

Uji Aktivitas Nefroprotektif Ekstrak Etanol Herba Seledri (*Apium graveolens* L.) terhadap Penurunan Kadar Serum Kreatinin Tikus Wistar Jantan yang Diinduksi Gentamisin

Nephroprotective Activity of Celery Herb Ethanol Extracts (*Apium graveolens* L.) on Decreasing Levels of Creatinine Serum on Male Wistar Rats Induced By Gentamicin

¹Rifki Aulia, ²Lanny Mulqie, ³Siti Hazar

^{1,2,3}Prodi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Islam Bandung, Jl. Tamansari No.1 Bandung 40116

email: ¹Rifki.aulia02111996@gmail.com, ²Lannymulqie.26@gmail.com, ³sitihazar1009@gmail.com

Abstract. The kidneys are eliminating organs that are easily damaged by free radicals, chemicals or the use of drugs. celery Herbs (*Apium graveolens* L.) contain flavonoids which are nephroprotective (protect kidneys). The purpose of this study is to determine the nephroprotective activity of ethanol extract of celery herbs. Twenty-five rats were divided into five groups: normal control group, positive control group, and three extract test groups with a dose of 250 mg/kgBW, 500 mg/kgBW and 750 mg/kgBW orally. Rats induced gentamicin with a dose of 80 mg/kgBW intraperitoneally for seven days. The parameters measured were serum creatinine levels on day-0 and day-8. The results showed that the ethanol extract of celery herbs provided nephroprotective activity. Based on the *Post Hoc Tukey LSD* test, the ethanol extract of celery herbs at a dose of 750 mg/kgBW was the most effective dose compared to extract test at a dose of 250mg/kgBW and extract test at a dose of 500mg/kgBW seen from the most significant value with the positive control group compared to other extract test with significance value of 0.001 ($p < 0.05$).

Keywords: Nephroprotective, Herbs of Celery (*Apium graveolens* L.), Gentamicin.

Abstrak. Ginjal merupakan organ pengeliminasi yang rentan terhadap kerusakan akibat radikal bebas, zat kimia ataupun penggunaan obat-obatan. Herba seledri (*Apium graveolens* L.) memiliki kandungan senyawa flavonoid yang bersifat nefroprotektif (melindungi ginjal). Tujuan penelitian ini untuk mengetahui aktivitas nefroprotektif ekstrak etanol herba seledri. Dua puluh lima ekor tikus dibagi menjadi lima kelompok: kelompok kontrol normal, kelompok kontrol positif, dan tiga kelompok ekstrak uji dengan dosis masing-masing 250 mg/kgBB, 500 mg/kgBB, dan 750 mg/kgBB secara oral. Tikus diinduksi gentamisin dengan dosis 80 mg/kgBB secara intraperitoneal selama tujuh hari. Parameter yang diukur adalah kadar serum kreatinin pada hari ke-0 dan hari ke-8. Hasil penelitian menunjukkan bahwa ekstrak etanol herba seledri memberikan aktivitas nefroprotektif. Berdasarkan Uji *Post Hoc Tukey LSD*, ekstrak etanol herba seledri pada dosis 750 mg/kgBB merupakan dosis paling efektif dibandingkan dengan ekstrak uji dosis 250mg/kgBB dan ekstrak uji dosis 500mg/kgBB dilihat dari nilai paling signifikan dengan kelompok kontrol positif dibandingkan ekstrak uji lain dengan nilai signifikansi sebesar 0,001 ($p < 0,05$).

Kata Kunci: Nefroprotektif, Herba Seledri (*Apium graveolens* L.), Gentamisin.

A. Pendahuluan

Ginjal merupakan organ yang mempunyai peranan penting dalam mengatur volume dan komposisi kimia dalam darah. Dalam menjalankan fungsinya ginjal menyerap kembali zat-zat yang diperlukan tubuh dan membuang segala bentuk sisa metabolisme yang tidak digunakan tubuh berupa zat-zat toksik dan substansi asing lain yang masuk ke dalam tubuh, seperti pestisida dan obat-

obatan. Oleh karena itu, ginjal beresiko tinggi terpapar oleh radikal bebas dan menerima dampak negatif dari molekul tersebut, hal ini akan menyebabkan kerusakan jaringan ginjal dalam bentuk perubahan struktur dan fungsi ginjal (Price dan Wilson, 2006).

Nefrotoksisitas adalah penyakit ginjal yang timbul sebagai akibat langsung atau tidak langsung dari bahan kimia industri atau lingkungan dan paparan obat-obatan (Asagansi et al, 2005). Salah satu obat yang dapat

menimbulkan nefrotoksisitas adalah gentamisin (Katzung, 2012:63).

Gentamisin akan terakumulasi pada lisosom sel tubulus proksimal dan memicu nekrosis sel tubular (Myo dan David, 2007). Hal tersebut menyebabkan pengurangan tekanan filtrasi sehingga laju filtrasi menurun. Selanjutnya, akan terjadi akumulasi kreatinin dalam darah karena tidak mampu difiltrasi oleh glomerulus (Lopez-novoa et al, 2011).

Kreatinin merupakan hasil metabolisme protein yang tidak digunakan kembali oleh tubuh sehingga secara normal akan dieliminasi oleh ginjal melalui urin. Namun ketika kreatinin tidak dieliminasi oleh ginjal maka akan terjadi peningkatan kadar kreatinin di dalam plasma. Hal tersebut dapat menandakan adanya kerusakan pada sel ginjal yang jika dibiarkan akan menyebabkan penyakit gagal ginjal (Handajani and Dharmawan, 2009).

Pada pasien yang mengalami penyakit gagal ginjal, peningkatan kadar kreatinin di dalam plasma menjadi salah satu tolak ukur dalam menilai seberapa parah penyakit gagal ginjal yang dialami (Aqil et al, 2006). Maka untuk mengatasi peningkatan kadar kreatinin dibutuhkan suatu mekanisme proteksi tambahan atau terapi sampingan yang dapat memperbaiki kerusakan sel pada ginjal, yaitu melalui konsumsi antioksidan yang banyak terkandung dalam bahan alam (Aqil et al, 2006).

Penelitian Yao et al, (2009) mengemukakan bahwa herba seledri (*Apium graveolens* L.) memiliki kandungan Flavonoid utama yaitu Apigenin, Luteolin dan Kaempferol yang memiliki aktivitas antioksidan. Adanya senyawa antioksidan yang terkandung pada herba seledri membuat penelitian ini perlu dilakukan untuk mengetahui potensi herba seledri sebagai nefroprotektif.

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui aktivitas nefroprotektif ekstrak etanol herba seledri (*Apium graveolens* L.) dan menentukan dosis efektif ekstrak etanol herba seledri terhadap penurunan kadar serum kreatinin pada tikus Wistar jantan yang diinduksi gentamisin.

B. Landasan Teori

Kelompok utama nefrotoksisitas adalah logam berat, antibiotik, analgetik, dan hidrokarbon berhalogen tertentu. Semua bagian nefron secara potensial dapat dirusak oleh efek toksikan (Lu, 2006:227). Salah satu penyebab nefrotoksisitas adalah paparan obat-obatan yang memiliki efek nefrotoksik misalnya gentamisin (Asagansi et al, 2005).

Gentamisin merupakan antibiotik golongan aminoglikosida, terutama untuk infeksi berat (misal sepsis, pneumonia) yang disebabkan oleh bakteri gram negatif, infeksi mata, terapi luka yang terinfeksi dan pencegahan infeksi jalur intravena (Ciptaningtyas dan Rizke, 2014:81).

Toksisitas akut gentamisin diyakini muncul sebagai akibat akumulasinya pada lisosom sel tubulus proksimal dan memicu nekrosis sel tubular (Myo dan David, 2007). Penurunan laju filtrasi glomerulus (GFR = *glomerular filtration rate*) terjadi setelah beberapa hari dan terus berlangsung meskipun penggunaan gentamisin telah dihentikan (Hermsen, 2007).

Nefrotoksisitas ditandai dengan kenaikan konsentrasi serum kreatinin atau penurunan klirens kreatinin (Katzung, 2012:64). Kadar kreatinin berada dalam keadaan relatif konstan, sehingga menjadikannya sebagai penanda filtrasi ginjal yang baik. Kreatinin merupakan zat yang ideal untuk mengukur fungsi ginjal karena merupakan produk hasil metabolisme

tubuh yang diproduksi secara konstan, difiltrasi oleh ginjal, tidak direabsorpsi, dan disekresikan oleh tubulus proksimal (Verdiansah, 2016).

Klasifikasi tanaman seledri (*Apium graveolens* L.) adalah sebagai berikut :

Kingdom : Plantae
 Divisi : Magnoliophyta
 Kelas : Magnoliopsida
 Sub kelas : Rosidae
 Ordo : Apiales
 Famili : Apiaceae
 Genus : *Apium*
 Spesies : *Apium graveolens* L.
 (Cronquist, 1981).



Gambar 1. Tanaman Herba Seledri

Tanaman ini berasal dari Eropa Selatan. Saat ini banyak ditanam masyarakat untuk diambil daun, akar dan buahnya (Agoes, 2010:77). Seluruh herba seledri mengandung glikosida apiin (glikosida flavon), isoquersetin, dan umbelliferon (Agoes, 2010:78).

Ketika tubuh dalam kondisi lemah atau terkena paparan SOR (Spesies Oksigen Reaktif) terlalu banyak, mekanisme proteksi tambahan diperlukan, yaitu melalui konsumsi antioksidan yang banyak terkandung dalam bahan alam. Antioksidan adalah zat yang mampu menetralkan senyawa radikal bebas sehingga kematian sel dapat dihindari. Antioksidan adalah senyawa yang mampu menghilangkan, membersihkan, menahan oksigen

reaktif atau radikal bebas dalam tubuh (Aqil et al, 2006).

Flavonoid yang terkandung didalam herba seledri merupakan antioksidan ekstra sel yang dapat menangkap/menghambat pembentukan radikal bebas yang dapat merusak organ termasuk ginjal (Dahal dan Sirisha, 2015).

C. Metodologi Penelitian

Penelitian ini dilakukan untuk menguji aktivitas nefroprotektif ekstrak etanol herba seledri (*Apium graveolens* L.) secara *in vivo* terhadap tikus Wistar jantan yang diinduksi gentamisin. Tahapan yang dilakukan meliputi penyiapan bahan uji, aklimatisasi hewan uji dan pembuatan simplisia.

Selanjutnya dilakukan pembuatan ekstrak dan pengujian aktivitas nefroprotektif dengan mengamati kadar serum kreatinin yang digunakan sebagai indikator terjadinya kerusakan ginjal. Metode ekstraksi yang digunakan yaitu metode ekstraksi dengan menggunakan cara dingin yaitu maserasi menggunakan etanol 96% sebagai pelarut.

Tikus Wistar jantan yang digunakan sebanyak 25 ekor dan dibagi menjadi 5 kelompok, dimana masing-masing kelompok terdiri dari 5 ekor tikus. Kelompok perlakuan terdiri dari kelompok kontrol negatif yang diberi suspensi CMC Na 0,5% secara peroral, kelompok kontrol positif yang diberi suspensi CMC Na 0,5% secara peroral, kelompok uji diberi ekstrak uji dengan dosis 250 mg/kg BB, dan 500 mg/kg BB dan 750 mg/kg BB secara peroral. Semua kelompok kecuali kontrol normal diberi gentamisin 80 mg/kg BB selama 7 hari secara intraperitoneal. Kadar serum kreatinin diukur pada hari ke-0 dan ke-8. Pemeriksaan kadar kreatinin dilakukan dengan metode *jaffe reaction*. Selanjutnya data dianalisis secara statistik.

D. Hasil Penelitian dan Pembahasan

Pengondisian hewan uji

Hewan uji sebanyak 25 ekor diaklimatisasi selama 7 hari di Laboratorium Hewan Farmasi Universitas Islam Bandung. Aklimatisasi dilakukan dalam upaya penyesuaian fisiologis atau adaptasi dari suatu organisme terhadap suatu lingkungan baru yang akan dimasukinya agar meminimalkan stress. Selama aklimatisasi, hewan dipelihara dan diberi pakan secara *ad libitum*. Segala prosedur penggunaan hewan uji pada penelitian ini telah dikaji oleh Komisi Etik Penelitian Universitas Padjadjaran Bandung dan telah mendapatkan persetujuan etik/*Etichal Approval*.

Uji aktivitas nefroprotektif ekstrak etanol herba seledri (*Apium graveolens* L.) terhadap tikus Wistar jantan

Tabel 1. Rata-rata kadar serum kreatinin tikus pada hari ke-0 (h0) dan hari ke-8 (h8)

Kelompok	Rata-rata kadar	Rata-rata kadar	P*
	serum kreatinin h0	serum kreatinin h8	
Kontrol normal	1,06±0,36	0,94±0,31 ^a	0,001
Kontrol positif	1,06±0,47	3,13±1,36 ^b	0,001
Ekstrak uji 1	0,75±0,36	1,25±0,86 ^a	0,002
Ekstrak uji 2	0,81±0,36	1,56±0,73 ^a	0,008
Ekstrak uji 3	0,69±0,26	1,13±0,52 ^a	0,001

Dinyatakan dalam mg/dL±SD

Keterangan :

a: Signifikan dengan kontrol positif

b: Signifikan dengan kontrol normal

P*: Nilai signifikansi h8

Sebelum pengujian, terlebih dahulu dilakukan pengukuran kadar serum kreatinin, ditandai sebagai h0 (kadar kreatinin hari ke-0). Pada tes normalitas menggunakan *shapiro-wilk* menunjukkan data terdistribusi dengan normal ($p > 0,05$). Analisis statistik

selanjutnya dilakukan dengan menggunakan metode parametrik, yaitu uji *One Way ANOVA* dengan tingkat kepercayaan 95%. Hasil menunjukkan nilai signifikan 0,358 dimana nilai tersebut lebih besar dari $p = 0,05$ ($p > 0,05$), hal ini menunjukkan bahwa tidak terdapat perbedaan yang signifikan dari tiap kelompok sebelum perlakuan.

Selanjutnya dilakukan pengujian selama tujuh hari dengan pemberian gentamisin sebagai penginduksi yang diberikan secara intraperitoneal dan ekstrak etanol herba seledri secara oral setelah pemberian gentamisin. Pada hari ke-8 setelah pengujian, dilakukan pengukuran kadar serum kreatinin kembali, ditandai sebagai h8 (kadar kreatinin hari ke-8). Pada tes normalitas menggunakan *shapiro-wilk* menunjukkan data terdistribusi dengan normal ($p > 0,05$). Analisis statistik selanjutnya dilakukan dengan menggunakan metode parametrik, yaitu uji *One Way ANOVA* dengan tingkat kepercayaan 95%. Hasil menunjukkan nilai signifikan 0,004 dimana nilai tersebut lebih kecil dari $p = 0,05$ ($p < 0,05$), hal ini menunjukkan bahwa terdapat perbedaan yang signifikan dari tiap kelompok setelah perlakuan.

Analisis statistik dilanjutkan untuk mengetahui kelompok perlakuan mana yang memiliki efek yang sama atau berbeda menggunakan uji *Post Hoc Tukey* dengan analisa LSD. Hasil uji *Post Hoc Turkey* menunjukkan terdapat beberapa perlakuan yang berbeda signifikan. Kadar kreatinin kelompok kontrol normal dan kelompok kontrol positif memiliki nilai signifikansi 0,001 ($p < 0,05$) yang berarti terdapat perbedaan yang signifikan antara kelompok kontrol normal dengan kelompok kontrol positif. Hal ini menunjukkan bahwa terdapat perbedaan antara kadar serum kreatinin

yang diberi gentamisin (kelompok kontrol positif) dengan kadar serum kreatinin yang tidak diberi gentamisin (kelompok kontrol normal).

Kadar kreatinin kelompok kontrol positif dan kelompok ekstrak uji memiliki nilai signifikansi 0,002 untuk ekstrak uji 1; 0,008 untuk ekstrak uji 2; 0,001 untuk ekstrak uji 3. Semua ekstrak uji menunjukkan nilai $p < 0,05$ yang berarti terdapat perbedaan yang signifikan antara kelompok kontrol positif dengan kelompok ekstrak uji 1, ekstrak uji 2 dan ekstrak uji 3. Hal ini menunjukkan bahwa terdapat perbedaan antara kadar serum kreatinin yang diberi ekstrak (kelompok ekstrak uji) dengan kadar serum kreatinin yang tidak diberi ekstrak (kelompok kontrol positif). Sedangkan kadar kreatinin kelompok ekstrak uji 1, ekstrak uji 2 dan ekstrak uji 3 tidak memperlihatkan perbedaan signifikan ($p > 0,05$) terhadap kelompok normal, hal ini menunjukkan bahwa pada dosis tersebut ekstrak uji mampu mengembalikan kadar serum kreatinin hingga mendekati normal (0,94 mg/dL).

Berdasarkan uji *Post Hoc Tukey*, masing-masing ekstrak uji tidak memiliki nilai signifikan antar kelompok ($p > 0,05$). Hal ini menunjukkan bahwa peningkatan dosis tidak memberikan peningkatan efek. Namun apabila dilihat dari nilai signifikansi antar kelompok ekstrak uji dengan kelompok kontrol positif, ekstrak uji 3 memiliki nilai paling signifikan dibandingkan ekstrak uji 1 dan 2 yaitu $p = 0,001$ dan apabila dilihat dari nilai signifikansi antar kelompok uji dengan kelompok kontrol normal, ekstrak uji 3 memiliki nilai paling tidak signifikan dibandingkan ekstrak uji 1 dan 2 yaitu $p = 0,727$. Maka dapat dikatakan bahwa ekstrak etanol herba seledri pada dosis 750 mg/kgBB memiliki aktivitas nefroprotektif paling efektif dibandingkan dosis 250 mg/kgBB dan dosis 500 mg/kgBB karena dapat menurunkan kadar serum

kreatinin mendekati kadar serum kreatinin normal.

Berdasarkan hasil yang telah ditunjukkan dapat dikatakan bahwa pemberian ekstrak etanol herba seledri dapat mempertahankan kondisi ginjal dalam kondisi baik meskipun diberi induksi gentamisin yang dapat merusak ginjal. Hal ini diduga karena herba seledri memiliki kandungan flavonoid yang berperan sebagai nefroprotektif.

Senyawa flavonoid diduga berperan sebagai antioksidan ekstrasel dengan cara menghambat enzim yang bertanggung jawab untuk memproduksi radikal anion superoksida ($O_2^{\cdot-}$) seperti xantin oksidase dan protein kinase C. Di samping itu flavonoid juga menghambat enzim siklooksigenase, lipooksigenase, monooksigenase mikrosom, glutathion S-transferase dan NADH oksidase yang semuanya terlibat dalam pembentukan ROS (Pieta, 2000). Flavonoid juga mencegah stress oksidatif di ginjal dengan cara meningkatkan aktivitas antioksidan glutathion S-transferase (GSH), meningkatkan sintesis GSH dan memerangkap secara langsung ROS (Dahal dan Sirisha, 2015).

Flavonoid yang terkandung didalam herba seledri merupakan antioksidan ekstra sel yang dapat menangkap/menghambat pembentukan radikal bebas yang dapat merusak organ termasuk ginjal, sehingga ekstrak etanol herba seledri berpotensi untuk dikembangkan sebagai obat tradisional yang memiliki aktivitas sebagai nefroprotektif.

E. Kesimpulan

Pemberian ekstrak etanol herba seledri (*Apium graveolens* L.) pada dosis 250 mg/kgBB, 500 mg/kgBB dan 750 mg/kgBB memberikan aktivitas nefroprotektif terhadap penurunan kadar serum kreatinin yang diinduksi gentamisin. Dosis efektif sebagai nefroprotektif adalah 750 mg/kgBB.

F. Saran

Penelitian ini memiliki banyak kekurangan, sehingga perlu adanya penelitian lebih lanjut mengenai penambahan variasi parameter biokimia kerusakan ginjal, melakukan histopatologi serta selanjutnya sebaiknya menggunakan waktu perlakuan yang lebih lama atau peningkatan dosis untuk meningkatkan tingkat protektif ginjal terhadap obat yang menyebabkan nefrotoksik.

Daftar Pustaka

- Agoes, A. (2010). *Tanaman Obat Indonesia*, Salemba Medika, Jakarta. Hal 77-78.
- Aqil, F., Iqbal, A., and Zafar, M. (2006). Antioxidant and Free Radical Scavenging Properties of Twelve Traditionally used Indian Medicinal Plants. *Turk J Biol.* Vol (30), hal 177-183
- Asagansi, I.E., Oshin, A.O., and Akinlove, A.O. (2005). Drug Nephrotoxicity. *Ifemed Journal of Medicine*.
- Ciptaningtyas, V., dan Rizke. (2014). *Antibiotik untuk Mahasiswa Kedokteran*, Graha Ilmu, Yogyakarta. Hal 81.
- Cronquist, A.(1981). *An Integrated System of Classification of Flowering Plants*, Columbia University Press, New York.
- Dahal, A., dan Sirisha, M. (2015). Flavonoids In Kidney Protection. *World Journal Of Pharmacy And Pharmaceutical Science*. Vol (4), hal. 362-365.
- Handajani NS, Dharmawan R. (2009). Effect of VCO to Leucocyte Differential Count, Glucose Levels and Blood Creatinine of Hyperglycemic and Ovalbumin Sensitized Mus Musculus Balb/c. *Nusantara Bioscience*. Vol (1), No.1, hal 1-8.
- Hermesen, D.E. (2007). Pharmacokinetic Training Packet for Pharmacists. *Nebraska Medical Center*.
- Katzung, Bertram G.(2012).*Farmakologi Dasar & Klinik*, EGC, Jakarta. Hal 63-65.
- Lopez-Novoa, J.M., Quiros, Laura, V., Ana, I. M., and Francisco, J.L.H. (2011). New insights into the mechanism of aminoglycoside nephrotoxicity: an integrative point of view. *Internasional Society of Nephrology*. Vol 79, hal 33–45
- Lu, Frank C. (2006). *Toksikologi Dasar: Asas, organ sasaran, dan penilaian risiko*. Terjemahan oleh Edi nugroho, UI-Press, Jakarta. Hal 227.
- Myo, K.K., dan David, P.N. (2007). *Antimicrobial Pharmacodynamics in Theory and Clinical Practice*. Editor: Charles Nightingale, Paul Ambrose, George Drusano, dan Takeo Murakawa. Edisi Kedua, Informa Healthcare, New York.
- Price, S. A. dan Wilson, L. M. (2006). *Patofisiologi : Konsep Klinis Proses- Proses Penyakit*, Edisi 6, Volume 1, EGC, Jakarta.
- Verdiansyah. (2016) . Pemeriksaan Fungsi Ginjal. *CDK Journal*. Vol (2), No.3, hal 237-239.
- Yao,Y., Wei, S., Mengjie, Z., And Guixing, R. (2009). Phenolic Composition and Antioxidant Activities of 11 Celery Cultivars. *Journal Of Food Science*. Vol (75), No 1, hal 9-13.