

**NASKAH PUBLIKASI**

**EFEK PEMBERIAN SARI SELEDRI (*Apium graveolens L.*) PADA HEWAN COBA  
DENGAN DIABETES MELITUS TERHADAP JUMLAH SITOKIN PROINFLAMASI Tumor  
Necrosis Factor Alpha (TNF- $\alpha$ )**

**Untuk memenuhi Sebagian Persyaratan  
Mencapai Derajat Sarjana S1**



**Diajukan Oleh:**

**Syahrani Aslamia Siregar**

**NIM: 2000036145**

**PROGRAM STUDI GIZI  
FAKULTAS KESEHATAN MASYARAKAT  
UNIVERSITAS AHMAD DAHLAN  
YOGYAKARTA  
2024**

**EFEK PEMBERIAN SARI SELEDRI (*Apium graveolens L.*) PADA HEWAN COBA DENGAN DIABETES MELITUS TERHADAP JUMLAH SITOKIN PROINFLAMASI Tumor Necrosis Factor Alpha (TNF- $\alpha$ )**

*THE EFFECT OF GIVING CELERY JUICE (*Apium graveolens L.*) TO EXPERIMENTAL ANIMALS WITH DIABETES MELLITUS ON THE AMOUNT OF PROINFLAMMATORY CYTOKINES Tumor Necrosis Factor Alpha (TNF- $\alpha$ )*

<sup>1</sup>Syahrani Aslamia Siregar, <sup>2</sup>Rosyida Awalia Safitri

<sup>1,2</sup> Program Studi Glzi, Fakultas Kesehatan Masyarakat, Universitas Ahmad Dahlan, Yogyakarta

Email koresponden: [Syahrani2000036145@webmail.uad.ac.id](mailto:Syahrani2000036145@webmail.uad.ac.id)

### ABSTRACT

**Background:** Diabetes is defined as a metabolic disease due to complex immunological processes, and oxidative stress is the main factor underlying the occurrence of diabetes, as evidenced by the presence of inflammatory conditions. TNF- $\alpha$  is a type of cytokine that plays a role in supporting the occurrence of inflammatory responses. Antioxidant compounds found in celery are believed to be able to capture free radicals and reduce oxidative stress that triggers the release of proinflammatory cytokines.

**Purpose:** This study aims to determine the impact of celery juice on reducing the amount of proinflammatory cytokine TNF- $\alpha$  in diabetic rats.

**Method:** This study is a true experiment with an RCT design, which is carried out by comparing the results between the DM rat group before treatment and the rat group that has received celery juice treatment with 2 different doses. The research subjects used were 12 male Wistar rats, weighing 100–150 grams, which were grouped into 2 groups. Data analysis was carried out descriptively comparatively by comparing two variables or research objects to see the differences between the two variables.

**Results:** There was a decrease in the amount of pro-inflammatory cytokine TNF- $\alpha$  in DM rats that had been given celery juice intervention, a decrease of 430 ng/L occurred in the DM rat group with a dose of 150 mg/kg BW and 123 ng/L in the 300 mg/kg BW dose group.

**Conclusion:** Celery juice with a dose of 150 mg/kg BW and a dose of 300 mg/kg BW had an effect on reducing pro-inflammatory cytokines in the form of TNF- $\alpha$  but had no effect on reducing blood glucose in type 2 DM rats.

**Keywords:** Type 2 Diabetes Mellitus, Pro-inflammatory Cytokines, Celery, TNF- $\alpha$ .

### INTISARI

**Latar Belakang.** Diabetes didefinisikan sebagai penyakit metabolik akibat proses imunologi yang kompleks dan stres oksidatif menjadi faktor utama yang mendasari terjadinya diabetes, dibuktikan dengan adanya kondisi peradangan. TNF- $\alpha$  merupakan jenis sitokin yang berperan dalam mendukung terjadinya respon peradangan. Senyawa antioksidan yang terdapat didalam seledri diyakini dapat menangkap radikal bebas dan mengurangi stres oksidatif yang memicu pelepasan sitokin proinflamasi.

**Tujuan.** Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui dampak dari pemberian sari seledri terhadap penurunan jumlah Sitokin Proinflamasi TNF- $\alpha$  pada tikus diabetes.

**Metode.** Penelitian ini merupakan penelitian *True experiment* dengan desain RCT yang dilakukan dengan cara membandingkan hasil antara kelompok tikus DM sebelum perlakuan dan kelompok tikus yang telah mendapat perlakuan sari seledri dengan 2 dosis yang berbeda. Subjek penelitian yang digunakan adalah 12 ekor tikus wistar jantan, berat badan 100-150 gram yang dikelompokkan ke dalam 2 kelompok. Analisis data dilakukan

secara deskriptif komparatif dengan membandingkan dua variabel atau objek penelitian untuk melihat perbedaan yang ada diantara kedua variabel.

**Hasil.** Terdapat penurunan jumlah sitokin pro-inflamasi TNF-  $\alpha$  pada tikus DM yang telah diberi intervensi sari seledri, penurunan sebanyak 430 ng/L terjadi pada kelompok tikus DM dengan dosis 150 mg/kgbb dan sebanyak 123 ng/L pada kelompok tikus dosis 300 mg/kgbb.

**Kesimpulan.** Sari seledri dosis 150 mg/kgbb dan dosis 300 mg/kgbb memiliki efek terhadap penurunan sitokin pro-inflamasi berupa TNF-  $\alpha$  namun tidak memiliki efek terhadap penurunan glukosa darah pada tikus DM tipe 2.

**Kata Kunci:** Diabetes Melitus Tipe 2, Sitokin Pro-inflamasi, Seledri, TNF-  $\alpha$ .

## PENDAHULUAN

Secara nasional menurut data Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS) tahun 2018 prevalensi Diabetes Melitus telah mencapai 8,5 % atau sekitar 20,4 juta jiwa masyarakat Indonesia telah terdiagnosa mengalami Diabetes Melitus<sup>1</sup>. Menurut *American Diabetes Association* (ADA) Diabetes Melitus merupakan suatu penyakit metabolik dengan kejadian hiperglikemia akibat stres dan kelainan sekresi ataupun kerja insulin sebagai salah satu karakteristiknya<sup>2</sup>. Stres oksidatif menjadi faktor utama yang mendasari terjadinya diabetes yang dibuktikan dengan adanya kondisi peradangan karena peradangan merupakan salah satu manifestasi stres oksidatif, kemudian glukosa yang berlebih akan menginduksi efek peradangan melalui stres oksidatif sehingga mengurangi antioksidan<sup>3</sup>.

Telah diketahui bahwa penyakit diabetes melitus mempengaruhi kerja sistem imun tubuh karena hiperglikemia yang terjadi menyebabkan disfungsi respon imun yang gagal dalam mengendalikan patogen yang kemudian menyebar dan menyerang seseorang dengan diabetes<sup>4,5</sup>. Seseorang dengan diabetes akan lebih rentan terkena infeksi, oleh karena itu penting untuk mengetahui mekanisme hiperglikemia yang merusak pertahanan tubuh terhadap patogen dengan baik, untuk membuat strategi baru dalam mengobati infeksi pasien dengan diabetes melitus. Diabetes melitus juga didefinisikan sebagai penyakit metabolik akibat proses imunologi yang kompleks, yaitu terjadinya resistensi insulin dikarenakan penghambatan persinyalan insulin yang menghasilkan serangkaian respon imun sehingga memperburuk keadaan inflamasi<sup>4</sup>.

Mengurangi peradangan merupakan suatu hal yang penting untuk pengobatan diabetes melitus karena menyebabkan keseimbangan antara sitokin proinflamasi dan antiinflamasi. Ketidakseimbangan sitokin *T Helper-1* (Th1) dengan *T Helper-2* (Th2) telah dilaporkan dalam perkembangan penyakit kronis dan sindrom metabolik. Sitokin proinflamasi Th1 seperti *Interferon-gamma* (IFN- $\gamma$ ) dan Interleukin 2 (IL-2) mengaktifkan makrofag dan terlibat dalam respon imun inflamasi kemudian IFN-  $\gamma$  telah diidentifikasi memiliki peran dalam peradangan adiposa yang diinduksi diet, obesitas, dan intoleransi glukosa. Sel Th2 yang teraktivasi mengeluarkan sitokin seperti Interleukin 4 (IL-4), Interleukin 5 (IL-5), Interleukin 10 (IL-10) dan Interleukin 13 (IL-13), yang memiliki sifat antiinflamasi dan terlibat dalam produksi antibodi, aktivasi eosinofil, dan penekanan fungsi makrofag.<sup>6</sup> TNF- $\alpha$  adalah salah satu sitokin proinflamasi yang terlibat dalam peradangan kronis dan resistensi insulin pada kejadian DM bersama sitokin-sitokin proinflamasi yang meningkat lainnya ketika terjadi DM (MCP-1, IL-6, IL-1 $\beta$ , TGF $\beta$ 1, NK, dan ICAM-1). TNF- $\alpha$

dihasilkan oleh makrofag sebagai produsen atau penyintesis utamanya, TNF- $\alpha$  juga merupakan adipositokin yang memiliki pengaruh inhibisi pada proses fosforilasi *Insulin Receptor Substrate* (IRS) yang membuat gangguan pada transduksi sinyal sehingga terjadi resistensi insulin<sup>7</sup>.

Bahan alam yang melimpah dengan berbagai kandungan bioaktif yang memiliki ragam fungsi kesehatan sudah seharusnya dimanfaatkan dalam pengobatan alternatif seperti antidiabetes. Beberapa bahan alam seperti tanaman seledri sudah dieksplorasi dengan berbagai penelitian yang menyebutkan bahwa komponen bioaktif yang terdapat pada tanaman seledri sebagai obat alternatif dalam berbagai penyakit yang salah satunya adalah sebagai antidiabetes<sup>8</sup>. Komponen bioaktif dalam tanaman seledri diyakini dan terbukti dapat menurunkan kadar sitokin proinflamasi pada DM seperti Interleukin 1 (IL-1), Interleukin 6 (IL-6), TNF- $\alpha$  dan *Monocyte chemoattractant protein-1* (MCP-1) dan berperan sebagai antiinflamasi pada DM<sup>9,10</sup>.

Senyawa antioksidan yang terdapat didalam seledri diyakini dapat menangkap radikal bebas dan mengurangi stres oksidatif yang nantinya akan memicu pelepasan sitokin proinflamasi (IL-1, TNF- $\alpha$ , IL-6, MCP-1). Antioksidan alami yang terdapat pada tanaman seledri akan mengganggu pembentukan *Reactive Oxygen Species* (ROS) akibat hiperglikemia yang terjadi dan dapat menonaktifkannya sehingga sitokin proinflamasi yang salah satunya adalah TNF- $\alpha$  dapat turun<sup>9</sup>. Pemilihan pengolahan seledri dalam bentuk sari dengan proses *juicer* atau tanpa melalui proses pemanasan disebabkan kapasitas senyawa antioksidan dapat turun dan rusak apabila dilakukan proses termal, sebab suhu yang terlalu tinggi dapat menyebabkan perubahan struktur dan penguapan senyawa-senyawa seperti antioksidan pada bahan yang sedang diproses<sup>11,12</sup>, oleh karena itu untuk mempertahankan kapasitas aktivitas antioksidan suatu bahan akan lebih baik jika tidak menggunakan proses termal, sehingga bahan yang mentah akan mempertahankan jumlah zat gizinya dalam jumlah yang besar<sup>8</sup>. Tidak hanya seledri, efek kandungan bioaktif seperti antioksidan terhadap diabetes melitus dibuktikan juga dengan penelitian yang dilakukan pada mencit yang diinduksi aloksan kemudian diberikan ekstrak *carica papaya*, dimana daun *carica papaya* juga kaya akan antioksidan seperti daun seledri dan didapatkan hasil bahwa ekstrak *caria papaya* dapat menurunkan kadar glukosa darah pada mencit<sup>13</sup>.

## METODE

Penelitian *True experiment* dengan desain *randomized controlled trial* (RCT) yang dilakukan dengan cara membandingkan hasil antara kelompok tikus dengan DM sebelum perlakuan dan kelompok tikus yang telah mendapat perlakuan sari seledri dengan 2 dosis yang berbeda. Subjek penelitian yang akan digunakan adalah 12 ekor tikus putih (*Rattus norvegicus wistar*), yang dikelompokkan ke dalam 2 kelompok.

Analisis data dilakukan secara deskriptif komperatif dengan membandingkan dua objek penelitian untuk melihat perbedaan yang ada diantara kedua objek.

## HASIL

Penelitian dilakukan menggunakan 12 ekor tikus wistar jantan dengan tambahan 2 ekor tikus sebagai pengganti tikus yang mengalami kematian selama penelitian dengan total 14 tikus yang dibagi menjadi dua kelompok secara acak dan telah terinduksi Diabetes melitus sebelum intervensi dilakukan. Kelompok

perlakuan 1 diberi dosis 150 mg/kgbb sari seledri sedangkan kelompok perlakuan 2 diberi dosis 300 mg/kgbb sari seledri. Hasil pemeriksaan kadar TNF- $\alpha$  pada setiap kelompok ditunjukkan pada tabel

**Tabel Data Hasil Pemeriksaan TNF- $\alpha$  (ng/L)**

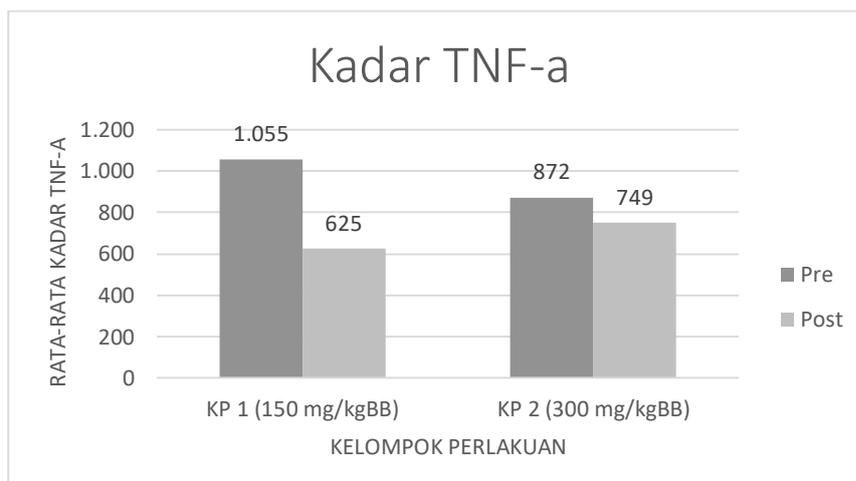
Sampel KP1 (150 mg/kgbb)	Konsentrasi TNF- $\alpha$ (ng/L)		Sampel KP2 (300 mg.kgbb)	Konsentrasi TNF- $\alpha$ (ng/L)	
	Pre	Post		Pre	Post
A	1473,50	,00	B	1350	,00
C	1201,33	630,17	D	1146,39	795,00
E	1201,50	619,17	F	460,56	,00
G	731,47	,00	H	645,41	,00
I	901,84	,00	J	759,86	703

Diketahui jumlah sampel dari masing-masing kelompok perlakuan seharusnya berjumlah 5 sampel, namun selama berlangsungnya penelitian terdapat sebanyak 6 ekor tikus yang mengalami kematian tepatnya di hari ke-1, hari ke-4, hari ke-5, hari ke-7, hari ke 11, dan hari ke-14 intervensi, sehingga tidak bisa sampai pada post intervensi untuk dapat diambil darahnya dan dianalisis. Oleh karena itu hanya terdapat 2 sampel yang tersisa dari masing-masing kelompok perlakuan yang dapat diolah dan diuji perbedaan jumlah TNF- $\alpha$ pre intervensi dengan post intervensi.

**Tabel Hasil Pemeriksaan Glukosa Darah Puasa (mg/dl)**

Kelompok	GDP pre intervensi	GDP hari ke-7	GDP post intervensi
<b>Dosis 150 mg/kgbb</b>			
A	525 mg/dL	<i>Drop-out</i>	<i>Drop-out</i>
C	115 mg/dL	131 mg/dL	171 mg/d
E	319 mg/dL	339 mg/dL	439 mg/dL
G	432 mg/dL	<i>Drop-out</i>	<i>Drop-out</i>
I	89 mg/dL	<i>Drop-out</i>	<i>Drop-out</i>
<b>Dosis 300 mg/kgbb</b>			
B	122 mg/dL	<i>Drop-out</i>	<i>Drop-out</i>
D	200 mg/dL	88 mg/dL	111 mg/dL
F	529 mg/dL	105 mg/dL	<i>Drop-out</i>
H	465 mg/dL	126 mg/dL	<i>Drop-out</i>
J	416 mg/dL	96 mg/dL	128 mg/dL

Berdasarkan hasil pemeriksaan glukosa darah puasa pada tabel diatas pada dosis 150 mg/kgbb terlihat pada sampel C dan E memiliki pola diabetes yang terus meningkat selama intervensi berlangsung sedangkan pada dosis 300 mg/kgbb pada sampel D dan J memiliki pola diabetes yang naik turun. Pola diabetes yang naik turun dapat dilihat pada sampel D, GDP sampel D pre intervensi adalah sebesar 115 mg/dL, kemudian dihari ke-7 intervensi turun menjadi 88 mg/dL yang kemudian GDP melonjak naik di akhir intervensi sebesar 111 mg/dL, pola yang sama juga terjadi pada sampel J dengan pola GDP adalah 416 mg/dL (pre-intervensi), 96 mg/dL (GDP hari ke-7), dan 128 mg/dL (post-intervensi).



Gambar Diagram Batang Data Rerata Kadar TNF-  $\alpha$

Sebelum intervensi dilakukan, terdapat sebanyak 1.055 ng/L TNF- $\alpha$  pada kelompok perlakuan dosis 1 dan turun sebanyak 430 ng/L menjadi 625 ng/L setelah diberikan intervensi. Sedangkan pada kelompok dosis 2 terdapat penurunan sebanyak 123 ng/L TNF- $\alpha$  dari 872 ng/L menjadi 749 ng/L.

Rerata kadar TNF- $\alpha$  pada gambar 4.1 memperlihatkan tingginya jumlah kadar TNF- $\alpha$  pada tikus yang terinduksi Diabetes Melitus sebelum diberikan intervensi sari seledri baik pada kelompok perlakuan 1 dengan dosis 1 maupun pada kelompok perlakuan 2 dengan dosis . Setelah pemberian intervensi seledri, kedua kelompok perlakuan memiliki rerata kadar TNF- $\alpha$  yang lebih rendah dibandingkan sebelum diberi intervensi.

Sehingga secara deskriptif didapatkan hasil akhir yakni “terdapat efek penurunan Sitokin Proinflamasi TNF-  $\alpha$  pada tikus dengan diabetes melitus yang diberi sari seledri baik dosis 1 (150 mg/kgbb) maupun sari seledri dosis 2 (300 mg/kg bb)”

## PEMBAHASAN

### Pengaruh Sari Seledri terhadap Sitokin Proinflamasi

Seledri memiliki kandungan bioaktif yang bermanfaat bagi kesehatan khususnya bagi penderita diabetes. Antidiabetik adalah salah satu sifat antioksidan yang dimiliki sari seledri dikarenakan seledri kaya akan berbagai konstituen bioaktif seperti asam fenolat, senyawa flavonoid (apigenin, apiin, hesperetin, luteolin, kuersetin, rosmarinat, kaempferol), dan senyawa terpenoid, Flavonoid bertindak sebagai antioksidan dan penangkap radikal bebas dan telah diketahui memiliki efek antiinflamasi dengan flavonoid utama dalam seledri adalah apigenin yang memiliki fungsi terapeutik untuk diabetes<sup>8,14</sup>.

Sitokin proinflamasi merupakan jenis sitokin yang memiliki potensi untuk meningkatkan resistensi insulin dan TNF- $\alpha$  adalah salah satu mediator proinflamasi yang terlibat dalam perkembangan resistensi insulin dan patogenesis DM tipe 2 yang mengakibatkan peradangan kronis pada pasien DM tipe 2<sup>15</sup>.

Dalam penelitian yang berjudul *Expression of circulating microRNAs and myokines and interactions with serum osteopontin in type 2 diabetic patients with moderate and poor glycemic control: a biochemical and molecular study* yang dilakukan pada pasien yang DM tipe 2 didapatkan hasil bahwa pasien DM tipe 2 yang memiliki kontrol glikemik yang buruk menunjukkan peningkatan kadar serum

TNF-  $\alpha$  yang signifikan dibandingkan dengan pasien DM dengan kontrol glikemik yang sedang<sup>16</sup>.

Penelitian lain yang berjudul *The Relationship between Type 1 Diabetes Mellitus, TNF- $\alpha$ , and IL-10 Gene Expression*, pasien dengan kondisi diabetes menunjukkan ekspresi gen TNF-  $\alpha$  yang lebih tinggi dibandingkan dengan pasien tanpa diabetes dan hal tersebut menandakan bahwa terjadinya peningkatan aktivitas inflamasi. Pada penelitian yang telah dilakukan ditemukan penurunan ekspresi IL-10 yang menandakan terjadinya perubahan sitokinetik sehingga menunjukkan respon perlindungan tidak terpenuhi (sebab IL-10 merupakan sitokin antiinflamasi)<sup>17</sup>.

Setelah diberikan sari seledri setiap hari selama 14 hari didapatkan hasil penurunan jumlah sitokin pro-inflamasi TNF-  $\alpha$  pada tikus DM yang telah diberi intervensi sari seledri, penurunan sebanyak 430 ng/L terjadi pada kelompok tikus DM dengan dosis 150 mg/kgbb dan sebanyak 123 ng/L pada kelompok tikus dosis 300 mg/kgbb.

Turunnya jumlah TNF- $\alpha$  terbukti dan sejalan dengan penelitian-penelitian terdahulu yang membahas efektivitas pemberian seledri terhadap diabetes, mekanisme penurunan jumlah TNF- $\alpha$  pada tikus yang terinduksi DM dan diberi sari seledri adalah kandungan bioaktif seperti apigenin dan luteolin yang terdapat pada seledri akan mengganggu pembentukan ROS dan dapat menonaktifkannya sehingga pelepasan sitokin proinflamasi seperti TNF- $\alpha$  berkurang<sup>9,18</sup>. Sejalan dengan penelitian terdahulu yang membahas efek seledri terhadap sindrom metabolik dijelaskan bahwa komponen aktif *luteolin*, pada tanaman seledri memiliki efek pada hiperglikemia, yaitu dapat menurunkan sitokin proinflamasi seperti TNF- $\alpha$ , IL-6 dan MCP-1 dan memiliki efek sebagai antiinflamasi<sup>10</sup>.

Berdasarkan jurnal penelitian Szarek *et al* tahun 2024 mengenai senyawa fenolik dan aktivitas antioksidan sari seledri dalam jurnal Yao *et al* yang berjudul *Phenolic Composition and Antioxidant Activities of 11 Celery Cultivars*, Apigenin, luteolin, dan kaempferol merupakan 3 flavonoid utama di dalam seledri dan yang paling dominan di dalam tanaman ini adalah senyawa flavonoid berupa apigenin. Setiap 100 gram seledri mengandung 24 mg apigenin, 34,9 mg luteolin, dan 0,06 mg kaempferol<sup>19,20,21,22</sup>.

Apigenin merupakan molekul yang aktif secara biologis dan memiliki aktivitas antiinflamasi yang lebih kuat dari pada flavonoid lainnya. Telah diketahui bahwa hasil penelitian yang dilakukan pada tikus wistar sebanyak 20 mg/kgbb apigenin dapat menurunkan stres oksidatif secara signifikan, penelitian lain dengan dosis 100 mg/kg bb diberikan pada tikus diabetes dengan diet tinggi lemak berhasil menurunkan glukosa darah secara signifikan<sup>23</sup>. Sehingga dengan jumlah dosis penelitian terdahulu yang memiliki efek baik terhadap stres oksidatif dan hiperglikemia menjadi landasan peneliti dapat menyimpulkan dengan dosis 150 mg/kgbb sari seledri dan 300 mg/kgbb sari seledri juga akan memiliki efek yang sama karena apabila dalam 100 gram seledri terdapat 24 mg apigenin dan dengan dosis 20 mg/kg bb apigenin memiliki dampak penurunan terhadap stress oksidatif yang menjadi faktor penyebab penyebab munculnya TNF-  $\alpha$  maka dalam dosis 150 mg/kgbb sari seledri memiliki 36 mg/kgbb apigenin dan dosis 300 mg/kgbb sari seledri memiliki 72 mg/kgbb apigenin yang juga sudah terbukti menurunkan jumlah kadar TNF-  $\alpha$  pada tikus DM yang diintervensi selama 14 hari.

Mekanisme apigenin dalam menurunkan jumlah sitokin proinflamasi berupa TNF-  $\alpha$  yaitu terdapat 3 jalur utama yang memainkan peran penting dalam peradangan yaitu NF- $\kappa$ B, MAPK, dan JAK-STAT dan disregulasi ketiga jalur ini akan berujung pada peradangan. *Apigenin* dapat menghambat aktivitas jalur NF- $\kappa$ B sehingga gen NOS dan COX-2 dapat dinonaktifkan dan merupakan proses yang penting untuk penghentian siklus dan penekanan peradangan sehingga

aktivitas dan sintesis TNF- $\alpha$  dapat dihambat<sup>23</sup>. Sehingga apigenin memiliki peran penting dalam menghambat proses inflamasi dengan menargetkan dan menurunkan regulasi faktor-faktor tertentu khususnya jalur NF-kB dan TNF- $\alpha$ .

Antioksidan bermanfaat untuk mencegah radikal bebas sehingga sering dibahas dalam karya ilmiah sebagai pengobatan dalam berbagai macam penyakit namun berdasarkan jurnal tahun 2022 dengan judul *Antioxidants Activity from Processed Citrus Fruit By-Products* dalam jurnal tahun 2019 mengenai *Antioxidants Properties of Natural and Synthetic Chemical Compounds: Therapeutic Effects on Biological System* menyebutkan bahwa penggunaan antioksidan secara berlebihan dapat bersifat toxic bagi manusia<sup>24,25</sup>. Keseimbangan oksidan-antioksidan dapat terganggu oleh konsumsi antioksidan yang berlebihan yang pada akhirnya menyebabkan keadaan baru berupa stres antioksidan yang pada penelitian terdahulu mengenai *Adverse Effects Of Excessive Antioxidant Supplements And Their Underlying Mechanisms* terjadinya peningkatan pertumbuhan sel kanker dan kekebalan yang terganggu pada kondisi stres antioksidan akibat konsumsi antioksidan yang berlebihan<sup>26</sup>.

Sehingga berdasarkan teori yang telah dibahas di beberapa penelitian menurut dugaan peneliti efektivitas antioksidan tidak bergantung pada tingginya dosis yang di berikan namun seberapa banyak dosis yang cukup dan tidak bersifat toxic terhadap yang mengkonsumsi, kemungkinan hal inilah yang menjadi alasan mengapa penurunan sitokin pada dosis 2 (300 mg/kgbb) sari seledri tidak lebih besar dibanding dosis 1 (150 mg/kgbb) seledri yang semestinya memiliki jumlah antioksidan lebih kecil di banding dosis 2. Hal inilah yang juga menjadi alasan mengapa pada QS. Al-A'raf:31 Allah SWT berfirman "Makan dan minumlah kalian, namun jangan berlebih-lebihan karena Allah tidak menyukai orang yang berlebih-lebihan".

### **Peran Sari Seledri terhadap Diabetes Melitus**

Berdasarkan penelitian yang dilakukan tahun 2010 silam dengan judul *Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030* yang melibatkan 91 negara untuk menghitung prevalensi diabetes berdasarkan usia dan jenis kelamin didapatkan hasil perkiraan bahwa pada tahun 2030, jumlah penderita diabetes meningkat sekitar 439 juta jiwa di seluruh dunia dan Negara berkembang adalah penyumbang penderita paling besar (69%)<sup>16</sup>. Diabetes melitus tipe 2 didasari oleh terjadinya resistensi insulin, yaitu suatu keadaan yang bersifat patologi ditandai adanya hiperglikemia yang diakibatkan oleh terganggunya fungsi insulin berkaitan dengan sekresi insulin<sup>17</sup>.

Selain menganalisis jumlah TNF- $\alpha$ , pengukuran glukosa darah puasa juga dilakukan sebagai data penunjang penelitian, pengukuran dilakukan sebanyak 3 kali yakni di awal sebelum intervensi dilakukan, dihari ke-7 intervensi dan di akhir setelah intervensi tepatnya hari ke-14. Pengukuran di awal jelas dilakukan dengan tujuan untuk dapat melihat pola diabetes masing-masing sampel sebagai akibat dari induksi STZ-NA, sedangkan pengukuran GDP setelahnya dilakukan untuk memonitoring sampel tikus sebagai salah satu cara peneliti untuk menganalisis kemungkinan-kemungkinan yang tidak terduga selama penelitian berlangsung yang salah satunya adalah penyebab kematian sampel tikus. Alasan penyebab kematian tikus salah satunya adalah efek pemberian dari STZ. STZ menginduksi nekrosis sel yang ireversibel secara acak dan cepat melalui efek toksigenik sel pankreas, oleh karena itu organ-organ lain seperti ginjal, usus, dan juga hati akan dirusak oleh STZ karena akumulasi STZ dalam sel- $\beta$  *pancreas*<sup>27</sup>.

Penelitian ini menggunakan dosis STZ sebanyak 50 mg/kgbb, dibahas pada jurnal penelitian Ghasemi *et al* tahun 2023 dalam jurnal Gajdosík A, *et al* tahun 1999 yang jelas membahas mengenai *Streptozotocin-induced experimental*

*diabetes in male Wistar rats* bahwa dosis 30-40 mg/kgbb STZ menghasilkan diabetes sementara dengan pemulihan yang spontan, sedangkan dosis 50-70 mg/kgbb menyebabkan diabetes jangka panjang yang berhubungan dengan kondisi hiperglikemia berat dengan tanda-tanda klinis utama diabetes<sup>27</sup>. Sehingga dengan begitu lonjakan GDP yang terjadi signifikan adalah efek dari STZ yang menyebabkan kondisi hiperglikemia berat.

Alasan lain kejadian mortalitas tikus selama penelitian berlangsung disebabkan akibat lonjakan GDP yang terjadi secara signifikan pada tikus, Hal ini terjadi pada kelompok sampel D dan J perlakuan 2 dengan dosis 300 mg/kgbb dengan pola GDP (sampel D; 200 mg/dL, 88 mg/dL, dan 111 mg/dL), (sampel J; 416 mg/dL, 96 mg/dL, dan 128 mg/dL). Penurunan GDP secara tiba-tiba diduga dikarenakan STZ yang terakumulasi pada sampel tikus. Nekrosis sel  $\beta$  akibat STZ yang cepat dan masif mengakibatkan pelepasan insulin dalam jumlah besar sehingga glukosa darah turun menuju hipoglikemia<sup>27</sup>.

Selain karena pemberian STZ lonjakan yang terjadi secara tiba-tiba diduga dikarenakan faktor stres yang dialami oleh sampel tikus selama penelitian berlangsung. Hal ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Camila *et al* dengan judul *Posttraumatic stress disorder-type behaviors in streptozotocin-induced diabetic rats can be prevented by prolonged treatment with vitamin E* bahwa hewan pengerat DM yang diinduksi STZ menimbulkan gangguan kecemasan dan stres, hiperglikemia dianggap sebagai kontributor potensial terhadap perkembangan komplikasi neurologis DM dan dapat meningkatkan pembentukan radikal bebas dalam sistem saraf pusat dan didapatkan aktivitas antioksidan berkurang pada hewan pengerat DM yang menunjukkan peningkatan stres oksidatif pada tikus DM sehingga gangguan kecemasan dan stres telah digambarkan sebagai komorbiditas DM yang melemahkan<sup>27</sup>.

Mekanisme yang terjadi dari senyawa seledri terhadap diabetes melitus adalah senyawa bioaktif flavonoid memiliki peran sebagai zat pencegah kerusakan sel  $\beta$  pankreas. Flavonoid akan mengatur absorpsi glukosa dan metabolisme dari karbohidrat sehingga mampu menurunkan hiperglikemia pada penderita diabetes. Flavonoid juga mampu mengurangi apoptosis dan proliferasi dari sel  $\beta$  pankreas yang mengalami kerusakan karena diabetes<sup>28</sup>. Dalam bentuk apigenin sendiri, senyawa apigenin yang terdapat didalam seledri telah terbukti mampu untuk menghambat aktivitas  $\alpha$ -glukosidase yaitu enzim hidrolisis utama yang berfungsi untuk mengubah karbohidrat menjadi glukosa<sup>23</sup>.

## KESIMPULAN

Dari data yang didapatkan dan analisis yang telah dilakukan dalam penelitian ini maka disimpulkan sari seledri dosis 150 mg/kgbb dan dosis 300 mg/kgbb memiliki efek terhadap penurunan sitokin pro-inflamasi berupa TNF-  $\alpha$  namun tidak memiliki efek terhadap penurunan glukosa darah pada tikus DM tipe 2.

## SARAN

Pengukuran gula darah dapat dilakukan setiap hari sebagai monitoring. Pengetahuan peran sitokin pada DM masih belum terlalu kompleks seperti pola inflamasi yang terjadi sehingga perlu penelitian lanjutan yang meneliti mengenai apigenin terhadap ketiga jalur NF-kB, MAPK, dan JAK-STAT sebagai jalur yang memainkan peran penting dalam peradangan.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Kemenkes RI. Hasil Riset Kesehatan Dasar Tahun 2018. *Kementrian Kesehat RI*. 2018;53(9):1689-1699.
2. Power D. Standards of medical care in diabetes: Response to position statement of the American Diabetes Association [20]. *Diabetes Care*. 2006;29(2):476. doi:10.2337/diacare.29.02.06.dc05-1593
3. Tangvarasittichai S. Oxidative stress, insulin resistance, dyslipidemia and type 2 diabetes mellitus. *World J Diabetes*. 2015;6(3):456. doi:10.4239/wjd.v6.i3.456
4. Berbudi A, Rahmadika N, Tjahjadi AI, Ruslami R. Type 2 Diabetes and its Impact on the Immune System. *Curr Diabetes Rev*. 2019;16(5):442-449. doi:10.2174/1573399815666191024085838
5. Nuryani N, Damayanti E. Efek hiperglikemia terhadap innate immunity serta kerentanan pada infeksi. *Tirtayasa Med J*. 2022;1(2):49. doi:10.52742/tmj.v1i2.15320
6. Bahgat MM, Ibrahim DR. Proinflammatory cytokine polarization in type 2 diabetes. *Cent Eur J Immunol*. 2020;45(2):170-175. doi:10.5114/ceji.2020.97904
7. Hossain MK, Dayem AA, Han J, et al. Molecular mechanisms of the anti-obesity and anti-diabetic properties of flavonoids. *Int J Mol Sci*. 2016;17(4). doi:10.3390/ijms17040569
8. Yan J, Yang X, He L, et al. Comprehensive Quality and Bioactive Constituent Analysis of Celery Juice Made from Different Cultivars. *Foods*. 2022;11(18):1-14. doi:10.3390/foods11182719
9. Alshehri A, Ahmad A, Tiwari RK, Ahmad I, Alkhatami AG. In Vitro Evaluation of Antioxidant, Anticancer, and Anti-Inflammatory Activities of Ethanolic Leaf Extract of *Adenium obesum*. 2022;13(July):1-12. doi:10.3389/fphar.2022.847534
10. Hedayati N, Bemani Naeini M, Mohammadinejad A, Mohajeri SA. Beneficial effects of celery (*Apium graveolens*) on metabolic syndrome: A review of the existing evidences. *Phyther Res*. 2019;33(12):3040-3053. doi:10.1002/ptr.6492
11. Yuliantari NWA, Widarta IWR, Permana IDGM. Pengaruh Suhu dan Waktu Ekstraksi Terhadap Kandungan Flavonoid dan Aktivitas Antioksidan Daun Sirsak (*Annona muricata* L.) Menggunakan Ultrasonik The Influence of Time and Temperature on Flavonoid Content and Antioxidant Activity of Sirsak Leaf (*Annona mur*. *Media Ilm Teknol Pangan*. 2017;4(1):35-42.
12. Kurniati D, Arifin HR, Ciptaningtyas D, et al. Kajian Pengaruh Pemanasan terhadap

- Aktivitas Antioksidan Buah Mengkudu (*Morinda Citrifolia*) sebagai Alternatif Sumber Pangan Fungsional Study of Heating Effect on Antioxidant Activity of Noni Fruit (*Morinda citrifolia*) as an Alternative of Functional Food. *J Teknol Pangan*. 2019;3(1):20-25.
13. Solikhah TI, Setiawan B, Ismukada DR. Antidiabetic Activity of Papaya Leaf Extract (*Carica Papaya L.*) Isolated with Maceration Method in Alloxan- Induces Diabetic Mice. 2020;11(9):774-778.
  14. Widiyastuti Y, Widowati L, Bahar Y, Siswanto U. Seledri (*Apium graveolens L.*): Tanaman Aromatis Melawan Hipertensi. *Seledri (Apium graveolens L) Tanam Aromat Melawan Hipertens*. Published online 2021. doi:10.14203/press.298
  15. Yaribeygi H, Farrokhi FR, Butler AE, Sahebkar A. Insulin resistance: Review of the underlying molecular mechanisms. *J Cell Physiol*. 2019;234(6):8152-8161. doi:10.1002/jcp.27603
  16. Shaw JE, Sicree RA, Zimmet PZ. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract*. 2010;87(1):4-14. doi:10.1016/j.diabres.2009.10.007
  17. Sinha S, Haque M. Insulin Resistance and Type 2 Diabetes Mellitus: An Ultimatum to Renal Physiology. *Cureus*. 2022;14(9):1-11. doi:10.7759/cureus.28944
  18. Wu Q, Li W, Zhao J, et al. Biomedicine & Pharmacotherapy Apigenin ameliorates doxorubicin-induced renal injury via inhibition of oxidative stress and inflammation. *Biomed Pharmacother*. 2021;137(January):111308. doi:10.1016/j.biopha.2021.111308
  19. Szarek N. Profile of Phenolic Compounds and Antioxidant Activity of Celery (*Apium graveolens*) Juices Obtained from Pulp after  $\alpha$ -Amylase Treatment from *Aspergillus oryzae*. Published online 2024.
  20. Chemistry F. Phenolic Composition and Antioxidant Activities of 11 Celery Cultivars. 2010;75(1):9-13. doi:10.1111/j.1750-3841.2009.01392.x
  21. Sasangka AN. Pratista Patologi Efek Ekstrak Daun Seledri (*Apium Graveolens L.*) pada Kanker Payudara Pratista Patologi. 2023;8(2).
  22. Al-snafi AE. International Journal for Pharmaceutical Research Scholars (IJPRS). 2017;(January 2014).
  23. Mushtaq Z, Sadeer NB, Hussain M, et al. Therapeutical properties of apigenin : a review on the experimental evidence and basic mechanisms. *Int J Food Prop*. 2023;26(1):1914-1939. doi:10.1080/10942912.2023.2236329
  24. Silalahi KP, Swasti YR, Pranata FS. Aktivitas Antioksidan dari Produk Samping Olahan Jeruk. *Amerta Nutr*. 2022;6(1):100. doi:10.20473/amnt.v6i1.2022.100-111
  25. J Mbah C, Orabueze I, H Okorie N. Antioxidants Properties of Natural and Synthetic Chemical Compounds: Therapeutic Effects on Biological System. *Acta Sci Pharm Sci*. 2019;3(6):28-42. doi:10.31080/asps.2019.03.0273
  26. Joidi F. Adverse Effects of Excessive Antioxidant Supplements and Their Underlying Mechanisms. *J Aging Res Clin Prat*. 2013;(November):339-345.
  27. Rehman H ur, Ullah K, Rasool A, et al. Comparative impact of streptozotocin on altering normal glucose homeostasis in diabetic rats compared to normoglycemic rats. *Sci Rep*. 2023;13(1):1-6. doi:10.1038/s41598-023-29445-8
  28. Yusni Y, Zufry H, Meutia F, Sucipto KW. The effects of celery leaf (*Apium graveolens L.*) treatment on blood glucose and insulin levels in elderly pre-diabetics. *Saudi Med J*.

2018;39(2):154-160. doi:10.15537/smj.2018.2.21238