

***In vivo* nephroprotective effect of herbal plants towards gentamicin-induced nephrotoxicity: A literature review**

Kajian literatur efek nefroprotektif tanaman herbal terhadap nefrotoksisitas yang diinduksi gentamisin secara *in vivo*

Erlyn Dwi Cahyani¹, Rahmad Aji Prasetya^{2*}, Izzatul Ma'rifah¹, Deby Nanda Tri Widia¹, Tiara Sri Dewi¹, Sulfa Putri¹

¹Akademi Farmasi Surabaya, Surabaya, Indonesia

²Department of Clinical Pharmacy, Akademi Farmasi Surabaya, Surabaya, Indonesia

*Corresponding author: prasetya.ra@akfarsurabaya.ac.id

Abstract

Background: Gentamicin can cause nephrotoxicity due to accumulation in proximal tubules then triggering free radical generation that damages the nephrons. In response, our body produces endogenous antioxidants. However, extensive formation of free radicals requires exogenous antioxidants which can be obtained from herbal plants to compensate. Thus, rigorous preclinical and clinical studies are needed to prove the efficacy of medicinal plants that protect the kidneys from gentamicin nephrotoxicity.

Objective: This review article provides a scientific overview of the herbal plants' nephroprotective activity towards gentamicin induction *in vivo*.

Method: A literature search through ScienceDirect database in July 2022 using the keywords "kidney damage", "herbal plants", and "gentamicin" resulted in 12 articles to be reviewed.

Results: We found 12 herbal plants proven to reverse the declining kidney function. We observed significant attenuation in elevated Blood Urea Nitrogen (BUN) and/or creatinine levels in subject animals receiving herbal plants compared to the gentamicin-induced group. This nephroprotective effect is due to the content of several compounds such as flavonoids, polyphenols, and tannins. Although each plant contains different compounds, all of them have antioxidant activity that inhibits oxidation in nephrons due to gentamicin induction.

Conclusion: The antioxidant compounds contained in herbal plants have the potential to prevent or treat nephrotoxicity due to gentamicin usage.

Keywords: Gentamicin, herbal plant, nephroprotector, antioxidant

Intisari

Latar belakang: Gentamisin berpotensi menyebabkan nefrotoksisitas karena akumulasi dalam nefron dan memicu produksi radikal bebas. Karena itu, tubuh merespon dengan memproduksi antioksidan endogen. Namun, banyaknya radikal bebas yang terbentuk membutuhkan antioksidan eksogen yang bisa didapatkan dari tanaman herbal untuk mengimbangnya. Hanya saja diperlukan uji preklinis dan klinis untuk membuktikan khasiat dari tanaman obat yang dapat melindungi ginjal dari nefrotoksisitas gentamisin.

Tujuan: Artikel ini memberikan gambaran secara ilmiah tentang efek nefroprotektif tanaman herbal pada diinduksi gentamisin secara *in vivo*.

Metode: Pencarian literatur melalui basis data Science Direct pada bulan Juli 2022 menggunakan kata kunci "*kidney damage*", "*herbal plants*", dan "*gentamicin*" diperoleh total 12 artikel untuk dikaji.

Hasil: Didapatkan 12 tanaman herbal yang terbukti dapat mengembalikan penurunan fungsi ginjal karena kerusakan yang diinduksi gentamisin. Hal ini terlihat dari penurunan signifikan kadar *blood urea nitrogen* (BUN) dan/atau kreatinin yang semula meningkat pada hewan coba yang mendapat terapi

tanaman herbal dibandingkan kelompok perlakuan gentamisin. Efek nefroprotektif pada tanaman disebabkan adanya kandungan beberapa senyawa seperti flavonoid, polifenol, dan tanin. Walaupun masing-masing tanaman memiliki kandungan senyawa yang berbeda-beda, namun semuanya memiliki aktivitas antioksidan untuk melindungi ginjal dengan mekanisme menghambat atau mencegah terjadinya oksidasi dalam sel pada ginjal karena induksi gentamisin.

Kesimpulan: Kandungan antioksidan senyawa pada tanaman herbal berpotensi untuk mencegah atau mengatasi nefrotoksisitas akibat penggunaan gentamisin.

Kata kunci: Gentamisin, tanaman herbal, nefroprotektor, antioksidan

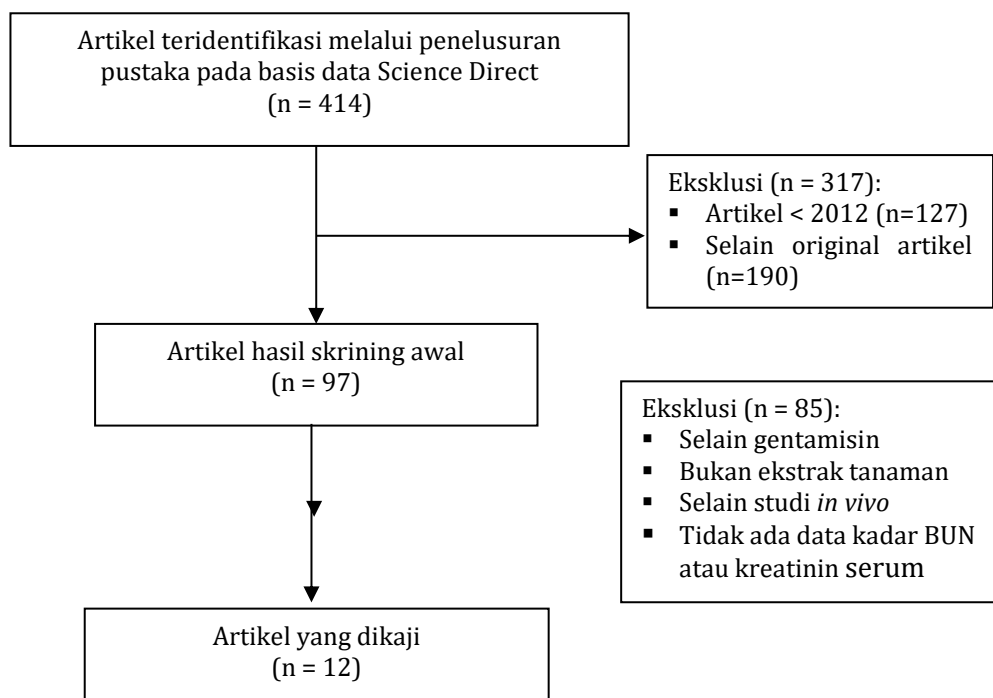
1. Pendahuluan

Gentamisin termasuk antibiotik golongan aminoglikosida yang banyak digunakan pada pengobatan infeksi bakteri Gram negatif dan bakteri endokarditis seperti misalnya infeksi mata, paru-paru dan usus (Lopez-Novoa *et al.*, 2011). Antibiotik aminoglikosida memiliki pola aktivitas yang tergantung pada kadar dan efek persisten yang lama. Semakin tinggi kadar, semakin ekstensif dan cepat tingkat bakterisidalnya. Namun, gentamisin memiliki indeks terapi yang sempit (Kemenkes_RI, 2011), dan berpotensi menyebabkan nefrotoksisitas. Diperkirakan hampir 25% pasien yang menerima dosis terapi aminoglikosida dapat mengalami efek samping nefrotoksik (Lopez-Novoa *et al.*, 2011).

Kerusakan ginjal ini disebabkan karena gentamisin dalam dosis tinggi akan terakumulasi di tubulus proksimal setelah difiltrasi di glomerulus (Lintong *et al.*, 2013). Akumulasi gentamisin dalam sel dapat menyebabkan terjadinya peningkatan *reactive oxygen species* (ROS) yang selanjutnya dapat memicu peningkatan radikal bebas sehingga menyebabkan kerusakan sel dan ginjal mengalami nekrosis (Sujono & Rizki, 2020). Respon tubuh untuk menangkal radikal bebas adalah dengan memproduksi antioksidan endogen. Namun jika radikal bebas yang dibentuk melebihi antioksidan endogen, maka dibutuhkan antioksidan eksogen untuk mengimbangnya seperti suplementasi vitamin E. Akan tetapi, bioavailabilitas dan efektivitas vitamin E dapat terganggu jika dikonsumsi oleh orang dengan gangguan liver dan empedu. Selain itu, vitamin E membutuhkan makanan yang mengandung lemak untuk membantu proses absorpsinya (Ungurianu *et al.*, 2021). Oleh karena itu, diperlukan sumber antioksidan eksogen alami yang diperoleh dari berbagai jenis tanaman (Siahaan *et al.*, 2016). Selanjutnya, perlu penelitian atau pengujian secara ilmiah untuk membuktikan khasiat dari tanaman obat yang dapat melindungi ginjal dari nefrotoksisitas gentamisin. Artikel ini diharapkan akan memberikan gambaran penelitian terbaru dalam rentang sepuluh tahun terakhir terkait efek nefroprotektif beberapa tanaman herbal pada kerusakan ginjal yang diinduksi oleh gentamisin secara *in vivo*.

2. Metode

Pencarian sumber literatur dilakukan pada bulan Juli 2022 melalui *database* Science Direct dengan detail pencarian sebagai berikut: (("acute kidney injury" OR "kidney failure chronic" OR *nephrotoxicity* OR *nephrotoxic*) AND ("medicinal plants" OR "medicinal herbs" OR "plant preparations" OR "herbs") AND *Gentamicin*). Artikel yang didapat dari hasil pencarian otomatis sebanyak 414 artikel. Artikel kemudian diskruining dengan kriteria artikel dengan rentang tahun 2012-2022 dan hanya dipilih tipe artikel penelitian (*original research article*) didapatkan 97 artikel. Terakhir, artikel diseleksi sesuai kriteria berikut ini: studi *in vivo*, menggunakan gentamisin untuk menginduksi kerusakan ginjal, menggunakan bagian tanaman atau hasil ekstraksi dari tanaman, terdapat data pengujian serum kreatinin atau BUN sehingga didapat 12 artikel untuk ditelaah lebih lanjut. Bagian alir pencarian literatur terdapat pada Gambar 1.



Gambar 1. Bagan alir *literature review*

3. Hasil dan pembahasan

Tabel 1 menunjukkan 12 artikel mengenai studi tanaman herbal yang digunakan untuk mengatasi nefrotoksisitas akibat induksi gentamisin. Studi dilakukan di sembilan negara dalam rentang tahun 2012 sampai 2021. Bagian morfologi tanaman yang digunakan beragam, mulai

akar, rimpang, buah, dan bunga. Sedang daun merupakan bagian yang paling sering digunakan dalam penelitian yang dikaji.

Tabel 1. Daftar artikel

No. artikel	Negara	Nama tanaman	Nama latin	Bagian tanaman	Referensi
1.	India	Lidah buaya	<i>Aloe barbadensis</i>	Daun	(Chatterjee <i>et al.</i> , 2012)
2.	Turki	Akar manis	<i>Glycyrrhiza glabra</i>	Akar	(Aksoy <i>et al.</i> , 2012)
3.	India	Terung hijau bulat	<i>Solanum xanthocarpum</i>	Buah	(Hussain <i>et al.</i> , 2012)
4.	Irak	Jelatang	<i>Urtica dioica</i>	Daun	(Salih, 2015)
5.	Serbia	Teh hijau	<i>Camellia sinensis</i> (L.) Kuntze	Daun	(Veljković <i>et al.</i> , 2016)
6.	Pakistan	Bunga fagonia	<i>Fagonia olivieri</i>	Bunga	(Rashid & Khan, 2017)
7.	Brazil	<i>Erva de bugre</i>	<i>Rudgea viburnoides</i>	Daun	(Galdino <i>et al.</i> , 2017)
8.	India	<i>Rotula aquantica</i>	<i>Rotula aquantica</i>	Akar	(Vysakh <i>et al.</i> , 2018)
9.	Mesir	Mata gandum (<i>Wheat germ</i>)	<i>Triticum aestivum</i> L.	Biji	(Kandeil <i>et al.</i> , 2018)
10.	Iran	Bunga mallow	<i>Malva sylvestris</i>	Bunga	(Mohamadi Yarijani <i>et al.</i> , 2019)
11.	Brazil	Ginseng India	<i>Withania somnifera</i>	Rimpang	(Govindappa <i>et al.</i> , 2019)
12.	Malaysia	Tanaman jarak	<i>Jatropha mollissima</i>	Daun	(Iqbal & Yahya, 2021)

Masing-masing penelitian menggunakan metode ekstraksi yang berbeda dengan pelarut yang berbeda pula. Namun terdapat satu penelitian yang tidak melakukan ekstraksi karena menggunakan bagian bibit gandum (*wheat germ*) secara utuh yang dibeli dari “Bon Pharma Company” dan satu penelitian yang membeli ekstrak air kering *Aloe barbadensis* dari pedagang rekanan di Kolkata, India pada September 2010. Tabel 2 menunjukkan metode ekstraksi dari masing-masing artikel, kandungan senyawa utama yang berperan dalam perlindungan kerusakan ginjal, dan dosis ekstrak tanaman herbal yang bervariasi pada setiap artikel dengan rute pemberian secara (i.p) *intraperitoneal* atau (p.o) *per oral*.

Kerusakan pada ginjal dapat diketahui dengan beberapa parameter pengujian diantaranya adalah pengujian kadar kreatinin dan pengujian kadar urea darah atau *blood urea nitrogen* (BUN) (Irtawaty, 2017). Kreatinin merupakan hasil metabolisme dari kreatin dan fosfokreatin. Kreatinin difiltrasi di glomerulus dan direabsorpsi di tubulus. Jika terjadi disfungsi renal maka kemampuan filtrasi kreatinin akan berkurang dan kreatinin serum akan meningkat (Alfonso *et al.*, 2016). BUN adalah produk hasil buangan dari protein. Pada ginjal yang sehat BUN akan disaring dari darah dan dikeluarkan melalui urin, sedangkan pada ginjal yang sudah tidak berfungsi dengan baik, BUN akan tetap tertahan di dalam darah. Oleh karena itu,

peningkatan kadar BUN di dalam darah menjadi salah satu indikator terjadinya gangguan pada ginjal (Sujono & Rizki, 2020). Secara mikroskopik, nefrotoksisitas ditandai dengan adanya nekrosis pada tubulus, edema pada epitel tubulus proksimal, deskuamasi sel, fibrosis tubulus, kongesti glomerulus, dan kerusakan lainnya yang berakibat pada disfungsi ginjal (Balakumar *et al.*, 2010).

Pengujian efek nefroprotektif dilakukan secara *in vivo* pada beberapa jenis hewan yakni tikus Wistar (sembilan artikel), tikus Sprague Dawley (dua artikel), dan kelinci (satu artikel) sehingga ketentuan kadar normal BUN dan kreatinin setiap hewan berbeda-beda. Pada tikus Sprague Dawley, kadar BUN normal adalah 11,7-26,4 mg/dL dan kadar kreatinin normal adalah pada rentang 0,5-0,83 mg/dL (Han *et al.*, 2010). Pada tikus Wistar, kadar BUN normal adalah 15,0-44,5 mg/dL (Dewi *et al.*, 2016) dan kadar kreatinin normal adalah 0,578-1,128 mg/dL (Alimuddin *et al.*, 2019). Sedangkan pada kelinci, kadar BUN normal adalah sekitar $41,28 \pm 1,74$ mg/dL dan kadar kreatinin normal sekitar $1,00 \pm 0,05$ mg/dL (Özkan, 2019). Sejauh ini belum ditemukan sumber yang menyatakan adanya satu model hewan yang terbaik untuk pengujian efek aktivitas nefroprotektif sehingga efektivitas bahan herbal dibandingkan dengan nilai normal masing-masing hewan coba. Induksi gentamisin terhadap hewan uji diinjeksikan secara *intraperitoneal* (i.p) pada bagian rongga perut, bukan pada usus ataupun organ lainnya. Penyuntikan dilakukan di kuadran bawah atau kiri perut dengan jarum yang relatif pendek (misalnya 0,5 inci atau kurang) dengan jumlah maksimal yang dapat diinjeksikan yaitu 3-4 mL (Silverman, 2012). Namun tercatat ada satu artikel yang melakukan induksi gentamisin dengan injeksi *subcutan* (s.c) tanpa menyebutkan bagian tubuh lokasi penyuntikan (Galdino *et al.*, 2017). Dosis gentamisin yang digunakan pada setiap artikel juga beragam yakni 80, 100, atau 120 mg/kg berat badan.

Pada Tabel 3, hasil pengujian *in vivo* disajikan dengan menampilkan data dari tiga kelompok berbeda yaitu (1) kelompok kontrol atau hewan uji tidak diberi perlakuan apapun baik gentamisin maupun ekstrak tanaman herbal, (2) kelompok gentamisin (GM) yakni hewan uji yang diberi perlakuan gentamisin sesuai dosis yang tertulis, dan (3) kelompok perlakuan ekstrak tanaman herbal (TH+GM) yakni hewan uji yang diinduksi gentamisin dan ekstrak tanaman herbal. Berdasarkan hasil studi *in vivo*, semua studi menunjukkan bahwa kelompok hewan dengan perlakuan gentamisin (GM) mengalami peningkatan signifikan kadar kreatinin dan BUN dibandingkan dengan kelompok kontrol. Selanjutnya, kelompok hewan dengan pemberian ekstrak tanaman herbal dan gentamisin (TH+GM) terlihat kadar kreatinin dan BUN

lebih rendah dan berbeda secara signifikan dari pada kelompok hewan yang hanya diberi perlakuan gentamisin (GM) saja, walaupun nilainya masih lebih tinggi dari kadar kreatinin dan BUN kelompok kontrol.

Dari Tabel 3 terlihat bahwa pemberian ekstrak tanaman efektif mencegah kerusakan ginjal yang ditunjukkan dengan rendahnya kadar kreatinin dan BUN pada hewan uji yang mendapatkan tanaman herbal dan gentamisin (TH+GM) bila dibandingkan dengan hewan coba yang menerima gentamisin saja (GM). Pencegahan peningkatan kadar ini berkaitan dengan kandungan senyawa antioksidan dari ekstrak tanaman yang digunakan. Antioksidan ini bekerja dengan mencegah penurunan tingkat antioksidan endogen non-enzimatik dalam ginjal seperti mencegah penurunan kadar SOD (*superoxide dismutase*) dan GSH (*reduced glutathione*) (antioksidan endogen dalam tubuh). Antioksidan juga bekerja melemahkan aktivitas peroksidasi lipid dengan indikator kadar MDA (*Malondialdehyde*). Semakin tinggi kadar MDA menunjukkan adanya proses oksidasi dalam sel. Pengujian tanaman herbal difokuskan pada ekstrak senyawa yang memiliki khasiat antioksidan ataupun inflamasi yang bisa berperan sebagai nefroprotektor (Hussain *et al.*, 2012). Dari tanaman yang telah dikaji didapati kandungan senyawa serta mekanisme perlindungan pada ginjal yang berbeda-beda.

3.1 Steroidal lakton

Withanolides tergolong senyawa steroidal lakton yang memiliki sifat antioksidan. Pada akar tanaman *Withania somnifera* terkandung senyawa steroidal lakton (*withanolide A*, *withanolide B*, *withanoside IV-V* dan *12-deoxy withastramonoide* dan *withaferin A*). Senyawa ini bekerja dengan mencegah penurunan kadar SOD, menormalkan kadar BUN, kadar kreatinin, dan nitrogen non protein dengan meningkatkan kadar antioksidan (Dar *et al.*, 2015).

3.2 Asam fenolat

Asam galat (*3,4,5-trihydroxybenzoic acid*) merupakan senyawa turunan polifenol yang terdapat pada tanaman dengan aktivitas antioksidan dan antiinflamasi. Senyawa ini juga diketahui berkhasiat sebagai antimikroba, antikanker, antidiabetes, dan anti-angiogenik. Asam galat memberi efek antioksidan dengan menangkap radikal bebas, seperti anion superoksida dan radikal hidroksil (Ghaznavi *et al.*, 2018). Pada penelitian ini tanaman yang mengandung asam galat yaitu *Urtica dioica*, *Triticum aestivum L.*, *Fagonia olivieri*, dan *Rotula aquatica*.

Tabel 2. Identifikasi senyawa tanaman

No. artikel	Nama tanaman	Metode ekstraksi	Dosis ekstrak tanaman	Kandungan senyawa
1.	<i>Aloe barbadensis</i>	NA	100 atau 200 mg/kg berat badan (p.o)	NA
2.	<i>Glycyrrhiza glabra</i>	1 kg akar manis dimaserasi dalam air suling selama 24 jam pada suhu kamar lalu disaring. Hasil ekstrak disimpan pada suhu 4°C.	Hasil ekstraksi diencerkan 60x sebelum diberikan ke tikus	<i>Glycyrrhizin</i>
3.	<i>Solanum xanthocarpum</i>	Serbuk buah kering dimaserasi dengan pelarut petroleum eter, dan etanol 50 % selama 3 hari. Ekstrak mentah dievaporasi dan dikeringkan dengan <i>lyophilizer</i> hingga menjadi serbuk.	200 atau 400 mg/kg berat badan (p.o)	Flavonoid quercetin dan apigenin glikosida
4.	<i>Urtica dioica</i>	Daun dikeringkan dan diserbuk. 10g serbuk diekstrak dengan <i>soxhlet</i> menggunakan 50 mL pelarut etanol 95% hingga didapat ekstrak kering dan dilarutkan dengan dimetil-sulfoksida	100 mg/kg berat badan	Fenol (Asam galat)
5.	<i>Camellia sinensis</i> (L.) Kuntze	Serbuk daun kering diekstraksi menggunakan etanol 70% dengan perkolasi kemudian dilanjutkan evaporasi hingga kering	300 mg/kg berat badan (p.o)	Polifenol tanin (<i>epigallocatechin-3-gallate</i>)
6.	<i>Fagonia olivieri</i>	Bunga dikeringkan dan diserbuk. Serbuk bunga (2 kg) diekstraksi dua kali dalam 4 L pelarut metanol 95% pada suhu 40°C selama 7 hari. Ekstrak mentah dikeringkan dengan <i>evaporator</i> dan disimpan pada suhu 4°C.	200 atau 400 mg/kg berat badan (p.o)	Asam heksadekanoat, <i>2-methoxy-4-vinylphenol</i> , dan polifenol seperti rutin, katekin, dan asam galat.
7.	<i>Rudgea viburnoides</i>	Daun dikeringkan dengan oven suhu 40°C dan digiling hingga didapatkan serbuk yang dimaserasi dengan etanol 95% (1:5) selama 4 jam. Proses diulang dua kali dan dilanjutkan dengan penyaringan dan pengentalan ekstrak pada <i>evaporator</i> .	50 atau 200 mg/kg berat badan (p.o)	NA
8.	<i>Rotula aquatica</i>	Serbuk kering akar (40 g) diekstraksi dengan 400 mL metanol menggunakan <i>soxhlet</i> . Kemudian dievaporasi hingga didapat ekstrak kering. Ekstrak metanol kering lalu disuspensikan dalam 100 mL <i>aquadest</i> dan difraksinasi dengan etil asetat.	50 atau 100 mg/kg berat badan (p.o)	Alkaloid, flavonoid, asam galat, dan quercetin

No. artikel	Nama tanaman	Metode ekstraksi	Dosis ekstrak tanaman	Kandungan senyawa
9.	<i>Triticum aestivum</i> L.	NA	20% dari berat badan (p.o)	Fenol (asam galat) dan flavonoid (katekin)
10.	<i>Malva sylvestris</i>	60 g serbuk bunga diekstraksi dalam 4 L pelarut etanol 70% selama 24 jam. Ekstrak dikeringkan dengan <i>evaporator</i> pada suhu 40°C. Hasil ekstrak disimpan pada suhu -20°C sebelum digunakan.	200 atau 400 mg/kg berat badan (i.p)	Anthocyanins (<i>malvidine 3-glucoside</i>)
11.	<i>Withania somnifera</i>	Rimpang dikeringkan dan diserbuk. Serbuk diekstraksi dengan pelarut alkohol menggunakan <i>soxhlet</i> . Ekstrak dikeringkan dengan <i>evaporator</i> pada suhu 60°C sampai pekat dan menjadi pasta. Selanjutnya dikeringkan dengan vakum pada suhu 35°C.	500 mg/kg berat badan (p.o)	Withanolides (<i>withanolide A, withanolide B, withanolide IV-V, 12-deoxy-withastromono-lide dan withaferin A</i>)
12.	<i>Jatropha mollissima</i>	Daun dikeringkan dan diserbuk 800 g serbuk direndam pelarut hidro alkohol (70:30 v/v). Ekstrak dikeringkan dengan <i>evaporator</i> pada suhu 30-40°C	400 mg/kg berat badan (p.o)	Fitol, γ -sitosterol, <i>lupeol</i> , asam linolenat, dan β -amirin

(NA)=*Not Applicable* atau peneliti tidak melakukan proses ekstraksi.

Tabel 3. Analisis perbandingan parameter

No. artikel	Nama tanaman / Hewan coba	Dosis gentamisin (rute pemberian)	Kreatinin			BUN		
			Kontrol n=5-8	GM n=5-8	TH + GM n=5-8	Kontrol n=5-8	GM n=5-8	TH + GM n=5-8
1.	<i>Aloe barbadensis</i> (tikus Wistar)	80 mg/kg berat badan (i.p)	0,95 ± 0,09 mg/dL	5,33 ± 0,27 mg/dL ##	2,2 ± 0,10 mg/dL **	15,24 ± 1,26 mg/dL	39,03 ± 3,05 mg/dL ##	19,94 ± 1,33 mg/dL *
2.	<i>Glycyrrhiza glabra</i> (tikus Wistar)	100 mg/kg berat badan (i.p)	0,64 ± 0,05 mg/dL	5,2 ± 2,36 mg/dL ###	0,92 ± 0,18 mg/dL ***	31,8 ± 17,20 mg/dL	293,8 ± 73,3 mg/dL ###	45,2 ± 6,9 mg/dL ***
3.	<i>Solanum xanthocarpum</i> (tikus Wistar)	100 mg/kg berat badan (i.p)	0,89 ± 0,14 mg/dL	2,41 ± 0,11 mg/dL ###	1,32 ± 0,12 mg/dL ***	23,49 ± 1,2 mg/dL	65,43 ± 3,0 mg/dL ###	32,37 ± 2,8 mg/dL ***
4.	<i>Urtica dioica</i> (kelinci)	100 mg/kg berat badan (i.p)	1,44 ± 0,38 mg/dL	3,80 ± 0,22 mg/dL #	1,62 ± 0,25 mg/dL *	12,70 ± 0,43 mg/dL	17,44 ± 0,48 mg/dL #	12,70 ± 0,27 mg/dL *

No. artikel	Nama tanaman / Hewan coba	Dosis gentamisin (rute pemberian)	Kreatinin			BUN		
			Kontrol n=5-8	GM n=5-8	TH + GM n=5-8	Kontrol n=5-8	GM n=5-8	TH + GM n=5-8
5.	<i>Camellia sinensis</i> (L.) Kuntze (tikus Wistar)	100 mg/kg berat badan (i.p)	48 µmol/L	150 µmol/L ###	50 µmol/L ***	6 mmol/L	30 mmol/L	8 mmol/L ***
6.	<i>Fagonia olivieri</i> (tikus Sprague Dawley)	80 mg/kg berat badan (i.p)	0,41 ± 0,01 mg/dL	3,35 ± 0,28 mg/dL #	0,63 ± 0,05 mg/dL *	36,22 ± 2,21 mg/dL	94,03 ± 2,28 mg/dL #	52,11 ± 1,44 mg/dL *
7.	<i>Rudgea viburnoides</i> (tikus Wistar)	80mg/kg berat badan (s.c)	0,02 ± 0,004 mg/24h	0,09 ± 0,026 mg/24h #	0,01 ± 0,001 mg/24h *	NA	NA	NA
8.	<i>Rotula aquatica</i> (tikus Wistar)	80 mg/kg berat badan (i.p)	0,35 ± 0,02 mg/dL	3,08 ± 0,04 mg/dL #	1,53 ± 0,01 mg/dL *	18,23 ± 0,06 mg/dL	110,5 ± 0,27 mg/dL #	54,42 ± 1,01 mg/dL *
9.	<i>Triticum aestivum</i> L (tikus Sprague Dawley)	120 mg/kg berat badan (i.p)	0,75 ± 0,5 mg/dL	1,1 ± 0,5 mg/dL #	0,65 ± 0,5 mg/dL *	35 ± 0,5 mg/dL	75 ± 0,5 mg/dL #	44 ± 0,5 mg/dL *
10.	<i>Malva sylvestris</i> (tikus Wistar)	100 mg/kg berat badan (i.p)	0,7 mg/dL	1,8 mg/dL ###	1,2 mg/dL **	19 mg/dL	75 mg/dL ###	59 mg/dL ***
11.	<i>Withania somnifera</i> (tikus Wistar)	80 mg/kg berat badan (i.p)	0,32 ± 0,01 mg/dL	0,90 ± 0,04 mg/dL #	0,37 ± 0,01 mg/dL *	34,09 ± 1,9 mg/dL	78,17 ± 2,45 mg/dL #	37,42 ± 0,35 mg/dL *
12.	<i>Jatropha mollissima</i> (tikus Wistar)	100 mg/kg berat badan (i.p)	5,0 mg/dL	1,6 mg/dL #	2,8 mg/dL *	20 mg/dL	59 mg/dL #	34 mg/dL *

GM=kelompok perlakuan gentamisin; TH+GM=kelompok perlakuan dengan pemberian gentamisin dan ekstrak tanaman herbal; (NA)=Not Analyzed atau tidak dilakukan pengujian. *P< 0,05, **P< 0,01, dan ***P< 0,001 dibandingkan dengan kelompok gentamisin. #P< 0,05, ##P< 0,01, ###P< 0,001 dibandingkan dengan kelompok kontrol. Data tanpa nilai standar deviasi berarti data asli hanya berupa grafik.

3.3 Flavonoid

Mekanisme aksi antioksidan dari flavonoid adalah menekan pembentukan ROS baik dengan penghambatan enzim maupun dengan elemen khelat yang terlibat dalam pembentukan radikal bebas, menekan aktivitas ROS, dan meningkatkan perlindungan antioksidan (Kumar & Pandey, 2013). Nama tanaman yang memiliki kandungan flavonoid tersaji pada Tabel 4.

Tabel 4. Daftar senyawa yang tergolong flavonoid

Kelas	Flavonoid	Tanaman
Fenol	<i>2-methoxy-4-vinylphenol</i>	<i>Fagonia olivieri</i>
Flavanol	Katekin	<i>Triticum aestivum</i> L.
	<i>Epigallocatechin-3-gallate</i>	<i>Camellia sinensis</i> (L.) Kuntze
Flavonol	Rutin	- <i>Triticum aestivum</i> L - <i>Fagonia olivieri</i>
	<i>Quercetin</i>	- <i>Solanum xanthocarpum</i> - <i>Rotula aquatica</i>
Flavon	<i>Apigenin</i>	<i>Solanum xanthocarpum</i>
Antosianin	<i>Malvidine</i>	<i>Malva sylvestris</i>

Katekin tergolong dalam senyawa flavonoid kelas flavanol. Senyawa ini memiliki sifat antioksidan yang bisa menangkap radikal bebas dalam tubuh. Pada ekstrak biji gandum (*Triticum aestivum* L.) terkandung senyawa katekin (Kandeil *et al.*, 2018), dan pada ekstrak teh hijau (*Camellia sinensis* (L.) Kuntze) terkandung senyawa *epigallocatechin-3-gallate* yang merupakan turunan dari senyawa katekin. Senyawa katekin ini akan bereaksi dengan hidrogen peroksida dalam membran sel melalui transfer elektron tunggal diikuti dengan deprotonasi. Katekin juga merangsang enzim detoksifikasi fase II yang bertindak sebagai antioksidan (Veljković *et al.*, 2016).

Antosianin adalah senyawa turunan polifenol yang dapat larut dalam pelarut polar, serta memberikan warna oranye, merah, ungu, biru, hingga hitam pada tumbuhan (Priska *et al.*, 2018). Pada ekstrak tanaman *Malva sylvestris* terkandung senyawa antosianin. Mekanisme senyawa antosianin malvidine 3-glukosida adalah menghambat *interleukin-6* (IL-6), bekerja dengan memperbaiki cedera ginjal melalui pengurangan *stress* oksidatif dan peradangan (Yarijani *et al.*, 2019). Salah satu penanda adanya inflamasi adalah peningkatan IL-6 dalam darah (Kardani *et al.*, 2021). Antosianin memiliki aktivitas antioksidan yang kuat dengan sistem menangkap radikal bebas dan mengatasi peroksidasi lipid (Ghédira & Goetz, 2016). Proses ini terjadi melalui mekanisme pemutusan rantai propagasi dari radikal bebas, yakni ketika semua gugus hidroksil (OH·) pada cincin β berperan sebagai donor elektron atau hidrogen sehingga mencegah terbentuknya radikal bebas (Priska *et al.*, 2018).

3.4 Terpenoid

Pada tanaman *Jatropha mollissima*, terdapat 51 senyawa yang terdeteksi dan terdapat 23 kandungan yang berkhasiat obat, lima diantaranya menunjukkan kadar yang cukup besar yaitu fitol (18,39%), γ -sitosterol (12,12%), *lupeol* (9,30%), dan β -amirin (6,05 %) (Bastos-Cavalcante *et al.*, 2020). Pada tanaman *Aloe barbadensis* juga diidentifikasi mengandung senyawa timokuinon. Senyawa-senyawa tersebut tergolong dalam senyawa turunan terpenoid (Julianto, 2019) sebagaimana tercantum dalam Tabel 5.

Tabel 5. Daftar senyawa yang tergolong terpenoid

Kelas	Terpenoid	Tanaman
Monoterpenoid	Timokuinon	<i>Aloe barbadensis</i>
Diterpenoid	Fitol	<i>Jatropha mollissima</i>
Triterpenoid	- β -amirin - γ -Sitosterol - <i>Lupeol</i>	<i>Jatropha mollissima</i>

Berdasarkan literatur, senyawa-senyawa terpenoid tersebut dikaitkan memiliki khasiat sebagai anti inflamasi, antibakteri, antijamur, antivirus, antitumor, antidiabetes, anti-*ulcerogenic*, hepatoprotektif, neuroprotektif, antiparasit, analgesik, dan antioksidan (González-Coloma *et al.*, 2011).

3.5 Asam lemak organik

Asam lemak tanaman biasanya terdapat dalam bentuk terikat ester, gliserol, dan lemak. Pada tumbuhan, lemak ini digunakan untuk cadangan energi. Tanaman *Jatropha mollissima* mengandung asam linoleat dan *Fagoni olivieri* mengandung asam heksadekanoat (asam palmitat). Aktivitas antioksidan terhadap komponen minyak atsiri kemungkinan dipengaruhi oleh struktur senyawanya karena mempunyai gugus OH⁻ (hidroksi) yang berperan penting dalam proses antioksidan (Gunawan & Karda, 2015).

3.6 Glycyrrhizin

Dari hasil pengujian tanaman akar manis (*Glycyrrhiza glabra*), didapati kandungan senyawa *Glycyrrhizin* (Aksoy *et al.*, 2012), yang menunjukkan adanya aktivitas enzim antioksidan. Mekanisme kerjanya adalah dengan menekan peroksidasi lipid dan kadar GSH, mengurangi peradangan, dan melindungi mukosa dari cedera oksidatif (Li *et al.*, 2011).

Kesimpulan

Artikel ini memberikan gambaran secara ilmiah tentang 12 jenis tanaman herbal yang telah terbukti dapat melindungi fungsi ginjal dari kerusakan yang diakibatkan oleh induksi gentamisin. Kandungan senyawa dari semua tanaman tersebut berasal dari golongan yang berbeda-beda, namun semuanya memiliki aktivitas serupa sebagai antioksidan. Mekanisme perlindungan ginjal dengan antioksidan yakni menghambat atau mencegah terjadinya aktivitas oksidasi dalam sel pada ginjal yang disebabkan oleh penggunaan gentamisin. Selain itu, pada beberapa tanaman juga terkandung senyawa dengan khasiat antiinflamasi yang berguna untuk meredakan peradangan pada ginjal akibat gentamisin. Berdasarkan berbagai penelitian yang telah dilakukan dan hasil yang telah didapat, penulis menyarankan bahwa dalam penelitian selanjutnya, perlu dilakukan uji toksisitas dan uji klinis ekstrak tanaman herbal agar efektivitasnya dapat dirasakan oleh banyak orang.

Daftar pustaka

- Aksoy, N., Dogan, Y., Iriadam, M., Bitiren, M., Uzer, E., Ozgonul, A., & Aksoy, S. (2012). Protective and therapeutic effects of licorice in rats with acute tubular necrosis. *J Ren Nutr*, 22(3), 336-343. <https://doi.org/10.1053/j.jrn.2011.07.002>
- Alfonso, A. A., Mongan, A. E., & Memah, M. F. (2016). Gambaran kadar kreatinin serum pada pasien penyakit ginjal kronik stadium 5 non dialisis. *Jurnal E-Biomedik*, 4(2). <https://doi.org/https://doi.org/10.35790/ebm.4.2.2016.12658>
- Alimuddin, A., Murtini, S., Faridah, N., & Nuryati, S. (2019). Behavior, histopathology and physiological responses of rat fed diets containing growth hormone transgenic fish meal. *HAYATI Journal of Biosciences*, 26(1), 1-6. <https://doi.org/https://doi.org/10.4308/hjb.26.1.1>
- Balakumar, P., Rohilla, A., & Thangathirupathi, A. (2010). Gentamicin-induced nephrotoxicity: Do we have a promising therapeutic approach to blunt it? *Pharmacol Res*, 62(3), 179-186. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2010.04.004>
- Bastos-Cavalcante, N., Rodrigues dos Santos-Barbosa, C., Silva-Pereira, R. L., Feitosa-Muniz, D., de Melo-Coutinho, H. D., Araújo-Rolim, L., & da Silva- Almeida, J. R. G. (2020). Phytochemical Analysis, Antibacterial Activity and Antibiotic Modifying Action of *Jatropha mollissima* (Pohl.) Baill. (Euphorbiaceae). *Anales de Biología*(42), 85-94. <https://doi.org/https://doi.org/10.6018/analesbio.42.10>
- Chatterjee, P., Mukherjee, A., & Nandy, S. (2012). Protective effects of the aqueous leaf extract of *Aloe barbadensis* on gentamicin and cisplatin-induced nephrotoxic rats. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*, 2(3, Supplement), S1754-S1763. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S2221-1691\(12\)60490-0](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S2221-1691(12)60490-0)
- Dar, N. J., Hamid, A., & Ahmad, M. (2015). Pharmacologic overview of *Withania somnifera*, the Indian Ginseng. *Cell Mol Life Sci*, 72(23), 4445-4460. <https://doi.org/10.1007/s00018-015-2012-1>

- Dewi, P. R. P., Hairrudin, H., & Normasari, R. (2016). Pengaruh Stres Fisik terhadap Kadar Kreatinin Serum Tikus Wistar Jantan (*Rattus norvegicus*). *Pustaka Kesehatan*, 4(2), 218–221. <https://jurnal.unej.ac.id/index.php/JPK/article/view/3005>
- Galdino, P. M., Alexandre, L. N. P., Lílian Fernanda Junior, Ruyde Souza Lino, Paula, J. R. P., Gustavo Rodrigues, & Xavier, C. H. F., Patrícia Maria (2017). Nephroprotective effect of *Rudaea viburnoides* (Cham.) Benth leaves on gentamicin-induced nephrotoxicity in rats. *Journal of Ethnopharmacology*, 201, 100-107. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jep.2017.02.035>
- Ghaznavi, H., Fatemi, I., Kalantari, H., Hosseini Tabatabaei, S. M. T., Mehrabani, M., Gholamine, B., Kalantar, M., Mehrzadi, S., & Goudarzi, M. (2018). Ameliorative effects of gallic acid on gentamicin-induced nephrotoxicity in rats. *J Asian Nat Prod Res*, 20(12), 1182-1193. <https://doi.org/10.1080/10286020.2017.1384819>
- Ghédira, K., & Goetz, P. (2016). *Malva sylvestris* L. (Malvaceae) : Mauve. *Phytothérapie*, 14(1), 68-72. <https://doi.org/10.1007/s10298-016-1023-x>
- González-Coloma, A., López-Balboa, C., Santana, O., Reina, M., & Fraga, B. M. (2011). Triterpene-based plant defenses. *Phytochemistry Reviews*, 10(2), 245–260. <https://doi.org/https://doi.org/10.1007/s11101-010-9187-8>
- Govindappa, P. K., Gautam, V., Tripathi, S. M., Sahni, Y. P., & Raghavendra, H. L. S. (2019). Effect of *Withania somnifera* on gentamicin induced renal lesions in rats. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, 29(2), 234-240. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.bjfp.2018.12.005>
- Gunawan, I. W. G., & Karda, I. M. (2015). Identifikasi Senyawa Minyak Atsiri dan Uji Aktivitas Antioksidan Ekstrak Etanol Kulit Batang Kepuh (*Sterculia foetida* L.). *Chemistry Progress*, 8(1), 12–16. <https://doi.org/https://doi.org/10.35799/cp.8.1.2015.9398>
- Han, Z.-Z., Xu, H.-D., Kim, K.-H., Ahn, T.-H., Bae, J.-S., Lee, J.-Y., Gil, K.-H., Lee, J.-Y., Woo, S.-J., Yoo, H.-J., Lee, H.-K., Kim, K.-H., Park, C.-K., Zhang, H.-S., & Song, S.-W. (2010). Reference Data of the Main Physiological Parameters in Control Sprague-Dawley Rats from Pre-clinical Toxicity Studies. *Laboratory Animal Research*, 26, 153. <https://doi.org/10.5625/lar.2010.26.2.153>
- Hussain, T., Gupta, R. K., Sweety, K., Eswaran, B., Vijayakumar, M., & Rao, C. V. (2012). Nephroprotective activity of *Solanum xanthocarpum* fruit extract against gentamicin-induced nephrotoxicity and renal dysfunction in experimental rodents. *Asian Pac J Trop Med*, 5(9), 686-691. [https://doi.org/10.1016/s1995-7645\(12\)60107-2](https://doi.org/10.1016/s1995-7645(12)60107-2)
- Iqbal, M. O., & Yahya, E. B. (2021). In vivo assessment of reversing aminoglycoside antibiotics nephrotoxicity using *Jatropha mollissima* crude extract. *Tissue Cell*, 72, 101525. <https://doi.org/10.1016/j.tice.2021.101525>
- Irtawaty, A. (2017). Klasifikasi Penyakit Ginjal dengan Metode K-Means. *JTT (Jurnal Teknologi Terpadu)*, 5, 49. <https://doi.org/10.32487/jtt.v5i1.241>
- Julianto, T. S. (2019). *Fitokimia Tinjauan Metabolit Sekunder dan Skrining Fitokimia* 1 ed., Yogyakarta, Indonesia: Universitas Islam Indonesia
- Kandeil, M. A. M., Hassanin, K. M. A., Mohammed, E. T., Safwat, G. M., & Mohamed, D. S. (2018). Wheat germ and vitamin E decrease BAX/BCL-2 ratio in rat kidney treated with gentamicin. *Beni-Suef University Journal of Basic and Applied Sciences*, 7(3), 257-262. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.bjbas.2018.02.001>
- Kardani, A. K., Soemyarso, N. A., Aras, J. A., Prasetyo, R. V., & Noer, M. S. (2021). Increased Interleukin-6 as Inflammatory Response and Magnesium Deficiency in Pre-dialysis Chronic Kidney Disease of Indonesian Children. *Indonesian Journal of Tropical and Infectious Disease*, 9(2), 93. <https://doi.org/https://doi.org/10.20473/ijtid.v9i2.21479>

- Kemenkes_RI. (2011). *Pedoman Pelayanan Kefarmasian untuk Terapi Antibiotik* Jakarta: Kementrian Kesehatan Republik Indonesia
- Kumar, S., & Pandey, A. K. (2013). Chemistry and Biological Activities of Flavonoids: An Overview. *The Scientific World Journal*, 2013, 162750. <https://doi.org/10.1155/2013/162750>
- Li, X.-L., Zhou, A.-G., Zhang, L., & Chen, W.-J. (2011). Antioxidant Status and Immune Activity of Glycyrrhizin in Allergic Rhinitis Mice. *International Journal of Molecular Sciences*, 12(2), 905-916. <https://doi.org/https://doi.org/10.3390/ijms12020905>
- Lintong, P. M., Kairupan, C. F., & Sondakh, P. L. N. (2013). Gambaran Mikroskopik Ginjal Tikus Wistar (*Rattus norvegicus*) Setelah Diinduksi Dengan Gentamisin. *Jurnal Biomedik* 4(3), 185-192. <https://doi.org/https://doi.org/10.35790/jbm.4.3.2012.800>
- Lopez-Novoa, J. M., Quiros, Y., Vicente, L., Morales, A. I., & Lopez-Hernandez, F. J. (2011). New insights into the mechanism of aminoglycoside nephrotoxicity: an integrative point of view. *Kidney Int*, 79(1), 33-45. <https://doi.org/10.1038/ki.2010.337>
- Mohamadi Yarijani, Z., Najafi, H., Shackebaei, D., Madani, S. H., Modarresi, M., & Jassemi, S. V. (2019). Amelioration of renal and hepatic function, oxidative stress, inflammation and histopathologic damages by *Malva sylvestris* extract in gentamicin induced renal toxicity. *Biomed Pharmacother*, 112, 108635. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2019.108635>
- Özkan, Ö., & Pekkaya, S. . (2019). Normal Values of Biochemical Parameters in Serum of New Zealand White Rabbits. *Turk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi*, 76(2), 157-162. <https://doi.org/https://doi.org/10.5505/TurkHijyen.2018.53254>
- Priska, M., Peni, N., Carvallo, L., & Ngapa, Y. D. (2018). Review : Antosianin dan Pemanfaatannya. *Cakra Kimia (Indonesian E-Journal of Applied Chemistry)*, 6(2), 79-97.
- Rashid, U., & Khan, M. R. (2017). Fagonia olivieri prevented hepatorenal injuries induced with gentamicin in rat. *Biomed Pharmacother*, 88, 469-479. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2017.01.088>
- Salih, N. A. (2015). Effect of nettle (*Urtica dioica*) extract on gentamicin induced nephrotoxicity in male rabbits. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*, 5(9), 756-760. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.apjtb.2015.07.005>
- Siahaan, G., Lintong, P., & Loho, L. (2016). Gambaran histopatologik ginjal tikus wistar (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi gentamisin dan diberikan ubi jalar ungu (*Ipomoea batatas* L. Poir). *Jurnal e-Biomedik*, 4(1). <https://doi.org/10.35790/ebm.4.1.2016.12229>
- Silverman, J. (2012). Biomedical Research Techniques. In *In The Laboratory Rabbit, Guinea Pig, Hamster, and Other Rodents* (1 ed.). Elsevier Inc. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/B978-0-12-380920-9.00029-8>
- Sujono, T. A., & Rizki, F. A. (2020). Efek Nefroprotektif Ekstrak Etanol Bawang Putih (*Allium sativum* L.) pada Tikus yang Diinduksi Gentamisin. *Pharmacon Jurnal Farmasi Indonesia*, 1-9.
- Ungurianu, A., Zangfirescu, A., Nițulescu, G., & Margină, D. (2021). Vitamin E beyond Its Antioxidant Label. *Antioxidants (Basel)*, 10(5). <https://doi.org/10.3390/antiox10050634>
- Veljković, M., Pavlović, D. R., Stojiljković, N., Ilić, S., Petrović, A., Jovanović, I., & Radenković, M. (2016). Morphological and morphometric study of protective effect of green tea in gentamicin-induced nephrotoxicity in rats. *Life Sci*, 147, 85-91. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2016.01.035>
- Vysakh, A., Abhilash, S., Kuriakose, J., Midhun, S. J., Jyothis, M., & Latha, M. S. (2018). Protective effect of *Rotula aquatica* Lour against gentamicin induced oxidative stress and nephrotoxicity in Wistar rats. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 106, 1188-1194. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.07.066>