

**KAJIAN PUSTAKA EFEK FARMAKOLOGI DAN ANALISIS
SENYAWA APIGENIN DARI SELEDRI (*Apium graveolens* L.)
UNTUK PENGEMBANGAN OBAT BARU**

NASKAH TUGAS AKHIR

MELANI

A162018



**SEKOLAH TINGGI FARMASI INDONESIA
YAYASAN HAZANAH
BANDUNG
2020**

**KAJIAN PUSTAKA EFEK FARMAKOLOGI DAN ANALISIS
SENYAWA APIGENIN DARI SELEDRI (*Apium graveolens* L.)
UNTUK PENGEMBANGAN OBAT BARU**

NASKAH TUGAS AKHIR

Sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar Sarjana Farmasi

MELANI

A162018



**SEKOLAH TINGGI FARMASI INDONESIA
YAYASAN HAZANAH
BANDUNG
2020**

**KAJIAN PUSTAKA EFEK FARMAKOLOGI DAN ANALISIS SENYAWA
APIGENIN DARI SELEDRI (*Apium graveolens* L.) UNTUK
PENGEMBANGAN OBAT BARU**

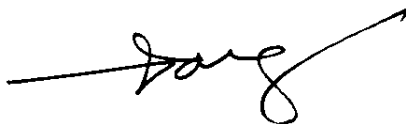
MELANI

A162016

Oktober 2020

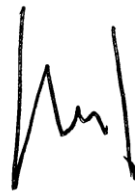
Disetujui oleh :

Pembimbing



Dr. apt. Adang Firmansyah, M.Si

Pembimbing



apt. Melvia Sundalian, M.Si

Kutipan atau saduran, baik sebagian ataupun seluruh naskah, harus menyebut nama pengarang dan sumber aslinya, yaitu Sekolah Tinggi Farmasi Indonesia.

Dengan mengucapkan syukur Alhamdulillah saya persembahkan skripsi ini untuk diri saya sendiri yang telah berjuang sampai selesainya Pendidikan Sarjana Farmasi ini, tak lupa untuk kedua orangtua dan adik saya tersayang yang selalu mendukung baik materi dan moral.

ABSTRAK

Seledri (*Apium graveolens* L.) merupakan tanaman herba dalam family Apiaceae yang berasal dari Mediterania dan Timur Tengah. Seledri mengandung apigenin (*4',5,7-trihydroxyflavone*, $C_{15}H_{10}O_5$) yang merupakan metabolit sekunder golongan flavonoid flavon. Apigenin telah banyak dimanfaatkan untuk pengobatan berbagai jenis penyakit. Tujuan utama dari tinjauan ini tidak hanya memahami kandungan kimia, dan metodologi analisis, tetapi juga penggunaan metabolit sekunder apigenin sebagai obat terapeutik untuk dijadikan obat baru. Metode yang digunakan dalam penelitian ini adalah dengan mengkaji dan menganalisis jurnal penelitian yang didapatkan baik jurnal Indonesia maupun luar negeri dengan menggunakan website seperti PubMed, Google Scholar, NCBI. Dari 70 Jurnal yang didapatkan, kemudian dianalisis dan diskriminasi, sehingga terkumpul 45 jurnal berdasarkan kriteria inklusi. Apigenin direkomendasikan untuk diisolasi dengan menggunakan kromatografi kolom dengan analisis kualitatif menggunakan KLT. Apigenin memiliki 10 aktivitas farmakologi, yang paling banyak diteliti sebagai antikanker, telah dilakukan uji pra-klinik dan uji klinik, fase farmakokinetik apigenin diantaranya di absorpsi di usus, didistribusi keseluruh jaringan, metabolisme di hati, diekskresikan melalui feses dan urin. Dari data tersebut apigenin dapat digunakan untuk pengembangan obat baru.

Kata kunci: Apigenin, seledri, *Apium graveolens* L., toksisitas, farmakologi, farmakokinetik, uji klinik, dan obat baru.

ABSTRACT

Celery (Apium graveolens L.) is a herbaceous plant in the Apiaceae family that originates from the Mediterranean and Middle East. Celery contains apigenin (4', 5,7-trihydroxyflavone, C₁₅H₁₀O₅) which is a secondary metabolite of the flavonoid flavone class. Apigenin has been widely used for the treatment of various types of diseases. The main objective of this review is not only understanding the chemical content, and analytical methodology, but also the use of the secondary metabolite apigenin as a therapeutic drug to be used as a new drug. The method used in this research is to study and analyze research obtained by both Indonesian and foreign journals using websites such as PubMed, Google Scholar, NCBI. From the 70 journals obtained, they were analyzed and screened, so that 45 journals were collected based on inclusion criteria. Apigenin can be isolated using column chromatography with qualitative analysis using TLC. Apigenin has 10 pharmacological activities, most of which have been studied as an anticancer, pre-clinical trials and clinical tests have been carried out, apigenin pharmacokinetic phases of which are absorbed in the intestine, distributed throughout tissues, metabolism in the liver, excreted through feces and urine. From these data, apigenin can be used for development of new drugs.

Keywords: *Apigenin, celery, Apium graveolens L., toxicity, pharmacology, pharmacokinetics, clinical trials, and new drugs.*

KATA PENGANTAR

Bismillahirrahmanirrahim,

Puji dan syukur penulis panjatkan ke hadirat Allah SWT atas segala berkah rahmat dan ridho-Nya penulis dapat menyelesaikan penelitian dan penulisan skripsi yang berjudul “ **Kajian Pustaka Efek Farmakologi Dan Analisis Senyawa Apigenin Dari Seledri (*Apium graveolens* L.) Sebagai Pengobatan Baru** “.

Penelitian dan penulisan kajian pustaka naskah tugas akhir ini dilakukan untuk memenuhi salah satu syarat untuk mendapatkan gelar sarjana pada jurusan Farmasi Sekolah Tinggi Farmasi Indonesia.

Penulis mengucapkan terima kasih kepada dosen pembimbing Dr. apt. Adang Firmansyah, M.Si dan apt. Melvia Sundalian, M.Si atas bimbingan, nasihat, dukungan serta pengorbanan yang diberikan. Pada kesempatan ini, tidak lupa penulis mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada :

1. Dr. apt. Adang Firmansyah, M.Si. selaku Ketua Sekolah Tinggi Farmasi Indonesia,
2. apt. Dewi Astriany, M.Si. selaku Wakil Ketua I Sekolah Tinggi Farmasi Indonesia,
3. apt. Revika Rachmaniar, M.Farm. selaku Ketua Program Studi Sekolah Tinggi Farmasi Indonesia,
4. apt. Yola Desnera Putri, M.Farm. selaku Dosen Wali yang telah banyak memberikan bimbingan dan arahan kepada penulis,
5. Seluruh staf dosen, staf administrasi serta karyawan Sekolah Tinggi Farmasi Indonesia,
6. Sahabat terdekat, atas dukungan dan bantuan kepada penulis selama menempuh perkuliahan,
7. Sahabat-sahabat angkatan 2016 yang telah memberikan inspirasi dan kegembiraan selama penulis kuliah di Sekolah Tinggi Farmasi Indonesia.

Dalam penyusunan skripsi ini masih banyak kesalahan dan kekurangan karena pengetahuan yang masih sangat terbatas. Oleh karena itu, dengan segala kerendahan hati diharapkan masukan berupa kritik dan saran yang bersifat membangun untuk perbaikan di masa yang akan datang. Penulis berharap semoga

tugas akhir ini akan memberikan manfaat bagi penulis sendiri dan juga bagi pihak lain yang berkepentingan.

Bandung, Oktober 2020

Penulis

DAFTAR ISI

LEMBAR PENGESAHAN	i
KUTIPAN	ii
PERSEMBAHAN	iii
ABSTRAK	iv
ABSTRACT	v
KATA PENGANTAR	vi
DAFTAR ISI	viii
DAFTAR TABEL	xi
DAFTAR GAMBAR	xii
DAFTAR LAMPIRAN	xiii
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1. Latar Belakang	1
1.2. Tujuan Pembuatan Naskah Tugas Akhir	3
1.3. Luaran/Manfaat yang Diharapkan	3
BAB II METODOLOGI	4
2.1. Alat.....	4
2.2. Bahan	4
2.3. Metode Penelitian	4
2.3.1. Desain Penelitian	4
2.3.2. Populasi dan Sampel.....	4
2.3.3. Variabel Penelitian.....	5
2.3.4. Metode Pengumpulan Data.....	6
2.3.5. Metode Analisis Data.....	6
2.3.6. Publikasi.....	7
BAB III KAJIAN PUSTAKA	8
3.1. Apigenin.....	8
3.1.1. Sifat Fisiko Kimia Apigenin	8
3.1.2. Sumber Apigenin	9
3.2. Seledri	9
3.2.1. Taksonomi Seledri	9

3.2.2. Kandungan Kimia Tanaman Seledri	10
3.2.3. Manfaat Tanaman Seledri	10
3.3. Flavonoid	10
3.4. Ekstraksi.....	11
3.5. Isolasi dan Analisis	11
3.5.1. KLT (Kromatografi Lapis Tipis)	11
3.5.2. Spektrofotometri UV-Vis	12
3.5.3. KCKT (Kromatografi Cair Berkinerja Tinggi)	12
3.6. Efek Farmakologi.....	13
3.7. Farmakokinetik	13
3.8. Toksisitas	14
BAB IV PROSPEK DAN REKOMENDASI.....	15
4.1. Isolasi	15
4.2. Analisis Apigenin.....	16
4.2.1. KLT.....	16
4.2.2. Spektrofotometri Uv-Vis	17
4.2.3. KCKT.....	18
4.3. Efek Farmakologi.....	20
4.4. Farmakokinetik Apigenin	23
4.4.1. Absorpsi	23
4.4.2. Distribusi.....	23
4.4.3. Metabolisme.....	24
4.4.4. Eksresi.....	24
4.5. Toksisitas	24
4.6. Uji Klinis.....	25
BAB V KESIMPULAN	27
DAFTAR PUSTAKA	28
LAMPIRAN.....	32

DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
4.1 Hasil Ekstrak, Fraksi dan Isolat Apigenin dari Seledri	15
4.2 Analisis Kualitatif Apigenin dengan KLT	17
4.3 Kadar Apigenin Dalam Ekstrak Seledri	18
4.4 Analisis Kualitatif Apigenin dengan KCKT	19
4.5 Efek Farmakologi Apigenin dan Seledri.....	20
4.6 Fase Farmakokinetik Apigenin	23
4.7 Uji Klinis dari Apigenin	25

DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
3.1 Struktur Kimia Apigenin	8
3.2 Seledri (<i>Apium graveolens</i> L.)	9

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	Halaman
1 Bukti Submit di <i>Publisher</i>	32
2 Daftar Singkatan.....	33

DAFTAR PUSTAKA

- Al Sa'aidi, J.A.A., Alrodhan, M.N.A., Ismael, A.K. 2012. "Antioxidant Activity Of N-Butanol Extract of Celery (*Apium Graveolens*) Seed In Streptozotocin-Induced Diabetic Male Rats." *Res Pharm Biotechnol* 4: 24-29
- Badrujamaludin, A., Budiman., Desty, E.T. 2020. "The Effect Of Celery (*Apium graveolens*) Leaf And Bay Leaf (*Syzygium polyanthum*) On The Blood Pressure In Pre-Elderly With Primary Hypertension Holistik". *Jurnal Kesehatan* Vol 14, No.2: 177-186
- Caltagirone, S., Rossi, C., Poggi, A., Ranelletti, F.O., Natali, P.G., Brunetti, M., Aiello, F.B., Piantelli, M. 2010. "Flavonoids Apigenin And Quercetin Inhibit Melanoma Growth and Metastatic Potential." *Int. J. Cancer*. 87, 595–600.
- Chuang, C.M., Monie, A., Wu, A., Hung, C.F. 2009. "Combination of Apigenin Treatment with Therapeutic HPV DNA Vaccination Generates Enhanced Therapeutic Antitumor Effects." *J. Biomed. Sci.* 16: 49
- Chen, F., He, D., & Yan, B. 2020. "Apigenin Attenuates Allergic Responses of Ovalbumin-Induced Allergic Rhinitis Through Modulation of Th1/Th2 Responses in Experimental Mice." *Dose-Response*, 18 (1): 1–13.
- Danciu, C., Zupko, I., Bor, A., Schwiebs, A., Radeke, H., Hancianu, M., Cioanca, O., Alexa, E., Oprean, C., Bojin, F., Soica, C., Paunescu, V., Dehelean. 2018. "Skrining Fitokimia dan Penilaian Biologis Ekstrak Kamomil, Peterseli dan Seledri terhadap A375 Manusia Melanoma dan Sel Dendritik". *Int. J. Mol. Sci. CA Botanical Therapeutics*
- Daraei, W. K. 2017. "A Review of the Antioxidant Activity of Celery (*Apium graveolens* L.)." *J Evid Based Complementary Altern Med*, online first
- Dean, M., Austin, J., Jinhong, R., Johnson, M. E., Lantvit, D. D., & Burdette, J. E. 2019. "The Flavonoid Apigenin is a Progesterone Receptor Modulator with In Vivo Activity in the Uterus." Department of Medicinal Chemistry and Pharmacognosy, *Center for Biomolecular Sciences*
- Depkes RI. 2014. *Pedoman Uji Toksisitas Nonklinik Secara In Vivo*. Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia
- Ding, S.M., Zhang, Z.H., Cheng, X.D. 2014. "Enhanced Bioavailability of Apigenin Via Preparation of A Carbon Nanopowder Solid Dispersion." *Int J Nanomedicine* 9: 2327–2333.
- El Shoubaky, G.A., Mohamed, M., Abdel, D. 2016. "Isolation and Identification of a Flavone Apigenin from *Marine Red Alga Acanthophora spicifera* with Antinociceptive and AntiInflammatory Activities." *Journal of Experimental*

Neuroscience 10: 21–29.

- Gradolatto, A., Canivenc, L.M.C., Basly, J.P., et al. 2004. “Metabolism of Apigenin By Rat Liver Phase I And Phase II Enzymes And By Isolated Perfused Rat Liver.” *Drug Metab Dispos.* 32 (1): 58–65.
- Hoensch, H., Groh, B., Edler, L., Kirch, W. 2008. “Prospective Cohort Comparison of Flavonoid Treatment In Patients With Resected Colorectal Cancer To Prevent Recurrence.” *World J Gastroenterol* 14: 2187–2193
- Juita, P.L. 2007. “Environmental Differences and Celery Planting Period (*Apium graveolens L*) against Apigenin Bioactive Compounds.” *Skripsi*. Bogor. Institut Pertanian Bogor Bogor.
- Juwita, Z.R. 2008. “Validation Method for Determination of Apigenin In Extract Celery With High Performance Liquid Chromatography.” *Skripsi*. Bogor. Institut Pertanian Bogor.
- Kolarovic, J., Popovic, M., Zlinska, J., Trivic, S., Vojnovic, M. 2010. “Antioxidant Activities of Celery and Parsley Juices In Rats Treated With Doxorubicin.” *Molecules* 15: 6193-6204.
- Kooti, W., Akram Ahangarpour., Maryam, G., Sadeghnezhadi, S., Abbasi, Z., Shanaki, Z., Hasanzadeh, N., Asadi, M. S. 2014. “Effect of *Apium graveolena* Leaf on Serum Level of Thyroid Hormones in Male Rat.” *Babol Univ Med Sci* 16:44–50.
- Kumar, K.S., Sabu, V., Sindhu, G., Rauf, A.A., Helen, A. 2018. “Isolation, Identification and Characterization of Apigenin From *Justicia Gendarussa* and Its Anti-Inflammatory Activity.” *International Immunopharmacology* Vol 59, Pages 157-167
- Li, M., Feng, K., Hou, X. 2020. “The Genome Sequence of Celery (*Apium Graveolens L.*), An Important Leaf Vegetable Crop Rich in Apigenin In The Apiaceae Family.” *Hortic Res*
- Li, Y., Cheng, X., Chen, C., Huijuan, W., Zhao, H., Wang, Q. 2019. “Apigenin, A Flavonoid Constituent Derived from *P. Villosa*, Inhibits Hepatocellular Carcinoma Cell Growth by Cyclind1/CDK4 Regulation Via P38 MAPK-P21 Signaling.” *Pathology - Research and Practice*, 152701.
- Lin, C.C., Chuang, Y.J., Yu, C.C., Yang, J.S., Lu, C.C., Chiang, J.H., Lin, J.P., Tang, N.Y., Huang, A.C., Chung, J.G. 2012. “Apigenin Induces Apoptosis Through Mitochondrial Dysfunction In U-2 OS Human Osteosarcoma Cells and Inhibits Osteosarcoma Xenograft Tumor Growth In Vivo.” *J Agric Food Chem* 60: 11395–11402.
- Liu, Q., Chen, X., Yang, G., Min, X., Deng, M. 2011. “Apigenin Inhibits Cell

Migration Through MAPK Pathways in Human Bladder Smooth Muscle Cells.” *Biocell* 35: 71–79

- Malik, S., Suchal, K., Khan, S.I., Bhatia, J., Kishore, K., Dinda, A.K., Arya, D.S. 2017. “Apigenin Ameliorates Streptozotocin-Induced Diabetic Nephropathy in Rats Via MAPK-NF-KappaB-TNF-Alpha And TGF-Beta1- MAPK-Fibronectin Pathways.” *Am. J. Physiol. Ren. Physiol.* 313, F414–F422.
- Masturoh, I., Anggita, N. 2018. *Metodelogi Penelitian Kesehatan*. Jakarta: Kementrian Kesehatan Republik Indonesia.
- Muzakar dan Nuryanto. 2012. “Pengaruh Pemberian Air Rebusan Seledri Terhadap Peneurunan Tekanan Darah pada Penderita Hipertensi.” *Jurnal Pengembangan Manusia*. Vol 6, No.1
- Mukhriani. 2014. “Ekstraksi, Pemisahan Senyawa, dan Identifikasi Senyawa Aktif.” *Jurnal Kesehatan* 7 (2): 362-363: 366.
- Nurrahman, Y.A., Rusdiana, T., Muchtaridi., Subarnas, A. 2017. “Validation of UV-Vis Spectrophotometry Methode For Analysis of Apigenin in Celery Extract (*Apium graveolens* L.)” *Pharmaciana* Vol.7, No.2. Hal. 159-168
- Papachristou, F., Chatzaki, E., Petrou, A. et al. 2013. “Time Course Changes of Anti- and Pro-Apoptotic Proteins In Apigenin-Induced Genotoxicity.” *Chin Med*
- Siladitya, B., Subhajit, G., Fahad, A., Saayak, S., dan Sritoma, B. 2012. “UV-Visible Spectrophotometric Method Development and Validation of Assay of Paracetamol Tablet Formulation.” *Journal of Analytical & Bioanalytical Techniques* 3 (6): 1-6.
- Sugiyono. 2015. “*Metode Penelitian Pendidikan (Pendekatan kuantitatif, kualitatif dan R&D)*”. Bandung: Alfabeta.
- Suryana, W. N. 2010. “Optimasi Ekstraksi Sinensetin dari Daun Kumis Kucing.” *Skripsi*. Jurusan Kimia FMIPA. Bogor: Institut Pertanian Bogor. Hal. 2; 9.
- Syahidah, F. M., & Sulistiyaningsih, R. 2018. “Potensi Seledri (*Apium Graveolens*) Untuk Pengobatan.” *Farmaka*, 16 (1): 55–62.
- Tang, D., Chen, K., Huang, L., Li, J. 2017. “Pharmacokinetic Properties and Drug Interactions of Apigenin, A Natural Flavone”. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology* 13: 323-330,
- Tyagi, Satyanand., et al. 2013. “Medical Benefits of *Apium Graveolens* (Celery Herb).” *Journal of Drug Discovery and Therapeutics* 1 (5): 36– 38.

- Voravuthikunchai, S., Howe, P. 2014. "Report on The Fifth International Conference On Natural Products For Health And Beauty (NATPRO 5)." held in Thailand, 6–8th may, 2014. *Nutrients*, 6 (10): 4115–4164.
- Wang, Y., Xu, Z., Huang, Y., Wen, X., Wu, Y., Zhao, Y., & Ni, Y. 2018. "Extraction, Purification, And Hydrolysis Behavior of *Apigenin-7-O-Glucoside* from *Chrysanthemum Morifolium* Tea." *Molecules*, 23 (11).
- Yao, Y., Sang, W., Zhou, M., & Ren, G. 2010. "Phenolic Composition and Antioxidant Activities Of 11 Celery Cultivars." *Journal of Food Science* 75 (1): 9–13.
- Zhang, B., Wang, J., Zhao, G., Lin, M., Lang, Y., Zhang, D., Feng, D., & Tu, C. 2020. "Apigenin Protects Human Melanocytes Against Oxidative Damage by Activation Of The Nrf2 Pathway." *Cell Stress and Chaperones*, 25(2), 277–285.
- Zhang, E., Zhang, Y., Fan, Z., Cheng, L., Han, S., Che, H. 2020. "Apigenin Inhibits Histamine-Induced Cervical Cancer Tumor Growth by Regulating Estrogen Receptor Expression." *Molecules*, 25.
- Zhao, L.L., Zhang, L., Meng, L., *et al.* 2013. "Design And Evaluation Of A Selfmicro Emulsifying Drug Delivery System for Apigenin." *Drug Dev Ind Pharm.* 39 (5): 662–669.
- Zsofia, E.P., Zita, S., Krisztina, L., Nikolett, K., Emese, B., Annamaria, K., Satyanarayana, S., Béla, B., dan István, A. 2016. "Comparative Evaluation of The Effect of Cyclodextrins and pH on Aqueous Solubility of Apigenin." *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* 117: 210–216