

Kajian Sistematis: Kebolehpayaan *Apium graveolens* sebagai Perubatan Alternatif Terhadap Penyakit Buah Pinggang Kronik (CKD)

Hasbullani Zakaria^{1,*}, Fatin Sabrina Mohd Rashid², Nuraini Che Aziz³,

^{1*}Fakulti Perubatan, Kolej Universiti Widad, Kuantan, Pahang, Malaysia

²Pusat Pengajian Citra Universiti, Universiti Kebangsaan Malaysia, Bangi, Selangor, Malaysia

³Fakulti Pergigian, Universiti Islam Antarabangsa, Kuantan, Pahang, Malaysia

***Corresponding author: hasbullani@widad.edu.my**

Abstrak

Apium graveolens (*A. graveolens*) adalah sebuah pokok perubatan yang digunakan dalam perubatan tradisional yang mempunyai pelbagai manfaat terhadap kesihatan. Tumbuhan ini mengandungi kandungan antioksidan yang tinggi di mana memainkan peranan penting dalam melindungi sel badan daripada kerosakan yang disebabkan oleh radikal bebas. Kandungan ini secara tidak langsung dapat mengurangkan risiko untuk seseorang individu mengalami masalah obesiti, darah tinggi, kencing manis dan penyakit kardiovaskular. Penyelidikan terhadap *A. graveolens* adalah penting kerana kandungan fitokimia yang terkandung dalam tumbuhan ini berfungsi untuk meningkatkan kandungan erythropoietin agar masalah anemia dalam kalangan pesakit CKD dapat diminimakan. Kesan antidiabetik yang telah diekstrak dari *A. graveolens* telah diuji pada tikus yang menghidap diabetes. Kandungan apium dan polisakarida pektik yang terdapat dalam *A. graveolens* didapati dapat mengurangkan kadar interleukin-1 β dan neutrophil menjadi punca terhadap berlakunya aktiviti anti-radang dan meningkatkan penghasilan interleukin-10. Jus dan akar daripada *A. graveolens* boleh meningkatkan kandungan glutathione (GSH) dan jumlah status antioksidan (FRAP) dalam homogenat hati dan darah yang mana ia tidak mempunyai sebarang kesan terhadap sitokrom P450. Bahan *A. graveolens* yang digunakan didapati dapat melindungi ginjal seperti berlaku perubahan dalam fungsi buah pinggang biokimia, penurunan tahap KIM-1, dan peningkatan dalam perubahan histopatologi. Keputusan yang direkodkan daripada kajian menunjukkan bahawa *A. graveolens* dapat menghalang kecederaan ginjal dan mengekalkan fungsi buah pinggang yang normal.

Kata kunci: *Apium graveolens*, CKD, antioksidan

1.0 Pengenalan

Saderi atau nama saintifiknya, *Apium graveolens* (*A. graveolens*) adalah sebuah pokok perubatan yang digunakan dalam perubatan tradisional yang mempunyai pelbagai manfaat terhadap kesihatan. *A. graveolens* dan berasal daripada keluarga Apiaceae (Syed, 2012). Tumbuhan ini mempunyai struktur batang yang lembut dan mengandungi kandungan air yang tinggi dan mempunyai ketinggian sehingga 35 ke 40 cm serta mempunyai bau yang wangi, di mana sesuai digunakan dalam kebanyakan masakan (Syed, 2012).

Kandungan fitokimia yang utama daripada ekstrak biji *A. graveolens* menunjukkan kandungan karbohidrat, flavonoids, alkaloids, steroids dan glikosid di dalam ekstrak methanolic (Kooti, 2016). Tumbuhan ini juga mengandungi kandungan fenol dan furocoumarins. Kandungan furocoumarins juga mengandungi kandungan celerin, bergapten, apiumosid, apiumetin, apigravrin, osthénol, isopimpinellin, isoimperatorin, celereoside, serta 5 dan 8-hidroksimetoxypsoralen (Kooti, 2016).

Tumbuhan ini mengandungi kandungan antioksidan yang tinggi di mana memainkan peranan penting dalam melindungi sel badan daripada kerosakan yang disebabkan oleh radikal bebas. Kandungan ini secara tidak langsung dapat mengurangkan risiko untuk seseorang individu mengalami masalah obesiti, darah tinggi, kencing manis dan penyakit kardiovaskular. Jika salah satu daripada penyakit ini tidak dapat dikawal dalam system badan manusia, ia boleh menyebabkan berlakunya kerosakkan buah pinggang (Zha, 2017). Saderi ini juga dapat mencegah daripada berlakunya masalah anemia bagi pesakit buah pinggang kronik (CKD) (Zha, 2017). Ini kerana penghasilan hormon erythropoietin oleh buah pinggang memainkan peranan yang penting dalam penghasilan sel darah merah. Bagi pesakit buah pinggang kronik, jumlah hormon erythropoietin yang dihasilkan terganggu dan boleh menyebabkan komplikasi seperti anemia (Afifah *et al.*, 2020). Dengan adanya kandungan antioksidan dan anti-radang dalam saderi, secara tidak langsung dapat menghalang dan melambatkan proses kegagalan buah pinggang dan seterusnya dapat mengurangkan anemia.

Penyakit ginjal kronik atau *Chronic Kidney Disease* (CKD) merupakan salah satu isu kesihatan awam terkemuka di Malaysia (Saminathan *et al.*, 2020). Saban tahun, peratusan pesakit yang menghidap penyakit ini terus meningkat dan menjadi semakin membimbangkan.

CKD merupakan keadaan di mana buah pinggang seseorang individu itu mempunyai keupayaan yang semakin tidak efektif untuk membuang sisa dan cecair dari badan. Apabila masalah ini berlaku, bahan toksin dalam badan mula berkumpul dan menyebabkan seseorang itu merasa tidak sihat dan sangat lemah. Rawatan untuk membantu memperlancarkan proses kerosakan ginjal seperti haemodialisis perlu dilakukan oleh golongan ini mengikut tahap kegagalan ginjal mereka.

2.0 Metodologi Kajian

Menurut hasil keputusan yang dijalankan dalam kajian *In vitro* untuk menilai keupayaan ekstrak metanol saderi dalam menyingkirkan kumpulan hidroksil (OH) dan radikal 2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl (DPPH) dan perencatan *liposomal peroxidation* (LPX), keputusan menunjukkan bahawa ekstrak yang diperoleh daripada daun akar saderi dapat menyingkirkan radikal bebas dan DPPH mengurangkan keamatan LPX seterusnya menunjukkan bahawa ianya mempunyai ciri antioksidan (Kooti, 2014).

Selain itu kajian *in vivo* yang telah dijalankan terhadap sistem antioksidan pada homogenat hati dan darah tikus. Penilaian terhadap sistem antioksidan selepas menggunakan ekstrak daun *A. graveolens*, secara tunggal atau digabungkan dengan *carbon tetrachloride* (CCl₄) yang dianggap sebagai radikal bebas kerana berlaku pengoksidaan lipid yang memberi kesan kepada kerosakan hati) dan menunjukkan bahawa ekstrak yang digunakan mempunyai kesan antioksidan yang baik. Pra-rawatan dengan ekstrak biji saderi mengurangkan kebanyakan kesan yang disebabkan oleh *sodium valproate* yang menunjukkan kesan antioksidan ekstrak saderi terhadap ketoksikan yang disebabkan oleh *valproic acid* (VPA) di makmal. VPA biasanya digunakan dalam rawatan epilepsi dan penyakit lain dan dianggap mempunyai kesan toksik yang teruk pada testis haiwan dan manusia (Kooti, 2014).

Kaedah *in vivo* seterusnya yang diaplikasikan adalah melalui pendekatan bukan enzim atau *non-enzymatic reaction*. Melalui kaedah yang dijalankan oleh Jung (2014), daun *A. graveolens* diperoleh daripada pasaran tempatan pada Oktober 2010 di Gwangjin-gu, Seoul, Korea Selatan. Spesimen daripada tumbuhan tersebut disimpan di sebuah jabatan yang terdapat di Universiti Konkuk, Korea Selatan. Pada kajian tersebut, menurut Dr. Ill-Min Chung (2010),

daun daripada tumbuhan *A.graveolens* dicuci bersih bersama air paip untuk menyingkirkan sebarang molekul yang tidak diperlukan pada lumpur, dibilas dalam air suling, dikeringkan dan dikeringkan lagi dalam ketuhar udara panas pada $50 \pm 2^{\circ}\text{C}$. Hasilnya, daun yang dikeringkan menjadi serbuk dan seterusnya diekstrak dengan 5 x 2L methanol dalam masa 24 jam. Selepas penyingkiran pelarut dalam vakum,, ekstrak mentah digantung dalam 0.5 L air suling dan diekstrak dengan 0.2 L bahagian etil asetat dan butanol sehingga ekstrak hampir tidak berwarna. Pelarut dikeluarkan dalam vakum, dan ekstrak telah diperolehi,

Jumlah kandungan fenolik ditentukan menerusi kaedah Folin-Coicalteu (FC) (Jung, 2011). Sebanyak 3.16 ml air suling dicampur dalam 40 μl larutan sebatian ujian *dimethyl sulfoxide* (DMSO) seterusnya 200 μl reagen FC ditambah. Setelah 5 minit, 600 μl larutan *sodium carbonate* 20% ditambah dan larutan yang telah dicampur sekali lagi. Larutan dibiarkan pada suhu bilik selama 2 jam dan penyerapan warna biru yang direkodkan pada 765 nm, menggunakan Macasys Optizen 2120UV bersama spektrofotometer UV (Mecasys, Korea). Jumlah kepekatan kandungan fenolik telah ditentukan dalam mg bagi *gallic acid* dengan menggunakan satu persamaan yang diperolehi daripada lengkung penentukuran *gallic acid* yang telah direkod oleh pengkaji. Anggaran sebatian fenolik dalam pecahan telah dijalankan dalam tiga kali ganda dan hasilnya dipuratakan.

3.0 Hasil Kajian dan perbincangan

A. graveolens merupakan tumbuhan perubatan tradisional masyarakat arab yang sering diamalkan kerana ia didapati mempunyai kandungan fitokimia yang bersifat anti-radang. (Rahman *et al.*, 2017). Sebagai contoh, kesan antidiabetik yang telah diekstrak dari *A. graveolens* telah diuji pada tikus yang menghidap diabetes. Kandungan apium dan polisakarida pektik yang terdapat dalam *A. graveolens* didapati dapat mengurangkan kadar interleukin-1 β dan neutrophil menjadi punca terhadap berlakunya aktiviti anti-radang dan meningkatkan penghasilan interleukin-10 (Ovodova *et al.*, 2009). Ekstrak etanol *A. graveolens* mempunyai fungsi analgesik apabila diuji dengan asid asetik (Jakovljevic *et al.*, 2017). Kesan analgesik *A. graveolens* sering dikaitkan dengan penglibatan dalam sitokrom P450, untuk mengurangkan homogenat hati (Jakovljevic *et al.*, 2017).

Jus dan akar daripada *A. graveolens* boleh meningkatkan kandungan glutathione (GSH) dan jumlah status antioksidan (FRAP) dalam homogenat hati dan darah yang mana ia tidak mempunyai sebarang kesan terhadap sitokrom P450 (Kolovaric *et al.*, 2010).

Berdasarkan mekanisme dan sifat biologi *A. graveolens*, tumbuhan ini merupakan dari keluarga apiaceae dan terdiri daripada sebatian fenolik dan antioksidan yang telah dikaji oleh beberapa saintis (reference). Komposisi flavonoid dan sebatian fenolik lain yang terkandung dalam tumbuhan ini secara tidak langsung menjadikannya tumbuhan yang mempunyai fungsi antioksidan yang baik di mana ia telah dibuktikan dalam kajian yang telah dijalankan oleh saintis dalam rawatan penyakit jantung koronari (Weesam, 2017), diabetes, (Yusni, 2018), kegagalan buah pinggang dan kanser (Wu, 2014). Pengamalan tumbuhan perubatan ini mempunyai kesan sampingan yang lebih rendah berbanding ubatan kimia dan sifat antioksidannya dapat mengurangkan ketoksikan yang terdapat daripada ubatan kimia ini (Kooti *et al.*, 2014).

Kajian dijalankan Mohd Naushad pada 2021 bertujuan untuk menyiasat kesan nefroprotektif serbuk *A. graveolens* dalam nefrotoksikiti yang disebabkan oleh *Cisplatin* pada model haiwan dan untuk membuktikan gaya perubatan Arab mengenai tindakan nefroprotektifnya. Melalui kajian tersebut, parameter biokimia ginjal telah ditentukan terhadap sampel haiwan yang digunakan. Tahap *kidney injury molecule* (KIM-1) turut dikaji dalam homogenat ginjal bersama pemeriksaan histopatologi tisu ginjal. Melalui kajian yang dijalankan, berlaku peningkatan ketara dalam kreatinin serum dan kandungan urea nitrogen dalam darah (BUN), kehadiran sel mononuclear yang tidak dapat ditapis, pelebaran tiub dan vakuolasi dalam histopatologi ginjal serta berlaku peningkatan tahap KIM-1 disebabkan oleh kesan nefrotoksikiti akibat *Cisplatin*. Namun, bahan *A. graveolens* yang digunakan didapati dapat melindungi ginjal seperti berlaku perubahan dalam fungsi buah pinggang biokimia, penurunan tahap KIM-1, dan peningkatan dalam perubahan histopatologi. Ringkasan hasil kajian berkenaan *A. graveolens* boleh dilihat pada jadual 1.

Jadual 1: Ringkasan Hasil kajian

Tahun	Kajian
2021	<u>Oleh Mohd Naushad</u> Kajian yang dijalankan oleh beliau bertujuan untuk meyasat kesan nefroprotaktif serbuk <i>A.graveolens</i> dalam nefrotoksisiti yang berpunca daripada <i>Cisplatin</i> yang terdapat pada model haiwan serta bagi mengkaji terhadap pengamal perubatan Arab mengenai tindakan nefroprotektif tumbuhan tersebut. Hasil utama dapatan kajian ini menunjukkan perbezaan yang ketara antara ciri <i>Cisplatin</i> dan <i>A.graveolens</i>. peningkatan dalam kandungan kreatinin serum dan urea nitrogen dalam darah (BUN) disebabkan oleh kesan nefrotoksisiti oleh <i>Cisplatin</i>. Namun, dengan serbuk <i>A. graveolens</i> yang digunakan ke atas sampel haiwan didapati bahawa ia dapat melindungi ginjal seperti berlaku perunahan dalam fungsi ginjal biokimia, penurunan tahap KIM-1, dan peningkatann dan perubahan histopatologi. Bahan daripada tumbuhan <i>A. grveolens</i> merekodkan bahawa kandungan ini dapat menghalang daripada berlakunya kecederaan ginjal dan dapat mengekalkan fungsi buah pinggang yang normal.
2018	<u>Oleh Marline Nainggolan</u> Kajian terhadap Hyperoxaluria. Didapati kandungan oxalate yang tinggi dalam badan menyebabkan terjadinya kristal <i>calcium oxalate</i>, <i>calcium phosphate</i>, <i>acid uric</i>, <i>xanthine</i>, <i>cystine</i>, <i>silicate</i> dan sebatian lain. Mendapan molekul tersebut menjadi salah satu factor yang mendorong berlakunya masalah renal. Kajian yang dijalankan adalah untuk mengkaji kandungan kreatinin dan urea yang terkandung dalam badan di mana ia menjadi penanda aras untuk fungsi renal. <u>Oleh Esfanjani, Assadpur, dan Jafari</u> Kajian yang dijalankan merumuskan bahawa sebatian fenol yang terkandung pada tumbuhan <i>A.graveolens</i> adalah terhad kerana ia mempunyai kadar keterlarutan yang rendah, bioavailabilti yang rendah, kurang keseimbangan dan mempunyai penghasilan di luar sasaran (off-targeted released). Masalah ini diatasi dengan

	pendedahan kepada ‘<i>lipid-based nano-encapsulation approaches</i>’ untuk meningkatkan sasaran sebatian fenolik supaya keberkesannya dalam menurunkan kandungan glukosa dalam serum darah yang merupakan salah satu faktor terhadap masalah CKD lebih berkesan. <u>Oleh Narges Hidayati et.al.,</u> Kajian yang dijalankan melibatkan sampel tikus yang mempunyai masalah ginjal kronik secara spontan untuk menilai kesan <i>3-n-butylphthalide</i> (NBP) terhadap nefropati hipertensi. Keputusan kajian yang diperolehi ini mencadangkan pengurangan ketara dalam BP dan perkembangan nefropati hipertensi yang dikaitkan dengan pengurangan ekspresi interleukin 6 (IL-6), faktor nekrosis tumor α (TNF-α), dan faktor nukleia-kappa B. (NF-κB) serta tekanan oksidatif (Zhu, Zhang, & Yang, 2015). Selain itu, pendedahan tikus Wistar jantan kepada 2% di-limonene (sebatian aktif dalam saderi) selama 4 minggu mengakibatkan pengurangan BP melalui keupayaan antioksidan (Santago, Jayachitra, Shenbagam, & Nalini, 2010). Kajian ini membuktikan sifat antioksidan dalam <i>A.graveolens</i> dapat mengurangkan faktor yang menyebabkan penyakit berkaitan ginjal. Hal ini dibuktikan dengan kesan penghasilan hormone angiotensin kepada enzim 2 pada ginjal (Sui <i>et.al.</i>, 2010)
2017	<u>Oleh Abdul Rahman et.al.,</u> Kajian terhadap kandungan fitokimia yang bersifat anti radang dan sebagainya. Kajian dijalankan pada tikus albino Wistar dan mendapati kandungan apium dan polisakarida peptic dapat mengurangkan kadar interleukin-1β dan neutrophil. Kajian dijalankan pada tikus yang menghidap penyakit diabetes, yang mana penyakit ini merupakan salah satu faktor terjadinya masalah renal. Selain mengkaji sifat anti radang, kajian juga dijalankan bagi fungsi analgesik <i>A. graveolens</i> yang melibatkan sitokrom P450 untuk mengurangkan homogenate hati. Secara keseluruhannya, kajian yang dijalankan adalah untuk mengkaji ciri <i>A.graveolens</i> seperti anti radang, antispasmodic, korminatif, diuretic dan laksatif dalam perubatan tradisional kebanyakan masyarakat Arab. Dengan ciri yang dikaji daripada kajian ini, ia dapat dikaitkan dengan masalah CKD di mana kajian ini banyak dikaitkan dengan ciri anti radang dan diuretik, yang merupakan ciri penting

	dalam pesakit CKD dalam memastikan <i>Estimated Glomerular Filtration Rate</i> (eGFR) seseorang individu berada dalam paras normal.
2010	<u>Oleh Kolovaric et al.,</u> Kajian yang dijalankan membuktikan jus dan akar daripada <i>A. graveolens</i> boleh meningkatkan kandungan glutathione (GSH) dan jumlah status antioksidan FRAP dalam homogenat hati dan darah. Selain GSH, ALT, LAT, GSH transferase dan reductase, serta ketumpatan MDA juga dinilai bagi tujuan megkaji kandungan fitokimia yang terdapat padabahagian <i>A. graveolens</i> dan berupaya untuk dijadikan sebagai ubatan alternatif untuk penyakit seperti CKD.

4.0 Kesimpulan

Kesan antidiabetik yang telah diekstrak dari *A. graveolens* telah diuji pada tikus yang menghidap diabetes. Kandungan apium dan polisakarida pektik yang terdapat dalam *A. graveolens* didapati dapat mengurangkan kadar interleukin-1 β dan neutrophil menjadi punca terhadap berlakunya aktiviti anti-radang dan meningkatkan penghasilan interleukin-10. Jus dan akar daripada *A. graveolens* boleh meningkatkan kandungan glutathione (GSH) dan jumlah status antioksidan (FRAP) dalam homogenat hati dan darah yang mana ia tidak mempunyai sebarang kesan terhadap sitokrom P450. Bahan *A. graveolens* yang digunakan didapati dapat melindungi ginjal seperti berlaku perubahan dalam fungsi buah pinggang biokimia, penurunan tahap KIM-1, dan peningkatan dalam perubahan histopatologi. Keputusan yang direkodkan daripada kajian menunjukkan bahawa *A. graveolens* dapat menghalang kecederaan ginjal dan mengekalkan fungsi buah pinggang yang normal.

RUJUKAN

- Chen, Y.H., Liu, H.P., Chen, H.Y., Tsai, F.J., Chang, C.H., Lee, Y.J., Lin, W.Y., & Chen, W.C. (2011). Ethylene glycol induces calcium oxalate crystal deposition in Malpighian tubules: a *Drosophila* model for nephrolithiasis/urolithiasis. *Kidney international*. 2;80(4):369-77
- Fazal, Syed, Singla, & Rajeev K. (2012). Review on the Pharmacognostical & Pharmacological Characterization of *Apium Graveolens* Linn. *Indo Global Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2. 36-42.
- Grzanna, R., Lindmark, L., & Frondoza, C. G. (2005). Ginger—an herbal medicinal product with broad anti-inflammatory actions. *Journal of medicinal food*, 8(2), 125-132.
- Hamza, A.A., & Amin, A. (2007). *Apium graveolens* modulates sodium valproate-induced reproductive toxicity in rats. *J Exp Zool A Ecol Genet Physiol* 307:199-206
- Jakovljevic, V., Raskovic, A., Popovic, M., & Sabo, J. (2002). The effect of celery and parsley juices on pharmacodynamic activity of drugs involving cytochrome P450 in their metabolism. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet* ;27:153-6.
- Jewell, T., & Healthline (2018)
- Kooti, W., & Daraei, N. (2017). A Review of the Antioxidant Activity of Celery (*Apium graveolens* L). *Journal of evidence-based complementary & alternative medicine*, 22(4), 1029–1034. <https://doi.org/10.1177/2156587217717415>
- Kooti, W., Ghasemiboroon, M., Asadi-Samani, M., Ahangarpour, A., Noori Ahmad Abadi, M., Afrisham, R., & Dashti, N. (2014). The effects of hydro-alcoholic extract of celery on lipid profile of rats fed a high fat diet. *Advances in Environmental Biology*, 8(9 SPEC), 325-330.
- Monico, C.G., Rossetti, S., Olson, J.B., & Milliner, D.S. (2005). Pyridoxine effect in type I primary hyperoxaluria is associated with the most common mutant allele. *Kidney international*. 1;67(5):1704-9
- Ovodova, R.G., Golovchenko, V.V., Popov, S.V., Popova, G.Y., Paderin, N.M., & Shashkov, A.S. (2009) . Chemical composition and anti-inflammatory activity of pectic polysaccharide isolated from celery stalks. *Food Chem*;114:610-5.

- Tsi, D., & Tan, B.K. (2000). The mechanism underlying the hypocholesterolaemic activity of aqueous celery extract, its butanol and aqueous fractions in genetically hypercholesterolaemic RICO rats. *Life Sci*;66:755-67
- Wu, S. Y., Shen, J. L., Man, K. M., Lee, Y. J., Chen, H. Y., Chen, Y. H., & Chen, W. C. (2014). An emerging translational model to screen potential medicinal plants for nephrolithiasis, an independent risk factor for chronic kidney disease. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2014.
- Yusni, Y., Zufry, H., Meutia, F., & Sucipto, K. W. (2018). The effects of celery leaf (*apium graveolens L.*) treatment on blood glucose and insulin levels in elderly pre-diabetics. *Saudi medical journal*, 39(2), 154–160. <https://doi.org/10.15537/smj.2018.2.21238>
- Zha, Y., & Qian, Q. (2017). Protein Nutrition and Malnutrition in CKD and ESRD. *Nutrients*, 9(3), 208. <https://doi.org/10.3390/nu9030208>
- Singh, A., & Handa, S. S. (1995). Hepatoprotective activity of *Apium graveolens* and *Hygrophila auriculata* against paracetamol and thioacetamide intoxication in rats. *Journal of ethnopharmacology*, 49(3), 119–126. [https://doi.org/10.1016/0378-8741\(95\)01291-5](https://doi.org/10.1016/0378-8741(95)01291-5)
- Hamza, A. A., & Amin, A. (2007). *Apium graveolens* modulates sodium valproate-induced reproductive toxicity in rats. *Journal of experimental zoology. Part A, Ecological genetics and physiology*, 307(4), 199–206. <https://doi.org/10.1002/jez.357>