

STUDI PERBANDINGAN EFEK DIURETIK DAN ANTIINFLAMASI GABUNGAN EKSTRAK SIDAGURI, TEMPUYUNG DAN SELEDRI PADA TIKUS

Min Rahminiwati*, Raudhatul Jannah, Kusdiantoro Mohamad
Departemen Anatomi, Fisiologi, dan Farmakologi,
Fakultas Kedokteran Hewan, Institut Pertanian Bogor .
*Email Korespondensi: minrahminiwati@yahoo.com

Diterima : 7 Februari 2021 Direvisi : 10 November 2021 Disetujui : 17 November 2021

Copyright © 2021 Universitas Pakuan



FITOFARMAKA: Jurnal Ilmiah Farmasi is licensed under a Creative Commons Attribution-ShareAlike 4.0 International License

ABSTRAK

Sidaguri (*Sida rhombifolia* L.), tempuyung (*Sonchus arvensis* L.), dan seledri (*Apium graveolens* L.) dilaporkan mengandung flavonoid yang berperan penting dalam mekanisme terjadinya efek diuretik dan antin inflamasi beragam herbal. Namun potensi flavonoid dalam menimbulkan kedua efek tersebut berbeda pada setiap tanaman baik dalam bentuk tunggal maupun ramuan. Penelitian ini ditujukan untuk mempelajari kekuatan efek diuretik dan antiinflamasi dari gabungan ketiga tanaman tersebut pada tikus. Lima ekor tikus dari masing masing kelompok uji diuretik dan 4 ekor tikus dari kelompok antiinflamasi diberi air suling sebagai grup kontrol negatif, ekstrak tempuyung 28 mg/200 g BB sebagai kontrol, dan gabungan ekstrak ketiga tanaman dosis 28 mg/200 g BB, 56 mg/200 g BB, dan 280 mg/200 g BB secara oral selama 8 hari berturut turut. Total volume urin kelompok tikus diuretik diukur setiap hari berturut turut selama 3 hari mulai pada hari ke-8 sampai dengan hari ke10 sedangkan antiinflamasi dilakukan pada hari ke-8 dengan mengukur volume edema kaki tikus yang diinduksi karagenan pada menit ke-30 sebelum dan sesudah induksi dan setiap jam selama 6 jam. Data yang diperoleh menunjukkan bahwa sediaan kombinasi sidaguri tempuyung dan seledri dosis 56 mg/kg BB mempunyai total volume urin dan *percent diuretic index* lebih besar dari kontrol negative dan pada kombinasi dosis 28 mg/kg BB mempunyai nilai AUC terendah serta Persentase Daya Inhibisi (% DAI) edema tertinggi, dengan demikian kombinasi sediaan sidaguri, tempuyung dan seledri pada dosis 28 mg/kg leboh efektif sebagai antiinflamasi daripada sebagai antidiuretik.

Kata Kunci; Antiinflamasi; Diuretik; Sidaguri ;Tempuyung; Seledri

COMPARATIVE STUDY OF DIURETIC AND ANTI-INFLAMMATORY EFFECTS OF *Sida rhombifolia* L., *Sonchus arvensis* L., and *Apium graveolens* L. COMBINATION EXTRACTS IN RATS

ABSTRACT

Sida rhombifolia L., *Sonchus arvensis* L., and *Apium graveolens* L. are plants that were reported to contain flavonoids that play an important role in the mechanism to induce diuretic and anti-inflammatory effects in the various herbs. However, the potential of flavonoids to elicit these two effects was different on each plant either singly or in combination. The present study was conducted to compare the diuretic and anti-inflammatory effectivity of the combination of

Sida rhombifolia L., Sonchus arvensis L., and Apium graveolens L. extracts in Spragua Dawley rat. Five Rats in the diuretic test and four rats in anti-inflammatory test group each were given orally for eight days aquadest as negative control, tempuyung extract 28 mg/200 g BW, and combination of tempuyung, sidaguri and celery extract dose 28 mg/200 g BW, 56 mg/200 g BW, and 280 mg/200 g BW respectively. Five Rats in the diuretic test and four rats in anti-inflammatory test group each were given orally for eight days aquadest as negative control, tempuyung extract 28 mg/200 g BW, and combination of tempuyung, sidaguri and celery extract dose 28 mg/200 g BW, 56 mg/200 g BW, and 280 mg/200 g BW respectively. The results of the study showed a combination of extract dose 56 had the volume of urine, percent diuretic index was higher than that of the negative control group. While the combination of extract dose 28 has the lowest AUC value and highest %DAI. It could be concluded that the combination was more effective as an anti-inflammatory at a dose of 28 mg/200 g of BB than as a diuretic preparation.

Keywords: Anti-inflammatory; diuretic; *Sida rhombifolia L., Sonchus arvensis L., Apium graveolens L.*

PENDAHULUAN

Tempuyung merupakan salah satu jenis tanaman obat potensial di Indonesia yang banyak digunakan sebagai bahan baku industri obat modern maupun tradisional. Tumbuhan ini dapat ditemukan tumbuh liar di sawah, ladang, dan selokan-selokan kering (Sunanto 2009). Kandungan ion mineral seperti silika, kalium, magnesium, dan natrium, senyawa organik seperti flavonoid, kumarin, taraksasterol, dan inositol, serta asam fenolat seperti sinamat dan kumarat dari tanaman ini dapat berfungsi sebagai diuretik. Flavonoid dalam ekstrak etanol daun tempuyung memiliki aktivitas menghambat *Angiotensin Converting Enzym* (ACE) yang berperan penting dalam pengaturan tekanan darah. Penghambatan terhadap enzim ini dapat menyebabkan terjadinya penurunan tekanan darah yang diikuti dengan diuresis sehingga obat yang bekerja sebagai inhibitor ACE dapat berperan sebagai antihipertensi sekaligus diuretik (Suryani *et al.*, 2017). Flavonoid yang berperan sebagai ACE menurut Khan (2012) dan Guerrero *et al.*, (2012) ialah kaempferol dan kuersetin. Golongan flavonoid lainnya yang terdapat dalam tempuyung ialah Luteolin. Luteolin merupakan flavon dari golongan flavonoid yang memiliki aktivitas sebagai antiinflamasi melalui penghambatan terhadap kinerja

enzim siklooksigenase. Enzim ini berperan dalam pembentukan *thromboxane B2* dan *leukotriene B4* yang terlibat dalam proses inflamasi (Odontuya *et al.* 2005).

Seledri (*Apium graveolens L.*) (Gambar 1. B) sering dimanfaatkan sebagai penyedap makanan dan produk olahan yang dimasak secara langsung. Selain berfungsi sebagai diuretik, kandungan senyawa aktif golongan flavonoid lainnya dalam seledri yaitu apigenin dan apiin berfungsi sebagai antiinflamasi (Read, 1995). Apigenin merupakan inhibitor siklooksigenase 2 (COX-2) yang mampu menghentikan proses inflamasi (D'Mello *et al.*, 2014, Fazal & Singla 2012).

Sidaguri (*Sida rhombifolia L.*) tumbuh dengan baik di seluruh daerah tropis. Sidaguri dapat tumbuh mencapai ketinggian dua meter dengan percabangan pohon yang kecil dan daun tunggal berbentuk lanset seperti telur. Sidaguri mengandung senyawa kimia flavonoid, alkaloid, dan leukoantosionidin (Depkes RI, 2005). Flavonoid dilaporkan dapat menghambat enzim siklooksigenase yang terlibat dalam peradangan dan xanthin oksidase dalam pembentukan asam urat. Selain itu, senyawa β -sitosterol, flavonoid, dan saponin pada tanaman sidaguri mempunyai efek sebagai antiinflamasi (Kandy, 2016).

Efek flavonoid sebagai diuretik sekaligus antiinflamasi dilaporkan oleh Swain *et al.* (2008) dan Xiao *et al.* 2005. Namun kekuatan efek antiinflamasi flavonoid dari tanaman yang sama maupun berbeda tidak selalu sama tergantung pada pelarut, dan cara ekstraksi.

Selain masing masing tanaman dalam bentuk tunggalnya mempunyai khasiat sebagai diuretik dan antiinflamasi, khasiat tanaman tempuyung, seledri dan sidaguri dalam bentuk kombinasi telah dilaporkan oleh Iswantini *et al.* (2010) sebagai inhibitor xanthine oksidase .

Kinerja ketiga ekstrak baik tunggal maupun gabungan kemungkinan terletak pada senyawa flavonoid yang terdapat didalamnya. Banyak bukti yang menunjukkan bahwa dominasi dan komposisi suatu senyawa dalam suatu formula akan menentukan efektivitas dari formula tersebut termasuk senyawa golongan flavonoid dalam ramuan yang terdiri dari tempuyung sidaguri dan seledri. Penelitian ini bertujuan membandingkan kekuatan efek diuretik dan efek antiinflamasi sediaan kombinasi daun tempuyung, sidaguri, dan seledri secara *in vivo* pada tikus Sprague Dawley (SD).

METODE PENELITIAN

Bahan dan Alat

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah karagenan 1 % dalam larutan NaCl 0,9 % (*Pharmaceutical grade*), ekstrak sidaguri, tempuyung dan seledri, tikus *Sprague Dawley* (SD) diperoleh dari BPOM Jakarta, pakan tikus komersial BR12. Sedangkan peralatan yang digunakan berupa kandang tikus, kandang metabolisme, peralatan gelas dan pletismometer, timbangan digital, *needle* 18G, *disposable syringe* 1 dan 3 mL.

Persiapan Ekstrak Daun Sidaguri, Tempuyung, dan Seledri.

Ekstrak daun sidaguri, tempuyung, dan seledri diperoleh dari Pusat Studi Biofarmaka

Tropika Institut Pertanian Bogor dalam bentuk sediaan yang sudah diformulasi sesuai perlakuan. Untuk setiap 120 g sediaan mengandung 80 g ekstrak sidaguri, 20 g seledri dan 20 g tempuyung. Ekstrak Sidaguri, tempuyung dan daun seledri diperoleh dengan cara maserasi menggunakan akuades sebagai pelarut. Setelah disaring, filtrat yang diperoleh dikeringkan menggunakan evaporator. Ekstrak tunggal tempuyung dan ramuan dibuat sediaan dengan menambahkan akuades ke dalam 70 g serbuk hingga mencapai volume 250 mL untuk mempermudah pemberian secara oral. Setelah diaduk sampai homogen, sediaan dikemas dalam botol plastik dan dibalut *aluminium foil*. Sediaan yang sudah jadi disimpan dalam *freezer* untuk mempertahankan kualitas sediaan sampai sediaan tersebut digunakan.

Persiapan Hewan Percobaan

Hewan coba yang digunakan dalam penelitian ini adalah tikus *Sprague Dawley* (SD) dewasa, berjenis kelamin jantan. Pada saat penelitian, tikus berumur antara 8-12 minggu dan mempunyai bobot badan antara 200-250 g. Prosedur pemeliharaan hewan dan protokol penelitian dilakukan sesuai prinsip-prinsip kesejahteraan hewan yang telah mendapat persetujuan dari Komisi Etik Hewan FKH IPB (Nomor 165/KEH/SKE/XII/2019). Tikus dipelihara di dalam kotak plastik berukuran Panjang, lebar dan tinggi 5 × 30 × 15 cm berpenutup kawat dan dilengkapi botol minuman di atasnya. Satu kandang diisi 2 ekor tikus. Temperatur ruangan tempat pemeliharaan hewan di atur pada suhu 22°C (±3 °C) dan kelembaban 30-70%, serta pencahayaan 12 jam terang dan 12 jam gelap. Sebagai alas kadang digunakan serutan kayu. Kandang dibersihkan seminggu dua kali bersamaan dengan dilakukannya penggantian alas kandang.

Sebanyak 45 ekor tikus dibagi ke dalam 5 kelompok perlakuan yaitu

kelompok yang diberi akuades sebagai kontrol negatif (KN), kelompok yang diberi ekstrak daun tempuyung dosis 28 mg/200 g BB (TPY), dan kelompok yang diberi ramuan yang mengandung gabungan ekstrak tempuyung sidaguri dan seledri dosis 28 mg/200 g BB (K-28), 56 mg/200 g BB (K-56), dan 280 mg/200 g BB (K280) (Tabel 1). Sediaan uji diberikan satu kali sehari selama 8 hari berturut turut. Pada hari ke-8, 5 ekor tikus dari tiap kelompok dimasukkan ke dalam kandang metabolisme untuk uji efek diuretik dan 4 ekor tikus tiap kelompok perlakuan digunakan untuk uji efek antiinflamasi.

Parameter yang diamati pada uji diuretik adalah total volume urin selama 3 hari pengamatan. Sediaan uji selama pengamatan tetap diberikan secara oral satu kali sehari.

Uji antiinflamasi dilakukan dengan cara mengukur volume edema telapak kaki tikus yang telah dipuaskan terlebih dulu selama 18 jam. Hewan mulai tidak diberi makan jam 3 sore sampai jam 9 pagi keesokan harinya. Pemberian ekstrak dilakukan pada waktu yang sama dengan waktu pemberian obat sehari hari. Pada saat dipuaskan hewan tidak diberi pakan namun air minum tetap diberikan. Secara singkat protokol uji antiinflamasi dilakukan dengan

cara mengukur volume kaki tikus yang telah diberi tanda menggunakan plethysmometer (Vn) diikuti dengan pemberian sediaan uji peroral menggunakan sonde lambung. Tiga puluh menit setelah pencekokan, karagenan 1 % diinjeksikan sebanyak 0,05 mL pada telapak kaki tikus (Subplantar). Pengukuran volume kaki tikus selanjutnya dilakukan kembali 30 menit paska pencekokan dan setiap satu jam sekali selama 6 jam (Vn).

Analisis Data

Data volume urine dan volume edema kaki yang diperoleh diolah menggunakan *Microsoft Office Excel* 2016. Data diuretik yang dihitung berupa total volume urine selama tiga hari dan indeks diuretik, sedangkan data antiinflamasi yang dihitung berupa volume dan persen edema. Data disajikan dalam bentuk persentase daya antiinflamasi (%DAI) dan luas daerah di bawah kurva (AUC, *Area Under Curve*). Nilai AUC yang diperoleh dianalisa secara statistik menggunakan *One Way ANOVA* dengan *Statistical Product and Service Solution* (SPSS) versi 25 pada taraf kepercayaan 95%, $\alpha=0,05$. Adapun penghitungan dari masing-masing nilai data diuretik dan edema menggunakan persamaan 1 dan 2.

$$\text{Indeks diuretik} = \frac{\text{Rataan volume urine kelompok perlakuan}}{\text{Rataan volume urine kelompok kontrol negatif}} \dots\dots\dots(1)$$

t = Volume edema
 Vn = Volume kaki tikus normal (sebelum injeksi karagenan 1%)
 Vt = Volume kaki tikus pada waktu ke-t

$$\% \text{ edema} = \frac{V_t - V_o}{V_o} \times 100\% \dots\dots\dots(2)$$

Vt = volume edema kaki tikus pada waktu t
 Vo = volume awal kaki tikus

$$\text{AUC (tn-(tn-1))} = \frac{V_{(tn-1)} + V_{tn}}{2} (tn - (tn-1)) \dots\dots\dots(3)$$

V_{tn-1} = persentase volume edema 1 jam sebelumnya
 V_{tn} = persentase volume edema pada jam ke-n

$$\% \text{ DAI} = \frac{\text{AUCk} - \text{AUCp}}{\text{AUCk}} \times 100\% \dots\dots\dots(4)$$

AUCk = Rataan AUC volume edema kaki tikus kelompok kontrol negatif
 AUCp = Rataan AUC volume edema kaki tikus kelompok perlakuan.

Tabel 1. Perlakuan pemberian sediaan kombinasi ekstrak daun sidaguri, tempuyung, dan seledri pada tikus putih

Kelompok	Sediaan Ekstrak	Dosis sediaan	Konsentrasi (mg/ml)	Pemberian (perhari)
KN	Akuades	0,005 mg/kg		1 kali
TPY	Tempuyung	28 mg/200g	42	1 kali
K.28	Sidaguri, tempuyung, dan seledri	28 mg/200 g	42	1 kali
K.56	Sidaguri, tempuyung, dan seledri	56 mg/200 g	84	1 kali
K.280	Sidaguri, tempuyung, dan seledri	280 mg/200 g	280	1 kali

HASIL DAN PEMBAHASAN

Diuretik

Rataan total volume urine selama tiga hari pengamatan disajikan pada Tabel 2. Data yang diperoleh menunjukkan rata-rata volume urine tertinggi terdapat pada kelompok K.56 yaitu sebesar $30,90 \pm 7,28$ mL, diikuti dengan kelompok K.280, TPY, K28, dan yang terkecil KN sebesar $21,10 \pm 5,72$. Volume urin K.56 secara signifikan lebih besar dari volume urin KN ($P < 0.05$), sedangkan volume urine antar perlakuan lainnya berbeda tidak signifikan (Tabel 2). Dosis 56 mg/kg BB dari kombinasi ekstrak ialah dosis yang mempunyai efek diuretik namun efeknya tidak berbeda nyata dengan ekstrak tunggalnya. Efek suatu ramuan merupakan resultanse dari kerja antagonistik dan sinergistik senyawa kimia yang terdapat di dalamnya. Formulasi berhasil memperkuat potensi ekstrak tempuyung secara signifikan menjadi lebih kuat dibandingkan dengan kontrol negatif. Namun perubahan tersebut belum mampu melampaui efek TPY tunggal. Pada kombinasi ini kemungkinan kekuatan diuretik tidak tergantung pada dosis tapi pada lamanya pemberian.

Adanya efek diuretik pada dosis 56 mg/kg BB didukung oleh nilai indeks diuretik. Suatu sediaan dikatakan memiliki efek diuretik yang baik ketika memiliki nilai indeks diuretik $\geq 1,5$ (Asif *et al.*, 2015). Berdasarkan data yang terdapat pada Tabel 2, kelompok K.56 memiliki nilai indeks diuretik sebesar 1,46 yang mendekati nilai 1,5. Dari semua hasil uji yang didapatkan, dapat disimpulkan bahwa K.56 merupakan

sediaan yang mempunyai efek diuretik yang cenderung lebih baik dibandingkan dengan kelompok dosis lainnya.

Antiinflamasi

Perubahan volume edema setiap jam pengamatan disajikan pada Gambar 1. Perbandingan antar kelompok perlakuan yang diberi ekstrak dosis bertingkat dengan kelompok KN menunjukkan kelompok KN mengalami puncak edema pada jam ke-3 pengamatan, sedangkan ke empat kelompok perlakuan mengalami puncak edema pada jam ke-5. Data ini menunjukkan salah satu pengaruh pemberian ekstrak ialah memperlambat terjadinya puncak edema. Kenaikan volume edema pada jam ke-3 dan jam ke-5 pengamatan disebabkan oleh injeksi *subplantar* karagenan. Karagenan menyebabkan edema dan inflamasi secara cepat, yaitu maksimal 3-5 jam setelah injeksi (Utami *et al.* 2011). Setelah diinjeksi karagenan, terjadi respon yang terbagi dalam dua fase, yaitu fase awal yang berhubungan dengan pelepasan histamin dan serotonin sedangkan fase kedua berhubungan dengan prostaglandin serta *Slow Reacting Substances* yang mencapai puncak pada 3 jam setelah perlakuan (Vinegar *et al.*, 1969 dalam Ammar, 1997; Chakraborty *et al.*, 2004) Pemberian karagenan secara subplantar juga dapat meningkatkan kadar COX-2 dan peningkatan peptida *opioid* serta marker transkripsi sehingga menyebabkan kebengkakan (edema) (Bruera & Portenoy, 2003; Nantel *et al.* 1999).

Tabel 2. Total volume urin dan indeks diuretik volume urine tikus

Uji	Kelompok				
	KN	TPY	K.28	K.56	K.280
Total volume urin	24,4 ± 0,91 ^a	25 ± 0,67 ^{ab}	25,4 ± 1,53 ^a	31,96 ± 1,11 ^b	28,9 ± 0,77 ^a
Indeks Diuretik	-	1,23 ± 3,46	1,05 ± 0,78	1,46 ± 6,93	1,31 ± 4,60

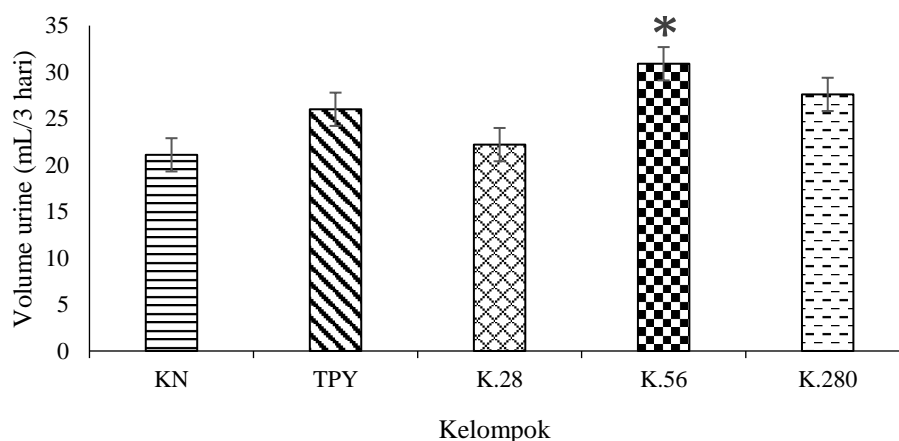
Keterangan: Superskrip huruf yang berbeda menunjukkan adanya perbedaan yang signifikan pada P<0,05 Duncan. KN : akuades, TPY: tempuyung, K: Kombinasi Sidaguri, tempuyung, dan seledri dosis 28 mg (K.28), dosis 56 (K.56) dan Dosis 280 (K.280) mg/kg BB

Gambaran edema secara keseluruhan disajikan pada Tabel 3. dalam bentuk nilai AUC dan %DAI. Semakin kecil nilai AUC menggambarkan semakin kecil volume edema yang terjadi sehingga semakin baik efek antiinflamasi suatu sediaan (Sutrisna *et al.* 2010). Nilai AUC semua kelompok perlakuan jauh lebih kecil dan berbeda secara signifikan dibandingkan kelompok KN. Perbedaan yang signifikan juga terdapat antara kelompok TPY, dengan kelompok K.28 yang memiliki nilai AUC jauh lebih rendah dibandingkan kelompok TPY. Data ini menunjukkan K.28 merupakan dosis terkecil untuk menimbulkan efek antiinflamasi berdasarkan nilai AUC.

Efek ramuan tidak bersifat *dose dependent manner*. Menurut teori *occupancy* bila reseptor sudah jenuh diikat oleh bioaktif

maka penambahan bioaktif tidak akan menambah aktifitasnya lagi.

Persentase daya antiinflamasi (%DAI) menunjukkan kemampuan suatu senyawa dalam memberikan efek antiinflamasi (Prमितaningastuti & Anggraeny, 2017). Semakin besar nilai %DAI maka semakin baik efek antiinflamasi yang dihasilkan. Hasil perhitungan prosentasi DAI (Tabel 3) menunjukkan bahwa kelompok K.280 dan K.56 memiliki nilai %DAI lebih rendah dari kelompok TPY, sedangkan kelompok K.28 memiliki %DAI jauh lebih besar dari kelompok TPY yang merupakan ekstrak tunggal dari tempuyung. Berdasarkan %DAI maupun nilai AUC, kelompok K.28 merupakan dosis yang paling baik dalam memberikan efek antiinflamasi.



Gambar 3. Rataan volume total urine tikus selama tiga hari penampungan (mL), *berbeda nyata. KN: akuades, TPY: tempuyung. K: Kombinasi Sidaguri, tempuyung, dan seledri dosis 28 mg (K.28), dosis 56 (K.56) dan Dosis 280 (K.280) mg/kg BB

Tabel 3. Nilai AUC dan %DAI volume edema kaki tikus yang diinduksi karagenan

Parameter	Kelompok				
	KN	TPY	K.28	K.56	K.280
AUC (mL.jam)	72,10 ± 4,23 ^b	47,22 ± 16,99 ^a	43,70 ± 18,21 ^a	48,03 ± 9,85 ^a	47,48 ± 15,86 ^a
% DAI	-	25,57 ± 12,79	33,24 ± 14,63	20,19 ± 17,83	24,55 ± 11,85

Keterangan: *Superscript* yang berbeda pada baris yang sama menunjukkan beda nyata $P < 0.05$ Duncan. KN : akuades, TPY: tempuyung, K: Kombinasi Sidaguri, tempuyung, dan seledri dosis 28 mg (K.28), dosis 56 (K.56) dan Dosis 280 (K.280) mg/kg BB.

Efek diuretik terbaik gabungan ekstrak terlihat pada dosis 56 mg/kg BB (Gambar 3) sementara efek antiinflamasi sudah terlihat pada dosis 28 mg /kg BB (Tabel 3). Pada dosis tersebut efeknya secara signifikan berbeda dengan kontrol negatif ($P < 0,05$) Dengan demikian efek antiinflamasi tempuyung baik tunggal maupun gabungannya lebih kuat dari pada efek diuretiknya. Efek diuretik dan antiinflamasi pada suatu tanaman seperti dilaporkan oleh beberapa peneliti kekuatannya beragam. Swain *et al.*, (2008) diantaranya mengemukakan bahwa aktivitas antiinflamasi ekstrak etanol 50 % *R. pectinate* lebih baik dibandingkan dengan ekstrak etanol 50 % *R. repen*. *R. pectinate* pada dosis 200 mg/kg BB sudah memperlihatkan aktivitas antiinflamasi sementara *R. repen* baru menunjukkan aktivitas antiinflamasinya pada dosis 800 mg/kg BB. Namun efek diuretik *R. pectinate* tidak sekuat *R. repens* (Swain *et al.* 2008). Efek diuretik yang sama kuat dengan efek antiinflamasi terdapat pada ekstrak *Marchantia convulata*. Ekstrak etanol 80 % *M. convoluta* mempunyai efek diuretik yang tidak berbeda dengan efek antiinflamasinya. Pada dosis 100 mg/kg BB ekstrak tersebut menunjukkan adanya efek diuretik dan antiinflamasi yang signifikan (Xiao *et al.* 2005).

Data yang diperoleh dari penelitian ini sejalan dengan data kedua peneliti tersebut diatas, bahwa tanaman yang mempunyai efek antiinflamasi juga mempunyai efek sebagai diuretik. Namun kekuatan efek

antiinflamasi tidak selalu sama dengan kekuatan efek diuretiknya.

Efek antiinflamasi, tempuyung, sidaguri dan seledri terjadi melalui mekanisme inhibisi terhadap aktivitas COX (Yang *et al.*, 218; Momin & Nair. 2002; Maha, 2017). Selain itu secara *in vitro*, seledri dapat menurunkan aktifitas NO, PGE2 dan pro-inflammatory cytokine pada makrofag yang diinduksi oleh lipopolisakarida melalui *downregulation* iNOS dan COX2. Adapun sidaguri merupakan inhibitor NO, COX 1, COX 2 dan ACE namun aktivitasnya tergantung pada pelarut yang digunakan. (Maha, 2017, Tanumihadja *et al.* 2019).

Perbedaan kekuatan efek antiinflamasi dan diuretik pada sediaan tergantung pada kandungan metabolit aktif yang ada di dalamnya. Kandungan kimia yang terdapat dalam daun tempuyung terdiri atas flavonoid, saponin, kuinon, tannin, polifenol, dan monoterpena dan seskuiterpen.

Menurut Harborne (1996), ekstrak daun tempuyung, dan seledri diantaranya mengandung flavonoid dan alkaloid. Ekstrak tunggal tempuyung mengandung apigenin 7-glukosida dan luteolin sedangkan ekstrak seledri mengandung mannitol dan apigenin (Lewis *et al.* 1985). Senyawa tersebut menurut Fitria & Saputra (2016) berperan penting dalam mekanisme terjadinya diuresis. Mekanisme terjadinya diuresis yang dipicu oleh flavonoid melalui jalur inhibisi reabsorpsi Na^+ , K^+ , dan Cl^- sehingga terjadi peningkatan konsentrasi elektrolit di tubulus ginjal (Khabibah, 2011). Sementara mannitol dan apigenin pada ekstrak seledri,

menyebabkan diuresis melalui peningkatan ekskresi kalium dan natrium (Imelda & Andani 2006; Fitria & Saputra, 2016).

Selain bekerja mempengaruhi reabsorpsi atau sekresi natrium dan klor serta kalium, flavonoid merupakan senyawa yang potensial sebagai antioksidan. Flavonoid dapat menstabilkan suatu senyawa reaktif dari radikal bebas yaitu *Reactive Oxygen Species* (ROS). menjadi inaktif (Korkina 1997 dalam Nijveldt *et al.* 2001). Radikal bebas dapat menarik berbagai mediator inflamasi (Halliwell 1995 dalam Nijveldt *et al.* 2001) yang berperan penting dalam proses terjadinya peradangan. Efek flavonoid dalam tanaman tempuyung sidaguri, dan seledri mendukung efek antiinflamasi melalui peranannya sebagai antioksidan

Efek antiinflamasi flavonoid juga terjadi melalui mekanisme lainnya seperti inhibisi terhadap aktivitas cyclooxygenase-2, *inducible nitric oxid synthetase* dan beberapa cytokine, serta *eicosanoid generating enzyme* seperti COX, lipoxygenase, yang menyebabkan terjadinya penurunan prostanoide dan leukotrien (Nijveldt 2001). Hal yang menarik adalah bahwa flavonoid menyebabkan kadar Nitric oxide (NO) pembuluh darah meningkat (Olszanecki *et al.*, 2002) Nitric oxide (NO) menyebabkan diuresis dengan meningkatkan natriuresis dan penghambatan reabsorpsi cairan di tubula ginjal. (Garcia 1996, Navarro *et al.* 1996, Noonan & Bank 1999). Selain flavonoid yang berpotensi sebagai diuretik adalah alkaloid. Alkaloid secara signifikan meningkatkan ekskresi urin, sodium dan potassium (Camargo 2014).

Mekanisme terjadinya kenaikan volume urine pada kelompok yang diberi ramuan kemungkinan melibatkan inhibisi reabsorpsi ion natrium dan kalium pada segmen asenden lengkung henle, atau inhibisi reabsorpsi natrium pada tubulus distal ginjal sehingga ion tersebut akan diekskresikan bersama urine sebagaimana kerja dari obat diuretik sintetik yaitu *furosemide*. Dengan mempertimbangkan

bahwa NO dapat terlibat dalam mekanisme inflamasi dan diuresis maka salah satu mekanisme kinerja dari ramuan sebagai diuretik dan antiinflamasi kemungkinan melalui jalur NO (Unwin *et al.* 2000). Peran flavonoid dan alkaloid dalam menentukan kekuatan efek diuretik dan antiinflamasi ramuan melalui mekanisme jalur NO nampaknya perlu dikaji lebih lanjut.

KESIMPULAN

Kombinasi ekstrak sidaguri, tempuyung, dan seledri mempunyai efek sebagai antiinflamasi dan diuretik. Ramuan tersebut lebih efektif sebagai antiinflamasi dibandingkan sebagai diuretik, Dosis terkecil yang menimbulkan efek antiinflamasi dalam penelitian ini adalah 28 mg/200 g BB.

DAFTAR PUSTAKA

- Ammar, N.M., Al-Okbi, S.Y., & Muhamed. D.A. 1997. Study of the anti-inflammatory activity of some medical edible plants growing in Egypt. *Journal of Islamic Academy of Sciences* 10(4): 113-122.
- Asif, M., Jabeen, Q., Majid, A.M.S.A., & Atif. M. 2015. Diuretic Activity of Aqueous Extract of *Nigella sativa* in Albino Rats. *Acta Poloniae Pharmaceutica* 72(1): 129-135.
- Bruera, E., & Portenoy, R. K. 2003. *Cancer Pain: Assessment and Management*. Cambridge (GB): Cambridge University Press.
- [DEPKES RI] Departemen Kesehatan RI. 2005. *Materia Medika Indonesia Ed ke-6*. Jakarta (ID): Departemen Kesehatan Republik Indonesia.
- Chakraborty, A., Devi, R. K.B., Rita, S., Sharatchandra, K.H., & Singh, T.H. I. 2004. Preliminary studies on anti-inflammatory and analgesic activities of *Spilanthes acmella* in experimental animal models. *Indian Journal Pharmacology*. 36(3) 148-150.

- Camargo, M.E.M., Leon, I.C., & Torres, R.S. 2014. Diuretic effect of alkaloids fraction extracted from *Selaginella lepidophylla* (Hook. et Grev.) Spring. *Boletín Latinoamericano y del Caribe de Plantas Medicinales y Aromáticas* 13(1):92-99.
- D'Mello, P., Gadhwal, M.K., Joshi, U., & Shetgiri, P. 2011. Modeling of COX-2 activity of flavonoids. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences* 3(4):33-40.
- Fazal, S.S., & Singla, R. 2012. Review on The Pharmacognostical & Pharmacological Characterization of *Apium graveolens* Linn. *Indo Global Journal Pharmaceutical Sciences* 2(1): 36-42.
- Fitria, T., & Saputra, O. 2016. Khasiat Daun Seledri (*Apium graveolens*) Terhadap Tekanan Darah Tinggi Pada Pasien Hiperkolestrolemia. *Majority* 5(2): 120-125.
- Garcia, H., Pomposiella, I., & Govin, L. 1996. Nitric Oxide Inhibits ADH-Stimulation Osmotic Water Permeability in Cortical Collecting Ducts. *American Journal of Physiology* 270 (2): F206-F210.
- Guerrero, L., Castillo, J., Quiñones, M., Garcia-Vallvé, S., Arola, L., Pujadas, G., et al., (2012). Inhibition of Angiotensin-Converting Enzyme Activity by Flavonoids: Structure-Activity Relationship Studies. *PLoS One* 7, e49493.
- Harborne, J.B. 1996, Metode Fitokimia: Penuntun Cara Modern Menganalisis Tumbuhan. Padmawinata K & Soediro I, penerjemah; Bandung : Penerbit ITB. Terjemahan dari: *Phytochemical Methods*.
- Iswantini, D., Rahminiwati, M., & Izzah, D.I. 2010. Determination of anti-hyperuricemic extract of celery, sidaguri, and tempuyung by in vitro method. *Proceeding International Seminar Expo on Jamu* [Internet]. [Bandung, 3-6 November 2010]. Bandung (ID): Citeseer hlm 46-49; [diunduh 2020 Agt 19]. Tersedia pada: <http://citeseerx.ist.psu.edu/viewdoc/download?doi=10.1.1.903.4969&rep=rep1&type=pdf>
- Imelda, E.R., & Andani. 2006. Review Dietary flavonoids: effect on endothelial function and blood pressure. *Science Food Agriculture* 86:2492-2498.
- Kandy, A.P. 2016. Uji aktivitas antiinflamasi kombinasi ekstrak etanol jahe merah (*Zingiber officinale varrubrum*) dan daun sidaguri (*Sida rhombifolia* L.) terhadap jumlah neutrophil tikus yang diinduksi karagenin [Skripsi]. Jember (ID): Universitas Jember.
- Khabibah, N. 2011. Uji Diuretik Ekstrak Buncis (*Phaseolus vulgaris* L.) Pada Tikus Putih Jantan Galur Wistar [Skripsi]. Ungaran (ID): STIKES Ngudi Waluyo.
- Khan R.A. 2012. Evaluation of flavonoids and diverse antioksidant activities of *Sonchus arvensis*. *Chemistry Central Journal* 6:126-132.
- Lewis, D. A., Tharib, S.M., & Veitch, G.B.A. (1985). The anti-inflammatory activity of celery *Apium graveolens* L. (Fam. Umbelliferae). *Pharm. Biol.*, 23(1): 27-32.
- Maha, S.S., Tehb, S.S., & Eec, G.C. 2017. Anti-inflammatory, anti-cholinergic and cytotoxic effects of *Sida rhombifolia* PHARMACEUTICAL BIOLOGY, 2017 VOL. 55, NO. 1, 920-928.
- Momin, R.A., & Nair, M.G. 2002. Antioxidant, cyclooxygenase and topoisomerase inhibitory compounds from *Apium graveolens* Linn. seeds *Phytomedicine* 9: 312-318.
- Nantel, F., Denis, D., Gordon, R., Northey, A., Cirino, M., Metters, K.M., & Chan, C.H. 1999. Distribution And Regulation of Cyclooxygenase-2 In Carrageenan-Induced Inflammation.

- British Journal of Pharmacology* 28: 853–859.
- Navarro-Cid, J., Maeso, R., Rodrigo, E., Muñoz-García, R., Ruilope, L.M., Lahera, V., & Cachofeiro, V. 1996. Renal and Vascular Consequences of The Chronic Nitric Oxide Synthase Inhibition. Effects of Antihypertensive Drugs. *American Journal of Hypertension* 9: 1077–1083.
- Nijveldt, R.J., Nood, E.V., Hoorn, D.E.C.V., Boelens, P.G., Norren, K.V., & Leeuwen, P.A.M.V. 2001. Flavonoids: A Review of Probable Mechanisms of Action and Potential Applications. *American Journal of Clinical and Nutrition*. 74:418-425.
- Noonan, T., & Bank, S. O. 1999. The Role of Nitric Oxide in Saline-Induced Natriuresis In Rats. Proceeding for the Society for Experimental Biology and Medicine 221 (3):376-381.
- Odontuya, G., Hoult, J.R.S., & Houghton, P.J. 2005. Structure Activity Relationship for Anti- Inflammatory Effect of Leptin and Its Derived Glycosides. *Phytotherapy Reseach* 19:782-782.
- Olszanecki, R. A., Gebaska, A., Kozlovski, V.I., & Gryglewski, R. J. 2002. Flavonoids and nitric oxide synthase J *Physiol Pharmacol*. 53(4 Pt 1):571-84.
- Pramitaningastuti, A. S., & Anggraeny, E. N. 2017. Uji Efektivitas Antiinflamasi Ekstrak Etanol Daun Srikaya (*Annona Squamosa*. L) Terhadap Edema Kaki Tikus Putih Jantan Galur Wistar. *Jurnal Ilmiah Farmasi* 13(1): 8-13.
- Read, M.A. 1995. Flavonoids: Naturally Occurring Anti-Inflammatory Agents. *The American Journal of Pathology* 147:235–237.
- Sunanto, H. 2009. *100 Resep Sembuhkan Hipertensi, Obesitas, dan Asam Urat*. Jakarta (ID): PT Alex Media Komputindo.
- Sutrisna, E.M., Widyasari, D.F., & Suprpto. 2010. Uji Efek Anti Inflamasi Ekstrak Etil Asetat Buah Semu Jambu Mete (*Anacardium Occidentale* L.) Terhadap Edema Pada Telapak Kaki Tikus Putih (*Rattus Norvegicus*) Jantan Yang Diinduksi Karagenan. *Biomedika* 2(1): 33-37.
- Suryani, Sukandar, E.Y., & Sutjiatmo, A.B., Vikasari, S.N. 2017. Angiotensin converting enzyme inhibitor activity of ethanol extract of *Sonchus arvensis* (Linn.) leaves. *Proceedings of the 6th International Conference on Bioinformatics and Biomedical Science* [Internet]. [Natl University of Singapore, Juni 2017]. Singapura (SG): Association for Computing Machinery, New York (US). hlm. 22-24; [diunduh 2020 Agt 19]. Tersedia pada: <https://dl.acm.org/doi/proceedings/10.1145/3121138>.
- Swain, R., Sinha, B.N., & Murthy, P.N. 2008. Anti-inflammatory, Diuretic and Antimicrobial Activities of *Rungia pectinata* Linn. and *Rungia repens* Nees, *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences* 70(5): 679-683.
- Tanumihadja, M., Mattulada, I.K., Natsir, N., Subehan Subehan, S., Mandey, F., & Muslimin, L. 2019. Structural Assessment of Chemical Constituent of Sidaguri (*Sida rhombifolia* Linn) and Its Ability to Inhibit Cyclooxygenase. *Pesqui. Bras. Odontopediatria Clín. Integr* 19(1): e4773.
- Unwin, R.J., Walter, S.J., Giebisch, G., Capassos, & Shirley, D.G. 2000. Localization of Diuretic Effect Along the Loop of Henle: An in Vivo Microperfusion Study in Rats. *Clinical Science* 98: 481-488.
- Utami, E.T., Kuncoro, R.A., & Hutami, I.R. 2011. Efek Antiinflamasi Ekstrak Daun Sembukan (*Paederia Scandens*)

- Pada Tikus Wistar. *Majalah Obat Tradisional*. 16(2):95-100.
- Xiao, J., Jiang, X., & Chen, X. 2005. Antibacterial, Anti-Inflammatory and Diuretic Effect of Flavonoids From *Marchantia Convoluta*, *African journal of Traditional Complementary and Alternative Medicine* 2 (3):244 – 252.
- Yang. E. J, Jang S, Hyun K. E, Jung E. Y., Kim S. Y., & Hyun, C. G. 2018. Anti-Inflammatory Activity of *Sonchus oleraceus* Extract in Lipopolysaccharide-Stimulated RAW 264.7 Cells. *Biomed Pharmacol* 11(4): 1755-1761.
- Olszanecki, R., A Gebska, A., Kozlovski, V.I., & Gryglewski, R. J. 2002. Flavonoids and nitric oxide synthase J *Physiol Pharmacol*. 53(4 Pt 1):571-84.