

Efek Protektif Hesperidin terhadap Nefrotoksisitas akibat Penggunaan Cisplatin

Idzni Mardhiyah¹, Ade Yonata²

¹Mahasiswa, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

²Bagian Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

Abstrak

Cisplatin merupakan salah satu obat yang digunakan untuk terapi berbagai jenis tumor solid dengan penggunaannya yang luas dan efektif. Akan tetapi, cisplatin memiliki efek samping terkait dosis pada ginjal, koklea, gastrointestinal dan sumsum tulang. Nefrotoksisitas merupakan efek samping yang paling sering dan penting secara klinis. Beberapa penelitian telah menunjukkan beberapa mekanisme, di antaranya stres oksidatif, kerusakan DNA, dan respon inflamasi, yang dikaitkan erat dengan nefrotoksisitas yang diinduksi cisplatin. Walaupun efek samping kerusakan ginjal akibat cisplatin dapat dikurangi dengan pemberian diuretik dan pre-hidrasi pasien, prevalensi nefrotoksisitas akibat penggunaan cisplatin masih tetap tinggi. Oleh karena itu, terapi yang dapat memperbaiki nefrotoksisitas cisplatin menjadi penting untuk dikembangkan. Di sisi lain, hesperidin, flavonoid utama pada jeruk dan lemon, mempunyai nefroprotektif yang telah terbukti baik secara in vitro maupun in vivo. Bioaktivitas yang dimiliki hesperidin antara lain adalah aktivitas antioksidan, antiinflamasi, antimikroba, antikarsinogenik, inhibisi agregasi sel, antialergi, radioproteksi, dan lain sebagainya. Dengan berbagai aktivitas tersebut, hesperidin merupakan alternatif potensial untuk mencegah toksisitas ginjal akibat penggunaan cisplatin tanpa menurunkan aktivitas tumorisidalnya.

Kata kunci: cisplatin, hesperidin, nefroprotektif, nefrotoksisitas

Protective Effect of Hesperidin Against Nephrotoxicity Due to Cisplatin Usage

Abstract

Cisplatin is one of the major antineoplastic agent with its wide and effective usage for the treatment of solid tumors. However, it has dose-dependent side effects on the kidney, cochlear, gastrointestinal, and bone marrow. Nephrotoxicity is the most common and clinically important side effect. Several studies have demonstrated that numerous mechanisms, including oxidative stress, DNA damage, and inflammatory responses, are closely related to cisplatin-induced nephrotoxicity. Even though this kidney damage can be decreased by diuretics and patient's prehydration, the prevalency of nephrotoxicity caused by cisplatin is still high. Therefore, it is important to develop therapy that can attenuate cisplatin-induced nephrotoxicity. On the other hand, hesperidin, the predominant flavonoid in orange and lime, has renoprotective activities that is proven in vivo and in vitro. The bioactivities that hesperidin has including antioxidant, antimicrobial, anticarcinogenesis, cell aggregation inhibition, antiallergies, radioprotective activity and so on. With all of its bioactivities, hesperidin is a potential alternative to prevent kidney toxicity caused by cisplatin therapy without lowering its tumoricidal activity.

Keywords: cisplatin, hesperidin, nephroprotective, nephrotoxicity

Korespondensi: Idzni Mardhiyah, alamat Kampung Pulo RT03/09 No. 39, Rangkapan Jaya, Pancoran Mas, Depok, Jawa Barat HP 081586637102, e-mail idzni.mardhi@gmail.com

Pendahuluan

Cisplatin atau *cis-diamminedichloroplatinum (II)* merupakan obat antikanker yang sangat efektif.¹ Penggunaannya secara klinis menunjukkan banyak pasien dengan berbagai tipe kanker yang telah berhasil diterapi, meliputi kanker jaringan lunak, kanker tulang, kanker otot, dan kanker pembuluh darah. Oleh karenanya, sampai saat ini cisplatin masih menjadi obat standar untuk terapi karsinoma buli-buli, karsinoma kepala dan leher, karsinoma paru tipe *small-cell* dan *non-small cell*, karsinoma ovarium, karsinoma serviks, dan karsinoma testis serta beberapa karsinoma lainnya.² Tipe

kanker tersebut mempunyai prognosis yang lebih baik setelah diberikan cisplatin. Tingkat keberhasilan terapi kanker dengan pemberian cisplatin sebanding dengan tingginya dosis yang diberikan. Akan tetapi, penggunaannya dibatasi oleh efek sampingnya terhadap jaringan normal.³ Berbagai efek samping yang mungkin terjadi pada penggunaan cisplatin yaitu ototoksisitas, gastrotoksisitas, supresi sumsum tulang, dan reaksi alergi. Namun, efek samping utama yang membatasi pemberian dosis cisplatin adalah nefrotoksisitas.¹

Nefrotoksisitas yang diinduksi cisplatin dapat memunculkan beragam manifestasi klinis.¹ Gejala-gejala akibat nefrotoksisitas ini

sering terlihat setelah 10 hari administrasi cisplatin, di antaranya adalah penurunan laju filtrasi glomerulus, peningkatan kreatinin serum, dan penurunan magnesium serum dan level potassium.⁴ Gejala-gejala tersebut menunjukkan adanya gagal ginjal akut setelah administrasi cisplatin. Presentasi klinis gagal ginjal akut ini merupakan yang paling serius dan paling sering terjadi setelah pemakaian cisplatin, yaitu terjadi pada 20-30% pasien.¹ Mekanisme terjadinya gagal ginjal akut sebagai manifestasi toksisitas pada ginjal ini dijelaskan pada beberapa penelitian sebagai akibat dari stres oksidatif, kerusakan DNA, dan respon inflamasi akibat akumulasi cisplatin di sel tubulus ginjal.^{1,2,4,5} Hidrasi masif dengan cairan salin dan administrasi manitol secara simultan sebelum, saat, dan setelah pemberian cisplatin merupakan standar pelayanan yang telah diterima secara luas untuk terapi dengan cisplatin.⁶ Akan tetapi, pendekatan ini dapat mengganggu aktivitas antineoplastik cisplatin dengan menghalangi efek tumorisidalnya.⁵

Di sisi lain, hesperidin, flavonoid utama pada jeruk dan lemon, mempunyai aktivitas biologis yang telah terbukti baik secara *in vitro* maupun *in vivo*. Bioaktivitas yang dimiliki hesperidin antara lain adalah aktivitas antioksidan, antiinflamasi, antimikroba, antikarsinogenik, inhibisi agregasi sel, antialergi, radioproteksi, dan lain sebagainya.^{7,8} Selain itu, hesperidin mempunyai potensi efek kemopreventif yaitu dengan aktivitas antioksidan, supresi karsinogenesis, regulasi siklus sel, apoptosis, dan ko-kemoterapi yang dimilikinya.^{9,10} Oleh karena itu, review ini berfokus pada mekanisme nefrotoksisitas yang diinduksi cisplatin secara general dan strategi untuk melindungi ginjal dari efek toksik cisplatin tersebut dengan menggunakan hesperidin.

Isi

Cisplatin (*cis-diamminedichloroplatinum [III]*) adalah kompleks metal anorganik yang ditemukan secara tidak sengaja pada observasi mengenai kemampuan kompleks platinum netral dalam menghambat pembelahan dan memicu pertumbuhan filamen pada *Escherichia coli*. Cisplatin hanya diberikan melalui rute intravena. Dosis yang biasa diberikan adalah 20 mg/m²/hari selama 5 hari, 20-30 mg seminggu untuk 3-4 minggu, atau 100 mg/m² diberikan sekali setiap 4 minggu.¹¹

Mekanisme transpor intraseluler cisplatin masih belum jelas dan mungkin berbeda-beda pada tiap jenis sel.⁴ Penelitian sebelumnya yang menggunakan sel kanker menyimpulkan bahwa sekitar setengah dari pemasukan cisplatin ke dalam sel disebabkan oleh difusi pasif melalui membrane plasma, dan sisanya dimediasi oleh transporter yang tidak diketahui.¹² Pada penelitian selanjutnya, Ishida *et al* menemukan Ctr1, transporter tembaga afinitas tinggi, sebagai transporter cisplatin ke dalam sel. Selain itu, ATP7B, suatu transporter efluks cisplatin, ditemukan dalam jumlah yang banyak pada sel kanker yang resisten dengan cisplatin. Bersama-sama, penelitian tersebut telah mengusulkan peran penting sistem transportasi tembaga pada pemasukan cisplatin oleh sel.⁴ Dan, hal yang menarik untuk dicatat adalah Ctr1 yang sangat banyak diekspresikan di sel tubulus proksimal ginjal.¹

Di dalam sel, ligan klorida, ligan sikloheksana, atau ligan oksalat dari ketiga analog tersebut digantikan oleh molekul air, menghasilkan molekul bermuatan positif dan sangat reaktif. Pada reaksi sitotoksik primer, spesies *aquated* dari obat tersebut kemudian bereaksi dengan bagian nukleofilik pada DNA dan protein. Cisplatin yang terakuasi bekerja lebih baik pada konsentrasi rendah klorida di dalam sel dan di dalam urin. Konsentrasi tinggi klorida menstabilkan obat tersebut, hal ini menjelaskan efektivitas diuresis klorida untuk mencegah nefrotoksisitas. Kompleks cisplatin yang teraktivasi dapat bereaksi dengan molekul yang kaya akan electron, seperti sulfhidril, dan dengan berbagai daerah pada DNA, membentuk baik rantai silang *intrastrand* maupun *interstrand*. Guanin N-7 terutama merupakan daerah yang reaktif, mengakibatkan rantai silang antara guanine yang berdekatan (rantai silang *intrastrand* GG) pada untai DNA yang sama; rantai silang guanine – adenine juga terbentuk dan dapat berperan dalam sitotoksisitas. Untai silang *interstrand* lebih jarang terjadi. Terikatnya DNA – platinum secara kovalen menghambat replikasi dan transkripsi. Hal ini menyebabkan putusannya untai tunggal dan ganda dan terjadinya *miscoding*. Hal ini akan mencetuskan apoptosis apabila proses ini dikenali oleh p53 dan protein *checkpoint* lainnya. Kemampuan membentuk aduksi dan efek yang dihasilkan oleh aduksi tersebut pada DNA berbeda pada setiap analog cisplatin.¹¹

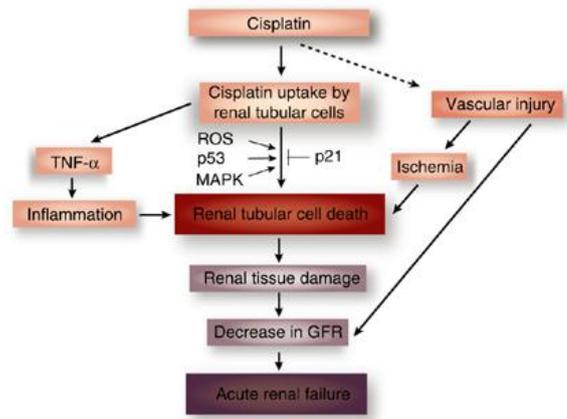
Pada sisi lain, di sistem ginjal, *organic cation transporters* (OCTs) telah diketahui terbukti berperan pada pemasukan cisplatin. OCT menjembatani transpor beberapa senyawa kation dari basolateral ke apikal sel tubulus ginjal. Terdapat tiga isoform OCT yang diekspresikan pada sel tubulus proksimal, terutama pada sisi basolateralnya.⁴ Akan tetapi, OCT2 merupakan OCT yang paling bertanggung jawab dalam akumulasi cisplatin di ginjal.¹³ Selain cisplatin, cimetidine merupakan substrat yang juga menggunakan OCT2 sebagai jalur transpornya. Cimetidine sebagai kompetitor kation organik pada OCT2 mengurangi apoptosis sel proksimal tubulus yang diinduksi cisplatin.⁵ Yang menarik, cisplatin tidak berinteraksi dengan OCT1. Hal ini diperkirakan berhubungan dengan ekspresi OCT1 yang lebih banyak di hepar dan OCT2 yang lebih banyak di ginjal. Pola ekspresi OCT di jaringan yang berbeda ini dapat diperhitungkan sebagai penyebab toksisitas cisplatin yang spesifik pada organ-organ tertentu.¹³

Setelah masuk ke dalam sel, cisplatin dapat berinteraksi dengan berbagai macam kelompok reaktif. Pada ginjal, terdapat pendapat bahwa nefrotoksisitas cisplatin dapat bergantung pada aktivasi metabolik, yang meliputi jalur *γ-glutamyl transpeptidase* dan *cystein-S-conjugate β-lyase*. Penghambatan enzim-enzim tersebut mengakibatkan perbaikan nefrotoksisitas cisplatin pada tikus.⁴

Secara patofisiologi, kerusakan ginjal akibat cisplatin dapat diklasifikasikan menjadi empat tipe, yaitu (1) toksisitas tubulus (kematian sel akibat apoptosis atau nekrosis), (2) kerusakan vaskular (vasokonstriksi pembuluh darah ginjal), (3) kerusakan glomerulus (kerusakan kompartemen glomerulus meliputi kapiler, membran basal, podosit, sel mesangial, dan sel parietal), dan (4) kerusakan interstitial (kerusakan akibat respon inflamasi). Cisplatin yang memiliki berat molekul rendah dengan mudah difiltrasi di glomerulus, diangkut oleh sel-sel tubulus ginjal dan mencapai gradien tertingginya pada tubulus proksimal di bagian dalam medula dan bagian luar korteks. Oleh karenanya, area-area tersebut merupakan tempat yang dominan terkena kerusakan akibat cisplatin, yang sebaliknya, menyebabkan kerusakan pada area tubulus lainnya meliputi tubulus distal dan tubulus kolektivus.² Apoptosis memang terjadi

pada kedua segmen tubulus yaitu tubulus proksimal dan distal, akan tetapi, mayoritas apoptosis terjadi pada tubulus proksimal.⁴

Mekanisme toksisitas ginjal akibat cisplatin secara *in vivo* sangat kompleks dan melibatkan apoptosis, stres oksidatif, dan inflamasi.⁵ Secara umum, patofisiologi nefrotoksisitas cisplatin dapat dilihat pada Gambar 1.



Gambar 1. Gambaran Patofisiologi Nefrotoksisitas Cisplatin⁴

Selama beberapa tahun terakhir, apoptosis sel tubulus ginjal telah menjadi fokus penelitian pada nefrotoksisitas cisplatin. Beberapa jalur apoptosis telah dilibatkan, meliputi jalur ekstrinsik dengan mediasi reseptor kematian, jalur intrinsik dengan mitokondria sebagai pusatnya, dan jalur stres retikulum endoplasma (RE-stres). Pada jalur ekstrinsik, terikatnya reseptor kematian oleh ligan pada membran plasma mengakibatkan rekrutmen dan aktivasi kaspase-8, yang lebih lanjut mengaktifkan kaspase selanjutnya untuk menginduksi apoptosis. Reseptor kematian yang utama meliputi Fas, *tumor-necrosis factor-α* (TNF-α) *receptor* (TNFR) 1 dan 2.¹⁴ Pada nefrotoksisitas cisplatin, peran Fas pada apoptosis belum dapat dibuktikan dengan pasti. Di sisi lain, peran TNFR2 melalui sebuah penelitian dibuktikan memiliki peran utama untuk mengaktifkan TNF-α. Akan tetapi, perlu dicatat bahwa TNF-α dan reseptornya dapat menginduksi kerusakan ginjal yang utama melalui pemanggilan respon inflamasi jumlah besar dibandingkan melalui aktivasi jalur ekstrinsik apoptosis secara langsung.⁴

Jalur intrinsik atau mitokondria telah muncul sebagai jalur apoptosis utama pada nefrotoksisitas cisplatin. Observasi awal oleh

Lee *et al.* dan Park *et al.* memberikan bukti pertama mengenai aktivasi Bax setelah terapi cisplatin, yang diikuti oleh pelepasan sitokrom c oleh mitokondria, aktivasi kaspase-9, dan apoptosis. Akan tetapi, mekanisme kerusakan mitokondria yang diakibatkan oleh cisplatin belum jelas diketahui.⁴

Selain jalur intrinsik dan ekstrinsik, apoptosis sel tubulus setelah pemberian cisplatin dapat juga disebabkan oleh jalur stres-RE. Kaspase yang menginisiasi jalur RE adalah kaspase-12, yang terlokalisasi pada bagian luar RE dan diaktifkan oleh stres RE. Berbagai penelitian telah menunjukkan peran kaspase-12 dalam nefrotoksisitas cisplatin, akan tetapi, mekanisme stres-RE dan perannya terhadap nefrotoksisitas masih harus diperjelas.⁴

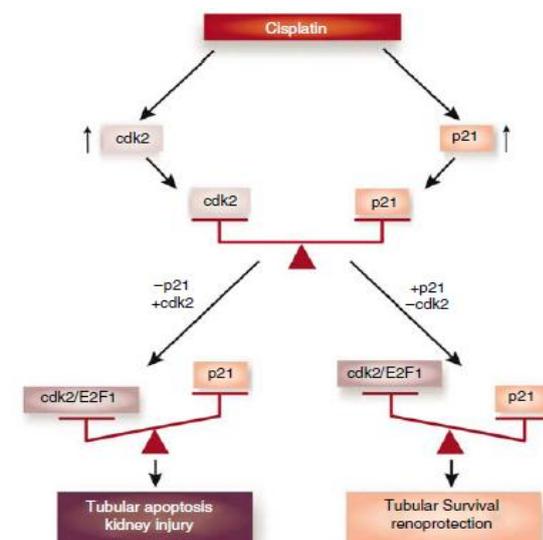
Protein yang mengatur siklus sel telah muncul sebagai regulator molekuler pada kematian sel ginjal dan protektor selama nefrotoksisitas cisplatin. Normalnya, siklus sel diatur oleh anggota famili *cyclin-dependent kinase* (cdk) dan protein regulator spesifiknya yang disebut siklin. Kompleks cdk/siklin mengatur transisi utama selama siklus sel, seperti mengaktifkan sel setelah fase diam, komitmen untuk menyintesis DNA, dan akhirnya transisi dari G2 menuju mitosis. Karena peran pentingnya tersebut, cdk diatur secara negatif oleh dua kelas inhibitor: INK4 dan famili CIP/KIP dari inhibitor cdk.¹⁴

Peran cdk dan inhibitor cdk, terutama p21, pada nefrotoksisitas cisplatin telah diperagakan pada sebuah penelitian serial. Dengan demikian, keseimbangan antara cdk dan p21 merupakan faktor penting yang menentukan apakah sel tubulus renal bertahan atau mengalami kematian sel (Gambar 2). Selama nefrotoksisitas cisplatin, p21 diinduksi melalui mekanisme p53-dependen atau p53-independen. Berbagai penelitian menyimpulkan bahwa induksi p21 selama nefrotoksisitas cisplatin merupakan respon renoprotektif. Kesimpulan ini didukung lebih lanjut oleh efek sitoprotektif overekspresi p21 pada sel-sel tubulus proksimal tikus. Hal tersebut menunjukkan bahwa p21 merupakan kunci sitoproteksi dalam nefrotoksisitas cisplatin. Selain itu, penelitian lain menyebutkan bahwa cdk2 dapat merupakan sel pembunuh molekuler penting dalam nefrotoksisitas cisplatin, dan merupakan target kunci aktivitas p21. Oleh karenanya, dapat disimpulkan bahwa p21 dapat memproteksi

sel-sel ginjal dari apoptosis dengan menghambat cdk2.⁴

Cisplatin menginduksi rangkaian perubahan inflamasi yang memediasi kerusakan ginjal. Bukti terkini menunjukkan bahwa inflamasi mempunyai peran penting dalam patogenesis kerusakan ginjal akibat cisplatin. Cisplatin meningkatkan degradasi IκB yang terkait oleh waktu dan meningkatkan aktivitas pengikatan *nuclear factor-κB* (NF-κB). Hal ini menyebabkan peningkatan ekspresi TNF-α oleh ginjal. TNF-α mempunyai peran penting dalam memediasi kerusakan ginjal, yaitu dengan menginduksi apoptosis, memproduksi *reactive oxygen species* (ROS), mengkoordinasikan aktivasi jaringan besar kemokin dan sitokin dalam ginjal⁵ Kemokin dan sitokin tersebut menyebabkan up-regulasi molekul adhesi dan menarik sel-sel inflamasi, seperti netrofil dan sel T ke dalam daerah kerusakan. Di lain sisi, sel-sel dendritik yang terdapat pada jaringan bekerja mengurangi kerusakan ginjal dengan memproduksi sitokin anti-inflamasi IL-10. Sel T-Reg juga mengurangi kerusakan ginjal walaupun mekanismenya masih belum diketahui.¹

Selama lebih dari satu dekade, stres oksidatif telah dikenali sebagai faktor penting yang berkontribusi dalam nefrotoksisitas cisplatin. Tiga mekanisme telah diajukan untuk menjelaskan pembentukan ROS dalam keadaan patologis ini. Pertama, ketika berada di dalam sel, cisplatin diakuasi menjadi bentuk yang sangat reaktif, yang dapat dengan cepat bereaksi dengan molekul tiol, termasuk glutation, suatu antioksidan selular.



Gambar 2. p21 dan cdk2 dalam kerusakan ginjal akibat cisplatin⁴

Kedua, cisplatin dapat menginduksi disfungsi mitokondria dan meningkatkan produksi ROS dengan merusak rantai respirasi sel. Dan yang terakhir, cisplatin dapat menginduksi pembentukan ROS pada mikrosom melalui sistem sitokrom P450.⁴ Dengan sifat reaktifnya yang luas, ROS dapat menyerang dan memodifikasi banyak molekul pada sel seperti lipid, protein, dan DNA, yang mengakibatkan stres seluler.⁵ Pada banyak model percobaan, efek renoprotektif telah ditunjukkan oleh beberapa antioksidan seperti DMTU, melatonin, selenium, vitamin E, *N*-acetylcysteine, dan masih banyak lagi.^{4,5} Produk antioksidan alami dapat mendetoksifikasi ROS pada ginjal tanpa mempengaruhi efikasi antikanker dari cisplatin. Walaupun bahan aktif untuk produk-produk alami tersebut belum diketahui akan tetapi jika efek renoprotektifnya telah dibuktikan benar pada manusia, antioksidan ini dapat diaplikasikan sebagai terapi potensial.⁴

Flavonoid merupakan kelompok besar senyawa fenolik yang secara luas terdistribusi pada tanaman.¹⁵ Sampai saat ini, telah banyak senyawa flavonoid yang dievaluasi baik pada fase bebasnya ataupun sebagai glikosidanya. Sebagai tambahan, beberapa fungsi biologis flavonoid telah dilaporkan, meliputi antioksidan, antikanker, kemopreventif kanker, anti-inflamasi, antibakteri, anti-alergi, antivirus, dan antitrombosis.^{7,16} Hesperidin merupakan salah satu flavonoid penting yang termasuk ke dalam kelas flavanon. Hesperidin memiliki berat molekul yang rendah dan terdiri dari hesperitin sebagai aglikonnya dan gula rutinosida: hesperitin-7-rutinosida. Hesperidin banyak ditemukan pada buah jeruk, terutama jeruk manis dan lemon. Kulit dan bagian membranosa buah-buah tersebut memiliki konsentrasi hesperidin paling tinggi. Walaupun buah dan jus jeruk dikonsumsi secara luas di dunia, sedikit informasi yang telah dipublikasikan mengenai bioavailabilitas flavanon pada manusia. Hesperidin sendiri diabsorpsi oleh usus sebagai glikosida. Aglikonnya, hesperitin, muncul pada plasma 3 jam setelah ingesti, dan mencapai puncaknya antara 5 sampai 7 jam. Hesperidin diekskresi melalui ginjal hampir setelah 24 jam setelah konsumsi jus jeruk dan tidak tergantung pada dosis.⁷

Bioaktivitas yang dimiliki hesperidin antara lain adalah aktivitas antioksidan, antiinflamasi, antimikroba, antikarsinogenik, inhibisi agregasi sel, antialergi, radioproteksi, dan lain sebagainya.⁷ Selain itu, hesperidin mempunyai potensi efek kemopreventif yaitu dengan aktivitas antioksidan, supresi karsinogenesis, regulasi siklus sel, apoptosis, dan ko-kemoterapi yang dimilikinya.⁹

Strategi renoprotektif menghadapi nefrotoksisitas cisplatin dapat diklasifikasikan berdasarkan target mekanismenya. Strategi proteksi ginjal dapat ditargetkan pada akumulasi cisplatin oleh sel renal, metabolisme dan bioaktivasi cisplatin, jalur apoptosis, regulator siklus sel, p53, stres oksidatif, dan inflamasi.⁴ Berbagai penelitian telah dilakukan berkaitan dengan kemampuan hesperidin sebagai antikanker dan kemopreventif kanker. Kemampuan hesperidin sebagai agen renoprotektif dapat ditargetkan pada proses bioaktivasi, apoptosis, regulasi siklus sel, stres oksidatif dan inflamasi yang terjadi selama nefrotoksisitas cisplatin.

Hesperidin dapat mengganggu proses bioaktivasi cisplatin dengan menurunkan enzim *γ*-glutamyl transpeptidase (*γ*-GT). Enzim *γ*-GT merupakan enzim yang mengaktivasi cisplatin setelah masuk ke dalam sel. Ekspresi enzim *γ*-GT sangat tinggi pada kanker paru. Penelitian pada mencit Swiss albino dengan kanker paru yang diinduksi B(a)P menunjukkan penurunan *γ*-GT pada penggunaan hesperidin hampir ke kondisi normal. Selain itu, penelitian tersebut melaporkan penurunan lipid peroksida dan perbaikan pertahanan antioksidan setelah pemberian hesperidin. Penelitian lain pada tikus dengan kanker payudara juga menunjukkan penurunan berbagai enzim, salah satunya adalah *γ*-GT, dan penurunan peroksidasi lipid.¹⁶ Hasil tersebut menunjukkan aktivitas antioksidan yang dimiliki hesperidin, yang dapat pula menjadi pendukung mekanisme renoprotektif hesperidin pada nefrotoksisitas cisplatin.

Penggunaan hesperidin pada penelitian lain menghasilkan down-regulasi dari ekspresi mRNA berbagai sitokin (TNF- α , IL-1 β , IL-6) yang terdapat pada karsinogenesis paru dan kolon tikus.¹⁶ Hesperitin yang merupakan aglikon hesperidin, menunjukkan aktivitas antikanker pada sel MCF-7 melalui akumulasi sel pada fase G1 dengan menghambat ekspresi cdk2, cdk4, dan siklin D; meningkatkan ekspresi p21 dan

p27; dan meningkatkan pengikatan cdk4 dan p21, tapi tidak dengan p27 atau p57.⁹ Hasil tersebut dapat menjadi mekanisme aktivitas hesperidin dan aglikonnya terhadap regulasi siklus sel dan apoptosis pada nefrotoksisitas cisplatin.

Stres oksidatif memainkan peran penting pada nefrotoksisitas cisplatin², oleh karenanya, aktivitas antioksidan hesperidin memainkan peranan penting dalam menghadapi stres oksidatif tersebut. Beberapa penelitian telah menunjukkan bahwa hesperidin memiliki aktivitas antioksidan yang baik. Penelitian Pradeep *et al.* memperlihatkan inhibisi efek toksik oleh radiasi sinar gamma secara dramatis dan tergantung dosis administrasi hesperidin, yang ditunjukkan oleh restorasi perubahan level enzim marker, lipid peroksidasi, serta antioksidan enzimatis dan non-enzimatis.⁷ Efek antioksidan hesperidin yang luas juga ditunjukkan dengan aktivitasnya sebagai penangkap radikal DPPH, radikal hidroksil, radikal anion superoksida, dan peroksida hydrogen.⁹ Penemuan terbaru juga menunjukkan aktivitas antioksidan hesperidin tidak terbatas hanya pada aktivitas penangkap radikal saja, tetapi hesperidin juga mengaugmentasi pertahanan antioksidan seluler melalui jalur sinyal ERK/Nrf2.¹⁶

Ringkasan

Administrasi cisplatin ke dalam tubuh manusia sebagai terapi kanker dapat menyebabkan sitotoksisitas spesifik organ yang disebabkan farmakokinetik dan farmakodinamik yang dimilikinya. Toksisitas cisplatin pada ginjal terutama terakumulasi pada sel tubulus proksimal ginjal karena akumulasi cisplatin terbanyak pada saat proses ekskresi di ginjal terdapat pada sel tersebut. Secara umum, patogenesis nefrotoksisitas cisplatin melibatkan proses akumulasi cisplatin dalam sel oleh reseptor Ctr1 dan OCT2, metabolisme dan bioaktivasi cisplatin oleh enzim γ -glutamyl transpeptidase dan cystein-S-conjugate β -lyase, jalur apoptosis yang meliputi jalur intrinsik, ekstrinsik, dan stres-RE, regulasi siklus sel oleh cdk dan p21, gen supresor tumor p53, proses inflamasi oleh aktivasi TNF- α , dan stres oksidatif yang memainkan peranan vital. Hesperidin dengan bioaktivitasnya yang luas, meliputi antiinflamasi, antikanker, antioksidan, regulasi apoptosis dan siklus sel serta kemopreventif

kanker dapat mengganggu patogenesis nefrotoksisitas cisplatin pada berbagai level sehingga dapat melindungi ginjal dari kerusakan akibat cisplatin.

Simpulan

Hesperidin dengan bioaktivitasnya yang luas dapat menjadi agen renoprotektif pada nefrotoksisitas yang diinduksi cisplatin dengan menginterupsi patogenesisnya pada berbagai proses kerusakan ginjal.

Daftar Pustaka

1. Miller RP, Tadagavadi RK, Ramesh G, Reeves WB. Mechanisms of cisplatin nephrotoxicity. *Toxins*. 2010; 2:2490–518.
2. Oh GS, Kim HJ, Shen A, Lee SB, Khadka D, Pandit A, et al. Cisplatin-induced kidney dysfunction and perspectives on improving treatment strategies. *Electrolyte Blood Press*. 2014; 12:55–65.
3. Florea A-M, Büsselberg D. Cisplatin as an anti-tumor drug: cellular mechanisms of activity, drug resistance and induced side effects. *Cancers*. 2011; 3:1351–71.
4. Pabla N, Dong Z. Cisplatin nephrotoxicity: mechanisms and renoprotective strategies. *Kidney Int*. 2008; 73:994–1007.
5. Yao X, Panichpisal K, Kurtzman N, Nugent K. Cisplatin nephrotoxicity: a review. *Am J Med Sci*. 2007; 334(2):115–24.
6. Muraki K, Koyama R, Honma Y, Yagishita S, Shukuya T, Ohashi R, et al. Hydration with magnesium and mannitol without furosemide prevents the nephrotoxicity induced by cisplatin and pemetrexed in patients with advanced non-small cell lung cancer. *J Thorac Dis*. 2012; 4(7):562–8.
7. Kuntic V, Brboric J, Holclajtner-Antunovic I, Uskokovic-Markovic S. Evaluating the bioactive effects of flavonoid hesperidin: A new literature data survey. *Vojnosanit Pregl*. 2014; 71(1):60–5.
8. Okwu DE. Citrus fruits: A rich source of phytochemicals and their roles in human health. *Int J Chem Sci*. 2008; 6(2):451–71.
9. Meiyanto E, Hermawan A, Anindyajati. Natural products for cancer-targeted therapy: Citrus flavonoids as potent hemopreventive agents. *Asian Pacific J Cancer Prev*. 2012; 13:427–36.
10. Adikay S, Spandana U, Bharathi K. Effect of hesperidin isolated from orange peels on cisplatin-induced nephrotoxicity. *Int J*

- Pharmacogn Phytochem Res. 2012; 4(2):49–53.
11. Brunton LL, Chabner BA, Knollmann BC, editor. Goodman & Gilman's Pharmacological Basis of Therapeutics. New York: McGraw-Hill; 2010.
 12. Gately DP, Howell SB. Cellular accumulation of the anticancer agent cisplatin: a review. Br J Cancer. 1993;67:1171–6.
 13. Ciarimboli G, Deuster D, Knief A, Sperling M, Holtkamp M, Edemir B, et al. Organic cation transporter 2 mediates cisplatin-induced oto- and nephrotoxicity and is a target for protective interventions. Am J Pathol. 2010; 176(3):1169–80.
 14. Kumar V, Abbas AK, Fausto N. Pathologic Basis of Disease. 7th ed. Philadelphia: Elsevier; 2005.
 15. Narayana K, Reddy S, Chaluvadi M, Krishna D. Bioflavonoids classification, pharmacological, biochemical effects and therapeutic potential. Indian J Pharmacol. 2001; 33:2–16.
 16. Roohbakhsh A, Parhiz H, Soltani F, Rezaee R, Iranshahi M. Molecular mechanisms behind the biological effects of hesperidin and hesperetin for the prevention of cancer and cardiovascular diseases. Life Sci Elsevier Inc.; 2015; 124:64–74.