

Pengaruh Pemberian Suspensi Serbuk dan Nanopartikel Seledri (*Apium graveolens*) Terhadap Kondisi Kolitis Pada Mencit yang Diinduksi DSS (*Dextran Sodium Sulphate*)

Chandra Saputra¹, Ardian Dewangga¹, Muhammad Novrizal Abdi Sahid^{2*} dan Akhmad Kharis Nugroho³

¹Program Studi Magister Ilmu Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada, Jl. Sekip Utara, Yogyakarta, Indonesia, 55281.

²Departemen Kimia Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada, Jl. Sekip Utara, Yogyakarta, Indonesia, 55281.

³Departemen Farmasetika, Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada, Jl. Sekip Utara, Yogyakarta, Indonesia, 55281.

*email korespondensi: m.novrizal.a@ugm.ac.id

Received 23 October 2021, Accepted 07 September 2022, Published 15 November 2022

Abstrak: Kolitis adalah penyakit yang mekanismenya didasari oleh infiltrasi sel radang ke mukosa saluran cerna. Sejumlah tanaman memiliki aktivitas sebagai antiinflamasi salah satunya adalah tanaman seledri (*Apium graveolens*). Kandungan fenolik dan flavonoid dari tanaman seledri, berpotensi memberikan efek proteksi pada lambung dan menurunkan iritasi lambung serta berpotensi digunakan sebagai antiinflamasi pada penyakit kolitis. Pengembangan tanaman seledri menjadi suatu bentuk sediaan obat tradisional memiliki beberapa kendala antara lain kelarutan yang kecil dari suatu ekstrak tanaman yang mengakibatkan absorpsi dan bioavailabilitas yang rendah, sehingga perlu dilakukan pengembangan sediaan, seperti dalam bentuk nanopartikel. Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui efek pemberian Suspensi Serbuk dan Nanopartikel Seledri terhadap kondisi kolitis pada mencit yang diinduksi DSS. Metode penelitian ini menggunakan mencit jantan galur DDY, yang dibagi menjadi 4 kelompok, kelompok 1 diberikan Suspensi Nanopartikel Seledri (NS) dosis 350 mg/kgBB selama 5 hari pada mencit yang diinduksi DSS 4%, kelompok 2 diberikan Suspensi Serbuk Seledri (SS) dosis 700 mg/kgBB selama 5 hari pada mencit yang diinduksi DSS 4%, kelompok 3 diberikan CMC-Na 0,25% selama 5 hari pada mencit yang diinduksi DSS 4%, dan kelompok 4 diberikan 5-Asam Aminosalisilat (5-ASA) dosis 100 mg/kgBB selama 5 hari pada mencit yang diinduksi DSS 4%. Kemudian dilakukan pengamatan skoring indeks aktivitas kolitis. Penelitian ini menunjukkan bahwa seledri dalam bentuk nanopartikel memberikan efek perbaikan pada kondisi kolitis yang signifikan dengan penurunan skor indeks aktivitas kolitis sebesar 73,62% dibandingkan dengan seledri dalam bentuk serbuk ($p < 0,05$).

Kata kunci: DSS; kolitis; mencit; nanopartikel; seledri; serbuk

Abstract. The effect of celery (*Apium graveolens*) nanoparticle water suspension on Dextran Sodium Sulphate (DSS)-induced colitis condition in mice. Colitis is a disease based on inflammatory cell infiltration into the mucosa of the gastrointestinal tract. Several plants have activity as an anti-inflammatory, one of which is a celery plant (*Apium graveolens*). The phenolic and flavonoid content of celery plants potentially provides a protective effect on the gastric and lowers gastric irritation, and potentially is used as an anti-inflammatory agent in colitis diseases. The development of celery plants into a traditional medicinal dosage form has several problems, including the low solubility of a plant extract which results in low absorption and bioavailability, so it is necessary to develop preparations, such as in the form of nanoparticles. This study was determined to the effect of administering Powder Suspension and

Celery Nanoparticles on colitis conditions on DSS-induced mice. The method of this study used DDY male mice, which was divided into 4 groups, group 1 administered Suspension of Celery Nanoparticles (NS) dose 350 mg/kgBW for 5 days on DSS 4% induced mice, group 2 administered Suspension of Celery Powder (SS) dose 700 mg/kgBW for 5 days on DSS 4%, group 3 administered CMC-Na 0.25% for 5 days on a 4% DSS induced mice has and group 4 administered 5-Aminosalicylic Acid (5-ASA) dose 100 mg/kgBW for 5 days on DSS 4% then conducted an observation of the colitis activity index scoring. This study shows that celery in the form of nanoparticles gives an improved significant effect on colitis conditions with a colitis activity score index of 73,62% compared to celery in the form of powders ($p < 0,05$).

Keywords: DSS; colitis; mice; nanoparticles; celery; powders

1. Pendahuluan

Kolitis adalah penyakit yang ditandai dengan terjadinya infiltrasi sel radang ke mukosa saluran cerna yang dapat menyebabkan kongesti saluran cerna dan edema. Sel inflamasi dapat menginfiltrasi keseluruhan kolon atau hanya di sebagian. Gejala kolitis mencakup nyeri perut akut, penurunan berat badan, diarea dan feses yang berdarah (Chen *et al.*, 2019). Prevalensi kolitis saat ini mengalami peningkatan khususnya di Asia. Hal ini disebabkan oleh perubahan gaya hidup, khususnya asupan nutrisi dan lingkungan. Di China, insiden kolitis meningkat hingga 24 kali lipat, sementara secara keseluruhan Eropa dan Amerika Serikat menempati urutan pertama insiden kolitis tertinggi (Fu *et al.*, 2017). Studi epidemiologi tentang *Inflammatory Bowel Disease* (IBD) di Indonesia menunjukkan tingkat insidensi mencapai 18,6%. Dari total kasus IBD tersebut, 47,2% didiagnosis sebagai kolitis (Syafuruddin *et al.*, 2018). Penyebab kolitis masih belum diketahui secara pasti dan dipercaya melibatkan banyak faktor seperti, gangguan sistem imun, kerentanan genetik, mikrobiota dan faktor lingkungan seperti pengobatan, kebiasaan makan, dan merokok (Nascimento *et al.*, 2020).

Sistem imun pada saluran cerna dilaporkan berperan besar dalam patogenesis kolitis (Gong *et al.*, 2018). Beberapa tahun terakhir penelitian tentang perkembangan kolitis difokuskan pada peradangan abnormal dan fungsi imunitas saluran cerna, dimana sistem imun bawaan dan sistem imun adaptif telah terbukti memainkan peran penting pada peradangan usus (De Souza & Fiocchi, 2016). Umumnya imunosupresan seperti kortikosteroid merupakan salah satu pilihan pengobatan untuk kolitis. Meskipun efektif, namun pilihan pengobatan ini memiliki sejumlah efek samping kortikosteroid seperti *moon face*, acne, peningkatan berat badan dan hipertensi (Choi *et al.*, 2017). Penyebab penyakit kolitis yang belum jelas membuat masyarakat mulai melihat pada alternatif pengobatan, dan pengobatan komplementer sebagai salah satu pilihan bagi penderita kolitis. Penggunaan obat tradisional sebagai alternatif pengobatan sudah sejak lama dilakukan secara turun-temurun berdasarkan pengalaman. Pemanfaatan tanaman herbal sebagai alternatif pengobatan dinilai aman dari segi toksisitas dan efek samping dan dapat digunakan sebagai terapi pelengkap atau *ajuvant* (Zhang, 2015; Faizah *et al.*, 2021).

Penggunaan obat tradisional sebagai komplementer dengan obat konvensional, dapat meningkatkan atau mempercepat penyembuhan (Widowati *et al.*, 2020). Seledri (*Apium graveolens*) berpotensi untuk dimanfaatkan sebagai alternatif pengobatan karena dapat dimanfaatkan sebagai agen antiinflamasi, kandungan fenolik dan flavonoid dari seledri potensi pembersihan radikal bebas *Nitric Oxide* (NO), efek stabilisasi membran dan pencegahan denaturasi protein (Derouich *et al.*, 2020). Selain itu senyawa flavonoid pada seledri dapat memberikan efek proteksi melawan atau menurunkan iritasi lambung yang disebabkan oleh obat-obat *Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs* (NSAIDs) (Powanda *et al.*, 2015).

Tanaman atau ekstrak tanaman obat (termasuk seledri) yang dikembangkan sebagai obat tradisional memiliki beberapa kendala, antara lain kelarutan yang kecil dari suatu ekstrak tanaman mengakibatkan absorpsi dan bioavailabilitas yang rendah (Musthaba *et al.*, 2009). Bentuk nanopartikel suatu sediaan obat dapat meningkatkan bioavailabilitas obat dan dapat ditujukan untuk penghantaran tertarget (Friedman *et al.*, 2013). Nanopartikel memiliki kemampuan menembus berbagai ruang yang tidak dapat ditembus oleh partikel yang berukuran lebih besar dan diharapkan dapat mengoptimalkan kandungan obat sehingga dosis yang diperlukan menjadi lebih kecil. Kelayakan dari teknologi nanopartikel ini sudah dibuktikan dari penelitian sebelumnya, dimana terbukti meningkatkan aktivitas biologis suatu tanaman, seperti aktivitas antimikroba dan antioksidan (Abraham *et al.*, 2020).

Aktivitas dan potensi biji seledri sebagai proteksi terhadap iritasi gastrointestinal pada penggunaan NSAIDs telah diteliti oleh Powanda *et al.*, (2015). Namun pengaruh pemberian serbuk dan nanopartikel dari daun seledri pada penyakit kolitis belum banyak dilaporkan. Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui pengaruh pemberian suspensi serbuk dan nanopartikel seledri terhadap kondisi kolitis pada mencit yang diinduksi *Dextran Sodium Sulphate* (DSS) 4%.

2. Bahan dan Metode

2.1. Bahan

Tanaman seledri (identitas telah diverifikasi oleh B2P2TOOT Tawangmangu dengan No. YK.01.03/2/943/2021), *Dextran Sulfate Sodium* 4% (MP Biomedicals), aquades (teknis), CMC-Na 0,25% (teknis), larutan NaCl (Widatra), aqua pro injection (Ikapharmindo Putramas). Mencit jantan galur *Deutschland Denken Yoken* (DDY) usia 8-10 minggu dengan bobot 30-40 g, diperoleh dari Laboratorium Penelitian dan Pengujian Terpadu (LPPT) UGM. Penelitian ini telah dinyatakan memenuhi persyaratan etik oleh Fakultas Kedokteran Hewan UGM berdasarkan surat keterangan kelaikan etik nomor 0048/EC-FKH/Eks./2019.

2.2. Metode

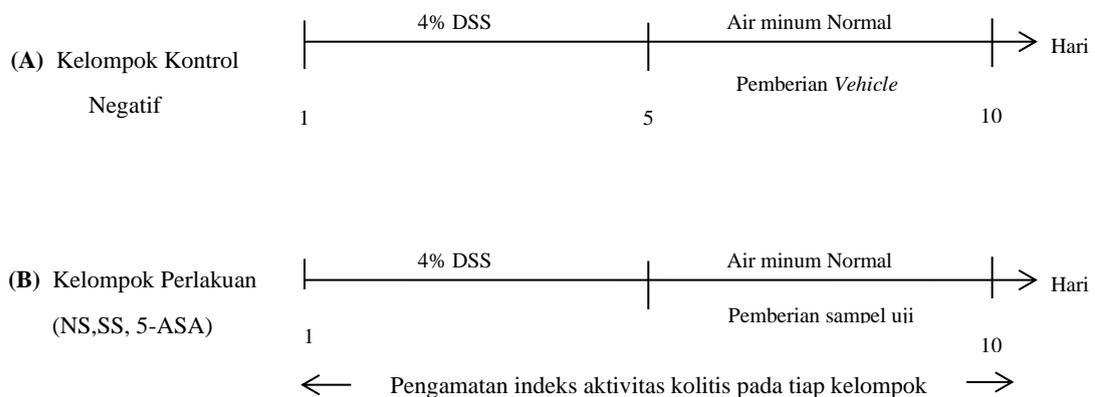
2.2.1. Pembuatan suspensi nanopartikel seledri dan suspensi serbuk seledri

Nanopartikel-seledri dibuat menggunakan metode *bead milling nanonization*. Suspensi 1% *bulk powder* seledri dalam poloxamer 1% di *bead mill* menggunakan *zirconium beads* 1 mm selama 24 jam pada suhu ruang. Suspensi yang dihasilkan dikarakterisasi dengan *mastesizer* dan *particle analyzer* (Griffin *et al.*, 2018).

Nanopartikel seledri sebanyak 350 mg dimasukkan ke dalam gelas beker dan ditambahkan CMC Na 0,25 % b/v sedikit demi sedikit dan diaduk sampai homogen menggunakan *magnetic stirer*, volume dicukupkan hingga 10 mL. Serbuk seledri dihasilkan dari simplisia kering seledri yang digiling hingga menjadi serbuk dan diayak dengan ayakan nomor *mesh* 40. Sebanyak 700 mg serbuk seledri lalu dimasukkan ke dalam gelas beker dan ditambahkan CMC Na 0,25% b/v sedikit demi sedikit dan diaduk sampai homogen menggunakan *magnetic stirer*, volume dicukupkan hingga 10 mL.

2.2.2. Desain penelitian dan pembagian kelompok perlakuan

Induksi kolitis pada mencit dilakukan dengan pemberian DSS 4% *ad libitum* selama 5 hari, mengacu pada penelitian yang dilakukan oleh Jeengar *et al.*, (2017). Pemberian suspensi nanopartikel atau bulk powder seledri dilakukan berdasarkan ilustrasi pada Gambar 1. Mencit dipilih secara acak dan dikelompokkan menjadi 4 kelompok, masing-masing kelompok terdiri dari 3 mencit.



Gambar 1. Skema Desain Eksperimental kolitis, (A) Kelompok kontrol negatif, diberikan DSS 4% *ad libitum* pada hari ke-1 sampai hari ke-5, dan diberikan *vehicle* CMC Na 0,25% pada hari ke-6 sampai hari ke-10 (B) Kelompok perlakuan terdiri dari 3 kelompok uji, diberikan DSS 4% *ad libitum* pada hari ke-1 sampai hari ke-5, dan diberikan Suspensi Nanopartikel Seledri (NS) 350 mg/kgBB, Suspensi Serbuk Seledri (SS) 700 mg/kgBB, dan 5-ASA 100 mg/kgBB.

Kelompok hewan uji meliputi:

- Kelompok 1 : pemberian Suspensi Nanopartikel Seledri (NS) dengan dosis 350 mg/kgBB selama 5 hari pada mencit yang diinduksi dengan DSS 4%.
- Kelompok 2 : pemberian Suspensi Serbuk Seledri (SS) dengan dosis 700 mg/kgBB selama 5 hari pada mencit yang diinduksi DSS 4%
- Kelompok 3 (Kontrol Negatif) : pemberian CMC Na 0,25% selama 5 hari pada mencit yang diinduksi DSS 4%.
- Kelompok 4 (Kontrol Positif) : pemberian 5-asam aminosalisilat (5-ASA) dengan dosis 100 mg/kgBB selama 5 hari pada mencit yang diinduksi DSS 4%.

2.2.3. Evaluasi kolitis

Penilaian indeks aktivitas penyakit dilakukan pada setiap kelompok selama periode perlakuan meliputi; bobot badan, konsistensi feses, dan keberadaan darah pada feses berdasarkan kriteria skoring indeks aktivitas penyakit (Jeengar *et al.*, 2017). Skor untuk setiap parameter dijumlahkan untuk menghasilkan skor total dan dibandingkan dengan tiap kelompok perlakuan untuk mengetahui tingkat keparahan kolitis, seperti ditunjukkan pada Tabel 1.

Tabel 1. Skoring indeks aktivitas kolitis pada mencit yang diinduksi DSS (Skoring diadaptasi dari Jeengar *et al.*, 2017).

Berat Badan		Konsistensi Feses		Keberadaan darah pada feses	
Range	Skor	Kriteria	Skor	Kriteria	Skor
None	0	Bentuk normal	0	Negatif/tidak ada darah	0
1-5%	1				
5-10%	2	Lembek	2	Positif/ada penampakan darah	2
10-20%	3				
>20%	4	Diare	4	Perdarahan	4

2.3. Analisis data

Data kuantitatif dari perubahan berat badan mencit dan indeks aktivitas kolitis ditampilkan dalam bentuk nilai rata-rata dan standard error, dan dianalisis menggunakan *software* SPSS dengan dianalisis secara non-parametrik dengan uji Kruskal-Wallis dan Mann-Whitney dengan signifikansi <0,05 untuk melihat perbedaan secara statistik.

3. Hasil dan Pembahasan

3.1. Karakteristik nanopartikel

Karakteristik nanopartikel seledri meliputi ukuran partikel, indeks polidispersitas, dan zeta potensial seperti pada Tabel 2, diperoleh nilai ukuran partikel $205,33 \pm 6,8245$ nm, nilai ini merupakan nilai ukuran partikel yang baik karena masuk pada rentang ukuran 1 - 1000 nm (Martien *et al.*, 2012). Hasil indeks polidispersitas menunjukkan nilai $0,567 \pm 0,0436$ termasuk dalam rentang nilai indeks yang menunjukkan distribusi dan homogenisasi partikel yang baik

yaitu antara 0,08 - 0,7 (Meitria, 2017). Nilai zeta potensial diperoleh hasil -14,97 mV, nilai ini menunjukkan hasil stabilitas kurang stabil. Nilai zeta potensial yang stabil adalah lebih dari + 30 mV dan kurang dari -30 mV. Nilai zeta potensial menunjukkan kekuatan partikel untuk saling tolak menolak untuk menghasilkan dispersi sediaan yang stabil (Wulansari, 2019). Peneliti tidak melakukan formulasi nanopartikel seledri, hanya disuspensikan menggunakan CMC Na 0,25%.

Tabel 2. Karakteristik nanopartikel seledri yang diproduksi menggunakan metode bead milling.

Sampel	Rata-rata ± Standar Deviasi			
	\bar{z} ukuran partikel	Indeks Polidispersitas	Zeta Potensial dalam 50 μ S	Zeta Potensial Permukaan
Nanopartikel Seledri	205,33 ± 6,8245	0,567 ± 0,0436	-14,97 ± 0,2082	-10,16 ± 2,8149

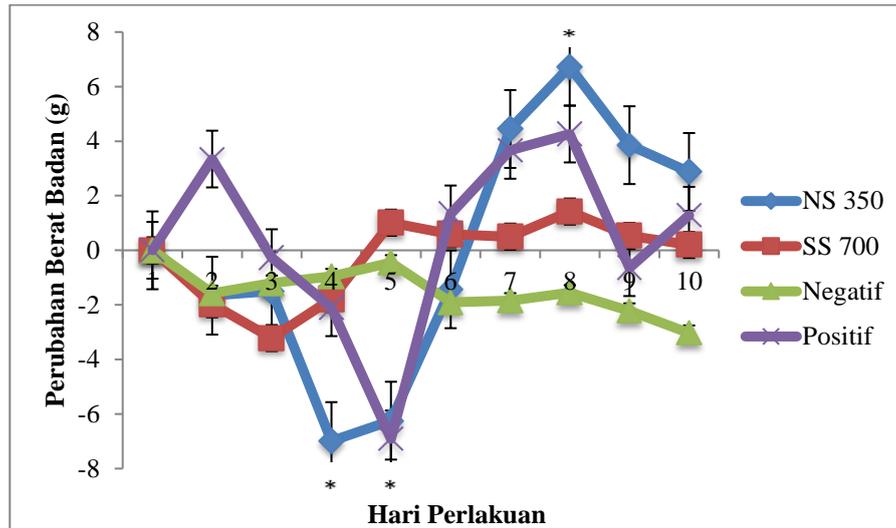
3.2. Evaluasi indeks aktivitas kolitis

Aktivitas kolitis ditentukan dengan melakukan penilaian atau skoring terhadap berat badan, konsistensi feses, dan keberadaan darah pada feses. Hasil evaluasi indeks aktivitas kolitis dihitung dari total skor penurunan berat badan, konsistensi feses, dan keberadaan darah pada feses selama 10 hari perlakuan untuk menganalisis potensi serbuk dan nanopartikel seledri sebagai antikolitis.

Pengamatan berat badan mencit merupakan salah satu parameter yang diamati dalam mengevaluasi aktivitas kolitis. Pengamatan berat badan pada setiap mencit dilakukan selama 10 hari, dimana 5 hari pertama diberikan induksi DSS 4% pada air minum mencit.

Berat badan mencit mulai menunjukkan penurunan setelah pemberian DSS 4%. Pada hari ke-4 dan 5 terjadi penurunan berat badan yang signifikan pada kelompok positif dan NS 350 dibandingkan dengan kelompok normal ($p < 0,05$), seperti ditunjukkan pada Gambar 2. Iritasi pada kolon menyebabkan nafsu makan pada mencit menjadi berkurang sehingga berpengaruh pada penurunan berat badan mencit (Dewangga *et al.*, 2022). Pengamatan setelah pemberian perlakuan pada mencit menunjukkan adanya peningkatan berat badan mencit kembali pada kondisi normal dan terjadi peningkatan yang signifikan dibandingkan dengan kelompok negatif pada hari ke-8 pada kelompok pemberian suspensi nanopartikel seledri dosis 350 mg/kgBB, dan kontrol positif 5-ASA 100mg/kgBB, kemudian sampai dengan hari ke-10 terjadi fluktuasi berat badan mencit yang masih pada tahap normal. Pada kelompok suspensi serbuk seledri dosis 700 mg/kgBB tidak terjadi perubahan berat badan yang signifikan dibandingkan dengan kelompok kontrol negatif ($P > 0,05$). Berdasarkan pengamatan ini diketahui pemberian DSS 4% selama 5 hari pada mencit menyebabkan penurunan berat badan mencit dibanding kelompok normal dan penghentian DSS 4% serta pemberian suspensi nanopartikel seledri dosis 350

mg/kgBB, dan kontrol positif 5-ASA 100mg/kgBB, mampu memberikan efek perlindungan terhadap penurunan berat badan mencit.

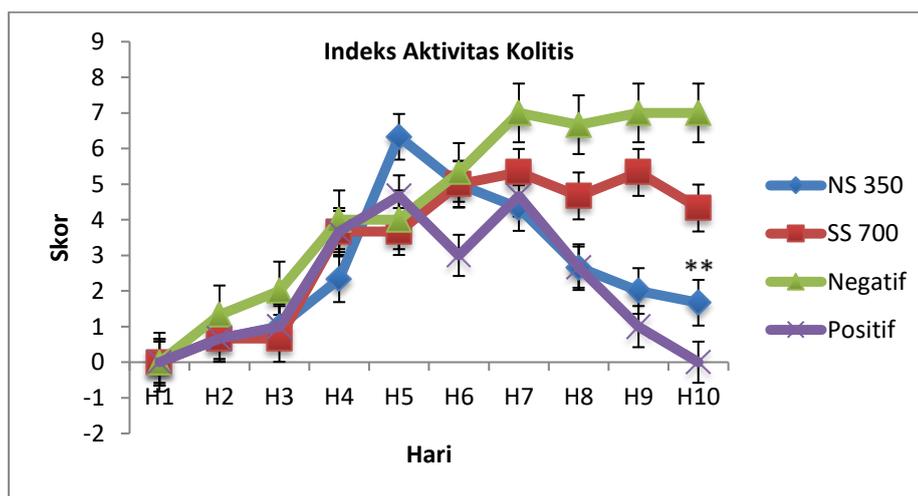


Gambar 2. Pengaruh pemberian suspensi nanopartikel seledri terhadap skor penurunan berat badan pada mencit yang diinduksi DSS 4%. Data ditampilkan sebagai rata-rata \pm standar error ($n=3$). NS 350 = Nanopartikel Seledri dosis 350 mg/kgBB, SS 700 = Serbuk Seledri dosis 700 mg/kgBB, Negatif= Kontrol Negatif DSS 4%, Positif = Kontrol Positif 5-ASA dosis 100mg/kgBB. * $P<0,05$ vs Negatif.

Penelitian ini, pemberian DSS dengan konsentrasi 4% selama 5 hari menyebabkan terjadinya kerusakan dan gangguan pada jaringan kolon yang ditandai dengan peningkatan indeks aktivitas kolitis mulai hari ke-3 yang ditunjukkan pada Gambar 3. Pada model DSS, sulfat polisakarida bertindak sebagai bahan kimia toksin ke epitel kolon yang menghasilkan kerusakan pada sel epitel (Eichele & Kharbanda, 2017). Sifat toksik tersebut menghasilkan respon imun yang mengubah fungsi barrier mukosa di seluruh epitel kolon dan masuknya organisme luminal atau produknya ke dalam lamina propria. Hal tersebut menghasilkan stimulasi elemen limfoid innate dan adaptif serta sekresi sitokin dan kemokin proinflamasi. Selain itu, dapat memicu masuknya sel dengan potensi sitotoksik seperti neutrofil dan makrofag inflamasi yang ditandai dengan erosi/ulkus, hilangnya kriptas, dan infiltrasi granulosit (Kiesler *et al.*, 2015). Pemberian DSS *ad libitum* pada mencit dapat menghasilkan perubahan histologis akut pada kolon dengan paparan yang relatif singkat (4 hingga 7 hari) pada DSS dosis tinggi (Chassaing *et al.*, 2014).

Aktivitas dan potensi biji seledri sebagai proteksi terhadap iritasi gastrointestinal pada penggunaan NSAIDs telah diteliti oleh Powanda *et al.*, (2015). Namun pengaruh pemberian serbuk dan nanopartikel dari daun seledri pada penyakit kolitis belum banyak dilaporkan. Dari hasil pengamatan yang dilakukan, dapat dilihat pada Gambar 3, menunjukkan skor indeks aktivitas kolitis dari hari ke-1 sampai dengan hari ke-10. Pada hari ke-3 setelah pemberian DSS

4%, terjadi kenaikan indeks aktivitas kolitis pada masing-masing kelompok. Pada hari ke-5, kelompok kontrol negatif memiliki tingkat keparahan tertinggi dibanding kelompok lainnya, sampai dengan hari ke-10. Pada kelompok pemberian Suspensi Nanopartikel Seledri (NS) dosis 350 mg/kgBB dan Suspensi Serbuk Seledri (SS) dosis 700 mg/kgBB menunjukkan adanya penurunan skor indeks aktivitas kolitis yang signifikan dibandingkan dengan kelompok kontrol negatif sampai hari ke-10 ($p < 0,05$). Hal ini menunjukkan adanya pengaruh pemberian suspensi nanopartikel seledri dan serbuk seledri pada perbaikan kondisi kolitis. Pada kelompok NS menunjukkan penurunan skor indeks aktivitas kolitis yang signifikan dibandingkan dengan kelompok SS ($p < 0,05$). Penurunan skor indeks aktivitas kolitis paling besar pada hari terakhir ditunjukkan pada kelompok kontrol positif dimana skor indeks aktivitas kolitis kembali pada kondisi normal (100%), diikuti kelompok NS dengan persentase sebesar 73,62%, sedangkan pada kelompok SS dan kontrol negatif tidak terjadi penurunan skor indeks aktivitas kolitis sampai hari terakhir. Pada kelompok kontrol positif pemberian 5-ASA dosis 100 mg/kgBB tidak menunjukkan perbedaan yang signifikan dibandingkan dengan kelompok NS ($p > 0,05$). Hal ini menunjukkan adanya potensi suspensi nanopartikel seledri sebagai agen antikolitis. Perbedaan partikel yang berukuran nano menunjukkan adanya pengaruh yang bermakna pada kondisi kolitis.



Gambar 3. Grafik indeks aktivitas kolitis tiap kelompok. Data ditampilkan sebagai rata-rata \pm standar error dari skoring indeks aktivitas kolitis ($n=3$). NS 350 = Nanopartikel Seledri dosis 350 mg/kgBB, SS 700 = Serbuk Seledri dosis 700 mg/kgBB, Negatif= Kontrol Negatif DSS 4%, Positif = Kontrol Positif 5-ASA dosis 100mg/kgBB. ** $p < 0,05$ vs Kontrol Negatif.

Senyawa flavonoid dalam kandungan seledri diduga memiliki peranan penting dalam perbaikan kondisi kolitis. Kandungan fitokimia seledri yang kaya akan flavon, glikon, dan aglikon yang memiliki aktivitas antiinflamasi dengan mekanisme menurunkan produksi TNF- α dan menghambat aktivitas transkripsional NF- κ B (Hostetler *et al.*, 2012). Senyawa flavonoid

seledri mengandung senyawa aktif apigenin dan apiin yang diketahui memiliki manfaat untuk digunakan sebagai antiinflamasi melalui penghambatan COX-2 yang kuat (Goodman, 2008). Apigenin secara signifikan menekan peningkatan regulasi TNF-alpha-*stimulated* dari molekul adhesi seluler vaskular-1 (VCAM-1), molekul adhesi intraseluler-1 (ICAM-1), dan E-selectin-mRNA ke tingkat basal juga dapat menghambat IL-1 β (Yang *et al.*, 2013).

Modifikasi ukuran partikel menjadi nanopartikel diperkirakan meningkatkan bioavailabilitas zat aktif seledri. Peningkatan bioavailabilitas ini dimungkinkan bisa meningkat dengan mekanisme paraseluler dan transseluler. Kedua mekanisme ini tidak hanya dipengaruhi oleh kelarutan tetapi juga transport aktif atau melalui *channel* tertentu pada membran sel. Peningkatan bioavailabilitas juga dimungkinkan karena nilai zeta potensial yang negatif memungkinkan untuk nanopartikel memiliki waktu transit lebih lama pada mukosa gastrointestinal sehingga memiliki waktu yang banyak untuk dapat melepaskan zat aktif. Akan tetapi untuk menentukan apakah nanopartikel seledri meningkatkan bioavailabilitas zat aktif dengan peningkatan kelarutan, peningkatan transport aktif, atau melalui channel pada membran sel, atau memperpanjang waktu transit pada saluran gastrointestinal membutuhkan penelitian lanjut yang lebih komprehensif, yang belum dapat dilakukan saat ini.

4. Kesimpulan

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa pemberian seledri dalam bentuk nanopartikel dosis 350 mg/kgBB pada mencit dapat memberikan efek perbaikan yang signifikan ($p < 0,05$) pada kondisi kolitis dengan penurunan skor indeks aktivitas kolitis sebesar 73,62% dan mampu memberikan efek perlindungan terhadap penurunan berat badan mencit dibandingkan dengan pemberian seledri dalam bentuk serbuk.

Ucapan Terimakasih

Kami berterimakasih kepada Universitas Gadjah Mada atas program Rekognisi Tugas Akhir (RTA 2021) kepada koresponding author atas pendanaan penelitian ini. Terimakasih kepada teknisi dari Laboratorium Penelitian dan Pengujian Terpadu (LPPT) Universitas Gadjah Mada atas bantuan dan bimbingannya.

Deklarasi Konflik Kepentingan

Semua penulis menyatakan tidak ada konflik kepentingan terhadap penelitian dan publikasi naskah ini.

Daftar Pustaka

Abraham, A. M., Alnemari, R. M., Jacob, C., dan Keck, C. M. (2020). Plant CrystalsâNanosized Plant Material for Improved Bioefficacy of Medical Plants. *Materials*, 13(19), 4368-. doi:10.3390/ma13194368

- Chassaing, B., Aitken, J. D., Malleshappa, M., dan Vijay-Kumar, M. (2014). Dextran Sulfate Sodium (DSS)-Induced Colitis in Mice. *Current Protocols in Immunology*, 104(1). <https://doi.org/10.1002/0471142735.im1525s104>
- Chen, W., Fan, H., Liang, R., Zhang, R., Zhang, J., dan Zhu, J. (2019). Taraxacum officinale extract ameliorates dextran sodium sulphate-induced colitis by regulating fatty acid degradation and microbial dysbiosis. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 23(12), 8161–8172. <https://doi.org/10.1111/jcmm.14686>
- Choi, J. H., Chung, K. S., Jin, B. R., Cheon, S. Y., Nugroho, A., Roh, S. S., dan An, H. J. (2017). Anti-inflammatory effects of an ethanol extract of *Aster glehni* via inhibition of NF- κ B activation in mice with DSS-induced colitis. *Food and Function*, 8(7), 2611–2620. <https://doi.org/10.1039/c7fo00369b>
- De Souza, H. S. P., dan Fiocchi, C. (2016). Immunopathogenesis of IBD: Current state of the art. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 13(1), 13–27. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2015.186>
- Derouich, M., Bouhlali, E. D. T., Bammou, M., Hmidani, A., Sellam, K., dan Alem, C. (2020). Bioactive Compounds and Antioxidant, Antiperoxidative, and Antihemolytic Properties Investigation of Three *Apiaceae* Species Grown in the Southeast of Morocco. *Scientifica*, 2020, 1–10. <https://doi.org/10.1155/2020/3971041>
- Dewangga, A., Saputra, C., Sahid, M.N.A., dan Gani, A.P. (2022). Ekstrak Etanolik Seledri (*Apium graveolens* L.) Memperbaiki Indeks Aktivitas Penyakit Kolitis Ulseratif dan Makroskopik Panjang Kolon Pada Tikus Yang di Induksi Asam Asetat. *JPSCR: Journal of Pharmaceutical Science and Clinical Research*
- Eichele, D. D., dan Kharbanda, K. K. (2017). Dextran sodium sulfate colitis murine model: An indispensable tool for advancing our understanding of inflammatory bowel diseases pathogenesis. *World Journal of Gastroenterology*, 23(33), 6016–6029. <https://doi.org/10.3748/wjg.v23.i33.6016>
- Faizah, A.N., Kundarto, W., dan Sasongko, H., (2021). Uji Aktivitas Antipiretik Kombinasi Ekstrak Etanol Herba Meniran (*Phyllanthus niruri* L.) dan Daun Sambung Nyawa (*Gynura procumbens* L.) Pada Mencit yang Diinduksi Ragi. *JPSCR: Journal of Pharmaceutical Science and Clinical Research*.
- Friedman, A., Claypool, S., dan Liu, R. (2013). The Smart Targeting of Nanoparticles. *Current Pharmaceutical Design*, 19(35), 6315–6329.
- Fu, X., Sun, F., Wang, F., Zhang, J., Zheng, B., Zhong, J., Yue, T., Zheng, X., Xu, J. F., dan Wang, C. Y. (2017). Aloperine Protects Mice against DSS-Induced Colitis by PP2A-Mediated PI3K/Akt/mTOR Signaling Suppression. *Mediators of Inflammation*, 2017. <https://doi.org/10.1155/2017/5706152>
- Gong, Z., Zhao, S., Zhou, J., Yan, J., Wang, L., Du, X., Li, H., Chen, Y., Cai, W., dan Wu, J. (2018). Curcumin alleviates DSS-induced colitis via inhibiting NLRP3 inflammsome activation and IL-1 β production. *Molecular Immunology*, 104(March), 11–19. <https://doi.org/10.1016/j.molimm.2018.09.004>
- Goodman, G. (2008). *The Pharmacological basis and therapeutics*. Bandung: Buku Kedokteran EGC.
- Griffin, S., Sarfraz, M., Farida, V., Nasim, M. J., Ebokaiwe, A. P., Keck, C. M., dan Jacob, C. (2018). No time to waste organic waste: Nanosizing converts remains of food processing into refined materials. *Journal of Environmental Management*, 210, 114–121. [doi:10.1016/j.jenvman.2017.12.084](https://doi.org/10.1016/j.jenvman.2017.12.084)
- Hostetler, G., Riedl, K., Cardenas, H., Diosa-Toro, M., Arango, D., Schwartz, S., dan Doseff, A. I. (2012). Flavone deglycosylation increases their anti-inflammatory activity and absorption. *Molecular Nutrition & Food Research*, 56(4), 558–569. <https://doi.org/10.1002/mnfr.201100596>

- Jeengar, M. K., Thummuri, D., Magnusson, M., Naidu, V. G. M., dan Uppugunduri, S. (2017). Uridine Ameliorates Dextran Sulfate Sodium (DSS)-Induced Colitis in Mice. *Scientific Reports*, 7(1), 3924. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-04041-9>
- Kiesler, P., Fuss, I. J., dan Strober, W. (2015). Experimental Models of Inflammatory Bowel Diseases. *Cellular and Molecular Gastroenterology and Hepatology*, 1(2), 154–170. <https://doi.org/10.1016/j.jcmgh.2015.01.006>
- Martien, R., Adhyatmika, A., Irianto, I. D., Farida, V., dan Sari, D. P. (2012). Perkembangan teknologi nanopartikel sebagai sistem penghantaran obat. *Majalah Farmaseutik*, 8(1), 133-144.
- Meitria. (2017). Preparasi dan Karakterisasi Nanopartikel Isolat Andrografolida dengan Variasi Perbandingan PVA (Polyvinyl Alcohol). *skripsi*. Universitas Islam Indonesia, Yogyakarta.
- Musthaba, S. M., Baboota, S., Ahmed, S., Ahuja, A., dan Ali, J. (2009). Status of novel drug delivery technology for phytotherapeutics. *Expert Opinion on Drug Delivery*, 6(6), 625–637. <https://doi.org/10.1517/17425240902980154>
- Nascimento, R. de P. do, Machado, A. P. da F., Galvez, J., Cazarin, C. B. B., dan Maróstica Junior, M. R. (2020). Ulcerative colitis: Gut microbiota, immunopathogenesis and application of natural products in animal models. *Life Sciences*, 258, 118129. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.118129>
- Powanda, M. C., Whitehouse, M. W., dan Rainsford, K. D. (2015). Celery seed and related extracts with antiarthritic, antiulcer, and antimicrobial activities. *Novel natural products: therapeutic effects in pain, arthritis and gastro-intestinal diseases*, 133-153.
- Syafruddin, S., Suriani, S., Nahdawati, N., dan Pakadang, S. R. (2018). Pengaruh Ekstrak Daun Keladi Tikus (*Typhonium flagelliforme*) Terhadap Aktivitas Antimutagenik Pada Mencit (*Mus musculus*) Dengan Menggunakan Metode Mikronukleus Assay. *Media Farmasi*, 14(1), 108. <https://doi.org/10.32382/mf.v14i1.141>
- Widowati, L., Sampurno, O. D., Siswoyo, H., Sasanti, R., Nurhayati, N., dan Delima, D. (2020). Kajian Kebijakan Pemanfaatan Obat Tradisional Di Fasilitas Pelayanan Kesehatan Pada Era Jaminan Kesehatan Nasional. *Buletin Penelitian Sistem Kesehatan*, 23(4), 246-255.
- Wulansari S.A. (2019). Pengaruh Konsentrasi Surfaktan PEG-40 HCO Dengan Span 80 Terhadap Karakteristik dan Stabilitas Fisikokimia Nanoemulsi dan nanoemulgel Koenzim Q10. *Jurnal Kimia Riset*. 4(2).
- Yang, M., Cao, L., Xie, M., Yu, Y., Kang, R., Yang, L., Zhao, M., dan Tang, D. (2013). Chloroquine inhibits HMGB1 inflammatory signaling and protects mice from lethal sepsis. *Biochemical Pharmacology*, 86(3), 410–418.
- Zhang, Q. (2015). Traditional and complementary medicine in primary health care, in Alexander Medcalf, Sanjoy Bhattacharya, H. M. M. S. and M. J. (ed.) *Health For All : The Journey of Universal Health Coverage*. *Orient Blackswan Private Limited* 3-6-752, pp. 93–98. doi: 10.26530/oapen_576912.

