

LEMBAGA PENELITIAN DAN PENGEMBANGAN UNIVERSITAS AHMAD DAHLAN

Jalan Gondosuli No. 1 Yogyakarta
Telepon/Faks. 0274-542886, e-mail: lpp@uad.ac.id
Website : www.lpp.uad.ac.id

SURAT PENUGASAN PELAKSANAAN PENELITIAN DESENTRALISASI DIKTI TAHUN ANGGARAN 2015 Nomor : PHB-011/SP3/IV/2015

Pada hari ini Rabu tanggal Satu bulan April tahun Dua ribu lima belas (01-04-2015), kami yang bertandatangan di bawah ini :

1. **Dr. Widodo, M.Si.** : Ketua Lembaga Penelitian dan Pengembangan (LPP) Universitas Ahmad Dahlan (UAD), bertindak atas nama Rektor UAD yang selanjutnya dalam Surat Perjanjian ini disebut sebagai **PIHAK PERTAMA**;
2. **Dr. Sugiyarto, S.S.i., M.Si., Ph.D.** : Dosen Universitas Ahmad Dahlan, dalam hal ini bertindak sebagai pengusul dan Ketua Pelaksana Penelitian Desentralisasi Dikti Tahun Anggaran 2015 untuk selanjutnya disebut **PIHAK KEDUA**.

Perjanjian penugasan ini berdasarkan pada Surat Perjanjian Pelaksanaan Hibah Penelitian Bagi Dosen Perguruan Tinggi Swasta Kopertis Wilayah V Tahun Anggaran 2015, Nomor: 011/HB-LIT/III/2015, tanggal 25 Maret 2015.

PIHAK PERTAMA dan PIHAK KEDUA, secara bersama-sama bersepakat mengikatkan diri dalam Surat Penugasan Pelaksanaan Penelitian (SP3) Desentralisasi Dikti Tahun Anggaran 2015 dengan ketentuan dan syarat-syarat sebagaimana diatur dalam pasal-pasal sebagai berikut.

Pasal 1

- (1) PIHAK PERTAMA memberi tugas kepada PIHAK KEDUA, dan PIHAK KEDUA menerima tugas tersebut untuk melaksanakan Penelitian Penelitian Hibah Bersaing (PHB) tahun 2015 dengan judul **Optimasi Model Kinetika pada Pemberian Obat untuk Menghambat Degenarasi Fungsi Ginjal**.
- (2) PIHAK KEDUA bertanggung jawab penuh atas pelaksanaan Administrasi dan keuangan atas pekerjaan sebagaimana dimaksud pada ayat (1) dan berkewajiban menyerahkan semua bukti-bukti pengeluaran serta dokumen pelaksanaan lainnya dalam bendel laporan yang tersusun secara sistematis kepada PIHAK PERTAMA.
- (3) Pelaksanaan Penelitian Desentralisasi Tahun Anggaran 2015 sebagaimana dimaksud Pasal 1 ayat (1) di atas didanai dari DIPA Ditlitabmas Ditjen Dikti Kemendikbud Nomor: DIPA-023.04.1.673453/2015 tanggal 14 November 2014 DIPA Revisi 01 tanggal 29 Februari 2015.

Pasal 2

- (1) PIHAK PERTAMA menyerahkan dana penelitian sebagaimana dimaksud dalam Pasal 1 sebesar **Rp 60,000,000 (Enam puluh juta rupiah)** yang berasal dari DIPA Ditlitabmas Ditjen Dikti Kemendikbud Nomor: DIPA-023.04.1.673453/2015, tanggal 14 November 2014 beserta revisinya.
- (2) Dana Penugasan Pelaksanaan Penelitian sebagaimana dimaksud pada ayat (1) dibayarkan oleh PIHAK PERTAMA kepada PIHAK KEDUA secara bertahap dengan ketentuan sebagai berikut:
 - a. Pembayaran Tahap Pertama sebesar 70% dari total bantuan dana kegiatan selambat-lambatnya satu pekan setelah PARA PIHAK menandatangani SP3 ini dan dana penelitian telah diterima dari Kopertis Wilayah V DIY.

- b. Pembayaran Tahap Kedua sebesar 30% dari total dana dibayarkan setelah PIHAK KEDUA mengunggah ke SIMLITABMAS berkas-berkas (dalam format .pdf) berupa:
1. Surat Pernyataan Laporan Kemajuan Pelaksanaan Hibah Penelitian;
 2. Rekapitulasi Laporan Penggunaan Keuangan 70% yang telah dilaksanakan;
 3. Salinan Berita Acara Serah Terima Laporan Kemajuan Pelaksanaan;
 4. Salinan Berita Acara Serah Terima Laporan Penggunaan Keuangan 70%;
 5. Laporan Kemajuan Pelaksanaan Penelitian; dan
 6. menyerahkan berkas-berkas tersebut pada poin b.1 s.d. b.5 dalam bentuk *hardcopy* sebanyak 3 (tiga) eksemplar dan dalam bentuk *softcopy* sebanyak 1 (satu) keping CD kepada PIHAK PERTAMA paling lambat tanggal 25 Juni 2015.
- c. PIHAK KEDUA bertanggungjawab mutlak dalam pembelanjaan dana tersebut pada ayat (1) sesuai dengan proposal kegiatan yang telah disetujui dan berkewajiban untuk menyerahkan kepada PIHAK PERTAMA semua bukti-bukti pengeluaran sesuai dengan jumlah dana yang diberikan oleh PIHAK PERTAMA.
- d. PIHAK KEDUA berkewajiban mengembalikan sisa dana yang tidak dibelanjakan kepada PIHAK PERTAMA untuk disetor ke Kas Negara.

Pasal 3

Dana Penugasan sebagaimana dimaksud dalam Pasal 2 ayat 1 dibayarkan kepada PIHAK KEDUA melalui rekening yang diajukan dan atas nama PIHAK KEDUA.

Pasal 4

- (1) PIHAK KEDUA berkewajiban menindaklanjuti dan mengupayakan hasil Program Penelitian Desentralisasi Dikti berupa hak kekayaan intelektual dan atau publikasi ilmiah sesuai dengan luaran yang dijanjikan pada proposal.
- (2) Perolehan hasil sebagaimana dimaksud pada ayat (1) dimanfaatkan sebesar-besarnya untuk pelaksanaan Tri Dharma Perguruan Tinggi.
- (3) PIHAK KEDUA berkewajiban melaporkan perkembangan perolehan hasil sebagaimana dimaksud pada ayat (1) kepada PIHAK PERTAMA selambat-lambatnya pada setiap akhir semester.

Pasal 5

- (1) PIHAK KEDUA berkewajiban mengunggah laporan kemajuan pelaksanaan penelitian dan berkas lain yang telah ditentukan ke SIM-LITABMAS paling lambat tanggal 25 Juni 2015 sesuai ketentuan pada Buku Panduan Pelaksanaan Penelitian dan Pengabdian Masyarakat di Perguruan Tinggi Edis IX Tahun 2013.
- (2) PIHAK PERTAMA melakukan Monitoring dan Evaluasi Internal (Monevin) terhadap kemajuan pelaksanaan Program Penelitian Desentralisasi sebelum pelaksanaan monitoring dan evaluasi eksternal oleh Direktorat Penelitian dan Pengabdian Kepada Masyarakat Direktorat Jenderal Pendidikan Tinggi.
- (3) Jadwal pelaksanaan Monev akan diberitahukan kemudian sesuai jadwal dari Ditlitabmas Dikti.

Pasal 6

Perubahan terhadap susunan tim pelaksana dan substansi Penelitian Desentralisasi Dikti dapat dibenarkan apabila telah mendapat persetujuan tertulis dari Direktur Penelitian dan Pengabdian Kepada Masyarakat Direktorat Jenderal Pendidikan Tinggi.

Pasal 7

- (1) PIHAK KEDUA berkewajiban mengunggah pada SIM-LITABMAS berkas-berkas (dalam format .pdf) berupa:
 - a. Surat Pernyataan telah menyelesaikan seluruh pekerjaan;
 - b. Berita Acara Penyelesaian Pekerjaan (BAPP);
 - c. Laporan Hasil Penelitian;
 - d. Rekapitulasi Laporan Penggunaan Keuangan 100%; dan
 - e. menyerahkan berkas-berkas tersebut pada poin (1) a, b, c, dan d dalam bentuk *hardcopy* sebanyak 7 (tujuh) eksemplar dan dalam bentuk *softcopy* sebanyak 1 (satu) keping CD kepada PIHAK PERTAMA paling lambat tanggal 05 November 2015.

- (2) Penulisan Laporan Hasil Penelitian sesuai ketentuan Buku Panduan Pelaksanaan Penelitian dan Pengabdian Masyarakat di Perguruan Tinggi Edis IX Tahun 2013:
 - a. Bentuk/ukuran kertas kuarto;
 - b. Warna cover (disesuaikan dengan ketentuan yang ditetapkan);
 - c. Di bawah bagian kulit muka (*cover*) ditulis:

**Dibiayai oleh Direktorat Penelitian dan Pengabdian Kepada Masyarakat
Ditjen Dikti Kementerian Pendidikan dan Kebudayaan
sesuai dengan Surat Perjanjian Pelaksanaan Hibah Penelitian
Nomor: 011/HB-LIT/III/2015 Tanggal 25 Maret 2015**

Pasal 8

- (1) Apabila PIHAK KEDUA selaku Ketua Pelaksana sebagaimana dimaksud pada Pasal 1 tidak dapat melaksanakan Penelitian Desentralisasi Dikti Tahun Anggaran 2015, maka PIHAK KEDUA wajib mengusulkan pengganti ketua pelaksana yang merupakan salah satu anggota tim kepada PIHAK PERTAMA.
- (2) Apabila PIHAK KEDUA tidak dapat melaksanakan tugas dan tidak ada pengganti ketua sebagaimana dimaksud dalam Pasal 1, maka PIHAK KEDUA harus mengembalikan dana kepada PIHAK PERTAMA yang selanjutnya disetor ke Kas Negara.
- (3) Bukti setor sebagaimana dimaksud pada ayat (2) disimpan oleh PIHAK PERTAMA.

Pasal 9

- (1) Apabila sampai dengan batas waktu yang telah ditetapkan untuk melaksanakan Penelitian Desentralisasi Dikti telah berakhir, PIHAK KEDUA belum menyelesaikan tugasnya dan atau terlambat mengirim laporan Kemajuan dan atau terlambat mengirim laporan akhir, maka PIHAK KEDUA dikenakan sanksi denda sebesar 1‰ (satu permil) setiap hari keterlambatan sampai dengan setinggi-tingginya 5% (lima persen), terhitung dari tanggal jatuh tempo sebagaimana tersebut pada pasal 1 ayat (1), 2 dan ayat (3), yang terdapat dalam Surat Penugasan Pelaksanaan Penelitian (SP3) Desentralisasi Dikti Tahun Anggaran 2015.
- (2) Denda sebagaimana dimaksud pada ayat (3) disetorkan ke Kas Negara dan fotocopy bukti setor denda yang telah divalidasi oleh KPPN setempat diserahkan kepada PIHAK PERTAMA.

Pasal 10

- (1) Apabila di kemudian hari judul Penelitian Desentralisasi Dikti sebagaimana dimaksud pada Pasal 1 ditemukan adanya duplikasi dengan Penelitian lain dan/atau ditemukan adanya ketidakjujuran/itikad kurang baik yang tidak sesuai dengan kaidah ilmiah, maka kegiatan Penelitian Desentralisasi Dikti tersebut dinyatakan batal dan PIHAK KEDUA wajib mengembalikan dana Desentralisasi Penelitian yang telah diterima kepada PIHAK PERTAMA yang selanjutnya disetor ke Kas Negara.
- (2) Bukti setor sebagaimana dimaksud pada ayat (1) disimpan oleh kepada PIHAK PERTAMA.

Pasal 11

- (1) Hal-hal dan atau segala sesuatu yang berkenaan dengan kewajiban pajak berupa PPN dan/atau PPh menjadi tanggungjawab PIHAK KEDUA dan harus dibayarkan ke kantor pelayanan pajak setempat atau tempat lain yang ditunjuk pemerintah.
- (2) Besarnya pajak yang harus dibayarkan sesuai dengan ketentuan Undang-undangn dan Peraturan yang berlaku.

Pasal 12

- (1) Hak atas kekayaan intelektual yang dihasilkan dari pelaksanaan Penelitian Desentralisasi Dikti diatur dan dikelola sesuai dengan peraturan dan perundang-undangan yang berlaku.
- (2) Hasil Penelitian Desentralisasi Dikti berupa peralatan dan/atau alat yang dibeli dari kegiatan ini adalah milik Negara yang dapat dihibahkan kepada institusi/lembaga/masyarakat melalui Surat Keterangan Hibah.

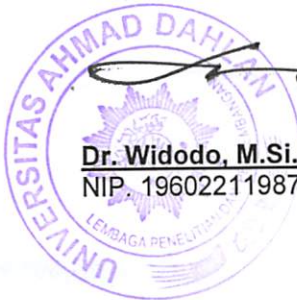
Pasal 13

- (1) Apabila terjadi perselisihan antara PIHAK PERTAMA dan PIHAK KEDUA dalam pelaksanaan penugasan ini akan dilakukan penyelesaian secara musyawarah dan mufakat, dan apabila tidak tercapai penyelesaian secara musyawarah dan mufakat maka penyelesaian dilakukan melalui proses hukum.
- (2) Hal-hal yang belum diatur dalam perjanjian ini diatur kemudian oleh kedua belah pihak.

Pasal 14

- (1) Surat Penugasan Pelaksanaan Penelitian (SP3) Desentralisasi Dikti Tahun Anggaran 2015 ini dibuat rangkap 2 (dua) dan bermaterai cukup sesuai dengan ketentuan yang berlaku.
- (2) Pembiayaan materai menjadi tanggung jawab PIHAK KEDUA.

PIHAK PERTAMA,



Dr. Widodo, M.Si.
NIP. 19602211987091001

PIHAK KEDUA,



Dr. Sugiyarto, S.S.i., M.Si., Ph.D.
NIP/NIY

Kode>Nama Rumpun Ilmu: 121/Matematika

**LAPORAN AKHIR
PENELITIAN HIBAH BERSAING**



**JUDUL
OPTIMASI MODEL KINETIKA PADA PEMBERIAN OBAT UNTUK
MENGHAMBAT DEGENARASI FUNGSI GINJAL**

Ketua Tim Peneliti:

Sugiyarto, M.Si.,Ph.D

0517076903

Anggota Peneliti:

Dr. rer.nat, Endang Darmawan, M.Si.,Apt

0510107101

Dibiayai oleh:

Direktorat Jenderal Pendidikan Tinggi, Kementerian Pendidikan Nasional, sesuai dengan Surat Perjanjian Pelaksanaan Penugasan Penelitian Hibah Bersaing

Nomor: 011-HB-LIT/III/2015, tanggal 25 Maret 2015

UNIVERSITAS AHMAD DAHLAN YOGYAKARTA

NOPEMBER 2015

OPTIMASI MODEL KINETIKA PADA PEMBERIAN OBAT UNTUK MENGHAMBAT DEGENARASI FUNGSI GINJAL

RINGKASAN

Gagal ginjal merupakan penyakit penurunan fungsi ginjal dalam membersihkan hasil metabolisme yang terjadi di dalam tubuh. Gagal ginjal bisa berupa gagal ginjal akut dan kronis. Gagal ginjal ini prevalensinya yang meningkat di seluruh dunia. Bila tidak dapat diatasi akan mengakibatkan penyakit metabolik yang lain seperti diabetes dan hipertensi. Secara farmakologi eksperimental telah dibuktikan bahwa meniran dan seledri mempunyai efek menurunkan kadar serum kreatinin dan asam urat. Pada kasus gagal ginjal autoimun, seledri juga dapat meningkatkan sistem imun yang dapat meringankan penyakit gagal ginjal. Metodologi penelitian ini menggunakan desain penelitian eksperimen murni (*true experimental research*) yang dilakukan dalam kurun waktu 2 tahun. Tahun I (2015) dilakukan secara praklinis sedangkan pada tahun II (2016) dilakukan secara klinis. Tahapan penelitiannya dimulai dengan preparasi sampel (*sampling*) mulai dari *sampling* material sampai media dan alat uji coba, ekstraksi dan standarisasi kombinasi meniran dan seledri serta pembuatan sediaan uji anti-gagal ginjal yang dilanjutkan dengan proses pengujian dan analisis hasil secara praklinis kemudian dilakukan analisis model aktivitas obat dan perbaikan fungsi ginjal menuju penafsiran dan generalisasi hasil penelitian. Kombinasi antara meniran dan seledri diharapkan dapat bekerja secara sinergis dalam mengatasi penyakit gagal ginjal, lebih lanjut dapat digunakan secara klinik pada manusia. Adapun langkah-langkahnya adalah sebagai berikut: (1) ekstraksi rimpang meniran dan seledri, (2) standarisasi ekstrak meniran dan seledri, masing-masing dan hasil kombinasi menggunakan *simplex lactice design*, (3) uji toksisitas akut dan kronis ekstrak meniran dan seledri hasil kombinasi, (4) uji farmakologi pada hewan uji kombinasi meniran dan seledri, Simulasi dan Optimasi Model Matematika (5) Pre-formulasi sediaan kombinasi meniran dan seledri dengan berbagai bentuk sediaan seperti padat (tablet), cair (emulsi) dan semipadat (cream), (6) *scaling-up* produksi sediaan kombinasi meniran dan seledri, (7) uji stabilitas sediaan-sediaan kombinasi ekstrak meniran dan seledri, (8) Uji pada tingkat biokimia darah, Simulasi dan Optimasi Model Matematika

Kata kunci: gagal ginjal, fungsi ginjal, meniran, seledri dan gagal ginjal, meniran dan seledri, model matematika, optimasi

BAB 1. PENDAHULUAN

Kemajuan ilmu pengetahuan dan teknologi di segala bidang terutama dalam bidang kesehatan dan farmasi sangat pesat, itu semua tidak dapat dipisahkan dari kekuatan ilmu-ilmu dasar terutama matematika. Kemajuan teknologi terutama teknologi informasi dan komputasi dapat membuat lompatan-lompatan besar dalam penelitian *applied basic science*, dengan komputasi maka simulasi-simulasi penelitian aplikatif dapat dengan mudah dilakukan dan berdasarkan hasil simulasi tersebut dapat diperoleh model-model baru yang dapat menjadi *blue print* di bidang industry.

Angka penderita gangguan ginjal tergolong cukup tinggi dan menjadi masalah kesehatan bukan hanya di Indonesia bahkan di negara maju. Di Amerika Serikat misalnya, angka kejadian gagal ginjal meningkat tajam pada sepuluh tahun terakhir. Tahun 1990 terjadi 166 ribu kasus, tahun 2000 menjadi 372 ribu kasus. Angka tersebut diperkirakan terus naik. Tahun 2010 diestimasikan lebih dari 650 ribu. Selain data tersebut 6 juta sampai 20 juta individu di AS diperkirakan mengalami gagal ginjal kronis. Gagal Ginjal Kronis (GGK) adalah suatu keadaan klinis yang ditandai dengan penurunan fungsi ginjal secara irreversible (tidak dapat pulih kembali) berlangsung lama berharap dan bersifat progresif (Harnawati, 2008).

Seperti telah diketahui bersama bahwa jumlah penderita penyakit ginjal di Indonesia terus bertambah setiap tahun. Terdapat sekitar 300 ribu penderita gagal ginjal di Indonesia. Jumlah penderita angkanya cenderung meningkat. Gangguan ginjal bisa mengurangi produktifitas seseorang bahkan mengancam jiwa. Fungsi ginjal sangat beragam bukan hanya mengeluarkan racun dari tubuh tapi mengatur tekanan darah yang berujung pada menjaga ritme jantung.

(liputan6.com/6 maret 2012).

Ginjal adalah organ ekskresi dalam vertebrata yang berbentuk mirip kacang. Sebagai bagian dari sistem urin, ginjal berfungsi menyaring kotoran (terutama urea) dari darah dan membuangnya bersama dengan air dalam bentuk urin

Penyakit gagal ginjal kronis (*chronic kidney disease, CKD*) CKD awalnya tanpa gejala spesifik dan hanya dapat dideteksi sebagai peningkatan dalam serum kreatinin atau protein dalam

urin. Sebagai tanda fungsi menurunnya fungsi ginjal adalah:

Tekanan darah meningkat karena overload cairan dan produksi hormon vasoaktif diciptakan oleh ginjal melalui RAS (renin-angiotensin system), meningkatkan risiko seseorang mengembangkan hipertensi dan / atau penderitaan dari [gagal jantung [kongestif]]

Urea terakumulasi, yang mengarah ke azotemia dan akhirnya uremia (gejala mulai dari kelesuan ke perikarditis dan ensefalopati). Urea diekskresikan oleh keringat dan mengkristal pada kulit ("frost uremic").

Kalium terakumulasi dalam darah (dikenal sebagai hiperkalemia dengan berbagai gejala termasuk malaise dan berpotensi fatal aritmia jantung s)

Erythropoietin sintesis menurun (berpotensi menyebabkan anemia, yang menyebabkan kelelahan)

overload volume yang Fluida - gejala dapat berkisar dari ringan edema untuk mengancam kehidupan edema paru

Hyperphosphatemia - karena ekskresi fosfat berkurang, terkait dengan hipokalsemia (karena 1,25 hidroksivitamin D 3]] defisiensi), yang karena stimulasi faktor pertumbuhan fibroblast -23- Belakangan ini berkembang menjadi hiperparatiroidisme sekunder, osteodistrofi ginjal dan kalsifikasi vaskular yang berfungsi juga mengganggu jantung.

Metabolik asidosis, karena akumulasi sulfat, fosfat, asam urat dll ini dapat menyebabkan aktivitas enzim diubah oleh kelebihan asam yang bekerja pada enzim dan eksitabilitas juga meningkat membran jantung dan saraf dengan promosi [hiperkalemia []] karena kelebihan asam (asidemia).

Orang dengan penyakit ginjal kronis menderita dipercepat aterosklerosis dan lebih mungkin untuk mengembangkan penyakit kardiovaskuler daripada populasi umum. Pasien yang menderita

penyakit ginjal kronis dan penyakit kardiovaskular cenderung memiliki prognosis lebih buruk dibanding mereka yang menderita hanya dari yang terakhir. Penyakit ginjal kronis diidentifikasi oleh tes darah untuk kreatinin. Tingginya tingkat kreatinin menunjukkan jatuh laju filtrasi glomerulus dan sebagai akibat penurunan kemampuan ginjal mengekskresikan produk limbah. Penderita penyakit ginjal pada stadium awal umumnya tidak merasa sakit atau keluhan apapun, dan penyakit ini tergolong "*silent disease*" karena tidak menimbulkan gejala atau tanda-tanda klinis yang jelas. Penyakit ginjal dapat berkembang menjadi penyakit ginjal kronik (PGK). Penurunan fungsi ginjal perlahan-lahan dan tidak pernah bisa kembali normal. Dia juga menyebutkan tentang perlunya dilaksanakan deteksi dini penyakit ginjal karena penyembuhannya tergantung pada tingkat kerusakan ginjal. (dr Haryono SpPD dari Bagian Penyakit Dalam RS Imanuel Bandarlampung, dalam seminar "Deteksi Penyakit Ginjal" di Bandarlampung, Sabtu 8 september 2012).

Berdasarkan keadaan di atas maka diperlukan suatu penelitian yang berkaitan dengan pemodelan matematika untuk mengetahui ataupun menentukan keadaan optimum dari pemberian suatu obat terhadap tingkat degerasi dari fungsi ginjal.

BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA

Gagal ginjal merupakan penyakit menurunnya fungsi ginjal dalam mengekskresikan hasil metabolit keluar tubuh. Penyakit ini bisa akibat hipertensi, hiperuricemia, diabetes mellitus. Analisis hasil survey NHANES (*National Health and Nutrition Examination Survey*), Zhu dan tim menemukan bahwa prevalensi gout meningkat dari 2,7% di akhir 1990-an menjadi 3,9% pada tahun 2008. Pada pasien laki-laki yang berusia >60-79 tahun, prevalensi gout sangat meningkat. Peningkatan yang paling substansi pada angka gout terjadi pada orang yang berusia 80 tahun lebih, dua kali lipat dari 6% pada awal periode menjadi 13% pada 2008. Tim juga mengidentifikasi prevalensi hiperurisemia pada 2008 (21,4%) lebih tinggi secara signifikan di hampir lebih 20 tahun (18,2%). Dari 3,2% koresponden yang berbeda ini diperkirakan 31,9 juta orang Amerika (Goodman, 2011). Prevalensi gout di Inggris dan Jerman adalah 1,4% tahun 2000-2005 (Annemans *et al.*, 2008).

Hiperurisemia merupakan salah satu faktor risiko dari gout yaitu terjadi deposit asam urat kronis di jaringan yang akhirnya membentuk kristal urat dan menimbulkan nyeri sendi. Sehingga penurunan asam urat menjadi salah satu dari tujuan terapi gout. Selama ini yang diketahui bahwa terapi dapat dilakukan secara farmakologis dan non farmakologis (Hawkins & Rahn, 2005).

Terapi farmakologis untuk gout yang digunakan selama ini adalah obat golongan antiinflamasi non steroid (AINS), kortikosteroid, inhibitor siklooksigenase-2 (COX-2), dan kolkisin. Terapi farmakologi yang umumnya digunakan adalah allopurinol. Obat allopurinol memiliki efek samping yang agak sering terjadi terutama pada pemakaian jangka panjang, misalnya timbul reaksi alergi kulit, gangguan lambung-usus, nyeri kepala, pusing, dan rambut rontok yang berarti dapat menurunkan kualitas hidup pasien. Adakalanya timbul demam dan kelainan darah (Tjay & Rahardja, 2007).

Pengobatan non farmakologi dapat dilakukan dengan diet purin atau mengurangi konsumsi makanan yang mengandung purin. Pengobatan juga dapat dilakukan dengan *dietary fiber*. Diet ini dilakukan dengan mengonsumsi rutin makanan yang mengandung karbohidrat yang tinggi. Penelitian Krishnamurthy *et.al.* tahun 2011, yang dilakukan dengan pengamatan, mendapat hasil bahwa *dietary fiber* dapat menurunkan tingkat kematian pasien penyakit ginjal kronik. Sehingga dengan *soluble fiber* yang terkandung dalam meniran dan seledri akan dapat memperbaiki fungsi ginjal dan otomatis ekskresi asam urat melalui ginjal juga membaik.

Bab 3 TUJUAN DAN MANFAAT PENELITIAN

Secara umum tujuan dan sekaligus target penelitian ini pada tahun I (2015) adalah optimasi pemodelan perbaikan fungsi ginjal terstandarisasi yang teruji secara praklinis berkualitas dan aman pada uji preklinik. Adapun tujuan dan target penelitian pada tahun II (2016) optimasi pemodelan perbaikan fungsi ginjal terstandarisasi yang teruji secara praklinis secara klinis berkualitas dan aman. Optimasi pemberian kombinasi meniran dan seledri yang dihasilkan dari penelitian ini dalam jangka pendek dan menengah dapat secara simultan diproduksi masal di tingkat industri melalui optimasi pemodelan matematika dan penyempurnaan lanjut secara komprehensif. Kemanfaatannya adalah apabila optimasi pemodelan yang di dapatkan memberikan hasil yang menjanjikan maka secara simultan juga

dapat menciptakan sarana produksi dan diaplikasikan bagi pelayanan kesehatan formal dan semakin meningkat derajat kesehatan masyarakat Indonesia.

Matematika sebagai sebagai suatu alat yang dapat menjembatani keadaan riil suatu permasalahan disegala bidang baik dibidang ekonomi (Pengoptimuman dinamik model matematika pada pembiayaan dan ekuity perusahaan; Sugiyarto, Yosza, Ismail Mohd ; 2008) dibidang kesehatan masyarakat (Model matematika dengan enam kelas pada epidemic dengan variable manusia ,pembawa penyakit dan variasinya; Sugiyarto, Puri siwi; 2011).

Secara umum pengoptimuman model matematika dibagi dalam dua kategori yaitu pengoptimuman dengan kendala dan tanpa kendala. Adapun penyelesaian untuk pengoptimuman dengan kendala dilakukan dengan transformasi untuk mendapatkan model optimasi tanpa kendala , yang selanjutnya dengan berbagai macam metode , antara lain: *Newton Raphson*, *Steepest descent*, *Bisection* permasalahan optimasi dapat diselesaikan. Peyelesaian optimasi dengan metode baru dalam hal ini hybrid antara *model filled function* dan *Newton Raphson* maupun *filled function* dengan memodifikasi salah satu fungsinya telah dilakukan oleh Sugiyarto, Yosza.(2012).

Pharmakokinetik sebagai salah satu cabang ilmu farmasi yang mempelajari proses dan pemodelan pengaruh obat dalam tubuh manusia mulai diperkenalkan oleh Buchanan,1947 dan Butler,1964. Satu hal yang sangat penting dalam mempelajari pharmakokinetik adalah persamaan Michaelis-menten yang menggambarkan model kinetic dari enzyme.(Michaelis dan Menten,1913). Seiring dengan perkembangan teknologi informasi yang diawali dengan penemuan computer maka analisa statistik yang meliputi *weighting of data*, estimasi parameter, prediksi serta pemilihan model akhir menjadi lebih mudah, seperti halnya program NONLIN (Metzler,1969)

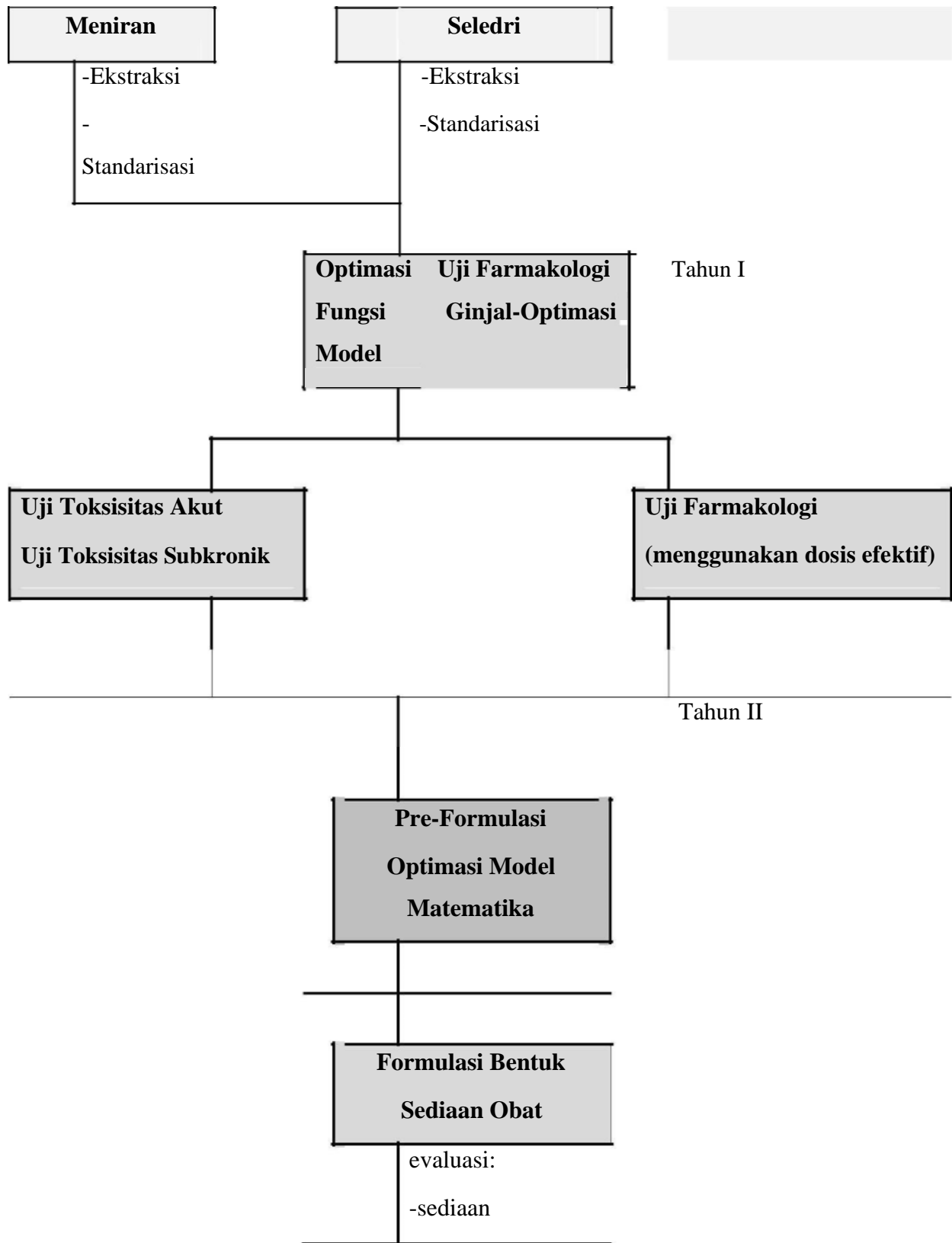
Model dalam penelitian ini ini didasarkan pada hasil penelitian Janet A. Tooze et al (A new Model for Estimating the usual intake of episodically-consumed foods with application to their distribution, Journal Am. Diet Assoc,2006), Kimberley A.Lentz (Current methods for predicting human food effect, The AAPS Journal,Vol 10,2008) adapun untuk prediksi modelnya didasarkan pada penelitian Merav Catalogna et al (Artificial eural Network based controller for glucose monitoring during clamp test,2012) dan Merav C. et al dalam makalahnya Artificial NN

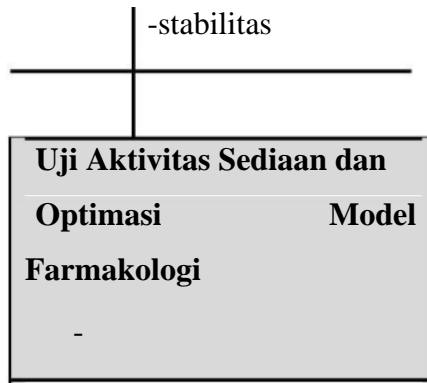
Based Controller for Glucose Monitoring during Clamp test. Model farmakokinetik dari penelitian ini adalah pengembangan dari (Muralidharan S.,2012).

BAB 4. METODE PENELITIAN

Dalam penelitian ini menggunakan uji farmakologi, Uji toksisitas dan Optimasi pemodelan efek yang dihasilkan pada uji gagal ginjal.

Skema perlakuan hewan uji dapat dilihat pada Gambar 1.





Tabel I. Tahapan penelitian tahun ke-1

| No | Aktivitas | Metode | Hasil/Parameter |
|----|--|---|---|
| 1 | -Ekstraksi (meniran dan seledri) | - Maserasi alkohol 70% | -ekstrak kental |
| | | - Standarisasi | |
| | | - KLT/spektroskopi uv | -ekstrak terstandar |
| | | - uji kadar air | -kadar air |
| | | - uji sisa pelarut | -sisa pelarut |
| | | - uji mikrobial | -jenis bakteri dan jumlah koloni |
| 2 | Uji farmakologi optimasi model matematik | - SLD optimasi dosis biokimia darah, Kolesterol, trigliserida, HDL, LDL, - Simulasi model matematika | -dosis optimal -biokimia darah Kolesterol, trigliserida, HDL, LDL, -model terbaik |
| 3 | Uji toksisitas | - Akut - Subkronis | -LD50 -data hepatotoksik, nefrotoksik, neurotoksik, imunotoksik |

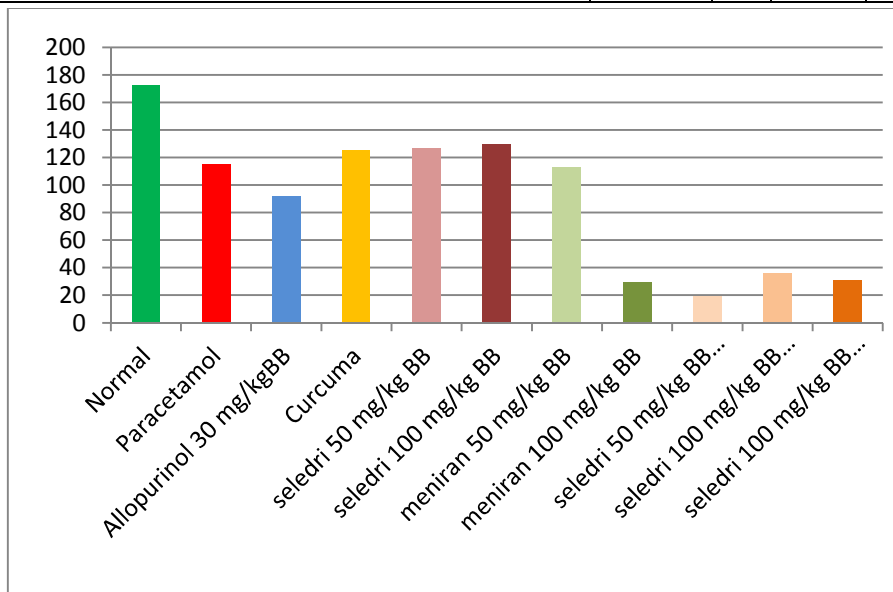
| | | | |
|---|---|---|---|
| 4 | Pre-formulasi | | Formula optimal: |
| 5 | Uji aktivitas sediaan -farmakologi | -Biokimia darah Kolesterol, trigliserida, HDL, LDL, | -- biokimia darah Kolesterol, trigliserida, HDL, LDL, |
| 6 | Optimasi Model Kinetika perbaikan | Simulasi Model Matematika | -Model Kinetika |

BAB 5 HASIL YANG TELAH DICAPAI

Penelitian ini dilaksanakan pada tahun 2015, penandatanganan kontak penelitianpun dilaksanakan akhir Maret 2015 tetapi pencairan anggaran penelitian baru bisa terealisasi di bulan Mei 2015. Adapun pengambilan data baru di mulai tanggal 20 Juni 2015 sampai dengan akhir Oktober 2015 semua data untuk sebagian parameter yang menjadi focus penelitian ini sudah diperoleh, yaitu:

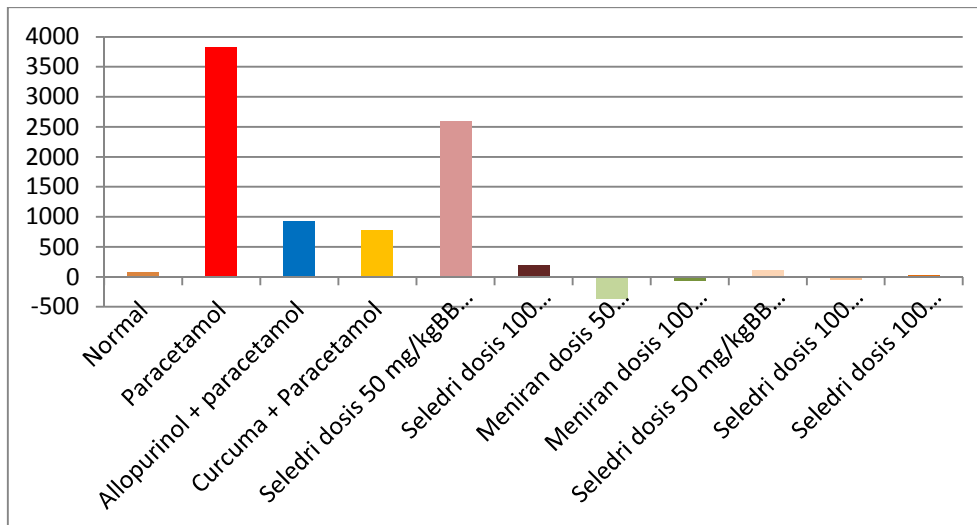
DATA KADAR BUN

| kelompok | % perubahan | | |
|--|-------------|---------|------|
| | X | SE | p |
| Normal | 172.21 | ± 30.47 | .122 |
| Paracetamol | 114.67 | ± 20.68 | .643 |
| Kontrol positif 1 | 91.98 | ± 24.53 | .809 |
| kontrol positif 2 | 125.09 | ± 59.04 | .781 |
| seledri 50 mg/kg BB | 126.64 | ± 72.28 | .730 |
| seledri 100 mg/kg BB | 129.58 | ± 32.79 | .958 |
| meniran 50 mg/kg BB | 112.75 | ± 32.74 | .090 |
| meniran 100 mg/kg BB | 29.47 | ± 29.29 | .033 |
| seledri 50 mg/kg BB +meniran 100 mg/kg BB | 19.09 | ± 17.95 | .056 |
| seledri 100 mg/kg BB +meniran 100 mg/kg BB | 35.90 | ± 12.04 | .059 |
| seledri 100 mg/kg BB +meniran 50 mg/kg BB | 30.50 | ± 28.83 | .122 |



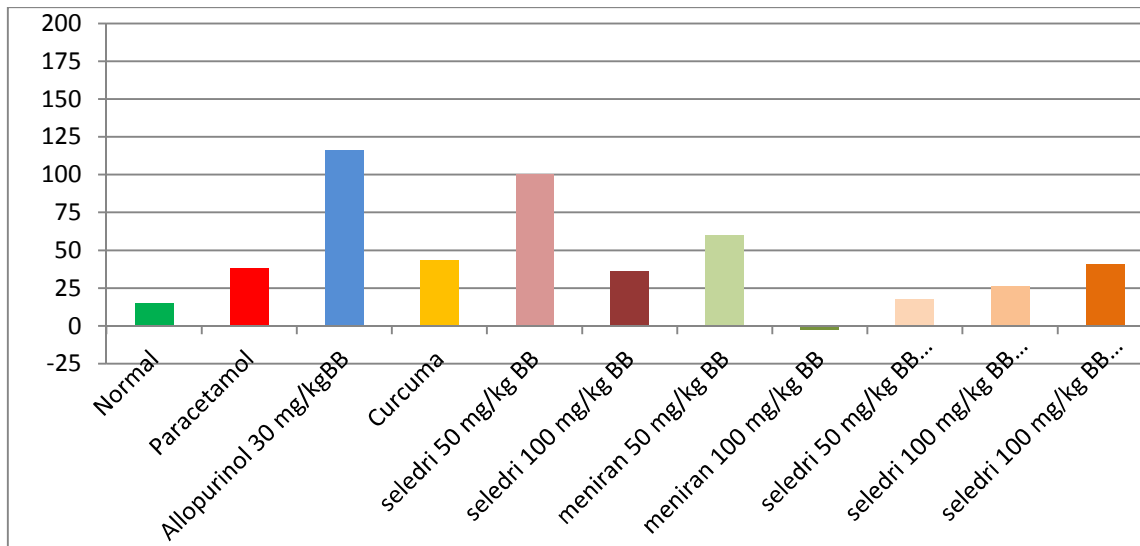
DATA KADAR SGPT

| kelompok | % perubahan | | | p |
|--|-------------|---|---------|------|
| | X | ± | SE | |
| Normal | 71.24 | ± | 71.07 | .005 |
| Paracetamol | 3821.57 | ± | 2799.54 | .078 |
| Kontrol positif 1 | 917.63 | ± | 949.04 | .041 |
| kontrol positif 2 | 772.95 | ± | 641.67 | .391 |
| seledri 50 mg/kg BB | 2586.46 | ± | 2156.90 | .016 |
| seledri 100 mg/kg BB | 188.74 | ± | 255.81 | .002 |
| meniran 50 mg/kg BB | -360.65 | ± | 723.98 | .021 |
| meniran 100 mg/kg BB | -57.51 | ± | 22.91 | .014 |
| seledri 50 mg/kg BB +meniran 100 mg/kg BB | 100.13 | ± | 136.33 | .007 |
| seledri 100 mg/kg BB +meniran 100 mg/kg BB | -45.96 | ± | 22.93 | .012 |
| seledri 100 mg/kg BB +meniran 50 mg/kg BB | 22.59 | ± | 84.38 | .005 |



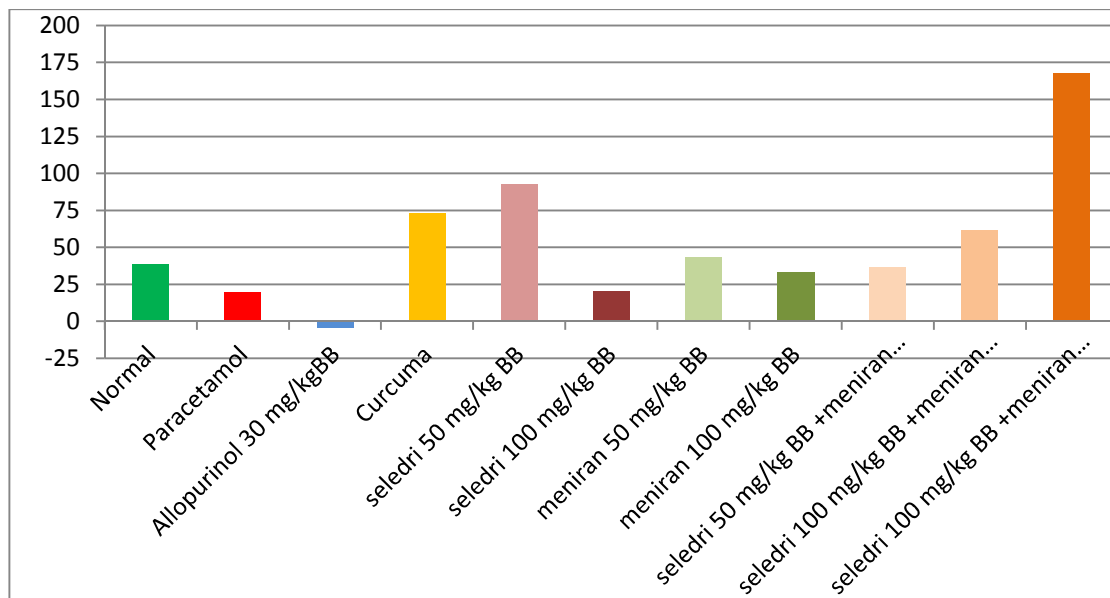
DATA KADAR KOLESTEROL

| kelompok | % perubahan | | | |
|--|-------------|---|-------|------|
| | X | ± | SE | p |
| Normal | 15.03 | ± | 19.06 | .389 |
| Paracetamol | 37.86 | ± | 14.21 | .034 |
| Kontrol positif 1 | 115.81 | ± | 49.22 | .855 |
| kontrol positif 2 | 43.57 | ± | 18.47 | .053 |
| seledri 50 mg/kg BB | 99.94 | ± | 20.49 | .943 |
| seledri 100 mg/kg BB | 35.65 | ± | 18.46 | .409 |
| meniran 50 mg/kg BB | 59.77 | ± | 21.15 | .258 |
| meniran 100 mg/kg BB | -2.61 | ± | 21.24 | .517 |
| seledri 50 mg/kg BB +meniran 100 mg/kg BB | 17.58 | ± | 25.48 | .681 |
| seledri 100 mg/kg BB +meniran 100 mg/kg BB | 25.97 | ± | 31.47 | .930 |
| seledri 100 mg/kg BB +meniran 50 mg/kg BB | 40.61 | ± | 31.39 | .389 |



DATA KADAR TRIGLISERIDA

| kelompok | % perubahan | | |
|--|-------------|----------|------|
| | X | SE | p |
| Normal | 38.77 | ± 35.06 | .739 |
| Paracetamol | 19.46 | ± 15.68 | .871 |
| Kontrol positif 1 | -4.13 | ± 23.54 | .436 |
| kontrol positif 2 | 73.28 | ± 58.14 | .290 |
| seledri 50 mg/kg BB | 92.88 | ± 59.35 | .993 |
| seledri 100 mg/kg BB | 20.16 | ± 22.15 | .696 |
| meniran 50 mg/kg BB | 43.06 | ± 30.64 | .781 |
| meniran 100 mg/kg BB | 33.16 | ± 70.97 | .824 |
| seledri 50 mg/kg BB +meniran 100 mg/kg BB | 36.77 | ± 38.76 | .541 |
| seledri 100 mg/kg BB +meniran 100 mg/kg BB | 61.56 | ± 75.44 | .039 |
| seledri 100 mg/kg BB +meniran 50 mg/kg BB | 167.80 | ± 170.00 | .739 |



DAFTAR PUSTAKA

- Annemans, L., Spaepen, E., Gaskin, M., Bonnemaire, M., Malier, V., Gilbert, T., Nuki, G., 2008, Gout in the UK and Germany: Prevalence Comorbidity and Management in General Practise 2000-2005, *British Medical Journal*.
- Bagalkotkar G, Sagineedu SR, Saad MS, Stanslas J., 2006, Phytochemicals from *Phyllanthus niruri* Linn and their pharmacological properties: a review., *J Pharm Pharmacol*. Dec;58(12):1559-70.
- Bieber JD, Terkeltaub RA. , 2004, Gout: On the brink of novel therapeutic options for an ancient disease. *Arthritis Rheum*. 50:2400–2414.
- Bull PW, Scott JT., 1989, Intermittent control of hyperuricemia in the treatment of gout. *J Rheumatol*. 16:1246–8.
- Hande KR, Noone RM, Stone WJ., 1984, Severe allopurinol toxicity. Description and guidelines for prevention inpatients with renal insufficiency. *Am J Med*. 76:47–56.
- Hawkins, D. W., & Rahn, D.W., 2005, *Gout and hyperuricemia: pharmacotherapy a pathophysiological approach*. Mc Graw-Hill.
- Janet A Toose, 2006, A new Method for estimating the usual Intake of Episodically-Consumed foods wit Application to Their Distribution, *J Am Diet Assoc*. October 2006
- Kassuya CA, Leite DF, de Melo LV, Rehder VL, Calixto JB., 2005, Anti-inflammatory properties of extracts, fractions and lignans isolated from *Phyllanthus amarus*., *Planta Med*. 71(8):721-6.
- Kimberley A.L., 2008, Current Methods for Predicting Human Food Effect, *The AAPS Journal*, Vol. 10 no.2, June 2008

- Mencherini T, Cau A, Bianco G, Della Loggia R, Aquino RP, Autore G., 2007,
 An extract of *Apium graveolens* var. dulce leaves: structure of the major constituent, apiin,
 and its anti-inflammatory properties. *J Pharm Pharmacol.* 59(6):891-7.
- Merav C. et al,2012, Artificial NN Based Controller for Glucose Monitoring during Clamp
 test, Plos One,August 2012,Issue 8,e44587
- Muralidharan S.,2012, Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Model of Newly Developed
 Dexibuprofen Sustained Release Formulations, ISRN Pharmaceutics,Vol.2012
- Murugaiyah V, Chan KL, 2009, Mechanisms of antihyperuricemic effect of *Phyllanthus*
niruri and its lignan constituents, *J Ethnopharmacol.*, Jul 15;124(2):233-9.
- Murugaiyah V, Chan KL., 2006, Antihyperuricemic lignans from the leaves of
Phyllanthus niruri., *Planta Med.*, 72(14):1262-7.
- Popović M, Kaurinović B, Trivić S, Mimica-Dukić N, Bursać M., 2006, Effect of celery
 (*Apium graveolens*) extracts on some biochemical parameters of oxidative stress in
 mice treated with carbon tetrachloride. *Phytother Res.* Jul;20(7):531-7.
- Roubenoff R, Klag MJ, Mead LA,. Incidence and risk factors for gout in white men.
*JAMA.*1991;266:3004–3007.
- Schlesinger N., 2004, Management of acute and chronic gouty arthritis: Present state-of-the-
 art. *Drugs.* 2004;64:2399–2416.
- Scott M.Pappada et al,2008, Development of NN for Prediction of Glucose Concentration in
 Type 1 Diabetes Patient, Journal of Diabetes Science and Tech.,Vol 2,Issue 5, September
 2008
- Shaefer, M.S., & Pierre, A.M., 1992, *Clinical pharmacy an therapeutics.* (5th edition).
 Maryland: William & Wilkins. 507-518
- Stavric B, Clayman S, Gadd REA, Hébert D, 1975, Some *in vivo* effects in the rat induced by
 chlorprothixene and potassium oxonate. *Pharm Res Comm* 7:117–124
- Tjay, Tan Hoan & Kirana Rahardja, 2007, *Obat-obat Penting*, Jakarta: PT Elex Media
 Komputindo Kelompok Kompas-Gramedia
- Wortmann RL., 2002, Gout and hyperuricemia. *Curr Opin Rheumatol*, 14:281–286.

LAMPIRAN

Lampiran Target Keluaran

1. Draft Buku ajar Dasar-dasar Matematika dalam Farmakokinetika

DRAFT BUKU AJAR

DASAR-DASAR MATEMATIKA PHARMAKOKINETIKA

BAB I KONSEP DASAR MATEMATIKA

1.1 Konsep Bilangan

1.2 Perpangkatan dan Logaritma

BAB II KALKULUS

2.1 Pengertian Fungsi dan Jenisnya

2.2 Pengertian Derivatif

BAB III INTEGRAL DAN APLIKASINYA

BAB IV STATISTIKA DASAR

BAB V REGRESI

BAB VI ANOVA

BAB I

KONSEP DASAR MATEMATIKA

1.1. Konsep Bilangan

1.1.1 Bilangan Nol Dan Tak Hingga

Sebarang bilangan jika dikalikan dengan “nol” hasilnya adalah “nol” dan jika suatu bilangan dikalikan dengan bilangan tak hingga maka hasilnya tak hingga.

Sebarang bilangan dibagi dengan bilangan tak hingga hasilnya adalah tak terdefiniskan

1.1.2. Penulisan Bilangan Besar dan Kecil

Contoh

316000 dituliskan 3.16×10^5

0.00708 dituliskan 7.08×10^{-4}

Secara umum penulisannya adalah sbb:

$\times 10^n$

Dimana A bernilai antar 1-10 , dan n adalah bilangan bulat positif atau negatif

1.1.3. Angka Penting

Definisi

Angka Penting adalah angka yang diperoleh dari hasil pengukuran suatu alat pengukur. Seperti halnya mistar, jangka sorong, mikrometer sekrup, dll.

Aturan Angka Penting

1. Semua Angka (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, & 9) selain 0 (nol) pasti angka penting
2. Angka 0 (nol) ditengah-tengah suatu angka yang bukan nol, adalah pasti angka penting. contoh : 203 (3 angka penting)
3. Angka 0 (nol) yang terletak dibelakang, merupakan tidak penting contoh : 200 (1 angka penting)
4. Angka 0 (nol) yang terletak dibelakang koma, merupakan angka penting contoh : 2,00 (3 angka penting)
5. Angka 0 (nol) yang terletak didepan, merupakan angka tidak penting contoh : 0,2 (1 angka penting)

Contoh:

TABLE 2.1

| | Value | Significant Figures | Number of Significant Figures |
|-----|--------|---------------------|-------------------------------|
| (a) | 572 | 2,5,7, | 3 |
| (b) | 37.10 | 0,1,3,7 | 4 |
| (c) | | 0,1,6,5 | 4 |
| (d) | 0.693 | 3,6,9 | 3 |
| (e) | 0.0025 | 2,5 | 2 |

2. Draft Artikel

The Comparison Effect of Celery, *Phyllanthus Nirury* Extract and It's Combination on Uric Acid In Rats induced by Paracetamol

E. Darmawan¹, Sugiyarto²

¹Laboratory of Pharmacology and Pharmaceutical Biology, Faculty of Pharmacy Ahmad Dahlan University, Yogyakarta

¹Mathematics Department, Faculty of Mathematics and Natural Sciences Ahmad Dahlan University, Yogyakarta

Correspondence: enddarmawan@gmail.com

Background: Hyperuricemia is a symptom of gout. Gout is one of disease suffered by Indonesian people. Hyperuricemia is a condition in which blood uric acid is above normal. There are many research of natural sources have been using Celery, *Phyllanthus Nirury* Extract and It's Combination as an alternative treatment of hyperuricemia.

Objective: This study was aimed to determine the effect of routine giving combination extract ethanol Celery, *Phyllanthus Nirury* Extract and It's Combination on uric acid in rats experiencing hyperuricemia.

Methods: The 66 rats divided into 11 groups. Amounts 66 rats were devided in 11 groups. Group 1 as normal groups. Group 2 as negative groups (paracetamol 3 g/KgBW, po). Group 3 was administred allopurinol 300 mg/KgBW, po. Group 4 administred was curcuma 200 mg/KgBW, po. Group 3 administred allopurinol 300 mg/KgBW, po. Group 5-6 were administred celery extract 50 and 100 mg/KgBW, po. Group 7-8 were administred phyllatus extract 50 and 100 mg/KgBW, po. Group 9-11 were administred combination of celery-phyllaantus extract as 50 and 100 mg/KgBW, po.; 50 and 50 mg/KgBW, po. ; 100 and 50 mg/KgBW, po respectively. The treatment group were administered drug and extract one daily for 4 weeks. After given by the extract, 1 day later induced by paracetamol, and 1 hour afterward the blood was taken via orbital sinus. Determination of uric acid levels by enzymatic methods (Uric Acid TBHBA). The administration of the combination of extract ethanol of celery and *P. niruri* was given for weeks days at three ratio variation. Blood sampling performed on week 1, 2, 3 and 4. Differences between groups were analyzed statistically by Annova and LSD test (p<0,05).

Outcome Measured: Uric acid blood levels

Results: The celery, phyllanthus extract and its combination could decrease the uric acid level ($p < 0.05$), in exception the celery 50 mg/KgBB extract ($p > 0.05$)

Conclusion: The combination of the ethanol extract of celery and *P. niruri* at ratio of has decreased the blood uric acid levels in rats.

Keywords: combination extract celery herb, *Phyllanthus niruri*, hyperuricemia, paracetamol.

paracetamol

Introduction

Uric acid is the end product of purine metabolism. Most of the uric acid is removed from the body in urine. But if too much uric acid is being produced, the level in the urine will increase. High levels of uric acid in the urine easily lead to deposition of urate crystals that can form kidney stones. Likewise, blood high levels of uric acid can cause urate crystals in the soft tissues, especially the joints. This causes a painful condition called gout. If it remains untreated, urate crystals can cause inflammation and swollen joints (Sacher and McPherson, 2004).

One of the medicinal plants that can be used as a traditional remedy for gout is celery (*Apium graveolens* L.). Celery has flavonoid compounds that are antioxidants and are widely used as anticancer and can lower uric acid levels (Mohamed and Okbi, 2008). In the previous studies mentioned that celery infusion (10%) at dose of 5 ml/kg decreased in blood uric acid levels significantly in monkeys, compared to probenecid 20 mg/kg after 3, 4, 5, and 6 hours of treatment (Ixonaret, 2007).

Another plant employed in the treatment of gout is *Phyllanthus niruri* L (Murugaiyah and Chan, 2006). Previous study reported that the ethanol extract of *P. niruri* at dose of 3.33 g/kg body weight reduced uric acid levels which is equivalent to the rats treated with allopurinol at dose of 10 mg/kg (Widayati, 2008).

If given alone, celery and *P. niruri* extracts have been proven to have considerable potential effects in the treatment of gout. In general, both of the extracts contains of flavonoids which inhibit the synthesis of

xanthine oxydase (Murugaiyah and Chan, 2009). This study is intended to study whether a combination of extracts of celery and *P. niruri* able to give more effect in lowering blood uric acid levels.

Method

We used randomized design study. Amounts 66 rats were divided in 11 groups. Group 1 as normal groups. Group 2 as negative groups (paracetamol 3 g/KgBW, po). Group 3 was administered allopurinol 300 mg/KgBW, po. Group 4 administered was curcuma 200 mg/KgBW, po. Group 5 administered allopurinol 300 mg/KgBW, po. Group 5-6 were administered celery extract 50 and 100 mg/KgBW, po. Group 7-8 were administered phyllanthus extract 50 and 100 mg/KgBW, po. Group 9-11 were administered combination of celery-phyllanthus extract as 50 and 100 mg/KgBW, po.; 50 and 50 mg/KgBW, po. ; 100 and 50 mg/KgBW, po respectively. The treatment group were administered drug and extract one daily for 4 weeks. After given by the extract, 1 day later induced by paracetamol, and 1 hour afterward the blood was taken via orbital sinus. Determination of uric acid levels by enzymatic methods (Uric Acid TBHBA). The administration of the combination of extract ethanol of celery and *P. niruri* was given for weeks days at three ratio variation. Blood sampling performed on week 1, 2, 3 and 4. Differences between groups were analyzed statistically by Anova and LSD test ($p < 0,05$).

Results

Figure 1 shows the average levels of the blood uric acid of each group before and after treatment. Uric acid levels in the negative control increased from period 1 (day 0) to the period 4 (day 7). The negative control

had higher uric acid levels than the normal group which is due to the negative group was given paracetamol to raise up the uric acid levels, whereas the normal group received only a solvent.

| kelompok | % perubahan | | | | | | |
|--|-------------|------------|--------|-----------|-------|-------|------|
| | 1 | 2 | 3 | \bar{x} | \pm | SE | p |
| Normal | -1.45 | 157.8 4 | -23.37 | 44.34 | \pm | 24.97 | .106 |
| Paracetamol | 43.17 | 204.5 2 | -32.94 | 71.58 | \pm | 54.03 | .662 |
| Kontrol positif 1 | 132.04 | 79.49 | -26.01 | 61.84 | \pm | 63.76 | .966 |
| kontrol positif 2 | 127.04 | 109.7 4 | -19.49 | 72.43 | \pm | 70.77 | .548 |
| seledri 50 mg/kg BB | 173.97 | 70.25 | 5.99 | 83.40 | \pm | 40.36 | .122 |
| seledri 100 mg/kg BB | 12.19 | 163.8 8 | -54.28 | 40.59 | \pm | 43.53 | .003 |
| meniran 50 mg/kg BB | -48.31 | - 52.28 | 134.31 | 11.24 | \pm | 15.83 | .009 |
| meniran 100 mg/kg BB | 17.10 | 21.34 | -9.28 | 9.72 | \pm | 32.71 | .068 |
| seledri 50 mg/kg BB +meniran 100 mg/kg BB | -33.30 | 127.6 3 | 9.66 | 34.66 | \pm | 31.77 | .012 |
| seledri 100 mg/kg BB +meniran 100 mg/kg BB | 4.83 | 98.41 | -33.53 | 23.24 | \pm | 19.40 | .005 |
| seledri 100 mg/kg BB +meniran 50 mg/kg BB | -7.15 | 81.27 | -37.37 | 12.25 | \pm | 15.11 | .106 |

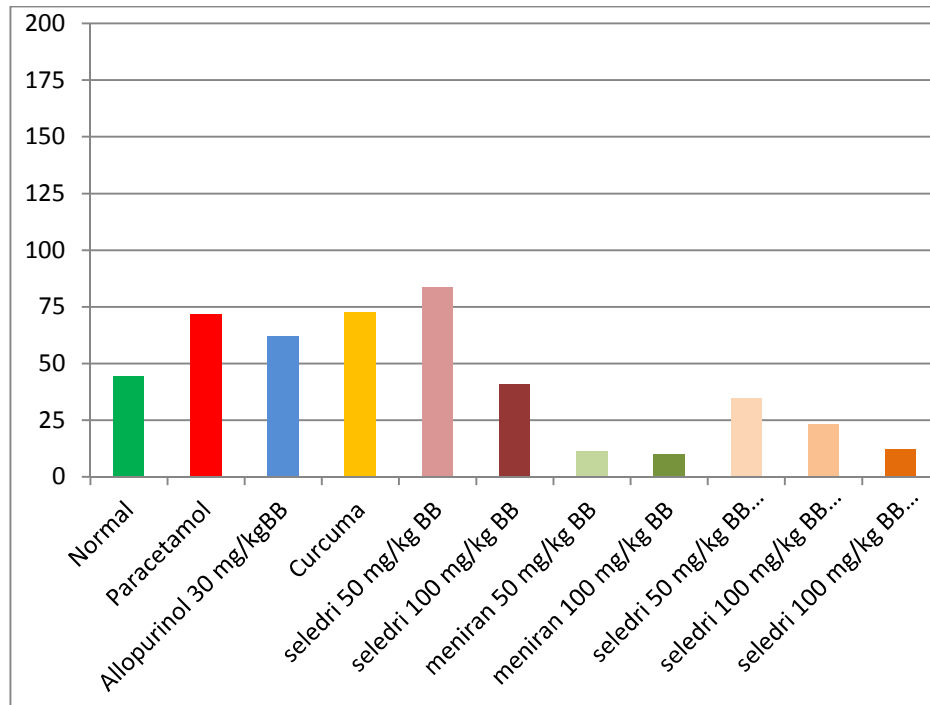


Figure 2. Mean of Change of levels of uric acid in the blood

The combination of celery and *P. niruri* at ratio 1:1 and 3:1 decreased significantly the blood uric acid levels compared to the negative control ($p < 0,05$). The effect of combinations was equivalent to the rats which is treated with allopurinol as positive control. Allopurinol is a drug used primarily to treat hyperuricemia (excess uric acid in blood plasma). This result demonstrated that combination of ethanol extract of celery have antihyperuricemic effect. The most effective combination of celery and *P. niruri* was the combination of 3:1.

Figure 2 shows the uric acid levels based on AUC value. The most high uric acid levels are shown in the negative control group with a total value of 12.259 mg/dL.day. This suggests that the induction of paracetamol can apparently elevate the uric acid levels. The AUC value of the combination at ratio of 1:1, 1:3, and 3:1 respectively decreased the uric acid levels with AUC value of 9.289, 10.009 and 10.436 mg/dL.day compared to the negative control. Based on the AUC value, the combination of ethanol extract at ratio of 1:1 showed the greatest hyperuricemic effect (AUC = 9.289 mg.dL-1.hari), whereas allopurinol at dose of 200 mg / kgBB resulted the AUC value of 7.820 mg/dL .day.

Conclusion

The celery, phyllanthus extract and its combination have decreased the blood uric acid levels in rats.

References

- Sacher, R.A., and Mc Pherson, R.A., 2004, *Tinjauan Klinis Hasil Pemeriksaan Laboratorium Edisi 11*, EGC, Jakarta.
- Murugaiyah, V., and Chan, K.L., 2006, Antihyperuricemic lignans from the leaves of *Phyllanthus niruri*, *Planta Med*, 72(14):1262-7.
- Murugaiyah, V., and Chan, K.L., 2009, Mechanisms of antihyperuricemic effect of *Phyllanthus niruri* and its lignan constituents, *J Ethnopharmacol.* 2009 Jul 15;124(2):233-9.
- Ixonaret, 2007, *Herbal Seledri yang terkandung dalam Tensicare*, [http:// www.ixonaret.com](http://www.ixonaret.com), diakses tanggal 21 Desember 2012
- Widayati, P., 2008, Pemberian ekstrak etanol herba meniran (*Phyllanthus niruri* L.) terhadap penurunan kadar asam urat Mencit putih jantan galur BALB-C Hiperurisemia, *Thesis*, Fakultas Farmasi Universitas Muhammadiyah Surakarta, Surakarta.
- Mohamed, D.A., and Okbi, S.Y., 2008, Evaluation of Anti-Gout Activity of Some Plant Food Extracts, *Pol. J. Food Nutr. Sci.*, Vol. 58, No. 3, pp. 389-395

