

Efek Ekstrak Etanol Kulit Jeruk Nipis (*Citrus aurantifolia*) sebagai Senyawa Nefroprotektor terhadap Gambaran Histopatologis Ginjal yang Diinduksi Cisplatin

Nindriya Kurniandari¹, Tiwuk Susantiningsih², Khairun Nisa Berawi³

¹Mahasiswa, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

²Bagian Biokimia, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

³Bagian Fisiologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

Abstrak

Kanker adalah salah satu jenis penyakit tidak menular. Kanker mengalami pertumbuhan sel atau jaringan yang tidak terkendali, terus tumbuh, bertambah, dan tidak dapat mati. Cisplatin adalah obat kemoterapi utama yang memiliki efek sitotoksik bagi sel kanker. Cisplatin tidak hanya berefek pada sel kanker tetapi juga memiliki efek samping nefrotoksitas terhadap ginjal. Cisplatin menimbulkan nefrotoksitas melalui mekanisme stres oksidatif, apoptosis, inflamasi, dan fibrogenesis. Ekstrak kulit jeruk menunjukkan potensi antioksidan radikal bebas yang baik melalui kandungan flavonoid. Flavonoid seperti quersetin, hesperidin, dan naringenin menunjukkan aktivitas proteksi yang baik terhadap ginjal. Selain itu disebutkan juga bahwa ekstrak etanol kulit jeruk nipis mengandung senyawa naringin yang diketahui memiliki sifat antikarsinogenesis dan antitumorogenesis.

Kata kunci: cisplatin, hesperidin, kanker, kulit jeruk

The Effect of Lime Peel Extract (*Citrus aurantifolia*) as Nephroprotector to Histopathological Kidney Induced by Cisplatin

Abstract

Cancer is one type of non-communicable diseases. Cancer undergo uncontrol growth and can not controlled by programmed cell death. Cisplatin is a major chemotherapy drug that has a cytotoxic effect to cancer cells. Cisplatin is not only has effects on cancer cells but also has adverse effects on nephrotoxicity. Cisplatin cause nephrotoxicity through the mechanism of oxidative stress, apoptosis, inflammation, and fibrogenesis. Orange peel extract contain flavonoid and shows potential free radical antioxidant. Flavonoids such as quercetin, hesperidin, and naringenin showed good activity against renal protection. In addition, it states that the ethanol extract of lime peel contains naringin compounds known to possess anticarsinogenesis and antitumorogenesis.

Keywords: cancer, cisplatin, hesperidin, orange peel

Korespondensi: Nindriya Kurniandari, HP 089631015094, e-mail nin.kurnia0507@gmail.com

Pendahuluan

Kanker atau tumor ganas adalah pertumbuhan sel/jaringan yang tidak terkendali, terus bertumbuh/bertambah, *immortal* (tidak dapat mati). Sel kanker dapat menyusup ke jaringan sekitar dan dapat membentuk anak sebar. Penyakit kanker merupakan salah satu dari tiga penyakit tidak menular (PTM) yang utama menurut World Health Organization (WHO). Prevalensi kanker di Indonesia adalah 1,4 per mil. Prevalensi kanker meningkat seiring dengan bertambahnya usia. Prevalensi kanker sedikit lebih tinggi pada bayi yaitu 0,3 per mil dan meningkat pada umur ≥ 15 tahun, dan tertinggi pada umur ≥ 75 tahun yaitu 5 per mil.¹

Pertumbuhan sel kanker menyebabkan perubahan fisiologi dan histologi sel. Akumulasi sel neoplastik dapat terjadi tidak saja karena aktivasi onkogen yang mendorong pertumbuhan tumor atau inaktivasi gen penekan tumor yang menekan pertumbuhan, tetapi juga mutasi di gen yang mengendalikan apoptosis. Sel neoplastik memiliki kemampuan replikasi tanpa batas, angiogenesis berkelanjutan, invasi, dan metastasis. Pada awal pertumbuhannya, sebagian besar tumor manusia tidak memicu angiogenesis. Tumor tetap kecil atau *in situ* selama bertahun-tahun sampai terjadi *angiogenic switch* yang mengakhiri stadium *quiescence* vaskular. Sel bersifat heterogen dan dapat menginvasi matriks ekstrasel.²

Kulit jeruk nipis (*Citrus aurantifolia*) seringkali dibuang begitu saja pada pemanfaatan jeruk nipis sebagai jus, obat, makanan atau pemanfaatan lainnya. Limbah kulit jeruk nipis masih dapat diolah untuk mendapatkan kandungan pektin dan flavonoid yang sangat bermanfaat. Flavonoid adalah zat metabolit sekunder pada jeruk nipis yang memiliki konsentrasi paling tinggi pada bagian kulit. Flavonoid memiliki manfaat untuk kesehatan berdasarkan aktivitas antioksidan yang dapat mencegah pembentukan radikal bebas.³ Percobaan *in vivo* dan *in vitro* telah menunjukkan manfaat kesehatan flavonoid sebagai agen protektif terhadap kanker, kardiovaskular, peradangan, alergi, dan agregasi platelet.⁴ Selain itu, beberapa jenis flavonoid seperti hesperidin dan naringenin yang dimiliki oleh jeruk nipis terutama di bagian kulitnya.⁵ Telah terbukti memiliki sifat proteksi terhadap ginjal atau nefroproteksi.⁶

Cisplatin adalah salah satu obat kemoterapi paling poten dan antineoplasma utama pada pengobatan kanker. Pada penggunaan klinis, cisplatin (*cis-diamminedichloroplatinum(II)*, CDDP) telah banyak digunakan pada pasien-pasien dengan tipe kanker pada regio kepala, leher, paru, testis, ovarium, dan payudara.⁷ Tingkat keberhasilan terapi kanker dengan cisplatin sebanding dengan tingginya dosis yang diberikan. Akan tetapi, penggunaannya dibatasi oleh efek sampingnya terhadap jaringan normal.⁸ Di antara berbagai efek samping yang mungkin terjadi pada penggunaan cisplatin, seperti ototoksisitas, gastrotoksisitas, supresi sumsum tulang, dan reaksi alergi. Efek samping utama yang membatasi pemberian dosis cisplatin adalah nefrotoksisitas.⁷

Mekanisme efek nefrotoksisitas cisplatin belum sepenuhnya diketahui, tetapi terdapat pembatasan dosis pada penggunaan studi klinis. Pembentukan radikal bebas pada tubular ginjal diperkirakan menjadi proses patogenesis penting dalam induksi nefrotoksisitas oleh cisplatin ini. Dari data yang didapat dari penelitian terdahulu, mengindikasikan bahwa cisplatin menginduksi stres oksidatif, peroksidasi lemak, dan kerusakan DNA. Telah dilakukan penelitian dengan hasil gambaran histologi yang menunjukkan bahwa cisplatin

memiliki kecenderungan merusak zona korteks pada ginjal.⁶

Dua manifestasi klinis terbanyak dari nefrotoksisitas karena penggunaan cisplatin adalah gagal ginjal akut (20-30%) dan hipomagnesemia (40-100%).⁷ Gagal ginjal akut dapat dideteksi dengan adanya peningkatan *Blood Urea Nitrogen* (BUN) dan serum kreatinin. Biaya dialisis yang mahal dan kelemahan terapi suportif kemoterapi cisplatin yang telah tersedia saat ini mendorong penelitian pada bahan lain yang dapat digunakan sebagai agen kemoprotektif untuk mencegah dan mengurangi nefrotoksisitas pada penggunaan cisplatin.⁹

Penelitian tentang ekstrak kulit jeruk nipis dalam mengurangi nefrotoksisitas yang ditimbulkan cisplatin sampai saat ini belum dilakukan. Oleh karena itu, diperlukan suatu penelitian yang mempelajari efek ekstrak etanol kulit jeruk nipis (*Citrus aurantifolia*) terhadap gambaran histopatologi ginjal tikus galur *Sparague dawley* yang diinduksi cisplatin.

Isi

Jeruk nipis (*Citrus aurantifolia*) digunakan pada ekstraksi industrial jus jeruk yang menghasilkan residu dalam jumlah yang banyak, termasuk ke dalamnya adalah kulit dan membrane segmen. Kulit jeruk merepresentasikan 50– 65% dari berat total jeruk dan tetap menjadi residu. Jika tidak diproses lebih lanjut, kulit tersebut dapat memproduksi bau yang tidak sedap, polusi tanah, dan dapat menimbulkan efek lingkungan yang serius.¹⁰

Penelitian sebelumnya telah melaporkan efek antioksidan dan antibakteria dari jus dan bagian lain jeruk dari berbagai varietas. Lima komponen buah jeruk diuji aktivitasnya, ekstrak dari kulit jeruk menunjukkan potensi antioksidatif radikal yang baik. Komponen fenolik jeruk, secara khusus flavonoid, telah dilaporkan mempunyai aktivitas antioksidan yang penting terhadap radikal bebas.¹⁰ Flavonoid jeruk mempunyai kemampuan menangkap elektron, yang mencegah reaksi rantai yang terus menerus oleh oksigen radikal bebas.³ Flavonoid seperti quersetin, hesperidin, dan naringenin menunjukkan aktivitas proteksi yang baik terhadap ginjal.⁶ *Citrus aurantifolia* yang mengandung hesperidin sebagai komponen flavonoid paling

banyak pada ekstraknya menunjukkan aktivitas penangkap radikal. Hesperidin juga terbukti aktif sebagai antioksidan yang dideteksi menggunakan *electron spin resonance spectrophotometer*.¹¹ Penelitian lain telah membuktikan efek antioksidan kuat yang dimiliki oleh ekstrak etanol kulit jeruk. Selain itu, disebutkan juga bahwa ekstrak etanol kulit jeruk nipis mengandung senyawa naringin yang diketahui memiliki sifat antikarsinogenesis dan antitumorogenesis.⁵

Nefrotoksisitas yang diinduksi cisplatin diperantarai oleh jalur sinyal intrasel *mitogen-activated protein kinase* (MAPK). Jalur MAPK merupakan rangkaian tahapan *serine/threonine kinase* yang diaktivasi oleh adanya stres ekstraselular yang bersifat fisik dan kimiawi. Jalur ini mengatur proliferasi, differensiasi, dan pertahanan sel. Tiga jalur utama MAPK berujung pada *extracellular regulated kinase* (ERK), p38, dan enzim-enzim *Jun N-Terminal kinase/stres-activated protein kinase* (JNK/SAPK). Mekanisme *in vivo* nefrotoksisitas cisplatin terjadi secara kompleks dan termasuk diantaranya stres oksidatif, apoptosis, inflamasi, dan fibrogenesis. Konsentrasi cisplatin yang tinggi dapat menginduksi apoptosis melalui jalur dependent kaspase 9.¹²

Hipoksia dan kerusakan mitokondria juga termasuk efek nefrotoksisitas yang diinduksi cisplatin. Perubahan patologis nefrotoksisitas yang diinduksi cisplatin terutama terjadi pada segmen s3 tubulus proksimal, garis terluar medula. Pada zona ini ginjal lebih rentan terjadi iskemia dan kerusakan. Tubulus yang mengalami hipoksia telah diidentifikasi dengan pewarnaan pimonidazol pada nefrotoksisitas yang diinduksi cisplatin. Dari hasil analisis, porsi sel yang secara signifikan menunjukkan hipoksia adalah sel tubulus proksimal ginjal.¹³

Cisplatin dapat menginduksi terjadinya fibrosis tubulus ginjal yang disertai infiltrasi makrofag dan limfosit. Pada tikus percobaan yang menerima injeksi cisplatin 2mg/kg/BB sekali seminggu selama tujuh minggu, menunjukkan perkembangan lesi fibrotik secara progresif pada *cortico medullary junction* pada awal minggu pertama dan mencapai maksimum di minggu ke lima. Seluruh kerusakan yang terjadi diperbaiki selama 19 minggu periode pengamatan setelah penghentian pemberian cisplatin dengan mengurangi jaringan fibrotik melalui

pergantian regenerasi tubulus ginjal. Proses penyembuhan disertai dengan penurunan kadar kreatinin dan *blood urea nitrogen* (BUN) dalam darah. Makrofag juga memiliki peran penting pada fibrosis interstisial ginjal melalui produksi TGF-1 dan TNF. Faktor fibrogenik ini memperantarai induksi sel miofibroblastik yang memiliki kemampuan memproduksi matriks ekstraselular.¹⁴

Ringkasan

Cisplatin adalah obat kemoterapi utama pada pengobatan kanker yang memiliki efek nefrotoksisitas pada ginjal. Efek nefrotoksisitas cisplatin ditimbulkan melalui mekanisme stres oksidatif, apoptosis, inflamasi dan fibrogenesis yang menyebabkan lesi tubulointerstisial. Ekstrak etanol kulit jeruk nipis menunjukkan potensi nefroprotektif melalui efek antioksidan pada kandungan flavonoid terutama hesperidin, naringin, dan quersetin.

Simpulan

Ekstrak etanol kulit jeruk nipis (*Citrus aurantifolia*) memiliki efek nefroprotektif terhadap gambaran histopatologi ginjal tikus galur *Sparague dawley* yang diinduksi cisplatin yang ditunjukkan dengan perbedaan derajat nekrosis sel tubulus ginjal.

Daftar Pustaka

1. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Riset Kesehatan Dasar. Jakarta: Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan; 2013.
2. Kumar V, Abbas AK, Fausto N. P Buku Ajar Patologi. Edisi ke- 5. Jakarta : Penerbit Buku Kedokteran EGC; 2005.
3. Ebere Okwu D. Citrus fruits: A rich source of phytochemicals and their roles in human health. Int J Chem Sci [Internet]. 2008 [diakses tanggal 2 Januari 2016]; 6(2):451–71. Tersedia dari : [http://www.sadgurupublications.com/ContentPaper/2008/1_6\(2\)2008.pdf](http://www.sadgurupublications.com/ContentPaper/2008/1_6(2)2008.pdf)
4. Mandalari G, Bennett RN, Bisignano G, Saija A, Dugo G, Lo Curto RB, et al. Characterization of flavonoids and pectins from bergamot (*Citrus bergamia* Risso) peel, a major byproduct of essential oil extraction. J Agric Food Chem. 2006; 54(1):197–203.

5. Wulandari M, Idiawati N. Aktivitas antioksidan ekstrak n-heksana, etil asetat, dan metanol kulit buah jeruk sambal (*Citrus microcarpa* Bunge). *Jurnal Kimia Khatulistiwa*. 2013; 2(2):90–4.
6. Adikay S, Spandana U, Bharathi K. Effect of hesperdin isolated from orange peels on cisplatin-induced nephrotoxicity. *Int J Pharmacogn Phytochem Res*. 2012; 4(2):49–53.
7. Miller RP, Tadagavadi RK, Ramesh G, Reeves WB. Mechanisms of cisplatin nephrotoxicity. *Toxins (Basel)*. 2010; 2(2):2490–518.
8. Florea A-M, Büsselberg D. Cisplatin as an anti-tumor drug: cellular mechanisms of activity, drug resistance and induced side effects. *Cancers (Basel)*. 2011; 3(1):1351–71.
9. Mohana Lakshmi S, Kiran Reddy UT, Sandhya Rani KS. A review on medicinal plants for nephroprotective activity. *Asian J Pharm Clin Res*. 2012; 5(4):8–14.
10. Hegazy a. E, Ibrahium MI. Antioxidant activities of orange peel extracts. *World Appl Sci J*. 2012; 18(5):684–8.
11. Meiyanto E, Hermawan A, Anindyajati. Natural products for cancer-targeted therapy: Citrus flavonoids as potent chemopreventive agents. *Asian Pacific J Cancer Prev*. 2012; 13(1):427–36.
12. Desoize B. Cancer and metals and metal compounds: part I-carcinogenesis. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2002; 42(1):1–3.
13. Armstrong JS. Mitochondria: a target for cancer therapy. *Br J Pharmacol*. 2006; 147(1):239–48.
14. Yamate J, Sato K, Ide M, Nakanishi M, Kuwamura M, Sakuma S, et al. Participation of different macrophage populations and myofibroblastic cells in chronically developed renal interstitial fibrosis after cisplatin-induced renal injury in rats. *Vet Pathol*. 2002; 39(1):322–33.