

**NASKAH PUBLIKASI SKRIPSI**

**UJI AKTIVITAS NEFROPROTEKTOR EKSTRAK METANOL DAUN  
KESUM (*Polygonum minus* Huds.) PADA TIKUS JANTAN GALUR  
WISTAR (*Rattus norvegicus*) YANG DIINDUKSI SISPLATIN**



**Oleh:**

**ARLIA WIGATI**

**I 21109054**

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

**2013**

**UJI AKTIVITAS NEFROPROTEKTOR EKSTRAK METANOL DAUN  
KESUM (*Polygonum minus* Huds.) PADA TIKUS JANTAN GALUR  
WISTAR (*Rattus norvegicus*) YANG DIINDUKSI 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:**

**ARLIA WIGATI**

**I 21109054**

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

**2013**

**NASKAH PUBLIKASI**

**UJI AKTIVITAS NEFROPROTEKTOR EKSTRAK METANOL DAUN  
KESUM (*Polygonum minus* Huds.) PADA TIKUS JANTAN GALUR  
WISTAR (*Rattus norvegicus*) YANG DIINDUKSI SISPLATIN**

**OLEH :  
ARLIA WIGATI  
NIM : I 211 09 054**

**Telah dipertahankan dihadapan Panitia Penguji Skripsi  
Program Studi Farmasi Fakultas Kedokteran Universitas Tanjungpura  
Tanggal : 25 Juni 2013**

**Disetujui,**

**Pembimbing Utama,**

**Pembimbing Pendamping,**

**Indri Kusharvanti, M.Sc., Apt.  
NIP. 198303112006042001**

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

**Penguji I,**

**Penguji II,**

**Moh.Andrie, S.Farm, M.Sc., Apt.  
NIP.198105082008011008**

**Rafika Sari, M. Farm., Apt.  
NIP.198412312009121005**

**Mengetahui,  
Dekan Fakultas Kedokteran  
Universitas Tanjungpura**

**dr. Sugito Wonodirekso, M.S  
NIP.194810121975011001**

**UJI AKTIVITAS NEFROPROTEKTOR EKSTRAK METANOL DAUN  
KESUM (*Polygonum minus* Huds.) PADA TIKUS JANTAN GALUR  
WISTAR (*Rattus norvegicus*) YANG DIINDUKSI SISPLATIN**

Arlia Wigati<sup>1</sup>, Indri Kusharyanti<sup>2</sup>, Isnindar<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Program Studi Farmasi Fakultas Kedokteran Universitas Tanjungpura Pontianak

<sup>2</sup>Bagian Farmasi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Tanjungpura Pontianak

<sup>3</sup>Bagian Biologi Farmasi Fakultas Kedokteran Universitas Tanjungpura Pontianak

**ABSTRAK**

Sisplatin merupakan salah satu dari sekian banyak agen yang digunakan untuk kemoterapi kanker, tetapi penggunaannya dibatasi karena aktivitas nefrotoksiknya. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui golongan metabolit sekunder ekstrak metanol kesum menggunakan uji tabung serta mengevaluasi aktivitas nefroprotektor ekstrak metanol daun kesum pada tikus yang diinduksi sisplatin. 25 ekor tikus jantan albino dibagi menjadi 5 kelompok perlakuan. Kelompok I: kelompok kontrol CMC 1%. Kelompok II: kelompok kontrol sisplatin. Kelompok III: kelompok ekstrak metanol daun kesum dosis 1 (8,664 mg/200gBB). Kelompok IV: kelompok ekstrak metanol daun kesum dosis 2 (17,328 mg/200gBB). Kelompok V : kelompok ekstrak metanol daun kesum dosis 3 (34,656 mg/200gBB). Kerusakan tubulus diamati secara kualitatif melalui pewarnaan HE setebal 4  $\mu$ m dan dihitung kerusakannya secara semikuantitatif berupa nekrosis sel tubulus, dilatasi tubulus, pembentukan *cast* dan tubulus yang kehilangan *brush border*. Hasil skrining fitokimia ekstrak metanol daun kesum mengandung alkaloid, flavonoid, tannin, triterpenoid, polifenol, dan saponin. Korteks ginjal kelompok II memperlihatkan kerusakan secara luas berupa nekrosis sel tubulus, dilatasi tubulus, pembentukan *cast* dan tubulus yang kehilangan *brush border*. Perlindungan maksimum ditunjukkan pada kelompok V, dimana persentase kerusakan tubulus sebesar 39% dan berbeda signifikan ( $P < 0,05$ ) terhadap kontrol sisplatin. Pemberian ekstrak metanol dapat mencegah perubahan histopatologi akibat sisplatin.

**Kata Kunci:** kesum, ekstrak metanol, nefroprotektor, sisplatin.

**NEPHROPROTECTOR ACTIVITY OF METHANOL EXTRACT OF  
KESUM (*Polygonum minus* Huds.) LEAVES IN CISPLATIN INDUCED  
RENAL TOXICITY IN RATS**

**ABSTRACT**

Cisplatin is one of the most commonly used chemotherapeutics for cancer treatment, but its use is limited because of its nephrotoxicity. The aim of this study are to know the secondary metabolites of methanol extract and to evaluate nephroprotector activity of methanol extract of kesum against cisplatin-induced nephrotoxicity in rats. 25 adult male albino rats that were divided into 5 groups. Group I: CMC control group. Group II: cisplatin control group. Group III: dose 1 of methanol extracts (8,664 mg/200gr BW) group, Group IV: dose 2 of methanol extracts (17,328 mg/200gr BW) group, Group V: dose 3 of methanol extracts (34,656 mg/200gr BW) group. Tubular damages were assessed for qualitative analysis on HE stained 4  $\mu$ m-thick sections and semiquantitative analysis by scoring renal tubular cell necrosis, tubular dilatation, cast deposition and brush border loss. The results of phytochemical screening indicated the presence of alkaloids, flavonoid, tannins, triterpenoid, polyphenol and saponin. Renal cortex of group II showed extensive tubular cell necrosis, tubular dilatation, cast deposition and brush border loss. The maximum nephroprotection was offered by the group V which the percentage of histopathological changes in renal cortex is 39% and were found to be significantly ( $P < 0.05$ ) low when compared with the toxic control group. Methanol extract pretreatment prevented the histopathological changes caused by cisplatin.

**Key Words:** kesum, methanol extract, nephroprotector, cisplatin.

## 1. Pendahuluan

Kanker adalah penyebab utama kematian di seluruh dunia. Menurut data WHO terdapat 12,7 juta kasus baru dan 7,6 juta kematian pada tahun 2008. Data menunjukkan bahwa penyebab kematian akibat kanker yang paling besar dialami oleh perempuan adalah kanker serviks, sedangkan jumlah kematian pada pria disebabkan oleh kanker paru-paru<sup>1</sup>.

Salah satu usaha yang dilakukan untuk mengobati kanker adalah dengan pemberian agen kemoterapeutik misalnya sisplatin. Sisplatin, sisplatinum atau *cis-diamminedichloridoplatinum* (II) (CDDP), obat berbasis platinum, adalah agen anti-neoplastik yang paling sering digunakan untuk berbagai jenis kanker. Sisplatin merupakan agen anti-tumor yang ampuh melawan berbagai keganasan, termasuk testis, ovarium, serviks, kanker kandung kemih dan paru-paru yang resisten terhadap rejimen pengobatan lainnya<sup>2</sup>. Namun penggunaannya secara berkepanjangan dapat menimbulkan efek samping seperti nefrotoksik, neurotoksik, dan ototoksik<sup>3</sup>. Aktivitas senyawa sisplatin dalam tubuh seringkali dikaitkan dengan stress oksidatif, melalui pembentukan molekul *Reactive Oxygen Species (ROS)* yang mencetus terjadinya kematian sel<sup>4</sup>.

Antioksidan dapat membantu melindungi tubuh manusia melawan kerusakan yang disebabkan oleh senyawa oksigen reaktif (ROS: *Reactive Oxygen Species*) dan radikal bebas lainnya<sup>5,6</sup>. Akibat paparan sisplatin, maka produksi ROS meningkat sehingga menyebabkan nefrotoksisitas. Untuk itu diperlukan antioksidan eksogen untuk menangkal radikal bebas tersebut<sup>7</sup>.

*Polygonum minus* atau yang lebih dikenal dengan nama kesum di Indonesia, merupakan tumbuhan yang termasuk dalam keluarga *polygonaceae*. Tanaman kesum merupakan salah satu tanaman yang endemik dan tersebar luas di seluruh penjuru Kalimantan Barat. Berdasarkan hasil penelitian skrining

fitokimia fraksi metanol ekstrak daun kesum terdapat kandungan senyawa golongan fenolik, terpenoid-steroid, flavonoid dan alkaloid<sup>8</sup>.

Hingga saat ini, telah banyak dilakukan penelitian mengenai aktivitas antioksidan kesum sebagai peredam radikal bebas dengan aktivitas yang cukup tinggi dengan berbagai pelarut dan metode ekstraksi. Pada ekstrak metanol, kesum (*Polygonum minus* Huds.) menunjukkan tidak terdapat perbedaan signifikan ( $P < 0,05$ ) dibandingkan dengan *Butylhydroxyanisole* (BHA)<sup>9</sup>. Selain itu, telah diteliti aktivitas terhadap tanaman yang dibuat dalam bentuk jus tanpa penambahan bahan apapun untuk kemudian dibandingkan total kandungan fenolik dan aktivitas antioksidannya. Hasilnya, kesum (*Polygonum minus* Huds.) memiliki total kandungan fenolik yang lebih tinggi serta mampu meredam *diphenyl-1-picrylhydrazil free radical* (DPPH) yang lebih baik dibandingkan dengan jahe (*Zingiber officinale*) dan kunyit (*Curcuma longa*)<sup>10</sup>.

Berdasarkan paparan diatas, terlihat bahwa daun kesum memiliki potensi yang tinggi untuk dikembangkan dalam bidang pengobatan salah satunya sebagai ko-kemoterapi pada pengobatan kanker (nefroprotektor). Maka perlu dilakukan penelitian mengenai potensi daun kesum sebagai senyawa nefroprotektor. Efek pemberian ekstrak metanol daun kesum (*Polygonum minus* Huds.) ini dilihat berdasarkan data histopatologi ginjal tikus.

## 2. Bahan dan Metodologi

### 2.1 Alat dan Bahan

Alat yang digunakan pada penelitian ini adalah bejana maserasi (wadah kaca), seperangkat alat gelas, neraca analitik (*Precisa XB 4200 C*<sup>®</sup>, *Precisa XT 220 A*<sup>®</sup>), rak tabung, *ball filler*, *hot plate* (*Schott Instrument*<sup>®</sup>), oven (*memmert*<sup>®</sup>), mikroskop cahaya (*Zeiss Primo Star*<sup>®</sup>), *water-bath*, desikator, *evaporator* (*Heidolph*<sup>®</sup>).

Bahan yang digunakan adalah simplisia daun kesum, pelarut metanol

## 2.2 Skrining Fitokimia

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

## 2.3 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 dengan bobot 100 – 200 gram tanpa memiliki cacat fisik.

## 2.4 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/200gBB), dosis 2 (17,328mg/200gBB dan dosis 3 (34,656 mg/200gBB) selama 10 hari berturut-turut, kelompok kontrol sisplatin diberikan sisplatin 5mg/kgBB (*Ebewe*<sup>®</sup>) pada hari kelima secara *intraperitoneal*. Semua kelompok perlakuan dosis pada hari kelima diberikan sisplatin secara *intraperitoneal* dengan dosis 5mg/kgBB. Setelah perlakuan semua hewan diterminasi pada hari ke-10 dan diambil organ ginjalnya untuk pengamatan histopatologi.

## 2.5 Pengukuran Derajat Kerusakan Ginjal

Tiap preparat diamati kerusakannya secara kualitatif dan derajat kerusakan dihitung secara semikuantitatif dengan cara menghitung 100 tubulus proksimal dengan perbesaran 40x. Sasaran yang dibaca adalah perubahan struktur histopatologi pada daerah tubulus kontortus proksimal dengan parameter tubulus normal, tubulus degenerasi,

teknis, sisplatin, pewarna hematoksilin dan eosin alkohol.

tubulus dilatasi, nekrosis sel tubulus, pembentukan *cast*.

## 2.6 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-LSD*.

## 3. Hasil

### 3.1 Pengambilan dan Pengolahan Sampel

Daun kesum yang telah dikumpulkan, yaitu sebanyak 4.863,65 gram dicuci dengan air mengalir untuk menghilangkan kotoran yang melekat pada sampel. Hasil pengolahan sampel berupa simplisia sebanyak 1.374,58 gram yang telah mengalami beberapa tahapan proses pengolahan yaitu sortasi basah, pencucian, pengubahan bentuk, pengeringan, sortasi kering, dan pengayakan. Simplisia kemudian dimaserasi menggunakan pelarut metanol teknis selama 5 hari kemudian dipekatkan menggunakan *rotary evaporator*. Hasil pemekatan diperoleh ekstrak kental berwarna hijau kecoklatan sebanyak 78,349 gram. Rendemen yang diperoleh adalah hasil antara perbandingan ekstrak yang diperoleh dengan jumlah simplisia yang digunakan adalah sebesar 5,7%. Hasil penetapan susut pengeringan didapatkan ekstrak tergolong ekstrak kental dengan persentase susut pengeringan sebesar 18,60%.

### 3.2 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	Hasil
Alkaloid	+
Polifenol	+
Tannin	+
Flavonoid	+

Triterpenoid	+
Saponin	+

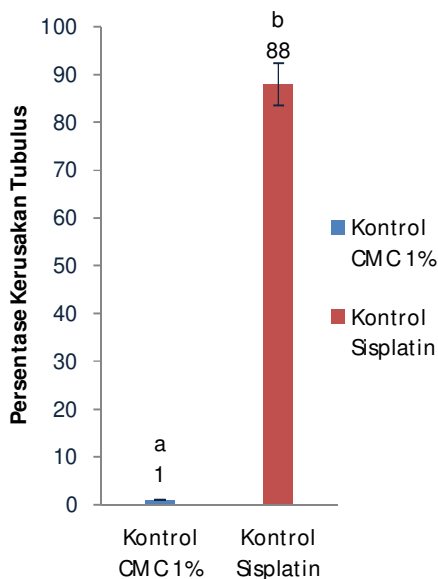
Keterangan:

(+) positif = mengandung golongan senyawa

(-) negatif = tidak mengandung golongan senyawa

### 3.3 Hasil Pengukuran Derajat Kerusakan Ginjal Secara Semikuantitatif

Berdasarkan hasil pembacaan histopatologi, data kerusakan tubulus kontortus proksimal kontrol CMC 1% sebesar 1% dan tergolong pada derajat kerusakan tingkat 1. Kerusakan tubulus kontortus proksimal kontrol sisplatin sebesar 88% dan tergolong pada derajat kerusakan tingkat 5. Analisis data menggunakan metode LSD terlihat bahwa kontrol CMC 1% memiliki signifikansi sebesar 0.00 atau  $p < 0.05$  dengan kelompok kontrol sisplatin (Gambar 1). Sehingga disimpulkan



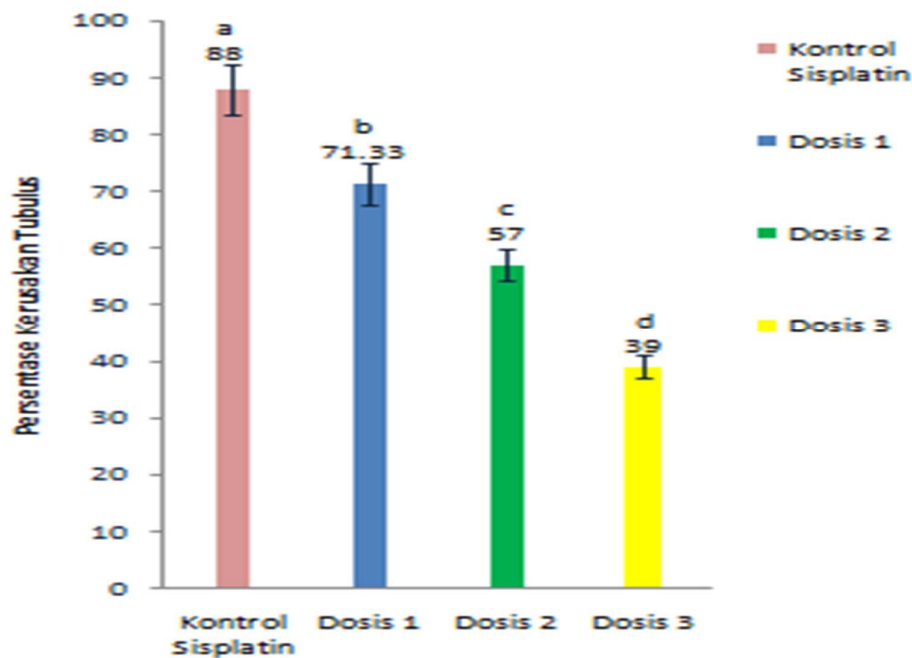
**Gambar 1.** Perbandingan persentase kerusakan tubulus ginjal tikus yang diberi CMC 1% selama 10 hari (kontrol CMC 1%) secara oral dan sisplatin 5mg/kgBB secara i.p dosis tunggal dan dibiarkan selama 5 hari (kontrol sisplatin). Keterangan: a dan

**b berbeda signifikan menggunakan metode *Post Hoc Test Multiple Comparisons-LSD*.**

bahwa CMC 1% tidak memiliki efek terhadap ginjal tikus dan pemberian sisplatin dengan dosis 5mg/kgBB dapat memberikan efek nefrotoksik dengan adanya kerusakan tubulus kontortus proksimal pada tikus.

Persentase kerusakan tubulus kontortus proksimal tikus pada dosis I sebesar 71,33% dan tergolong pada derajat kerusakan tingkat 4 (histopatologi ginjal terlihat pada gambar 3C). Persentase kerusakan tubulus kontortus proksimal tikus pada dosis II sebesar 57% dan tergolong pada derajat kerusakan tingkat 4 (histopatologi ginjal terlihat pada gambar 3D). Persentase kerusakan tubulus kontortus proksimal tikus pada dosis III sebesar 39% dan tergolong pada derajat kerusakan tingkat 3 (histopatologi ginjal terlihat pada gambar 3E). Berdasarkan hasil pembacaan histopatologi yang dianalisis dengan metode LSD terlihat bahwa ketiga kelompok dosis memiliki signifikansi 0.000 atau  $p < 0.05$  dengan kelompok kontrol sisplatin. Derajat kerusakan tubulus pada ketiga kelompok dosis ekstrak metanol daun kesum mempunyai perbedaan bermakna dibanding kelompok sisplatin dengan dosis I ( $p = 0,01$ ), dosis II ( $p = 0,00$ ), dosis III ( $p = 0,00$ ) (Gambar 2). Hal ini menunjukkan bahwa ketiga variasi dosis ekstrak metanol daun kesum memiliki kemampuan dalam menurunkan derajat kerusakan ginjal pada tikus yang menandakan terjadi perlindungan sel ginjal akibat pemberian ekstrak daun kesum. Kelompok perlakuan yang menunjukkan aktivitas perlindungan maksimum adalah dosis 3.





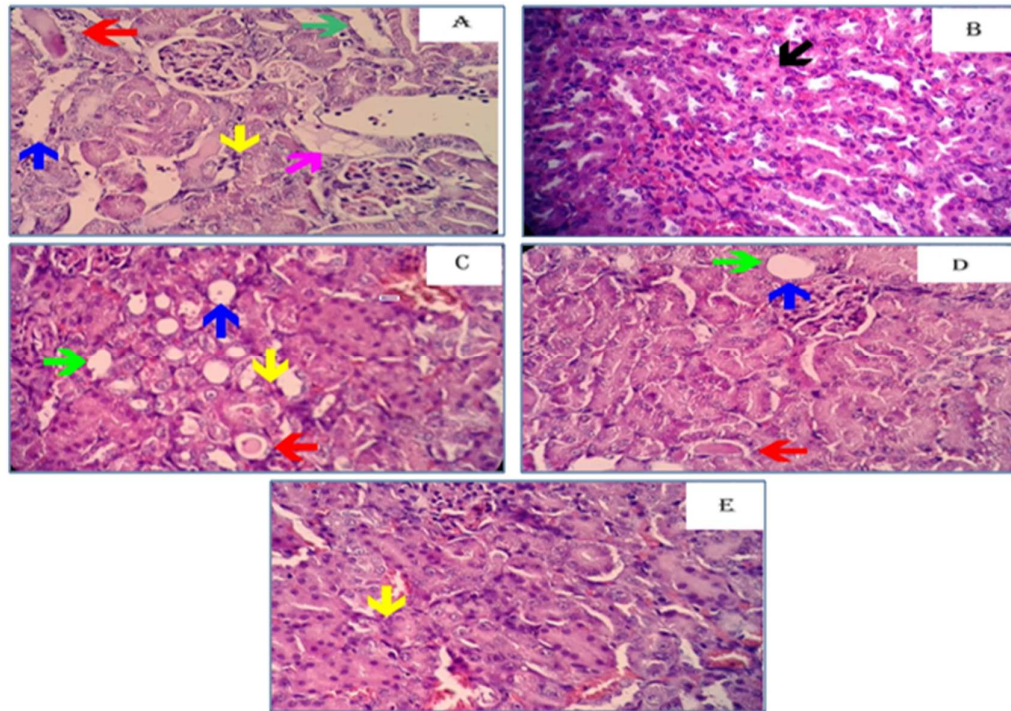
**Gambar 2.** Grafik rata – rata persentase kerusakan tubulus ginjal yang diberi ekstrak metanol daun kesum dosis I, II, dan III selama 10 hari dan diinduksi sisplatin pada hari ke-5. Keterangan: a, b, c, dan d berbeda signifikan menggunakan metode *Post Hoc Test Multiple Comparisons – LSD* .

### 3.4 Hasil Pengamatan Derajat Kerusakan Ginjal Secara Kualitatif

Pengamatan histologi ginjal menunjukkan sisplatin pada dosis 5mg/kgBB secara i.p menginduksi nefrotoksisitas dengan ditemukannya perubahan histopatologi pada tubulus berupa vakuolisasi sel, pembentukan *cast*, dilatasi tubulus, hilangnya *brush border* dan nekrosis (gambar 3A). CMC 1% yang digunakan sebagai larutan pembawa tidak memberikan efek terhadap kerusakan ginjal yang ditunjukkan dengan fotomikrograf tubulus normal (gambar 3B). Pada ketiga kelompok dosis masih terlihat adanya kerusakan tubulus tetapi semakin menurun diiringi kenaikan dosis (gambar 3 C, D, dan E).

### 4. Pembahasan

Penelitian dilakukan untuk melihat aktivitas nefroprotektor ekstrak metanol daun kesum terhadap nefrotoksisitas yang diinduksi sisplatin. Mekanisme nefrotoksisitas sisplatin dikaitkan pada pembentukan senyawa oksigen dan nitrogen reaktif, peningkatan produksi TNF-  $\alpha$ , serta aktivasi caspase pada jalur apoptosis dan nekrosis<sup>11</sup>. Pengkondisian nefroktoksik dilakukan dengan pemberian sisplatin dosis tunggal pada hari ke 5. Pemberian dosis tunggal sisplatin 5 mg/kg BB dapat menyebabkan nefroktoksik dengan kolerasi pembentukan lesi pada tubulus ginjal<sup>12</sup>. Pada studi eksperimental menggunakan hewan, sisplatin merusak tubulus proksimal pada segmen S3 pada membrane terluar medulla ginjal.



**Gambar 3. Histologi ginjal tikus ( H & E, X40)**

**Keterangan:** A; fotomikrograf kontrol sisplatin dengan dosis 5mg/kgBB menunjukkan adanya pembentukan *cast* (←), dilatasi (↑), nekrosis (↓), vakuolisasi (↗), dan kehilangan *brush border* (→) pada tubulus. B; fotomikrograf kontrol CMC 1% menunjukkan tubulus normal (↙). C, D, E; fotomikrograf perlakuan dosis ekstrak metanol dengan dosis meningkat menunjukkan penurunan kerusakan tubulus.

Upaya pencegahan nefrotoksisitas yang diakibatkan sisplatin telah banyak diteliti seperti penggunaan antioksidan dan juga melalui mekanisme penghambatan jalur inflamasi. Antioksidan dapat membantu melindungi tubuh manusia melawan kerusakan yang disebabkan oleh senyawa oksigen reaktif (ROS: *Reactive Oxygen Species*) dan radikal bebas lainnya. Daun kesum mengandung senyawa flavonoid sebesar 308,5mg/kg berat kering daun serta senyawa flavonoid spesifik berupa kuersetin sebesar 182mg/kg berat kering daun dan myricetin sebesar 126,5mg/kg berat kering daun<sup>13</sup>. Senyawa kuersetin telah diuji kemampuannya dalam melindungi

ginjal melawan nefrotoksisitas yang diakibatkan oleh sisplatin pada studi eksperimental dengan menggunakan hewan uji dan hasilnya memberikan aktivitas nefroprotektor yang baik<sup>14</sup>. Kuersetin juga telah diteliti memiliki aktivitas penghambatan terhadap produksi TNF-  $\alpha$  yang merupakan salah satu protein sitokin proinflamasi yang secara rumit menyebabkan penyakit kronik inflamasi dan memodulasi stress oksidatif. Kuersetin juga menghambat aksi *xanthine oxidase*<sup>15</sup>. Berdasarkan penelitian Devipriya dan Shamala (1999), terlihat bahwa kuersetin merupakan senyawa potensial yang dapat memiliki aktivitas nefroprotektor sehingga perlu dilakukan isolasi

kuersetin dari tanaman kesum menggunakan Kromatografi Lapis Tipis Preparatif yang dilanjutkan dengan uji aktivitas nefroprotektornya secara in vivo ataupun in vitro.

Daun kesum memiliki total kandungan fenolik yang tinggi (2800,6 mg/100g) dan memiliki aktivitas antioksidan yang kuat<sup>16</sup>. Senyawa polifenol pada terapi sisplatin tidak mempengaruhi konsentrasi sisplatin pada serum dan ginjal, yang membuktikan bahwa pemberian polifenol tidak mempengaruhi distribusi dan disposisi dari sisplatin pada jaringan. Mekanisme senyawa polifenol dalam melindungi ginjal ialah dengan menurunkan kadar *indoxyl sulfate* (IS), yang merupakan senyawa toksin bagi ginjal hasil metabolisme dari hati yang dapat meningkatkan luka ginjal akut<sup>17</sup>. *Polygonum aviculare* mengandung asam ferulat yang berpotensi sebagai antioksidan<sup>18</sup>. Asam ferulat memiliki efek pada regulasi *heme oxygenase-1* (HO-1) pada limfosit dan mekanisme molekular yang terkait. Asam ferulat menginduksi aktivitas translokasi dan transkripsi dari *NF-E2-related factor* (Nrf2). *Heme oxygenase-1* (HO-1) merupakan jenis gen protektif yang meregulasi inflamasi dan imunitas yang dapat mendegradasi heme menjadi biliverdin, besi dan karbon monoksida. Regulasi dari banyak enzim antioksidan dan enzim detoksifikasi seperti HO-1 dimediasi *antioxidant response elements* (AREs). *NF-E2-related factor* (Nrf2) bertanggung jawab pada aktivasi ekspresi ARE. Berdasarkan paparan diatas, senyawa polifenol memiliki potensial besar yang dapat dikembangkan sebagai agen nefroprotektor, sehingga perlu dilakukan isolasi dan identifikasi senyawa polifenol yang terkandung dalam daun kesum kemudian diuji pengaruhnya terhadap pembentukan senyawa *indoxyl sulfate* secara in vitro menggunakan fraksi S9 dari hati tikus serta diuji

pengaruh senyawa polifenol dari daun kesum terhadap regulasi *heme oxygenase-1* (HO-1).

Penelitian senyawa tannin dari family *polygonaceae* yaitu *Polygonum bistorta* telah diuji aktivitas nefroprotektornya. Ekstrak *Polygonum bistorta* memberikan aktivitas yang baik terhadap nefrotoksisitas yang diakibatkan CCL<sub>4</sub> dan parasetamol<sup>19</sup>. *Tannic acid* telah diteliti memiliki efek nefroprotektor terhadap pemberian 5mg/kg sisplatin pada tikus melalui penurunan fosforilasi p38<sup>20</sup>. Protein p38 terlibat pada jalur apoptosis dan nekrosis pada ginjal. Namun masih diperlukan penelitian lebih lanjut untuk mengukuhkan pengaruh *tannic acid* yang diberikan bersamaan dengan sisplatin. Selain itu, perlu dilakukan isolasi dan identifikasi kandungan senyawa tanin yang terkandung dalam kesum yang dilanjutkan dengan uji pengaruhnya terhadap fosforilasi p38 menggunakan metode *western blotting* serta melihat profil dari *MALDI plasma protein* yang terbentuk menggunakan hewan uji tikus sehingga terlihat pengaruh tanin terhadap bioavailabilitas sisplatin.

Senyawa alkaloid dari famili *Polygonaceae* yaitu *Polygonum tinctorium* adalah senyawa golongan alkaloid indol berupa tryptanthrin<sup>21</sup>. Tryptanthrin telah dilaporkan dapat menghambat nitrit oksida dan prostaglandin E(2) oleh makrofag<sup>22</sup>. Senyawa alkaloid spesifik yang terdapat dalam kesum memang belum diidentifikasi, sehingga perlu dilakukan isolasi dan identifikasi senyawa alkaloid spesifik yang terdapat pada daun kesum dan diuji aktivitas antiinflamasi. Salah satu metode yang dapat digunakan untuk melihat aktivitas antiinflamasi tersebut berupa penghambatan produksi nitrit oksida dan prostaglandin E(2) oleh makrofag RAW 264,7 yang diinduksi interferon gamma dan lipopolisakarida.

Senyawa terpenoid yang mungkin terdapat dalam famili *polygonaceae* ialah senyawa  $\beta$ -kariophilen yang terdapat pada *Polygonum hydropiper*<sup>23</sup>. Senyawa  $\beta$ -kariophilen memiliki aktivitas nefroprotector pada jalur inflamasi yaitu bersifat agonis terhadap reseptor endogen *cannabinoid 2* (CB<sub>2</sub>)<sup>24</sup>. Reseptor endogen *cannabinoid 2* (CB<sub>2</sub>) dapat mengekspresi sel imun dan ekspresi mediasi anti-inflamasi. Pemberian senyawa  $\beta$ -kariophilen dengan dosis tergantung memperbaiki disfungsi ginjal, kerusakan morfologi dan respons inflamasi ginjal. Pemberian  $\beta$ -kariophilen mengurangi nekrosis tubulus ginjal yang diwarnai dengan pewarnaan PAS. Pemberian sisplatin meningkatkan infiltrasi leukosit (yang pada penelitian tersebut ditunjukkan dengan pewarnaan MPO) ke dalam ginjal serta meningkatkan agen proinflamasi TNF- $\alpha$  dan IL-1.  $\beta$ -kariophilen dapat menurunkan infiltrasi leukosit serta menurunkan respon proinflamasi sehingga mencegah terjadinya inflamasi pada ginjal. Berdasarkan penelitian yang dilakukan Horvath dkk (2012), senyawa terpenoid memiliki potensi yang tinggi untuk dikembangkan sebagai nefroprotector sehingga perlu dilakukan isolasi dan identifikasi senyawa terpenoid pada daun kesum dan diuji pengaruhnya terhadap reseptor endogen *cannabinoid*<sub>2</sub> (CB<sub>2</sub>).

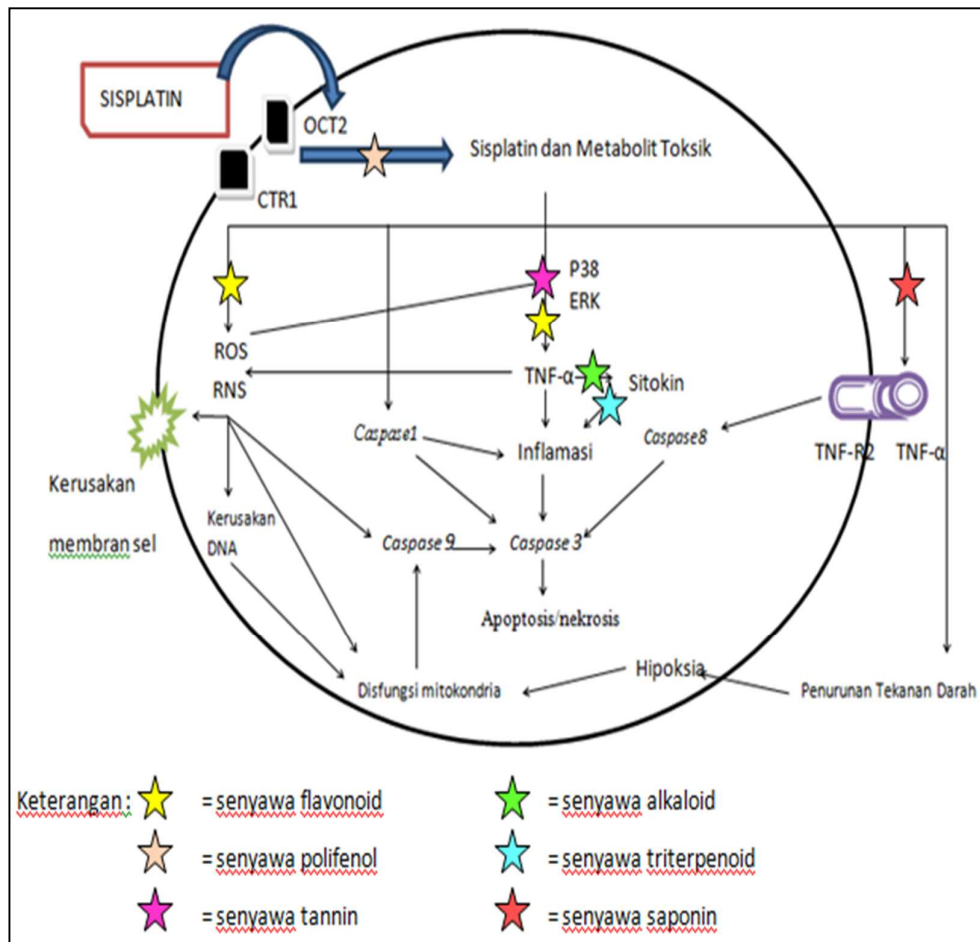
Senyawa saponin telah diteliti memiliki aktivitas penghambatan pembentukan NF- $\kappa$ B yang merupakan faktor transkripsi ekspresi enzim inflamasi yaitu nitrit oksida sintase (iNOS) dan siklooksigenase 2 (COX-2)<sup>25</sup>. Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Yayeh (2012), senyawa saponin memiliki potensi yang tinggi untuk dikembangkan sebagai nefroprotector, sehingga perlu dilakukan isolasi senyawa saponin dari daun kesum dan diuji aktivitas nefroprotektornya melalui penghambatan transkripsi ekspresi enzim inflamasi yaitu nitrit oksida sintase (iNOS) dan siklooksigenase 2 (COX-2) oleh sel makrofag RAW 264,7 yang diinduksi lipopolisakarida.

## **5. Kesimpulan**

Dari penelitian dapat disimpulkan golongan senyawa yang terdapat didalam ekstrak metanol daun kesum adalah alkaloid, tanin, saponin, flavonoid, triterpenoid, dan polifenol. Dosis I (8,664 mg/200gBB), dosis II (17,328 mg/200gBB) dan dosis III (34,656 mg/200gBB) merupakan dosis ekstrak metanol yang dapat menurunkan derajat kerusakan tubulus ginjal pada tikus putih jantan galur wistar yang meningkat akibat induksi sisplatin.

## **Ucapan Terima Kasih**

Ucapan terima kasih disampaikan kepada seluruh pihak yang telah membantu dalam proses penelitian ini.



**Gambar 4. Dugaan aktivitas nefroprotektor ekstrak metanol kesum.**

**Daftar Pustaka**

1. Brown, S., Goldie, G., Draisma, J., Harford., J. Lipscomb. 2006. "Health Service Interventions for Cancer Control in Developing Countries." In *Disease Control Priorities in Developing Countries*, 569-589. New York: Oxford University Press.
2. Hanigan, M.H. dan Devarajan, P. 2003. Cisplatin nephrotoxicity: molecular mechanisms. *Journal of Cancer Ther*, 1: 47-61.
3. Rabik, C.A. dan M.E. Dolan. 2007. Molecular mechanisms of resistance and toxicity associated with platinating agents. *Journal of Cancer Treatment Reviews*, 33: 9-23.
4. Brozovic, A., Ambriovic, A., Osmak, M. 2010. The relationship between cisplatin-induced reactive oxygen species, glutathione, and BCL-2 and resistance to cisplatin. *Journal of Crit. Rev. Toxicol*, 40: 347-359.
5. Wang, D. dan Lippard, S.J. 2005. Cellular processing of platinum anticancer drugs. *Journal of Nat Rev Drug Discov*, 4: 307-320.
6. Oke, J.M. dan Hamburger, M.O. 2002. Screening of some Nigerian medicinal plants for antioxidant activity using 2, 2, diphenyl-picryl-

- hydrazyl radical. *African Journal of Biomedical Research*, 5: 77-79.
7. Pabla, N. dan Dong, Z. 2008. Cisplatin nephrotoxicity: Mechanisms and renoprotective strategies. *Journal of Kidney International*, 73: 994-1007.
  8. 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.
  9. Huda-Faujan, N., Noriham, A., Norrakiah, A., Babji, A. 2010. Antioxidant activity of plants methanolic extracts containing phenolic compounds. *Journal of Afr. Biotechnol*, p.8..
  10. Maizura, M., Aminah, A., Wan Aida, W. 2011. Total phenolic content and antioxidant activity of kesum (*Polygonum minus*), ginger (*Zingiber officinale*) and turmeric (*Curcuma longa*) extract. *Journal of Int. Food Res*, 18: 529-534.
  11. Yao, X., Panichpisal, K., Kurtzman, N., Nugent, N. 2007. Cisplatin Nephrotoxicity : a review, *Journal of Am Med Sci* ; 334(2):115-124.
  12. Ezz-Din, D., Gabry, M.S., Razik, A.H.F., dan Abdel, A.E.M. 2011. Physiological and histological impact of *Azadiracta indica* (neem) leaves extract in a rat model of cisplatin-induced hepato and nephrotoxicity. *Journal of Medicinal Plants Research*, 5: 5499-5506.
  13. Miean, K.H. dan Suhaila, M. 2000. Flavonoid (Myricetin, Quercetin, Kaempferol, Luteolin, and Apigenin) Content of Edible Tropical Plants.
  14. Devipriya, S. dan Shamala, D. 1999. Protective effects of quercetin in cisplatin-induced cell injury in the rat kidney, *Journal of Ind. Pharmacol*, 3: 422-426.
  15. Taylor, P.C., Williams, R.O., Feldmann, M. 2004. Tumour necrosis factor alpha as a therapeutic target for immune-mediated inflammatory diseases. *Curr. Opin. Biotechnol.* 15:557-63.
  16. Vimala, S., Rohana, S., Rashih, A.A., Juliza, M. 2011. Antioxidant Evaluation in Malaysian Medicinal Plant: *Persicaria minor* (Huds.) Leaf. *Journal of Science Medicine and Clinical Trials*
  17. Kusumoto, M., Kamobayashi, H., Sato D., Komori M., Yoshimura M., 2013 Alleviation of Cisplatin Induced acute kidney injury using phytochemical polyphenol is accompanied by reduced accumulation of indoxyl sulfate in rats. *Journal of Life Science*, Kumamoto University.
  18. Waksmundzka, H.M., Oniszczyk, A., Szewczyk, K., Wianowska, D. 2007. Effect of sample preparation methods on the HPLC quantitation of some phenolic acids in plant materials. *Journal of Acta Cromatographica* No 19: 227-237.
  19. Kumar, M.D., Deepmala, J., dan Sangeeta, S. 2012. Hepatoprotective Effects of *Polygonum bistorta* and Its Active Principle on Albino Rats Intoxicated with Carbon Tetrachloride and Paracetamol. *Journal*.1:226.Doi:10.4172/scientificreports.226
  20. Tikoo, K., Bhatt, D.K., Gaikwad, A.B., Sharma, V., Kabra, D.G. 2007. Differential effects of tannic acid on cisplatin induced nephrotoxicity in rats. *Journal of FEBS Letters* 581: 2027-2035.
  21. Frederich, M., Tits, M., Angenot, L. 2007. Potential antimalarial activity of indole alkaloids. *Journal of Elsevier*, 102: 11-19.

22. Ishihara, T., Kohno, K., Ushio, S., Iwaki, K., Ikeda, M., Kurimoto, M. 2000. Tryptanthrin inhibits nitric oxide and prostaglandin E (2) synthesis by murine macrophages. *Journal of Eur Pharmacol*, 407(1-2): 197-204.
23. Jiang, J. 2005. Volatile composition of the laksa plant (*Polygonum hydropiper* L.), a potential source of green note aroma compounds, *Journal of Flavour and Fragrance*, Vol 20 (5) : 455-459.
24. Horvath, B., Mukhopadhyay, P., Kechrid, M., Patel, V., Tanchian, G., Wink, D.A., Gertsch, J., Pacher, P. 2012.  $\beta$ -caryophyllene ameliorates cisplatin-induced nephrotoxicity in a cannabinoid 2 receptor-dependent manner. *Journal of Free Radical Biology and Medicine*, 52: 1325-1333.
25. Yayeh, T., Jung, K.H., Jeong, H.Y., Park, J.H., Song, Y.B., Kwak, Y.S., dkk. 2012. Korean Red Ginseng Saponin Fraction Downregulates Proinflammatory Mediators in LPS Stimulated RAW264.7 Cells and Protects Mice against Endotoxic Shock. *Journal of Ginseng Research* Vol 3: 263-269.