



EFEK PREVENTIF EKSTRAK DAUN KENTUT (*Paederia foetida* L.) TERHADAP KADAR INTERLEUKIN-6 PADA MENCIT MODEL SEPSIS YANG DIINDUKSI *Escherichia coli*

PREVENTIVE EFFECT OF FART LEAVES EXTRACT (*Paederia foetida* L.) ON INTERLEUKIN-6 LEVELS IN sepsis model mice induced by *Escherichia coli*

Lisa Savitri^{1a)}, Elfred Rinaldo Kasimo^{2b)}

¹Universitas Kadiri, Jalan Selomangleng No. 1, Kota Kediri, Telp.(0354)771649

²Universitas Kadiri, Jalan Selomangleng No. 1, Kota Kediri, Telp.(0354)771649

e-mail: ^{a)}lisasavitri@unik-kediri.ac.id, ^{b)}elferdreno@unik-kediri.ac.id

Received: 26 Agustus 2022

Revised: 25 Oktober 2022

Accepted: 10 Oktober 2022

ABSTRAK

Sepsis adalah kondisi medis darurat yang menggambarkan respon imunologi sistemik tubuh dan perubahan nukleotida pada gen yang mengkodekan interleukin-6 (IL-6) yang menghasilkan polimorfisme sehingga meningkatkan risiko kematian karena sepsis. Terapi berbasis imunoterapi yang ditargetkan sebagian besar belum terbukti efektif hingga saat ini. Oleh karena itu, diperlukan tindakan yang lebih mengarah pada tindakan preventif, salah satunya dengan menggunakan daun kentut (*Paederia foetida* L.). Mencit yang telah diadaptasikan diberikan perlakuan selama 14 hari dengan variasi sebagai berikut: 1) kelompok mencit yang tidak diberikan sonde lambung (N), 2) kelompok mencit diberikan aquades, 3) kelompok mencit diberikan ciprofloxacin, 4) kelompok mencit diberikan ekstrak daun kentut dengan dosis 100 mg/kgBB, 5) kelompok mencit diberikan ekstrak daun kentut dengan dosis 300 mg/kgBB, dan 6) kelompok mencit diberikan ekstrak daun kentut dengan dosis 500 mg/kgBB. Mencit yang telah diberikan perlakuan diinjeksi pada bagian peritoniumnya dengan *E. coli* dengan dosis 1×10^5 CFU/mL. Mencit setelah 24 jam pasca pemaparan polimikroba sepsis akan memperlihatkan kejadian apoptosis. Berdasarkan hasil ELISA, kadar IL-6 N sebesar 1625,83 pg/mL, K- sebesar 2656,17 pg/mL, K+ sebesar 2033,21 pg/mL, P1 sebesar 2272,67 pg/mL, P2 sebesar 2175,83 pg/mL, dan P3 sebesar 2064,83 pg/mL. Mekanisme antiinflamasi pada sepsis diduga disebabkan oleh kandungan saponin, flavonoid, dan minyak atsiri yang terdapat di dalam ekstrak daun kentut. Mekanisme antiinflamasi yang paling mungkin adalah diduga saponin mampu berinteraksi dengan banyak membran lipid, seperti fosfolipid yang merupakan prekursor prostaglandin dan mediator inflamasi lainnya.

Kata Kunci: daun kentut, kadar interleukin-6, sepsis

ABSTRACT

Sepsis is a medical emergency condition that describes the body's systemic immunological response and nucleotide changes in the gene that encodes interleukin-6 (IL-6) which results in polymorphisms that increase the risk of death due to sepsis. Targeted immunotherapy-based therapies have largely not been proven effective to date. Therefore, actions are needed that are more directed at preventive measures, one of which is by using fart leaves (*Paederia foetida* L.). Adapted mice were given treatment for 14 days with the following variations: 1) the group of mice that were not given gastric tube (N), 2) the group of mice that were given distilled water, 3) the group of mice that were given ciprofloxacin, 4) the group of mice that were given fart leaf extract with dose of 100 mg/kgBB, 5) the mice group was given fart leaf extract at a dose of 300 mg/kgBB, and 6) the mice group was given fart leaf extract at a dose of 500 mg/kgBB. The treated mice were injected into their peritoneum with *E. coli* at a dose of 1×10^5 CFU/mL. Mice after 24 hours after exposure to septic polymicrobials will show apoptotic events. Based on the ELISA results, the IL-6 N level was 1625.83 pg/mL, K- was 2656.17 pg/mL, K+ was 2033.21 pg/mL, P1 was 2272.67 pg/mL, P2 was 2175.83 pg/mL, and P3 of 2064.83 pg/mL. The anti-inflammatory mechanism in sepsis is thought to be caused by the content of saponins, flavonoids, and essential oils contained in fart leaf extract. The most probable anti-inflammatory mechanism is thought to be that saponins are

capable of interacting with many lipid membranes, such as phospholipids which are prostaglandin precursors and other inflammatory mediators.

Keywords: *fart leaves, levels of interleukin-6, sepsis*

PENDAHULUAN

Sepsis adalah kondisi medis darurat yang menggambarkan reaksi sistemik tubuh terhadap proses infeksi yang dapat menyebabkan kerusakan organ parah dan kematian. (Gyawali, et al., 2019). Pada tahun 2017, penyakit diare (9,2 hingga 15 juta kasus per tahun) dan infeksi saluran pernapasan bawah (1,8-2,8 juta per tahun) merupakan penyumbang terbesar dari kasus sepsis dan kematian terkait sepsis di semua usia. Salah satu ancaman serius dari penyebab sepsis adalah bakteri *Escherichia coli* (Lawn, et al., 2017; Stoll, et al., 2011).

Sepsis yang disebabkan oleh bakteri adalah kondisi yang mengancam jiwa yang muncul ketika respons tubuh terhadap infeksi melukai jaringan dan organnya (Singer, et al., 2016). Infeksi bakteri *E. coli* sebagai penyebab gangguan saluran cerna pada manusia telah meningkat prevalensinya (Silaban, 2015). *E. coli* adalah salah satu bakteri yang paling sering diisolasi dalam aliran darah dan merupakan infeksi dari bakteri Gram negatif yang paling sering diisolasi pada pasien dewasa dengan bakteremia (Mora-Rillo, et al., 2015).

Pada sepsis, respons inflamasi terhadap patogen yang menyerang melibatkan proses inflamasi dan antiinflamasi, reaksi humoral dan seluler, dan kelainan peredaran darah (Kaukonen, et al., 2015). Beberapa penelitian telah mendeteksi perubahan nukleotida pada gen yang mengkodekan interleukin-6 (IL-6) menghasilkan polimorfisme yang akan meningkatkan faktor risiko atau pelindung untuk mengembangkan sepsis, syok sepsis, dan bahkan kematian karena sepsis (Tischendorf, et al., 2007).

Terlepas dari semua upaya penelitian eksperimental dan klinis selama tiga dekade terakhir, kemampuan untuk mempengaruhi

perjalanan bakteri masih terbatas. Terapi berbasis imunoterapi yang ditargetkan sebagian besar belum terbukti efektivitasnya sejauh ini (Zhao, et al., 2014). Sehingga, diperlukan tindakan yang lebih mengarah pada tindakan preventif, terutama dengan menggunakan bahan herbal, karena dipercaya memiliki efek samping yang rendah.

Salah satu tanaman tradisional yang dipercaya masyarakat zaman dahulu untuk menyembuhkan gangguan pencernaan seperti diare adalah daun kentut (*Paederia foetida* L.), yang di Jawa Timur dikenal dengan nama 'daun sembukan'. Daun kentut mengandung metabolit sekunder, seperti alkaloid, saponin, tanin, dan flavonoid yang secara farmakologi memiliki manfaat seperti antioksidan, antibiotik, antikanker, antiserangga, agen antitumor, dan agen imunomodulasi (Jarczack, et al., 2021; Kumari, et al., 2017; Saifudin, 2014).

METODE PENELITIAN

Penelitian ini menggunakan daun kentut yang diperoleh dari Desa Ngrami, Kabupaten Nganjuk, Jawa Timur. Objek penelitian ini adalah 36 ekor mencit jantan strain Balb/c yang berumur 4-8 minggu dan berat 20-30 gram. Mencit ditempatkan dalam kandang *polypropilane* standar dengan alas serbuk kayu untuk diaklimatisasi selama dua minggu. Pakan dan minuman diberikan sesuai kebutuhan. Setelah diaklimatisasi, mencit dibagi dalam enam kelompok yang diberi perlakuan yang berbeda selama 14 hari.

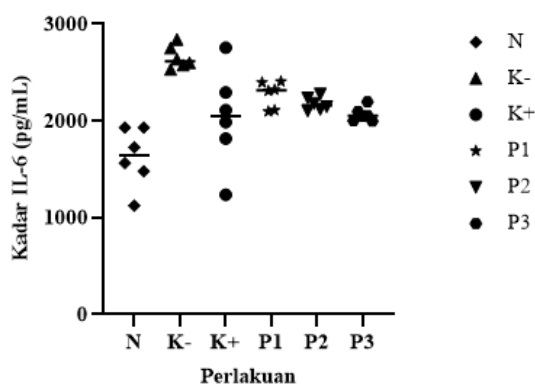
Kelompok 1 adalah kontrol normal yang tidak diberikan sonde lambung, kelompok 2 adalah kontrol negatif yang diberikan aquades, kelompok 3 adalah kontrol positif yang diberikan ciprofloxacin, kelompok 4 adalah perlakuan 1 yang

diberikan ekstrak daun kentut dengan dosis 100 mg/kgBB, kelompok 5 adalah perlakuan 2 yang diberikan ekstrak daun kentut dengan dosis 300 mg/kgBB, dan kelompok 6 adalah perlakuan 3 yang diberikan ekstrak daun kentut dengan dosis 500 mg/kgBB. Setelah diberi perlakuan, mencit diinjeksi dengan *E. coli* selama 24 jam. Setelah mencit dimatikan, darah diambil dari jantung, di centrifugasi dan digunakan untuk mengukur kadar IL-6 dengan menggunakan ELISA.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil ELISA menunjukkan bahwa kadar IL-6 pada mencit yang diinduksi *E. coli* adalah sebagai berikut:

- 1) Kelompok 1 sebagai kontrol normal memiliki kadar sebesar 1625,83 pg/mL
- 2) Kelompok 2 sebagai kontrol negatif memiliki kadar sebesar 2656,17 pg/mL
- 3) Kelompok 3 sebagai kontrol positif memiliki kadar sebesar 2033,21 pg/mL
- 4) Kelompok 4 yang diberi perlakuan 1 memiliki kadar sebesar 2272,67 pg/mL
- 5) Kelompok 5 yang diberi perlakuan 2 memiliki kadar sebesar 2175,83 pg/mL
- 6) Kelompok 6 yang diberi perlakuan 3 memiliki kadar sebesar 2064,83 pg/mL.



Gambar 1. Diagram Pengaruh Ekstrak Daun Kentut terhadap Kadar IL-6 pada Mencit Model Sepsis yang Diinduksi *E. coli*

Dari Gambar 1 dapat dilihat bahwa kadar IL-6 yang terendah terdapat pada kelompok kontrol normal (N), karena pada kelompok tersebut mencit tidak diberikan paparan *E. coli*, sehingga tidak mengalami

sepsis. Pada mencit yang mengalami sepsis, efek preventif yang terlihat pada kadar IL-6 yang terendah adalah pada kelompok kontrol positif (K+), karena mencit tersebut diberikan obat ciprofloxacin, yang memiliki efek samping jika digunakan secara terus-menerus. Pada perlakuan dengan ekstrak daun kentut, perlakuan 3 (P3) dengan dosis 500 mg/kgBB merupakan perlakuan yang paling efektif dalam menurunkan kadar IL-6.

Dosis ekstrak daun kentut sebagai preventif terhadap penurunan kadar IL-6 pada mencit model sepsis yang diinduksi *E. coli* dapat ditentukan melalui analisis statistik dengan metode ANOVA pada tingkat kepercayaan 95%. Hasil analisis menunjukkan bahwa terdapat perbedaan bermakna dosis ekstrak daun kentut sebagai preventif terhadap kadar IL-6 pada mencit model sepsis yang diinduksi *E. coli*, yang dapat dilihat dari hasil uji lanjutan *Brown-Forsythe test* dan *Bartlett's test*.

Mekanisme antiinflamasi pada sepsis diduga disebabkan adanya kandungan saponin, flavonoid, dan minyak atsiri yang terdapat di dalam ekstrak daun kentut. Mekanisme antiinflamasi yang paling mungkin adalah diduga saponin mampu berinteraksi dengan banyak membran lipid, seperti fosfolipid yang merupakan prekursor prostaglandin dan mediator inflamasi lainnya (Savitri dan Ihsan, 2020)

Flavonoid juga memiliki mekanisme antiinflamasi yang dilakukan dengan menghambat aktivitas enzim COX dan/atau lipooksigenase, karena penghambatan jalur COX dan lipooksigenase ini dapat menyebabkan penghambatan biosintesis eikosanoid dan leukotrien yang merupakan produk akhir dari jalur COX dan lipooksigenase. (Savitri, 2022).

Selain itu, flavonoid dapat menurunkan jumlah sel darah putih yang tidak bergerak dan mengurangi aktivasi komplemen sehingga menurunkan adhesi sel darah putih pada endotel dan menyebabkan penurunan respons inflamasi tubuh. Flavonoid juga berperan dalam

menghambat pelepasan histamin. Efek anti-inflamasi flavonoid didukung oleh aksinya sebagai antihistamin (Savitri, et al., 2020).

Histamin adalah salah satu mediator inflamasi yang pelepasannya diteruskan oleh masuknya kalsium ke dalam sel. Flavonoid dapat menghambat enzim c-AMP fosfodiesterase, sehingga kadar c-AMP dalam sel mast meningkat, sehingga mencegah masuknya kalsium ke dalam sel yang berarti juga menghambat pelepasan histamin. Flavonoid juga dapat menstabilkan *Reactive Oxygen Species* (ROS) dengan bereaksi dengan senyawa reaktif dari radikal sehingga radikal menjadi tidak aktif (Savitri, et al., 2019).

SIMPULAN

Uji preventif terhadap kadar IL-6 pada model sepsis mencit yang diinduksi oleh *E. coli*, didapatkan bahwa ekstrak daun kentut dosis 500 mg/kgBB (P3) yang paling efektif dalam menurunkan kadar IL-6. Mekanisme antiinflamasi pada sepsis yang diduga disebabkan oleh kandungan saponin, flavonoid, dan minyak atsiri yang terdapat di dalam ekstrak daun kentut. Mekanisme antiinflamasi yang paling mungkin adalah disebabkan oleh saponin yang mampu berinteraksi dengan banyak membran lipid, seperti fosfolipid yang merupakan prekursor prostaglandin dan mediator inflamasi lainnya.

UCAPAN TERIMAKASIH

Ucapan terimakasih ditujukan kepada Direktorat Akademik Pendidikan Tinggi Vokasi, Direktorat Jenderal Pendidikan Vokasi, Kementerian Pendidikan, Kebudayaan, Riset, dan Teknologi yang telah memberikan pendanaan untuk penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

Chu, K. C. Kao, S. H. Huang, D. Y. Chuang, and H. P. Wu. (2016) "Diagnostic value of apoptosis

biomarkers in severe sepsis-a pilot study," *Cellular and Molecular Biology*, vol. 62, no. 11, pp. 32–37, 2016.

Gyawali, B., Ramakrishna, K., & Dhamoon, A. S. (2019). Sepsis: The evolution in definition, pathophysiology, and management. *SAGE open medicine*, 7, 2050312119835043. <https://doi.org/10.1177/2050312119835043>

Jarczok Dominik, Kluge Stefan, Nierhaus Axel. (2021) Sepsis Pathophysiology and Therapeutic Concepts. *Frontiers in Medicine*. Vol. 8 (2021). 609. <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fmed.2021.628302>.

Kaukonen K-M, Bailey M, Pilcher D, Cooper DJ, Bellomo R. (2015) Systemic inflammatory response syndrome criteria in defining severe sepsis. *N Engl J Med* 2015;372(17):1629–38.

Kumari, Preeti, Chandrawati Kumari, and Poornima Shekhar Singh. (2017) "Phytochemical screening of selected medicinal plants for secondary metabolites." *Int. J. Life. Sci. Scienti. Res* 2017; 3(4):1151 1157. <https://doi.org/10.21276/ijlssr.2017.3.4.9>

Lawn JE, Bianchi-Jassir F, Russell NJ, Kohli-Lynch M, Tann CJ, Hall J, et al. (2017) Group B Streptococcal Disease Worldwide for Pregnant Women, Stillbirths, and Children: Why, What, and How to Undertake Estimates? *Clin Infect Dis*. 2017;65(suppl_2):S89-S99.

Monneret, F. Venet, B. J. Kullberg, and M. G. Netea. (2011) "ICU-acquired immunosuppression and the risk for

- secondary fungal infections,” *Medical mycology*, vol. 49, no. S1, pp. S17–S23, 2011.
- Monneret and F. Venet (2016) “Sepsis induced immune alterations monitoring by flow cytometry as a promising tool for individualized therapy,” *Cytometry. Part B, Clinical Cytometry*, vol. 90, no. 4, pp. 376–386, 2016.
- Mora-Rillo M, Fernández-Romero N, Navarro-San Francisco C, Díez Sebastián J, Romero-Gómez MP, Fernández FA, et al. (2015) Impact of virulence genes on sepsis severity and survival in *Escherichia coli* bacteremia. *Virulence*. 2015; (1):93-100.
- Saifudin, Azis. (2014) *Senyawa alam metabolit sekunder teori, konsep, dan teknik pemurnian*. Deepublish, 2014.
- Savitri, L., Sandhika, W., & Wahyu Widodo, A. D. (2019). Perbedaan Ekspresi Caspase 3 pada Limpa Tikus Model Sepsis yang Diinfeksi *Escherichia coli* ESBL dan dengan yang Diinfeksi *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase. *Prosiding Seminar Nasional Multidisiplin*, 2(1), 300–306. Retrieved from <https://ejournal.unwaha.ac.id/index.php/snami/article/view/705>
- Savitri, L. & Ihsan, K. Aktivitas Triterpenoid Kulit Batang Waru Jawa (*Hibiscus tiliaceus* L.) terhadap Bakteri *Escherichia coli*. *Jurnal Kesehatan Perintis (Perintis’s Health Journal)*, 7 (1) 2020: 41-50.
- Savitri, Lisa; Maslikah, Siti & Susilowati,. (2020). Effect of red betel leaf extract (*Piper crocatum*) against interleukin-1 beta (IL-1 β) levels and thickness of feet oedema in *Mus musculus* (swiss strain) rheumatoid arthritis model. *AIP Conference Proceedings*. 2231. 040012. 10.1063/5.0002562.
- Savitri, Lisa. (2022). Perbandingan Tingkat Keganasan Bakteri Berdasarkan Lama Waktu Kematian pada Tikus Model Sepsis yang Diinfeksi *Escherichia coli* ESBL dan *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase. *Quagga: Jurnal Pendidikan dan Biologi*. 14. 67-72. 10.25134/quagga.v14i1.5065.
- Silaban H. (2021) The Effect of Various Concentrations of Ethanol Extract of the Leaves of *Paederia foetida* L. on the Growth of *Escherichia Coli* Bacteria. *JDDT [Internet]*. 15Nov.2021 [cited 27Dec.2021];11(6):61-7.
- Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, Bellomo R, Bernard GR, Chiche JD, Coopersmith CM, Hotchkiss RS, Levy MM, Marshall JC, Martin GS, Opal SM, Rubenfeld GD, van der Poll T, Vincent JL, Angus DC. (2016) The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016 Feb 23;315(8):801-10.
- Stoll BJ, Hansen NI, Sanchez PJ, Faix RG, Poindexter BB, Van Meurs KP, et al. (2011) Early onset neonatal sepsis: the burden of group Streptococcal and *E. coli* disease continues. *Pediatrics*. 2011;127(5):817-26.
- Tischendorf JJW, Yagmur E, Scholten D, Vidacek D, Koch A, Winograd R, et al. (2007) The interleukin-6 (IL6)-174 G/C promoter genotype is associated with the presence of septic choque and the ex vivo

secretion of IL6. *Int J Immunogenet* 2007 Dec;34(6):413-8.

Zhao, Y. Xu, J. Zhang, and T. Ji (2014) "Cardioprotective effect of carvedilol: inhibition of apoptosis in H9c2 cardiomyocytes via the TLR4/NF- κ B pathway following ischemia/reperfusion injury," *Experimental and Therapeutic Medicine*, vol. 8, no. 4, pp. 1092-1096, 2014.