

## Pengaruh Ekstrak Etanol Daun Ati-ati (*Coleus blumei* Benth) Terhadap Kadar Ureum dan Kreatinin Darah Mencit (*Mus musculus*) yang Diinduksi Aspirin

Indri Wahyuni<sup>1</sup>, Besly Sinuhaji<sup>2</sup>, Novriantika Lestari<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Program Studi Kedokteran Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Bengkulu,

<sup>2</sup>Laboratorium Patologi Klinik Rumah Sakit Khusus Jiwa (RSKJ) Soeprapto Kota Bengkulu,

<sup>3</sup>Departemen Farmakologi Program Studi Kedokteran Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Bengkulu.

Email Korespondensi : [novriantika.lestari@gmail.com](mailto:novriantika.lestari@gmail.com)

### ABSTRAK

**Latar Belakang:** Akumulasi aspirin menghasilkan senyawa reaktif berupa radikal bebas yang menginduksi terjadinya stres oksidatif sehingga akan mempengaruhi fungsi ginjal. Ekstrak etanol daun *C. blumei* Benth mengandung senyawa metabolit sekunder golongan alkaloid, flavonoid, saponin, fenol, antrakuinon, tanin, dan steroid yang memiliki kemampuan mencegah pembentukan radikal bebas, antiinflamasi dan memperbaiki fungsi ginjal. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh pemberian ekstrak etanol daun ati-ati (*C. blumei* Benth) terhadap kadar ureum dan kreatinin darah mencit (*M. musculus*) yang diinduksi aspirin.

**Metode:** Penelitian ini bersifat eksperimental *post test only control group design*. Sampel penelitian menggunakan 30 ekor mencit (*M. musculus*) yang dibagi menjadi 6 kelompok, yaitu kelompok kontrol (P0), perlakuan I (P1) yang diberi aspirin 84 mg/kgBB, perlakuan II (P2) diberi aspirin 84 mg/kgBB + silimarin 100 mg/kgBB, perlakuan III (P3) aspirin 84 mg/kgBB + ekstrak etanol daun *C. blumei* Benth 500 mg/kgBB, perlakuan IV (P4) aspirin 84 mg/kgBB + ekstrak etanol daun *C. blumei* Benth 1000 mg/kgBB dan perlakuan V (P5) aspirin 84 mg/kgBB + ekstrak etanol daun *C. blumei* Benth 2000 mg/kgBB. Seluruh kelompok mendapat perlakuan selama 11 hari yang terdiri dari 4 induksi aspirin dan 7 hari pemberian silimarin atau ekstrak. Pada hari ke-12 mencit dilakukan pengambilan darah secara *intracardiac* untuk dilakukan pemeriksaan kadar ureum dan kreatinin darah. Data analisis dilakukan dengan uji *one-way* ANOVA dan uji *post-hoc* Tukey.

**Hasil:** Hasil uji *one-way* ANOVA menunjukkan terdapat perbedaan kadar ureum dan kreatinin darah yang signifikan antar kelompok dengan nilai *p* yaitu 0,020 dan 0,003. Kelompok P5 mengalami penurunan kadar ureum dan kreatinin yang signifikan dengan nilai *p* 0,024 dan 0,034, meskipun kelompok P5 tidak sebaik kelompok P0.

**Kesimpulan:** Pemberian ekstrak etanol daun *C. blumei* Benth dosis bertingkat, yaitu 2000 mg/kgBB mampu menurunkan kadar ureum dan kreatinin darah mencit yang induksi aspirin secara signifikan.

**Kata kunci:** Aspirin, *C. blumei* Benth, silimarin, ureum, kreatinin.

## The Effect of Ati-ati (*Coleus blumei* Benth) Leaves Ethanol Extract on Blood Urea and Creatine of Mice (*Mus musculus*) Induced by Aspirin

Indri Wahyuni<sup>1</sup>, Besly Sinuhaji<sup>2</sup>, Novriantika Lestari<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Student of Faculty Medicine and Health Science University of Bengkulu, <sup>2</sup>Clinical Laboratory of RSKJ

Soeprapto Bengkulu, <sup>3</sup>Departement of Pharmacology Faculty Medicine and Health Science University of Bengkulu

### ABSTRACT

**Background:** The accumulation of aspirin produce free radical that induced oxidative stress and decrease renal fuction. *C. blumei* Benth leaves extract contains secondary metabolites such as alkaloid, flavonoid, saponin, phenol, anthraquinone, tannin and steroid, that are believed to prevent

free radicals, anti-inflammatory and repair renal function. The aims of this study to determine the effect of Ati-ati (*C. blumei* Benth) leaves extract on blood urea and creatinine of mice that induced by aspirin.

**Method:** This research is a post test only control group design experiment. Thirty mice (*M. musculus*) were randomly divided into 5 groups, such as control group (P0), group I (P1) induced by aspirin 84 mg/kgBW mice, group II (P2) treated by aspirin 84 mg/kgBW mice + silymarin 100 mg/gBW mice, group III (P3) treated by aspirin 84 mg/kgBW mice + *C. blumei* Benth leaves extract 500 mg/kgBW mice, group IV (P4) treated by aspirin 84 mg/kgBW mice + *C. blumei* Benth leaves extract 1000 mg/kgBW mice, and group V (P5) treated by aspirin 84 mg/kgBW mice + *C. blumei* Benth leaves extract 2000 mg/kgBW mice. All groups were treated for 11 days. Induced aspirin by gavage for 4 days and silymarin or *C. blumei* Benth leaves extract for 7 days. On 12<sup>th</sup> day, the blood were collected with cardiac puncture method for analyzed blood urea and creatinine. Data were analyzed by utilizing *one-way* ANOVA and processed with Tukey *Post Hoc* subsequently.

**Results:** The result of *one-way* ANOVA test showed that significant differences in blood urea and creatinine between groups with *p* value each groups were 0,020 and 0,003. In P5 grup has significant decrease blood urea and creatinine with *p* value each groups were 0,024 and 0,034 even though P5 is not as good as P0.

**Conclusion:** *C. blumei* Benth leaves extract 2000 mg/kgBW mice was able to significant decrease blood urea and creatinine of mice induced by aspirin.

**Keyword:** Aspirin, *C. blumei* Benth, silymarin, urea, creatinine.

## PENDAHULUAN

Produk alam merupakan sumber utama bahan obat tradisional yang digunakan untuk menangani masalah kesehatan di berbagai belahan dunia khususnya di negara berkembang.<sup>1</sup> Indonesia adalah negara berkembang dengan kekayaan alam yang beragam, salah satunya tumbuhan. Penggunaan tumbuhan sebagai obat tradisional di Indonesia mengalami peningkatan, baik untuk pencegahan maupun pengobatan penyakit tertentu.<sup>2</sup>

Tumbuhan ati-ati (*Coleus blumei* Benth) telah dimanfaatkan menjadi obat karena memiliki senyawa aktif dan aktivitas biologis tertentu.<sup>3</sup> Varietas *C. blumei* Benth banyak ditemukan di daerah Sumatera, Jawa, Madura,<sup>4</sup> Sulawesi,<sup>5</sup> dan Maluku.<sup>6</sup> Daun *C. blumei* Benth menunjukkan aktivitas antioksidan, antimikroba, antihelmentik, antiinflamasi, dan antinyeri<sup>7</sup> serta telah digunakan secara tradisional untuk mengobati gangguan pencernaan, nyeri dada, penyakit jantung, gangguan ginjal dan penyakit paru-paru.<sup>8</sup>

Uji fitokimia menunjukkan bahwa *C. blumei* Benth memiliki senyawa metabolit, yaitu flavonoid, saponin, tanin, dan steroid.<sup>9</sup> Flavonoid merupakan antioksidan eksogen yang sangat efektif.<sup>10</sup> Aktivitas flavonoid, saponin dan tanin berpotensi dalam pemulihan kerusakan organ ginjal akibat toksisitas obat.<sup>11</sup> Kandungan steroid pada tumbuhan berperan sebagai antiinflamasi alami yang memiliki kemampuan aktif untuk menekan peradangan dan kerusakan jaringan seperti hati, jantung, ginjal dan kulit.<sup>12</sup>

Aspirin merupakan obat bebas yang mudah didapat sehingga menimbulkan peningkatan konsumsi aspirin sebesar 57% atau terjadi peningkatan dari 23,4 juta menjadi 43,6 juta pengguna aspirin pada populasi Amerika selama 2005-2010.<sup>13</sup> Di Indonesia, aspirin digunakan dalam tatalaksana farmakologi penyakit jantung sebagai antiplatelet pada angina pectoris dan infark miokard.<sup>14</sup> Berdasarkan studi kohort, secara umum kejadian nefrotoksitas imbas obat pada populasi dewasa sebesar 14-26%.<sup>15</sup> Laporan *American Association of Poison Control Centers* (AAPCC) menyatakan bahwa konsumsi aspirin memiliki angka kematian imbas obat sekitar 1,91% atau terjadi 65 kasus kematian pertahunnya dan penyebab kematian nomor dua pada obat golongan *NSAIDs*.<sup>16</sup>

Nefrotoksisitas imbas obat aspirin terjadi akibat disfungsi renal yang berhubungan dengan degenerasi glomerulus dan tubulus proksimal ginjal. Penelitian Bouzenna *et al.*, (2016) menyatakan bahwa penggunaan dosis aspirin sebesar 600 mg/kg mengakibatkan kerusakan fungsi ginjal yang ditandai dengan peningkatan kadar ureum dan kreatinin darah secara signifikan.<sup>17</sup> Kadar kreatinin dan ureum darah digunakan untuk *screening* dan indikator fungsi ginjal.<sup>18</sup> Perbaikan nefrotoksisitas dapat dilakukan dengan silimarin.<sup>19</sup> Silimarin merupakan obat yang memiliki kegunaan dalam memperbaiki nefrotoksisitas yang diinduksi oleh agen nefrotoksik salah satunya *NSAIDs*.<sup>20</sup>

## METODE

Penelitian ini bersifat eksperimental *post test only control group design* yang menggunakan mencit (*M. musculus*) jantan, berumur 2-3 bulan dengan berat badan 20-40 gram yang diadaptasi selama 7 hari pada kondisi lingkungan yang homogen dan diberi pakan standar dan air minum secara *ad libitum*. Mencit kemudian dikelompokkan dengan metode *simple random sampling* ke dalam 6 kelompok perlakuan berbeda, yaitu kelompok P0 (kontrol normal) tanpa perlakuan, kelompok P1 (kontrol negatif) diberi aspirin 84 mg/kgBB, kelompok P2 (kontrol positif) diberi silimarin 100 mg/kgBB, kelompok P3 diberi aspirin 84 mg/kgBB + ekstrak etanol daun *C. blumei* Benth 500 mg/kgBB, kelompok P4 diberi aspirin 84 mg/kgBB + silimarin 100 mg/kgBB dan kelompok P5 diberi aspirin 84 mg/kgBB + ekstrak etanol daun *C. blumei* Benth 2000 mg/kgBB. Setiap kelompok mendapat perlakuan selama 11 hari yang terdiri dari 4 hari diinduksi aspirin dan 7 hari diberi silimarin atau ekstrak. Ekstrak daun *C. blumei* Benth dibuat melalui proses maserasi yang menggunakan pelarut etanol 96 % dengan perbandingan 1:10. Pengambilan sampel darah dilakukan pada hari ke-12 secara *intracardiac* untuk pemeriksaan kadar ureum dan kreatinin darah. Pemeriksaan kadar ureum dan kreatinin darah dilakukan dengan alat *autoanalyzer*.

## HASIL

### a. Data Berat Badan Mencit

#### Berat Badan Sebelum dan Setelah Perlakuan

Tabel 1. Data Berat Badan Mencit Selama Penelitian

Kelompok	n	Berat Sebelum Perlakuan	Berat Setelah Perlakuan
		( $\bar{x} \pm SD$ ) g	( $\bar{x} \pm SD$ ) g
		H1	H12
P0	5	30,87 ± 2,12	34,89 ± 2,17
P1	5	32,62 ± 3,93	32,37 ± 4,18
P2	5	31,95 ± 1,95	33,20 ± 1,93
P3	5	31,40 ± 4,57	31,81 ± 4,44
P4	5	32,99 ± 3,09	33,43 ± 4,32
P5	5	33,69 ± 3,83	34,49 ± 3,76
		$p=0,791^*$	$p=0,747^*$

Keterangan: \*= uji *one-way ANOVA*, signifikan  $p < 0,05$ ; n= jumlah; P0= kontrol normal; P1= perlakuan I (aspirin 84 mg/kgBB); P2= perlakuan II (aspirin 84 mg/kgBB dan silimarin 100 mg/kgBB); P3= perlakuan III (aspirin 84 mg/kgBB dan ekstrak etanol daun *C. blumei* Benth 500 mg/kgBB); P4= perlakuan IV (aspirin 84 mg/kgBB dan ekstrak etanol daun *C. blumei* Benth 1000 mg/kgBB); P5= perlakuan V (aspirin 84 mg/kgBB dan ekstrak etanol daun *C. blumei* Benth 2000 mg/kgBB).

Berdasarkan uji statistik *one-way* ANOVA, hasil menunjukkan bahwa data berat badan sebelum dan setelah perlakuan memiliki nilai signifikansi  $p=0,791$  dan  $p=0,747$  ( $p>0,05$ ) yang berarti tidak terdapat perbedaan berat badan yang signifikan antar kelompok perlakuan. Hal ini dapat diartikan bahwa toksisitas obat aspirin dan pemberian ekstrak etanol daun *C. blumei* Benth maupun silimarin selama perlakuan tidak memiliki pengaruh yang signifikan terhadap berat badan setelah perlakuan antar kelompok yang mendapat perlakuan berbeda.

### Perubahan Berat Badan Sebelum dan Setelah Perlakuan

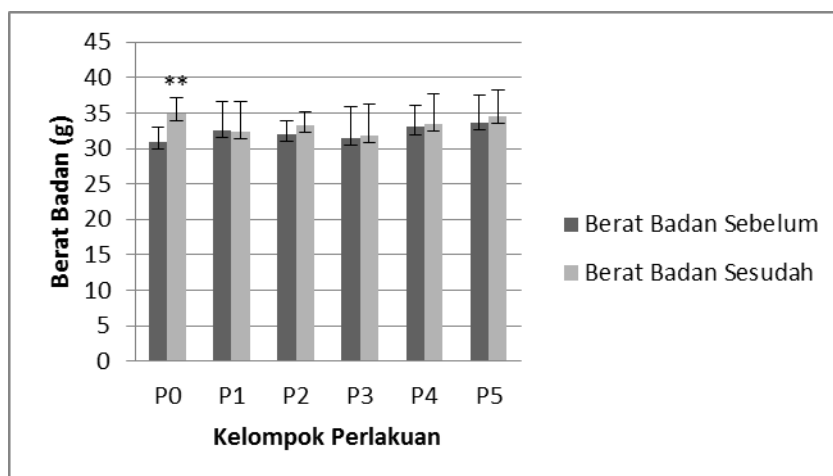
Berdasarkan Tabel 2. diketahui bahwa kenaikan berat badan tertinggi terjadi pada kelompok P0 dengan rerata kenaikan berat badan sebesar 4,02 g dengan standar deviasi 0,65 g dan kenaikan terendah terjadi pada kelompok P3 dengan rerata kenaikan berat badan sebesar 0,40 g dengan standar deviasi 1,58 g. Kelompok P1 mengalami penurunan berat badan sebesar 0,24 g dengan standar deviasi 1,45 g.

Tabel 2. Perubahan Berat Badan Mencit Perkelompok

Kelompok	N	Berat Sebelum	Berat Setelah	Selisih	P
		$(\bar{x} \pm SD)$ g	$(\bar{x} \pm SD)$ g	$(\bar{x} \pm SD)$ g	
		H1	H12		
P0	5	30,87 ± 2,12	34,89 ± 2,17	4,02 ± 0,65	0,000**
P1	5	32,62 ± 3,93	32,37 ± 4,18	-0,24 ± 1,45	0,722
P2	5	31,95 ± 1,95	33,20 ± 1,93	1,25 ± 2,58	0,340
P3	5	31,40 ± 4,57	31,81 ± 4,44	0,40 ± 1,58	0,597
P4	5	32,99 ± 3,09	33,43 ± 4,32	0,43 ± 2,23	0,686
P5	5	33,69 ± 3,83	34,49 ± 3,76	0,80 ± 2,61	0,531

Keterangan: \*\*= uji t berpasangan, signifikan  $p < 0,05$ ; n= jumlah; P0= kontrol normal; P1= perlakuan I (aspirin 84 mg/kgBB); P2= perlakuan II (aspirin 84 mg/kgBB dan silimarin 100 mg/kgBB); P3= perlakuan III (aspirin 84 mg/kgBB dan ekstrak etanol daun *C. blumei* Benth 500 mg/kgBB); P4= perlakuan IV (aspirin 84 mg/kgBB dan ekstrak etanol daun *C. blumei* Benth 1000 mg/kgBB); P5= perlakuan V (aspirin 84 mg/kgBB dan ekstrak etanol daun *C. blumei* Benth 2000 mg/kgBB).

Berdasarkan hasil analisis uji t berpasangan menunjukkan terdapat perubahan berat badan yang signifikan antara sebelum dan setelah perlakuan pada kelompok P0 ( $p<0,05$ ) dengan nilai  $p=0,000$ .



Gambar 1 Diagram Perubahan Berat Badan Mencit Perkelompok

Keterangan: \*\*= uji t berpasangan, signifikan  $p < 0,05$ ; P0= kontrol normal; P1= perlakuan I (aspirin 84 mg/kgBB); P2= perlakuan II (aspirin 84 mg/kgBB dan silimarin 100 mg/kgBB); P3= perlakuan III (aspirin 84 mg/kgBB dan ekstrak etanol daun *C. blumei* Benth 500 mg/kgBB); P4= perlakuan IV (aspirin 84 mg/kgBB dan ekstrak etanol daun *C. blumei* Benth 1000 mg/kgBB); P5= perlakuan V (aspirin 84 mg/kgBB dan ekstrak etanol daun *C. blumei* Benth 2000 mg/kgBB).

#### b. Kadar Ureum dan Kreatinin Darah Mencit

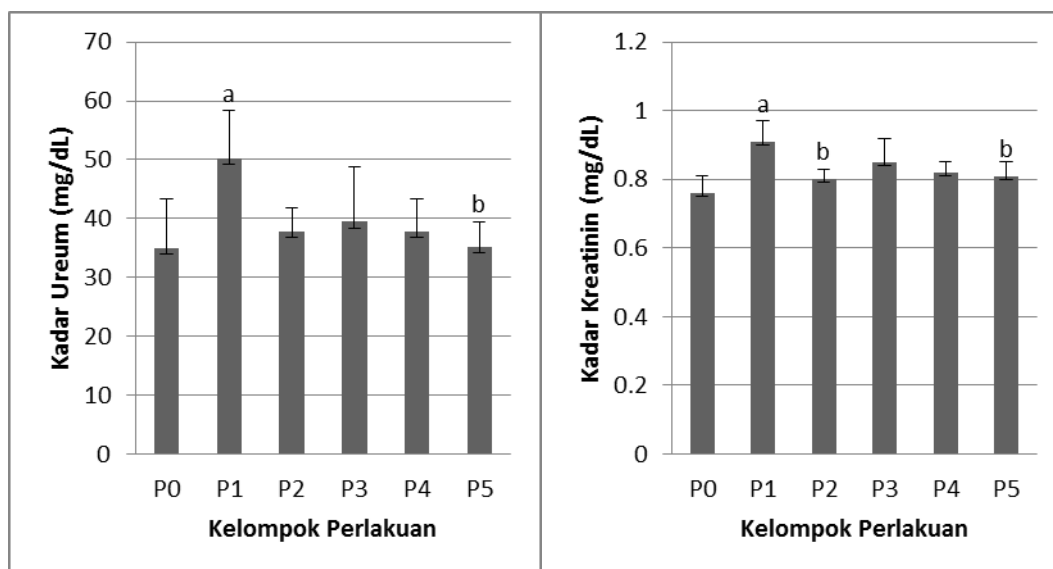
Tabel 3. Kadar Ureum dan Kreatinin Darah Mencit

Kelompok		Kadar Ureum Darah ( $\bar{x} \pm SD$ ) mg/dL	Kadar Kreatinin Darah ( $\bar{x} \pm SD$ ) mg/dL
P0	5	34,98 $\pm$ 8,45	0,76 $\pm$ 0,05
P1	5	50,30 $\pm$ 8,15 <sup>a</sup>	0,91 $\pm$ 0,06 <sup>a</sup>
P2	5	37,72 $\pm$ 4,12	0,80 $\pm$ 0,03 <sup>b</sup>
P3	5	39,44 $\pm$ 9,28	0,85 $\pm$ 0,07
P4	5	37,80 $\pm$ 5,56	0,82 $\pm$ 0,03
P5	5	35,26 $\pm$ 4,23 <sup>b</sup>	0,81 $\pm$ 0,04 <sup>b</sup>
		$p=0,020^*$	$p=0,003^*$

Keterangan: \*= uji *one-way* ANOVA, signifikan  $p < 0,05$ ; n= jumlah; <sup>a</sup>= perbedaan signifikan dengan kelompok P0; <sup>b</sup>= perbedaan signifikan dengan P1; P0= kontrol normal; P1= perlakuan I (aspirin 84 mg/kgBB); P2= perlakuan II (aspirin 84 mg/kgBB dan silimarin 100 mg/kgBB); P3= perlakuan III (aspirin 84 mg/kgBB dan ekstrak etanol daun *C. blumei* Benth 500 mg/kgBB); P4= perlakuan IV (aspirin 84 mg/kgBB dan ekstrak etanol daun *C. blumei* Benth 1000 mg/kgBB); P5= perlakuan V (aspirin 84 mg/kgBB dan ekstrak etanol daun *C. blumei* Benth 2000 mg/kgBB).

Pada hasil uji statistik *one-way* ANOVA, data kadar ureum darah memiliki nilai signifikansi  $p=0,020$  ( $p<0,05$ ) yang berarti terdapat perbedaan yang signifikan antara pemberian perlakuan terhadap kadar ureum mencit setelah perlakuan sehingga dilanjutkan pada uji *post-hoc*. Berdasarkan hasil uji Tukey didapatkan bahwa terdapat perbedaan kadar ureum yang signifikan antara kelompok perlakuan P1 dengan kelompok P0, kelompok P5 dengan kelompok P1 ( $p<0,05$ ) yang berarti terjadi peningkatan kadar ureum yang signifikan pada kelompok yang diinduksi aspirin (P1) dibandingkan dengan kelompok normal (P0) dan terjadi penurunan kadar ureum yang signifikan pada kelompok yang diberikan ekstrak etanol *C. blumei* Benth dosis 2000 mg/kgBB (P5) dibandingkan dengan kelompok yang diinduksi aspirin (P1).

Pada hasil uji statistik *one-way* ANOVA didapatkan data kadar kreatinin memiliki nilai signifikan  $p=0,003$  ( $p<0,05$ ) yang berarti terdapat perbedaan yang signifikan antara pemberian perlakuan terhadap kadar kreatinin mencit setelah perlakuan sehingga dilanjutkan pada uji *post-hoc*. Berdasarkan hasil uji Tukey didapatkan bahwa terdapat perbedaan kadar kreatinin yang signifikan antara kelompok perlakuan P1 dengan kelompok P0, kelompok P2 dan P5 dengan kelompok P1 ( $p<0,05$ ) yang berarti terjadi peningkatan kadar kreatinin yang signifikan pada kelompok yang diinduksi aspirin (P1) dibandingkan dengan kelompok normal (P0) dan terjadi penurunan kadar kreatinin yang signifikan pada kelompok yang diberikan silimarin (P2) dan ekstrak etanol *C. blumei* Benth dosis 2000 mg/kgBB (P5) dibandingkan dengan kelompok yang diinduksi aspirin (P1).



Gambar 2. Diagram Kadar Ureum dan Kreatinin Darah Mencit  
 Keterangan: <sup>a</sup>= perbedaan signifikan dengan kelompok P0; <sup>b</sup>= perbedaan signifikan dengan P1; P0= kontrol normal; P1= perlakuan I (aspirin 84 mg/kgBB); P2= perlakuan II (aspirin 84 mg/kgBB dan silimarin 100 mg/kgBB); P3= perlakuan III (aspirin 84 mg/kgBB dan ekstrak etanol daun *C. blumei* Benth 500 mg/kgBB); P4= perlakuan IV (aspirin 84 mg/kgBB dan ekstrak etanol daun *C. blumei* Benth 1000 mg/kgBB); P5= perlakuan V (aspirin 84 mg/kgBB dan ekstrak etanol daun *C. blumei* Benth 2000 mg/kgBB).

## PEMBAHASAN

### a. Berat Badan Mencit

Pada Tabel 4.3 berat badan mencit yang diinduksi aspirin, yaitu kelompok P1 mengalami penurunan berat badan setelah perlakuan sebesar  $-0,24 \pm 1,45$  g. Pemberian induksi aspirin menyebabkan kerusakan lambung.<sup>21</sup> Apabila terjadi kerusakan pada lambung maka dapat mengakibatkan penurunan berat badan akibat tidak efektifnya proses pencernaan dalam mengolah makanan.<sup>18</sup> Kenaikan berat badan terbesar terjadi pada kelompok kontrol normal, yaitu P0 dengan rerata kenaikan sebesar  $4,02 \pm 0,65$  g, nilai tersebut lebih tinggi dan signifikan ( $p=0,000$ ) dibandingkan dengan rerata kenaikan berat badan pada kelompok P2, P3, P4 dan P5. Selama pemberian perlakuan, kelompok P0 tidak diberi aspirin, silimarin, ataupun ekstrak sedangkan kelompok P2, P3, P4 dan P5 diberi silimarin atau ekstrak. Pelarut yang digunakan untuk melarutkan silimarin dan ekstrak adalah minyak wijen. Minyak dapat mengurangi proses pencernaan dan penyerapan makanan sehingga terjadi penurunan asupan makanan yang dapat mengakibatkan peningkatan berat badan akan lebih rendah dibandingkan peningkatan berat badan kelompok yang tidak mendapat minyak.<sup>22</sup> Peningkatan berat badan pada kelompok pemberian ekstrak etanol daun *C. blumei* Benth karena ekstrak tersebut memiliki aktivitas antioksidan yang dapat memperbaiki kerusakan mukosa lambung akibat toksisitas aspirin.<sup>23</sup>

### b. Kadar Ureum dan Kreatinin Darah Mencit

Berdasarkan hasil penelitian diketahui bahwa terjadi peningkatan kadar ureum darah dan kreatinin darah yang signifikan pada kelompok P1 dibandingkan dengan kelompok P0. Hal ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Bouzena *et al.*, (2016) yang menunjukkan bahwa pemberian

aspirin dengan dosis yang sama selama 4 hari menyebabkan nefrotoksisitas imbas obat yang ditandai dengan meningkatkan kadar ureum dan kreatinin darah secara signifikan dibandingkan kelompok normal.<sup>17</sup> Menurut Awdishu dan Mehta, (2017) bahwa nefrotoksisitas imbas obat ditegakkan jika terjadi peningkatan kadar kreatinin yang bermakna dari nilai normal selama minimal 24-48 jam terpapar obat.<sup>24</sup> Hal ini menunjukkan bahwa kelompok P1 mengalami nefrotoksisitas imbas obat aspirin.

Aspirin menginduksi terjadinya stres oksidatif pada mencit.<sup>25</sup> Penelitian oleh Bouzenna *et al.*, (2016) menunjukkan bahwa adanya penurunan GSH, SOD, dan CAT serta terjadi peningkatan TBARS pada kelompok yang diinduksi aspirin.<sup>17</sup> Peningkatan ROS dan penurunan antioksidan intrinsik memicu terjadinya stres oksidatif yang menginduksi kerusakan selular pada ginjal. Kerusakan selular pada ginjal terjadi akibat akumulasi salisilat yang berikatan dengan protein mitokondria ginjal sehingga menyebabkan penurunan kerja mitokondria dalam menghasilkan ATP. Penurunan fungsi mitokondria menginduksi pembentukan anion superoksida yang tinggi. Pada keadaan tersebut akan menyebabkan jumlah ROS di mitokondria meningkat dan kadar glutathion dan antioksidan intrinsik menurun sehingga menurunkan kerja sel-sel ginjal bahkan dapat mengarah ke nekrosis dan apoptosis. Salisilat juga menghambat fosforilasi oksidatif, siklus krebs, dan meningkatkan konsumsi oksigen. Proses tersebut juga menginduksi terbentuknya ROS atau radikal bebas melalui pembentukan anion superoksida.<sup>26</sup> Kerusakan selular ginjal akan menyebabkan penurunan fungsi ginjal sehingga terjadi retensi ureum dan kreatinin di darah.<sup>27</sup>

Berdasarkan data dapat diketahui bahwa pemberian ekstrak etanol *C. blumei* Benth dosis 2000 mg/kgBB merupakan dosis yang paling efektif untuk menurunkan kadar ureum dan kreatinin darah mencit yang diinduksi aspirin. Hal ini dikarenakan semakin dosis ekstrak yang digunakan akan semakin besar kandungan metabolit sekunder yang terdapat didalamnya.<sup>28</sup> Berdasarkan hasil uji fitokimia yang telah dilakukan oleh peneliti, ekstrak etanol *C. blumei* Benth mengandung golongan alkaloid (+), flavonoid (++), saponin (+), fenol (+), antrakuinon (++), tanin (+), dan steroid (+).

Alkaloid berperan terhadap menurunkan lipid peroksidasi dan meningkatkan kadar glutathion.<sup>29</sup> Flavonoid merupakan senyawa metabolit sekunder yang efektif digunakan sebagai antioksidan ekstrinsik. Selain berperan sebagai antioksidan, flavonoid berfungsi sebagai enzim inhibitor dan prekursor untuk komponen toksik. Mekanisme flavanoid sebagai antioksidan dengan cara menangkap radikal bebas.<sup>30</sup> Flavanoid memiliki aktivitas untuk mengurangi kerusakan ginjal melalui mekanisme pengikatan ROS. Flavonoid merupakan pengikat potensial terhadap spesies reaktif seperti  $O_2^-$ . Flavanoid juga berfungsi dalam merangsang pembentukan antioksidan intrinsik yaitu GSH, SOD, dan CAT.<sup>31</sup> Saponin berperan dalam mencegah disfungsi sel yang disebabkan oleh radikal bebas dengan menghambat pembentukan oksigen bebas dan dihubungkan dengan struktur triterpenik atau steroid.<sup>32</sup> Fenol mendukung aktivitas antioksidan melalui kemampuannya membentuk ion fenoksida yang dapat memberikan satu elektronnya kepada radikal bebas untuk membentuk senyawa yang bersifat tidak radikalsehingga mampu mereduksi pembentukan ROS.<sup>33</sup> Tanin mampu mengikat kompleks radikal bebas yang terikat pada protein secara efektif daripada golongan fenolik lainnya. Tanin mampu bertindak sebagai pro-oksidan dan berperan cepat dalam pengikatan radikal hidroksil.<sup>34</sup> Kandungan

steroid pada tumbuhan berperan sebagai antiinflamasi alami yang memiliki kemampuan aktif untuk menekan peradangan dan kerusakan jaringan.<sup>12</sup>

Kadar ureum darah menciit pada kelompok perlakuan yang diberikan silimarin, yaitu P2 telah menunjukkan penurunan kadar ureum tetapi belum terdapat perbedaan yang signifikan secara statistik dibandingkan dengan P1 sedangkan pada kadar kreatinin darah menciit, kelompok P2 mengalami penurunan kadar kreatinin yang signifikan dibandingkan kelompok P1. Penurunan ureum yang belum signifikan tersebut diduga karena perbedaan metode perlakuan dengan penelitian yang dilakukan oleh Bektur *et al.* 2013 dan pemberian silimarin yang singkat sehingga zat aktif yang terkandung didalam silimarin masih dalam tahap perbaikan terhadap kerusakan yang ditimbulkan oleh toksisitas aspirin.<sup>35</sup> Berdasarkan penelitian Gopi *et al.*, (2010) bahwa silimarin mampu menurunkan kadar ureum dan kreatinin darah tikus yang diinduksi acetaminophen secara signifikan dengan pemberian selama 10 hari.<sup>36</sup> Penelitian yang dilakukan Hilmi *et al.*, (2019) menunjukkan bahwa pemberian silimarin selama 14 hari mampu memperbaiki nefrotoksitas imbas obat dengan menurunkan kadar ureum dan kreatinin darah tikus secara signifikan.<sup>37</sup>

Berdasarkan penelitian Bektur *et al.* 2013, silimarin dengan dosis 100 mg/kgBB dapat menurunkan kadar ureum dan kreatinin menciit yang diinduksi acetaminofen. Silimarin sebagai antioksidan bekerja dengan cara menstimulasi RNA dan sintesis protein yang memicu regenerasi dan perbaikan yang lebih cepat setelah terjadinya kerusakan hepar dan ginjal. Silimarin juga mempengaruhi stabilisasi membran sel, dan meningkatkan aktivitas GSH sehingga mencegah peroksidasi lipid yang dapat mengakibatkan stres oksidatif pada hepar dan ginjal.<sup>20</sup>

## KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian dapat disimpulkan bahwa pemberian aspirin dosis 84 mg/kgBB menyebabkan peningkatan kadar ureum dan kreatinin darah menciit (*M. musculus*) secara signifikan dengan nilai  $p=0,021$  dan  $p=0,002$ , silimarin dosis 100 mg/kgBB dapat menurunkan kadar kreatinin darah menciit (*M. musculus*) secara signifikan dengan nilai  $p=0,023$  dan menurunkan kadar ureum darah menciit (*M. musculus*) meskipun secara statistik tidak terdapat perbedaan yang signifikan  $p=0,081$ . Pemberian ekstrak etanol *C. blumei* Benth dosis 2000 mg/kgBB dapat menurunkan kadar ureum dan kreatinin darah menciit (*M. musculus*) secara signifikan dengan nilai  $p=0,024$  dan  $p=0,034$  dan lebih efektif dibandingkan pemberian ekstrak etanol *C. blumei* Benth dosis lain yang dibuktikan dengan hasil analisis statistik.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Saifudin A. Senyawa Alam Metabolit Sekunder: Teori, Konsep, dan Teknik Pemurnian Edisi ke-1. Yogyakarta: Deepublish; 2014.
2. Dalimartha S. Atlas Tumbuhan Obat Indonesia Edisi ke-3. Jakarta: Trubus Agriwidya; 2006.
3. Bauer N, Vuković R, Likić S, Jelaska S. Potential of Different *Coleus blumei* Tissues for Rosmarinic Acid Production. *Food Technol Biotechnol.* 2015;53(1):3–10.
4. Marianny RS. Aktivitas Anthelmintika Ekstrak Daun Miana (*Coleus blumei*) Terhadap *Hymenolepis microstoma* In Vitro. *Skripsi.* Institut Pertanian Bogor. 2008
5. Pakadang SR, Wahjuni CU, Notobroto HB, Winarni D, Dwiyanti R, Yadi, *et al.*, Immunomodulator Potential of Miana Leaves (*Coleus scutellarioides* (L) Benth) in Prevention of Tuberculosis Infection. *Am J Microbiol Res.* 2015;3(4):129–34.



6. Wakhidah AZ, Silalahi M. Etnofarmakologi Tumbuhan Miana (*Coleus scutellarioides* (L.) Benth) pada Masyarakat Halmahera Barat, Maluku Utara. *J Pro-Life*. 2018;5(2):567–78.
7. Suva MA, Patel AM, Sharma N. Coleus Species :*Solenostemon scutellarioides*. *Inven Journals Planta Act*. 2015;(2):1–5.
8. Moron MJ, Acero LH. Mayana (*Coleus blumei*) Leaves Ointment in Wound Healing of Albino Rats (*Rattus albus*). *Int J Food Eng*. 2017;3(1):18–22.
9. Saraswati, Katnoria JK, Nagpal AK. Analytical Techniques for Phytochemicals Screening and Bioactivities Of Some Coleus Species : A Review. *J Pharm Sci Res*. 2016;8(4):227–37.
10. Pisoschi AM, Pop A. The role of antioxidants in the chemistry of oxidative stress. *Eur J Med Chem* [Internet]. 2015;97(1):55–74. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejmech.2015.04.040>
11. Dennis JM, Witting PK. Review: Protective Role for Antioxidants in Acute Kidney Disease. *Nutrients*. 2017;9(718):1–25.
12. Patel SS, Savjani JK. Systematic review of plant steroids as potential anti- inflammatory agents : Current status and future perspectives. *J Phytopharm*. 2015;4(2):121–5.
13. Zhou Y, Boudreau DM, Freedman AN. Trends in the use of aspirin and nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the general U.S. population. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2014;23:43–50.
14. PERKI. Panduan praktik klinis (ppk) dan clinical pathway (cp) penyakit jantung dan pembuluh darah. Jakarta: Perhimpunan Dokter Spesialis Kardiovaskular Indonesia (Indonesian Heart Association); 2016. p. 1–378.
15. Perazella MA. Pharmacology behind Common Drug Nephrotoxicities. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2018;14:1–12.
16. Gummin DD, Mowry JB, Spyker DA, Brooks DE, Fraser MO, Banner W. 2016 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers National Poison Data System (NPDS): 34th Annual Report. *Clinical Toxicol*. 2017;55(10):1072–254.
17. Bouzenna H, Dhibi S, Samout N, Rjeibi I, Talarmin H, Elfeki A, *et al.*, The protective effect of Citrus limon essential oil on hepatotoxicity and nephrotoxicity induced by aspirin in rats. *Biomed Pharmacother*. 2016;83:1327–34.
18. Sherwood L. Fisiologi Manusia: Dari Sel ke Sistem. 8th ed. Jakarta: Buku Kedokteran EGC; 2015.
19. Shahbazi F, Dashti-khavidaki S, Khalili H, Lessan-pezeski M. Potential Renoprotective Effects of Silymarin Against Nephrotoxic Drugs : A Review of Literature Potential. *J Pharm Pharm Sci*. 2012;15(1):112–23.
20. Bektur NE, Sahin E, Baycu C, Unver G. Protective effects of silymarin against acetaminophen-induced hepatotoxicity and nephrotoxicity in mice. *Toxicol Ind Health*. 2013;32(4):1–12.
21. Nuraeni D. Pengaruh Pemberian Aspirin Dosis Toksik Per Oral terhadap Gambaran Histopatologi Gaster, Duodenum, dan Jejunum Tikus Wistar. *Skripsi*. Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro: Semarang. 2007.
22. Nissa C, Madjid IJ. Potensi Glukomanan pada Tepung Porang sebagai Agen Anti-obesitas pada Tikus dengan Induksi Diet Tinggi Lemak. *J Klin Indones*. 2016;13(1).
23. Anggraini D. Pengaruh Ekstrak Etanol Coleus blumei Terhadap Gambaran Histopatologi Gaster Mencit (*Mus musculus*) yang Diinduksi Aspirin. *Skripsi*. Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Bengkulu. 2019.
24. Awdishu L, Mehta RL. The 6R's of drug induced nephrotoxicity. *BMC Nephrol*. *BioMed Central*. 2017;18(124):1–12.
25. Bhattacharyya S, Ghosh S, Sil CP. Amelioration of aspirin Induced Oxidative Impairment and Apoptotic Cell Death by a Novel Antioxidant Protein Molecule Isolated from the Herb Phyllanthus niruri. *PLoS*. 2014;9(1):1–14.
26. Tsimihodimos V, Psychogios N, Kakaidi V, Bairaktari E, Elisaf M. Salicylate-induced proximal tubular dysfunction. *Am J Kidney Dis*. 2016;50(1):463–7.
27. Nwanto HU, Okolie NJC, Oze G, Okafor D, Nwosu D, Ajero C. Chages in Some Biochemical Parameters of Kidney Functions in Rats Co-Administered with Chloroquine and Aspirin. *Res J Med Sci*. 2007;1(2):106–9.
28. Ridwan Y, Satrija F, Darusmanb LK, Handharyani E. Efektivitas Anticestoda Ekstrak Daun Miana (*Coleus blumei* Bent) terhadap Cacing *Hymenolepis microstoma* pada Mencit. 2010;33(1):6–11.
29. Wang LW, Liang J, Wang XD, Yuan XF, Zhao B, Yang YW. High efficient antioxidant activity of extracts from *Lepidium meyenii* Walp. *Asian J Chem*. 2012;24(10):4795–8.
30. Wardojo MM, Sumiwi SA, Iskandar Y, Novinda D, Mustarichie R. Antioxidant activity and phytochemical screening of *Plectranthus scutellarioides* L . leaves ethanol and water extracts by DPPH method. *Res J Pharm Biol Chem Sci*. 2018;9(954):954–61.

31. Parwata IM. Kimia Organik Bahan Alam: Flavanoid. Denpasar; 2016.
32. Akinpelu BA, Igbeneghu OA, Awotunde AI, Iwalewa EO, Oyedapo OO. Antioxidant and antibacterial activities of saponin fractions of *Erythropheleum suaveolens* (Guill. and Perri.) stem bark extract. *Sci Res Essays*. 2014;9(18):826–33.
33. Dhianawaty D, Ruslin. Kandungan Total Polifenol dan Aktivitas Antioksidan dari Ekstrak Metanol Akar *Imperata cylindrica* (L) Beauv (Alang-alang). *MKB*. 2015;47(1):60–4.
34. Hangerman AE. Tannins as Antioxidants. USA: Departement of Chemistry and Biochemistry, MiamiUniversity, Oxford; 2002.
35. Karimi G, Vahabzadeh M, Lari P, Rashedinia M, Moshiri M. “ Silymarin ”, a Promising Pharmacological Agent for Treatment of Diseases. *Iran J Basic Med Sci*. 2011;14(4):308–17.
36. Gopi KS, Reddy AG, Jyothi K, Kumar BA. Acetaminophen-induced Hepato- and Nephrotoxicity and Amelioration by Silymarin and Terminalia chebula in Rats. *Toxicol Int*. 2010;17(2):64–7.
37. Hilmi SR, Dewan ZF, Kabir AKMN, Islam MM. Comparison of Effect of Silymarin and Ethanol Extract of *Trigonella foenum-graecum* on Gentamicin Induced Nephrotoxicity in Rats. *J Curr Adv Med Res*. 2019;6(1):23–7.