

Artikel Penelitian

Pengaruh Pemberian Ekstrak *Plumeria Rubra* terhadap Fungsi Ginjal Tikus Model Hiperurisemia

Nahdah Aidah,^{1*} Muttia Amalia,² Tuty Rizkianti²

¹Program Studi Sarjana Kedokteran, ²Departemen Patologi Klinik Fakultas Kedokteran, Universitas Pembangunan Veteran Jakarta

*Penulis Korespondensi : nahdahaidah@gmail.com
Diterima 15 Oktober 2020; Disetujui 20 Agustus 2021
<http://doi.org/10.23886/ejki.9.27.105>

Abstrak

Kadar asam urat tinggi dapat meningkatkan stres oksidatif di ginjal yang menyebabkan kerusakan glomerulus dan iskemia tubular. Ekstrak bunga kamboja (*Plumeria rubra*) mengandung kadar flavonoid tinggi yang dapat mencegah stres oksidatif dan menurunkan kadar asam urat. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh pemberian ekstrak *P. rubra* terhadap fungsi ginjal pada tikus model hiperurisemia. Penelitian dilakukan pada bulan Februari – Maret 2020 di Laboratorium Farmakologi dan Terapi Fakultas Kedokteran Universitas Padjajaran Bandung. Desain penelitian adalah eksperimental menggunakan tikus *Rattus norvegicus* sebanyak 30 ekor yang dibagi dalam 5 kelompok dengan 6 tikus pada masing-masing kelompok. Kelompok kontrol terdiri atas kelompok 1 (kontrol negatif) dan kelompok 2 (kontrol positif dengan alopurinol), kelompok 3, 4 dan 5 yang masing-masing mendapatkan dosis ekstrak *P. rubra* 200, 400 dan 600 mg/KgBB/hari. Penelitian dilakukan selama 14 hari dengan intervensi pada minggu pertama berupa induksi dan seminggu selanjutnya perlakuan. Sampel darah diambil melalui ekor tikus untuk menilai kadar asam urat dan kreatinin. Data dianalisis dengan uji Kruskal-Wallis. Hasil yang berbeda bermakna terdapat pada dosis 200, 400 dan 600 mg terhadap kadar asam urat (nilai $p=0,004$, $0,008$ dan $0,004$) sedangkan pada kreatinin perbedaan bermakna terdapat pada dosis 200 dan 400 mg (nilai $p=0,004$ dan $0,042$). Terdapat penurunan signifikan pada kadar kreatinin setelah pemberian ekstrak *P. rubra* 400 mg/KgBB/hari yang berarti dapat memperbaiki fungsi ginjal tikus hiperurisemia.

Kata kunci: fungsi ginjal, *P. rubra*, hiperurisemia, potasium oksonat dan antioksidan.

The Effect of *Plumeria rubra* Extract on Kidney Function in Hyperuricemic Rat Model

Abstract

Hyperuricemia can increase oxidative stress in kidney which will cause glomerular damage and tubular ischemia. Frangipani flower extract (*Plumeria rubra*) contains high amounts of phenols and flavonoids which can prevent the formation of oxidative stress and can reduce uric acid levels. This study aims to determine the effect of frangipani flower extract on kidney function in white rats induced by potassium oxonate. This research was conducted in February – March 2020 at the laboratory of pharmacology and therapy, faculty of medicine, Universitas Padjajaran, Bandung. The design of this study was experimental using 30 *Rattus norvegicus* rats divided into 5 groups with 6 mice in each group. The control group consisted of group 1 (negative control) and group 2 (positive control with alopurinol). The treatment group consisted of groups 3, 4, and 5, which were variations in doses of *P. rubra* extract 200, 400, and 600 mg/KgBB/day. The study was conducted for 14 days with the first week of induction and a week later of treatment. Blood samples are taken through the tail to assess uric acid and creatinine levels. The study was analyzed using Kruskal-Wallis. The results of significant differences were found at doses of 200, 400 and 600 mg of uric acid levels (p -value 0.004, 0.008 and 0.004) while the mean creatinine differences were found at doses of 200 and 400 mg (p -values 0.004 and 0.042). In this study, a significant decrease in creatinine levels after treatment showed that there was an effect of *P. rubra* extract on kidney function with an effective dose of 400 mg/kg/day.

Keywords: kidney function, *P. rubra*, hyperuricemia, potassium oxonate and antioxidants.

Pendahuluan

Hiperurisemia adalah kadar asam urat darah di atas referensi normal (>6,8 mg/dl).¹ Prevalensi hiperurisemia semakin meningkat termasuk hiperurisemia asimtomatik dengan prevalensi 11,9% di Amerika Serikat.^{2,3} Di Indonesia, dari 81% penderita asam urat hanya 24% yang mendatangi fasilitas kesehatan, sedangkan 71% langsung mengonsumsi obat pereda nyeri yang dijual bebas.⁴

Asam urat merupakan produk akhir metabolisme nukleotida purin.⁵ Katabolisme purin diatur oleh xantin oksidase (XO) yang mengubah hipoxantin menjadi xantin dan xantin menjadi asam urat.⁶ Dua pertiga bagian asam urat diekskresikan melalui ginjal dan sepertiga diekskresikan melalui saluran cerna.⁷ Penumpukan asam urat berlebihan dalam darah disebut hiperurisemia. Keadaan tersebut disebabkan peningkatan pembentukan asam urat yang tinggi karena konsumsi makanan kaya purin atau penurunan ekskresi asam urat di urin atau gabungan keduanya.¹ Ginjal bertanggung jawab terhadap ekskresi 70% asam urat setiap hari, sehingga peningkatan asam urat memengaruhi fungsi ginjal.⁸

Pengobatan hiperurisemia umumnya menggunakan inhibitor XO; terhambatnya enzim XO menurunkan asam urat.⁹ Obat inhibitor XO yang paling sering digunakan adalah alopurinol.¹⁰ Namun alopurinol banyak memiliki efek samping seperti nyeri kepala, alergi, ruam, peningkatan aminotransferase, dan nefritis.⁹ Untuk mengurangi efek samping, akhir-akhir ini penelitian difokuskan pada herbal yang memiliki efek antihiperurisemia.

Berbagai tanaman alam yang memiliki potensi inhibitor XO mulai dikembangkan. Flavonoid mampu berperan sebagai inhibitor aktif XO melalui ikatan C5-OH dan C7-OH yang mirip dengan bingkai struktural xantin.¹¹ Flavonoid juga berperan sebagai *scavenger* radikal bebas dengan menyumbangkan atom hidrogen ke radikal bebas.

Bunga kamboja (*Plumeria rubra*) kaya akan fenol dan flavonoid melalui senyawa flavonol yaitu kuersetin, rutin dan kaemferol. *P. rubra* mengandung flavonoid yang tinggi sehingga diharapkan menjadi alternatif baru alopurinol dengan efek samping lebih sedikit.¹²

Di India, *P. rubra* digunakan sebagai pencahar, pengobatan diare, gatal, bronkitis, reumatik, batuk, asma, demam, disentri, kelainan darah dan tumor, namun penggunaan pada manusia sebagai antihiperurisemia masih belum dibuktikan.¹³ Isa et al¹² melaporkan kadar asam urat pada tikus model hiperurisemia menurun secara signifikan

setelah diberikan ekstrak metanol *P. rubra* pada dosis 400 mg. Selain itu ekstrak *P. rubra* dapat menurunkan kadar asam urat 78,2% dibandingkan dengan alopurinol sehingga mendukung alternatif baru sebagai obat hiperurisemia. Efek terhadap penurunan kadar asam urat telah dibuktikan, namun ekstrak *P. rubra* dalam memengaruhi fungsi ginjal pada tikus yang diinduksi potasium oksonat masih belum diketahui. Oleh karena itu, penelitian ini bertujuan mengetahui pengaruh ekstrak *P. rubra* terhadap fungsi ginjal tikus model hiperurisemia.

Metode

Penelitian ini menggunakan *pre and post test with randomized control group design* dan dilakukan pada bulan Februari – Maret 2020 di Laboratorium Farmakologi dan Terapi Fakultas Kedokteran Universitas Pajajaran (UNPAD) Bandung. Hewan coba berupa 30 ekor tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur wistar yang diperoleh dari Laboratorium Farmakologi dan Terapi FK UNPAD. Hewan coba diaklimatisasi selama satu minggu untuk membiasakan pada kondisi pengujian. Kriteria inklusi adalah tikus jantan galur wistar, sehat (rambut tidak kusam, rontok dan bergerak aktif), berat badan 200 – 250 g, sedangkan kriteria eksklusi adalah tikus mati atau sakit sebelum penelitian dilakukan.

Penelitian ini telah disetujui oleh Komisi Etik Penelitian Kesehatan UPN Veteran Jakarta dengan nomor surat B/2439/III/2020/KEPK.

Cara Kerja

Ekstrak dibuat dengan mengeringkan *P. rubra* di tempat yang teduh selanjutnya simplisia *P. rubra* direndam semalaman dengan metanol. Ekstrak disaring dan dipekatkan dengan *vacuum rotary evaporator*.¹² Hasil akhir ekstrak *P. rubra* dalam bentuk pasta. Ekstrak *P. rubra* dibuat di Balai Penelitian Tanaman Rempah dan Obat (Balittro).

Sebanyak 30 tikus putih dibagi 5 kelompok, masing-masing terdiri atas 6 ekor tikus yaitu kelompok 1 (kontrol negatif), kelompok 2 (kontrol positif dengan alopurinol), kelompok 3, 4, dan 5 dengan ekstrak *P. rubra* dosis 200 mg, 400 mg dan 600 mg. Tikus diaklimatisasi selama 7 hari dengan diberikan pakan standar dan air. Sampel darah tikus diambil melalui ekor 1 – 1,5 ml untuk mengetahui kadar asam urat dan kreatinin awal.

Setelah pengambilan sampel awal, tikus diinduksi dengan potasium oksonat secara intraperitoneal dengan dosis 250 mg/KgBB/hari

pada hari ke-1, ke-3 dan ke-7 diikuti pengambilan sampel darah melalui ekor 2 jam setelah diinduksi potasium oksonat. Pada hari ke-8 hingga ke-14 tikus diberikan perlakuan sesuai kelompok. Ekstrak dalam bentuk pasta dilarutkan dengan *carboxymethyl cellulose* (CMC) 10% dan larutan ekstrak *P. rubra* diberikan peroral menggunakan sonde. Dosis ekstrak *P. rubra* ditentukan berdasarkan dosis efektif dalam menurunkan kadar asam urat pada penelitian Isa et al.¹²

Pada akhir eksperimen minggu ke-2, diambil sampel darah untuk mengukur kadar asam urat dan kreatinin akhir. Serum asam urat dan kreatinin diukur menggunakan alat uji komersial (Sistem BioAssay, Hayward, CA) dan mengikuti instruksi pabrik. Kadar asam urat plasma diukur dengan kolorimetri enzimatis menggunakan pereaksi untuk asam urat. Kadar kreatinin dan asam urat diukur dengan spektrofotometri (Semi-Auto Chemistry Analyzer Mindray-BA-88A).¹⁴ Kadar rerata asam urat dan kreatinin yang diperoleh pada hari ke-0, ke-7, dan ke-14 dianalisis dengan SPSS dan diuji dengan metode Kruskal-Wallis atau Anova jika uji normalitas dan homogenitas tidak terpenuhi.

Hasil

Rerata Kadar Asam Urat Darah

Pada penelitian ini terjadi peningkatan kadar asam urat saat induksi pada semua kelompok (Tabel 1). Setelah perlakuan, kadar asam urat yang menurun paling signifikan adalah pada kelompok 2 (alopurinol) yaitu 77,8%. Pada kelompok ekstrak *P. rubra* (K3, K4 dan K5) didapatkan penurunan lebih dari 50%, dengan penurunan terbesar pada kelompok 4 (dosis 400 mg). Hal tersebut menunjukkan antihiperurisemia yang paling efektif adalah alopurinol, namun pemberian ekstrak *P. rubra* juga dapat menurunkan kadar asam urat.

Rerata kadar asam urat sebelum induksi (*baseline*), sebelum perlakuan (data hari ke-7) dan setelah perlakuan (hari ke-14) pada masing-masing kelompok berbeda bermakna pada setiap kelompok (uji Kruskal-wallis p(K2 & K5)=0,003, p(K3)=0,002 dan p(K4)=0,005). Uji Mann-Whitney (lanjutan uji Kruskal-Wallis) dilakukan untuk mengetahui secara rinci perbandingan kelompok yang bermakna dari sebelum perlakuan (hari ke-7) dan setelah perlakuan (hari ke-14). Pada uji tersebut didapatkan nilai p<0,05 pada seluruh kelompok intervensi sebagai berikut, p(K2)=0,002, p(K3)=0,001, p(K4)=0,029 dan p(K5)=0,047.

Tabel 1. Rerata Kadar Asam Urat (mg/dl) pada Tikus Model Hiperurisemia

Kelompok Tikus	Baseline	Hari ke-1	Hari ke-3	Hari ke-7	Hari Ke-14	Penurunan %
K1	1,63	3,77	5,08	4,60	4,43	-
K2	1,45	4,28	4,41	5,18	1,15	77,8
K3	1,78	4,23	4,43	4,83	2,27	53
K4	2,52	4,35	5,18	6,63	2,48	62,6
K5	2,24	4,62	4,12	6,03	2,32	61,52

- *Baseline*: kadar asam urat tikus sebelum induksi dan perlakuan

- Hari ke-1, ke-3, ke-7: kadar asam urat tikus setelah induksi

- Hari ke-14: kadar asam urat setelah perlakuan

- Persentase penurunan dihitung dari kadar asam urat setelah induksi dan setelah perlakuan

Rerata Kadar Kreatinin

Pada masa induksi diperoleh rerata kadar kreatinin meningkat di setiap kelompok pada masing-masing hari pengukuran sebelum induksi, sebelum perlakuan dan setelah perlakuan (Uji Kruskal-Wallis, p(K1)=0,019; p(K2)=0,002; p(K3)=0,001; p(K4)=0,029; p(K5)=0,047). Hal itu menunjukkan pengaruh pemberian penginduksi

(potasium oksonat) terhadap kadar kreatinin sebagai parameter fungsi ginjal. Setelah perlakuan didapatkan penurunan kadar kreatinin yang tidak begitu besar pada kelompok 2, 3, 4 dan 5. Seperti pada kadar asam urat penurunan terbesar terjadi pada kelompok alopurinol (28,9%) diikuti kelompok 4 (ekstrak *P. rubra* dosis 400 mg) yaitu 18,4% (Tabel 2).

Tabel 2. Rerata Kadar Kreatinin (mg/dl) pada Tikus Model Hiperurisemia

Kelompok Tikus	Baseline	Hari Ke-1	Hari Ke-3	Hari Ke-7	Hari Ke-14	Penurunan %
K1	0,76	0,64	0,75	0,96	0,83	-
K2	0,68	0,64	0,71	1,07	0,76	28,9
K3	0,70	0,67	0,78	0,94	0,80	14,9
K4	0,74	0,71	0,80	1,03	0,84	18,4
K5	0,80	0,85	0,85	0,87	0,83	4,6

- Baseline: kadar kreatinin tikus sebelum induksi dan perlakuan

- Hari ke-1, ke-3, ke-7: kadar kreatinin setelah induksi

- Hari Ke-14: kadar kreatinin setelah perlakuan

- Persentase penurunan dihitung dari kadar kreatinin setelah induksi dan setelah perlakuan

Pada uji lanjutan Mann-Whitney untuk mengetahui perbandingan kelompok yang bermakna sebelum perlakuan (hari ke-7) dan setelah perlakuan (hari ke-14) didapatkan nilai $p < 0,05$ pada kelompok 2, 3 dan 4 dengan rincian $p(K2\&K3)=0,004$, $p(K4)=0,042$ dan $p(K5)=0,054$.

Diskusi

Peningkatan kadar asam urat pada kelompok intervensi pada masa induksi (hari ke-3 dan ke-7) menunjukkan induksi pada tikus putih dengan potasium oksonat berhasil. Potasium oksonat berperan sebagai urikase inhibitor yang menghambat enzim urikase dan mengubah asam urat menjadi allantoin, sehingga dihasilkan kadar asam urat yang tinggi. Kadar asam urat yang tinggi dalam darah menyebabkan hipertensi ginjal serta peningkatan stres oksidatif sehingga mengakibatkan kerusakan ginjal. Ekstrak *P. rubra* terbukti efektif menurunkan kadar asam urat.¹²

Pada kelompok perlakuan (K3, K4 & K5) penurunan kadar asam urat lebih dari 50% setelah perlakuan dengan persentase tertinggi pada kelompok ekstrak *P. rubra* 400 mg. Hal tersebut sesuai dengan penelitian Isa et al¹² yang menguji antihiperurisemia dengan ekstrak *P. rubra* dosis efektif 400 mg. Pada dosis yang lebih tinggi (600 mg) tidak lebih efektif dibandingkan dosis 400 mg. Wang¹⁵ menggunakan astilbin yang mengandung senyawa flavonoid sebagai antihiperurisemia dan didapatkan penurunan signifikan kadar asam urat.¹⁵

Kadar kreatinin menurun pada kelompok perlakuan dan penurunan paling besar pada kelompok alopurinol yaitu 28,9% diikuti kelompok 400 mg yaitu 18,4%. Hal tersebut menunjukkan ekstrak *P. rubra* tidak hanya menurunkan kadar asam urat tetapi juga menurunkan kadar kreatinin walaupun penurunannya tidak sebesar pada asam urat.

Alopurinol merupakan XO inhibitor yang memiliki potensi dalam melawan radikal bebas dan mengurangi peningkatan tingkat oksidasi pada manusia.¹⁶ Selain itu, alopurinol juga mampu meningkatkan fungsi ginjal pada pasien dengan penyakit ginjal kronis.¹⁷ Pada penelitian ini, alopurinol terbukti menurunkan kadar asam urat dan kreatinin, sedangkan ekstrak *P. rubra* dapat menggantikan peran alopurinol sebagai XO inhibitor melalui flavonoid dan fenol.

Flavonoid terbukti memiliki potensi tinggi untuk menghambat XO melalui interaksi hidrofobik antara flavonoid dan XO.¹¹ Ekstrak *P. rubra* memiliki aktivitas antioksidan yang baik melalui mekanisme berbeda, yaitu menyumbang atom hidrogen, mengurangi ion besi, efek pengkelat logam, mengikat hidrogen peroksida, oksida nitrat dan anion superoksida.¹⁶ Hal tersebut menyebabkan kadar kreatinin menurun, walaupun penurunannya tidak sampai kadar normal seperti *baseline*. Ekstrak *P. rubra* berpotensi untuk mengobati hiperurisemia dan memperbaiki fungsi ginjal karena aktivitas XO inhibitor dan antioksidan yang baik.

Kekurangan penelitian ini adalah parameter fungsi ginjal hanya kreatinin tanpa pemeriksaan ureum dan tidak dilakukan penelitian histopatologis yang dapat melihat secara langsung kerusakan struktur serta perbaikan ginjal setelah intervensi.

Kesimpulan

Ekstrak *P. rubra* dengan dosis maksimal 400 mg/KgBB/hari dapat memperbaiki fungsi ginjal yang ditandai dengan penurunan kadar rerata kreatinin pada tikus hiperurisemia; namun, alopurinol memberikan efek lebih baik dibandingkan ekstrak *P. rubra*.

Daftar Pustaka

1. Albert D, Scudder PN, Bagley P, Saag KG. Vascular consequences of hyperuricemia and hypouricemia. *Rheum Dis Clin N Am*. 2019;45:453–64. doi: 10.1016/j.rdc.2019.04.005.
2. Guan S, Tang Z, Fang X, Wu X, Liu H, Wang C, et al. Prevalence of hyperuricemia among Beijing post-menopausal women in 10 years. *Arch Gerontol and Geriatr*. 2016;64:162-6. doi: 10.1016/j.archger.2016.02.002.
3. Chen-Xu M, Yokose C, Rai SK, Pillinger MH, Choi HK. Contemporary prevalence of gout and hyperuricemia in the United States and decadal trends: the national health and nutrition examination survey, 2007–2016. *Arthritis Rheumatol*. 2019;71:991–9. doi: 10.1002/art.40807.
4. Yekti RB, Mutiatikum D. Faktor-faktor yang berhubungan dengan penyakit sendi berdasarkan Riskesdas di Indonesia 2007 - 2008. *Buletin Penelitian Kesehatan Supplement*. 2009;37:32-3.
5. Yang H, Bai W, Gao L, Jiang J, Tang Y, Niu Y, et al. Mangiferin alleviates hypertension induced by hyperuricemia via increasing nitric oxide releases. *J Pharmacol Sci*. 2018;137:154–61. doi: 10.1016/j.jphs.2018.05.008.
6. Borghi C, Rosei EA, Bardin T, Dawson J, Dominiczak A, Kielstein JT, et al. Serum uric acid and the risk of cardiovascular and renal disease. *J Hypertens*. 2015;33:1729–41. doi: 10.1097/hjh.0000000000000701.
7. Sah OSP, Qing YX. Associations between hyperuricemia and chronic kidney disease: a review. *Nephrourol Mon*. 2015;7:1-5. doi: 10.5812/numonthly.7(3)2015.27233.
8. Sharaf El Din UAA, Salem MM, Abdulazim DO. Uric acid in the pathogenesis of metabolic, renal, and cardiovascular diseases: a review. *J Adv Res*. 2017;8:537–48. doi: 10.1016/j.jare.2016.11.004.
9. Han S, Wei R, Han D, Zhu J, Luo W, Ao W, et al. Hypouricemic effects of extracts from *urtica hyperborea* jacq. ex wedd. In Hyperuricemia mice through XOD, URAT1, and OAT1. *Biomed Res Int*. 2020;2020. doi: 10.1155/2020/2968135.
10. Sunami T, Leviana F, Fidrianny I, Iwo MI, Wirasutisna KR. Antihyperuricemic activity of four plants annonaceae using hyperuricemic rats model and enzyme assay. *Asian J Pharm Clin Res*. 2015;8:250-3.
11. Lin S, Zhang G, Liao Y, Pan J, Gong D. Dietary flavonoids as xanthine oxidase inhibitors: structure-affinity and structure-activity relationships. *J Agric Food Chem*. 2015;63:7784–94. doi: 10.1021/acs.jafc.5b03386.
12. Mohamed Isa SSP, Ablat A, Mohamad J. The antioxidant and xanthine oxidase inhibitory activity of *P. rubra* flowers. *Molecules*. 2018;23:400. doi: 10.3390/molecules23020400.
13. Manisha K, Aher A. Review on traditional medicinal plant: *Plumeria rubra*. *J Med Plants Stud*. 2016;4:204–7.
14. Kensara OA. Protective effect of vitamin C supplementation on oxonate-induced hyperuricemia and renal injury in rats. *Int J Nutr Metab*. 2013;5:61–6. doi: 10.5897/IJNAM2013.0144.
15. Wang M, Zhao J, Zhang N, Chen J. Astilbin improves potassium oxonate-induced hyperuricemia and kidney injury through regulating oxidative stress and inflammation response in mice. *Biomed Pharmacother*. 2016;83:975–88. doi: 10.1016/j.biopha.2016.07.025.
16. Derbre F, Ferrando B, Gomez-Cabrera MC, Sanchis-Gomar F, Martinez-Bello VE, Olaso-Gonzalez G, et al. Inhibition of xanthine oxidase by allopurinol prevents skeletal muscle atrophy: role of p38 MAPkinase and E3 ubiquitin ligases. *PLoS One*. 2012;7:e46668. doi:10.1371/journal.pone.0046668.
17. Goicoechea M, De Vinuesa SG, Verdalles U, Ruiz-Caro C, Ampuero J, Rincón A, et al. Effect of allopurinol in chronic kidney disease progression and cardiovascular risk. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010;5:1388-93. doi: 10.2215/CJN.01580210.