat menggambarkan pengeluaran kreatinin dari ginjal. Kadar kreatinin dan ureum bukanlah satu-satunya indikator kerusakan ginjal, tetapi perlu dikonfirmasi lagi dengan histologi jaringan ginjal.

5. Kesimpulan

Kesimpulan hasil penelitian yaitu golongan senyawa yang terdapat didalam ekstrak metanol daun kesum adalah alkaloid, tanin, saponin, flavonoid, triterpenoid dan polifenol. Dosis 1 (8,664 mg/200 grBB), dosis 2 (17,328 mg/200 grBB) dan dosis 3 (34,656 mg/200 grBB) merupakan dosis ekstrak metanol yang dapat menurunkan kadar ureum dan kreatinin serum pada tikus putih jantan galur wistar yang meningkat akibat induksi sisplatin.

Ucapan Terima Kasih

Ucapan terima kasih kepada dosen pembimbing dan dosen penguji yang telah membantu dalam proses penelitian ini serta kepada rekan-rekan tim yang terlibat dalam penelitian ini.

Daftar Pustaka

1. N. Sheena, T.A. Ajith and Janardhanan. 2003. Prevention of Nephrotoxicity Induced By the Anticancer Drug Cisplatin, Using *Ganoderma lucidum*, a Medicinal Mushroom Occurring in South India. *Amala Cancer Research Centre, Thrissur* 680 553.
2. Ronald, P.M, Raghu, K.T, Ganesan and R. William. 2010. Mechanisms of Cisplatin Nephrotoxicity. *Toxins*. Vol.2; 2490-2518
3. Yao Xin, Kessarlin Panichpisal, Neil Kurtzman and Kenneth Nugent. 2007. Cisplatin Nephrotoxicity; A Review. *The American Journal of the Medical Sciences*. Vol.334 No.2.
4. Vimala, Rohana. S, Rashih A.A and Juliza, M. 2011. Antioxidant Evaluation in Malaysian Medical Plant: *Persicaria minor* (Huds) Leaf. *Science Journal Publication*.
5. Rastini, E.K, M. Aris Widodo dan M. Saifur Rohman. 2010. Pengaruh Pemberian Ekstrak Buah Mengkudu (*Morinda citrifolia* L.) Terhadap Aktivasi NF- κ B dan Ekspresi Protein (TNF- α , ICAM-1) pada Kultur Sel Endotel (HUVECs)

- dipapar Ox-LDL. *J.Exp.Life Sci.* Vol 1 No.1.
6. Wibowo, M.A, Anwari, M.S, Aullani'am dan Rahman, F. 2009. Skrining Fitokimia Fraksi Metanol, Dietil Eter dan n-Heksana Ekstrak Daun Kesum (*Polygonum minus*). *Jurnal Penelitian Universitas Tanjungpura*, Vol. XVI No. 4.
 7. Ezz-Din, D, Mohamed, S.G, Abde, R.H, dan Ahmad, E. 2011. Physiological and Histological Impact of *Azadiractha indica* (neem) Leaves Extract in a Rat Model of Cisplatin Induced Hepato and Nephrotoxicity. *Journal of Medical Plants Research* Vol 5(23).
 8. Lefever Kee. J. 2007. *Pedoman Pemeriksaan Laboratorium dan Diagnosis*, Edisi 6. Jakarta: EGC.
 9. Karimi, G., Khoei, A., Omidi, 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 Sciencies*. Vol 13(2):31-35.
 10. Nematbakhsh. M, V. Hajhashemi, A. Ghannandi, A. Talebi, and M. Nikhand. 2012. Protective Effects of the *Morus alba* L. Leaf Extracts on Cisplatin Induced Nephrotoxicity in Rat. *Research in Pharmaceutical Scienses* 8(1).
 11. Supriyono, T. 2008. Kandungan Beta Karoten, Polifenol Total dan Aktivitas "Merantas" Radikal Bebas Kefir Susu Kacang Hijau (*Vigna radiata*) Oleh Pengaruh Jumlah Starter (*Lactobacillus Bulgaricus* Dan *Candida Kefir*) 78 dan Konsentrasi Glukosa. *Tesis*. Program Pascasajjana, Universitas Dipenogoro. Hal: 57-60
 12. Kusumoto, M, H. Kamobayashi, D. Sato, M. Komori, M. Yoshimura. 2010. Alleviation of Cisplatin-Induced Acute Kidney Injury Using Phytochemical Polyphenols is Accompanied by Reduced Accumulation of Indoxyl Sulfate in Rats. *Kumamoto University Journal*.
 13. Daker Maelinda, Munirah Ahmad and Alan SB Khoo. 2012. Quercetin-Induced Inhibition and Synergitic Activity with Cisplatin – A Chemotherapeutic Strategy for Nasopharyngeal Carcinoma Cell. *Cancer Cell International*.
 14. Septiami, Wahdaningsih Sri dan Isnindar. 2012. Uji Aktivitas Antioksidan Kulit Jeruk Siam (*Citrus nobilis* L. var. microcarpa) dengan Metode DPPH (2,2-Diphenyl-1-Picrylhydrazyl). *Skripsi*. Univesitas Tanjungpura.
 15. Topcu, Gulacti., Ertas, Abdulselam., Kolak, Ufuk., Ozturk, Mehmet., dan Ulubelen, Ayhan. 2007. Antioxidant Activity Tests on Novel Triterpenoids from *Salvia macrochlamys*. *Journal Issue in Honor of Prof. Atta-ur-Rahman ISSN 1424-6376*. Turki. Hal: 195-208.
 16. Elekofehinti, O, Adanlawo, I.G, Komolafe and Ejeloni, O.C. 2012. Saponins from *Solanum anguivi* Fruits Exhibit Antioxidant Potential in Wistars Rats. *Scholars Research Library*. 3(7);3212-3217.
 17. Perron, NR and Julia, LB. 2009. A Review of the Antioxidant Mechanisms of Polyphenol Compounds Related to Iron Binding. *Cell Biochem Biophys* 53:75-100.
 18. Parul, L and Deepak Kumar Rai. 2007. Quercetin; A Versatile Flavonoid. *Internet Journal of Medical Update*. Vol 2(2).