

The Role of Syzygium Polyanthum Leaf Extract in Reducing Renal Cell Damage with Potassium Oxonate-Induced Hyperuricemia

Dwimantoro, Hotimah Masdan Salim, Aditya Bhayusakti, Dayu Satriya Wibawa

Corresponding author:

Dwimantoro

Departemen Ilmu Bedah,
Fakultas Kedokteran, Universitas
Nahdlatul Ulama Surabaya

Hotimah Masdan Salim

dr.hotimah@unusa.ac.id

Departemen Biomolekuler dan
Biokimia Kedokteran, Fakultas
Kedokteran Universitas Nahdlatul
Ulama Surabaya

Aditya Bhayusakti

Departemen Ilmu Bedah,
Fakultas Kedokteran, Universitas
Nahdlatul Ulama Surabaya

Dayu Satriya Wibawa

Departemen Ilmu Bedah,
Fakultas Kedokteran, Universitas
Nahdlatul Ulama Surabaya

Abstract. Background: Kidney is an organ that plays an important role in regulating homeostasis, excrete the foreign or toxic substances, and metabolism product such as uric acid, urea, and creatinine in the body through the urine. Syzygium polyanthum, has been used in lowering uric acid levels. The purpose of this research is to tested the effect of bay leaf extract on kidney histopathology of hyperuricemia induced mice model of potassium oxonate. Methods: This study is a laboratory experimental study with a post-test only control group design, and was divided into a control group, a hyperuricemia (PO) group, an PO group with 75 mg/kg bay leaf extract, an PO group with 150 bay leaf extract and an PO group with 300 mg/kgBW bay leaf extract. The treatment was given for 14 days then histopathological examination of the kidneys was carried out with HE staining. Results: Histopathological inflammation occurred in all groups and necrosis was the most severe found in the positive control group where the administration of bay leaf extract significantly reduced inflammatory cells from the lowest to the highest dose with $P < 0.001$. Conclusion: Administration of Syzygium polyanthum affected renal histopathology in potassium oxonate-induced hyperuricemic mice.

DOI

Histori Artikel

Received: 13-10-2022

Reviewed: 27-10-2022

Accepted: 02-11-2022

Published: 17-11-2022

Kata Kunci

Syzygium polyanthum,
hyperuricemia, histopathology
kidney, potassium oxonate

Asam urat adalah produk oksidasi akhir dari metabolisme purin dan diekskresikan melalui ginjal (Johnson et al., 2011) Oleh karena itu, peningkatan kadar asam urat serum terlihat pada pasien dengan penurunan laju filtrasi glomerulus

(GFR). Namun, dalam beberapa tahun terakhir, telah diusulkan bahwa asam urat itu sendiri memainkan peran dalam patofisiologi penyakit ginjal kronis dan mungkin pada kerusakan ginjal akut. Penelitian lain telah menunjukkan bahwa

hiperurisemia menyebabkan perkembangan penyakit ginjal dan meningkatkan kematian. Oden dkk. Mendapatkan 10.956 pasien yang dibagi kedalam tiga kelompok berdasarkan persentase kadar asam urat terendah, menengah, dan tertinggi dan spesifik berdasarkan jenis kelamin (<25, 25-75, dan >75) dengan hasil akhir didapatkan penyebab kematian terbanyak adalah kardiovaskuler. (Odden et al., 2014) Risiko kematian kardiovaskular dan semua penyebab terendah terjadi pada wanita dengan kadar asam urat terendah, sedangkan risiko kematian kardiovaskular dan semua penyebab tertinggi terjadi pada pria dan wanita dengan kadar asam urat tertinggi.

Studi yang dilakukan pada tikus telah menunjukkan bahwa, dengan adanya hiperurisemia, ada perubahan mendasar pada pembuluh darah ginjal. Ryu dkk. menemukan bahwa asam urat menurunkan ekspresi E-cadherin dalam sel epitel yang mengakibatkan hilangnya kontak sel ke sel pada sel tubulus ginjal tikus. Tanpa kontak sel ke sel, sel epitel tidak dapat mengkoordinasikan untuk mensekresi zat yang dibutuhkan dalam meningkatkan aliran darah ginjal seperti oksida nitrat. Selain itu, penelitian terbaru yang menggunakan sel epitel tubulus proksimal dari ginjal pria dewasa normal telah menunjukkan bahwa peningkatan kadar asam urat menyebabkan perubahan oksidatif yang bergantung pada NADPH yang mendorong apoptosis. (Verzola et al., 2014) Temuan ini menjelaskan hubungan antara hiperurisemia dan kerusakan ginjal tubulointerstitial. Selanjutnya, Sánchez-Lozada dkk. menjelaskan bahwa tikus dengan peningkatan kadar asam urat serum memiliki hasil biopsi ginjal yang menunjukkan penebalan arteriol aferen. Penebalan arteriol ini menurunkan aliran darah ginjal. (Verzola et al., 2014)

Salah satu tanaman yang diduga berkhasiat mengatasi penyakit asam urat dengan cara menurunkan kadar asam urat dalam darah adalah ekstrak daun salam (*Syzygium polyanthum*). *Syzygium polyanthum* (Myrtaceae) identik dengan *Eugenia polyantha*. Secara lokal dikenal sebagai daun salam atau sraikayu atau sebagai daun salam Indonesia. Daun salam digunakan untuk membumbui makanan. Ekstrak daun salam menunjukkan aktivitas antimikroba dan di-

katakan bermanfaat dalam menurunkan hiperkolesterolemia, diabetes mellitus, tekanan darah tinggi, gangguan perut dan diare. Namun, dari berbagai efek daun salam masih belum diketahui efek daun salam terhadap peradangan ginjal akibat hiperurisemia. (Al-Nuaimi, 2018) Oleh karena itu, studi ini bertujuan untuk mengetahui efektifitas ekstrak daun salam terhadap kerusakan ginjal akibat hiperurisemia pada model hewan coba.

METODE

Jenis Penelitian

Penelitian ini merupakan eksperimental murni. Rancangan penelitian yang digunakan adalah rancangan dengan kelompok kontrol (*Post Test Only Control Group Design*). Penelitian dilakukan di laboratorium riset terpadu Fakultas Kedokteran Unusa dan laboratorium Farmakologi Fakultas Kedokteran Unair

Bahan percobaan

Potassium oxonate (PO) (Sigma-Aldrich Co., MO, USA), inhibitor oksidase urat, diterapkan untuk menginduksi hiperurisemia akut.

Syzygium polyanthum Wight

Daun Salam dimaserasi menggunakan etanol 96% sejumlah 7,5x berat bahan uji. Maserasi dilakukan selama 5 hari sambil dilakukan pengadukan 1x sehari. Setelah 5 hari, masing-masing maserat disaring menggunakan kain flanel. Masing-masing maserat kemudian diuapkan menggunakan rotary evaporator dengan suhu 70°C sampai mendapatkan filtrat yang cukup. Filtrat dituang dalam cawan porselein dan dilanjutkan pemanasan dengan waterbath suhu 70°C sampai terbentuk ekstrak kental.

Studi In-Vivo

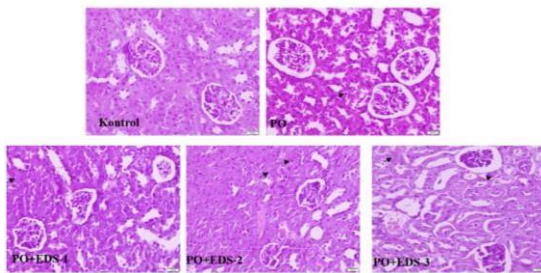
Studi ini menggunakan hewan coba musculus dengan pembagian menjadi 5 kelompok yaitu Kelompok 1 adalah kontrol (Kontrol), Kelompok 2 hiperurisemia (K2 PO), kelompok 3 hiperurisemia dan ekstrak *Syzygium polyanthum* Wight 75mg/kg BB, kelompok 4 hiperurisemia dan ekstrak *Syzygium polyanthum* Wight 155mg/kg BB, dan kelompok 5 hiperurisemia dan ekstrak *Syzygium polyanthum* Wight 300

mg/kg BB yang diberikan selama 2 minggu.

HASIL

a. Efek ekstrak daun salam pada gambaran histologi ginjal

Penelitian ini menggunakan hewan coba mencit dengan model hiperurisemia akut dengan pemberian potassium oksonat (PO) sebanyak 300 mg/kgBB secara intraperitoneal. Setelah 1 minggu pemberian PO diberikan ekstrak daun salam. Pada penelitian ini didapatkan perubahan histologi ginjal yang bermakna pada kelompok pemberian PO dibandingkan dengan kelompok kontrol. Perubahan histologi ginjal dilihat dari capsula bowment, diameter glomerulus, tubulus proximal dan sel normal serta sel nekrosis pada tubulus proximal. Berikut ini adalah gambaran histologi ginjal dengan pewarnaan hematoxilin eosin (Gambar.1)



Gambar 1 Histopatologi Ginjal mencit pada setiap kelompok dengan pembesaran 400x. PO; kelompok potassium oksonat, PO+EDS-1; kelompok potassium oksonat dan ekstrak daun salam dosis 75 mg/kgBB, PO+EDS-2; kelompok Potassium oksonat dan ekstrak daun salam dosis 150 mg/kgBB, PO+EDS-3; kelompok potassium oksonat dan ekstrak daun salam 300 mg/kgBB. → (sel normal), - → (sel nekrosis)

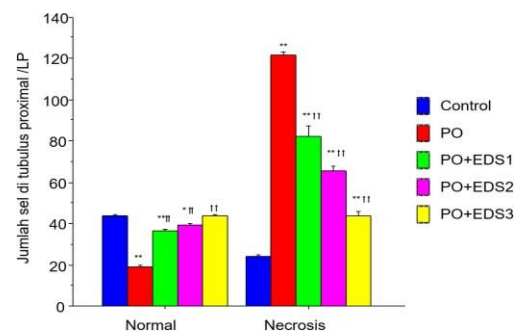
b. Efek ekstrak daun salam pada sel di tubulus proximal

Penelitian ini mendapatkan bahwa perubahan histologi ginjal diikuti dengan perubahan jumlah sel yang terdapat pada tubulus proximal. Dimana sel normal menurun dan sel yang mengalami nekrosis meningkat secara bermakna pada kelompok perlakuan dengan pemberian PO dibandingkan dengan kelompok kontrol

($P < 0.01$). Namun, kelompok perlakuan dengan pemberian ekstrak daun salam meningkatkan sel normal dan menurunkan sel nekrosis pada dosis 75 mg, 150 mg dan 300 mg secara bermakna dibandingkan dengan kelompok PO ($P < 0.05$) (tabel 1 dan gambar 2)

Tabel 1 Pengaruh Ekstrak Daun Salam pada histologi ginjal. PO; kelompok potassium oksonat, PO+EDS-1; kelompok potassium oksonat dan ekstrak daun salam dosis 75 mg/kgBB, PO+EDS-2; kelompok Potassium oksonat dan ekstrak daun salam dosis 150 mg/kgBB, PO+EDS-3; kelompok potassium oksonat dan ekstrak daun salam 300 mg/kgBB. Data mewakili mean $\pm$ SD. * $P < 0.01$; ** $P < 0.001$ dibandingkan dengan kelompok kontrol. † $P < 0.01$ dan †† $P < 0.001$ bila dibandingkan dengan kelompok PO.

Kelompok	Sel Normal	Sel Nekrosis
Kontrol	43,5 $\pm$ 2,38	24 $\pm$ 1,82 †
PO	19,25 $\pm$ 0,95**	122 $\pm$ 2,94**
PO+EDS-1	36,75 $\pm$ 1,5**	82,25 $\pm$ 10,7**††
PO+EDS-2	39,25 $\pm$ 1,25*	65,75 $\pm$ 4,34 **††
PO+EDS-3	43,75 $\pm$ 0,95	44 $\pm$ 4,54 **††



Gambar 2 Efek ekstrak daun salam pada sel di tubulus proximal Pengaruh Ekstrak Daun Salam pada histologi ginjal. PO; kelompok potassium oksonat, PO+EDS-1; kelompok potassium oksonat dan ekstrak daun salam dosis 75 mg/kgBB, PO+EDS-2; kelompok Potassium oksonat dan ekstrak daun salam dosis 150 mg/kgBB, PO+EDS-3; kelompok potassium oksonat dan ekstrak daun salam 300 mg/kgBB. Data mewakili mean

± SD. *P<0.01; **P < 0,001 dibandingkan dengan kelompok kontrol. † P < 0.01 dan †† P < 0.001 bila dibandingkan dengan kelompok PO.

PEMBAHASAN

Hiperurisemia merupakan salah satu faktor resiko terjadinya gout arthritis, terjadinya pembentukan batu ginjal dan aterosklerosis. Penelitian ini menemukan bahwa ekstrak daun salam memiliki efek proteksi kerusakan ginjal yang di induksi dengan potassium oksonat.

Penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh (Sinaga et al., 2014) mendapatkan bahwa pemberian potassium oksonat menyebabkan hiperurisemia. Hiperurisemia dapat terjadi karena terjadi peningkatan metabolisme asam urat (*overproduction*), penurunan ekskresi asam urat urin (*underexcretion*) atau kombinasi keduanya (Desideri et al., 2014). Asam urat merupakan indikator biologis aktif terhadap pertanda kerusakan mikrosirkulasi di dalam ginjal, berperan dalam pengaturan kadar NO di endotel, penghambatan proliferasi dan migrasi sel epitel, menginduksi apoptosis di sel endotel dan peningkatan peradangan melalui peningkatan *monocyte chemoattractant protein-1* (MCP1) dan kadar *C-reactive protein* (CRP) (Lisowska-Myjak, 2010). Hal ini sejalan dengan hasil penelitian ini dimana induksi potassium oksonat meningkatkan kadar asam urat di dalam darah juga menyebabkan kerusakan dari ginjal secara histologi yang di evaluasi melalui jumlah sel normal dan sel yang mengalami nekrosis di tubulus proximal yang bermakna meningkat dibandingkan dengan kelompok kontrol. Namun, pemberian ekstrak methanol daun salam meningkatkan sel normal di tubulus proksimal secara bermakna dan menurunkan nekrosis sel pada perlakuan dengan dosis 75mg, 150 mg dan 300 mg. Secara praklinis ekstrak daun salam telah terbukti dapat menurunkan hiperurisemia/asam urat didalam darah dan meningkatkan ekskresi asam urat melalui urin pada hewan coba tikus dengan hiperurisemia.(Darussalam & Kartika Rukmi, 2019; Ngestiningsih et al., 2013).

Studi lain juga mendapatkan bahwa ekstrak daun salam dapat menurunkan kadar interleukin-1 (IL-1) dan *tumor necrosis factor α*

(TNF-α) serum penderita hiperurisemia (Ngestiningsih et al., 2013). Penurunan kadar mediator inflamasi ini berkaitan dengan perbaikan dari kerusakan ginjal yang di sebabkan karena hiperurisemia. Dimana hal ini sejalan dengan penelitian sebelumnya yang membuktikan bahwa pemberian daun salam dapat meningkatkan kemampuan regenerasi tubulus renalis dengan menurunkan jumlah radikal bebas di intraseluler (Yuliana dan Tangking Widarsa, 2014). Efektivitas *Syzygium polyanthum* dalam menurunkan sel nekrosis di tubulus ginjal juga dipengaruhi oleh zat bioaktif yang terkandung didalamnya. Adapun beberapa zat bioaktif diantaranya yaitu flavonoid, tannin dan niasin. Beberapa penelitian juga menyebutkan bahwa daun salam mengandung bahan kimia seperti minyak atsiri (0,05%), citral, eugenol. *Syzygium polyanthum* kandungan bahan aktif tersebut diduga memiliki efek farmakologis. Tanin dan flavonoid adalah bahan aktif yang memiliki efek anti-inflamasi dan antimikroba, sedangkan minyak esensial memiliki efek analgesik (Darussalam & Rukmi, 2019)

KESIMPULAN

Daun salam (*Syzygium polyanthum*) memiliki efek nefroprotektif dengan menghambat nekrosis sel di tubulus proximal pada hiperurisemia yang di induksi dengan potassium oksonat.

DAFTAR RUJUKAN

- Al-Nuaimi, A. A. H. D. (2018). Extracts of Plants used as Traditional Medicines have Toxic Effect on the Liver and Kidney. *MOJ Anatomy & Physiology*, 5(2), 32–41. <https://doi.org/10.15406/mojap.2018.05.00161>
- Darussalam, M., & Kartika Rukmi, D. (2019). Peran Air Rebusan Daun Salam (*Syzygium Polyanthum*) Dalam Menurunkan Kadar Asam Urat. *Media Ilmu Kesehatan*, 5(2), 83–91. <https://doi.org/10.30989/mik.v5i2.149>
- Darussalam, M., & Rukmi, dwi kartika. (2019). *The Role Of Boiled Water Of Syzygium Polyanthum Leaves In Decreasing Hyperuricemia Levels*. September.
- Desideri, G., Castaldo, G., Lombardi, A., Mussap, M., Testa, A., Pontremoli, R., Punzi, L., & Borghi, C. (2014). Is it time to revise the

- normal range of serum uric acid levels? *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 18(9), 1295–1306.
- Johnson, R. J., Lanaspa, M. A., & Gaucher, E. A. (2011). Uric acid: a danger signal from the RNA world that may have a role in the epidemic of obesity, metabolic syndrome, and cardiorenal disease: evolutionary considerations. *Seminars in Nephrology*, 31(5), 394–399. <https://doi.org/10.1016/j.semnephrol.2011.08.002>
- Lisowska-Myjak, B. (2010). Serum and urinary biomarkers of acute kidney injury. *Blood Purification*, 29(4), 357–365. <https://doi.org/10.1159/000309421>
- Ngestiningsih, D., Widiastuti, I., Wahyu, T., Hadi, S., & Suntoko, B. (2013). Perbedaan Antara Pemberian Ekstrak Herbal (Daun Salam, Jintan Hitam Dan Daun Seledri) Dengan Allopurinol Terhadap Kadar Il-6 Dan Tnf Serum Penderita Hiperurisemia. *Medica Hospitalia : Journal of Clinical Medicine*, 1(1), 20–24. <https://doi.org/10.36408/mhjcm.v1i1.36>
- Odden, M. C., Amadu, A.-R., Smit, E., Lo, L., & Peralta, C. A. (2014). Uric acid levels, kidney function, and cardiovascular mortality in US adults: National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 1988-1994 and 1999-2002. *American Journal of Kidney Diseases : The Official Journal of the National Kidney Foundation*, 64(4), 550–557. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2014.04.024>
- Ryu, E.-S., Kim, M. J., Shin, H.-S., Jang, Y.-H., Choi, H. S., Jo, I., Johnson, R. J., & Kang, D.-H. (2013). Uric acid-induced phenotypic transition of renal tubular cells as a novel mechanism of chronic kidney disease. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*, 304(5), F471–F480. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00560.2012>
- Sinaga, A. F., Bodhi, W., & Lolo, W. A. (2014). Uji Efek Ekstrak Etanol Daun Salam (*Syzygium polyanthum* (Wight.) Walp) Terhadap Penurunan Kadar Asam Urat Diinduksi Potasium Oksonat. *PHARMACON Jurnal Ilmiah Farmasi*, 3(2), 141–145.
- Verzola, D., Ratto, E., Villaggio, B., Parodi, E. L., Pontremoli, R., Garibotto, G., & Viazzi, F. (2014). Uric acid promotes apoptosis in human proximal tubule cells by oxidative stress and the activation of NADPH oxidase NOX 4. *PloS One*, 9(12), e115210–e115210. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0115210>
- Yuliana dan Tangking Widarsa. (2014). Penurunan Kadar Glukosa Darah dan Hitung Sel Kupffer Tikus Hiperlikemik Setelah Pemberian Dekok Daun Salam. *Jurnal Veteriner*, 15(4), 541–547.