

**EFEK PEMBERIAN EKSTRAK ETANOL SELEDRI (*Apium graveolens* L.) TERHADAP KADAR ASAM URAT PADA TIKUS PUTIH (*Sprague dawley*) MODEL CHRONIC KIDNEY DISEASE**

**THE EFFECT OF CELERY (*Apium graveolens* L.) ETHANOL EXTRACT ON URIC ACID IN CHRONIC KIDNEY DISEASE RAT MODEL**

**Mela Try Rahayu<sup>1</sup>, Afifah<sup>\*2</sup>, Khusnul Muflikhah<sup>3</sup>,**

<sup>1</sup>*Mahasiswa Program Sarjana Kedokteran Umum, Fakultas Kedokteran, Universitas Jenderal Soedirman*

*Jalan Dr. Gumbreg No 1, Mersi, Purwokerto Timur, Purwokerto, Jawa Tengah*

<sup>2</sup>*Departemen Farmakologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Jenderal Soedirman*

*Jalan Dr. Gumbreg No 1, Mersi, Purwokerto Timur, Purwokerto, Jawa Tengah*

<sup>3</sup>*Departemen Fisiologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Jenderal Soedirman*

*Jalan Dr. Gumbreg No 1, Mersi, Purwokerto Timur, Purwokerto, Jawa Tengah*

**ABSTRAK**

*Chronic kidney disease* (CKD) masih menjadi masalah kesehatan masyarakat di seluruh dunia. CKD terjadi akibat pengurangan nefron fungsional dan penurunan laju filtrasi glomerulus (GFR) sehingga terjadi penurunan fungsi ginjal yang akan menyebabkan gangguan dalam proses fisiologi ginjal, terutama dalam hal ekskresi zat-zat sisa termasuk asam urat. Laju filtrasi glomerulus  $\leq 50\%$  mulai terjadi peningkatan kadar kreatinin, urea, dan juga asam urat. Peningkatan asam urat akan terus bertambah seiring dengan penurunan (LFG). Perlu upaya untuk pencegahan progresifitas CKD. Salah satu upaya yang dapat dilakukan adalah dengan memanfaatkan bahan alam yaitu seledri. Seledri mempunyai efek sebagai anti inflamasi, antioksidan, antihipertensi dengan kandungan flavonoid, saponin, tanin 1%, minyak asiri, apiin, apigenin, kolin, asparagines, zat pahit, vitamin A, B, dan C. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efek pemberian ekstrak etanol seledri terhadap kadar asam urat pada tikus model CKD. Sebanyak 25 ekor tikus putih dibagi dalam 5 kelompok. Kelompok 1: kontrol sham, kelompok 2: kontrol sakit, kelompok 3, 4, dan 5: kelompok 5/6 nefrektomi subtotal dan diberi ekstrak etanol seledri dosis 250, 500, dan 1000 mg/kgBB 14 hari sebelum dan 14 hari setelah pembuatan model 5/6 nefrektomi subtotal. Asam urat diperiksa menggunakan sampel serum darah. Data dianalisis dengan uji *Kruskal-Wallis* dilanjutkan dengan uji *post hoc Mann Whitney* dengan signifikansi  $p < 0,05$ . Rerata kadar asam urat kelompok A:  $0,618 \pm 0,044$ , B:  $1,400 \pm 0,231$ , C:  $1,394 \pm 0,112$ , D:  $1,586 \pm 0,434$ , E:  $1,632 \pm 0,212$ . Terdapat perbedaan bermakna rerata kadar asam urat antara kelompok A dibanding kelompok B, C, D, dan E. Kadar asam urat kelompok C lebih rendah dibanding kelompok B namun tidak berbeda signifikan, dan kadar asam urat kelompok D dan E lebih tinggi dibanding kelompok B. Pemberian ekstrak etanol seledri tidak dapat mencegah peningkatan kadar asam urat pada tikus model CKD.

**Kata kunci:** asam urat, *Apium graveolens* L., chronic kidney disease, nefrektomi subtotal, seledri

### ABSTRACT

Chronic kidney disease (CKD) is still a public health problem worldwide. CKD occurs due to a reduction in functional nephrons and a decrease in the glomerular filtration rate (GFR) resulting in a decrease in kidney function which will cause disturbances in the physiological processes of the kidneys, especially in terms of excretion of waste substances including uric acid. The decrease of GFR  $\leq 50\%$  cause of the increase in creatinine, urea, and uric acid levels. The increase in uric acid will continue to increase along with the decrease GFR. The efforts are needed to prevent the CKD progression. Using natural product can be done to prevent the CKD progression. Celery has an effect as an anti-inflammatory, antioxidant, antihypertensive containing flavonoids, saponins, 1% tannins, essential oils, apiin, apigenin, choline, asparagines, bitter substances, vitamins A, B, and C. This study aims to determine the effect of giving celery ethanol extract on uric acid levels in CKD rat model. A total of 25 white rats were divided into 5 groups. Group 1: sham control, group 2: pain control, group 3, 4, and 5: group 5/6 subtotal nephrectomy and given celery ethanol extract at doses of 250, 500, and 1000 mg/kgBW 14 days before and 14 days after modeling 5/6 subtotal nephrectomy. Uric acid was measure using a blood serum sample. Data were analyzed by Kruskal-Wallis test followed by post hoc Mann Whitney test with a significance of  $p < 0.05$ . Mean uric acid levels in group A:  $0.618 \pm 0.044$ , B:  $1.400 \pm 0.231$ , C:  $1.394 \pm 0.112$ , D:  $1.586 \pm 0.434$ , E:  $1.632 \pm 0.212$ . There were a significant difference in the mean uric acid levels between group A compared to groups B, C, D, and E. The uric acid level in group C was lower than group B but not significantly different, and uric acid levels in groups D and E were higher than group B. The administration of celery ethanol extract can not prevent the increase of uric acid levels in CKD rats model.

**Keywords:** *Apium graveolens* L., celery, chronic kidney disease, uric acid, subtotal nephrectomy

---

#### ***Penulis korespondensi:***

Afifah,  
Departemen Farmakologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Jenderal Soedirman  
Jalan Dr. Gumbreg No 1, Mersi, Purwokerto Timur, Purwokerto, Jawa Tengah  
Email: afifah@unsoed.ac.id

---

## PENDAHULUAN

*Chronic kidney disease* (CKD) merupakan suatu kerusakan pada struktur dan atau fungsi ginjal yang berlangsung  $\geq 3$  bulan, dengan atau tanpa disertai penurunan *glomerular filtration rate* (GFR). Penyebab tersering terjadinya CKD adalah diabetes dan tekanan darah tinggi, yaitu sekitar dua pertiga dari seluruh kasus (*National Kidney Foundation*, 2015). Penyebab CKD lainnya adalah glomerulonefritis kronik, penyakit ginjal polikistik, nefritis interstisial tubular, nefropati obstruktif, dan penyakit vascular ginjal (Saputra, 2009).

*Chronic kidney disease* (CKD) merupakan masalah kesehatan masyarakat di seluruh dunia. Berdasarkan data *World Health Organization* (WHO) penderita CKD mencapai 50% sedangkan yang diketahui dan mendapatkan pengobatan sebesar 25% dan 12,5% yang terobati dengan baik (WHO, 2013). Prevelensi CKD berdasarkan diagnosis dokter di Indonesia pada kelompok usia  $\geq 15$  tahun sebesar 0,2%, prevalensi meningkat seiring pertambahan usia (Risikesdas, 2013). Berdasarkan *International Renal Registry* pada tahun 2015, penyakit ginjal kronik pada pasien hemodialisa sebesar 89% atau 18.613 pasien (Pernefri, 2015).

Ginjal merupakan organ yang berperan penting pada tubuh manusia untuk mempertahankan kestabilan lingkungan cairan dengan cara proses filtrasi, reabsorpsi dan ekskresi (Sherwood, 2014). CKD terjadi pengurangan nefron fungsional dan penurunan laju filtrasi glomerulus sehingga terjadi penurunan fungsi ginjal yang akan menyebabkan gangguan dalam proses fisiologik ginjal, terutama dalam hal ekskresi zat-zat sisa seperti urea, asam urat, kreatinin, bilirubin dan hormon metabolit. Zat sisa yang dibiarkan menumpuk dapat mengakibatkan toksik di dalam tubuh (Syukri, 2007). Laju filtrasi glomerulus  $\leq 50\%$  mulai terjadi peningkatan kadar kreatinin, urea, hormon metabolit, dan juga asam urat. Peningkatan asam urat akan terus bertambah seiring dengan penurunan GFR. Data terbaru juga memperlihatkan bahwa asam urat dapat sebagai marker risiko progresivitas CKD (Wen *et al.*, 2010). Kadar asam urat yang tinggi di dalam darah disebut dengan hiperurisemia (Saputra, 2009).

Hiperurisemia adalah keadaan seseorang dengan kadar asam urat di atas nilai normal yaitu 2,4-7 mg/dl pada pria dan 1,4-5,8 mg/dl pada Wanita (Lamb *et al.*, 2006). Hiperurisemia yang disebabkan terganggunya fungsi ginjal dianggap sebagai faktor risiko progresivitas penyakit ginjal (Lamb *et al.*, 2006). Dibutuhkan penanganan segera untuk mencegah terjadinya CKD sehingga dapat menurunkan kadar asam urat, dan meminimalisir komplikasi serta meningkatkan harapan hidup.

Terapi CKD di Indonesia salah satunya dengan hemodialisa, yaitu proses yang digunakan untuk mengeluarkan cairan dan produk-produk sisa metabolisme di dalam tubuh ketika ginjal sudah tidak mampu lagi berfungsi dengan baik (Pane, 2015). Terapi CKD membutuhkan biaya yang banyak dan waktu yang cukup lama, sehingga dibutuhkan cara untuk mencegah progresifitas CKD. Salah satu upaya dalam pencegahan CKD dapat memanfaatkan bahan alam yang dikenal dengan istilah *back to nature*, sikap tersebut membuat perkembangan dan pemanfaatan tanaman obat semakin meningkat. Bahan alam yang berpotensi dapat digunakan untuk mencegah terjadinya CKD yaitu tanaman seledri. Menurut sejarah botani, tanaman seledri telah dimanfaatkan sebagai sayuran sejak tahun 1640, dan telah diakui sebagai tanaman berkhasiat obat pada tahun 1942 (Agoes, 2010).

Tanaman seledri mengandung flavonoid, saponin, tanin 1%, minyak asiri, apiin, apigenin, kolin, asparagines, zat pahit, vitamin A, B, dan C (Rahmi *et al.*, 2017). Senyawa tersebut berperan sebagai anti inflamasi, antioksidan, antihipertensi dan antibakteri. Stres oksidatif dan inflamasi mempunyai peran penting dalam patogenesis dan progresivitas CKD serta memiliki keterkaitan yang saling mempengaruhi (Ruiz *et al.*, 2013). Penelitian lain menyebutkan bahwa seledri dapat digunakan untuk terapi penyakit seperti pereda kejang (antispasmodik), menurunkan kadar asam urat darah, antirematik, penenang (sedatif) dan antihipertensi (Dalimartha, 2005). Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efek pemberian ekstrak etanol seledri terhadap kadar asam urat pada tikus model CKD.

## **METODE PENELITIAN**

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental terhadap hewan coba tikus putih (*Sprague dawley*) dengan pendekatan *post-test only with control group design*. Penelitian ini menggunakan Rancangan Acak Lengkap (RAL) dengan lima perlakuan yang berbeda pada hewan coba. Berdasarkan perhitungan rumus Federer, jumlah sampel dalam setiap kelompok adalah 5 ekor, sehingga didapatkan total jumlah tikus pada penelitian ini adalah 25 ekor tikus. Hewan coba dipilih berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi kemudian dikelompokkan secara random menggunakan RAL menjadi lima kelompok, yaitu kelompok A, B, C, D, dan E dengan tikus dibagi menjadi 5 kelompok, yaitu 1 kelompok kontrol sham, 1 kelompok kontrol sakit, dan 3 kelompok perlakuan. Setelah penimbangan dan pengelompokan selesai dilakukan, diberikan label dengan tanda secara berurutan pada pangkal ekor tikus.

Tikus dimasukkan ke dalam kandang terpisah dengan ukuran 60x30x30 cm dan diaklimatisasi selama 7 hari di Laboratorium Hewan Coba Fakultas Kedokteran Unsoed. Setelah aklimatisasi, dilakukan pemberian ekstrak etanol seledri secara peroral selama 14

hari untuk kelompok perlakuan dan aquades untuk kelompok A dan B. Selanjutnya dilakukan induksi tikus model CKD dengan metode 5/6 nefrektomi subtotal, kemudian dilanjutkan pemberian ekstrak etanol seledri selama 14 hari. Pada akhir penelitian tikus diambil sampel darahnya melalui vena retroorbital untuk selanjutnya diambil serumnya dan dilakukan pengukuran kadar asam urat.

### **Alat dan Bahan**

Alat-alat yang digunakan pada penelitian ini antara lain yaitu kandang hewan coba, timbangan digital®Oxone OX-211, timbangan digital®Dragon 303, minor set®Renz, sonde oral no 18, sarung tangan, pipet tetes, spuit 3 cc®Terumo, tabung non EDTA, tabung Eppendorf, centrifuge lab medical practice 3000 rpm, mikropipet 100µl, mikropipet 1000µl. Adapun bahan-bahan yang digunakan adalah tikus putih jantan galur *Sprague dawley* dengan berat badan 190-250 gram, usia 2-3 bulan, seledri yang terdiri dari daun dan batang diperoleh dari daerah Pratin, Purbalingga, Jawa Tengah, etanol 70%, pakan tikus standar, anestesi ketamin, benang jahit silk 3/0, aquades, reagen asam urat®DiaSys Diagnostic System.

### **Jalannya Penelitian**

#### **1. Induksi tikus model CKD**

Tikus model CKD diinduksi dengan pengangkatan sebagian ginjal yang menyisakan 1/6 bagian ginjal yang disebut sebagai model 5/6 nefrektomi subtotal. Tikus model CKD diinduksi dengan metode 5/6 nefrektomi subtotal dilakukan pemberian anestesi menggunakan ketamin 100mg/kgBB secara intramuskular. Prosedur 5/6 subtotal nefrektomi dilakukan dengan melakukan unilateral nefrektomi pada ginjal kanan, kemudian menghilangkan jaringan ginjal kiri melalui polar excision. Prosedur unilateral nefrektomi yaitu dengan melakukan insisi pada regio lumbal (*flank*) untuk menyediakan akses ke ginjal. Pembuluh darah ginjal (*pediculus renalis*) dan ureter diligasi menggunakan benang silk 3/0. Ginjal kanan diangkat, dilanjutkan dengan pengangkatan jaringan ginjal kiri dengan melakukan insisi pada polus superior dan inferior, luka bekas pemotongan polus superior dan inferior didep menggunakan kasa untuk menghentikan perdarahan. Bila perdarahan sudah berhenti kemudian diberi betadin. Daerah tempat insisi dijahit kembali menggunakan benang silk 3/0 dan hewan coba dibiarkan sadar (Cahyawati *et al.*, 2018)

## 2. Perlakuan hewan coba

Hewan coba dikelompokkan menjadi 5 kelompok masing-masing terdiri dari 5 ekor. Kelompok 1: hewan coba diberi aquades selama 14 hari kemudian dibedah tanpa dilakukan 5/6 nefrektomi subtotal dilanjutkan diberi aquades sampai 14 hari setelah pembedahan. Kelompok 2: hewan coba diberi aquades selama 14 hari kemudian dibedah dan dilakukan 5/6 nefrektomi subtotal dilanjutkan diberi aquades sampai 14 hari setelah pembedahan. Kelompok 3: hewan coba diberi ekstrak etanol seledri dosis 250 mg/kgBB selama 14 hari kemudian dibedah dan dilakukan 5/6 nefrektomi subtotal dilanjutkan diberi ekstrak etanol seledri dosis 250 mg/kgBB sampai 14 hari setelah pembedahan. Kelompok 4: hewan coba diberi ekstrak etanol seledri dosis 500 mg/kgBB selama 14 hari kemudian dibedah dan dilakukan 5/6 nefrektomi subtotal dilanjutkan diberi ekstrak etanol seledri dosis 500 mg/kgBB sampai 14 hari setelah pembedahan. Kelompok 5: hewan coba diberi ekstrak etanol seledri dosis 1000 mg/kgBB selama 14 hari kemudian dibedah dan dilakukan 5/6 nefrektomi subtotal dilanjutkan diberi ekstrak etanol seledri dosis 1000 mg/kgBB sampai 14 hari setelah pembedahan.

## 3. Pemeriksaan kadar asam urat

Pengukuran asam urat pada tikus (kelompok A, B, C, D dan E), terlebih dahulu dilakukan pengambilan darah dari retroorbital (vena orbitalis) sebanyak 1 mL, kemudian darah ditampung dalam tabung. Darah disentrifugasi 4000 *rpm* selama 10 menit untuk mendapatkan serum. Serum yang terbentuk dipisahkan dari endapan sel-sel darah dengan menggunakan pipet ukuran 100  $\mu$ L, serum darah tikus yang didapat, ambil sebanyak 200  $\mu$ L. Serum yang didapat dilakukan pemeriksaan asam urat di Laboratorium Medico Purwokerto. Kadar asam urat diukur dengan spektrofotometer *StarDust FC\*15* menggunakan teknik kolorimetrik enzimatis.

## Analisis Data

Data dianalisis menggunakan *Kruskal-Wallis* dilanjutkan dengan uji *post hoc Mann Whitney*. Sebelumnya dilakukan uji normalitas data menggunakan uji *Saphiro Wilk* dan uji homogenitas menggunakan Uji Levene. Hasil analisis dinyatakan signifikan dengan  $p < 0,05$ .

## HASIL DAN PEMBAHASAN

Berdasarkan hasil penelitian diperoleh kadar asam urat dapat dilihat pada tabel 1.

Tabel I. Rata-rata kadar asam urat pada tikus model CKD

Kelompok	n	Rerata±SD	p-value	Keterangan
A	5	0,618±0,044 <sup>#</sup>		
B	5	1,400±0,231 <sup>*</sup>		
C	5	1,394±0,112 <sup>*</sup>	0,009	Ada beda bermakna
D	5	1,586±0,434 <sup>*</sup>		
E	5	1,632±0,212 <sup>*</sup>		

Uji Kruskal Wallis. Uji post hoc Mann Whitney. Keterangan <sup>\*</sup>=p<0,05 vs kelompok A, <sup>#</sup>=p<0,05 vs kelompok B. Kelompok A/kontrol sehat(tanpa perlakuan dan tanpa dibuat model CKD); Kelompok B/kontrol sakit (dibuat model CKD); Kelompok C: dibuat model CKD dan diberi ekstrak etanol seledri 250 mg/kgBB; Kelompok D: dibuat model CKD dan diberi ekstrak etanol seledri 500 mg/kgBB; Kelompok E: dibuat model CKD dan diberi ekstrak etanol seledri 1000 mg/kgBB (Sumber: Data Primer yang Diolah)

Berdasarkan hasil penelitian didapatkan kadar rerata asam urat menunjukkan hasil yang berbeda bermakna menggunakan uji *Kruskal Wallis* (p<0,05). Hal itu menunjukan perbedaan signifikan secara statistik antara dua kelompok atau lebih. Analisis *post hoc Mann Whitney* pada kelompok A (kontrol sehat) dan kelompok B (kontrol sakit) menunjukkan hasil yang signifikan (p<0,05), artinya bahwa pembuatan tikus model CKD dapat meningkatkan kadar asam urat. Ginjal merupakan tempat pengeluaran sisa-sisa zat metabolisme tubuh berfungsi menyeimbangkan cairan dalam tubuh dan terhindar dari zat-zat sisa pada ginjal. Proses pengeluaran zat sisa pada ginjal meliputi filtrasi, reabsorpsi, dan ekskresi. Pada penyakit ginjal kronik terjadi pengurangan massa ginjal dan penurunan fungsi ginjal, yang menyebabkan gangguan dalam proses fisiologi ginjal terutama dalam hal ekskresi zat-zat sisa, salah satunya asam urat (Mantiri *et al.*, 2017). Tikus model CKD yang diinduksi dengan model 5/6 nefrektomi subtotal menyebabkan penurunan masa ginjal di mana hanya 1/6 bagian dari ginjal yang tersisa. Hal itu menyebabkan kerusakan struktural dari sisa ginjal, peningkatan stress oksidatif, dan terjadi penurunan ekspresi Nrf2 yang menghasilkan peningkatan jaringan fibrotik di ginjal yang tersisa (Layal *et al.*, 2017). Penurunan massa ginjal menyebabkan gangguan dalam proses fisiologi ginjal, terutama dalam hal ekskresi zat-zat sisa, seperti kreatinin, urea, asam urat dan amonia (Syukri, 2007).

Kadar asam urat yang tinggi dapat menunjukkan tanda kerusakan ginjal namun faktor lain seperti pemberian pakan dengan kadar protein yang tinggi dapat juga meningkatkan kadar asam urat (Giordano, *et al.*, 2015).

Peningkatan asam urat (hiperurisemia) dapat disebabkan oleh tiga faktor, pertama penurunan ekskresi asam urat dalam tubuh. Hal itu dapat terjadi pada 90% kasus yang disebabkan karena idiopatik primer, penurunan fungsi ginjal, penghambatan sekresi asam urat (ketoasidosis, laktatasidosis), hipertensi, dan obat-obatan. Kedua, peningkatan produksi asam urat terjadi pada 10% kasus yang disebabkan karena aktivitas sintesis fosforibosil pirofosfat yang berlebihan, defisiensi guanine fosforibosil transferase, konsumsi purin yang berlebihan, perubahan bentuk nukleotida, peningkatan degradasi adenosine trifosfat. Ketiga, yaitu kombinasi kedua mekanisme tersebut peningkatan dan penurunan asam urat (Deviandra *et al.*, 2013).

Pemeriksaan kadar asam urat bertujuan untuk mengetahui adanya kelainan fungsi atau kerusakan ginjal walaupun tidak spesifik sebagai indikator fungsi ginjal karena banyak faktor yang mempengaruhinya (Verdiansah, 2016). Asam urat merupakan produk akhir dari metabolisme purin, sekitar 70% asam urat yang telah terbentuk di dalam tubuh akan diekskresikan bersama urin melalui ginjal. Asam urat yang tidak mengalami ekskresi akan masuk ke sistem pencernaan dipecah oleh enzim dari bakteri (Silbernagl & Lang, 2012). Dilihat dari ketiga kelompok perlakuan seledri yang dibuat CKD yaitu kelompok C, D, dan E semuanya menunjukkan nilai yang lebih tinggi dibandingkan kelompok A (kontrol sehat) tetapi kelompok C memiliki nilai yang lebih rendah dibandingkan kelompok B (kontrol sakit), sedangkan kelompok D dan E memiliki nilai yang lebih tinggi. Meskipun pada kelompok C memiliki kadar asam urat yang lebih rendah dibanding kelompok B, namun dari hasil analisis statistik tidak berbeda bermakna dengan kelompok B. Hal itu menunjukkan bahwa pemberian ekstrak etanol seledri dosis 250mg/KgBB tidak dapat mencegah peningkatan kadar asam urat pada tikus model CKD.

Penurunan kadar asam urat pada kelompok perlakuan yang diberi ekstrak seledri dapat disebabkan karena kandungan senyawa aktif pada ekstrak seledri seperti flavonoid, saponin, alkaloid, tannin, apigenin, vitamin C, dengan berbagai macam mekanisme (Li *et al.*, 2014). Senyawa-senyawa tersebut memiliki aktifitas antioksidan dan antiinflamasi yang berfungsi mencegah kerusakan ginjal dari radikal bebas dan inflamasi. Senyawa-senyawa tersebut bekerja dengan cara menangkap radikal bebas yang terbentuk akibat 5/6 subtotal nefrektomi dan menransfer atom hidrogen atau donor elektron sehingga terbentuk senyawa yang stabil dan tidak reaktif (Rahmi, 2017). Flavonoid yang terkandung dalam seledri merupakan salah satu kelompok antioksidan alami dengan cara mendonasikan atom

hidrogennya atau dalam bentuk bebas yang disebut aglikon. Selain efek antioksidan, flavonoid juga mempunyai efek antiinflamasi mampu menghambat jalur siklooksigenase (COX) (Sibuea, 2005). Apigenin memiliki sifat antioksidan dalam mencegah kerusakan sel dan komponen selularnya oleh radikal bebas reaktif (Redha, 2010). Tanin dapat mencegah terjadinya stress oksidatif yaitu gangguan keseimbangan antara produksi oksidan dan antioksidan terkait dengan radikal bebas (Sukandar *et al.*, 2006). Saponin memiliki kandungan kimia yang optimal untuk aktivitas antiinflamasi (Pramono, 2005). Alkaloid memiliki aktivitas antiinflamasi dengan mekanisme menurunkan produksi TNF- $\beta$  dan menghambat aktivitas transkripsional NF-kB (Hostetler, 2012). Vitamin C berperan sebagai antioksidan (Anggraeni *et al.*, 2016). Agen antioksidan dan antiinflamasi dalam kandungan ekstrak etanol seledri memberikan efek pencegahan terhadap progresifitas kerusakan ginjal melalui mekanisme antioksidan dan antiinflamasi. Kerusakan ginjal yang dapat dicegah progresifitasnya dapat menyebabkan fungsi ginjal dapat dipertahankan, sehingga ginjal masih mampu mengekskresikan zat sisa termasuk asam urat melalui urin. Oleh karena itu kadar asam urat di dalam darah lebih rendah seperti pada kelompok C dibandingkan kelompok B. Namun demikian pemberian ekstrak etanol seledri dosis 250 mg/kgBB belum dapat mencegah kerusakan ginjal pada tikus model CKD.

Kandungan antioksidan yang tinggi justru dapat berubah menjadi prooksidan. Hal itu dapat menyebabkan kerusakan ginjal lebih berat sehingga kemampuan ginjal melakukan fungsinya pun semakin menurun. Kadar asam urat pada kelompok D dan E yaitu  $1,586 \pm 0,434$  dan  $1,632 \pm 0,212$  lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok B. Hasil tersebut dapat terjadi karena pemberian ekstrak seledri dosis 500 mg/kgBB dan 1000 mg/kgBB mempunyai kadar antioksidan lebih tinggi. Konsentrasi antioksidan yang tinggi justru akan menjadi prooksidan sehingga dapat memperparah kerusakan ginjal (Lumempouw, *et al.*, 2012).

Penelitian Rakanita (2017) tentang efektivitas antihiperurisemia ekstrak etanol daun seledri pada tikus yang diinduksi kalium oksonat menunjukkan hasil bahwa ekstrak etanol daun seledri dosis 50 mg/kgBB mampu menurunkan kadar asam urat pada tikus putih yang diinduksi kalium oksonat. Kalium oksonat merupakan inhibitor urikase yang kompetitif untuk menaikkan kadar asam urat dengan cara mencegah asam urat menjadi allantoin dan tidak tereliminasi lewat urin. Hal tersebut karena daun seledri mengandung flavonoid yang bekerja dengan cara menghambat xantin oksidase sehingga dapat mengurangi produksi asam urat yang berlebihan.

Pemanfaatan ekstrak etanol seledri, sebagai obat herbal hubungan dosis dan respon tidak selalu positif artinya semakin tinggi dosis tidak selalu diikuti dengan peningkatan efek. Hubungan dosis dan respon seperti ini dapat terjadi pada obat atau zat aktif yang bersifat tergantung dosis obat yang diberikan. Obat akan mengalami perubahan farmakodinamik seiring perubahan dosis yang digunakan. Ekstrak etanol seledri memiliki berbagai macam zat aktif, diduga diantaranya memiliki kemiripan gugus aktif sehingga dapat berikatan dengan reseptor yang sama untuk menimbulkan efek sinergis. Dosis ekstrak etanol seledri yang berlebihan dapat menyebabkan kejenuhan reseptor. Hubungan dosis dan respon obat juga sangat terkait dengan ketersediaan dan karakteristik reseptor obat tersebut dalam menimbulkan efek. Peningkatan efek pada dosis yang lebih tinggi menunjukkan telah terjadi kejenuhan reaksi antara molekul obat dengan reseptornya (Katzung *et al.*, 2012).

Keterbatasan pada penelitian ini adalah tidak dilakukan analisis fitokimia pada ekstrak etanol seledri sehingga tidak diketahui secara pasti kandungan dan kadar masing-masing zat aktif dalam ekstrak. Saran untuk penelitian selanjutnya yaitu dilakukan penelitian dengan rentang dosis yang berbeda mendekati 250 mg/kgBB.

## KESIMPULAN

Pemberian ekstrak etanol seledri tidak dapat mencegah peningkatan kadar asam urat tikus putih model *Chronic Kidney Disease*.

## UCAPAN TERIMA KASIH

Terima kasih kepada Lembaga Penelitian dan Pengabdian Kepada Masyarakat Universitas Jenderal Soedirman yang telah mendanai penelitian ini.

## DAFTAR PUSTAKA

- Agoes, A. 2010. *Tanaman Obat Indonesia*. Salemba Medika, Jakarta.
- Anggraeni, T., Ridwan, A., Kodariah, L. 2016. Ekstrak Etanol Seledri (*Apium graveolans*) sebagai Anti Atherogenik pada Tikus (*Rattus norvegicus*) yang Diinduksi Hiperlipidemia. *Prosiding Symbion*. Fakultas Keguruan Ilmu Pendidikan. Universitas Ahmad Dahlan.
- Cahyawati, P.N., Aryastuti, A.A.S.A., Ariawan, M.B.T., Arfian, N., Ngatidjan. 2018. Statin and Anemia in Chronic Kidney Disease (CKD): An Experimental Study. *MATEC Web of Conferences*. 197 (07003): 1-4
- Dalimartha, S. 2005. *Atlas tumbuhan obat Indonesi Jilid II*. PT. Trubus Agriwidya, Jakarta.
- Deviandra, R., Safitri, F., Handaja, D. 2013. Efek Pemberian Seduhan Seledri (*Apium graveolens* L.) terhadap Kadar Asam Urat pada Tikus Putih Jantan Strain Wistar (*Rattus norvegicus*) Hiperurisemia. *Jurnal Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Malang*. 9(2):75-81
- Giordano, C., Karasik, O., King-Morris, K., Asmar, A. 2015. Uric Acid as a Marker of Kidney Disease: Review of the Current Literature. *Disease Markers*. 2015: 1-6

- Hostetler, G. 2012. Flavone deglycosylation increases their anti-inflammatory activity and absorption. *Mol Nutr Food Res*. 56(4): 558-69.
- Katzung, B.G., Masters S.B., Trevor, A.J. 2012. Basic & Clinical Pharmacology 12nd Edition. Mc Graw Hill. New York.
- Lamb E., Newman, J., Price, P. 2006. *Kidney Function test in Tietz Textbook of clinical Chemistry and Molecular Diagnostic Fourth Edition*. Elseiver Saunders 803-805.
- Layal, K., Ika, S., Louisa, M., Estuningtyas, A., Soetikno, V. 2017. The Effects of Quercetin on Oxidative Stress and Fibrosis Markers in Chronic Kidney Disease Rat Model. *Medical Journal of Indonesia*. 26(3) 169:177.
- Li, P. 2014. In vitro and in vivo antioxidant activities of a flavonoid isolated from celery (*Apium graveolens* L. var. dulce). *Food Funct*. 5(1): 50-6.
- Lumempouw LI, Paendong J, Momuat LI, Suryanto E. Potensi Antioksidan Dari Ekstrak Etanol Tongkol Jagung (*Zea mays* L.). *Chem Prog*. 2012;5(1):49-56.
- Mantiri, I.N.R.I., Rambert, G.I., Wowor, M.F., 2017. Gambaran Kadar Asam Urat pada Pasien Penyakit Ginjal Kronik Stadium 5 yang Belum Menjalani Hemodialisis. *Jurnal e-Biomedik (sBm)*. 5(2): 1-6
- National Kidney Foundation. 2015. *KDOQI Clinical Practice Guideline Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification, Stratification*. New York: National Kidney Foundation, inc.
- Pane, J. 2015. Hubungan Kepatuhan Pasien Menjalani Terapi Hemodialisa dengan Tingkat Depresi Pasien Gagal Ginjal Kronik di Klinik Rasyida Medan Tahun 2015. *Stikes Santa Elisabeth Medan*. 1(1):2-3.
- Perkumpulan Nefrologi Indonesia. 2015. *Indonesia Renal Registry*.
- Pramono, S. 2005. Efek Antiinflamasi Beberapa Tumbuhan Umbelliferae. *Hayati*. 12(1): 7-10.
- Rahmi, H. 2017. Review: Aktivitas Antioksidan dari Berbagai Sumber Buah-buahan di Indonesia. *Jurnal Agrotek Indonesia*. 2(1): 34-38.
- Rakanita, Y., Hastuti, L., Tandj, J., Mulyani, S. 2017. Efektivitas Antihiperurisemia Ekstrak Etanol Daun Seledri pada Tikus Induksi Kalium Oksonat. *J. Trop Pharm Chem*. 4(1): 1-6.
- Redha, A. 2010. Flavonoid :Struktur antioksidatif dan peranannya dalam sistem biologis. *Jurnal belian*. 9(1): 196-202
- Ruiz, S., Pergola, P., Zager, R. 2013. Targeting the transcription factor Nrf2 to ameliorate oxidative stress and inflammation in chronic kidney disease. *Kidney Int*. 6(1): 1029-1041.
- Saputra L., 2009. Gagal Ginjal Kronik, Dalam : *Intisari Ilmu Penyakit Dalam*. Binarupa Aksara, Tangerang. 459 – 62.
- Sherwood, L. 2014. *Fisiologi Manusia dari Sel ke Sistem*. EGC, Jakarta.
- Sibuea, H.W. 2005. *Ilmu Penyakit Dalam Cetakan ke-2*. Rineka Cipta, Jakarta.
- Silbernagl, S., dan Lang, F., 2012. Gagal Ginjal Kronis: Gangguan Fungsi. *Teks & Atlas Berwarna Patofisiologi*. EGC, Jakarta
- Sukandar, E., Suwendar., Ekawati, E. 2006. Aktivitas ekstrak etanol herba seledri (*Apium graveolens* L) dan daun urang aring (*Eclipta prostate* L) terhadap *pityrosporum ovale*. *Majalah Farmasi Indonesia*, Bandung.
- Syukri, M. 2007. Asam urat dan hiperurisemia. *Majalah Kedokteran Nusantara*. Hal 40-52.
- WHO. 2013. *Programme on Mental Health WHOQOL User Manual*. Department of Mental Health, World Health Organization, Switzerland.
- Verdiansah. 2016. Pemeriksaan Fungsi Ginjal. *CDK-237*. 43(2)148-154.
- Wen, C., David, Y., Chan, T., Tsai, M., Chung, W., Tsai, S., et al. 2010. Is high serum uric acid a risk marker or a target for treatment Examination of its independent effect in a large cohort with low cardiovascular risk. *Am J Kidney Dis*. 56:273-88.