

EFEK NEFROPROTEKTIF EKSTRAK BAWANG KUCAI (*Allium tuberosum*) TERHADAP KADAR *BLOOD UREA NITROGEN* (BUN) DAN KREATININ TIKUS WISTAR YANG DIINDUKSI DOXORUBICIN

(*NEPHROPROTECTIVE EFFECT OF GARLIC CHIVES (*Allium tuberosum*) ON BUN AND CREATININE LEVELS OF WISTAR RATS INDUCED BY DOXORUBICIN*)

Erfan Efendi^{1*}, Fuad Adi Prasetyo², Mudzakir Taufiqurrahman³, Kiky Martha Ariesaka⁴, Ain Yuanita Insani⁵, Brilliant Givya Ariansari⁶

^{1,2,3,4,5,6}Fakultas Kedokteran Universitas Jember

Jl. Kalimantan no 37 Kampus Tegal Boto Jember

*e-mail: erfaneffendi.fk@unej.ac.id

ABSTRAK

Kata kunci:
doxorubicin
ekstrak bawang
kucai
kanker
nefroprotektor

Kanker merupakan penyebab kematian utama di seluruh dunia. Kemoterapi doxorubicin sering digunakan dalam pengobatan kanker, namun sebanding dengan efektifitasnya doxorubicin memiliki banyak efek samping, salah satunya doxorubicin dapat mengakibatkan kerusakan ginjal melalui proses interstitial fibrosis. Pemanfaatan ekstrak bawang kucai (*Allium tuberosum*) sebagai ko kemoterapi untuk mengurangi kerusakan ginjal akibat doxorubicin merupakan peluang yang prospektif. Penelitian ini bertujuan untuk mencari efek nefroprotektif ekstrak bawang kucai terhadap kadar BUN dan kreatinin tikus wistar yang diinduksi doxorubicin. Metode yang digunakan dalam penelitian adalah *quasi experimental design* dengan *randomized post test only controlled grup*. Hasil penelitian menunjukkan bahwa ekstrak bawang kucai dapat menurunkan kadar BUN dan kreatinin ($p < 0,05$) pada kelompok yang hanya diinduksi doxorubicin. Dapat disimpulkan bahwa terdapat efek nefroprotektif dalam ekstrak bawang kucai pada tikus wistar yang diinduksi doxorubicin.

ABSTRACT

Keywords:
cancer
doxorubicin
garlic chives ex-
tract
nephroprotective

Cancer is the most leading disease that cause of death. Doxorubicin chemotherapy is often used in cancer treatment, because of its effectiveness. Although doxorubicin has a positive effect for killing cancer cell, doxorubicin has many side effects, one of which doxorubicin can cause kidney damage through the process of interstitial fibrosis. Utilization garlic chives ex-tract as co chemotherapy to reduce renal damage induced by doxorubicin is a prospective opportunities. This study aimed to analyze the effect of garlic chives extract as a nephroprotective on levels of BUN and creatinine of wistar rats induced by doxorubicin. The research method was *quasi experimental design* with *post test only randomized controlled group*. The results showed that extracts of garlic chives can reduce levels of BUN and creatinine ($p < 0.05$) in the group that only induced by doxorubicin. In conclusion, extract of garlic chives has nephroprotective effects on wistar rats which were induced by doxorubicin.

PENDAHULUAN

Penyakit kanker merupakan salah satu penyebab kematian utama di seluruh dunia. Pada tahun 2012, sekitar 8,2 juta kematian disebabkan oleh kanker (Kemenkes RI, 2015). Di Indonesia prevalensi kanker tahun 2013 sebesar 1,4% atau diperkirakan sekitar 347.792 orang (Kemenkes RI, 2015). Berdasarkan permasalahan tersebut, diperlukan metode terapi yang efektif dan aman.

Terapi kanker meliputi terapi utama, terapi tambahan dan terapi komplikasi. Jenis terapi yang dipilih disesuaikan dengan diagnosis klinis dan patologi (Sukardja, 2000). Selama dekade terakhir ini terlihat bahwa kejadian yang memberikan harapan bahwa pengendalian kanker dini dapat dicapai dengan terapi kombinasi (Syarif et al., 2012). Salah satu jenis terapi yang sering digunakan sebagai terapi kombinasi adalah kemoterapi (Sukardja, 2000). Berbagai macam kemoterapi telah digunakan dalam pengobatan kanker. Doxorubicin adalah jenis kemoterapi yang sudah dipakai selama lebih dari 30 tahun (Tacar et al., 2012). Doxorubicin terbukti efektif dalam pengobatan kanker (Dwivedi et al., 1998), namun dalam penggunaannya doxorubicin memiliki efek samping yang tidak dapat diabaikan, di antaranya *cardiotoxicity* (Volkova et al., 2011), *hepatotoxicity*, dan *nefrotoxicity* (Tacar et al., 2012). Dalam sebuah penelitian disebutkan bahwa pemberian kombinasi obat doxorubicin dengan beberapa obat kemoterapi lain terbukti menurunkan laju filtrasi glomerulus (LFG) pada 310 pasien anak yang menjalani terapi kanker di Rumah Sakit dr. Sardjito (Donowati et al., 2010).

Doxorubicin dapat menimbulkan kerusakan ginjal dengan memicu terbentuknya *reactive oxygen species* (ROS), ROS akan merusak sel-sel tubulus proksimal, endotel, membran basalis, sel mesangial, dan sel viseral glomerulus. Sel-sel yang rusak (debris) akan mengaktifkan makrofag, lewat *toll-like reseptor 4* (TLR4), sehingga mengekspresikan sitokin-sitokin, salah satunya TGF-beta 1. Ikatan TGF-beta 1 pada reseptor membran sel fibroblast interstisial ginjal akan menstimulasi terjadinya interstisial fibrosis yang pada akhirnya akan mengakibatkan terjadinya kerusakan jaringan permanen pada ginjal Purwanto, 2009). Oleh karena itu, diperlukan senyawa antioksidan yang dapat digunakan dalam melawan efek *nefrotoxicity*, *cardiotoxicity*, mengatasi sitotoksitas, dan mereduksi efek samping pada kemoterapi dengan doxorubicin.

Ko-kemoterapi atau adjuvan kemoterapi merupakan strategi terapi kanker dengan mengkombinasikan suatu senyawa dengan agen

kemoterapi. Senyawa atau obat ini meningkatkan efikasi terapi sekaligus menurunkan toksisitas agen kemoterapi pasangannya terhadap jaringan normal (Sharma et al., 2004). Pemilihan agen ko-kemoterapi dari alam yang dapat mengurangi sitotoksitas dan *nefrotoxicity* merupakan peluang yang prospektif.

Salah satu tanaman yang berpotensi dalam hal ini adalah bawang kucai (*Allium tuberosum*). Daun bawang kucai diketahui memiliki kandungan flavonoid, seperti selenium dan alixin, aktivitas antioksidan dari ekstrak bawang dapat dijelaskan dengan kemampuannya untuk mengenali aktivitas ROS dan perannya dalam menghambat pembentukan reaksi lipid peroksidasi (Amagasse, 1997). Selain itu daun bawang kucai juga memiliki aktivitas antikanker, daun bawang kucai dinilai dapat menghambat ikatan antara karsinogen dengan sel normal (Sharma et al., 2004). Oleh karena itu diperlukan penelitian mengenai efek nefroprotektif ekstrak bawang kucai (*Allium tuberosum*) terhadap kadar *blood urea nitrogen* (BUN) dan kreatinin tikus wistar yang diinduksi doxorubicin.

METODE

Rancangan penelitian yang digunakan dalam penelitian adalah *quasi experimental design* dengan *randomized post test only controlled grup*.

Persiapan Hewan Coba

Pada penelitian ini digunakan 25 ekor tikus wistar jantan dengan berat sekitar 90-150 gram. Tikus diambil dari peternakan Malang. Sebelum dilakukan perlakuan, tikus diadaptasikan selama tujuh hari. Pemberian makanan dan minuman untuk tikus dilakukan setiap hari.

Persiapan Ekstrak Bawang Kucai

Tahap awal dari penelitian ini adalah pengumpulan bahan uji berupa daun bawang kucai dan determinasi dilakukan di Universitas Jember, Jawa Timur. Daun dibersihkan dengan cara dicuci dengan air kemudian dikeringkan pada ruang terbuka tanpa terkena sinar matahari secara langsung. Setelah dipastikan kering, daun bawang kucai kemudian di-blender dan diayak dengan ayakan ukuran B40 untuk mendapatkan ukuran serbuk yang homogen.

Penyarian dilakukan dengan pelarut etanol 70% (1:10) v/v dengan dua kali maserasi. Maserasi pertama dilakukan dengan merendam serbuk simplisia dalam etanol 70% selama 5 hari. Kemudian filtrat I yang diperoleh dikumpulkan dan residu dimaserasi kembali dengan sisa pelarut selama 3 hari, terlindung

dari cahaya, dengan sesekali digojog. Filtrat II yang diperoleh dicampur dengan filtrat I, kemudian dievaporasi dengan rotary evaporator dengan suhu 60°C, kecepatan 90 rpm, dan tekanan vacuum 0,4-0,5 kPa, sehingga diperoleh ekstrak kental daun bawang kucai hingga beratnya konstan atau semua etanol 70% hilang.

Pemberian Perlakuan Hewan Coba

Hewan coba dibagi menjadi lima kelompok berbeda, kontrol normal sebagai kelompok tanpa perlakuan, kontrol negatif, diberikan larutan doxorubicin dengan dosis 4,67 mg/kgBB secara intraperitoneal satu kali seminggu, yaitu pada hari ke-1 dan ke-8. kontrol ekstrak, diberikan ekstrak etanolik bawang kucai dengan dosis 1000 mg/kgBB dalam pelarut CMC-Na 0,5% secara peroral. Perlakuan 1 diberikan doxorubicin dengan dosis 4.67 mg/kgBB secara intraperitoneal satu kali seminggu pada hari ke-1 dan ke-8, dan ekstrak dosis 500 mg/kgBB secara peroral setiap hari selama 2 minggu yaitu hari ke-1 sampai ke-14, perlakuan B diberikan doxorubicin dengan dosis 4.67 mg/kgBB secara intraperitoneal satu kali seminggu pada hari ke-1 dan ke-8, dan ekstrak dosis 1000 mg/kgBB secara peroral setiap hari selama 2 minggu yaitu hari ke-1 sampai ke-14. Serum darah tikus diambil secara intrakardial kemudian dilakukan proses perhitungan variable. Variabel *blood urea nitrogen* (BUN), dan kreatinin dihitung dengan menggunakan spektrofotometri. Semua hasil dianalisis dengan menggunakan uji *one way ANOVA*, setelah itu dilanjutkan dengan analisis *post hoc LSD*.

HASIL

Ekstraksi Bawang Kucai

Bawang Kucai yang digunakan adalah bawang kucai segar sebanyak 10 kg yang diperoleh dari perkebunan Malang. Daun bawang kucai dipotong kecil-kecil, dibersihkan dan dikeringkan tanpa terkena sinar matahari langsung. Daun bawang kucai kemudian dihaluskan menggunakan *blender* hingga menjadi serbuk. Serbuk halus yang dihasilkan sebanyak 599,59 gram. Serbuk diekstraksi dengan metode maserasi menggunakan pelarut etanol 70%. Maserat dipisahkan dari ampasnya dengan cara disaring menggunakan kertas saring. Filtrat yang diperoleh dipekatkan menggunakan rotary evaporator suhu 60 °C hingga pelarut etanol 70% menguap dan diperoleh ekstrak kental. Ekstrak kental diperoleh sebanyak 175,76 gram. Rendemen ekstrak dihitung berdasarkan perbandingan berat akhir (berat ekstrak yang dihasilkan) dengan berat awal (berat biomassa

sel yang digunakan) dikalikan 100% (Faisal et al., 2016). Sehingga dengan perhitungan tersebut didapatkan hasil rendemen 29,31%.

Hasil Uji Kromatografi Lapis Tipis

Dari hasil uji kromatografi lapis tipis (KLT) terdapat kandungan senyawa antioksidan flavonoid dalam ekstrak etanolik bawang kucai. Fase statis menggunakan silika gel 60F254, sedangkan fase gerak menggunakan butanol, asam asetat, dan air dengan perbandingan 8: 2: 10. Hasil Uji KLT dapat dilihat pada Gambar 1.

Hasil Rerata Kadar BUN dan Kreatinin

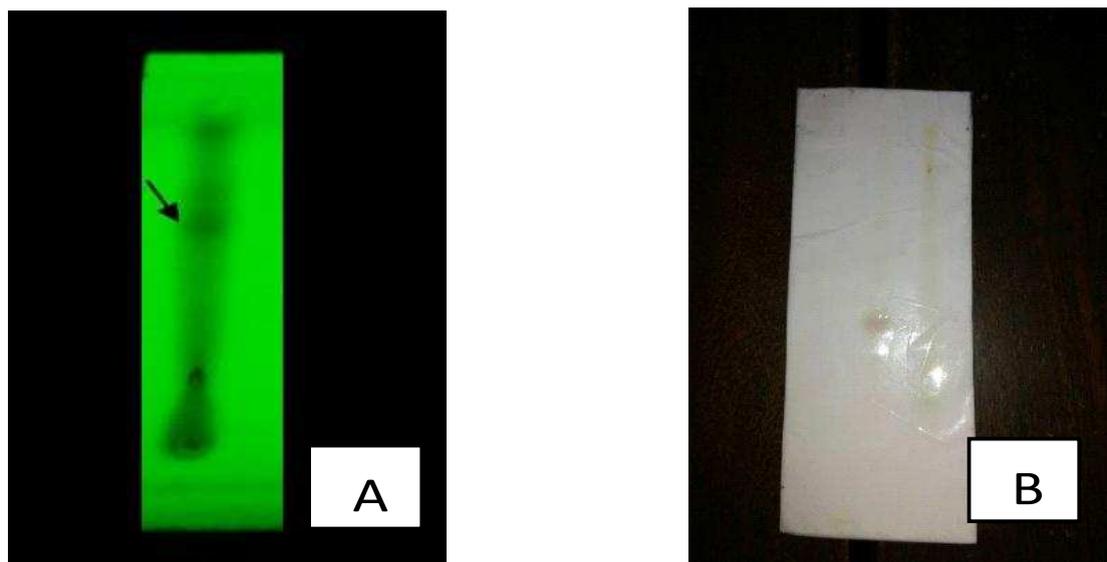
Dua puluh lima ekor tikus Wistar jantan sebagai sampel penelitian diberikan perlakuan berupa pemberian ekstrak etanolik bawang kucai selama empat belas hari. Induksi doxorubicin dilakukan pada hari pertama dan hari ke delapan dan pemeriksaan kadar BUN dan kreatinin dilakukan setelah dilakukan terminasi pada hari ke lima belas. Setelah dianalisis data pemeriksaan kadar BUN, kreatinin dan MDA pada serum darah tikus Wistar, didapatkan rata-rata kadar BUN dan kreatinin seperti yang dapat dilihat pada Tabel 1.

Hasil rata-rata kadar BUN dan Kreatinin serum tersebut dapat digambarkan secara histogram seperti pada Gambar 2 dan Gambar 3.

Rata-rata kadar BUN dan kreatinin pada kelompok yang hanya diinduksi doxorubicin menunjukkan hasil yang lebih tinggi dibanding dengan kelompok kontrol ($p < 0,01$). Kelompok kontrol dianggap normal karena tidak dilakukan manipulasi atau perlakuan tertentu. Kelompok kontrol ekstrak, perlakuan 1, dan perlakuan 2 memiliki nilai kadar BUN dan kreatinin yang lebih kecil daripada kelompok yang hanya diinduksi doxorubicin ($p < 0,05$). Data rata-rata kadar BUN dan kreatinin merupakan parameter yang digunakan untuk mengevaluasi efek nefroprotektif dengan pemberian ekstrak bawang kucai pada kelompok kontrol ekstrak, kelompok perlakuan 1, dan perlakuan 2.

PEMBAHASAN

Hasil analisis data dengan menggunakan uji *one way ANOVA* didapatkan bahwa kadar BUN dan kreatinin kelompok kontrol negatif yang hanya diinduksi doxorubicin tanpa diberikan perlakuan memiliki kadar BUN dan kreatinin paling tinggi dibandingkan dengan kelompok lain. Hal ini disebabkan efek doxorubicin yang dapat menghasilkan ROS, ROS yang dihasilkan dari



Gambar 1. (A) Flavonoid Terlihat Setelah Diberikan Penyinaran Oleh Sinar UV. (B) Kertas Silica Gel Sebelum Dilakukan Penyinaran

Tabel 1. Rata-rata kadar BUN dan kreatinin

Kelompok	Urea (mg/dL)	Kreatinin (mg/dL)
K	29.17 ± 6.6	0.70 ± 0.10
K(-)	47.92 ± 4.66 ^a	1.28 ± 0.27 ^a
K(e)	30.20 ± 6.16	0.72 ± 0.10
P1	39.58 ± 4.65 ^b	0.9 ± 0.10 ^b
P2	33.33 ± 6.60 ^c	0.78 ± 0.13 ^c

Keterangan:

^a p < 0,01 dibandingkan dengan kelompok Kontrol

^b p < 0,05 dibandingkan dengan kelompok DOX

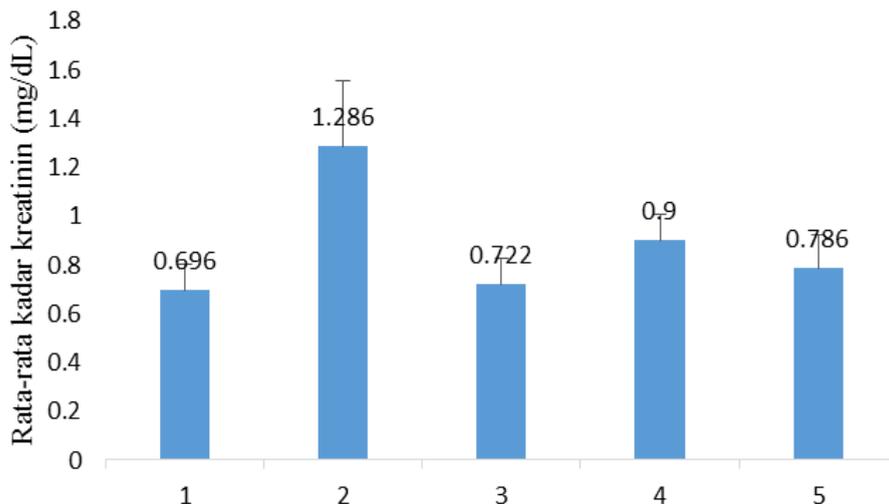
^c p < 0,01 dibandingkan dengan kelompok DOX

pengubahan doxorubicin menjadi doxorubicin semi-quinone mengakibatkan terjadinya reaksi lipid peroksidasi (Thorn et al., 2011).

Polyunsaturated fatty acid (PUFA) yang terdapat pada banyak membran sel menjadi target utama dari oksidan. Senyawa ROS yang terdapat di dalam tubuh akan merusak asam lemak tak jenuh ganda (PUFA) pada semua sel termasuk ginjal sehingga dapat mengakibatkan terjadinya kerusakan sel ginjal, meliputi sel tubulus proksimal, endotel, membran basalis, sel mesangial dan sel visceral glomerulus. Kerusakan sel-sel tersebut memicu terbentuknya debris atau sel yang mati yang dapat menyebabkan dikeluarkannya makrofag. Keluarnya makrofag menyebabkan diproduksinya sitokin-sitokin

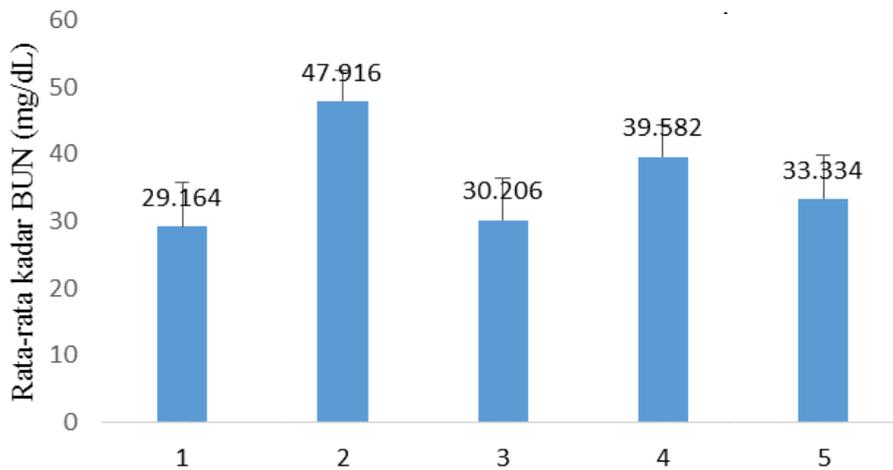
inflamasi, salah satu yang paling berpengaruh pada kerusakan ginjal adalah TGF-beta 1, TGF-beta 1 memicu terjadinya interstitial fibrosis yang menyebabkan terjadinya kerusakan jaringan ginjal secara permanen, hal ini ditandai dengan peningkatan BUN dan kreatinin yang membuktikan terjadinya penurunan fungsi fisiologis ginjal (Purwanto, 2009). Hal ini dapat dibuktikan dengan meningkatnya kadar BUN dan kreatinin pada kelompok yang hanya diinduksi doxorubicin dibandingkan dengan kelompok kontrol (p<0,01). Hal ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Dwivedi et al., (1998) yang menyatakan bahwa doxorubicin menginduksi terjadinya reaksi lipid peroksidasi.

Pada kelompok perlakuan didapatkan nilai



	K	K(-)	K(e)	P1	P2
NaCl 0.9%	+	-	+	-	-
Doxorubicin	-	+	-	+	+
Ekstrak bawang kucai	-		+	+	+

Gambar 2. Grafik rata-rata kadar kreatinin



	K	K(-)	K(e)	P1	P2
NaCl 0.9%	+	-	+	-	-
Doxorubicin	-	+	-	+	+
Ekstrak bawang kucai	-		+	+	+

Gambar 3. Grafik rata-rata kadar BUN

kadar BUN dan kreatinin yang lebih rendah secara signifikan dibanding dengan kelompok yang hanya diinduksi doxorubicin ($p < 0,05$). Hal ini dapat disebabkan oleh karena adanya kandungan senyawa kimia yang ada pada bawang kucai (*Allium tuberosum*) dapat menetralkan ROS yang dibentuk oleh doxorubicin (Amagase, 1997). Mekanisme ekstrak bawang kucai dalam menetralkan ROS dapat diterangkan dengan proses penghambatan reaksi lipid peroksidasi. Dalam kromatografi lapis tipis yang sudah dilakukan menunjukkan bahwa terdapatnya kandungan flavonoid di dalam ekstrak etanolik bawang kucai, salah satu yang paling banyak adalah kaempferol. Dalam sebuah penelitian yang dilakukan oleh Kumar & Panday (2013) dapat dijelaskan bahwa flavonoid dapat menurunkan ROS yang terbentuk melalui beberapa mekanisme. Pertama, flavonoids dapat menghambat ROS dengan cara menetralkan ROS melalui proses pemberian elektron pada ROS. Kedua, flavonoid dapat meningkatkan efektifitas enzim penghambat ROS, seperti catalase, glutathione peroksidase dan sodium dismutase. Ketiga, flavonoid dapat menghambat enzim yang bekerja dalam membentuk ROS seperti *microsomal monooxygenase*, *glutathione S-transferase*, *mitochondrial succinoxidase*, dan *NADH oxidase* (Kumar & Panday, 2013).

Melalui beberapa proses tersebut di atas mengakibatkan reaksi lipid peroksidasi berkurang karena ROS dapat dinetralkan oleh kandungan flavonoid ekstrak etanolik bawang kucai sehingga dapat menjadi senyawa yang stabil. Hal ini dapat dibuktikan dengan adanya nilai kadar BUN dan kreatinin yang lebih rendah pada kelompok perlakuan apabila dibandingkan dengan kelompok yang hanya diinduksi doxorubicin ($p < 0,05$), baik dalam pemberian dosis ekstrak etanolik bawang kucai 500 mg/kgBB maupun 1000 mg/kgBB. Penurunan kadar BUN dan kreatinin membuktikan adanya efek perlindungan sel ginjal terhadap ROS yang diproduksi oleh obat doxorubicin. Hal ini sesuai dengan penelitian yang sebelumnya dilakukan oleh Sadzuka (1997), penelitian tersebut menjelaskan bahwa pemberian flavonoid dapat mengurangi efek samping doxorubicin. Adapun untuk tingkatan efek nefroprotektif paling tinggi terdapat pada pemberian dosis ekstrak sebanyak 1000 mg/kgBB.

Dalam kelompok kontrol ekstrak didapatkan sedikit peningkatan BUN dan kreatinin yang tidak signifikan apabila dibandingkan dengan kelompok kontrol, hal ini membuktikan bahwa ekstrak etanolik bawang kucai tidak terlalu berpengaruh terhadap fungsi fisiologis ginjal. Pada kelompok kontrol dan

perlakuan juga memiliki kadar BUN dan kreatinin yang lebih sedikit bila dibandingkan dengan kelompok kontrol negatif dan perlakuan, hal ini membuktikan bahwa tidak terjadi pembentukan ROS akibat obat doxorubicin, karena pada kelompok kontrol normal dan kontrol ekstrak tidak diinjeksi doxorubicin.

Sementara itu, dari penelitian yang dilakukan oleh Sutejo (2016) disebutkan bahwa ekstrak bawang kucai dapat menurunkan kadar MDA tikus wistar yang diinduksi doxorubicin. Hal ini mendukung hasil penelitian yang sudah kita lakukan. Dalam penelitian yang dilakukan oleh Sutejo (2016) disebutkan bahwa terdapat peningkatan kadar MDA yang signifikan pada kelompok yang hanya diinduksi doxorubicin. Hal ini dapat terjadi dikarenakan telah terjadi reaksi lipid peroksidasi yang disebabkan karena pembentukan ROS oleh doxorubicin. Doxorubicin menghasilkan ROS dengan mengubah doxorubicin semiquinone menjadi doxorubicin (Thorn et al., 2011). Reaksi lipid peroksidasi sendiri dimulai dengan proses ketika hidroksil atau ROS menempel dan mengganti atom hidrogen pada asam lemak tidak jenuh (LH), sehingga terbentuk lipid radikal (Lo). Proses ini disebut inisiasi. Selanjutnya, radikal asam lemak akan bereaksi dengan oksigen membentuk radikal peroksi (LOO \cdot). Radikal peroksi lebih lanjut akan menyerang asam lemak menghasilkan lipid hidroperoksida dan radikal asam lemak baru. Lipid hidroperoksida yang terbentuk bersifat tidak stabil dan akan terdegradasi lebih lanjut menghasilkan senyawa-senyawa karbonil rantai pendek seperti aldehida, MDA dan hidroksi noneal. Konsentrasi MDA dalam material biologi telah digunakan secara luas sebagai indikator kerusakan oksidatif pada lemak tak jenuh sekaligus merupakan indikator keberadaan radikal bebas (Bintang, 2010). Peningkatan MDA menandakan terdapatnya radikal bebas dan kerusakan sel yang meningkat, pada penelitian ini bahwa peningkatan MDA juga sangat sesuai dengan variabel kerusakan sel ginjal yaitu BUN dan kreatinin, sehingga peningkatan MDA dapat menggambarkan adanya kerusakan sel, salah satunya adalah sel ginjal.

Dalam penelitian yang dilakukan oleh Sutejo (2016) disebutkan juga bahwa Ekstrak bawang kucai dapat menurunkan kadar MDA tikus wistar, Hal ini mendukung penelitian yang kita lakukan, bawang kucai dapat menurunkan kadar MDA dikarenakan adanya beberapa senyawa antioksidan yang terdapat pada ekstrak etanolik bawang kucai, salah satunya adalah flavonoid. Flavonoid dapat menurunkan MDA dengan menetralkan ROS (Kresno, 2013). ROS yang dibentuk oleh doxorubicin mengakibatkan terjadinya beberapa reaksi, salah satunya adalah reaksi lipid

peroksidasi yang prosesnya sudah dijelaskan diatas, reaksi lipid peroksidasi dapat diterminasi atau dihentikan oleh senyawa antioksidan flavonoid (Bintang, 2010). Mekanisme flavonoid dalam menghentikan reaksi lipid peroksidasi dengan menyumbangkan elektron kepada ROS, sehingga radikal bebas tersebut menjadi molekul yang stabil (Kumar& Panday, 2013). Adapun beberapa mekanisme yang lain sudah dijelaskan pada pembahasan sebelumnya. ROS yang sudah distabilkan oleh antioksidan akan menghentikan reaksi lipid peroksidasi. Selain itu flavonoid juga akan meningkatkan efektifitas dari enzim antioksidan endogen dalam tubuh sehingga tidak dihasilkan MDA sebagai hasil akhir dari reaksi peroksidasi, hal ini sangat sesuai dengan penelitian yang telah dilakukan oleh Dwivedi (1998), yang mengemukakan bahwa senyawa antioksidan dapat menetralkan ROS yang dihasilkan oleh doxorubicin. Pada penelitian yang sudah kita lakukan dapat membuktikan adanya efek nefroprotektif yang terdapat dalam ekstrak etanolik bawang kucai. Hal ini juga didukung oleh penelitian yang dilakukan oleh Sutejo (2016) yang menunjukkan bahwa terdapat efek antioksidan yang terdapat dalam bawang kucai dibuktikan dengan adanya nilai kadar MDA yang rendah pada tikus wistar yang diberikan injeksi ekstrak bawang kucai. Hal ini dapat dijelaskan dengan mekanisme sebagai berikut, peningkatan MDA pada kelompok yang hanya diinduksi dengan doxorubicin membuktikan banyaknya ROS yang dihasilkan doxorubicin, ROS tersebut berefek pada seluruh organ, tidak terkecuali organ ginjal. Peningkatan kadar BUN dan kreatinin menunjukkan adanya penurunan fungsi ginjal dikarenakan terjadinya interstitial fibrosis pada sel ginjal yang menyebabkan kerusakan sel ginjal. Sehingga dengan pemberian ekstrak etanolik bawang kucai pada kelompok perlakuan dapat membuktikan adanya mekanisme perlindungan terhadap kerusakan sel ginjal yang disebabkan oleh karena pemberian obat doxorubicin, hal tersebut dapat terjadi dikarenakan terdapat beberapa senyawa antioksidan dalam ekstrak etanolik bawang kucai terutama flavonoid.

SIMPULAN

Bahwa pada kelompok perlakuan terdapat efek nefroprotektif ekstrak bawang Kucai, yang dibuktikan dengan nilai kadar BUN, kreatinin, dan MDA yang lebih kecil daripada kelompok yang hanya diinduksi doxorubicin. Hal ini dapat terjadi karena kandungan flavonoid dalam ekstrak bawang kucai memiliki aktivitas antioksidan dalam menetralkan ROS.

SARAN

Penelitian ini masih memiliki banyak kelemahan, maka dari itu diperlukan penelitian lebih lanjut mengenai efek nefroprotektif ekstrak bawang kucai dalam menurunkan ROS, terutama pada tikus kanker.

UCAPAN TERIMA KASIH

Terimakasih kami ucapkan kepada Universitas Jember karena telah memberikan banyak dukungan dalam melakukan penelitian ini.

KEPUSTAKAAN

- Agrawal, A. dan Alamaneni, S. S. R. 2009. Role of Free Radical in Female Reproductive Diseases and Asisted Reproduction. *Reproductive BioMedicine Online*. Vol. 9(3): 338-3347.
- Amagase, H. 1997. Antioxidant and Radical Scavenging Effects of Aged Garlic Extract and Its Constituents. *Antioxidants and Disease, 6th Congress on Clinical Nutrition: 28 Banff Alberta, Canada*.
- Amagase, H. 1998 Antioxidant and Radical Scavenging Effects of Aged Garlic Extract and Its Constituents. *Intake of garlic and its components: 4 Nutritional and Health Benefits of Garlic as a Supplement Conference Newport Beach, Canada*.
- Asni, E., Harahap, P. I., Prijanti, R. A., Wanandi, I. S., Jusman, A. W. S., dan Sadikin, M. 2009. Pengaruh Hipoksia Berkelanjutan Terhadap Kadar Malondialdehid, Glutation Tereduksi, dan Aktivitas Katalase Ginjal Tikus. *Maj Kedokt Indon*. Vol. 59(12): 595-600.
- Baratawidjaja, K. G., dan Rengganis, I. 2010. *Imunologi Dasar Edisi 9*. Jakarta: Balai Penerbit Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia.
- Bintang, M. 2010. *Biokimia: Teknik Penelitian*. Jakarta: Erlangga
- Borek, C. 2001. Antioxidant Health Effects of Aged Garlic Extract. *The Journal of Nutrition*. Vol. 131: 1010S-1015S.
- Donowati, M. W., Pramodhawardhani, A. Y. N., dan Lestari, I. 2010. Penggunaan Obat Sitostatika pada Anak-anak yang melakukan Kemoterapi di RSUP Dr, Sardjito Yogyakarta Tahun 2010. *Jurnal Farmasi Sains dan Komunitas*. Vol 10(1): 14-21.

- Dwivedi, C., John, L. M., Schimdt, D. S., dan Engineer, F. N. 1998. Effects of Oil-Soluble Organosulfur Compounds from Garlic on Doxorubicin-induced Lipid Peroxidation. *Anti-cancer Drugs* 9(3):291-294.
- Ortega, J. A., Krailo, M. D., Haas, J. E., King, D. R., Ablin, A. R., Quinn, J. J., Feusner, J., Campbell, J. R., Lloyd, D. A., dan Cherlow, J. 1991. Effective Treatment of Unresectable or Metastatic Hepatoblastoma with Cisplatin and Continuous Infusion Doxorubicin Chemotherapy: A Report from The Childrens Cancer Study Group. *American Society of Clinical Oncology*, 9(12): 2167-2176.
- Kefer, J. C., Agarwal, A., dan Sabanegh, E. 2009. Role of Antioxidants in The Treatment of Male Infertility. *International Journal of Urology*. Vol 16: 449-57.
- Kemenkes RI. 2015. Pusat Data dan Informasi Kementerian Kesehatan RI: Stop Kanker. Jakarta: Kementerian Kesehatan RI.
- Kresno, S. B. 2012. Ilmu Dasar Onkologi. Jakarta: Badan Penerbit Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia.
- Kumar, S., dan Pandey, K. 2013. Chemistry and Biological Activities of Flavonoids: An Overview. *The Scientific World Journal* Vol 2013 (2013).
- Makker, K., Agarwal, A., Sharma, R. 2009. Oxidative Stress and Male Infertility. *Indian J Med Res*. Vol. 129: 357-67.
- Murray, K., Bender, D. A., Botham, K.M., et al. 2009. Eds. *Harper's Illustrated Biochemistry*, Ed 28th Mc Graw Hill Lange. 482-86.
- Nielsen, F., Mikkelsen, B. B., Nielsen, J. B., Andersen, H. R., dan Grandjean, P. 1997. Plasma Malondialdehyde as Biomarker for Oxidative Stress: Reference Interval and Effect of Life-style Factors. *Journal Clinical Chemistry*. Vol. 43(7): 1209-1214.
- Park, J. E., Kwon, K. H., Choi, M. Y., Shin, J. H., dan Choi, S. 2012. Doxorubicin Induces Cytotoxicity through Upregulation of pERK-Dependent ATF3. *PLoS ONE*. Vol. 7(9): e44990.
- Purwanto, B. 2009. Perbedaan ekspresi TGF- β 1 dan Fibrosis Interstitial pada Kejadian Nefrotoksik Doxorubicin dan Nefroprotektif Pentoxifylin. *Jurnal Kedokteran Yarsi*. Vol. 17(2): 142-149.
- Rahardjani, K. B. 2010. Hubungan antara Malondialdehyde (MDA) dengan Hasil Luaran Sepsis Neonatorum. *Jurnal Sari Pediatri*. Vol. 12(2): 82-87.
- Rahman, M. M. Fazlic, V., dan Saad, N. W. 2012. Antioxidant Properties of Raw Garlic (*Allium sativum*) Extract. *International Food Research Journal*. 19(2): 589-591.
- Sadzuka, Y., Sugiyma, T., Shimoi, K., Kinae, N., dan Hirota, S. 1997. Protective Effect of Flavonoids on Doxorubicin-induced Cardiotoxicity. *Toxicology Letters*. Vol 92(1):1-7.
- Sharma, G., Tyagi, A.K., Singh, R. P., Chan, D. C. F., dan Agarwal, R.. 2004. Synergistic Anticancer Effect of Grape Seed Extract and Conventional Cytotoxic Against Human Breast Carcinoma Cells. *Breast Cancer Research and Treatment*, 85: 1-12.
- Su, Q. S., Tian, Y., Zhang, G. J., dan Zhang, H. 2008. Effects of Allicin Supplementation on Plasma Markers of Exercise-Induced Muscle Damage, IL-6 and Antioxidant Capacity. *Eur J Appl Physiol* 103: 275-283.
- Sukardja, G. 2000. *Onkologi Klinik*. Surabaya: Surabaya University Press.
- Sutejo, I. R., K. M. Ariesaka, F. A. Prasetyo, M. Taufiqurrahman, A. Y. Insani, B. G. Ariansari. 2016. Immunostimulant Effect of Garlic Chives Leaf Ethanolic Extract (*Allium tuberosum*) by Increasing Level of Antioxidant at rats Doxorubicin-Induced Rats. *Indonesian Journal of Cancer Chemoprevention*. Vol 7(3): 93-98
- Syarif, A., Estuningtyas, A., Setiawati, A., et al. 2012. *Farmakologi dan Terapi*. Jakarta: Balai Penerbit FK UI.
- Tacar, O., Sriamornsak, P., dan Dass, R. C. 2012. Doxorubicin: an Update on Anticancer Molecular Action, Toxicity and Novel Drug Delivery Systems. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. Vol. 65: 157-170.
- Thorn, F. C., Oshiro, C., Marsh, S., Hernandez, T. B., et al. 2011. Doxorubicin Pathways: Pharmacodynamics and Adverse Effects. *Pharmacogenet Genomics*. Vol. 21(7): 440-446.
- Tim Penulis. 2011. *Pedoman Penulisan Karya Ilmiah*. Jember: Jember University Press.
- Volkova, M. dan Russell, R. 2011. Anthracycline Cardiotoxicity: Prevalence, Pathogenesis and Treatment. *Current Cardiology Reviews*. Vol. 7(4): 214-220.
- WHO. 2014. The Top 10 Causes of Death. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/index2.html> [15 September 2015]
- Widayati, E. Tanpa Tahun. *Oxidasi Biologi, Radikal*

Bebas, dan Antioksidan. Semarang: FK Unissula.

Yadava, R. N., dan Jharbade, J. 2008. New Antibacterial Triterpenoid Saponin from *Lactucascariola*. *Fitoterapia*. Vol. 79 (4): 245-249.

Yin, M. dan Cheng, W. 1998. Antioxidant Activity of Several *Allium* Members. *J Agric Food Chem*. Vol. 46 (10): 4097-4101.