

Potensi Daun Kumis Kucing dalam Meningkatkan Hematopoiesis pada Kondisi Kerusakan Ginjal

(The Potency of *Orthosiphon Aristatus* to Improve Haematopoiesis in Renal Damage Condition)

Aryani Sismin Satyaningtjas¹, Joko Pamungkas², Siti Sa'diah³, Ietje Wientarsih⁴, Trioso Purnawarman⁵, Rini Madyastuti Purnomo⁴, Khoirun Nisa⁶, Radhitya Aryo Nugroho⁶, Cresensia Rara Hadiyanti⁶, Ronald Tarigan^{1*}

¹Divisi Fisiologi, Sekolah Kedokteran Hewan dan Biomedis, IPB University

²Divisi Mikrobiologi Medik, Sekolah Kedokteran Hewan dan Biomedis, IPB University

³Divisi Farmakologi dan Toksikologi, Sekolah Kedokteran Hewan dan Biomedis, IPB University

⁴Sub-divisi Farmasi Veteriner, Sekolah Kedokteran Hewan dan Biomedis, IPB University

⁵Divisi Kesehatan Masyarakat Veteriner, Sekolah Kedokteran Hewan dan Biomedis, IPB University

⁶Mahasiswa Program Sarjana, Sekolah Kedokteran Hewan dan Biomedis, IPB University

*Penulis untuk korespondensi: tariganronald@apps.ipb.ac.id

Diterima: 22 Juni 2023, Disetujui 3 Oktober 2023

ABSTRAK

Kerusakan ginjal berdampak pada proses eritropoiesis karena ginjal merupakan organ utama penghasil eritropoietin (EPO). Tanaman kumis kucing secara turun-temurun sudah digunakan untuk pengobatan gangguan saluran kemih, hipertensi, dan diabetes mellitus. Tanaman ini diketahui mengandung berbagai zat aktif yang bersifat nefroprotektif, seperti flavonoid, tannin, saponin, phenol, serta terpenoid. Penelitian ini bertujuan untuk melihat potensi tanaman kumis kucing untuk memperbaiki profil eritrosit pada kondisi kerusakan ginjal yang diinduksi oleh etilen glikol. Sebanyak 35 ekor tikus galur *Sprague Dawley* jantan berumur 7 bulan dibagi ke dalam 7 kelompok perlakuan. Kelompok-kelompok tersebut adalah K1 (kontrol), K2 (diberi ekstrak kumis selama 7 hari), K3 (diberi etilen glikol selama 7 hari), K4 (diberi etilen glikol selama 7 hari dan dilanjutkan ekstrak kumis kucing selama 7 hari), K5 (kombinasi etilen glikol dan ekstrak kumis kucing selama 7 hari), K6 (kombinasi etilen glikol dan ekstrak kumis kucing selama 14 hari), dan K7 (kombinasi etilen glikol dan ekstrak kumis kucing selama 14 hari dan dilanjutkan pemberian ekstrak kumis kucing selama 7 hari). Pemberian ekstrak daun kumis kucing cenderung meningkatkan jumlah eritrosit pada tikus serta cenderung menekan penurunan jumlah eritrosit saat dan setelah pemberian etilen glikol. Selain itu, pemberian ekstrak kumis kucing juga mampu menurunkan jumlah leukosit yang meningkat akibat induksi etilen glikol. Ekstrak kumis kucing memiliki potensi untuk memperbaiki proses eritropoiesis dan menekan peradangan pada kasus kerusakan ginjal.

Kata kunci: eritrosit, etilen glikol, ginjal, kumis kucing, leukosit

ABSTRACT

Renal failure can affect erythropoiesis because kidney is the main producer of erythropoietin (EPO). The cat's whisker (*Orthosiphon aristatus*) has been traditionally used in the therapy of urinary tract infection, hypertension, and diabetes mellitus. This plant contains several nephroprotective bioactives, such as flavonoid, tannin, saponin, phenol, and terpenoid. This study aimed to observe the potency of *Orthosiphon aristatus* to improve the erythrocyte profile after renal failure induced by ethylene glycol. Thirty-five Sprague Dawley rats, male, 7 months old, were divided into seven groups. Those groups were K1 (control), K2 (treated with *Orthosiphon aristatus* for seven days), K3 (induced by ethylene glycol for 7 days), K4 (induced by ethylene glycol for 7 days, followed by treatment with *Orthosiphon aristatus* for seven days), K5 (combination of ethylene glycol induction and treatment with *Orthosiphon aristatus* for seven days), K6 (combination of ethylene glycol induction and treatment with *Orthosiphon aristatus* for fourteen days), and K7 (combination of ethylene glycol induction and treatment with *Orthosiphon aristatus* for fourteen days, followed by treatment with *Orthosiphon aristatus* for seven days). The extract of *Orthosiphon aristatus* tend to increase the numbers of erythrocyte in rats and inhibit the decrease of erythrocyte's numbers after and during ethylene glycol induction. In addition, the extract of *Orthosiphon aristatus* tend to decrease the leucocyte numbers and ratio of neutrophile: lymphocyte after ethylene glycol induction. The extract of *Orthosiphon aristatus* has a potency to be used in the treatment of renal failure because of their ability to increase erythropoiesis and inhibit inflammation.

Keywords: erythrocyte, ethylene glycol, *Orthosiphon aristatus*, leukocyte

PENDAHULUAN

Eritropoietin (EPO) merupakan hormon glikoprotein yang berperan penting dalam proses eritropoiesis dan dirangsang oleh kondisi kekurangan oksigen (hipoksia) sehingga tubuh dapat meningkatkan produksi eritrosit dalam kondisi hipoksia (Jelkmann, 2011). Kerusakan ginjal umumnya diikuti oleh kekurangan eritrosit (anemia) karena mayoritas EPO (90–95%) diproduksi oleh ginjal ketika dewasa (Hayat et al., 2008). Pemberian EPO eksogen terbukti aman dan mampu memperbaiki kondisi kesehatan pasien penderita gagal ginjal dengan berbagai tingkat keparahan (Pinevich dan Petersen, 1992).

Kumis kucing (*Orthosiphon stamineus*) adalah jenis tanaman asal famili *Lamiaceae* yang sudah digunakan dalam pengobatan tradisional di India, Tiongkok, Asia Tenggara, dan Australia utara karena aktivitas antioksidan, anti-inflamasi, anti-hipertensi, anti-diabetes, anti-mikroba, dan diuretik yang dimilikinya (Faramayuda et al., 2021). Aktivitas antioksidan daun kumis kucing terkait dengan kandungan fenolat dan flavonoid yang dimilikinya (Pratiwi et al., 2010). Kandungan lainnya tanaman kumis kucing yaitu minyak atsiri, orthosiphon glikosida, saponin, garam kalium serta myoinositol (Cyntia & Widodo, 2012). Tanaman kumis kucing juga diketahui memiliki khasiat nefroprotektif (melindungi ginjal dari kerusakan) karena mampu mencegah penurunan fungsi ginjal dengan menurunkan kadar ureum dan kreatinin darah serta meningkatkan laju filtrasi glomerulus (Tandi et al., 2017).

Berbagai tanaman dari famili *Lamiaceae*, seperti *Hyptis martiusii* dan *Ocimum suave* mampu meningkatkan profil eritrosit tikus (jumlah eritrosit, hemoglobin, dan hematokrit) (Muhammad et al., 2018). Akan tetapi, belum ada informasi mengenai pengaruh tanaman kumis kucing terhadap gambaran eritrosit. Penelitian ini bertujuan untuk melihat kemampuan tanaman kumis kucing (*Orthosiphon stamineus*) dalam mengembalikan atau menjaga fungsi ginjal dalam memproduksi EPO yang mengatur proses eritropoiesis dan khasiatnya sebagai anti-inflamasi. Kerusakan ginjal dapat diinduksi melalui,, pemberian berbagai jenis senyawa yang bersifat nefrotoksik, salah satunya etilen glikol. Kerusakan ginjal akibat pemberian etilen glikol disebabkan oleh akumulasi batu ginjal jenis kalsium oksalat dan berlanjut pada peradangan sepanjang saluran kemih (Touhami et al., 2007; Hovda et al., 2010). Hasil dari penelitian ini diharapkan melengkapi khasiat tanaman kumis kucing sebagai nefroprotektor yang dapat dijadikan sebagai alternatif untuk pengembangan obat herbal untuk gangguan ginjal, terutama batu ginjal (nefrolitiasis).

BAHAN DAN METODE

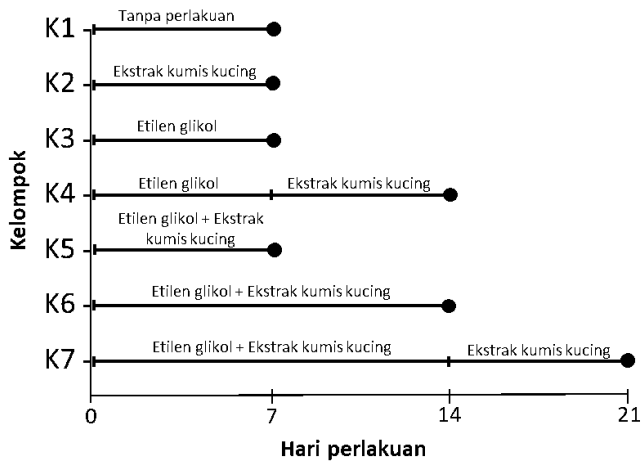
Penyiapan ekstrak etanol daun kumis kucing dan etilen glikol

Proses ekstraksi tanaman kumis kucing dilakukan di Balai Penelitian Tanaman Rempah dan Obat, Bogor. Daun tanaman kumis kucing dikeringkan dalam oven pengering dengan suhu 50°C hingga kering, lalu dibuat menjadi serbuk dengan menggunakan mesin penggiling. Serbuk daun kumis kucing lalu dimaserasi dengan pelarut etanol 96% pada perbandingan 1:10 selama 3 hari sambil dilakukan pengadukan 2-3 kali dalam sehari. Hasil maserasi (maserat) kemudian dipisahkan dari ampasnya dengan penyaring dan dikeringkan dengan menggunakan rotary evaporator untuk menghasilkan ekstrak kental. Ekstrak kental dilarutkan dalam akuades (8,575%) dan lalu ditambahkan dengan gum arab 5% dari bobot ekstrak kental. Etilen glikol dilarutkan dengan akuades untuk menghasilkan konsentrasi 0,75% yang digunakan untuk menginduksi kerusakan ginjal. Dosis ekstrak daun kumis kucing yang digunakan yaitu 245 mg/kg BB tikus dan dosis etilen glikol yaitu 21,43 mg/kg BB. Pemberian etilen glikol dengan dosis tersebut mampu menghasilkan kristal kalsium oksalat dihidrat sebesar 83,3% (Purwono et al. 2019). Kedua sediaan tersebut (etilen glikol dan ekstrak daun kumis kucing) diberikan secara oral menggunakan sonde lambung sebanyak masing-masing 1 ml per ekor tikus.

Persiapan hewan coba

Penelitian ini telah mendapat persetujuan dari Komisi Etik Hewan (KEH) Fakultas Kedokteran Hewan Institut Pertanian Bogor (IPB) dengan nomor 125/KEH/SKE/IV/2019. Sebanyak 35 ekor tikus galur *Sprague Dawley*, jantan, berumur 7 bulan, dengan bobot badan 150–200 gram, dimasukkan ke dalam kandang berupa boks plastik berukuran 55x37x17 cm. Kandang tersebut dilengkapi dengan bedding berupa serbuk gergaji. Percobaan diawali dengan aklimatisasi selama 2 minggu untuk menyesuaikan kondisi hewan terhadap pakan, minum, dan lingkungan. Tikus diberikan pakan komersial berupa pelet sebanyak 10% dari bobot badannya dan minum secara *ad libitum*. Tikus dibagi ke dalam 7 kelompok dengan 5 ekor tikus per kelompok (Gambar 1), yaitu tikus yang tidak diberi perlakuan atau kontrol (K1), tikus yang diberi ekstrak kumis kucing selama 7 hari (K2), tikus yang diberi etilen glikol selama 7 hari (K3), tikus yang diberi etilen glikol selama 7 hari dan dilanjutkan dengan pemberian ekstrak kumis kucing selama 7 hari (K4), tikus yang diberi kombinasi etilen glikol dan ekstrak kumis kucing selama 7 hari (K5), tikus yang diberi kombinasi

etilen glikol dan ekstrak kumis kucing selama 14 hari (K6), dan tikus yang diberi kombinasi etilen glikol dan ekstrak kumis kucing selama 14 hari dan ekstrak kumis kucing selama 7 hari (K7).



Gambar 1 Pembagian kelompok perlakuan dan rancangan percobaan. Pengambilan darah dilakukan di akhir hari perlakuan (•).

Perlakuan dan pengambilan data

Pengambilan darah dilakukan pada hari ke-7 setelah perlakuan untuk kelompok K1, K2, K3, dan K5; hari ke-14 setelah perlakuan untuk kelompok K4 dan K6; serta hari ke-21 setelah perlakuan untuk kelompok K7. Tikus dianestesi menggunakan kombinasi ketamin HCl 10% (75 mg/kg BB) dan xylazin HCl 2% (5 mg/kg BB) secara intraperitoneal. Sebanyak 3 ml darah diambil secara intrakardial dan dimasukkan ke dalam tabung yang terdapat antikoagulan *Dipotassium Ethylenediaminetetraacetic acid* (K2-EDTA). Pemeriksaan hematologi yang dilakukan meliputi jumlah total eritrosit, jumlah total leukosit, nilai hematokrit, kadar hemoglobin, dan diferensial leukosit. Penghitungan jumlah total eritrosit dan total leukosit dilakukan dengan metode hemositometer dengan larutan pengencer Hayem untuk eritrosit dan Turk untuk leukosit. Kadar hemoglobin diukur dengan menggunakan metode Sahli dan hematokrit diukur dengan menggunakan metode mikrohematokrit (Ghai, 2012). Nilai jumlah total eritrosit, kadar hemoglobin, dan nilai hematokrit kemudian dipakai untuk penghitungan indeks eritrosit yang meliputi *Mean Corpuscular Volume* (MCV), *Mean Corpuscular Hemoglobin* (MCH), dan *Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration* (MCHC). Diferensial leukosit yang meliputi limfosit, neutrofil, basofil, eosinofil, dan monosit, dihitung pada preparat ulas darah yang diwarnai Giemsa.

Analisis data

Data jumlah eritrosit, hematokrit, kadar hemoglobin, jumlah leukosit, dan diferensial leukosit antar kelompok perlakuan (K1–K7) dianalisis dengan menggunakan *one way-Analysis of Variance* (*one way-ANOVA*). Jika terdapat perbedaan, analisis data dilanjutkan dengan uji lanjut Tukey pada taraf kepercayaan 95% dengan menggunakan *Minitab Version 16*.

HASIL

Profil eritrosit

Data profil eritrosit berupa jumlah total eritrosit, nilai hematokrit, dan kadar hemoglobin disajikan di Tabel 1. Pemberian etilen glikol selama 7 hari cenderung menurunkan jumlah eritrosit (kelompok K3) dibandingkan dengan kontrol (kelompok K1) meskipun masih kisaran nilai normal, yaitu $3.8-6.68 \times 10^6$ sel/mm³ (Delwatta et al. 2018). Sebaliknya, pemberian ekstrak kumis kucing selama 7 hari cenderung meningkatkan jumlah eritrosit (kelompok K2) dibandingkan dengan kontrol (kelompok K1) dan berada di atas kisaran nilai normal (Delwatta et al. 2018). Pemberian ekstrak kumis kucing selama 7 hari setelah pemberian etilen glikol selama 7 hari (kelompok K4) meningkatkan jumlah eritrosit secara signifikan ($p < 0,05$) dibandingkan setelah diberikan etilen glikol selama 7 hari (kelompok K3), serta berada di atas kisaran nilai normal (Delwatta et al. 2018). Pemberian ekstrak kumis kucing bersamaan dengan etilen glikol selama 7 hari (kelompok K5) dan selama 14 hari (kelompok K6) mampu mencegah penurunan jumlah eritrosit yang tajam seperti saat diberikan etilen glikol saja (kelompok K3). Pemberian ekstrak kumis kucing dan etilen glikol bersamaan selama 14 hari (kelompok K6) memiliki jumlah eritrosit yang lebih tinggi dibandingkan pemberian ekstrak kumis kucing dan etilen glikol selama 7 hari (kelompok K5) serta masih berada dalam kisaran nilai normal. Penambahan waktu pemberian ekstrak kumis kucing selama 7 hari (kelompok K7) juga mampu meningkatkan jumlah eritrosit dibandingkan kelompok K6.

Berbanding terbalik dengan jumlah eritrosit, nilai hematokrit dan kadar hemoglobin tidak dipengaruhi oleh pemberian etilen glikol dan ekstrak kumis kucing serta kombinasi keduanya. Nilai hematokrit dan kadar hemoglobin fluktuatif dan tidak ada perbedaan yang signifikan antar kelompok perlakuan (K1–K7). Indeks eritrosit yang dihitung meliputi *Mean Corpuscular Volume* (MCV), *Mean Corpuscular Haemoglobin* (MCH) dan *Mean Corpuscular Haemoglobin Concentration* (MCHC). Nilai MCV dan MCH berbanding terbalik

terhadap jumlah eritrosit. Peningkatan jumlah eritrosit pasca pemberian ekstrak kumis kucing (kelompok K2) mengakibatkan nilai MCV dan MCH yang lebih rendah dibandingkan kelompok kontrol (kelompok K1) tetapi masih dalam kisaran nilai normal (Delwatta *et al.* 2018). Pemberian ekstrak kumis kucing (kelompok K2) juga meningkatkan nilai MCHC secara signifikan dibandingkan kontrol (kelompok K1) dan pemberian etilen glikol (kelompok K3).

Profil leukosit

Profil leukosit berupa jumlah total leukosit dan presentase jenis leukosit disajikan di Tabel 2. Pemberian etilen glikol selama 7 hari (kelompok K3) meningkatkan jumlah total leukosit dibandingkan kontrol (kelompok K1) dengan perubahan komposisi leukosit, yaitu peningkatan persentase neutrofil dan penurunan persentase limfosit. Sebaliknya, pemberian ekstrak kumis kucing (kelompok K2) tidak memengaruhi jumlah total leukosit serta persentase neutrofil dan limfosit. Dampak pemberian ekstrak kumis kucing baru terlihat pada kondisi patologis akibat pemberian etilen glikol. Pemberian ekstrak kumis kucing setelah pemberian etilen glikol (kelompok K4) mampu menekan pelepasan leukosit ke aliran darah sehingga memiliki peningkatan jumlah leukosit yang lebih rendah serta penurunan persentase neutrofil dan peningkatan persentase limfosit, dibandingkan pemberian etilen glikol saja (kelompok K3). Jumlah total leukosit pada kelompok K5 (kombinasi etilen glikol dan ekstrak kumis kucing) selama 7 hari meningkat secara signifikan ($p < 0.05$) dibanding kelompok K1 yang disertai dengan peningkatan persentase neutrofil dan penurunan persentase limfosit yang signifikan ($p < 0.05$). Akan tetapi perubahan jumlah total leukosit, persentase neutrofil, dan limfosit tersebut masih kisaran nilai normal (Delwatta *et al.* 2018). Lama pemberian ekstrak kumis kucing berbanding terbalik dengan jumlah leukosit. Pemberian ekstrak kumis kucing dan etilen glikol secara bersamaan selama 14 hari (kelompok K6) menghasilkan jumlah total leukosit yang lebih rendah dibandingkan pemberian ekstrak kumis kucing dan etilen glikol secara bersamaan selama 7 hari (kelompok K5). Penambahan waktu pemberian ekstrak kumis kucing selama 7 hari (kelompok K7) menurunkan jumlah leukosit secara signifikan ($p < 0,05$) dibandingkan kelompok K6 serta mampu mengembalikan persentase neutrofil dan limfosit seperti kontrol (kelompok K1).

PEMBAHASAN

Etilen glikol merupakan agen nefrotoksik yang paling umum digunakan untuk merangsang kerusakan ginjal pada hewan coba (Aslan & Aksoy, 2015). Etilen glikol adalah senyawa organik larut air yang dimetabolisme oleh enzim *alcohol dehydrogenase* di hati menjadi empat senyawa toksik, yaitu glikoaldehida, glikolat, glikosilat, dan oksalat. Oksalat lalu akan mengikat kalsium membentuk kristal kalsium-oksalat. Selain mengakibatkan hipokalsemia, mayoritas kristal kalsium oksalat akan terdeposit di ginjal, otak, hati, jantung, dan pembuluh darah (Song *et al.*, 2017). Akumulasi kristal kalsium oksalat di ginjal dapat membentuk batu ginjal dan menjadi faktor pemicu utama kasus gagal ginjal akut (McMartin, 2009; Alelign & Petros, 2018).

Meskipun belum ada informasi tentang hubungan langsung antara induksi etilen glikol dan penurunan produksi eritropoietin (EPO), produksi EPO akan menurun pada individu yang mengalami gagal ginjal sehingga peluang terjadinya anemia meningkat (Ramanath *et al.* 2012). EPO merupakan stimulator utama eritropoiesis di dalam tubuh dan mayoritas diproduksi di ginjal. Kecenderungan penurunan jumlah total eritrosit pasca pemberian etilen glikol (Kelompok K3) mengindikasikan adanya hambatan terhadap sintesis EPO sehingga mengganggu proses eritropoiesis walaupun tidak sampai mengakibatkan anemia (Delwatta *et al.* 2018).

Akumulasi kristal kalsium oksalat di ginjal memicu reaksi peradangan yang ditandai dengan peningkatan infiltrasi leukosit, terutama neutrofil, pada kelompok mendapat induksi etilen glikol saja (Kelompok K3), serta kombinasi etilen glikol dan ekstrak kumis kucing (Kelompok K5 dan K6) (Tabel 2). Kerusakan jaringan akan merangsang migrasi leukosit dari sumsum tulang ke aliran darah untuk menuju ke lokasi peradangan. Peningkatan jumlah total leukosit melebihi kisaran nilai normal atau leukositosis juga ditemukan pada pasien yang mengalami keracunan etilen-glikol (Lovrić *et al.*, 2007). Peradangan merupakan respon pertahanan tubuh organisme terhadap berbagai jenis stimulus, seperti agen infeksius, senyawa toksik, kimia, dan fisik. Sitokin-sitokin pro-inflamasi (TNF- α , IL-1, dan IL-18) yang umumnya dilepaskan oleh monosit dan makrofag di tempat peradangan akan meningkatkan pelepasan sitokin lain serta mengaktifasi sel radang. Sebagai contoh, TNF- α yang dikenal sebagai sitokin pro-inflamasi terkuat dalam memediasi respon imun, merangsang sel-sel mononuklear fagositik untuk

Tabel 1. Jumlah eritrosit, nilai hematokrit, kadar hemoglobin, dan indeks eritrosit tikus yang diinduksi etilen glikol dan diberi kumis kucing.

Parameter	K1	K2	K3	K4	K5	K6	K7	Nilai normal
Jumlah eritrosit ($\times 10^6$ butir/ mm^3)	6,45 \pm 0,23 ^{ab}	8,07 \pm 0,98 ^a	5,94 \pm 0,21 ^b	7,28 \pm 0,40 ^a	6,18 \pm 0,44 ^b	6,43 \pm 0,68 ^{ab}	6,51 \pm 0,21 ^{ab}	3,8 - 6,68
Hematokrit (%)	42,25 \pm 1,04 ^a	35,85 \pm 4,23 ^a	40,25 \pm 1,25 ^a	39,15 \pm 3,98 ^a	41,0 \pm 1,27 ^a	38,55 \pm 2,63 ^a	37,35 \pm 3,44 ^a	18 - 48
Hemoglobin (gr%)	13,30 \pm 2,20 ^a	12,97 \pm 0,36 ^a	13,27 \pm 0,72 ^a	12,97 \pm 1,03 ^a	11,65 \pm 0,25 ^a	10,60 \pm 1,33 ^a	10,90 \pm 0,98 ^a	10,4 - 16,5
MCV (fl)	68,76 \pm 7,02 ^b	40,04 \pm 5,96 ^a	63,03 \pm 6,86 ^b	56,81 \pm 6,09 ^b	65,15 \pm 3,88 ^b	61,86 \pm 5,87 ^b	57,44 \pm 6,49 ^b	29,41 - 123,07
MCH (pg)	20,65 \pm 3,58 ^a	15,60 \pm 3,01 ^a	18,02 \pm 1,50 ^a	17,89 \pm 2,05 ^a	19,57 \pm 1,56 ^a	18,78 \pm 1,78 ^a	16,77 \pm 1,96 ^a	18,37 - 36,98
MCHC (%)	29,72 \pm 7,77 ^{ab}	39,69 \pm 6,35 ^b	26,92 \pm 2,33 ^a	31,84 \pm 6,56 ^{ab}	29,39 \pm 1,56 ^{ab}	30,52 \pm 5,28 ^{ab}	29,19 \pm 0,69 ^{ab}	25,41 - 80,55

Keterangan: K1 (tanpa perlakuan), K2 (ekstrak kumis kucing selama 7 hari), K3 (etilen glikol selama 7 hari), K4 (etilen glikol selama 7 hari dilanjutkan ekstrak kumis kucing 7 hari), K5 (etilen glikol dan ekstrak kumis kucing selama 7 hari), K6 (etilen glikol dan ekstrak kumis kucing selama 14 hari), K7 (etilen glikol dan ekstrak kumis kucing selama 14 hari, dilanjutkan ekstrak kumis kucing selama 7 hari). Kisaran nilai normal profil eritrosit untuk tikus jenis *Sprague Dawley* jantan menurut Delwatta et al. (2018).

Data disajikan dalam bentuk rata-rata dengan standar deviasi ($x \pm SD$).

Huruf superscript (a,b) yang berbeda pada baris yang sama menunjukkan perbedaan yang nyata ($p < 0.05$)

Tabel 2. Jumlah leukosit, dan differensiasi leukosit tikus yang diinduksi etilen glikol dan diberi kumis kucing.

Parameter	K1	K2	K3	K4	K5	K6	K7	Nilai normal
Jumlah leukosit ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	7,01 \pm 0,23 ^b	6,97 \pm 0,22 ^b	9,12 \pm 0,44 ^{ab}	7,98 \pm 1,68 ^{ab}	10,45 \pm 1,96 ^a	9,83 \pm 1,47 ^{ab}	6,97 \pm 0,22 ^b	4,4 - 14,8
Neutrofil (%)	15,25 \pm 2,06 ^b	15,75 \pm 1,25 ^b	28,75 \pm 3,59 ^{ab}	20,50 \pm 2,38 ^b	34,75 \pm 8,65 ^a	20,00 \pm 8,65 ^b	15,75 \pm 1,25 ^b	13 - 36
Eosinofil (%)	3,75 \pm 1,50 ^a	3,25 \pm 1,25 ^a	2,25 \pm 0,50 ^a	2,25 \pm 1,50 ^a	3,50 \pm 1,73 ^a	1,25 \pm 1,25 ^a	3,25 \pm 1,25 ^a	0 - 6
Basofil (%)	0,00 \pm 0,00 ^a	0,00 \pm 0,00 ^a	0,00 \pm 0,00 ^a	0,00 \pm 0,00 ^a	0,00 \pm 0,00 ^a	0,00 \pm 0,00 ^a	0,00 \pm 0,00 ^a	0 - 2
Limfosit (%)	80,00 \pm 0,81 ^a	79,75 \pm 2,06 ^a	65,00 \pm 3,46 ^{ab}	76,25 \pm 2,50 ^{ab}	61,25 \pm 8,46 ^b	68,25 \pm 13,0 ^{ab}	79,75 \pm 2,06 ^a	61 - 86
Monosit (%)	2,75 \pm 0,95 ^a	2,75 \pm 0,95 ^a	1,50 \pm 0,57 ^a	1,75 \pm 0,50 ^a	1,50 \pm 1,00 ^a	1,75 \pm 0,50 ^a	2,75 \pm 0,95 ^a	0 - 1

Keterangan: K1 (tanpa perlakuan), K2 (ekstrak kumis kucing selama 7 hari), K3 (etilen glikol selama 7 hari), K4 (etilen glikol selama 7 hari dilanjutkan ekstrak kumis kucing 7 hari), K5 (etilen glikol dan ekstrak kumis kucing selama 7 hari), K6 (etilen glikol dan ekstrak kumis kucing selama 14 hari), K7 (etilen glikol dan ekstrak kumis kucing selama 14 hari, dilanjutkan ekstrak kumis kucing selama 7 hari).

Kisaran nilai normal profil leukosit untuk tikus jenis *Sprague Dawley* jantan menurut Delwatta et al. (2018).

Data disajikan dalam bentuk rata-rata dengan standar deviasi ($x \pm SD$).

Huruf superscript (a,b) yang berbeda pada baris yang sama menunjukkan perbedaan yang nyata ($p < 0.05$)

menghasilkan sitokin-sitokin pro-inflamasi (IL-1, IL-6, IL-18). Jumlah IL-18 di epitel tubulus proksimal ginjal dilaporkan meningkat pada kasus kerusakan ginjal dan gagal ginjal akut (Schindler et al., 2001).

Induksi etilen glikol (Kelompok K3) juga mengakibatkan stres oksidatif yang ditandai dengan peningkatan persentase neutrofil dan penurunan persentase limfosit (Tabel 2). Peningkatan persentase neutrofil dan penurunan persentase limfosit juga terjadi pada kelompok K5 yang mendapatkan ekstrak

kumis kucing bersamaan dengan induksi etilen glikol (Tabel 2). Akan tetapi, tidak terdapat perbedaan profil leukosit yang signifikan antara kelompok K3 dan K5. Respon stres ditandai dengan peningkatan pelepasan hormon glukokortikoid dari kelenjar adrenal. Pada pemberian glukokortikoid eksogen, terjadi peningkatan jumlah neutrofil (neutrophilia) dan penurunan jumlah limfosit (limfopenia). Rasio neutrofil: limfosit dijadikan sebagai indeks stress pada berbagai jenis hewan (mamalia, amfibia, reptil,

dan aves) dan nilainya berbanding lurus dengan kadar hormon glukokortikoid dalam darah dan besarnya tingkat stres (Davis *et al.*, 2008). Sebagai respon terhadap sekresi hormon glukokortikoid, limfosit akan menepi ke endotel untuk bermigrasi ke jaringan tubuh, seperti limfonodus, limpa, sumsum tulang, dan kulit. Migrasi limfosit dari aliran darah ini mengakibatkan penurunan jumlah limfosit secara signifikan. Sebaliknya, glukokortikoid menstimulasi pelepasan neutrofil dari sumsum tulang ke aliran darah, sehingga terjadi peningkatan jumlah neutrofil dalam darah (Ince *et al.* 2019).

Ekstrak kumis kucing cenderung meningkatkan eritropoiesis karena terjadi peningkatan jumlah eritrosit pada tikus yang diberikan ekstrak kumis kucing (Kelompok K2). Peningkatan jumlah eritrosit juga ditemukan pasca pemberian ekstrak air kumis kucing pada tikus (Muhammad *et al.*, 2018). Peningkatan jumlah eritrosit tersebut diduga karena aktivitas antioksidan dari flavonoid dan asam fenolat yang terkandung dalam tanaman kumis kucing. Aktivitas antioksidan yang terdapat ekstrak kumis kucing terkonfirmasi dengan penurunan rasio neutrofil: limfosit pada kelompok K2, K5, K6 dan K7

Kecenderungan peningkatan jumlah total eritrosit yang ditemukan pada kelompok K4 dan K5 menunjukkan potensi tanaman kumis kucing dapat digunakan pada terapi penyakit-penyakit yang disertai dengan anemia. Tanaman kumis kucing mampu mencegah terjadinya penurunan jumlah eritrosit akibat induksi etilen glikol dan mengembalikan jumlah eritrosit ke kisaran normal. Selain pengaruh dosis ekstrak kumis kucing terhadap jumlah eritrosit, terdapat juga pengaruh lama pemberian terhadap jumlah eritrosit yang cenderung meningkatkan jumlah total eritrosit (Tabel 1). Eritrosit diperlengkapi dengan sistem antioksidan yang dapat melindunginya dari radikal bebas serta membantu perbaikan komponen intrasel saat mengalami stres oksidatif akibat infeksi patogen, demam, dan masuknya oksidan (Van Zwieten *et al.*, 2014). Penambahan antioksidan asal tanaman kumis kucing akan mengubah keseimbangan antioksidan-radikal bebas di dalam eritrosit sehingga meningkatkan jumlah eritrosit. Antioksidan terbukti mampu meningkatkan parameter eritrosit pada penderita talasemia (Karimi *et al.*, 2010).

Pemberian ekstrak daun kumis kucing dengan dosis 245 mg/kg BB cenderung meningkatkan jumlah eritrosit pada tikus serta cenderung menekan penurunan jumlah eritrosit saat dan setelah pemberian etilen glikol. Selain itu, pemberian ekstrak kumis kucing juga mampu menurunkan jumlah leukosit yang meningkat akibat induksi etilen glikol. Ekstrak kumis kucing memiliki potensi untuk memperbaiki proses

eritropoiesis dan menekan peradangan pada kasus kerusakan ginjal.

"Penulis menyatakan tidak ada konflik kepentingan dengan pihak-pihak yang terkait dalam penelitian ini"

DAFTAR PUSTAKA

- Alelign T, Petros B. 2018. Kidney stone disease: an update on current concepts. *Advances in Urology* 2018; 3068365. 2018.
- Aslan Z, Aksoy L. 2015. Anti-inflammatory effects of royal jelly on ethylene glycol induced renal inflammation in rats. *Journal of the Brazilian Society of Urology*, 41(5): 1008–1013.
- Cyntia V, Widodo A. 2012. Pengaruh Pemberian Ekstrak Daun Kumis Kucing (*Orthosiphon aristatus*) Terhadap Penurunan Kadar Glukosa Darah Tikus Wistar Yang Diinduksi Alokasan. *Jurnal Kedokteran Diponegoro*. 1(1):112493.
- Davis AK, Maney DL, Maerz JC. 2008. The use of leukocyte profiles to measure stress in vertebrates: a review for ecologists. *Functional Ecology*, 22(5):760–772.
- Delwatta SL, Gunatilake M, Baumans V, Seneviratne MD, Dissanayaka MLB, Batagoda SS, Udagedara AH, Walpola PB. 2018. Reference values for selected hematological, biochemical and physiological parameters of Sprague-Dawley rats at the Animal House, Faculty of Medicine, University of Colombo, Sri Lanka. *Animal Models and Experimental Medicine*. 1(4):250–254.
- Faramayuda F, Julian S, Mariani TS, Elfahmi E, Sukrasno S. 2021. Flavonoid pada Tanaman Kumis Kucing (*Orthosiphon stamineus* Benth.): Review: Flavonoid Compounds in *Orthosiphon stamineus*. Di dalam: *Proceeding of Mulawarman Pharmaceuticals Conferences (Proc. Mul. Pharm. Conf.)*. Volume ke-13. hlm 281–287.
- Ghai CL. 2012. *A Textbook of Practical Physiology*. JP Medical Ltd.
- Hayat A, Haria D, Salifu MO. 2008. Erythropoietin stimulating agents in the management of anemia of chronic kidney disease. *Patient Preference and Adherence*. 2008 Feb 2:195-200.
- Hovda KE, Guo C, Austin R, McMartin KE. 2010. Renal toxicity of ethylene glycol results from internalization of calcium oxalate crystals by proximal tubule cells. *Toxicology Letters*. 192(3):365–372.
- Ince LM, Weber J, Scheiermann C. 2019. Control of leukocyte trafficking by stress-associated hormones. *Frontiers in Immunology* 9:3143.

- Jelkmann W. 2011. Regulation of erythropoietin production. *Journal of Physiology*. 589(6):1251–1258.
- Karimi M, Mohammadi F, Behmanesh F, Samani SM, Borzouee M, Amoozgar H, Haghpanah S. 2010. Effect of combination therapy of hydroxyurea with l-carnitine and magnesium chloride on hematologic parameters and cardiac function of patients with β -thalassemia intermedia. *European Journal of Haematology* 84(1): 52-58.
- Lovrić M, Granić P, Čubrilo-Turek M, Lalić Z, Sertić J. 2007. Ethylene glycol poisoning. *Forensic Science International*. 170(2–3):213–215.
- McMartin K. 2009. Are calcium oxalate crystals involved in the mechanism of acute renal failure in ethylene glycol poisoning?. *Clinical Toxicology*. 47(9):859–869.
- Muhammad H, Omar MH, Isa ML, Thani N, Rasid ENI, Awang N. 2018. Male reproductive toxicity studies of *Orthosiphon stamineus* aqueous extract in Sprague Dawley rats. *Journal of Medicinal Plants Studies* 2018; 6(5): 07–14.
- Pinevich AJ, Petersen J. 1992. Erythropoietin therapy in patients with chronic renal failure. *Western Journal of Medicine*. 157(2):154.
- Pratiwi P, Suzery M, Cahyono B. 2010. Total fenolat dan flavonoid dari ekstrak dan fraksi daun kumis kucing (*Orthosiphon stamineus* b.) jawa tengah serta aktivitas antioksidannya. *Jurnal Sains Dan Matematika*. 18(4):140–148.
- Purwono RM, Wientarsih I, Widodo S, Purwaningsih EH, Harlina E. 2019. Gambaran kristal urin pada hewan model nefrolitiasis hasil induksi etilen glikol. *ARSHI Veterinary Letters*. 3(1):19–20.
- Ramanath V, Gupta D, Jain J, Chaudhary K, Nistala R. 2012. Anemia and chronic kidney disease: making sense of the recent trials. *Reviews on Recent Clinical Trials*. 7(3):187–196.
- Schindler H, Lutz MB, Röllinghoff M, Bogdan C. 2001. The production of IFN- γ by IL-12/IL-18-activated macrophages requires STAT4 signaling and is inhibited by IL-4. *The Journal of Immunology*. 166(5):3075–3082.
- Song CH, Bae HJ, Ham YR, Na KR, Lee KW, Choi DE. 2017. A case of ethylene glycol intoxication with acute renal injury: successful recovery by fomepizole and renal replacement therapy. *Electrolytes & Blood Pressure*. 15(2):47–51.
- Tandi J, Roem M, Yuliet Y. 2017. Efek Nefroprotektif Kombinasi Ekstrak Daun Gedi Merah dan Daun Kumis Kucing pada Tikus Induksi Etilen Glikol. *Journal Of Tropical Pharmacy And Chemistry*. 4(1):27–34.
- Touhami M, Laroubi A, Elhabazi K, Loubna F, Zrara I, Eljahiri Y, Oussama A, Grases F, Chait A. 2007. Lemon juice has protective activity in a rat urolithiasis model. *BMC Urology*. 7(1):1–10.
- Van Zwieten R, Verhoeven AJ, Roos D. 2014. Inborn defects in the antioxidant systems of human red blood cells. *Free Radical Biology and Medicine*. 67:377–386.