

## PENGARUH EKSTRAK ETANOL SELEDRI (*Apium graveolens*) TERHADAP PROFIL LIPID DARAH DAN INDEKS ATHEROGENIK TIKUS PUTIH (*Rattus norvegicus*) YANG DIINDUKSI HIPERLIPIDEMIA

Liah Kodariah, A. Ridwan, T Anggraeni

### ABSTRAK

**Latar Belakang.** Prevalensi jumlah penderita jantung koroner yang dipicu oleh aterosklerosis semakin meningkat seiring dengan terus bertambahnya orang yang beresiko terkena penyakit tersebut. Salah satunya disebabkan oleh kondisi hiperlipidemia. Hiperlipidemia merupakan suatu kondisi dimana terdapat gangguan metabolisme lipid yang melibatkan peningkatan konsentrasi lipoprotein plasma. Kondisi hiperlipidemia menyebabkan peningkatan konsentrasi lipid darah ditandai dengan peningkatan kolesterol total, trigliserida, LDL dan penurunan HDL. Peningkatan konsentrasi LDL bersama dengan stress oksidatif menjadi pemicu utama terjadinya aterosklerosis. **Tujuan.** untuk mengevaluasi pemberian sediaan ekstrak etanol seledri (*Apium graveolens*) terhadap tikus (*Rattus norvegicus*) galur wistar yang diinduksi hiperlipidemia. **Metode.** Sebanyak 25 ekor tikus jantan dikelompokkan menjadi 5 kelompok pelakuan, yaitu: kelompok I sebagai kontrol negatif hanya diberi pakan pellet dan akuades secara *gavage*, kelompok II sebagai kelompok hiperlipidemia diinduksi hiperlipidemia (pakan tinggi lemak + kristal kolesterol+ PTU), kelompok III sebagai kelompok kontrol positif diinduksi hiperlipidemia (pakan tinggi lemak + kristal kolesterol + PTU) dan diberi obat simvastatin dengan dosis 0.9 mg/kg BB. Kelompok IV dan V diinduksi hiperlipidemia (pakan tinggi lemak + kristal kolesterol + PTU), dan diberikan ekstrak seledri dengan dosis masing-masing 125 mg/kg BB tikus dan 250 mg/kg BB tikus. Perlakuan diberikan secara *oral gavage* selama 4 minggu untuk induksi hiperlipidemia dan 4 minggu untuk pemberian simvastatin dan ekstrak seledri. **Hasil.** Hasil analisis data menunjukkan bahwa ekstrak etanol seledri dosis 125 mg/kg BB dan dosis 250 mg/kg BB efektif menurunkan kolesterol total serta efektif meningkatkan kadar HDL sehingga dapat menurunkan IA hewan uji yang diinduksi. **Simpulan.** Berdasarkan hasil yang diperoleh dapat disimpulkan bahwa pemberian ekstrak seledri dapat menurunkan resiko aterosklerosis pada tikus hiperlipidemia dengan memperbaiki profil lipid darah dan menurunkan status stress oksidatif.

**Kata Kunci** : hiperlipidemia, aterosklerosis, *Apium graveolens*, stress oksidat

## PENDAHULUAN

Hiperlipidemia merupakan suatu kondisi terjadinya gangguan metabolisme pada tubuh yang melibatkan peningkatan konsentrasi lipoprotein pada plasma. Kondisi tersebut menyebabkan meningkatnya kadar lipid darah yang ditandai dengan peningkatan kadar trigliserida, LDL (*Low Density Lipoprotein*) (Guo, 2010). Konsumsi tinggi lemak dan pemanfaatan asam lemak bebas dalam tubuh menyebabkan akumulasi asam lemak bebas dalam darah dan lipid plasma meningkat. Kondisi hiperlipidemia merupakan pemicu dari penyakit degenerative seperti aterosklerosis, hipertensi dan obesitas yang jumlah penderitanya bertambah banyak (Kitayama, 2007 dan Nukitransan, 2012). Penyakit vaskuler aterosklerosis dengan manifestasi klinik berupa penyakit jantung koroner merupakan penyebab kematian nomor satu di dunia (Pusparini, 2006). Hiperlipidemia dapat berupa hiperlipidemia familial atau dapat disebabkan karena konsumsi kolesterol tinggi dengan fraksi LDL sebagai faktor terpenting dalam terbentuknya aterosklerosis (Murwani, 2005).

Aterosklerosis pada penyakit kardiovaskuler disebabkan terjadinya pembesaran dari muskuler arteri dan ditandai adanya disfungsi endotel, inflamasi vaskuler, terjadi akumulasi dari lipid, kolesterol, kalsium, debris seluler dalam intima pembuluh darah yang kemudian akan terakumulasi menyebabkan terbentuknya plak, *remodeling* vaskuler, akut dan kronik abstruksi luminal, abnormalitas aliran darah dan menurunnya oksigen ke organ target (Marwani, 2005 dan Orford, 2005). Kondisi hiperlipidemia merupakan salah satu faktor pemicu penebalan aterosklerosis (Spector, 1993). WHO melaporkan, setiap tahunnya diperkirakan 17 juta orang meninggal karena penyakit kardiovaskuler terutama serangan jantung, stroke dan gagal jantung. Hingga tahun 2010, penyakit kardiovaskuler diperkirakan masih menduduki peringkat teratas jenis penyakit yang menyebabkan kematian (Iqbal, 2008). Di Indonesia, penyakit kardiovaskuler sejak tahun 1992 menempati peringkat pertama penyebab kematian pertama di negara berkembang, menggantikan kematian akibat penyakit karena infeksi (Kompas, 2004).

Kondisi hiperlipidemia dan proses modifikasi atau oksidasi LDL merupakan faktor yang menentukan serta mengawali terjadinya aterosklerosis (Azima, 2004). Tingginya kadar LDL di dalam darah diidentifikasi sebagai faktor risiko potensial untuk terjadinya stress oksidatif yang memicu meningkatnya proses oksidasi lipid (Wadhwa, *et al.*, 2010). Modifikasi LDL dapat

terjadi secara asetilasi, asetoasetilasi, karbamilasi dan suksinilasi, serta oksidasi oleh jenis oksigen reaktif (ROS) (Azima, 2004). ROS diproduksi dalam sel dengan rantai transport elektron dan beberapa enzim seperti xanthine oxidase, aldehida oksidase, sitokrom-P450 monooksigenase. Peningkatan produksi ROS dapat dipicu oleh faktor eksogen (variasi suhu, radioaktif, radiasi ultraviolet, xenobiotik), kelainan metabolik, penyakit hereditas yang mempengaruhi rantai transport elektron, kekurangan antioksidan atau ketidakseimbangan metabolisme (Bahorun, 2006). Lau (2001) melaporkan semakin banyak tubuh terpapar ROS, maka semakin besar kemungkinan terjadinya oksidasi terutama terhadap lipid (peroksidasi lipid). Tingginya kadar LDL memicu peningkatan peroksidasi lipid yang menghasilkan berbagai produk akhir yang bersifat radikal misalnya malondialdehid (MDA) dan dapat merusak makromolekul lain disekitarnya (Evans dan Cooke, 2006). Konsentrasi MDA dalam material biologi telah digunakan sebagai indikator kerusakan oksidatif pada lemak tak jenuh dan sebagai indikator keberadaan radikal bebas. MDA bersifat sitotoksik dan kemostatik di dalam tubuh (Rio, et al., 2005). MDA yang berinteraksi dengan DNA dan protein berpotensi sebagai agen mutagenik dan aterogenik serta berkontribusi pada kekakuan jaringan arteri pada kasus penyakit jantung koroner (Duner, 2009). Dalam upayanya melindungi tubuh dari kerusakan oksidatif, secara alami tubuh memproduksi senyawa antioksidan seluler. Senyawa antioksidan seluler dapat berupa glutathion, ubikionol dan asam urat. Selain dengan antioksidan alami dalam tubuh, dapat pula antioksidan diperoleh melalui asupan makanan (eksogen), seperti vitamin E, vitamin C, ataupun senyawa alami dari pangan nabati (Diaz, 1997).

Beberapa tindakan preventif untuk mengurangi terjadinya hiperlipidemia sebagai faktor resiko utama aterosklerosis yaitu dengan pemberian obat. Obat-obatan paten tersebut antara lain golongan asam fibrat, resin, penghambat HMG-KoA reduktase (statin), dan asam nikotinat (niasin) dan obat-obatan dari tumbuhan (Dalimartha, 2002). Alternatif lain untuk mengatasi hiperlipidemia adalah dengan menggunakan herba alami dari tumbuhan.

Herba seledri merupakan salah satu tanaman obat yang memiliki khasiat yang penting bagi manusia. Herba seledri secara turun-temurun telah digunakan sebagai obat tradisional untuk memperlancar pencernaan, penyembuhan demam, flu, penambah nafsu makan (Fazal *and* Singla, 2012), dan penurun tekanan darah tinggi (Muzakar dan Nuryanto, 2012). Beberapa penelitian

melaporkan bahwa seledri dapat menurunkan kondisi hiperlipidemia pada tikus, yaitu penelitian Saragih (2009) menunjukkan pemberian infus daun seledri menyebabkan penurunan kadar kolestrol serum darah marmot yang hiperkolestrolemi. Penelitian Febrina et al (2009) menunjukkan bahwa aktivitas antihiperlipidemia ekstrak etanol herba seledri dosis 250 mg/kg BB dapat menurunkan kadar kolesterol total, trigliserida, dan LDL-kolesterol plasma secara signifikan, dan meningkatkan kadar HDL-kolesterol plasma pada tikus putih yang diinduksi hiperlipidemia. (*Apium graveolens*) mengandung flavonoid yang berperan sebagai antioksidan dan anti -inflamasi yang mampu memperbaiki kerusakan karena stress oksidatif. Ekstrak air seledri (daun, batang, dan bunga) memiliki aktivitas antioksidan (Awal *et al.*, 2009). Antioksidan berupa flavonoid pada ekstrak etanol akar seledri (*Apium graveolens*) berfungsi sebagai *scavenger* radikal bebas yang berlebih (Handoko, 2015).

Dari uraian hasil penelitian terdahulu belum ada informasi mengenai keterkaitan peran ekstrak seledri dalam menurunkan kadar kolesterol darah dan indeks atherogenik dengan penurunan stress oksidatif pada hewan model yang diinduksi hiperlipidemia. Oleh sebab itu, perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai efek pemberian ekstrak seledri dalam menurunkan kadar kolesterol darah, menurunkan indeks atherogenik, memperbaiki kerusakan pembuluh darah aorta dan perannya sebagai antioksidan yang ditandai dengan penurunan indeks atherogenik pada tikus model yang diinduksi hiperlipidemia.

## **METODE**

Hewan uji yang digunakan pada penelitian ini yaitu tikus jantan *Rattus norvegicus* galur wistar berumur 8 minggu dengan bobot badan berkisar  $\pm$  200-250 gram. Tikus digunakan karena memiliki kemiripan dengan manusia dalam hal fisiologi, anatomi, nutrisi, patologi, metabolisme dan lazim digunakan dalam penelitian mengenai kadar kolesterol. Tikus jantan digunakan karena sedikit terpengaruh oleh perubahan hormonal. Menurut Ganong (1998), estrogen berpengaruh terhadap kadar kolesterol darah yaitu peranannya dalam menurunkan kadar LDL dan lipoprotein dengan cara meningkatkan regulasi katabolisme LDL dan lipoprotein. Tikus diperoleh dari rumah hewan SITH ITB. Tikus diaklimatisasi selama 1 minggu untuk beradaptasi dengan lingkungan kandang. Tikus ditempatkan dalam kandang berukuran 50x60 cm, dengan jumlah 2-3 ekor tikus per kandang. Kandang dialasi serbuk gergaji yang diganti setiap seminggu sekali.

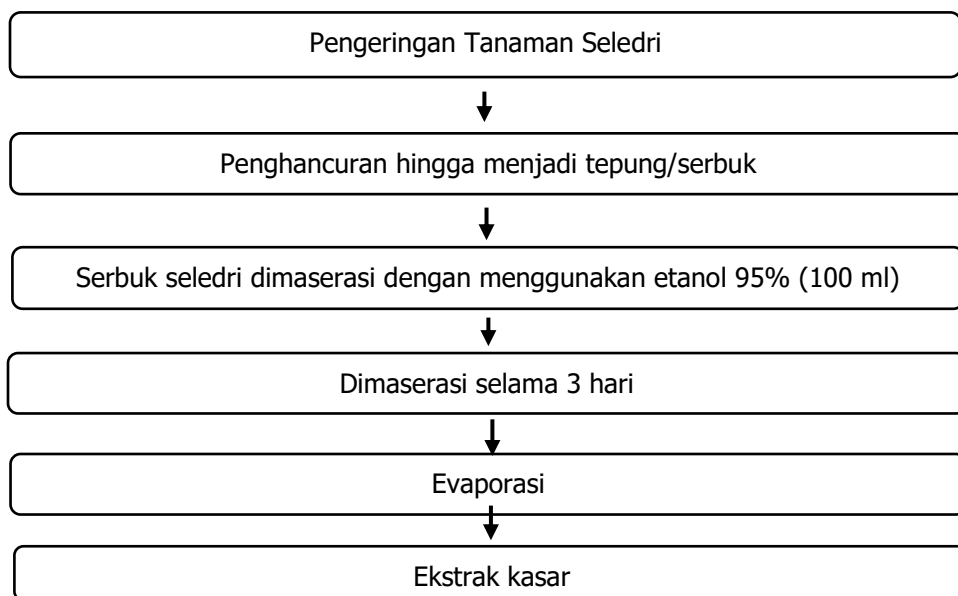
Tikus yang digunakan sebanyak 25 ekor, dibagi menjadi 5 kelompok. Masing-masing kelompok terdiri atas 5 ekor yang ditempatkan dalam satu kandang dari baskom plastik yang bagian atasnya ditutupi oleh kawat dengan tempat makan dan botol minum. Kandang – kandang tersebut ditempatkan pada ruangan dengan suhu  $25\pm 4$  °C dengan siklus 12 jam terang dan 12 jam gelap. Persediaan makan dan minum diberikan setiap hari secara *ad libitum*.

Pembagian kelompok tikus yaitu: kelompok I sebagai kontrol negatif hanya diberi pakan pelet saja, kelompok II sebagai kelompok hiperlipidemia diinduksi hiperlipidemia (pakan tinggi lemak + kristal kolesterol+ PTU), kelompok III sebagai kelompok kontrol positif diinduksi hiperlipidemia (pakan tinggi lemak + kristal kolesterol + PTU) dan diberi obat simvastatin dengan dosis 0.9 mg/kg BB. Kelompok IV dan V sebagai kelompok perlakuan diinduksi hiperlipidemia (pakan tinggi lemak + kristal kolesterol + PTU), dan diberikan ekstrak seledri dengan dosis masing-masing 125 mg/kg BB tikus dan 250 mg/kg BB tikus.

### Ekstraksi Tanaman Seledri

Ekstraksi tanaman seledri dilakukan dengan menggunakan metode maserasi atau perendaman. Proses ekstraksi tanaman dapat dilihat pada gambar berikut.

Proses ini dilakukan sebagai berikut:



Gambar III.1. Alur pembuatan ekstrak seledri

Tanaman seledri yang akan diekstraksi terlebih dahulu dikeringkan selama 4-6 hari dan di giling hingga menjadi tepung atau serbuk. Sebanyak 1 kg tanaman seledri direndam (meserasi) pada 3 liter etanol 95% selama 72 jam pada suhu ruang untuk melarutkan komponen bioaktif pada tanaman seledri. Setelah 72 jam larutan dikoleksi. Setelah penyaringan selesai selanjutnya dilakukan evaporasi untuk menghilangkan etanol hasil maserasi dan diperoleh hasil ekstraksi kasar selanjutnya disimpan di penangas pada suhu 5 °C dan dapat disimpan dalam *freezer*.

### **Analisis GC MS**

Analisis GC MS dilakukan untuk mengetahui senyawa aktif yang terkandung dalam sediaan seledri (*Apium graveolens*), yaitu untuk mengetahui kadar flavonoid dan apiigenin yang berperan dalam proses perbaikan aterosklerosis.

### **Induksi hiperlipidemia**

Induksi hiperlipidemia dilakukan dengan cara memberikan pakan tinggi kolesterol dengan komposisi dalam 1 kg pakan kolesterol terdapat kolesterol 2%, asam kolat 0,2%, minyak babi 5% dan pakan normal 92,8% (Murwani, 2006) dan diberi kristal kolesterol yang dilarutkan dalam minyak curah serta Propiltiourasil (PTU) 0,02% secara oral *gavage* dengan menggunakan sonde ukuran 18 gauge. Induksi PTU dilakukan setiap hari selama 4 minggu pada waktu pagi hari. Setelah 4 minggu, dilakukan pengukuran terhadap kandungan kolesterol darah pada darah tikus secara kualitatif.

### **Pemberian sediaan Seledri (*Apium graveolens*) dan Simvastatin**

Ekstrak seledri dengan dosis 125 mg/kg BB tikus dan 250 mg/kg BB tikus diberikan setelah selesai induksi hiperlipidemia. Pemberian ekstrak seledri dilakukan setiap hari selama 4 minggu pada waktu pagi hari melalui oral *gavage* dengan sonde ukuran 18 g.

Simvastatin, obat penurun kolesterol dengan dosis 0.9 mg/kg BB. Obat sebagai kontrol positif untuk menurunkan kadar kolesterol pada penelitian ini adalah simvastatin 10 mg, dengan dosis pada manusia dewasa adalah 10 mg/hari, maka dosis simvastatin untuk tikus adalah  $10 \times 0.018 = 0.18$  mg/hari/200 g BB = 0,9 mg/ kg BB. Larutan simvastatin diperoleh dengan melarutkan 0.18 mg zat aktif simvastatin ke dalam 2 ml aquades.

## Pengukuran Indeks Atherogenik

Pengukuran indeks atherogenik (IA) menurut Matsubara *et al.* (2002) dapat dilakukan dengan menggunakan persamaan:

$$IA = (\text{Kolesterol Total} - \text{Kolesterol HDL}) / \text{Kolesterol HDL}$$

## Analisis Data

Data yang diperoleh selanjutnya dianalisis secara statistik dengan menggunakan uji ANOVA untuk melihat apakah ekstrak yang diberikan mempunyai pengaruh yang berbeda terhadap penurunan berbagai parameter profil lipid dibandingkan terhadap kontrol. Perubahan histopatologi aorta dianalisis secara kualitatif dengan melihat dan membandingkan gambaran histopatologi aorta dari masing-masing kelompok. Analisis dilakukan dengan fasilitas pengolahan dan penyaji data Statistical Product and Service Solution (SPSS) 20 for Windows (Santoso, 2012).

## HASIL

**Tabel 1 Analisis komparasi dan uji efek perlakuan terhadap konsentrasi Kolesterol total, Triglicerida, HDL dan LDL tikus jantan hiperlipidemia yang diukur pada hari sebelum induksi hiperlipidemia (T0), 4 minggu induksi hiperlipidemia (T28), 2 minggu setelah pemberian ekstrak seledri dengan dua variasi dosis dan kelompok yang diberi obat simvastatin (T42) dan 4 minggu setelah pemberian ekstrak seledri dengan dua variasi dosis dan kelompok yang diberi obat simvastatin (T56)**

PROFIL LIPID	HARI KE-	TIKUS				
		K1	K2	K3	K4	K5
Kolesterol (mg/dl)	T0	91 ± 4.00	91.8 ± 13.81	96.6 ± 4.56	93.2 ± 13.68	89.4 ± 8.68
	T28	104.6 ± 2.61	229.4 ± 33.90	245.6 ± 32.54	225.4 ± 22.63	223.2 ± 16.6
	T42	116 ± 5.83	254.2 ± 30.51	218.2 ± 25.58	218.4 ± 44.69	199.8 ± 10.3
	T56	123.4 ± 3.36	296.6 ± 7.09	180.2 ± 9.42	189 ± 12.10	152.2 ± 9.88
Triglicerida (mg/dl)	T0	100 ± 10.95	107.8 ± 12.1	111.2 ± 8.14	102.4 ± 11.9	109. ± 10.9
	T28	114.6 ± 9.81	256.8 ± 31.68	204.4 ± 9.18	198.6 ± 6.43	236.6 ± 47.9
	T42	130.2 ± 3.42	276 ± 20.08	189.6 ± 16.7	175.6 ± 9.7	192.8 ± 14.4
	T56	136.4 ± 5.13	295.2 ± 6.42	175.6 ± 9.71	162.2 ± 12.15	147.2 ± 8.67
HDL (mg/dl)	T0	39.8 ± 11.78	38.4 ± 4.56	44.6 ± 12.97	51 ± 11.20	44.2 ± 9.98

	<b>T28</b>	47.6 ± 4.93	44 ± 12.79	39 ± 10.20	35.6 ± 2.30	35.4 ± 4.56
	<b>T42</b>	47.6 ± 3.85	33.4 ± 5.73	39.2 ± 10.57	44.6 ± 4.16	43.6 ± 4.28
	<b>T56</b>	52.2 ± 1.92	30.8 ± 1.92	46.4 ± 6.43	52.8 ± 6.72	58 ± 5.39
<b>LDL (mg/dl)</b>	<b>T0</b>	33.02 ± 14.65	33.8 ± 16.92	31.78 ± 15.39	23.58 ± 14.47	25.27 ± 15.7
	<b>T28</b>	36.16 ± 8.41	138.7 ± 45.29	169.44 ± 37.6	153.69 ± 24.31	144.78 ± 15
	<b>T42</b>	44.72 ± 8.04	170.51 ± 29.7	144.53 ± 32	141.87 ± 46.32	121.1 ± 10.1
	<b>T56</b>	46.4 ± 4.78	212.13 ± 8.30	101.8 ± 14.24	106.71 ± 11.75	67.44 ± 7.76

**Tabel 2 Nilai Indeks Atherogenik pada hari ke-28 dan hari ke-56**

<b>Kelompok Perlakuan</b>	<b>Hari Ke-</b>	
	<b>T28</b>	<b>T56</b>
K1	1	1
K2	5	9
K3	5.65	3.07
K4	5.38	2.70
K5	5.42	1.69

## PEMBAHASAN

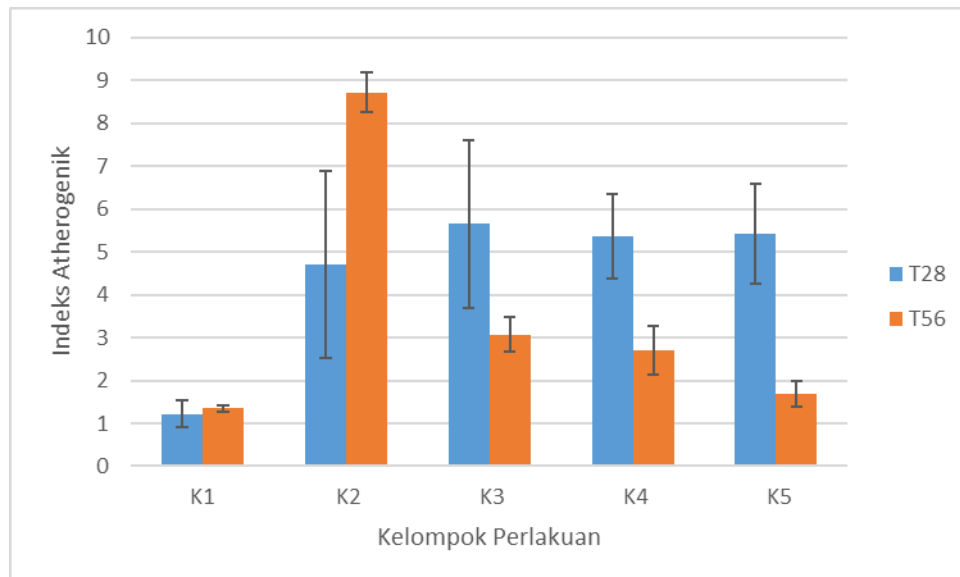
Berdasarkan konsentrasi kolesterol total dan HDL yang diperoleh melalui pengukuran secara enzimatik dapat diukur nilai indeks atherogenik dari tiap-tiap individu hewan uji. Nilai indeks atherogenik merupakan indikator untuk mengetahui resiko aterosklerosis yang merupakan faktor utama penyebab penyakit jantung koroner. Nilai Indeks atherogenik pada hari ke-28 dan ke-56 dapat dilihat pada gambar IV.7 dan tabel IV.2. Perbedaan nilai indeks atherogenik antara kelompok non hiperlipidemia (K1) dengan kelompok hiperlipidemia (K2, K3, K4, K5) diakibatkan oleh pemberian induksi hiperlipidemia berupa pakan tinggi kolesterol dan larutan kristal kolesterol pada kelompok hiperlipidemia (K2, K3, K4, K5). 4 minggu setelah perlakuan nilai indeks atherogenik mengalami penurunan pada kelompok perlakuan simvastatin dan ekstrak seledri. Hasil ini menunjukkan bahwa terapi simvastatin dan seledri sama-sama mampu menurunkan resiko aterosklerosis pada hewan uji dibawah ambang normal manusia (pria < 5 dan wanita < 4,4) (Sitepoe, 1993).

Nilai indeks atherogenik sangat tergantung pada besarnya kadar HDL, semakin besar konsentrasi HDL, maka indeks atherogenik semakin rendah dan resiko aterosklerosis semakin kecil. Kadar



HDL yang rendah berpasangan dengan tingginya kadar trigliserida mampu meningkatkan pembentukan plak dalam dinding arteri, lambat laun menyumbat, hingga menyebabkan serangan jantung dan stroke. Karena itu meningkatnya indeks atherogenik perlu diwaspadai, dan harus segera diturunkan.

Menurunnya indeks atherogenik pada tikus hiperlipidemia yang diberi ekstrak seledri dapat diartikan bahwa proses aterosklerosis dapat diperlambat oleh ekstrak seledri. Kadar HDL yang rendah dalam darah meningkatkan risiko terjadinya penyakit jantung koroner, karena itu meningkatnya HDL sangat diharapkan. Studi epidemiologis juga menunjukkan bahwa tingginya HDL dapat berperan sebagai anti-atherogenesis, termasuk menghambat LDL-oksidasi (Assmann dan Nofer, 2003).



Gambar 1 Profil Indeks Atherogenik tikus pada hari ke-28 (warna biru) dan hari ke-56 (warna merah). Keterangan gambar: (K1) kelompok kontrol negatif, (K2) Kelompok hiperlipidemia, (K3) Kelompok hiperlipidemia + simvastatin dosis 0.9 mg/kg BB, (K4) Kelompok hiperlipidemia + ekstrak seledri dosis 125 mg/kg BB, (K5) Kelompok hiperlipidemia + ekstrak seledri dosis 250mg/kg BB.

## SIMPULAN

Ekstrak seledri (*Apium graveolens*) dapat menurunkan resiko aterosklerosis pada hewan uji dengan memperbaiki profil lipid darah dan menurunkan indeks atherogenik pada tikus (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi hiperlipidemia.

## DAFTAR PUSTAKA

- Adibhatla, R.M. and J.F. Hatcher. (2010). Lipid Oxidation and Peroxidation in CNS Health and Disease: From Molecular mechanisms to Therapeutic opportunities. *Antioxidant & Redox Signaling*. 12: 125-169.
- Ahima RS., Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. (2000). *Trends Endocrinol Metab* 2000;11:327-332.
- Al-Snafi, Ali . (2014). Esmail The Pharmacology of *Apium graveolens*. A Review. V-3, I-1.
- Ancoferiawan, Rendi., Aulanni'am, Wuragil, Dyah Kinasih. (2012). The Ethanol Extract Of Celery Root Effects On Malondialdehyde (Mda) Level And Ileum Histopathology Of Indometachine Induce Inflammatory Bowel Disease (Ibd) Rats (*Rattus Norvegicus*). [Http://Fkh.Ub.Ac.Id/Wp-Content/Uploads/2012/10/7.-Randi-Ancoferiawan.Pdf](http://Fkh.Ub.Ac.Id/Wp-Content/Uploads/2012/10/7.-Randi-Ancoferiawan.Pdf). Diakses Pada Tanggal 11 Juli 2016.
- Arifin, Helmi. (2013). Pengaruh Fraksi Air Herba Seledri (*Apium Graveolens* L.) Terhadap Kadar Kolesterol Total Mencit Putih Jantan Hiperkolesterol. ISSN: 2339-2592
- Badan Pom RI. Bab V Sediaan Antiinflamasi [online] [Http://Perpustakaan.Pom.Go.Id/Ebook/Acuan%20sediaan%20herbal/Bab%20v.Pdf](http://Perpustakaan.Pom.Go.Id/Ebook/Acuan%20sediaan%20herbal/Bab%20v.Pdf)
- Bahorun, T., Soobrattee, Ma., Luximon-Ramma, V. Dan Aruoma, Oi. 2006. Free Radicals And Antioxidants In Cardiovascular Health And Disease. *Internet Journal Of Medical Update* 2006 Jul-Dec;1(2):25-41.
- Chen TH, Liu JC, Chang JJ, Tsai MF, Hsieh MH, C.P. (2001). The in Vitro Inhibitory Effect of Flavonoid Astilbin on 3-Hydroxy-3- Methylglutaryl Coenzyme a Reductase on Vero Cells. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei)*, 64 (7)(July), pp.382–7.
- Chen, C. C., Liu, L. K., Hsu, J. D., Huang, H. P., Yang, M. Y., & Wang, C.J., (2005). Mulberry Extract Inhibits the Development of Atherosclerosis in Cholesterol- Fed Rabbits. *Food Chemistry*, 91(4), pp.601–607.
- Dalimarta S. (2010). *36 Resep Tumbuhan Obat Untuk Menurunkan Kolesterol*. Jakarta: Penebar Swadaya.
- Denisov, E.T. and I.B. Afanasev, (2005). Oxidation and Antioxidants in Organic Chemistry and Biology. *Taylor & Francis Group. New York. p. 312*.
- Diamon F. (2002) The endocrine function of adipose tissue. *Growth Gen Horm* 2002; 18: 17-22.
- Fazal, Syed Sufiyan. (2012). Review on the Pharmacognostical & Pharmacological Characterization of *Apium Graveolens* Linn. *Indo Global Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2012; 2(1): 36-42

- Febrina E, E. Halimah. (2009). *Aktivitas Antihiperlipidemia Ekstrak etanol Herba Seledri (Apium graveolens) Dari Daerah Bandung Barat* (Skripsi): Universitas Padjajaran.
- Fitria, Triola. (2016). Khasiat Daun Seledri ( *Apium graveolens* ) Terhadap Tekanan Darah Tinggi Pada Pasien Hiperkolestolemia. *Majority Volume 5* Nomor 2
- Gustone, F. D., (1996). Fatty Acid and Lipid Chemistry. *Blackie Academic & Professional, New York*. p. 81.
- Halliwell, B., J.M.C. Gutteridge. (1999). Free Radicals in Biology and Medicine 3<sup>rd</sup> ed., *Oxford University Press, New York*.
- Handoko, Teguh. (2013). The Ethanol Extract Of Celery Root (*Apium Groveolens*) Therapy On Protease Activity And Jejenum Histopathology Of Rat (*Rattus Norvegicus*) IBD (*Inflammatory Bowel Disease*) Induced By Indomethacine. Program Studi Kedokteran Hewan, Program Kedokteran Hewan, Universitas Brawijaya.
- Insull, William Jr., Md . (2009). The Pathology Of Atherosclerosis: Plaque Development And Plaque Responses To Medical Treatment Volume 122, Issue 1, Supplement, Pages S3–S14.
- Kardassis, D., Mosialou, I., Kanaki, M., Tiniakou, I. dan Thymiakou, E. (2014). Metabolism of HDL and its Regulation. 0929-8673/14 \$58.00+.00 © 2014 Bentham Science Publishers.
- Khomsan, A. (2010). *Pangan Dan Gizi Untuk Kesehatan*. Jakarta: PT. Raja Grafindo Persada.
- Leiva, E., Wehinger, S., Guzman, L., dan Orrego, R. (2015). Role of Oxidized LDL in Atherosclerosis. DOI: 10.5772/59375
- Libby, P (2002). Inflammation in atherosclerosis. *Pubmed Dec* 1926;420(6917):868-74.
- Libby, P., Ridker, PM., Maseri, A. (2002). Inflammation and atherosclerosis. *Pubmed Mar* 5;105(9):1135-43.
- Miner, JL. (2004). The adipocyte as an endocrine cell. *J. Anim. Sci.* 2004. 82:935-941
- Miyawaki, Joji. Perinatal and Postnatal Exposure to BPA Increases Adipose Tissue Mass and Serum Cholesterol in Mice. *Journal of Artherosclerosis and Trombosis*. Vol 14, No.5.
- Murwani, Sri., Ali, Mulyohadi., Muliarta, Ketut. (2006). Diet Aterogenik Pada Tikus Putih (*Rattus Norvegicus Strain Wistar*) Sebagai Model Hewan Aterosklerosis. *Jurnal Kedokteran Brawijaya*, Vol. Xxii, No. 1.
- Ngestiningsih, Dwi Dkk., (2012). Perbedaan Antara Pemberian Ekstrak Herbal (Daun Salam, Jintan Hitam Dan Daun Seledri) Dengan Allopurinol Terhadap Kadar Il-6 Dan Tnf- $\alpha$  Serum Penderita Hiperurisemia. Vol 1, No 1 (2012).
- Nordqvist, Joseph. (2016). Celery: Health Benefits, Facts, Research <http://www.medicalnewstoday.com/articles/270678>. diakses pada 10 Juni 2016
- Nurtamin, Toni. (2014). Potensi Curcumin Untuk Mencegah Aterosklerosis. *CDK-219/ Vol. 41* No. 8, Th. 2014.
- Osherovich, L. (2009). Cover Story - Cardiovascular disease, *SciBX* 2(4); doi:10.1038/scibx.2009.123.
- Otani, Hajime. (2011). Oxidative Stress As Pathogenesis Of Cardiovascular Risk Associated With Metabolic Syndrome. *Antioxidants & Redox Signaling* Volume 15, Number 7.

- Perumalraja Renugopal, Sharief S. Dawood. (2013). Antihyperlipidemic Activity of Ethanolic Extract of Celery Stem on Rats (*Rattus norvegicus*). *International Journal of Pharmaceutical & Biological Archives*, 2013; 4(4): 731 – 734.
- Rhomdoni, Muhammad F. (2014). Studi Farmakodinamik Ekstrak Etanol Akar Seledri (*Apium Graveolens*) Terhadap Profil Lipid Dan Apo-A1 Serum Tikus Putih Stain Wistar (*Rattus Novergicus* Strain Wistar) Dislipidemia. *Master Theses From Gdhub / 2014-12-29 10:22:33*
- Rodriguez-Lee, M., G. Goran and G. Camejo, (2007). Fatty Acid-induced Atherogenic Changes in Extracellular, *Curr Opin Lipidol*. 18: 546-553.
- Roseta, Monick. (2013). Therapeutic Effect Of Goat Milk Yogurt Casein To MDA (Malondialdehyde) Level And Histopathology In Abdominal Aortic Of Hypertension Rats (*Rattus norvegicus*) Modelinduced DOCA (Deoxycorticosterone Acetate)-Salt. *Program Studi Pendidikan Dokter Hewan, Program Kedokteran Hewan, Universitas Brawijaya*.
- Sahab, Alwi. (2013). Patofisiologi dan Penatalaksanaan Dislipidemia. [online] [http://www.dokter-alwi.com/dislipidemia\\_files/dislipidemia.html](http://www.dokter-alwi.com/dislipidemia_files/dislipidemia.html). Diakses pada 23 Agustus 2016.
- Santoso, S. (2012). *Analisis Statistik Non Parametrik dengan SPSS for windows*. Jakarta: PT. Elex Media Computindo.
- Soeharto, I., (2004). *Serangan Jantung dan Stroke: Hubungannya dengan Lemak dan Kolesterol*, Jakarta: Gramedia Pustaka Utama. pp. 124-132.
- Suckow, Mark A. (2001), *The Laboratoury Mouse*. Boca Raton London New York Washington, D.C.: CRC Press.
- Suyatna, (2011). *Hipolipidemik dalam Farmakologi dan Terapi*, Jakarta: Departemen Farmakologi Terapeutik Fakultas Kedokteran UI. pp. 373-385
- Setiawan S. (2010). Pengaruh air perasan herba seledri (*Apium graveolens* ) terhadap kadar kolesterol total darah tikus putih (*Rattus norvegicus* ). Surakarta: Universitas Sebelas Maret;.
- Tjay, T. H. & Rahardja, K. (2002). *Obat-Obat Penting: Khasiat, Penggunaan, dan Efek-Efek Sampingnya* Edisi 5., Jakarta: PT Elex Media Komputindo. pp. 537-547.
- Tim Satuan Tugas Sekolah Pascasarjana. (2016). Pedoman Penulisan Tesis Magister. <Http://Www.Sps.Itb.Ac.Id>[Online] Diakses Pada Juni 2016.
- Umarudin, Susanti R., Yuniastuti Ari. (2012). Efektivitas Ekstrak Tanin Seledri Terhadap Profil Lipid Tikus Putih Hiperkolesterolemi. Unnes J Life Science.[online]<http://www.whfoods.com/genpage.php?tname=foodspice&dbid=14>
- Zheng, Qiu-Sheng., Sun, Xi-Ling., Xu, Bo Gang Li, Dan Song, Meng. (2010). Mechanisms Of Apigenin-7-Glucoside As A Hepatoprotective Agent. *Biomedical And Environmental Sciences* **18**, 65-70 (2005)
- Zubrzycki, M., Liebold, A., Janecka, A., Zubrzycka, M. (2015). A New Face Of Endocannabinoids In Pharmacotherapy Part II. Role Of Endocannabinoids In Inflammation-Derived Cardiovascular Diseases.

[Http://jpp.krakow.pl/journal/archive/04\\_14/articles/03\\_article.html](http://jpp.krakow.pl/journal/archive/04_14/articles/03_article.html). [Online] Diakses Pada Tanggal 11 Juli 2016

- Lubis, N. L. (2009). *Depresi: Tinjauan Psikologis*. Jakarta: Prenada Media Grup
- Nekada, C et al. (2014). Pengaruh Gabungan Relaksasi Napas Dalam Dan Otot Progresif Terhadap Komplikasi Intradialisis Di Unit Hemodialisis Rsup Dr. Soeradji Tirtonegoro Klaten. [Serial Online] [Cited 2015 September 23].
- Septiwi, C. (2013) Pengaruh *Breathing Exercise* terhadap *level fatigue* pada pasien hemodialisa di RSPAD Gatot Subroto Jakarta. [serial Online] [Cited 12 Mei 2015].
- Sulistini, R. (2012). Faktor-faktor yang mempengaruhi fatigue pada pasien yang menjalani hemodialysis. *Jurnal Keperawatan Indonesia*. Volume 15. No. 2, Juli 2012, hal; 75-82.[serial Online] [Cited 12 Mei 2015]
- Su- Jeong Han & Hye- Won Kim (2015). Influencing Factors on Post-Dialysis Fatigue in Hemodialysis Patients. *International Journal of u- and e- Service, Science and Technology* Vol.8, No. 10 pp.151-158. Available at <http://dx.doi.org/10.14257/ijunesst.2015.8.10.15>