

LAPORAN AKHIR TAHUN
PENELITIAN DASAR UNGGULAN PERGURUAN TINGGI
(PDUPT)



PEMODELAN PENGEMBANGAN DAN PENGGUNAAN POTENSI EKSTRAK TANAMAN GALING
(*Cayratia trifolia*) DALAM PENCEGAHAN GANGGUAN FUNGSI GINJAL AKIBAT PEMBERIAN
KEMOTERAPI (CISPLATIN) PADA Balb/c *MICE*

TAHUN KE – 1 DARI RENCANA 3 TAHUN

Prof. DJOKO SANTOSO, dr., SpPD-KGH., Ph.D., FINASIM	0726046101
Prof. Dr. I KETUT SUDIANA, drs., M.Si	0005075507
ANNY SETIJO RAHAYU, dr., Sp.PA(K)	0020097009

DIBIYAI OLEH:
DIREKTORAT RISET DAN PENGABDIAN MASYARAKAT
DIREKTORAT JENDERAL PENGUATAN RISET DAN PENGEMBANGAN
KEMENTERIAN RISET, TEKNOLOGI, DAN PENDIDIKAN TINGGI
SESUAI DENGAN PERJANJIAN PENDANAAN PENELITIAN DAN PENGABDIAN KEPADA
MASYARAKAT
NOMOR: 122/SP2H/PTNBH/DRPM/2018

UNIVERSITAS AIRLANGGA
NOVEMBER 2018

KKA
KK
LP 04/19
San
P

LAPORAN AKHIR TAHUN
PENELITIAN DASAR UNGGULAN PERGURUAN TINGGI
(PDUPT)



PEMODELAN PENGEMBANGAN DAN PENGGUNAAN POTENSI EKSTRAK TANAMAN GALING
(*Cayratia trifolia*) DALAM PENCEGAHAN GANGGUAN FUNGSI GINJAL AKIBAT PEMBERIAN
KEMOTERAPI (CISPLATIN) PADA Balb/c MICE

TAHUN KE – 1 DARI RENCANA 3 TAHUN

Prof. DJOKO SANTOSO, dr., SpPD-KGH., Ph.D., FINASIM 0726046101
Prof. Dr. I KETUT SUDIANA, drs., M.Si 0005075507
ANNY SETIJO RAHAYU, dr., Sp.PA(K) 0020097009

DIBIYAI OLEH:
DIREKTORAT RISET DAN PENGABDIAN MASYARAKAT
DIREKTORAT JENDERAL PENGUATAN RISET DAN PENGEMBANGAN
KEMENTERIAN RISET, TEKNOLOGI, DAN PENDIDIKAN TINGGI
SESUAI DENGAN PERJANJIAN PENDANAAN PENELITIAN DAN PENGABDIAN KEPADA
MASYARAKAT
NOMOR: 122/SP2H/PTNBH/DRPM/2018

UNIVERSITAS AIRLANGGA
NOVEMBER 2018

HALAMAN PENGESAHAN

Judul : **Pemodelan Pengembangan dan Penggunaan Potensi Ekstrak Tanaman Galing (*Cayratia trifolia*) Dalam Pencegahan Gangguan Fungsi Ginjal Akibat Pemberian Kemoterapi (Cisplatin) Pada Balb/c Mice**

Peneliti/Pelaksana

Nama Lengkap : **Dr DJOKO SANTOSO,**
 Perguruan Tinggi : **Universitas Airlangga**
 NIDN : **0726046101**
 Jabatan Fungsional : **Guru Besar**
 Program Studi : **Kedokteran**
 Nomor HP : **081330896159**
 Alamat surel (e-mail) : **drdjokosantoso@yahoo.com**

Anggota (1)

Nama Lengkap : **Dr. Drs I KETUT SUDIANA M.Si**
 NIDN : **0005075507**
 Perguruan Tinggi : **Universitas Airlangga**

Anggota (2)

Nama Lengkap : **dr. ANNY SETIJO RAHAJU S.Ked, Sp.P.A, M.T**
 NIDN : **0020097009**
 Perguruan Tinggi : **Universitas Airlangga**

Institusi Mitra (jika ada)

Nama Institusi Mitra : **-**
 Alamat : **-**
 Penanggung Jawab : **-**
 Tahun Pelaksanaan : **Tahun ke 1 dari rencana 3 tahun**
 Biaya Tahun Berjalan : **Rp 140,000,000**
 Biaya Keseluruhan : **Rp 540,000,000**

Mengetahui,
 Dekan FK Unair

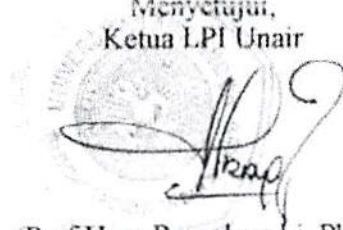


(Prof. Dr. Sulotojo, dr., Sp.U)
 NIP/NIK 195606081986121001

Kota Surabaya, 12 - 11 - 2018
 Ketua,

(Dr DJOKO SANTOSO,)
 NIP/NIK 196104261986111001

Menyetujui,
 Ketua LPI Unair



(Prof.Hery Pumobasuki, Ph.D)
 NIP/NIK 196705071991021001



RINGKASAN

Saat ini metode yang digunakan untuk penanggulangan kanker adalah : pembedahan, pemberian radioterapi, kemoterapi. Pada kanker stadium lanjut sering mengalami metastase. Untuk menghancurkan sel kanker yang metastase harus diberi kemoterapi. Namun pada pemberian kemoterapi sering menimbulkan efek samping yang sangat merugikan penderita, diantaranya menimbulkan gangguan pada ginjal. Penggunaan kemoterapi seringkali dapat memberikan efek samping yang serius yaitu dapat mengakibatkan kerusakan sel baik pada system imun, system saraf dan otot, system pencernaan, rambut, kulit, system reproduksi, system ekskresi (ginjal) (Krucik, 2014). Untuk itu diperlukan cara pencegahan gangguan ginjal pada penderita kanker yang diberi kemoterapi. Salah satu upaya untuk mencegah gangguan ginjal pada penderita kanker yang menjalani kemoterapi adalah dengan pemberian ekstrak tanaman galing (*Cayratia trifolia*), karena *Cayratia trifolia* mengandung beberapa senyawa polyphenolic diantaranya adalah stilbenes (piceid, reveratrol, viniferin, ampelopsin) yang memiliki aktifitas antioksidatif, antikanker, cardioprotective, hepatoprotective, neuroprotective (Nassiri-Asl and Hosseinzadeh, 2009). *Cayratia trifolia* juga mengandung senyawa seperti kaempferol, quercetin, steroid, terpenoid, flavonoid dan tannins yang dapat bersifat sebagai antiradang (antiinflamasi) (Kumar *et al.*, 2011). Beberapa studi melaporkan bahwa seluruh bagian tanaman dapat digunakan sebagai pengobatan dalam tumor, neuralgia, diuretika, dan keputihan (Gupta and Sharma, 2007). Daun, akar dan biji digunakan sebagai pengobatan bisul (Vardana, 2008). Fermentasi rebusan panas daun dan akar digunakan sebagai pengobatan demam tinggi (Gaur and Sharma, 2010). Akar digunakan untuk mengurangi kondisi anemia, dan penyakit perut (Khare and Verlag, 2007). Pada pemberian kemoterapi di dalam tubuh penderita akan terjadi pembentukan *reactive oxygen species* (ROS), di mana ROS ini akan memicu kerusakan sel termasuk pada jaringan ginjal yang ditandai dengan pembentukan malondialdehyde (MDA). Pada proses inflamasi kronik akan terjadi perbaikan jaringan. Pada proses perbaikan tersebut diperankan oleh beberapa factor diantaranya adalah *tumor necrotic factor- β* (TGF- β), yang dihasilkan oleh monosit (Feghali and Timothy, 1997), namun TGF- β ini memicu pembentukan kolagen. Pada ginjal reaksi ini akan menginduksi fibrosis ginjal, sehingga terjadi gangguan fungsi ginjal. Oleh karena *Cayratia trifolia* mengandung tannin yang bersifat anti oksidan (Feng *et al.*, 2008; Gulcin *et al.*, 2010; Luciano *et al.*, 2011), selain itu juga mengandung steroid bersifat anti inflamasi (Countinho and Karen, 2011), dan kaempferol yaitu merupakan bahan kimia yang digunakan sebagai anti angiogenesis pada terapi kanker (Luo *et al.*, 2009). Demikian juga halnya piceid merupakan bahan kimia yang kerjanya dapat menghambat sintesis DNA (Kimura and Okuda, 2000) dan resveratrol pada penelitian eks vivo berperan untuk menghambat berbagai *tumor cell line* tetapi tidak menghambat pertumbuhan sel normal (Kala *et al.*, 2012). Oleh karena ekstrak *Cayratia trifolia* mengandung kombinasi dari bahan-bahan tersebut di atas, maka ekstrak tanaman ini bila diberikan pada penderita kanker yang mendapatkan kemoterapi, akan meregulasi inflamasi yang terbentuk akibat kerusakan sel yang diinduksi kemoterapi, demikian juga akan menghambat ROS yang terbentuk akibat kemoterapi, dan mampu merusak sel kanker, sehingga ekstrak tanaman *Cayratia trifolia* diharapkan dapat digunakan sebagai pencegahan kerusakan organ akibat pengaruh kemoterapi. Mengingat ginjal merupakan organ yang sangat berperan pada ekskresi bahan toksik, maka pada penelitian ini peneliti memfokuskan pengaruh pemberian ekstrak tanaman *Cayratia trifolia* terhadap pencegahan kerusakan ginjal akibat pemberian kemoterapi. Oleh karena penelitian ini tidak mungkin dilakukan pada manusia, maka pada tahap awal, peneliti menggunakan model hewan coba yaitu mencit Balb/c, dan bahan kemoterapi yang digunakan untuk merusak ginjal adalah cisplatin. Adapun untuk melihat indikator adanya disfungsi ginjal akibat kerusakan ginjal juga dilakukan observasi kadar BUN dan creatinin dalam darah hewan coba.

Rumusan masalah yang dapat dikemukakan adalah (1) Apakah ekstraksi tanaman galing (*Cayratia trifolia*) dapat dilakukan dengan pelarut ethanol (2) Apakah partisi ekstrak ethanol tanaman galing dapat dilakukan menggunakan pelarut dengan tingkat kepolaran yang berbeda. (3) Apakah analisis fitokimia dapat dilakukan untuk identifikasi kandungan kimia dalam ekstrak terhadap senyawa aktif yang terkandung di dalamnya. (4) Apakah uji aktifitas anti radang ekstrak tanaman galing dapat dilakukan menggunakan metode induksi radang oleh karagenin pada mencit (5) Apakah uji aktifitas anti oksidan ekstrak tanaman galing dapat dilakukan menggunakan metode DPPH (2,2-difenil-1-pikril-hidrazil) yang diukur pada panjang gelombang 525 nm dan mengukur kekuatan inhibisi yang dimiliki ekstrak (6) Apakah uji toksisitas dapat dilakukan menggunakan metode Brine Shrimp Lethality Test (BSLT) yang merupakan uji awal yang digunakan untuk menentukan aktivitas antikanker berdasarkan kemampuan suatu ekstrak untuk membunuh larva udang (*Artemia salina*) (7) Apakah pemberian ekstrak *Cayratia trifolia* dapat menurunkan jumlah sel pada jaringan ginjal yang membentuk MDA yang merupakan indikator kerusakan jaringan ginjal yang dapat menyebabkan gangguan fungsi ginjal pada hewan coba mencit yang diberi kemoterapi cisplatin. (8) Apakah pemberian ekstrak *Cayratia trifolia* dapat menurunkan jumlah makrofag yang mengekspresikan TGF- β pada jaringan ginjal hewan coba mencit yang diberi kemoterapi cisplatin. (9) Apakah pemberian ekstrak *Cayratia trifolia* dapat menurunkan jumlah dan ketebalan kolagen pada jaringan ginjal hewan coba yang diberi kemoterapi cisplatin. (10) Apakah pemberian ekstrak *Cayratia trifolia* dapat menurunkan kadar BUN dan creatinin serum hewan coba mencit yang diberi kemoterapi cisplatin.

Oleh sebab itu penelitian ini bertujuan untuk mendapatkan bahan obat yang dapat mencegah kerusakan dan fungsi ginjal akibat pemberian kemoterapi melalui beberapa aspek determinasi kualifikasi kandidat bahan obat yang baik dengan explorasi beberapa indikator penting yang dijabarkan dalam beberapa tujuan khusus antara lain (1) mengekstraksi tanaman galing (*Cayratia trifolia*) dengan pelarut ethanol (2) Partisi ekstrak ethanol tanaman galing menggunakan pelarut dengan tingkat kepolaran yang berbeda. (3) melakukan analisis fitokimia untuk identifikasi kandungan kimia dalam ekstrak terhadap senyawa aktif yang terkandung di dalamnya. (4) melakukan uji aktifitas anti radang ekstrak tanaman galing menggunakan metode induksi radang oleh karagenin pada mencit (5) melakukan uji aktifitas anti oksidan ekstrak tanaman galing menggunakan metode DPPH (2,2-difenil-1-pikril-hidrazil) yang diukur pada panjang gelombang 525 nm dan mengukur kekuatan inhibisi yang dimiliki ekstrak (6) melakukan uji toksisitas menggunakan metode Brine Shrimp Lethality Test (BSLT) yang merupakan uji awal yang digunakan untuk menentukan aktivitas antikanker berdasarkan kemampuan suatu ekstrak untuk membunuh larva udang (*Artemia salina*) (7) mengobservasi dan menganalisis penurunan jumlah sel pada jaringan ginjal yang membentuk MDA yang merupakan indikator kerusakan jaringan ginjal yang dapat menyebabkan gangguan fungsi ginjal pada hewan coba mencit yang diberi kemoterapi cisplatin yang dikombinasikan dengan pemberian ekstrak *Cayratia trifolia*. (8) mengobservasi dan menganalisis penurunan jumlah makrofag yang mengekspresikan TGF- β , pada jaringan ginjal hewan coba mencit yang diberi kemoterapi cisplatin yang dikombinasikan dengan pemberian ekstrak *Cayratia trifolia*. (9) mengobservasi dan menganalisis penurunan jumlah dan ketebalan kolagen pada jaringan ginjal hewan coba yang diberi cisplatin kombinasi ekstrak *Cayratia trifolia*. (10) mengobservasi dan menganalisis kadar BUN dan creatinin serum hewan coba mencit yang diberi cisplatin kombinasi ekstrak *Cayratia trifolia*.

Outlines dari penelitian ini: - **Preparasi Sampel**, tanaman galing diperoleh dari kebun di Kecamatan Bangkalan Kabupaten Bangkalan dibersihkan dan dilakukan determinasi spesies di Herbarium Bogoriense Pusat Penelitian Biologi-LIPI Bogor. Selanjutnya dicampur antara akar, batang dan daun, kemudian sampel dikeringanginkan dan dihaluskan dengan menggunakan blender. - **Ekstraksi dan Partisi Sampel**, serbuk tanaman galing yang telah

kering dimaserasi dengan ethanol selama 3x24 jam pada suhu kamar. Ekstrak kemudian disaring agar diperoleh filtrat yang terpisah dari residu. Ekstrak ethanol kemudian dilakukan partisi menggunakan pelarut dengan tingkat kepolaran yang berbeda yaitu pelarut *n*-heksana dan pelarut kloroform selanjutnya dipekatkan menggunakan evaporator untuk memperoleh ekstrak pekat dari masing-masing fraksi. - Analisis fitokimia, identifikasi kandungan kimia dalam ekstrak dilakukan terhadap senyawa aktif yang terkandung di dalamnya (Harbone, 1987). - Uji pendahuluan potensi ekstrak tanaman galing, uji IC₅₀ dan LC₅₀, uji aktifitas anti inflamasi dan antioksidan. - Uji potensi ekstrak utama, uji potensi ekstrak pada mencit yang mendapat perlakuan berupa pemberian kemoterapi antikanker (cisplatin) yang dikombinasi dengan ekstrak tanaman galing dengan mengobservasi dan menganalisis beberapa indikator perbaikan dan penurunan efek samping cisplatin [malondialdehyde (MDA), makrofag yang mengekspresikan TGF- β , jumlah dan ketebalan kolagen, kadar BUN dan creatinin serum].

Manfaat khusus (keutamaan) penelitian dalam mengatasi masalah berskala nasional dapat menurunkan dampak atau efek samping yang serius berupa kelainan atau gangguan ginjal penderita kanker akibat terapi atau pemberian obat anti kanker (kemoterapi) cisplatin, yang diharapkan dapat menjaga bahkan meningkatkan survival rate penderita kanker yang mendapat terapi cisplatin. Memberikan alternatif pengobatan menggunakan tanaman herbal galing yang asli Indonesia yang relative aman serta dapat memperkaya khasanah pengobatan yang baik, rasional dan dapat dipertanggungjawabkan.

Hasil penelitian tahun pertama (Th. 2018) ini adalah: Produk ekstrak tanaman galing yang diuji sebagai ekstrak herbal yang memiliki potensi anti radang menggunakan karagenan sebelum dilakukan uji potensi dalam pencegahan gangguan fungsi ginjal akibat pemberian kemoterapi (cisplatin). Pemberian ekstrak galing beberapa dosis (0,0065; 0,013; dan 0,026 mg / gBW) dapat menurunkan persentase volume edema dan tidak menunjukkan perbedaan yang significant dibandingkan dengan obat paten anti radang natrium diklofenak. Ethyl acetate fraction of Galing (*Cayratia trifolia*) extract can have anti-inflammatory effects on male white rats induced by caragenine with an effective dose of 0.0065 mg / gBW. Draft artikel ilmiah yang dipublikasikan pada jurnal internasional yang bereputasi atau terindex dengan judul: Anti-inflammatory Effect of Ethyl Acetate Fraction of Galing Plant Extract (*Cayratia trifolia*) on Male Wistar Rats Induced by Carrageenan.

Keywords: ekstrak galing, MDA, makrofag, TGF- β , kolagen, BUN, creatinin, cisplatin, Balb/c Mice

PRAKATA

Puji syukur kami ucapkan kehadirat Allah swt bahwa penelitian yang berjudul: **Pemodelan Pengembangan dan Penggunaan Potensi Ekstrak Tanaman Galing (*Cayratia trifolia*) Dalam Pencegahan Gangguan Fungsi Ginjal Akibat Pemberian Kemoterapi (Cisplatin) Pada Balb/c Mice** pada tahun pertama ini telah selesai, maka dengan ini kami berharap laporan akhir tahun penelitian ini dapat digunakan sebagai tahapan dan landasan untuk menyelesaikan penelitian tahun kedua (Th. Anggaran 2019) dan melanjutkan tahun ketiga (Th. Anggaran 2020) sehingga dapat memberikan hasil yang dapat memberikan gambaran dan prospek yang comprehensive dan lebih baik sampai penelitian tahun berikutnya selesai.

Pada kesempatan ini, kami sampaikan terima kasih kepada berbagai pihak yang telah membantu terlaksananya penelitian ini, antara lain:

1. Menteri Riset dan Teknologi Republik Indonesia cq Direktur Jenderal Pendidikan Tinggi.
2. Prof. Dr. Mohammad Nasih, SE., MT., Ak., CMA. selaku Rektor Universitas Airlangga Surabaya
3. Prof. H. Hery Purnobasuki, Drs., M.Si., Ph.D selaku Ketua Lembaga Penelitian dan Inovasi Universitas Airlangga
4. Prof. Dr. Soetojo, dr., Sp.U selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga
5. Semua pihak yang telah membantu pelaksanaan penelitian ini

Kami menyadari bahwa laporan akhir tahun penelitian ini masih belum sempurna, oleh karena itu kritik dan saran kami harapkan untuk kesempurnaan hasil penelitian ini. Semoga laporan akhir tahun penelitian ini dapat menjadi rekomendasi bagi kelanjutan penelitian (tahun kedua, 2019) sehingga memberikan hasil yang dapat memberikan gambaran dan prospek yang comprehensive dan lebih baik, yang nantinya dapat berkontribusi langsung dan nyata bagi dunia kedokteran terutama dalam pencegahan gangguan fungsi ginjal akibat pemberian terapi cisplatin pada penderita cancer melalui pemberian ekstrak tanaman galing yang didahului dengan uji pendahuluan ekstrak tanaman galing sebagai herbal anti radang pada tikus yang diinduksi preparat radang karagenan.

November, 2018

Peneliti

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN SAMPUL	1
HALAMAN PENGESAHAN	2
RINGKASAN	3
PRAKATA	6
DAFTAR ISI	7
DAFTAR TABEL	8
DAFTAR GAMBAR	9
DAFTAR LAMPIRAN	10
BAB I. PENDAHULUAN.....	11
BAB II. TINJAUAN PUSTAKA	15
BAB III. TUJUAN DAN MANFAAT PENELITIAN	23
BAB IV. METODE PENELITIAN	24
BAB V. HASIL DAN LUARAN YANG DICAPAI	27
BAB VI. RENCANA TAHAPAN BERIKUTNYA	31
BAB VII. KESIMPULAN DAN SARAN	32
DAFTAR PUSTAKA	33
LAMPIRAN	37



DAFTAR TABEL

Tabel 2.1. Aktivitas Biologi Cisplatin Terhadap Berbagai Jenis Kanker	22
Tabel 5.1. Rata-rata % Volume edema, AUC Total, dan % DAI berbagai kelompok perlakuan	28
Tabel 6.1. Jadwal Kegiatan Penelitian Tahun II (Tahun 2019)	31
Tabel 6.2. Jadwal Kegiatan Penelitian Tahun III (Tahun 2020)	31

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Tanaman Galing (<i>Cayratia trifolia</i> , L). (Kumar <i>et al.</i> , 2011)	15
Gambar 5.1. Proses Ekstraksi Tanaman Galing (<i>Cayratia trifolia</i>) dan Hasil Ekstraksi yang dihasilkan	27
Gambar 5.2. Uji Potensi Anti Radang (Anti Inflamasi) Ekstrak Tanaman Galing	28
Gambar 5.3. Grafik Hubungan Antara % Volume Edema dengan Waktu Berbagai Kelompok Perlakuan	29
Gambar 5.4. Total AUC (ml.jam) dan % IP Diagram dari Semua Kelompok Perlakuan ...	29

DAFTAR LAMPIRAN

Draft Manuscript Yang Sudah Jadi	37
Letter of Acceptance of Publication in the Journal of Physics: Conference Series IOP Publishing	41
Certificate of Oral Presentation of International Conference	42
Kartu Oral Presentation pada International Conference	43
Draft Chapter Buku References	52

BAB I. PENDAHULUAN

Berdasarkan data Surveillance Epidemiology and End Results (SEER, 2015), kanker payudara menduduki peringkat paling tinggi. Kalau dilihat urutannya, kanker payudara sekitar: 2.762.000, kanker kolorektal: 1.140.000, kanker endometrium: 590.000 dan kanker serviks: 248.000.

Saat ini metode yang digunakan untuk penanggulangan kanker adalah: pembedahan, pemberian radioterapi, kemoterapi. Pada kanker stadium lanjut seringkali mengalami metastase. Untuk menghancurkan sel kanker yang metastase harus diberi kemoterapi. Namun pada pemberian kemoterapi sering menimbulkan efek samping yang sangat merugikan penderita, diantaranya menimbulkan gangguan pada ginjal.

Kondisi seperti itu diperlukan cara pencegahan gangguan ginjal pada penderita kanker yang diberi kemoterapi. Salah satu upaya untuk mencegah gangguan ginjal pada penderita kanker yang menjalani kemoterapi adalah dengan pemberian ekstrak tanaman galing (*Cayratia trifolia*), karena *Cayratia trifolia* mengandung beberapa senyawa polyphenolic diantaranya adalah stilbenes (seperti: piceid, resveratrol, viniferin, ampelopsin) yang memiliki aktifitas antioksidatif, antikanker, cardioprotective, hepatoprotective, neuroprotective (Nassiri-Asl and Hosseinzadeh, 2009). *Cayratia trifolia* juga mengandung senyawa seperti kaempferol, quercetin, steroid, terpenoid, flavonoid dan tannins yang dapat bersifat sebagai antiradang (antiinflamasi) (Kumar *et al.*, 2011). Beberapa studi melaporkan bahwa seluruh bagian tanaman dapat digunakan sebagai pengobatan dalam tumor, neuralgia, diuretika, dan keputihan (Gupta and Sharma, 2007). Daun, akar dan biji digunakan sebagai pengobatan bisul (Vardana, 2008). Fermentasi rebusan panas daun dan akar digunakan sebagai pengobatan demam tinggi (Gaur and Sharma, 2010). Akar digunakan untuk mengurangi kondisi anemia, dan penyakit perut (Khare and Verlag, 2007).

Pada pemberian kemoterapi di dalam tubuh penderita akan terjadi pembentukan *reactive oxygen species* (ROS), di mana ROS ini akan memicu kerusakan sel termasuk pada jaringan ginjal yang ditandai dengan pembentukan malondialdehyde (MDA). Pada proses inflamasi kronik akan terjadi perbaikan jaringan. Pada proses perbaikan tersebut diperankan oleh beberapa factor diantaranya adalah *tumor necrotic factor- β* (TGF- β), yang dihasilkan oleh monosit (Feghali and Timothy, 1997), namun TGF- β ini memicu pembentukan kolagen. Pada ginjal reaksi ini akan menginduksi fibrosis ginjal, sehingga terjadi gangguan fungsi ginjal. Oleh karena *Cayratia trifolia* mengandung tannin yang bersifat anti oksidan (Feng *et al.*, 2008; Gulcin *et al.*, 2010; Luciano *et al.*, 2011), selain itu juga mengandung steroid bersifat

anti inflamasi (Countinho and Karen, 2011), dan kaemferol yaitu merupakan bahan kimia yang digunakan sebagai anti angiogenesis pada terapi kanker (Luo *et al.*, 2009). Demikian juga halnya piceid merupakan bahan kimia yang kerjanya dapat menghambat sintesis DNA (Kimura and Okuda, 2000) dan resveratrol pada penelitian eksvivo berperan untuk menghambat berbagai *tumor cell line* tetapi tidak menghambat pertumbuhan sel normal (Kala *et al.*, 2012). Oleh karena ekstrak *Cayratia trifolia* mengandung kombinasi dari bahan-bahan tersebut di atas, maka ekstrak tanaman ini bila diberikan pada penderita kanker yang mendapatkan kemoterapi, akan meregulasi inflamasi yang terbentuk akibat kerusakan sel yang diinduksi kemoterapi, demikian juga akan menghambat ROS yang terbentuk akibat kemoterapi, dan mampu merusak sel kanker, sehingga ekstrak tanaman *Cayratia trifolia* diharapkan dapat digunakan sebagai pencegahan kerusakan organ akibat pengaruh kemoterapi. Mengingat ginjal merupakan organ yang sangat berperan pada ekskresi bahan toksik, maka pada penelitian ini peneliti memfokuskan pengaruh pemberian ekstrak tanaman *Cayratia trifolia* terhadap pencegahan kerusakan ginjal akibat pemberian kemoterapi. Oleh karena penelitian ini tidak mungkin dilakukan pada manusia, maka pada tahap awal, peneliti menggunakan model hewan coba yaitu mencit *BALb/c*, dan bahan kemoterapi yang digunakan untuk merusak ginjal adalah cisplatin. Adapun untuk melihat indikator adanya disfungsi ginjal akibat kerusakan ginjal juga dilakukan observasi kadar BUN dan creatinin dalam darah hewan coba.

Rumusan masalah yang dapat dikemukakan adalah (1) Apakah ekstraksi tanaman galing (*Cayratia trifolia*) dapat dilakukan dengan pelarut ethanol (2) Apakah partisi ekstrak ethanol tanaman galing dapat dilakukan menggunakan pelarut dengan tingkat kepolaran yang berbeda. (3) Apakah analisis fitokimia dapat dilakukan untuk identifikasi kandungan kimia dalam ekstrak terhadap senyawa aktif yang terkandung di dalamnya. (4) Apakah uji aktifitas anti radang ekstrak tanaman galing dapat dilakukan menggunakan metode induksi radang oleh karagenin pada mencit (5) Apakah uji aktifitas anti oksidan ekstrak tanaman galing dapat dilakukan menggunakan metode DPPH (2,2-difenil-1-pikril-hidrazil) yang diukur pada panjang gelombang 525 nm dan mengukur kekuatan inhibisi yang dimiliki ekstrak (6) Apakah uji toksisitas dapat dilakukan menggunakan metode Brine Shrimp Lethality Test (BSLT) yang merupakan uji awal yang digunakan untuk menentukan aktivitas antikanker berdasarkan kemampuan suatu ekstrak untuk membunuh larva udang (*Artemia salina*) (7) Apakah pemberian ekstrak *Cayratia trifolia* dapat menurunkan jumlah sel pada jaringan ginjal yang membentuk MDA yang merupakan indikator kerusakan jaringan ginjal yang dapat

menyebabkan gangguan fungsi ginjal pada hewan coba mencit yang diberi kemoterapi cisplatin. (8) Apakah pemberian ekstrak *Cayratia trifolia* dapat menurunkan jumlah makrofag yang mengekspresikan TGF- β pada jaringan ginjal hewan coba mencit yang diberi kemoterapi cisplatin. (9) Apakah pemberian ekstrak *Cayratia trifolia* dapat menurunkan jumlah dan ketebalan kolagen pada jaringan ginjal hewan coba yang diberi kemoterapi cisplatin. (10) Apakah pemberian ekstrak *Cayratia trifolia* dapat menurunkan kadar BUN dan creatinin serum hewan coba mencit yang diberi kemoterapi cisplatin.

Oleh sebab itu penelitian ini bertujuan untuk mendapatkan bahan obat yang dapat mencegah kerusakan dan fungsi ginjal akibat pemberian kemoterapi melalui beberapa aspek determinasi kualifikasi kandidat bahan obat yang baik dengan explorasi beberapa indikator penting yang dijabarkan dalam beberapa tujuan khusus antara lain (1) mengekstraksi tanaman galing (*Cayratia trifolia*) dengan pelarut ethanol (2) Partisi ekstrak ethanol tanaman galing menggunakan pelarut dengan tingkat kepolaran yang berbeda. (3) melakukan analisis fitokimia untuk identifikasi kandungan kimia dalam ekstrak terhadap senyawa aktif yang terkandung di dalamnya. (4) melakukan uji aktifitas anti radang ekstrak tanaman galing menggunakan metode induksi radang oleh karagenin pada mencit (5) melakukan uji aktifitas anti oksidan ekstrak tanaman galing menggunakan metode DPPH (2,2-difenil-1-pikrilhidrazil) yang diukur pada panjang gelombang 525 nm dan mengukur kekuatan inhibisi yang dimiliki ekstrak (6) melakukan uji toksisitas menggunakan metode Brine Shrimp Lethality Test (BSLT) yang merupakan uji awal yang digunakan untuk menentukan aktivitas antikanker berdasarkan kemampuan suatu ekstrak untuk membunuh larva udang (*Artemia salina*) (7) mengobservasi dan menganalisis penurunan jumlah sel pada jaringan ginjal yang membentuk MDA yang merupakan indikator kerusakan jaringan ginjal yang dapat menyebabkan gangguan fungsi ginjal pada hewan coba mencit yang diberi kemoterapi cisplatin yang dikombinasikan dengan pemberian ekstrak *Cayratia trifolia*. (8) mengobservasi dan menganalisis penurunan jumlah makrofag yang mengekspresikan TGF- β , pada jaringan ginjal hewan coba mencit yang diberi kemoterapi cisplatin yang dikombinasikan dengan pemberian ekstrak *Cayratia trifolia*. (9) mengobservasi dan menganalisis penurunan jumlah dan ketebalan kolagen pada jaringan ginjal hewan coba yang diberi cisplatin kombinasi ekstrak *Cayratia trifolia*. (10) mengobservasi dan menganalisis kadar BUN dan creatinin serum hewan coba mencit yang diberi cisplatin kombinasi ekstrak *Cayratia trifolia*.

Manfaat khusus (keutamaan) penelitian dalam mengatasi masalah berskala nasional dapat menurunkan dampak atau efek samping berupa kelainan atau gangguan ginjal

penderita kanker akibat terapi atau pemberian obat anti kanker (kemoterapi) cisplatin, yang diharapkan dapat menjaga bahkan meningkatkan survival rate penderita kanker yang mendapat terapi cisplatin. Memberikan alternatif pengobatan menggunakan tanaman herbal galing asli Indonesia yang relative aman serta dapat memperkaya khasanah pengobatan yang baik, rasional dan dapat dipertanggungjawabkan.

Bentuk keluaran yang ditargetkan dari penelitian ini adalah: Produk ekstrak tanaman galing yang dapat digunakan sebagai terapi pendukung (kombinasi pengobatan herbal dan kemoterapi) pada penderita kanker yang mendapat terapi utama menggunakan kemoterapi (cisplatin). Hak Kekayaan Intelektual (HAKI) berupa paten produk ekstrak tanaman galing, artikel ilmiah yang dipublikasikan pada jurnal internasional yang bereputasi atau terindex.

IR - PERPUSTAKAAN
UNIVERSITAS AIRLANGGA

BAB II. TINJAUAN PUSTAKA



Deskripsi Tanaman Galing (*Cayratia trifolia*, L)

Tanaman *Cayratia trifolia* L. ditunjukkan pada gambar 3.1.



Gambar 2.1 Tanaman Galing (*Cayratia trifolia*, L). (Kumar *et al.*, 2011)

Klasifikasi Tanaman Galing (*Cayratia trifolia*, L).

Kingdom : Plantae; Divisio : Spermatophyta; Sub Divisio : Angiospermae; Kelas : Dicotyledoneae; Ordo : Vitales; Suku : Vitaceae; Marga : Cayratia; Spesies : *Cayratia trifolia* L. (Kumar *et al.*, 2011).

Kandungan Kimia

Tanaman *Cayratia trifolia* L. telah dilaporkan mengandung metabolit sekunder seperti flavonoid termasuk sianidin, delphinidin, kaempferol, mirisetin dan kuersetin (Grubben and Denton, 2004). Menurut Kumar *et al.* (2011), daun galing menunjukkan adanya kandungan flavonoid, tannin, steroid. Selain mengandung metabolit sekunder, tanaman galing juga memiliki kandungan metabolit primer seperti karbohidrat (Kumar *et al.*, 2011). Stem, daun dan akar dilaporkan memiliki asam hidrosianat dan delphinidin. Biji dan buah menunjukkan adanya senyawa sianogen. Buah juga mengandung kalsium oksalat yang bertanggung jawab untuk iritasi parah dalam mulut (Grubben and Denton, 2004).

Tanaman *Cayratia trifolia* L. juga mengandung kaempferol, myricetin, quercetin, triterpen dan epifriedelanol (Munchen, 1953). Seluruh bagian tanaman *Cayratia trifolia* telah dilaporkan mengandung minyak lilin berwarna kuning, steroid / terpenoid, flavonoid, tannin (Gupta and Sharma, 2007). Daun tanaman galing mengandung stilbenes seperti piceid, resveratrol, viniferin dan ampelopsin (Arora *et al.*, 2009). Batang, daun dan akar dilaporkan

memiliki asam hidrosianat dan delphinidin. Beberapa flavonoid seperti cyanidin dilaporkan dalam daun (Grubben and Denton, 2004; Throton, 1997). Biji dan buah *Cayratia trifolia* mengandung senyawa sianogen.

Tanaman Galing (*Cayratia trifolia*, L) merupakan tanaman yang berasal dari family vitaceae umumnya dikenal sebagai fox grape. Tanaman ini biasanya ditemukan di dataran rendah baik di daerah tropis maupun subtropics di kawasan Asia, India, dan Australia (Purushothama *et al.*, 2001). Tanaman galing merupakan jenis tanaman herba lemah. Tanaman galing memiliki daun trifoliated dengan panjang 2-3 cm, tangkai daun panjang dan bulat telur sampai lonjong. Bunga-bunga kecil putih kehijauan dan coklat dalam warna (Tutul and Uddin, 2010). Buah berdaging, ungu gelap atau hitam, hampir bulat dengan diameter sekitar 1 cm (Vardana, 2008).

Flavonoid

Flavonoid merupakan senyawa metabolit sekunder yang terdapat pada tanaman hijau, kecuali alga dan lazim ditemukan pada tumbuhan tingkat tinggi, konsumsi bahan makanan yang mengandung flavonoid 25,9 mg per hari dapat mengurangi resiko penyakit jantung koroner pada masyarakat di Amerika Serikat (Hertog *et al.*, 1993; Crozier *et al.*, 2000; Sampson *et al.*, 2002).

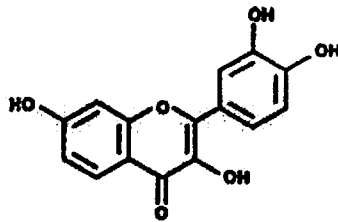
Menurut Manuel *et al.* (2006) pemberian diet yang mengandung flavonoid dapat menurunkan tekanan darah dan mengembalikan disfungsi endothelial pada hewan coba, dengan peningkatan eNOS dan penurunan aktifitas oksidase NADPH melalui jalur penurunan ekspresi gen p47^{phox}. Flavonoid juga mempunyai aktifitas sebagai antihipertensi dan proteksi organ dengan cara peningkatan sintesa tromboxan (TXB2) dan menurunkan aktifitas Glutation Peroxidase (Duarte *et al.*, 2002), flavonoid mempunyai efek vasodilatator dan penghambatan peroksidase lipid (Perez-Vizcaino *et al.*, 2009).

Menurut laporan Materska (2008) flavonoid dalam tumbuhan alam mempunyai kandungan antioksidan yang berpotensi sebagai bahan pengawet alamiah yang dapat mencegah terjadinya alergi, tidak toksik dan bersifat antikarsinogenik dengan cara peningkatan apoptosis sel kanker, senyawa flavonoid mempunyai efek vasodilatator dengan mekanisme penghambatan protein kinase C (Duarte *et al.*, 1993), flavonoid mempunyai struktur dasar yang serupa dengan *tocopherol* (vitamin E) dengan aktifitas antioksidan dan antiproliferasi dengan cara penghambatan sekresi sel mast (Middleton *et al.*, 2000).

Bioflavonoid pertama kali ditemukan oleh pemenang Hadiah Nobel Albert Szent Gyorgyi pada tahun 1930. Flavonoid termasuk kelompok zat alami dengan struktur fenolik dan

ditemukan dalam buah-buahan, sayuran, biji-bijian, akar kulit kayu, batang, bunga, teh dan anggur. Lebih dari 4000 varietas flavonoid telah diidentifikasi, yang mempengaruhi warna bunga, buah dan daun. Substituen benzenoid membagi kelas flavonoid menjadi kelompok flavonoid dan isoflavonoid. Salah satu turunan flavonoid yang banyak diteliti adalah kuersetin (Lakhanpal and Rai, 2007).

Kuersetin [2-(3,4-Dihydroxyphenyl)-3,5,7-trihydroxy-4*H*-1-benzopyran-4-one] adalah turunan flavonoid yang banyak terdapat dalam tanaman, baik dalam daun, batang, buah, bunga maupun kulit kayu. Struktur kimianya dapat digambarkan sebagai berikut



Kuersetin

Kuersetin adalah bioflavonoid yang unik yang telah dipelajari secara ekstensif oleh para peneliti selama 3 dekade terakhir

Penelitian terdahulu menunjukkan bahwa kuersetin mempunyai aktifitas biologis yang baik untuk kesehatan antara lain sebagai antioksidan, antiinflamasi dan antikanker. Kuersetin mampu melewati barrier darah-otak dengan baik dan dapat digunakan sebagai antistroke yang disebabkan oleh iskemia, melindungi sel-sel saraf dari stress oksidatif penyakit Alzheimer, menurunkan peroksidasi lipid, meningkatkan aktifitas katalase dan superoksida dismutase dan juga mencegah penurunan glutathione, menunjukkan efek neuroprotektif terhadap kerusakan oksidatif. Kuersetin juga dapat berfungsi sebagai penangkap radikal bebas karena mengandung gugus hidroksil yang cukup banyak dan mampu menyumbangkan electron atau hydrogen terhadap radikal hidroksil, hydrogen peroksida, dan anion superoksida (Napatr *et al.*, 2012).

Khasiat Tanaman Galing

Seluruh tanaman dapat digunakan sebagai pengobatan dalam tumor, neuralgia, diuretika, dan keputihan (Gupta and Sharma, 2007). Daun, akar dan biji digunakan sebagai pengobatan bisul (Vardana, 2008). Fermentasi rebusan panas daun dan akar digunakan sebagai pengobatan demam tinggi (Gaur and Sharma, 2010). Akar digunakan untuk mengurangi kondisi anemia, dan penyakit perut (Khare and Verlag, 2007).

Penggunaan dalam Ethnomedicinal

Seluruh bagian tanaman *Cayratia trifolia* digunakan sebagai diuretik dan juga berguna dalam penyembuhan tumor, neuralgia dan splenopathy, keputihan (Gupta and Sharma, 2007; Gaur and Sharma, 2010), astringent (Patil and Pawar, 2006). Daun, akar dan biji digunakan sebagai tapal untuk ulcer dan bisul (Nazimuddin and Qaiser, 2007; Vardana, 2008; Gupta and Sharma, 2007). Fermentasi rebusan panas daun dan akar digunakan sebagai diaphoretic (Nazimuddin and Qaiser, 2007) dan direkomendasikan untuk demam tinggi (Gupta and Sharma, 2007). Getah batang dan jus daun *Cayratia trifolia* digunakan sebagai aphrodisiac (Grubben and Denton, 2004).

Akar digunakan untuk mengurangi kondisi anemia, penyakit lambung, sebagai astringent (Khare and Verlag, 2007) dan pasta sebagai penangkal gigitan ular, juga untuk carencules (Gupta and Sharma, 2007; Choudhary and Singh, 2008; Swarnkar and Katewa, 2008). Ekstrak dari umbi bersama dengan infus biji *Cayratia trifolia* diberikan secara oral untuk pasien diabetes untuk memeriksa kadar gula darah sedangkan bubuk bonggol akar dicampur dengan susu digunakan untuk recovery awal dari patah tulang (Choudhary and Singh, 2008; Swarnkar and Katewa, 2008). Daun *Cayratia trifolia* adalah rubifacient (Patil, 2006) digunakan untuk menghentikan pendarahan karena luka (Patil, 2006; Azam *et al.*, 2010). Kulit akar kulit *Cayratia trifolia* digunakan untuk mengurangi nyeri otot (Patil and Pawar, 2006).

Penggunaan untuk Therapy

Bentuk pasta *Cayratia trifolia* diaplikasikan secara lokal untuk penyembuhan awal luka dan edema (Chen *et al.*, 2010; Choudhary and Singh, 2008). Akar digerus dengan lada hitam dan diterapkan sebagai tapal pada bisul (Pulliah, 2006; Patil, 2006; Patil and Pawar, 2006). Bentuk pasta akar *Cayratia trifolia* dicampur dengan minyak kelapa dan diterapkan sebagai rebusan selama 3 hari (Patil, 2006). Bentuk pasta daun *Gymnema sylvestris* dan *Cayratia trifolia* diaplikasikan secara lokal untuk pengobatan eksim (Jain and Katwal, 2008).

Penggunaan Secara Farmakologi

Ekstrak etanol 50% dari tanaman *Cayratia trifolia* (tidak termasuk akar) dalam screening biologis awal menunjukkan *gross effect* hipotermia. Ekstrak kulit kayu menunjukkan 40-59,9% penghambatan virus kentang. Tanaman *Cayratia trifolia* dilaporkan memiliki antibakteri, antijamur, antiprotozoa, hipoglikemik, antikanker dan aktifitas diuretic (Gupta and Sharma, 2007).

Anti Inflamasi dan Anti Oksidan

Tanaman galing mengandung beberapa bahan kimia antara lain steroids, terpenoids, flavonoids, dan tannins (Kumar *et al.*, 2011). Steroid merupakan salah satu komponen kimia yang dikandung oleh *Cayratia trifolia*, yang bersifat anti inflamasi, namun dengan adanya kombinasi bahan lain seperti terpenoid dan tanin, maka ekstrak tanaman ini diharapkan dapat meregulasi reaksi inflamasi, sehingga pemberian terapi pada penderita kanker, tidak memberikan efek samping yang signifikan, selain itu tannins yang dikandung oleh *Cayratia trifolia* dapat bersifat sebagai anti oksidan, sehingga ROS yang dihasilkan oleh efek samping dari kemoterapi dapat dinetralisir. Pada model paw edema pada tikus yang diinduksi karagenin, kandungan resveratrol pada *Cayratia trifolia* dapat menghambat kedua fase akut dan kronis dari proses antiinflamasi (Gentili *et al.*, 2001).

Reaksi Inflamasi

Bila ada bahan toksik yang masuk ke dalam tubuh, akan mengakibatkan kerusakan sel hati dan ginjal. Kerusakan ini akan difagositosis oleh makrofag (Darnell, 1990). Makrofag aktif akan mensekresi sitokin proinflamasi seperti IL-6, dan TNF- α (Kuby, 2000; Dinarello, 2006). TNF- α menginduksi endotel untuk mengekspresikan E-selektin, yaitu merupakan adhesi molekul yang spesifik terhadap neutrofil, sedangkan IL-1 menginduksi peningkatan ekspresi VCAM yang merupakan molekul adhesi terhadap monosit. Selain itu IL-1 dan TNF- α akan menginduksi hipotalamus untuk mengekspresikan prostaglandin yang mengakibatkan panas, dan menginduksi hati untuk melepaskan untuk mensekresikan Fase akut protein seperti CRP, komplemen. (Kuby, 2000) Apabila reaksi ini terjadi berlebihan, maka akan menginduksi kerusakan lebih luas, malah dapat menginduksi terjadinya MOF (*Multi Organ Failure*) dan akhirnya mengakibatkan kematian pada penderita.

Kemoterapi dan Efek Samping

National Confidential Enquiry into Patient Outcome and Death (NCEPOD) menemukan bahwa lebih dari 4 dari 10 pasien yang menerima kemoterapi sampai akhir hidupnya telah menderita efek samping yang fatal dari kemoterapi dan perawatan ini dinilai “tidak tepat”.

Dari suatu studi, para dokter telah dihimbau untuk supaya lebih berhati-hati dalam menawarkan perawatan kanker ke pasien yang sedang sekarat karena kemoterapi lebih sering membawa dampak yang membahayakan dibandingkan dampak kesembuhan. Dalam suatu studi yang dilakukan oleh NCEPOD yang meneliti lebih dari 600 pasien kanker yang meninggal dalam waktu 30 hari selama menerima kemoterapi, diduga bahwa kemoterapilah yang menyebabkan dan mempercepat kematian dari 27% kasus yang ada. Hanya 35% dari

semua kasus ini dinilai baik oleh “dokter penganjur”-nya, dengan 49% mengalami perbaikan dan hanya 8% yang mendapatkan perawatan yang memuaskan.

Dalam paradigma medis konvensional, kemoterapi merupakan perawatan standar untuk kanker. Namun, pengobatan ini adalah pengobatan yang sangat toksik atau beracun, memperpendek usia pasien menjadi hanya beberapa bulan saja, atau lebih buruk lagi, kurang dari itu dan membuat kanker makin mengganas. Kerugian fatal dari kemoterapi adalah dapat menghancurkan sel-sel sehat diseluruh tubuh pasien bersamaan dengan sel kanker. Sel-sel sehat yang dihancurkan adalah sel yang berada di sumsum tulang, yang berfungsi memproduksi darah, sistem pencernaan, sistem reproduksi, dan kantung rambut.

Mayoritas pasien kanker di Negara maju maupun berkembang meninggal karena kemoterapi, yang tidak dapat menyembuhkan kanker payudara, usus, ataupun kanker paru-paru. Hal ini telah terdokumentasikan selama lebih dari satu decade, namun demikian para dokter tetap saja memakai kemoterapi untuk melawan tumor-tumor ini, sebagai yang dikutip dari *The Healing of Cancer*. Berdasarkan suatu studi yang dipublikasikan dalam jurnal *Clinical Oncology* edisi December 2004, disamping kemoterapi merupakan standar “emas” perawatan di dunia medis konvensional, dalam kurun waktu 5 tahun, ia hanya memiliki tingkat keberhasilan orang yang selamat sangat sedikit, yaitu 2% dari semua kanker.

Kemoterapi Cisplatin, Pengobatan Kanker dan Efek Samping

Banyak bahan kimia yang digunakan untuk membunuh sel kanker, diantaranya adalah cisplatin (kelompok metal salts), methotrexate (antifolat), doxorubicin/adriamycin (antibiotik). Kemoterapi dapat memberikan efek samping yaitu dapat mengakibatkan kerusakan sel baik pada system imun, system saraf dan otot, system pencernaan, rambut, kulit, system reproduksi, system ekskresi (ginjal) (Krucik, 2014). Khusus untuk cisplatin dalam pengobatan modern sekarang ini telah terbukti sangat efektif untuk mengobati bermacam-macam jenis kanker dan paling sering digunakan dalam kemoterapi kanker. Cisplatin atau cisplatinum atau cis diamminedichloroplatinum adalah obat kemoterapi kanker yang berbasis logam platinum. Pada dasarnya senyawa turunan platinum yang menunjukkan antitumor/antikanker telah ribuan yang disintesis, tetapi hanya 28 dari mereka yang telah diujicoba secara klinis dan hanya 2 yang sangat aktif yaitu cisplatin itu sendiri dan carboplatin.

Struktur kimia cisplatin adalah $\text{cis-PtCl}_2(\text{NH}_3)_2$. Senyawa ini pertama kali ditemukan oleh M. Peyrone (1845) yang berasal dari garam Peyrone dan strukturnya ditentukan kemudian oleh Alfred Werner (1893). Senyawa cisplatin ini disintesis dengan memanfaatkan efek trans

antara potassium tetrachloroplatinate (II), K_2PtCl_4 dengan ligan amina (NH_3). Struktur kimia yang terbentuk ini sesuai dengan syarat struktur klasik untuk menjadikan logam platinum memiliki aktifitas anti kanker yaitu (1) oksidasi Pt+2 atau +4, (2) Ligan amina harus dalam posisi cis, (3) Muatan total senyawa kompleks platinum harus netral, (4) Ligan amina (NH_3) harus memiliki sedikitnya satu gugus N-H yang tersisa, dan terakhir (5) Gugus pergi harus anion yang kekuatan ikatannya medium seperti klorida atau turunan karboksilat.

Cisplatin bekerja sebagai anti kanker dengan cara menempelkan diri pada DNA (deoxyribonucleic acid) sel kanker dan mencegah pertumbuhannya. Pada dasarnya cisplatin secara umum bukanlah merupakan senyawa yang relatif reaktif dan mudah beraksi secara langsung dengan semua jenis molekul aktif pada system biologi termasuk di dalamnya basa dari DNA, tetapi bila senyawa ini terlarut dalam air, ligan kloro pada cisplatin diganti satu persatu oleh ligan air (aqua) melalui reaksi hidrolisis. Selanjutnya ikatan Pt-OH₂ yang terdapat dalam senyawa kompleks monoaquaplatina dan diaquaplatina yang terbentuk akan jauh lebih reaktif, sehingga kompleks tersebut akan lebih mudah berreaksi dengan ligan donor beratom nitrogen pada basa DNA.

Dewasa ini cisplatin secara luas digunakan untuk mengobati berbagai kanker terutama sangat efektif untuk kanker testicular dan bila dikombinasi dengan obat lain akan bekerja sangat efektif dalam mengobati kanker ovarian, kanker kandung kemih, kanker paru, kanker kepala dan leher. Kombinasi cisplatin tersebut dapat meliputi kombinasi dengan radioterapi atau dengan obat tertentu seperti paclitaxel, aphidicolin dan hydroxyurea atau 5-fluorouracil. Kombinasi antara cisplatin, vinblastine dan bleomycin akan dapat menyembuhkan 90% kanker testicular. Sedangkan kombinasi dengan cyclophosphamide, dioxorubicin dan hexamethylmelamine akan mampu meningkatkan daya hidup pasien yang terkena kanker ovarian yang sudah parah. Untuk kanker paru atau kanker paru non sel kecil (NSCLC), dapat menggunakan empat kombinasi platinum yaitu cisplatin/paclitaxel, gemcitabine/cisplatin, cisplatin/docetaxel dan carboplatin/paclitaxel. Selain itu penambahan avastin pada kombinasi antara cisplatin/gemcitabine akan sangat efektif dalam memperpanjang keberlangsungan hidup penderita NSCLC sampai 20-30%. Untuk jenis kanker lain, juga menunjukkan kesensitifan terhadap cisplatin pada beberapa tingkat seperti yang terdapat pada Tabel 3.1

Tabel 2.1. Aktivitas Biologi Cisplatin Terhadap Berbagai Jenis Kanker

Jenis Kanker	Sensitifitas
Testicular	Curable
Ovarian	sensitif
Kepala dan leher	Responsive
Kandung Kemih	Responsive
Tengkuh, Prostat, Esophagi	Resistan
NSCL (Paru Non Sel Kecil)	Menunjukkan aktifitas
Osterogenic	Menunjukkan aktifitas
Hodgkins Lymphoma	Menunjukkan aktifitas
Melanoma	Aktifitas terbatas
Dada/Payudara	Aktifitas terbatas

Cisplatin sebagaimana obat umum lain yang digunakan untuk kemoterapi juga mempunyai efek samping yang parah, termasuk di dalamnya neprotoksisitas yang sangat kronis dan berbahaya, tetapi neprotoksisitas ini dapat diminimalisasi dengan cara hidrasi pasien dan menggunakan manitol untuk diuretic. Selain itu efek samping yang lain adalah neprotoksisitas, mual, muntah, keracunan sumsum tulang, kerontokan rambut (alopecia), dan penurunan kekebalan tubuh.

BAB III. TUJUAN DAN MANFAAT PENELITIAN

3.1. Tujuan Penelitian

Tujuan penelitian adalah untuk mendapatkan bahan obat yang dapat mencegah kerusakan dan fungsi ginjal akibat pemberian kemoterapi melalui beberapa aspek determinasi kualifikasi kandidat bahan obat yang baik dengan explorasi beberapa indikator penting yang dijabarkan dalam beberapa tujuan khusus antara lain (1) mengekstraksi tanaman galing (*Cayratia trifolia*) dengan pelarut ethanol (2) Partisi ekstrak ethanol tanaman galing menggunakan pelarut dengan tingkat kepolaran yang berbeda. (3) melakukan analisis fitokimia untuk identifikasi kandungan kimia dalam ekstrak terhadap senyawa aktif yang terkandung di dalamnya. (4) melakukan uji aktifitas anti radang ekstrak tanaman galing menggunakan metode induksi radang oleh karagenin pada mencit

3.2. Manfaat Penelitian

Manfaat penelitian adalah memberikan kontribusi mengatasi masalah melalui penurunan dampak atau efek samping berupa kelainan atau gangguan ginjal penderita kanker akibat terapi atau pemberian obat anti kanker (kemoterapi) cisplatin, yang diharapkan dapat menjaga bahkan meningkatkan survival rate penderita kanker yang mendapat terapi cisplatin. Memberikan alternatif pengobatan menggunakan tanaman herbal galing asli Indonesia yang relative aman serta dapat memperkaya khasanah pengobatan yang baik, rasional dan dapat dipertanggungjawabkan.



BAB 4. METODE PENELITIAN

Penelitian Dasar Unggulan Perguruan Tinggi Tahun I (Th. 2018) dilakukan di Laboratorium Biologi Molekuler, Laboratorium Patologi, Laboratorium Farmakologi, Laboratorium Patologi Klinik serta Kandang Percobaan dan Hewan Coba Fakultas Kedokteran, Universitas Airlangga dengan tahapan sebagai berikut:

- **Preparasi Sampel**, tanaman galing diperoleh dari kebun di Kecamatan Bangkalan Kabupaten Bangkalan dibersihkan dan dilakukan determinasi spesies di Herbarium Bogoriense Pusat Penelitian Biologi-LIPI Bogor. Selanjutnya dicampur antara akar, batang dan daun, kemudian sampel dikeringanginkan dan dihaluskan dengan menggunakan blender.

- **Ekstraksi dan Partisi Sampel**, serbuk tanaman galing yang telah kering dimaserasi dengan ethanol (98%) selama 3x24 jam pada suhu kamar. Ekstrak kemudian disaring agar diperoleh filtrat yang terpisah dari residu. Ekstrak ethanol kemudian dilakukan partisi menggunakan pelarut dengan tingkat kepolaran yang berbeda yaitu pelarut *n*-heksana dan pelarut kloroform selanjutnya dipekatkan menggunakan evaporator untuk memperoleh ekstrak pekat dari masing-masing fraksi.

- **Analisis fitokimia**, identifikasi kandungan kimia dalam ekstrak dilakukan terhadap senyawa aktif yang terkandung di dalamnya (Harbone, 1987):

a. Steroid/ triterpenoid

Sebanyak 1 ml larutan ekstrak ditambah dengan pereaksi Liebermann-Burchard. Adanya senyawa steroid ditandai timbulnya warna hijau atau biru dan triterpenoid menimbulkan warna merah atau violet.

b. Alkaloid

Larutan ekstrak sebanyak 3 ml ditambah dengan 1 ml HCl 2 N, dan 6 ml air suling, kemudian panaskan selama 2 menit, dinginkan kemudian disaring. Filtrat diperiksa adanya senyawa alkaloid dengan pereaksi Dragendorff, Mayer dan Wagner

c. Polifenol

Larutan ekstrak ditambahkan 2 tetes pereaksi besi (III) klorida 1%. Senyawa fenol akan menghasilkan warna biru, hijau, merah, ungu atau hitam.

d. Flavonoid

Larutan ekstrak sebanyak 2 ml ditambah dengan sedikit serbuk magnesium dan 2 ml HCl 2N. Senyawa flavonoid akan menimbulkan warna jingga, kuning sampai merah.

- **Penentuan kandungan total fenol (Bhaskar *et al.*, 2011)**

Penentuan Kandungan total fenol dilakukan dengan metode Folin-Ciocalteu. Sebanyak 0,5 mL larutan ekstrak 0,05% dari ekstrak ethanol, fraksi ethanol, fraksi kloroform dan fraksi n-heksana dan dicampurkan 0,75 mL reagen Folin-Ciocalteu 10% dan 2 mL Na₂CO₃ (2% w/v). Kemudian campuran dihomogenkan dengan alat vortex selama 15 detik dan dipanaskan pada suhu 45°C selama 15 menit. Absorbansi sampel diukur pada λmaks 720 nm menggunakan spektrofotometer UV-Vis. Kurva standar asam tanat ditetapkan dengan menggunakan persamaan regresi linier, yang menyatakan hubungan antara konsentrasi asam tanat (0, 20, 40, 60, 80, 100 ppm) yang dinyatakan sebagai sumbu X dengan besarnya absorbansi hasil reaksi asam tanat dengan pereaksi Folin-Ciocalteu yang dinyatakan sebagai sumbu Y.

Hasil penelitian tahap I (Th. 2018) adalah dihasilkan ekstrak ethanol tanaman galing yang sudah diketahui kandungan masing-masing senyawa aktif yang akan dilakukan uji pendahuluan potensi ekstrak tanaman galing tersebut sebagai anti radang (anti-inflammation), target penelitian yang lain yang diharapkan adalah data fraksinasi dan hasil analisis fitokimia ekstrak tanaman galing dapat dipublikasi di jurnal internasional terindex.

Uji pendahuluan potensi ekstrak tanaman galing dihasilkan yang meliputi:

- Uji Aktifitas Anti Radang (*Anti Inflammation*)

Uji aktifitas anti radang, sebanyak 25 ekor mencit, kemudian dibagi menjadi 5 kelompok perlakuan. Perlakuan peroral dengan sediaan uji sebagai berikut : Kelompok I kontrol positif natrium diklofenak 0,195 mg/30 gBB, Kelompok II, kontrol negatif suspensi Na CMC 0,5% 1 mL/30 gBB, Kelompok III ekstrak tanaman galing 15%, Kelompok IV ekstrak tanaman galing 30%, dan Kelompok V ekstrak tanaman galing 45% 1 mL/30gBB. Tiga puluh menit setelah perlakuan, masing-masing hewan coba diinduksi dengan larutan 0,1 mL karagenin 1% diberikan secara subplantar pada telapak kaki mencit. Volume edema kaki mencit diukur setiap 0,5 jam selama 6 jam. Volume kaki mencit diukur dengan cara kaki mencit yang telah ditandai sebatas mata kaki dicelupkan ke dalam air raksa pada pletismometer. Volume edema merupakan selisih kaki mencit sebelum dan sesudah diradangkan.

Pengamatan efek antiinflamasi berupa volume edema kaki mencit sebelum dan sesudah induksi kimia dengan larutan karagenin 1%, selanjutnya dilakukan perhitungan persentase radang dan persentase inhibisi radang hewan coba berdasarkan rumus sebagai berikut:

Rumus % radang

$$\% \text{ radang} = \frac{V_t - V_o}{V_o} \times 100\% \quad (1)$$

V_t = Volume kaki mencit jantan pada waktu t

V_o = Volume awal kaki mencit jantan

Rumus % inhibisi radang

$$\% \text{ inhibisi radang} = \frac{V_c - V_t}{V_c} \times 100\% \quad (2)$$

V_c = Persen radang rata-rata kelompok kontrol

V_t = Persen radang rata-rata kelompok perlakuan yang mendapat bahan uji atau bahan pembanding

Hasil yang diharapkan pada penelitian tahap I (Th. 2018) adalah mengetahui potensi ekstrak tanaman galing sebagai anti radang secara akurat diharapkan dapat mengoptimalkan dosis yang akan digunakan sebelum diaplikasikan dalam memperbaiki dan menurunkan efek samping penggunaan kemoterapi (cisplatin). Target penelitian yang lain yang diharapkan adalah data uji potensi ekstrak tanaman galing sebagai anti radang, anti oksidan dan toksisitasnya dapat dipublikasi di jurnal nasional terakreditasi dan jurnal internasional terindex dengan status teraccepted tahun 2020.

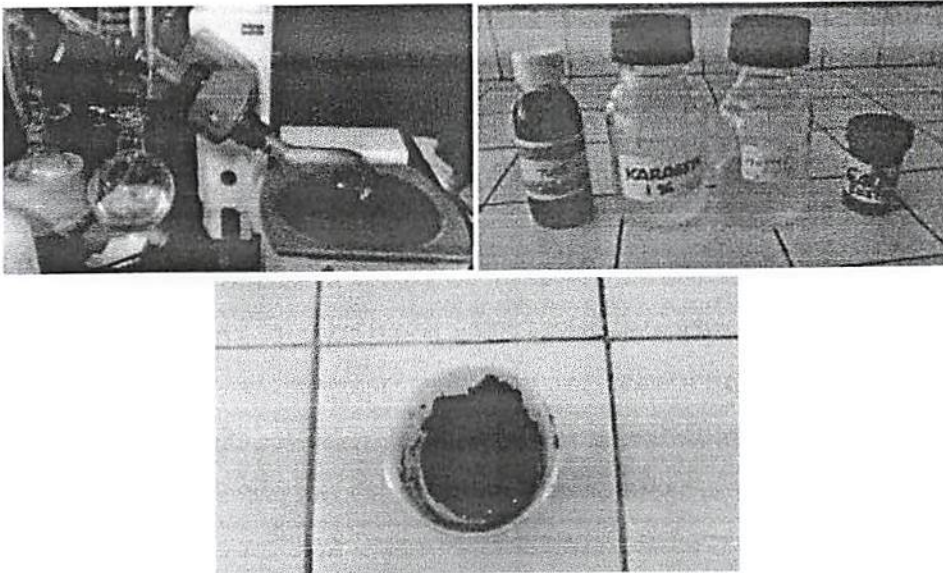
Rancangan dan Analisis Data Penelitian

Tahapan dan rangkaian dalam penelitian multistage ini menggunakan metode eksplorasi laboratorium secara eksperimental dilakukan untuk menguji dan membuktikan berbagai hipotesis yang terdapat dalam beberapa tahapan penelitian tersebut. Rancangan yang digunakan dalam penelitian ini adalah Rancangan Acak Lengkap (RAL), dengan asumsi semua perlakuan diusahakan sama dari pengambilan sampel sampai dengan pengerjaan serta kondisi laboratorium. Hasil pengamatan secara kualitatif pada penelitian tahun I (2018) → **ekstraksi ethanol tanaman galing, partisi senyawa aktif yang ada di dalamnya dan hasil analisis fitokimia dianalisis dengan analisis comparative dan descriptive**. Hasil pengamatan pada penelitian ini secara kuantitatif pada penelitian tahun I (2018) → **uji antiradang pada hewan coba dianalisis menggunakan analysis of variance (ANOVA)**. Bila terdapat perbedaan antar perlakuan dilakukan uji beda nyata terkecil (BNT) (Steel and Torrie, 1995).

Untuk memudahkan perhitungan statistik digunakan *Statistical Product and Service Solution* (SPSS) versi 20.0. Bila didapatkan harga kemaknaan (signifikansi atau dan mendekati signifikansi) yang lebih besar dari harga $\alpha = 0,05$ maka hipotesis nol (H_0) diterima dan bila didapatkan harga kemaknaan (signifikansi atau dan mendekati signifikansi) yang lebih kecil dari harga $\alpha = 0,05$ maka H_0 ditolak.

BAB 5. HASIL DAN LUARAN YANG DICAPAI

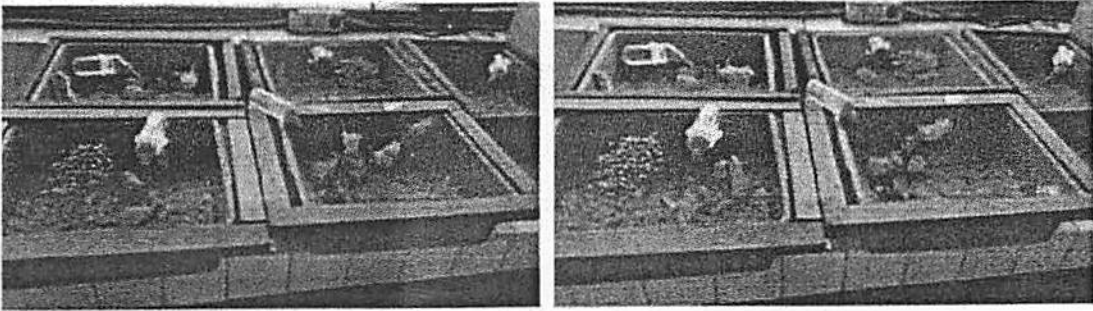
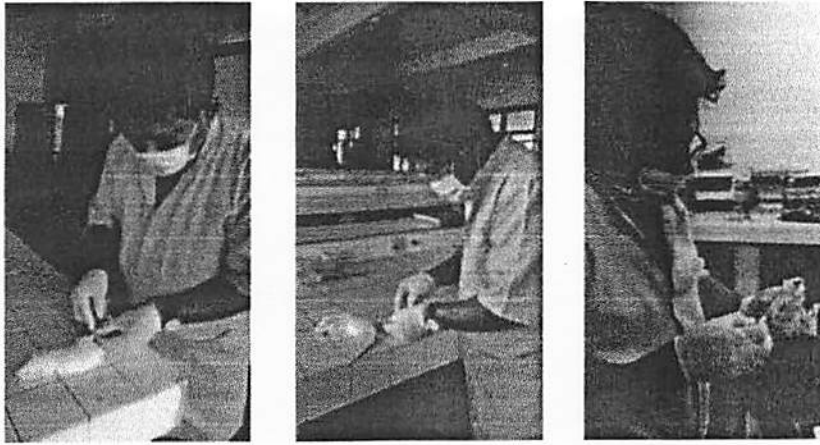
- **Ekstraksi dan Partisi Sampel**, serbuk tanaman galing yang telah kering dimaserasi dengan ethanol (98%) selama 3x24 jam pada suhu kamar. Ekstrak kemudian disaring agar diperoleh filtrat yang terpisah dari residu. Ekstrak ethanol kemudian dilakukan partisi menggunakan pelarut dengan tingkat kepolaran yang berbeda yaitu pelarut *n*-heksana dan pelarut kloroform selanjutnya dipekatkan menggunakan evaporator untuk memperoleh ekstrak pekat dari masing-masing fraksi.



Gambar 5.1. Proses ekstraksi Tanaman galing (*Cayratia trifolia*) dan hasil ekstraksi yang dihasilkan.

- Uji Aktifitas Anti Radang (*Anti Inflammation*)

Uji aktifitas anti radang, sebanyak 25 ekor mencit, kemudian dibagi menjadi 5 kelompok perlakuan. Perlakuan peroral dengan sediaan uji sebagai berikut : Kelompok I kontrol positif natrium diklofenak 0,195 mg/30 gBB, Kelompok II, kontrol negatif suspensi Na CMC 0,5% 1 mL/30 gBB, Kelompok III ekstrak tanaman galing 15%, Kelompok IV ekstrak tanaman galing 30%, dan Kelompok V ekstrak tanaman galing 45% 1 mL/30gBB. Tiga puluh menit setelah perlakuan, masing-masing hewan coba diinduksi dengan larutan 0,1 mL karagenin 1% diberikan secara subplantar pada telapak kaki mencit. Volume edema kaki mencit diukur setiap 0,5 jam selama 6 jam. Volume kaki mencit diukur dengan cara kaki mencit yang telah ditandai sebatas mata kaki dicelupkan ke dalam air raksa pada pletismometer. Volume edema merupakan selisih kaki mencit sebelum dan sesudah diradangkan.

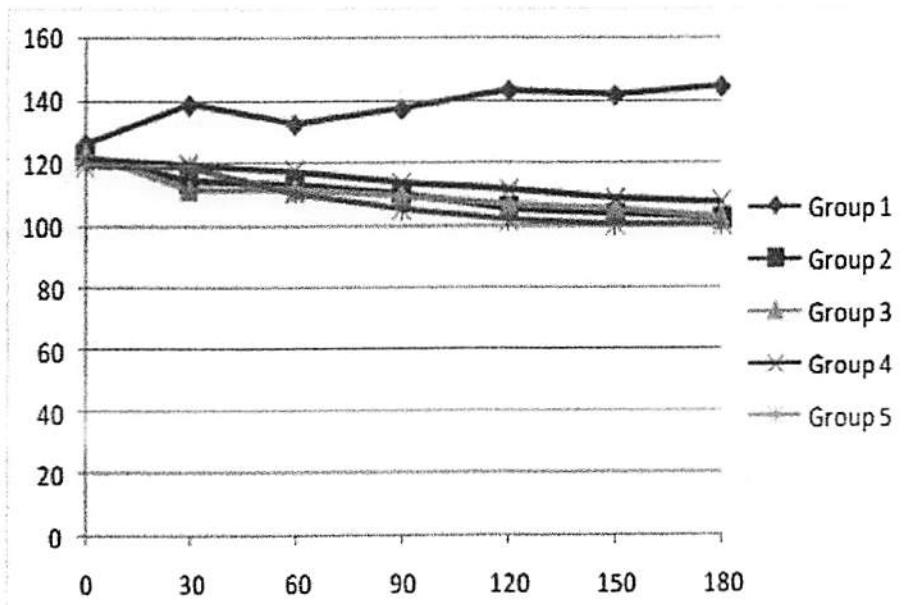


Gambar 5.2. Uji potensi anti radang (anti inflamasi) ekstrak tanaman galing (*Cayratia trifolia*) (Uji potensi pendahuluan sebelum uji potensi utama dalam mencegah gangguan fungsi ginjal akibat pemberian kemoterapi (Cisplatin) pada Balb/c mice

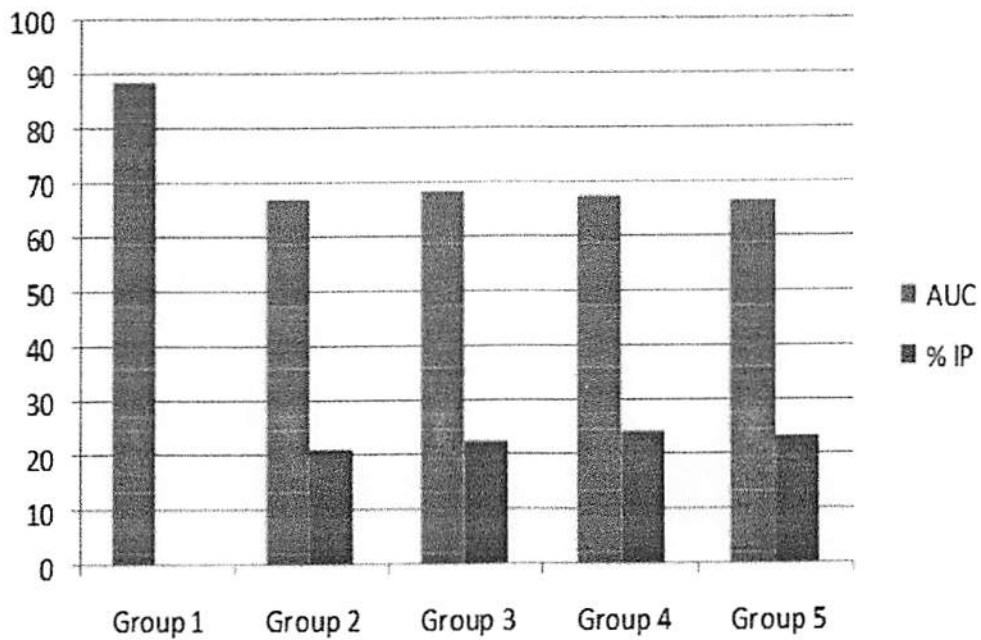
Tabel 5.1. Rata-rata % Volume udema, AUC Total, dan % DAI berbagai kelompok perlakuan

Group	% Volume udema							% Total of AUC (ml.jam)	% DAI
	0 menit	30 menit	60 menit	90 menit	120 menit	150 menit	180 menit		
Negative Na-CMC 0.5%	126.31	138.65	132.42	137.24	143.15	141.53	144.36	88.75 ^b	0
Positive Na-diclofenac	122.18	114.28	113.17	110.42	105.44	103.67	102.35	67.08 ^a	21.5
Galing 0.0065mg per gram BB	123.05	111.64	111.25	109.32	106.52	105.44	102.25	68.43 ^a	22.6
Galing 0.013mg per gram BB	121.32	119.27	117.38	113.34	111.26	108.54	107.21	67.52 ^a	24.4
Galing 0.026mg per gram BB	119.25	118.27	110.32	105.29	101.63	100.45	100.33	66.84 ^a	23.8

Notes
a: significant different (p<0.05) on positive control group with Mann-Whitney test
b: significant different (p<0.05) on negative control group with Mann-Whitney test



Gambar 5.3. Grafik hubungan antara% volume edema dengan waktu berbagai kelompok perlakuan



Gambar 5.4. Total AUC (ml.jam) dan % IP diagram dari semua kelompok perlakuan

LUARAN (OUTPUT) YANG DICAPAI

No.	Luaran yang dihasilkan	Capaian
1.	Artikel akan dimuat di Jurnal Internasional	Draft ARTICLE rencana disubmit ke Jurnal Internasional Terindex Scopus (Acta Informatica Medica Journal) (Anti-inflammatory Effect of Ethyl Acetate Fraction of Galing Plant Extract (<i>Cayratia trifolia</i>) on Male Wistar Rats Induced by Carrageenan) (Bukti Draft Manuscript)
2.	Makalah disampaikan dalam Pertemuan International (International Conference)	The 5 th International Conference of Advance Molecular Bioscience and Biomedical Engineering 2018 (ICAMBBE 2018) (Malang, September 3 rd -4 th 2018) (Bukti sertifikat)
3.	Draft Buku References "Herbal Medicine "Ekstrak Tanaman Galing (<i>Cayratia trifolia</i>) Dalam Pencegahan Gangguan Fungsi Ginjal Akibat Pemberian Kemoterapi"	Draft Buku References "Herbal Medicine "Ekstrak Tanaman Galing (<i>Cayratia trifolia</i>) Dalam Pencegahan Gangguan Fungsi Ginjal Akibat Pemberian Kemoterapi" (Draft Synopsis)



BAB 6. RENCANA TAHAPAN BERIKUTNYA

Rencana kegiatan atau tahapan berikutnya yang akan dilaksanakan pada tahun anggaran (penelitian tahun kedua, Th. 2019) sebagaimana jadwal kegiatan penelitian (Tabel 6.1.) adalah: Uji aktifitas antioksidan dengan metode DPPH untuk menentukan seberapa besar aktivitas sampel untuk menghambat radikal stabil DPPH dengan cara mendonorkan atom hidrogen. Sampel yang memiliki aktivitas antioksidan akan mereduksi DPPH menjadi DPPH-H (Molyneux, 2004). Reduksi terjadi ditandai dengan perubahan warna ungu menjadi kuning. Selanjutnya melakukan uji toksisitas ekstrak tanaman galing sebagai kualifikasi dasar bahan obat. Tahap berikutnya melakukan uji utama potensi ekstrak tanaman galing dalam pencegahan gangguan fungsi ginjal.

Tabel 6.1. Jadwal Kegiatan Penelitian Tahun II (Tahun 2019)

KEGIATAN	BULAN KE						
	5	6	7	8	9	10	11
Uji pendahuluan potensi ekstrak tanaman galing: uji aktifitas anti oksidan	X						
Uji pendahuluan potensi ekstrak tanaman galing: uji toksisitas		X	X				
Uji utama potensi ekstrak tanaman galing dalam pencegahan gangguan fungsi ginjal (pre experiment in animal model)				X	X		
Seminar & pelaporan						X	X

Tabel 6.2. Jadwal Kegiatan Penelitian Tahun III (Tahun 2020)

KEGIATAN	BULAN KE						
	5	6	7	8	9	10	11
Uji Utama potensi ekstrak tanaman galling: pencegahan kerusakan dan gangguan fungsi ginjal	X						
Uji Utama potensi ekstrak tanaman galling: pencegahan kerusakan dan gangguan fungsi ginjal → true study → Pembagian kelompok perlakuan → beberapa kombinasi pemberian kemoterapi dan ekstrak galing → proses perlakuan		X	X				
Observasi dan analisis variabel penelitian → hasil perlakuan				X	X		
Seminar & pelaporan						X	X

BAB 7. KESIMPULAN DAN SARAN

7.1. Kesimpulan

Kesimpulan yang dapat diambil dari hasil penelitian tahun pertama (tahun 2018) adalah:

- Ekstraksi tanaman galing (*Cayratia trifolia*) dapat dilakukan dengan reagen ethanol yang dapat menghasilkan ekstrak yang dapat dilakukan untuk uji potensi pendahuluan sebelum dilakukan uji potensi utama.
- Fraksi etil asetat ekstrak Galing (*Cayratia trifolia*) dapat memiliki efek anti-inflamasi pada tikus putih jantan yang diinduksi oleh karagenin dengan dosis efektif 0,0065 mg / gBB.

7.2. Saran

Saran yang dapat disampaikan dari hasil penelitian tahun pertama (tahun 2018) adalah:

- Salah satu alternatif cara memproduksi ekstrak herbal tradisional perlu dilakukan pemisahan bagian dari tanaman seperti daun, batang dan akar agar diperoleh ekstrak dengan lebih khusus.
- Ekstraksi herbal dibutuhkan volume material yang cukup besar agar diperoleh hasil ekstrak yang mencukupi untuk dilakukan partisi dan beberapa uji pendahuluan sebelum uji utama herbal tersebut.



DAFTAR PUSTAKA

- Arora, J., Roat, C., Goyal, S. and Ramawat, K.G. 2009. High Stilbenes accumulation in root culture of *Cayratia trifolia* (L.) Domin grown in shake flask. *Acta Physiol Plant.* 31:1307–11.
- Azam, M. N., Hassan, A. I., Ismal, M., Islam, M. N., Haque, M. Z., Jahan, R., *et al.* 2010. University of Ottawa, Canada: OGIRC/CICMR Second Joint Conference: An Ethanopharmacological survey of Daulatdia ghat area, Kushtia District (Bangaldesh), used for treatment of “HARD To CURE” diseases; p. 43.
- Chen, Z., Ren, H. and Wen, J. 2010. Garden (USA): Sci Press; Vitaceae, Flora of china. (Beijing) and Missouri Bot; 12: 33. (115,173).
- Choudhary, K. and Singh, M. 2008. Ethnobotanical Survey of Rajasthan-An Update. *Am. Euras. J. Bot.* 1: 38–45.
- Coutinho, A. E. and Karen, E. C. 2011. The Anti-inflammatory and immunosuppressive effect of glucocorticoids, recent development and mechanistic insights, Elsevier J, *Molecular and Cellular Endocrinology.* 335(1): 2-13.
- Crozier, A., Jennifer, B., Azlina, A. A., Amanda, S., Helena Sr., Gareth, U. J., Christine, A. E. and Michael, E. L. 2000. Antioxidant flavonols from fruits, vegetables and beverages: measurements and bioavailability, *Biological Research.* 33(2): 79-88.
- Darnell, J., Lodish, H. and Baltimore, D. 1990. *Molecular Cell Biology*, 2nd edition, Scientific American Book, New York, p. 559.
- Dinarello, C. A. 2006. The paradox of pro-inflammatory cytokines in cancer. *25(3):307-13.*
- Duarte, J., Perez-Vazcaino, F., Antonio, Z., Jose, J. and Juan, T. 1993. Vasodilator effects of quercetin in isolated rat vascular smooth muscle. *Eur. J. Pharmacol.* 239(1-3): 1-7
- Duarte, J., Jimenez, R., O'valle, F., Galisteo, M., Perez, P., Raquel, Vf., Perez, V. F., Zarzuelo, A. and Tamargo, J. 2002. Protective Effects of the flavonoid quercetin in chronic nitric oxide deficient rats. *J. Hypertension.* 20(9): 1843-54
- Feghali, C. A. and Timothy, M. W. 1997. Cytokines in acut and chronic inflammation. *J. Bioscience* 2 : 2-16
- Feng, H. F., Chun, Mei, L., Yu-juan, Xu., Wan, F. H., Mei, H. C. and Qiong, H.W. 2008. Structural Features and antioxidant activity of tanin from persimmon pulp. *J. Food Research International.* 41(2):208-17
- Gaur, R. D. and Sharma, J. 2010. Plants Used in Traditional Healthcare of live stock by Gujjar community of Sub Himalayan tracts, Uttrakhand, India. *IJNPR.* 2:243–8.
- Gentilli, M., Mazoit, J. X. and Bouaziz, H. 2001. Resveratrol decreases hyperalgesia induced by carrageenan in the rat hind paw. *Life Sci.* 68:1317–21.

- Grubben, G. J. and Denton, O. A. Backhuys; 2004. *Plant Resources of Tropical Africa*; 2: 166. Vegetables.
- Gulcin, I., Zubeyr, H., Mahfuz, E. and Hassa, Y. A. 2010. Radical scavenging and anti oxydant activity of tannic acid. *Am. J. Chemistry* 3(1): 43-58
- Gupta, A. K. and Sharma, M. New Delhi, India: ICMR; 2007. *Review on Indian Medical Plants*. 5: 879–82.
- Harborne, J. B. 1987. *Metode Fitokimia, Penuntun Cara Modern Menganalisis Tumbuhan*, AB: K. Padmawinata dan I. Soediro, terbitan ke-2, ITB, Bandung.
- Hertog, M. G., Feskens, E. J., Hollman, P. C., Katan, M. B. and Kromhout, D. 1993. Dietary antioxidant flavonoids and risk of coronary heart disease. *Lancet*. 23(342): 1007-11.
- Jain, A., and Katwal, S. S. 2008. Some therapeutic Uses of Biodiversity among the tribals of Rajasthan. *Indian J. Tradit. Knowl.* 7: 256–62.
- Kala, R., Trygve, O. T. and Li, Y. 2012. Potensial of resveratrol in Inhibiting Cancer and Slowing Aging. *J. Nutr. Food Sci.* S5: 001
- Khare, C. P. and Verlag. 2007. Berlin: Springer: *Indian Medicinal Plants. An illustrated of Dictionary*; p. 132.
- Kimura, Y. and Okuda, H. 2000. Effects of naturally occurring Stilbene glucosides from medical plant and wine, on tumour growth and lung metastasis in Lesis lung carcinoma bearing mice. *J. Pharmacol.* 52(100): 1287-95
- Krucik, G. 2014. *The side effects of Chemotherapy on the body*, J. Health line, publish on 05 Maret 2014
- Kuby. 2000. *Immunology*, 4th edition. WH. Freeman and Company, New york p. 44 – 45, 309 – 386.
- Kumar, D., Kumar, S., Gupta, J., Arya, R. and Gupta, A. 2011. A review on chemical and biological properties of *Cayratia trifolia* Linn. (Vitaceae). *Pharmacogn J.* 5(10): 184–8.
- Lakhanpal, P. and Rai, D. K. 2007. Quercetin: a versatile flavonoid, *Internet Journal of Medical Update.* 2(2): 115-24.
- Luciano, G., Vasta, V., Monahan, F. J., Andres, P. L., Biondi, L., Lanza, M. and Prilo, A. 2011. Antioxidant status, colour stability and myoglobin resistance to oxidation of *longissimus dorsi* muscle from lambs fed a tannin-containing diet. *J. Food Chemistry* 124(3): 1036-1042
- Luo, H., Rankin, G. O., Liu, L., Daddysman, M. K., Jiang, B. H. and Chen, Y. 2009. Kaempferol Inhibits angiogenesis and VEGF expression through both HIF dependent and Independent pathways in human ovarium cancer cells. *Nutr. Cancer* 61(4): 554-63

- Manuel, S., Galisteo, M., Vera, R., Villar, I., Zarzuelo, A., Tamargo, J. P. V. and Francisco, D. J. 2006. Quercetin downregulates NADPH oxidase, increases eNOS activity and prevents endothelial dysfunction in spontaneously hypertensive rats. *J. Hypertension*. 24(1): 75-84
- Materska, M. 2008. Quercetin and its derivatives: Chemical structure and bioactivity-a review. *Polish Journal of Food and Nutrition Sciences*. 58(4): 407-13.
- Meyer, B. N. and Ferrigni, M. L. 1982. *Brine Shrimp: A Convenient General Bioassay for Active Plant Constituents*. *J. Planta Medica*. 45: 31-34.
- Middleton, E., Chithan, K. and Theoharis, C. T. 2000. The effects of plant flavonoids on mammalian cells: implications for inflammation, heart disease, and cancer. *Pharmacological Reviews*. 52(4): 673-751.
- Molyneux, P. 2004. The Use of the Stable Free Radikal diphenylpicrylhydrazyl (DPPH) for Estimating Antioxidant Activity. *J. Sci.Tech*. 26(2): 211-19.
- Munchen, Staatssamml Protabase Record Display. 1953.1:352.
- Napatr, S., Wattanathorn, J., Muchimapura, S., Tiamkao, S., Brown, K. and Chaisiwamongkol, K. 2012. Cognitive-enhancing effect of quercetin in a rat model of Parkinson's disease induced by 6-hydroxydopamine. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. Vol. 2012, Article ID 823206, pp.1-9
- Nassiri-Asl, M. and Hosseinzadeh, H. 2009. Review of the pharmacological effects of *Vitis vinifera* (Grape) and its bioactive compounds. *Phyther Res* doi:wiley.com/10.1002/ptr.2761
- Nazimuddin, S. and Qaiser, M. *Flora of Pakistan*. p. 17. Available from: <http://www.efolra.org>.
- Patil, V. M. Delhi, India: Daya Publishing House; 2006. *Ethnobotany of Nasik District, Maharashtra*; p.103. (119,340,386,413).
- Patil, D.A. and Pawar, S. New Delhi, India: Daya Publishing House; 2006. *Ethnobotany of Jalgaon District, Maharashtra*; p.100. (486,513,516,549)
- Perez-Vizcaino, F., Duarte, J. and Jimenez, R. 2009. Antihypertensive effects of the flavonoid quercetin. *Pharmacology Report*. 60(1): 67-75.
- Pulliah, T. 2006. India: Regency; *Encyclopedia of World Medical Plants*. 1: 492.
- Purushothama, S., Viswanath, S. and Kunhikannan, C. 2001. Economic valuation of extractive conservation in a tropical deciduous forest in Madhya Pardesh, India. *J. Trop. Eco*. 41: 61-72.
- Sampson, L., Eric, R., Peter, C. H., Hollman, J., De Vries, H. M. and Martin, B. K. 2002. Flavonol and flavones intakes in us health professionals. *J. Am. Dietetic Assoc*. 102(10): 1414-21.

Steel, R. G. D. and Torrie. 1995. Prinsip dan Prosedur Statistika. Penerbit P.T. Gramedia Pustaka Utama Jakarta. Hal. 168-181.

Surveillance Epidemiology and End Results (SEER). (2015). National cancer institute, cancer statistic review. Diakses tanggal 13 Agustus 2015 dari http://seer.cancer.gov/csr/1975_2012

Swarnkar, S. and Katewa, S. S. 2008. Ethanobotanical observation on tuberous plants from tribal areas of Rajasthan (India) (660).Ethanobotanical leaflets. p. 647.

Throton WBC. Harvard University Press; 1997. Krakatau; p. 121. (155).

Tutul, E. and Uddin, Z. 2010. Angiospermic flora of Ructia Sal Forest (Bangladesh). Bangladesh J. Plant Taxon. 17: 33–45.

Vardana, R. Vol. 1. New Delhi, India: SARUP and Sons; 2008. Direct use of medical plant and their identification; p. 177.

LAMPIRAN: Draft Manuscript Yang Sudah Jadi**Anti-inflammatory Effect of Ethyl Acetate Fraction of Galing Plant Extract (*Cayratia trifolia*) on Male Wistar Rats Induced by Carrageenan****Djoko Santoso^{1*}, I Ketut Sudiana², Anny Setijo Rahayu³ and Muchammad Yunus⁴**¹ Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Universitas Airlangga^{2,3} Department of Anatomic Pathology, Faculty of Medicine, Universitas Airlangga⁴ Department of Veterinary Parasitology, Faculty of Veterinary Medicine, Universitas Airlangga

*Corresponding author: (drdjokosantoso@yahoo.com)

INTRODUCTION. Traditional medicine is a mixture of unrefined natural ingredients comes from plants or animals used for treatment traditional [1]. Traditional medicine is one of an alternative for the treatment of different diseases because the side effects are considered smaller and the price is cheaper than modern medicine. So that the use of traditional medicines can be accounted for, it needs to be done various studies both to look for active components and to assess its effectiveness and safety [1]. Inflammation is a local reaction of tissue or cells to a stimulus or injury. This study aims to determine the anti-inflammatory activity of the ethyl acetate fraction of galing plant extract (*Cayratia trifolia*) on one of the inflammatory parameters, namely swelling in the feet of wistar rat with 1% carrageenan induction. In addition, this study also aims to determine the effective dose of ethyl acetate fraction of galing plant extract as anti-inflammatory. **METHODS.** This study used 25 male wistar rats divided into 5 groups. Group 1 (negative control) Na CMC 0.5%, group 2 (positive control) diclofenac sodium 0.0065 mg /gBW rats, and group 3, 4 and 5 suspension ethyl acetate fraction of galing plant extract 0.0065; 0.013 and 0.026 mg / gBW rats. Inflammation in rats by inducing 1% carrageenan as much as 0.10 ml. The volume of edema every hour is known from the difference in foot volume at certain hours with normal foot volume. The AUC value of the edema volume was calculated by trapezoid method every one hour and calculated for anti-inflammatory power (IP). The AUC value of the edema volume obtained was analyzed statistically by the Kruskal-Wallis and Mann-Whitney tests using SPSS release 16. **RESULTS AND DISCUSSION.** The galing plant obtained is processed into simplicia on all parts of plant. Simplicia is pollinated and sieved with No. 30/40 sieve. Simplicia what is used is simplicia which passes on No. 30 sieve and does not pass on the sieve no.40. The simplicia powder is then extracted using a maceration method in 96% ethanol solvent for 5 days. The filtrate obtained was concentrated with rotary evaporator. The viscous extract obtained was fractionated using a separating funnel successively with n-hexane, chloroform, diethyl ether and ethyl acetate. This process done until the liquid is clear. The amount of solvent used for fractionation proportional to the amount of water-ethanol added to the ethanol extract (ratio of 1: 1). Ethyl acetate fraction is collected and concentrated by rotary evaporator until a viscous ethyl acetate fraction is obtained. Preliminary testing begins with phytochemical screening to find out the compounds contained in the ethyl acetate fraction of galing plant extract are thought to be anti-inflammatory. Phytochemical screening includes testing phenolic, alkaloids, flavonoids, saponins, tannins, and triterpenoid. If the results are positive, then the confirmation test is continued using TLC to ensure that there is a positive substance in the phytochemical screening test. The results obtained both phytochemical screening and assertion tests showed that the ethyl acetate fraction of galing plant extract contained secondary metabolites of alkaloids, flavonoids, saponins, and triterpenoids / steroids. Furthermore, the treatment of test compounds in male wistar rats at 2-3 months old to see the anti-inflammatory effect of galing plant ethyl acetate fraction. The inflammatory

parameters observed were edema in the feet of rat with subplantar 1% carrageenan administration. Carrageenan does not cause other tissue damage and does not cause scars, and provides a more sensitive response to anti-inflammatory drugs. Carrageenan latent time starts 1 hour and maximal edema formation occurs 3 hours after carrageenan administration [1]. The data observed were the percentage of edema volume, the Area Under Curve (AUC) value which illustrated the magnitude of the edema, and the percentage of anti-inflammatory power (IP). The results of this observation can be seen in Table 1.

Table 1. Average% volume of edema, total AUC, and % IP of various treatment groups

Group	% Volume of Edema							% Total of AUC (ml.hour)	% IP
	0 minute	30 minutes	60 minutes	90 minutes	120 minutes	150 minutes	180 minutes		
Negative Na-CMC 0.5%	126.31	138.65	132.42	137.24	143.15	141.53	144.36	88.75 ^b	0
Positive Na-diclofenac	122.18	114.28	113.17	110.42	105.44	103.67	102.35	67.08 ^a	21.5
Galing 0.0065mg per gram BB	123.05	111.64	111.25	109.32	106.52	105.44	102.25	68.43 ^a	22.6
Galing 0.013mg per gram BB	121.32	119.27	117.38	113.34	111.26	108.54	107.21	67.52 ^a	24.4
Galing 0.026mg per gram BB	119.25	118.27	110.32	105.29	101.63	100.45	100.33	66.84 ^a	23.8

Notes

- a: significant different (p<0.05) on positive control group with Mann-Whitney test
- b: significant different (p<0.05) on negative control group with Mann-Whitney test

Based on Table 1, the peak occurrence of edema caused by carrageenan occurs at 30 minutes. Furthermore, with the administration of galing both doses of 0.0065; 0.013; and 0.026 mg / gBW and diclofenac sodium, the percentage of edema volume decreases. This shows that galing can reduce the volume of edema or as anti-inflammatory. While the negative control group with the administration of ethyl acetate fraction carrier is CMC Na 0.5% the volume of edema remains even rising. Graph about the description of the percentage of edema volume of all treatment groups can be seen in Figure 1.

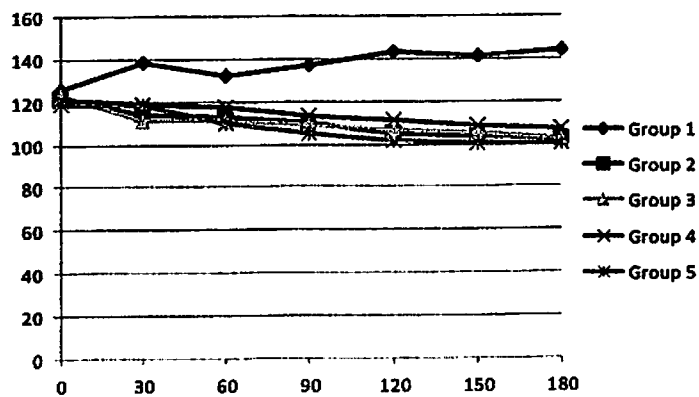


Figure 1. Graph of relation between % volume of edema to time of various treatment groups

Furthermore, % of the volume of the edema was used to calculate the AUC value. AUC describes the amount of inflammation that occurs. After that, % IP was also calculated to describe the percentage of anti-inflammatory power. The AUC value was inversely proportional to % IP. The smaller the AUC value means the amount of inflammation decreases so that the greater the percentage of anti-inflammatory power. Based on Table 1, the total AUC value of the negative control group was the largest compared to other groups. The positive control group of Diclofenac Na has a greater AUC value than the galing group of all doses. This is also shown % IP of galing greater than the drug Diclofenac Na. The higher the dose of galing, the higher the % IP. This proves that galing can effect reducing edema which is one sign of inflammation or also called anti-inflammatory. A description of the total AUC value and % IP of all treatment groups can be seen in Figure 2. Statistical tests with SPSS 16.00 were also carried out to reinforce galing's anti-inflammatory effects. The results obtained were significant differences in AUC values between the negative control groups and the galing group of all doses. This proves that the galing plant extract ethyl acetate fraction can have anti-inflammatory effects. In addition the results of statistics obtained there was no significant difference in AUC values between groups of Diclofenac Na with the galing group all doses. This shows that the ethyl acetate fraction has an anti-inflammatory effect comparable to Diclofenac Na. Based on the results of statistical tests, the effective dose of galing ethyl acetate fraction was 0.0065 mg / gBW.

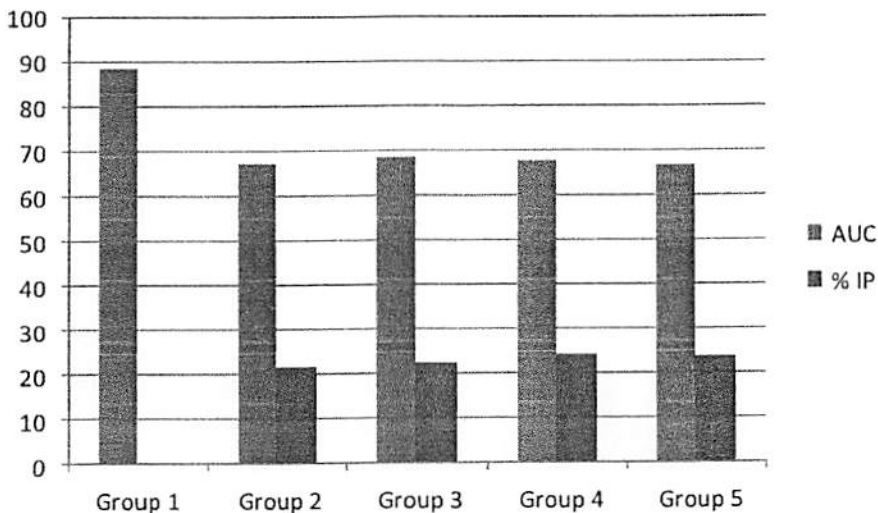


Figure 2. Total AUC (ml.hour) and % IP diagrams of all treatment groups

Galing ethyl acetate fraction can have anti-inflammatory effects allegedly caused by secondary metabolites contained therein, namely flavonoids, saponins and steroids. Some flavonoids play a role in inhibiting lipoxigenase while other flavonoids play a role in inhibiting prostaglandin synthesis [3]. Flavonoids also have an influence on collagen metabolism in several ways, among others by crosslinking with collagen fibers so that the crosslinking of collagen becomes strong, and is able to stop the damage to collagen structure due to the presence of enzymes from white blood cells this process arises during inflammation [4]. The effects of flavonoids as an indirect antioxidant also support the anti-inflammatory effects. The presence of free radicals can attract various inflammatory mediators [5]. Flavonoids can stabilize Reactive Oxygen Species (ROS) by reacting with reactive compounds from radicals so that radicals become inactive [5]. Many saponins have been reported to have an anti-inflammatory effect, but the mechanism is not yet clearly known. Saponins consist of steroids or triterpenes (aglycones) which have actions such as detergents. The anti-inflammatory mechanism most likely is suspected saponins capable of interacting with many lipid membranes [6] such as phospholipids which are precursors of prostaglandins and other inflammatory mediators. Steroids in the body can inhibit the enzyme phospholipase A2 which is the enzyme responsible for the

release of arachidonic acid which is then metabolized by the enzyme cyclooxygenase and lipoxygenase which will then release inflammatory mediators [7]. **CONCLUSION.** Ethyl acetate fraction of Galing (*Cayratia trifolia*) extract can have anti-inflammatory effects on male white rats induced by caragenine with an effective dose of 0.0065 mg / gBW.

REFERENCES

- [1] Tjokronegoro, A. and Baziat, A. 1992. Fakultas Kedokteran UI. Jakarta.
- [2] Chattopadyay, Deprasad, Arunachalam, Ghosh, L., Rajendran, K., Mandal, A.B., Bhatta Charya, S.K. 2005. *J. Pharm Pharmaceut Sci* 8 (3): 558-564. www.cspsCanada.org.
- [3] Robbins SL, Kumar V. 1995. *Buku Ajar Patologi I*. Terjemahan Staf Pengajar Laboratorium Patologi Fakultas Kedokteran UNAIR, cetakan 2. Jakarta : EGC.
- [4] Wirakusumah, E.S. 2002. *Buah dan sayur untuk terapi*. Jakarta : Penebar Swadaya
- [5] Nijveldt, R. J., E. van Nood, D.E.C. van Hoon, P.G. Boelens, K. van Norren, P.A.M. van Leeuwen. 2001. Flavonoids: a review of probable mechanisms of action and potential applications. *American Journal of Clinical and Nutrition* 74: 418-425.
- [6] Nutritional Therapeutics. 2003. NT Factor: Phosphoglycolipids-High Energy Potential. www.propax.com/FAQ/soy_high_energy.html [2 Desember 2005].
- [7] Katzung, B.G. 2002. *Farmakologi Dasar dan Klinik*. Jakarta: Salemba Medika

Letter of Acceptance of Publication in the Journal of Physics: Conference Series IOP Publishing



**5th International Conference on Advance Molecular Bioscience & Biomedical Engineering
2018 (ICAMBBE 2018)**
BioSains Institute, Brawijaya University Jalan Mayjen Panjaitan, Malang, 65145 Telp. +62
341- 578248, Fax. +62 341- 578248, icambbe@gmail.com

LETTER of ACCEPTANCE

Malang, November 13th 2018

Dear Djoko Santoso
Airlangga University

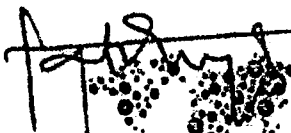
Congratulation. On behalf of the committee, we are pleased to inform you that your submitted full-paper entitled

“Anti-Inflammatory Effect of Ethyl Acetate Fraction of Galing Plant Extract (*Cayratia trifolia*) on Male Wistar Rats Induced by Carrageenan”
Paper ID: IOP-21

is accepted to be published in the Journal of Physics: Conference Series IOP Publishing.

Should you need further assistance, please feel free to contact the secretariat by sending your email to icambbe@gmail.com.

Sincerely yours,
Head of Committee 5th ICAMBBE 2018


Prof. Fatchiyah, Ph.D.

ICAMBBE
International Conference on
Advance Molecular Bioscience
and Biomedical Engineering



IR - PERPUSTAKAAN UNIVERSITAS AIRLANGGA

Certificate

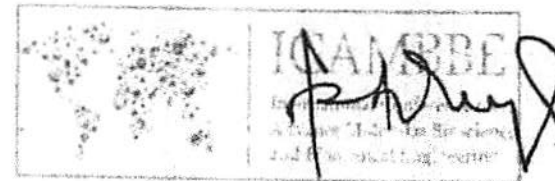
THIS CERTIFICATE IS PRESENTED TO

Prof. Djoko Santoso, dr., Sp.PD-KGH., Ph.D., FINASIM

AS

ORAL PRESENTER

5th International Conference on Advanced Molecular
Bioscience and Biomedical Engineering
September 3th-4th 2018, Malang, Indonesia



Prof. Fatchiyah, M.Kes., Ph.D
Head of Committee

Supported by:




PEMODELAN PENGEMBANGAN DAN PENGGUNAAN.....

DJOKO SANTOSO

Certificate of Oral Presentation of International Conference

Kartu Oral Presentation pada International Conference





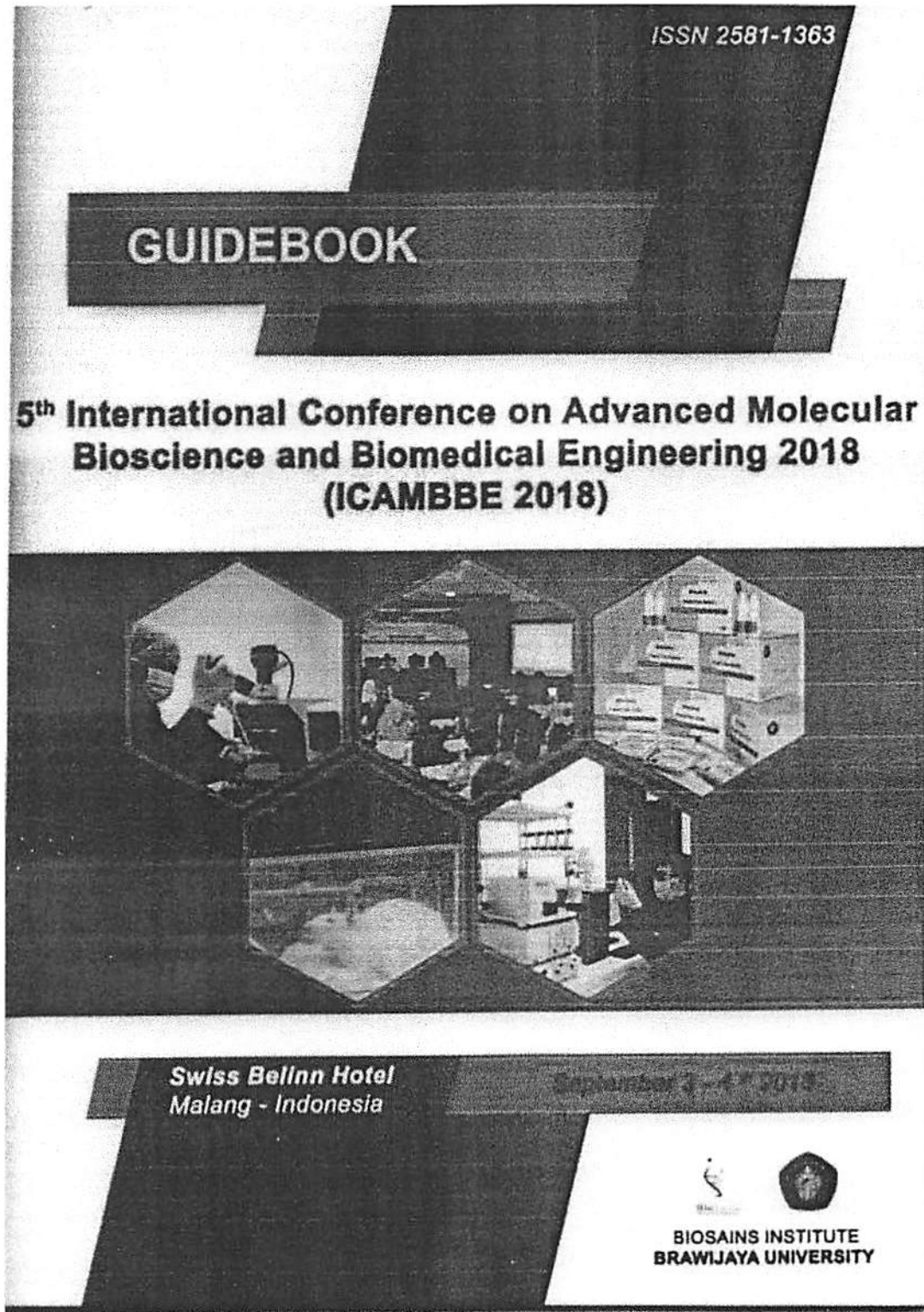
ICAMBBE 2018
5th International Conference on Advanced
Molecular Bioscience and Biomedical
Engineering

Prof. dr. Djoko Santoso,
Sp.PD-KGH., Ph.D., FINASIM

Oral Presenter

3-4th September, 2018
Hotel Swiss-Belinn, Malang, Indonesia

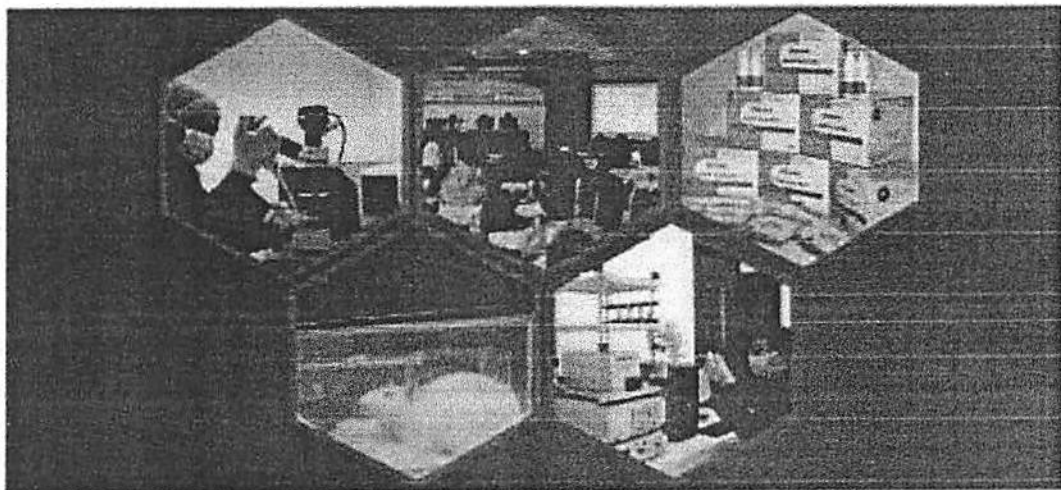
Organized By:  Supported By: 



ISSN 2581-1363

ABSTRACT BOOK

**5th International Conference on Advanced Molecular
Bioscience and Biomedical Engineering 2018
(ICAMBBE 2018)**



**Swiss Belinn Hotel
Malang - Indonesia**


**BIOSAINS INSTITUTE
BRAWIJAYA UNIVERSITY**

**5th International Conference on Advanced
Molecular Bioscience and Biomedical
Engineering (ICAMBBE) 2018**



Swiss Belinn Hotel, Malang, East Java, Indonesia

September, 3rd – 4th 2018



Table of Content

Welcome Speech from Rector of Universitas Brawijaya	i
Welcome Speech Head of 5th International Conference on Advance Molecular Bioscience and Biomedical Engineering (ICAMBBE) 2018.....	iii
Table of Content.....	v
Scientific Program	
5th International Conference on Advance Molecular Bioscience and Biomedical Engineering (ICAMBBE) Institut Biosains, Universitas Brawijaya	01
Schedule of Parallel Seminar.....	03
Keynote Speaker	
Development of Health and Pharmaceutical Research Competitiveness toward SDGs.13	
The role of Ministry of Research, Technology, and Higher Education (RISTEKDIKTI) in Coordinating and Directing the R & D on Health Products and Drugs for Utilization..15	
Plenary Lecture	
PL-1 Recombinant Protein Production for Stem Cell Uses.....	16
PL-2 Orchestration of Housekeeping and Cell-Specific Metabolisms in Steroidogenic Cells by a Transcription Factor, Ad4BP/SF-1.....	17
PL-3 Effect of Radiation Exposure on Reproductive Function of Domestic and Wild Animals after the Fukushima Nuclear Power Plant Accident.....	18
PL-4 Pathophysiological Analysis of Diabetic Peripheral Neuropathy in SDT Fatty Rat, a New Animal Model of Obese Type 2 Diabetes.....	19
PL-5 Pharmacological Responses to Anti-Diabetic Drugs in Female SDT Fatty Rats, A New Obese Type 2 Diabetic Rat.....	20
PL-06 Development of Recombinant Protein Based Biomarker for Autoimmune Diseases.....	21
Oral Presentation	
MS - 01 Isolation, Characterization Cancer Cells from Breast Cancer Patients.....	22
MS - 02 Effectivity Of Betel Leaves (Piper Betle L.) And Breadfruit Leaves (Artocarpus Atilis) In Reducing Uric Acid Levels In Hyperuricemic Male White Rats (Rattus Norvegicus)	23
MS - 03 EFFECTIVITY OF TOMATO (Solanum lycopersicum) AND ZINC COMBINATION TO SPERMS OF MALE WHITE RATS (Rattus norvegicus) EXPOSED TO MONOSODIUM GLUTAMATE.....	24
MS - 04 The Level Short Chain Fatty Acids and HSP 70 in Colorectal Cancer and Non Colorectal Cancer.....	25
MS - 05 Antimicrob activity of Whey Mare's Milk Against Salmonella enteritidis	26
MS - 06 FAS and FASL Polymorphism and Susceptibility to Hepatitis B Virus Infection in Javanese Individuals.....	27
5 th International Conference on Advance Molecular Bioscience and Biomedical Engineering (ICAMBBE) 2018 Malang v	



MS - 07 The Comparison on Antihyperglycemic Activity Between Gedong Gincu Mango Leaf (*Mangifera Indica* Var. *Gedong Gincu*) And Metformin in Streptozotocin-Induced Diabetic Rats.....28

MS - 08 The Potential Role of Betatrophin in Hepatocellular Carcinoma and Metabolic Syndrome.....29

MS - 09 The Inhibition of Vasa Vasorum Angiogenesis by Darapiadib in Dyslipidemic Conditions.....30

MS - 10 The Effects of Specific Inhibitor Lp-PLA2 on Vasa Vasorum Angiogenesis Through Inhibition Vascular Endothelial Growth Factor Expression: Study In Vivo Using Type 2 Diabetes Mellitus.....31

MS - 11 Albumin and Enzyme Profile of Dwarf Snakehead, *Channa gachua* were Caught from the River in East Java.....32

MS - 12 Protein Profile And Hemagglutination Activity of Pili, an Adhesion Factor Causing Typhoid Fever by *Salmonella typhi*.....33

MS - 13 The Comparison on Antihyperglycemic Effectiveness Comparison Of Ethanol Extract Of Soursop Leaf (*Annona Muricata* L.) Against Acarbose in Streptozotocin-Induced Diabetic White Rats.....34

MS - 14 Cutaneous Wound Healing Activity of Herbal Ointment Containing the Leaf Extract of *Acalypha indica* L. on mice (*Mus musculus*).....35

MS - 15 Terbufos and Fenthiion Induce DNA damage and Active Homologous Recombination Repair pathway in vitro and in vivo.....36

MS - 16 Diabetes Burden of Perindolol Effect on Blood IL-6 Levels.....37

MS - 17 Effect of Folic Acid (*CoQ10*) and Holmium on T1D Blood Pressure in Women with Hypercholesterolemia.....38

MS - 18 Improved Hypoglycemic Effect of Anthocyanin Extract Combination from Red Rice And Black Soybean.....39

MS - 19 Hypoglycemic Mechanism of High Resistant Starch Sago and Red BBBean Flour-Based Analog Rice on Diabetic Rats : a Nutrigenomics Study.....40

MS - 20 Potential Polysaccharide Gel from *Durio Zibertinus* var. *Raja Galuh Rind* Extract Towards *Klebsiella Pneumoniae* Bacteria.....41

MS - 21 Effects of IGF1-Induced Wharton Jelly Mesenchymal Stem Cells (WJMSCs) Toward Expression of Proinflammatory Cytokine in Osteoarthritis Model.....42

MS - 22 Progress Report on the Rapid Test Kit Development for Early Detection of Systemic Lupus Erythematosus in Indonesia.....43

MS - 23 Protein Profiling of Coloring Rice (*Oryza sativa* L.) using SDS-PAGE and Experion™260 Analysis.....44

MS - 24 Comparison of Sport Massage And Combination of Cold Water Immersion With Sport Massage on Decrease of Blood Lactic Acid Level.....45

MS - 25 The Effect of Methanol Extract of *Sansevieria Trifasciata* Leaves on Pancreatic Beta-Cells Function T1DM and T2DM Rats.....46

MS - 26 The Morphological Endogenous Development Of *Elmeria Necatrix* At Primary And Secondary Infected Chickens And Its Histopathological Effect.....47



MS - 27	The Aquatic Environmental Quality of Koi Fish (<i>Cyprinus carpio</i>) Pond Infected by <i>Myxobolus</i> sp. Based on the Biological Status of the Phytoplankton	48
MS - 28	The Efficacy of Goat Milk Yogurt for Hypercholesterolemic rats (<i>Rattus norvegicus</i>) models	49
MS - 29	Chondrocyte Pericellular Matrix Strain Fields Of Articular Cartilage Surface In Hyperglycemia Model Of Rat: Cellular Morphological Study	50
MS - 30	Anti-inflammatory Effect of Ethyl Acetate Fraction of Galing Plant Extract (<i>Cayratia trifolia</i>) on Male Wistar Rats Induced by Carrageenan	51
MS - 31	Activity of Combination <i>Persea americana</i> Mill and <i>Orthosiphon aristatus</i> (Blume) Miq. Benth Extract in dissolving Calcium Oxalate by In Vitro	52
MG - 01	Changes in Endometrial $\alpha\beta$ Integrin Expression of <i>Macaca nemestrina</i> after Administration of Gonadotropin dose of 30-70 IU/day in Controlled Ovarian Hyperstimulation Procedure	53
MG - 02	Development of a functional Assay to Study The Impact of CHD7 Missense Mutations in CHARGE Syndrome	54
MG - 03	Prospects and Problems the Amplification of Dna Metagenomic From Clove Plant Collected from Plantation Community in Ternate Island	55
MG - 04	Phylogenetic Relationship of the Genus <i>Cyrtodactylus</i> (Squamata: Gekkonidae) From Java and Sumatra Based on ND4 Gene	56
BB- 01	Topical Gel Formulation of Spongy Particle Nanomaterial with Various Concentration of CMCA	57
BB- 02	The correlation of Knowledge in Pregnant Women and Husband Support with Antenatal Care (ANC) Compliance at Puskesmas Kersana Brebes	58
BB- 03	Google Trend Analysis on Realization Scope of Pekan Imunisasi Nasional 2016	59
BB- 04	Decomposition Rate of Many Organic Waste Using Innovative Biopore	60
BB- 05	A Biomass (Champo Leaf) Astable Multivibrator memory circuit	61
PT - 01	The Effects of Anti-diabetic Metals (V, Mo, W, and Cr) on Cellular Metabolism of Insulin-Sensitive Cells	62
PT - 02	Conserved Amino Acid Residues of LexA Repressor of ESKAPE Pathogens and its Potential as a Drug Target	63
PT - 03	Cryoprotectant Combination Ethylene Glycol and Propanediol on Mice Blastocyst Viability Post Vitrification	64
PT - 04	Okra Infusion Water Improving SOD and CRP Level on Diabetic Induced Rats	65
PT - 05	Visual, Organoleptic and Physical Detection as Qualitative Indicators of Formalin-containing Food: Experimental Study on Skipjack Fish Meat (<i>Katsuwonis pelamis</i>)	66
MVS - 01	Reproductive Characters of Senduro Goat at District of Lumajang East Java	67
MVS - 02	Oviduct Specific Glycoprotein Expression in Goats (<i>Capra aegagrus</i>) Testes and Ovariums	68

Oral Presentation Session 1	
Date	Tuesday, 4 th September 2018
Theme	Medical Science (MS)
Room	Arjuna 3
Time Keeper	1. Perdana Firmawati, S.S. 2. Arifudin, S.TP

ID	Presenter	Title	Schedule
MS-26	Muchammad Yunus	The Morphological Endogenous Development of Eimeria necatrix at Primary and Secondary Infected Chickens and its Histopathological Effect	13.00-13.10
MS-27	Uun Yanuhar, Nico R. Caesar, Feri Setiawan, Muhammad Musa, Dyah K. Wuragil	The Aquatic Environmental Quality of Koi Fish (<i>Cyprinus carpio</i>) Pond Infected by <i>Myxobolus sp.</i> Based on the Biological Status of the Phytoplankton	13.10-13.20
MS-28	Dyah K. Wuragil, Masdiana C. Padaga, Aulanni'am Aulanni'am and Chanif Mahdi	The Efficacy of Goat Milk Yogurt for Hypercholesterolemic rats (<i>Rattus norvegicus</i>) models	13.20-13.30
MS-29	Ibrahim Nioto, Ayly Soekanto, Ernawati, Abdurrachman, Handono K and Kusworini, D.W. Soeatmadji, Fatchiyah	Chondrocyte Pericellular Matrix Strain Fields Of Articular Cartilage Surface In Hyperglycemia Model Of Rat: Cellular Morphological Study	13.30-13.40
MS-30	Djoko Santoso, I Ketut Sudiana, Anny S.R and Muchammad Yunus	Anti-inflammatory Effect of Ethyl Acetate Fraction of Galing Plant Extract (<i>Cayratia trifolia</i>) on Male Wistar Rats Induced by Carrageenan	13.40-13.50

Oral Presentation Session 2	
Date	Tuesday, 4 th September 2018
Theme	Medical Science (MS)
Room	Arjuna 2
Time Keeper	1. Lidwina Faraline Tripsila, M.Si 2. Sanudi, S.Pi

ID	Presenter	Title	Schedule
MVS-1	Gatot Ciptadi, M.N. Ihsan, Agus Budiarto M. Mudawamah and Arieq Naufal	Reproductive Characters of Senduro Goat at District of Lumajang East Java	14.00-14.10
MVS-2	Herlina Pratiwi, Aulia Firmawati, Herawati and Nurul Isnaini	Oviduct Specific Glycoprotein Expression in Goats (<i>Capra aegagrus</i>) Testes and Ovarium.	14.10-14.20
MVS-3	Agus Budiarto, Gatot Ciptadi and L. Hakim	Reproductive performance dan fertility index Swamp buffalo (<i>bubalus bubalis</i>) in ngawi regency	14.20-14.30
MVS-4	Sjofjan Osfar, Adiansah I and Sholihah K	Effect of Supplementation of Either Powdered or Encapsulated Probiotic on Carcass Percentage, Giblets and Small Intestinal Morphometric of Local Duck	14.30-14.40
MVS-5	Sri Wahjuningsih, Muhammad Nur Ihsan, Gatot Ciptadi and Helly N. Karima	In vitro fertilization of cryopreserved goat oocytes In different cryoprotectants	14.40-14.50



11) Trihastomo, A and Husni, A. 1997. *Statistik Kalkulasi* (II). Jakarta: PT Rineka Cendekia.

12) Choudhury, Deepal, Arunshah, Ghosh, L., Raju, K., Mandal, A.B., Hazra Charya, S.K. 2005. *J Pharm Pharmacol* 57 (3): 518-564.

13) Rishita S, Kumar V. 1995. *Basic Drug Pharmacology*. Fort Worth, TX: Saunders College Publishing.

14) TINAI, S. 2002. *Statistik*. Yogyakarta: Andi Offset.

15) Widiastuti, E.S. 2002. *Statistik dan Aplikasinya*. Jakarta: Pustaka Swadaya.

16) Nyathi, R. J., E. van Meel, D.E.C. van Noort, P.G. Hoedon, K. van Noort, P.A.M. van't Hof-Grootenboer, 2001. *Flavour and Fragrance Journal* 16 (2): 118-125.

17) National Institutes of Health. 2003. *NIH Patent*. Washington, DC: NIH.

18) Kurniawan, H.G. 2002. *Formulasi Farmasi*. Jakarta: Salemba Medika.

REFERENCES

INTRODUCTION. Traditional medicine is a mixture of unrefined natural ingredients comes from plants or animals used for treatment traditional [1]. This study aims to determine the anti-inflammatory activity of the ethyl acetate fraction of galing plant extract (*Cayratia trifolia*) on one of the inflammatory parameters and determine the effective dose of ethyl acetate fraction of galing plant extract as anti-inflammatory. **METHODS**. This study used 15 male wistar rats divided into 5 groups. Group 1 (negative control) NaCl 0.5%, group 2 (positive control) dexamethasone sodium phosphate 0.0065 mg/gBW rats, and group 3, 4 and 5 suspension ethyl acetate fractions of galing plant extract 0.0065, 0.013 and 0.026 mg/gBW rats. Inflammation in rats by inducing 1% carrageenan as much as 0.10 ml. The volume of edema every hour is known from the difference in foot volume at certain hours with normal foot volume. The AUC value of the edema volume was calculated by trapezoid method every one hour and calculated for anti-inflammatory power (AIP). The AUC value of the edema volume obtained was analyzed statistically by the Kruskal-Wallis and Mann-Whitney tests using SPSS release. **RESULTS AND DISCUSSION**. The galing plant obtained is processed into simplica on all parts of plant. Simplica is powdered and sifted with No. 30-40 sieve. Simplica what is used is impurities which passes on No. 30 sieve and does not pass on the sieve No.40. Galing ethyl acetate fraction can have anti-inflammatory effect allegedly caused by secondary metabolites contained therein, namely flavonoid, saponin and steroid. Some flavonoids play a role in inhibiting lipoygenase while other flavonoids play a role in inhibiting prostaglandin synthesis. The anti-inflammatory mechanism most likely is expected response capable of interacting with many lipid membranes such as phospholipids which are precursors of prostaglandins and other inflammatory mediator. Steroids in the body can inhibit the enzyme phospholipase A2 which is the enzyme responsible for the release of arachidonic acid which is then metabolized by the enzyme cyclooxygenase and lipo-oxygenase which will then release inflammatory mediator. **CONCLUSION**. Ethyl acetate fraction of Galing (*Cayratia trifolia*) extract can have anti-inflammatory effects on male white rats induced by carrageenan with an effective dose of 0.0065 mg/gBW.

¹ Djoeko Santoso, ² I Ketut Sudiana, ³ Amy Setijo Rahayu and ⁴ Mochamad Yunus
¹ Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Universitas Airlangga
² Department of Anatomical Pathology, Faculty of Medicine, Universitas Airlangga
³ Department of Veterinary Pathology, Faculty of Veterinary Medicine, Universitas Airlangga
⁴ Corresponding author: (andjoko@vetpathology.uin-sby.ac.id)

Anti-inflammatory Effect of Ethyl Acetate Fraction of Galing Plant Extract (*Cayratia trifolia*) on Male Wistar Rats Induced by Carrageenan

DRAFT CHAPTER BUKU REFERENCES

Herbal Medicine “Ekstrak Tanaman Galing (*Cayratia trifolia*) Dalam Pencegahan Gangguan Fungsi Ginjal Akibat Pemberian Kemoterapi”

Djoko Santoso, I ketut Sudiana, Anny Setijo Rahayu

Deskripsi Tanaman Galing (*Cayratia trifolia*, L)

Tanaman *Cayratia trifolia* L. ditunjukkan pada Gambar 1.



Gambar 1. Tanaman Galing (*Cayratia trifolia*, L). (Kumar *et al.*, 2011)

Klasifikasi Tanaman Galing (*Cayratia trifolia*, L).

Kingdom : Plantae; Divisio : Spermatophyta; Sub Divisio : Angiospermae; Kelas : Dicotyledoneae; Ordo : Vitales; Suku : Vitaceae; Marga : Cayratia; Spesies : *Cayratia trifolia* L. (Kumar *et al.*, 2011).

Kandungan Kimia

Tanaman *Cayratia trifolia* L. telah dilaporkan mengandung metabolit sekunder seperti flavonoid termasuk sianidin, delphinidin, kaempferol, mirisetin dan kuersetin (Grubben and Denton, 2004). Menurut Kumar *et al.* (2011), daun galing menunjukkan adanya kandungan flavonoid, tannin, steroid. Selain mengandung metabolit sekunder, tanaman galing juga memiliki kandungan metabolit primer seperti karbohidrat (Kumar *et al.*, 2011). Stem, daun dan akar dilaporkan memiliki asam hidrosianat dan delphinidin. Biji dan buah menunjukkan adanya senyawa sianogen. Buah juga mengandung kalsium oksalat yang bertanggung jawab untuk iritasi parah dalam mulut (Grubben and Denton, 2004).

Tanaman *Cayratia trifolia* L. juga mengandung kaempferol, myricetin, quercetin, triterpen dan epifriedelanol (Munchen, 1953). Seluruh bagian tanaman *Cayratia trifolia* telah dilaporkan mengandung minyak lilin berwarna kuning, steroid / terpenoid, flavonoid, tannin (Gupta and Sharma, 2007). Daun tanaman galing mengandung stilbenes seperti piceid, resveratrol, viniferin dan ampelopsin (Arora *et al.*, 2009). Batang, daun dan akar dilaporkan memiliki asam hidrosianat dan delphinidin. Beberapa flavonoid seperti cyanidin dilaporkan dalam daun (Grubben and Denton, 2004; Throton, 1997). Biji dan buah *Cayratia trifolia* mengandung senyawa sianogen.

Tanaman Galing (*Cayratia trifolia*, L) merupakan tanaman yang berasal dari family vitaceae umumnya dikenal sebagai fox grape. Tanaman ini biasanya ditemukan di dataran rendah baik di daerah tropis maupun subtropics di kawasan Asia, India, dan Australia (Purushothama *et al.*, 2001). Tanaman galing merupakan jenis tanaman herba lemah. Tanaman galing memiliki daun trifoliated dengan panjang 2-3 cm, tangkai daun panjang dan bulat telur sampai lonjong. Bunga-bunga kecil putih kehijauan dan coklat dalam warna (Tutul and Uddin, 2010). Buah berdaging, ungu gelap atau hitam, hampir bulat dengan diameter sekitar 1 cm (Vardana, 2008).

Flavonoid

Flavonoid merupakan senyawa metabolit sekunder yang terdapat pada tanaman hijau, kecuali alga dan lazim ditemukan pada tumbuhan tingkat tinggi, konsumsi bahan makanan yang mengandung flavonoid 25,9 mg per hari dapat mengurangi resiko penyakit jantung koroner pada masyarakat di Amerika Serikat (Hertog *et al.*, 1993; Crozier *et al.*, 2000; Sampson *et al.*, 2002).

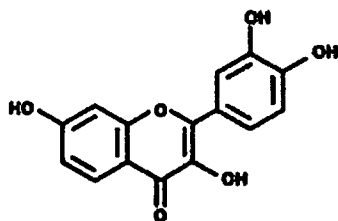
Menurut Manuel *et al.* (2006) pemberian diet yang mengandung flavonoid dapat menurunkan tekanan darah dan mengembalikan disfungsi endothelial pada hewan coba, dengan peningkatan eNOS dan penurunan aktifitas oksidase NADPH melalui jalur penurunan ekspresi gen p47^{phox}. Flavonoid juga mempunyai aktifitas sebagai antihipertensi dan proteksi organ dengan cara peningkatan sintesa tromboxan (TXB2) dan menurunkan aktifitas Glutation Peroxidase (Duarte *et al.*, 2002), flavonoid mempunyai efek vasodilatator dan penghambatan peroksidase lipid (Perez-Vizcaino *et al.*, 2009).

Menurut laporan Materska (2008) flavonoid dalam tumbuhan alam mempunyai kandungan antioksidan yang berpotensi sebagai bahan pengawet alamiah yang dapat mencegah terjadinya alergi, tidak toksik dan bersifat antikarsinogenik dengan cara

peningkatan apoptosis sel kanker, senyawa flavonoid mempunyai efek vasodilatator dengan mekanisme penghambatan protein kinase C (Duarte *et al.*, 1993), flavonoid mempunyai struktur dasar yang serupa dengan *tocopherol* (vitamin E) dengan aktifitas antioksidan dan antiproliferasi dengan cara penghambatan sekresi sel mast (Middleton *et al.*, 2000).

Bioflavonoid pertama kali ditemukan oleh pemenang Hadiah Nobel Albert Szent Gyorgyi pada tahun 1930. Flavonoid termasuk kelompok zat alami dengan struktur fenolik dan ditemukan dalam buah-buahan, sayuran, biji-bijian, akar kulit kayu, batang, bunga, teh dan anggur. Lebih dari 4000 varietas flavonoid telah diidentifikasi, yang mempengaruhi warna bunga, buah dan daun. Substituen benzenoid membagi kelas flavonoid menjadi kelompok flavonoid dan isoflavonoid. Salah satu turunan flavonoid yang banyak diteliti adalah kuersetin (Lakhanpal and Rai, 2007).

Kuersetin [2-(3,4-Dihydroxyphenyl)-3,5,7-trihydroxy-4H-1-benzopyran-4-one] adalah turunan flavonoid yang banyak terdapat dalam tanaman, baik dalam daun, batang, buah, bunga maupun kulit kayu. Struktur kimianya dapat digambarkan sebagai berikut



Rumus Kimia Kuersetin

Kuersetin adalah bioflavonoid yang unik yang telah dipelajari secara ekstensif oleh para peneliti selama 3 dekade terakhir

Penelitian terdahulu menunjukkan bahwa kuersetin mempunyai aktifitas biologis yang baik untuk kesehatan antara lain sebagai antioksidan, antiinflamasi dan antikanker. Kuersetin mampu melewati barrier darah-otak dengan baik dan dapat digunakan sebagai antistroke yang disebabkan oleh iskemia, melindungi sel-sel saraf dari stress oksidatif penyakit Alzheimer, menurunkan peroksidasi lipid, meningkatkan aktifitas katalase dan superoksida dismutase dan juga mencegah penurunan glutathione, menunjukkan efek neuroprotektif terhadap kerusakan oksidatif. Kuersetin juga dapat berfungsi sebagai penangkap radikal bebas karena mengandung gugus hidroksil yang cukup banyak dan mampu menyumbangkan electron atau hydrogen terhadap radikal hidroksil, hydrogen peroksida, dan anion superoksida (Napatr *et al.*, 2012).

Khasiat Tanaman Galing

Seluruh tanaman dapat digunakan sebagai pengobatan dalam tumor, neuralgia, diuretika, dan keputihan (Gupta and Sharma, 2007). Daun, akar dan biji digunakan sebagai pengobatan bisul (Vardana, 2008). Fermentasi rebusan panas daun dan akar digunakan sebagai pengobatan demam tinggi (Gaur and Sharma, 2010). Akar digunakan untuk mengurangi kondisi anemia, dan penyakit perut (Khare and Verlag, 2007).

Penggunaan dalam Ethnomedicinal

Seluruh bagian tanaman *Cayratia trifolia* digunakan sebagai diuretik dan juga berguna dalam penyembuhan tumor, neuralgia dan splenopathy, keputihan (Gupta and Sharma, 2007; Gaur and Sharma, 2010), astringent (Patil and Pawar, 2006). Daun, akar dan biji digunakan sebagai tapal untuk ulcer dan bisul (Nazimuddin and Qaiser, 2007; Vardana, 2008; Gupta and Sharma, 2007). Fermentasi rebusan panas daun dan akar digunakan sebagai diaphoretic (Nazimuddin and Qaiser, 2007) dan direkomendasikan untuk demam tinggi (Gupta and Sharma, 2007). Getah batang dan jus daun *Cayratia trifolia* digunakan sebagai aphrodisiac (Grubben and Denton, 2004).

Akar digunakan untuk mengurangi kondisi anemia, penyakit lambung, sebagai astringent (Khare and Verlag, 2007) dan pasta sebagai penangkal gigitan ular, juga untuk carencules (Gupta and Sharma, 2007; Choudhary and Singh, 2008; Swarnkar and Katewa, 2008). Ekstrak dari umbi bersama dengan infus biji *Cayratia trifolia* diberikan secara oral untuk pasien diabetes untuk memeriksa kadar gula darah sedangkan bubuk bonggol akar dicampur dengan susu digunakan untuk recovery awal dari patah tulang (Choudhary and Singh, 2008; Swarnkar and Katewa, 2008). Daun *Cayratia trifolia* adalah rubifacient (Patil, 2006) digunakan untuk menghentikan pendarahan karena luka (Patil, 2006; Azam *et al.*, 2010). Kulit akar kulit *Cayratia trifolia* digunakan untuk mengurangi nyeri otot (Patil and Pawar, 2006).

Penggunaan untuk Therapy

Bentuk pasta *Cayratia trifolia* diaplikasikan secara lokal untuk penyembuhan awal luka dan edema (Chen *et al.*, 2010; Choudhary and Singh, 2008). Akar digerus dengan lada hitam dan diterapkan sebagai tapal pada bisul (Pulliah, 2006; Patil, 2006; Patil and Pawar, 2006). Bentuk pasta akar *Cayratia trifolia* dicampur dengan minyak kelapa dan diterapkan sebagai rebusan selama 3 hari (Patil, 2006). Bentuk pasta daun *Gymnema sylvestris* dan *Cayratia trifolia* diaplikasikan secara lokal untuk pengobatan eksim (Jain and Katwal, 2008).

Penggunaan Secara Farmakologi

Ekstrak etanol 50% dari tanaman *Cayratia trifolia* (tidak termasuk akar) dalam screening biologis awal menunjukkan *gross effect* hipotermia. Ekstrak kulit kayu menunjukkan 40-59,9% penghambatan virus kentang. Tanaman *Cayratia trifolia* dilaporkan memiliki antibakteri, antijamur, antiprotozoa, hipoglikemik, antikanker dan aktifitas diuretic (Gupta and Sharma, 2007).

Anti Inflamasi dan Anti Oksidan

Tanaman galing mengandung beberapa bahan kimia antara lain steroids, terpenoids, flavonoids, dan tannins (Kumar *et al.*, 2011). Steroid merupakan salah satu komponen kimia yang dikandung oleh *Cayratia trifolia*, yang bersifat anti inflamasi, namun dengan adanya kombinasi bahan lain seperti terpenoid dan tanin, maka ekstrak tanaman ini diharapkan dapat meregulasi reaksi inflamasi, sehingga pemberian terapi pada penderita kanker, tidak memberikan efek samping yang signifikan, selain itu tannins yang dikandung oleh *Cayratia trifolia* dapat bersifat sebagai anti oksidan, sehingga ROS yang dihasilkan oleh efek samping dari kemoterapi dapat dinetralisir. Pada model paw edema pada tikus yang diinduksi karagenin, kandungan resveratrol pada *Cayratia trifolia* dapat menghambat kedua fase akut dan kronis dari proses antiinflamasi (Gentili *et al.*, 2001).

Reaksi Inflamasi

Bila ada bahan toksik yang masuk ke dalam tubuh, akan mengakibatkan kerusakan sel hati dan ginjal. Kerusakan ini akan difagositosis oleh makrofag (Darnell, 1990). Makrofag aktif akan mensekresi sitokin proinflamasi seperti IL-6, dan TNF- α (Kuby, 2000; Dinarello, 2006). TNF- α menginduksi endotel untuk mengekspresikan E-selektin, yaitu merupakan adhesi molekul yang spesifik terhadap neutrofil, sedangkan IL-1 menginduksi peningkatan ekspresi VCAM yang merupakan molekul adhesi terhadap monosit. Selain itu IL-1 dan TNF- α akan menginduksi hipotalamus untuk mengekspresikan prostaglandin yang mengakibatkan panas, dan menginduksi hati untuk melepaskan untuk mensekresikan Fase akut protein seperti CRP, komplemen. (Kuby, 2000) Apabila reaksi ini terjadi berlebihan, maka akan menginduksi kerusakan lebih luas, malah dapat menginduksi terjadinya MOF (*Multi Organ Failure*) dan akhirnya mengakibatkan kematian pada penderita.

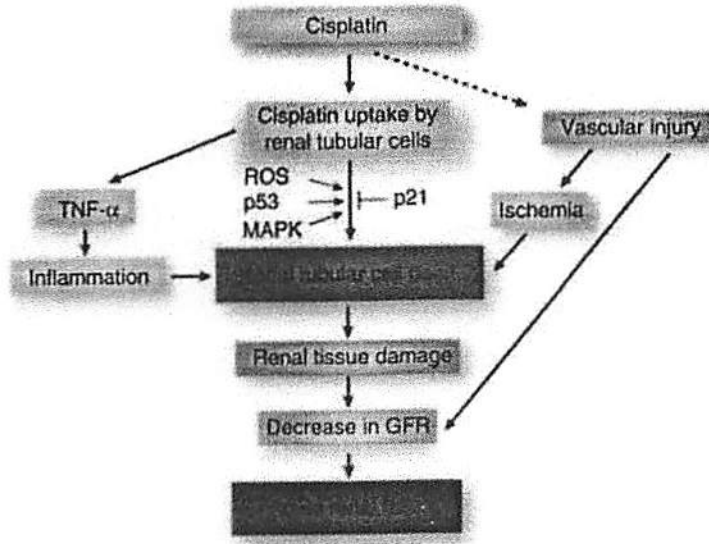
Kemoterapi dan Efek Samping

National Confidential Enquiry into Patient Outcome and Death (NCEPOD) menemukan bahwa lebih dari 4 dari 10 pasien yang menerima kemoterapi sampai akhir hidupnya telah menderita efek samping yang fatal dari kemoterapi dan perawatan ini dinilai “tidak tepat”.

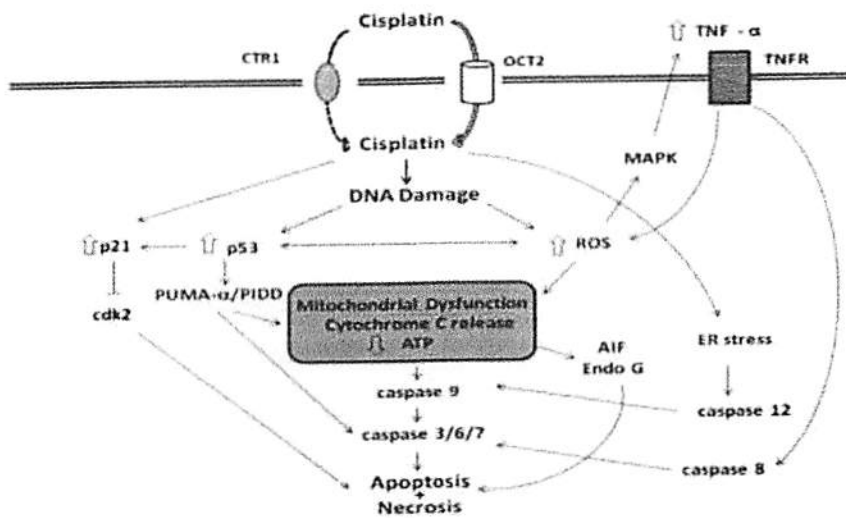
Dari suatu studi, para dokter telah dihimbau untuk supaya lebih berhati-hati dalam menawarkan perawatan kanker ke pasien yang sedang sekarat karena kemoterapi lebih sering membawa dampak yang membahayakan dibandingkan dampak kesembuhan. Dalam suatu studi yang dilakukan oleh NCEPOD yang meneliti lebih dari 600 pasien kanker yang meninggal dalam waktu 30 hari selama menerima kemoterapi, diduga bahwa kemoterapilah yang menyebabkan dan mempercepat kematian dari 27% kasus yang ada. Hanya 35% dari semua kasus ini dinilai baik oleh “dokter penganjur”-nya, dengan 49% mengalami perbaikan dan hanya 8% yang mendapatkan perawatan yang memuaskan.

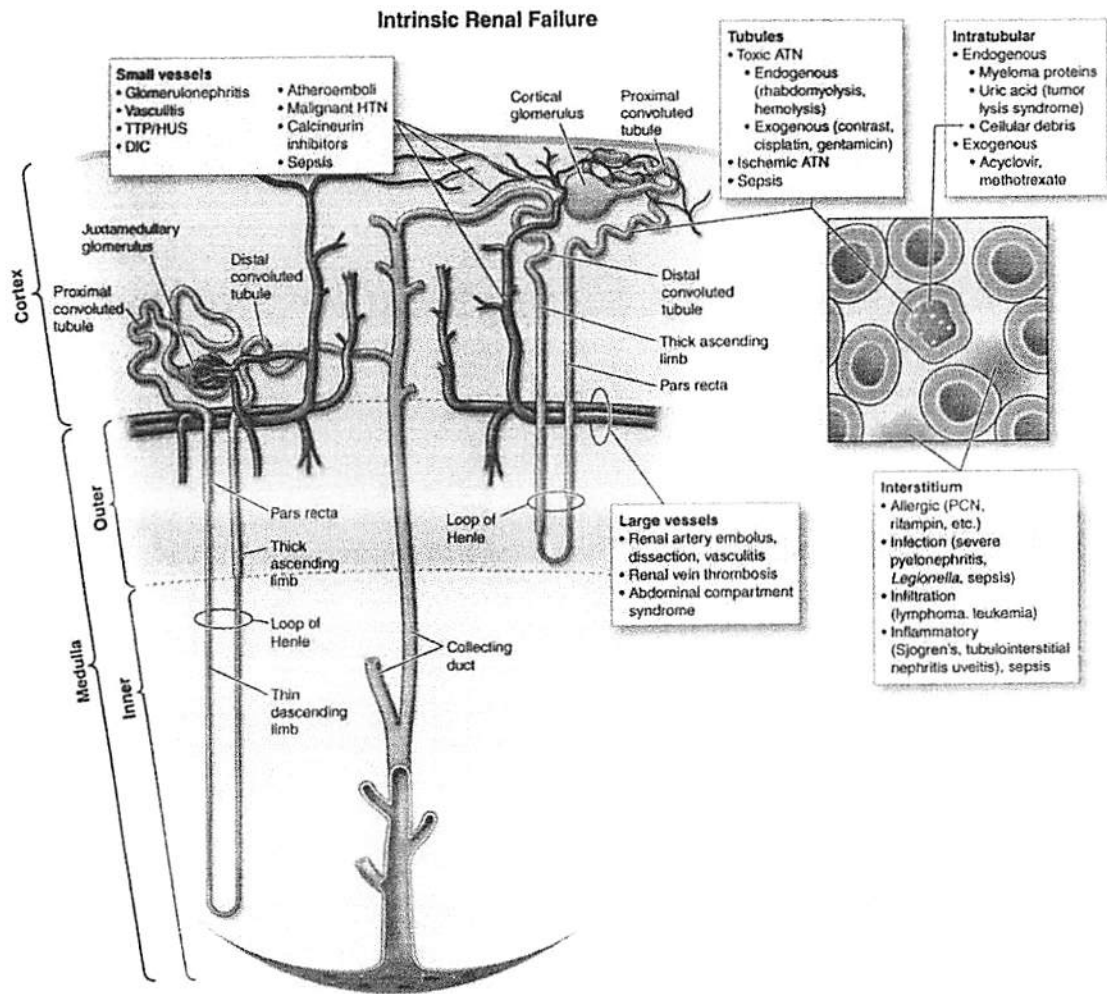
Dalam paradigma medis konvensional, kemoterapi merupakan perawatan standar untuk kanker. Namun, pengobatan ini adalah pengobatan yang sangat toksik atau beracun, memperpendek usia pasien menjadi hanya beberapa bulan saja, atau lebih buruk lagi, kurang dari itu dan membuat kanker makin mengganas. Kerugian fatal dari kemoterapi adalah dapat menghancurkan sel-sel sehat diseluruh tubuh pasien bersamaan dengan sel kanker. Sel-sel sehat yang dihancurkan adalah sel yang berada di sumsum tulang, yang berfungsi memproduksi darah, sistem pencernaan, sistem reproduksi, dan kantung rambut.

Mayoritas pasien kanker di Negara maju maupun berkembang meninggal karena kemoterapi, yang tidak dapat menyembuhkan kanker payudara, usus, ataupun kanker paru-paru. Hal ini telah terdokumentasikan selama lebih dari satu decade, namun demikian para dokter tetap saja memakai kemoterapi untuk melawan tumor-tumor ini, sebagai yang dikutip dari *The Healing of Cancer*. Berdasarkan suatu studi yang dipublikasikan dalam jurnal *Clinical Oncology* edisi Desember 2004, disamping kemoterapi merupakan standar “emas” perawatan di dunia medis konvensional, dalam kurun waktu 5 tahun, ia hanya memiliki tingkat keberhasilan orang yang selamat sangat sedikit, yaitu 2% dari semua kanker.



Hubungan Penggunaan Cisplatin dan Gangguan Acute Renal Failure





Source: Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Loscalzo J: *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 18th Edition: www.accessmedicine.com
 Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

Kemoterapi Cisplatin, Pengobatan Kanker dan Efek Samping

Banyak bahan kimia yang digunakan untuk membunuh sel kanker, diantaranya adalah cisplatin (kelompok metal salts), methotrexate (antifolat), doxorubicin/adriamycin (antibiotik). Kemoterapi dapat memberikan efek samping yaitu dapat mengakibatkan kerusakan sel baik pada system imun, system saraf dan otot, system pencernaan, rambut, kulit, system reproduksi, system ekskresi (ginjal) (Krucik, 2014). Khusus untuk cisplatin dalam pengobatan modern sekarang ini telah terbukti sangat efektif untuk mengobati bermacam-macam jenis kanker dan paling sering digunakan dalam kemoterapi kanker. Cisplatin atau cisplatinum atau cis diamminedichloroplatinum adalah obat kemoterapi kanker yang berbasis logam platinum. Pada dasarnya senyawa turunan platinum yang menunjukkan antitumor/antikanker telah ribuan yang disintesis, tetapi hanya 28 dari mereka yang telah

diujicoba secara klinis dan hanya 2 yang sangat aktif yaitu cisplatin itu sendiri dan carboplatin.

Struktur kimia cisplatin adalah $\text{cis-PtCl}_2(\text{NH}_3)_2$. Senyawa ini pertama kali ditemukan oleh M. Peyrone (1845) yang berasal dari garam Peyrone dan strukturnya ditentukan kemudian oleh Alfred Werner (1893). Senyawa cisplatin ini disintesis dengan memanfaatkan efek trans antara potassium tetrachloroplatinate (II), K_2PtCl_4 dengan liga amina (NH_3). Struktur kimia yang terbentuk ini sesuai dengan syarat struktur klasik untuk menjadikan logam platinum memiliki aktifitas anti kanker yaitu (1) oksidasi Pt+2 atau +4, (2) Ligan amina harus dalam posisi cis, (3) Muatan total senyawa kompleks platinum harus netral, (4) Ligan amina (NH_3) harus memiliki sedikitnya satu gugus N-H yang tersisa, dan terakhir (5) Gugus pergi harus anion yang kekuatan ikatannya medium seperti klorida atau turunan karboksilat.

Cisplatin bekerja sebagai anti kanker dengan cara menempelkan diri pada DNA (deoxyribonucleic acid) sel kanker dan mencegah pertumbuhannya. Pada dasarnya cisplatin secara umum bukanlah merupakan senyawa yang relatif reaktif dan mudah beraksi secara langsung dengan semua jenis molekul aktif pada system biologi termasuk di dalamnya basa dari DNA, tetapi bila senyawa ini terlarut dalam air, ligan kloro pada cisplatin diganti satu persatu oleh ligan air (aqua) melalui reaksi hidrolisis. Selanjutnya ikatan Pt-OH₂ yang terdapat dalam senyawa kompleks monoaquaplatina dan diaquaplatina yang terbentuk akan jauh lebih reaktif, sehingga kompleks tersebut akan lebih mudah berreaksi dengan ligan donor beratom nitrogen pada basa DNA.

Dewasa ini cisplatin secara luas digunakan untuk mengobati berbagai kanker terutama sangat efektif untuk kanker testicular dan bila dikombinasi dengan obat lain akan bekerja sangat efektif dalam mengobati kanker ovarian, kanker kandung kemih, kanker paru, kanker kepala dan leher. Kombinasi cisplatin tersebut dapat meliputi kombinasi dengan radioterapi atau dengan obat tertentu seperti paclitaxel, aphidicolin dan hydroxyurea atau 5-fluorouracil. Kombinasi antara cisplatin, vinblastine dan bleomycin akan dapat menyembuhkan 90% kanker testicular. Sedangkan kombinasi dengan cyclophosphamide, dioxorubicin dan hexamethylmelamine akan mampu meningkatkan daya hidup pasien yang terkena kanker ovarian yang sudah parah. Untuk kanker paru atau kanker paru non sel kecil (NSCLC), dapat menggunakan empat kombinasi platinum yaitu cisplatin/paclitaxel, gemcitabine/cisplatin, cisplatin/docetaxel dan carboplatin/paclitaxel. Selain itu penambahan avastin pada kombinasi antara cisplatin/gemcitabine akan sangat efektif dalam memperpanjang keberlangsungan

hidup penderita NSCLC sampai 20-30%. Untuk jenis kanker lain, juga menunjukkan kesensitifan terhadap cisplatin pada beberapa tingkat seperti yang terdapat pada Tabel 3.1

Tabel 1. Aktivitas Biologi Cisplatin Terhadap Berbagai Jenis Kanker

Jenis Kanker	Sensitifitas
Testicular	Curable
Ovarian	sensitif
Kepala dan leher	Responsive
Kandung Kemih	Responsive
Tengkuik, Prostat, Esophagi	Resistan
NSCL (Paru Non Sel Kecil)	Menunjukkan aktifitas
Osterogenic	Menunjukkan aktifitas
Hodgkins Lymphoma	Menunjukkan aktifitas
Melanoma	Aktifitas terbatas
Dada/Payudara	Aktifitas terbatas

Cisplatin sebagaimana obat umum lain yang digunakan untuk kemoterapi juga mempunyai efek samping yang parah, termasuk di dalamnya neprotoksisitas yang sangat kronis dan berbahaya, tetapi neprotoksisitas ini dapat diminimalisasi dengan cara hidrasi pasien dan menggunakan manitol untuk diuretic. Selain itu efek samping yang lain adalah neprotoksisitas, mual, muntah, keracunan sumsum tulang, kerontokan rambut (alopecia), dan penurunan kekebalan tubuh.

