

EKSTRAK ETANOL SELEDRI (*Apium graveolens*) SEBAGAI ANTI-ATHEROGENIK PADA TIKUS (*Rattus norvegicus*) YANG DIINDUKSI HIPERLIPIDEMIA

Tjandra Anggraeni, Ahmad Ridwan, Liah Kodariah

Kelompok Keilmuan Fisiologi, Perkembangan Hewan dan Sains Biomedika
Sekolah Ilmu dan Teknologi Hayati
Institut Teknologi Bandung
Jl. Ganesha 10 Bandung 40132, Indonesia
e-mail: ridwan@sith.itb.ac.id

Abstrak

Prevalensi jumlah penderita jantung koroner yang dipicu oleh aterosklerosis semakin meningkat, salah satunya disebabkan oleh kondisi hiperlipidemia. 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. Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi pemberian sediaan ekstrak etanol seledri (*Apium graveolens*) terhadap tikus (*Rattus norvegicus*) galur wistar yang diinduksi hiperlipidemia. 25 ekor tikus jantan dikelompokkan menjadi 5 kelompok pelakuan, yaitu: K I sebagai kontrol negatif hanya diberi pakan pellet dan akuades secara *gavage*, K II sebagai kelompok hiperlipidemia diinduksi hiperlipidemia (pakan tinggi lemak + kristal kolesterol+ PTU), K III sebagai kelompok kontrol positif diinduksi dan diberi obat simvastatin dengan dosis 0.9 mg /kg BB. K IV dan V diinduksi hiperlipidemia dan diberikan ekstrak seledri dengan dosis masing-masing 125 mg/kg BB tikus dan 250 mg/kg BB tikus. Perlakuan secara *oral gavage* selama 4 minggu induksi hiperlipidemia dan 4 minggu pemberian simvastatin dan ekstrak seledri. Panel lipid darah diukur secara enzimatik, pengukuran indeks atherogenik (IA) dilakukan menggunakan persamaan: $IA = \frac{\text{Kolesterol Total} - \text{Kolesterol HDL}}{\text{Kolesterol HDL}}$ menurut Matsubara *et al.* (2002). Hasil analisis data menunjukkan 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 hiperlipidemia. Berdasarkan hasil yang diperoleh, disimpulkan bahwa pemberian ekstrak seledri dapat menurunkan resiko aterosklerosis pada tikus yang diinduksi hiperlipidemia dengan memperbaiki kadar kolesterol total, meningkatkan kadar HDL dan menurunkan indeks atherogenik.

Kata kunci: hiperlipidemia, indeks atherogenik, aterosklerosis, *Apium graveolens*

Pendahuluan

Hiperlipidemia merupakan suatu keadaan meningkatnya kadar lipid darah yang ditandai dengan peningkatan kadar kolesterol total, *Low Density Lipoprotein* (LDL), dan trigliserida dalam darah yang melebihi batas normal. Hiperlipidemia dapat menyebabkan terjadinya aterosklerosis, yaitu proses penebalan lapisan dinding pembuluh darah yang akibatnya akan menghambat aliran darah dan mengurangi

elastisitas pembuluh darah serta merangsang pembekuan darah. Aterosklerosis merupakan suatu penyakit yang menyerang pembuluh darah besar maupun kecil dan ditandai oleh kelainan fungsi endotelial, radang vaskuler dan pembentukan lipid, kolesterol, zat kapur, bekas luka vaskuler di dalam dinding pembuluh intima serta merupakan salah satu faktor penyebab terjadinya penyakit jantung koroner (PJK) (Adams, 2005).

Pembentukan plak arteri pada proses aterosklerosis sangat dipengaruhi oleh tingginya kadar lemak darah salah satunya *Low Density Lipoprotein* (LDL). 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). 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).

Salah satu bahan yang dapat mencegah terjadinya aterosklerosis dalam tubuh adalah antioksidan. Antioksidan alami adalah senyawa fenolik pada tanaman yang kemungkinan berada pada semua bagian tanaman (Gordon, 2003). Polifenol memainkan peranan penting dalam tanaman maupun dalam makanan (Murkovic, 2003). 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 50 mg/kg BB dapat menurunkan kadar kolesterol total, trigliserida, dan LDL-kolesterol plasma secara signifikan, dan meningkatkan kadar HDL-kolesterol plasma. *Apium graveolens* signifikan menurunkan total kolesterol, trigliserida, LDL, VLDL dan meningkatkan HDL. (*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).

Berdasarkan informasi tersebut, maka perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai efek pemberian ekstrak seledri dalam mekanismenya menurunkan LDL dan meningkatkan HDL, menurunkan jumlah pembentukan sel lemak pada jaringan pembuluh darah aorta serta melihat gambaran perubahan kadar malondialdehid berdasarkan aktivitasnya sebagai antioksidan. Pada penelitian kali ini, akan dilakukan pengujian efek ekstra seledri terhadap profil kolesterol total dan HDL darah serta mengukur indeks atherogenik (IA) tikus galur wistar yang diinduksi hyperlipidemia.

Metode

Tempat Penelitian

Penelitian dilakukan di Sekolah Ilmu dan Teknologi Hayati (SITH) ITB. Untuk pemeliharaan dan perawatan selama perlakuan tikus ditempatkan di kandang khusus. Pengujian dilakukan di beberapa laboratorium SITH, meliputi laboratorium Instrument, laboratorium Fisiologi dan Perilaku Hewan, serta laboratorium Perkembangan Hewan.

Alat dan Bahan Penelitian

Alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah mortar, lumping, gelas ukur, gelas piala, spatula, syring 18 g, needle 3ml dan 5 ml, tabung effendorf, mikrohematokrit, sentrifuge, tabung falcon, spektrofotometer uv-vis, maserator, soklet, oven 100°C, vortex, mikrotom, object glass, cover glass, hitter, kondensor, miropipet 10 µL, 100 µL dan 1000 µL, kuvet, timbangan, micro-well plate, labu destilasi. Sedangkan bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah Kristal kolesterol, minyak curah, PTU, simvastatin 10 mg, seledri, alcohol 70%, 80%, 90%, 95%, 96% dan 100 %, xylol, petroleum benzene, NaCl, HCl, Asam Asetat, Na₂HPO₄H₂O, KCl, Gliserin, Aquadest, Hematoxilin, eosin, entelan, CMC, TBA, Na-Thio, TCA, reagen kolesterol, reagen trigliserida, reagen presipitasi HDL, kertas saring, KH₂PO₄, nitrogen cair, aluminium foil, asam pikrat, formalin, albumin, tawas, paraffin.

Metode Kerja

Pemeliharaan Tikus Jantan (*Rattus norvegicus*) galur Wistar

Hewan uji yang digunakan pada penelitian ini yaitu tikus jantan *Rattus norvegicus* galur wistar berumur 8 minggu dengan bobot badan berkisar ± 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 regulisme 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 ± 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 25 mg/200 g BB tikus dan 50 mg/200 g BB tikus.

Ekstraksi Tanaman Seledri

Ekstraksi tanaman seledri dilakukan dengan menggunakan metode maserasi atau perendaman. Proses ekstraksi menggunakan pelarut etanol 95%. Pasta di keringkan dengan *freeze dry* dan dilakukan analisis GCMS untuk mengetahui komponen senyawa aktif. 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, dilakukan evaporasi untuk menghilangkan etanol hasil maserasi maka diperoleh hasil ekstraksi kasar dan selanjutnya simpan 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 kolesterol 1 gr, kuning telur 5 gr, lemak hewan 10 gr, minyak kelapa 1 gr, dan diberi kristal kolesterol yang dilarutkan dalam minyak curah serta Propiltiourasil (PTU) 0,02% sebanyak 10 ml/ kg BB 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 *gauge*.

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 $10 \times 0.018 = 0.18 \text{ mg}/200 \text{ grBB} = 0,9 \text{ mg/ kg BB}$.

Uji Kolesterol dan HDL

Kadar kolesterol darah ditetapkan dengan metode pengukuran *Enzymatic Endpoint Method* dengan spektrofotometri (Kayamori *et al.* 1999). Darah diambil dari sinus orbitalis dengan menggunakan mikrohematokrit, ditampung dalam vakutanin dan selanjutnya disentrifugasi bertujuan untuk memisahkan komponen darah dan plasmanya. Kadar kolesterol darah yang diukur adalah kolesterol total dan HDL. Pengukuran kadar HDL dengan metode presipitasi dan *enzymatic*.

Pengukuran Indeks Atherogenik

Pengukuran indek 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 pengolah dan penyaji data Statistical Product and Service Solution (SPSS) 20 for Windows (Santoso, 2012).

Hasil dan Pembahasan

Penelitian ini dibagi melalui beberapa tahapan yaitu pembuatan ekstrak etanol seledri (*Apium graveolens*), aklimatisasi hewan untuk menyesuaikan dengan kondisi lingkungan sekitar, pemberian diet atherogenik dan perlakuan dengan ekstrak seledri. Selama aklimatisasi semua tikus diberi pakan pellet dan air minum secara *ad-libitum* selama 7 hari. Pemberian diet atherogenik dengan pakan tinggi kolesterol dan kristal kolesterol selama 4 minggu, merunut pada penelitian Ryu MH. *et.al.* menunjukkan peningkatan profil lemak yang signifikan setelah 4 minggu diet tinggi lemak. Pada perlakuan terapi ekstrak seledri selama 4 minggu tikus diberi ekstrak seledri dan sebagai kontrol positifnya digunakan obat paten simvastatin. Parameter yang diamati pada penelitian ini adalah (1) konsentrasi kolesterol total darah, (2) konsentrasi HDL dan (3) indeks atherogenik (IA). Hewan-hewan yang sudah digunakan dalam penelitian hiperlipidemia bervariasi dari hewan *transgenic* maupun *wild type* (Wang, *et al.*, 2011; Arnaud, 2005; Zadelaar, 2007). Tikus putih galur wistar yang digunakan dalam penelitian ini seringkali digunakan sebagai hewan coba pada berbagai penelitian khususnya terkait penyakit kardiovaskuler seperti atherosclerosis karena karakteristik tikus yang mudah dipelihara serta relatif cukup besar untuk diobservasi dibandingkan mencit, selain itu dibutuhkan darah yang cukup banyak untuk melengkapi pemeriksaan profil lipid darah (Mahadev, 2008).

Hasil Analisis GCMS

Analisis GCMS dilakukan di Akademi Kimia Analis (AKA) Bogor. Berdasarkan hasil analisis yang telah dilakukan, dapat diketahui bahwa seledri yang telah diekstraksi memiliki 30 jenis bioaktif, dengan komponen utama adalah senyawa eicosane dan hentriacontane. Senyawa eicosane diketahui memiliki efek *Antifungal*, *antibacterial*, *antitumor* dan *cytotoxic effects* (Akpuaka, 2013), sedangkan senyawa hentriacontane memiliki efek sebagai *Antifungal*, *Antioxidant*, *hypocholesterolemic nematicide*, *pesticide*, *anti-androgenic flavour*, *haemolytic*, *5-Alpha reductase inhibitor*, *potent antimicrobial activity* (Akpuaka, 2013).

Disamping senyawa tersebut, terdapat juga beberapa senyawa flavonoid yang berkhasiat sebagai antioksidan. Seledri terlebih dahulu diketahui memiliki senyawa *apiin* dan *apigenin* yang berperan sebagai antitumor, antiinflamasi dan antioksidan. Berdasarkan hasil analisis tersebut, dapat disimpulkan bahwa ekstrak seledri sangat sesuai dijadikan sebagai terapi pada hiperlipidemia ataupun *treatment* untuk mencegah penyakit jantung koroner melalui mekanisme anti atherogenik yang dimiliki oleh ekstrak etanol seledri. Namun lebih jauh lagi, perlu diuji untuk mengetahui hasil yang lebih akurat.

Pengaruh Pemberian Ekstrak Etanol Seledri Terhadap Kadar Kolesterol dan Kadar HDL Pada Hewan Uji Induksi Hiperlipidemia Terkait Kondisi Atherosklerosis

Tikus hiperlipidemia mewakili hewan model untuk penyakit kardiovaskuler dan serebrovaskuler, yang dapat dibentuk dengan diet 0,5%-1% konsumsi suplemen diet kolesterol selama beberapa minggu, dengan perlakuan diet atherogenik dapat mengganggu metabolisme trigliserida hingga trigliserida pada hati meningkat sampai dapat membentuk steatosis hati (di-review oleh Wang et al., 2010).

Kondisi hiperlipidemia yang berlangsung akibat diet atherogenik diduga turut memicu peningkatan stress oksidatif pada hewan uji. Jika kondisi ini berlangsung terus menerus diduga dapat mengancam kondisi endotel dengan terbentuknya plak atau atheroma atau lebih dikenal dengan aterosklerosis.

Pada hari ke-0 dilakukan pengambilan data untuk mengamati konsentrasi kolesterol total dari tiap individu tikus. Data menunjukkan kolesterol total yang diukur dihari ke-0 perlakuan adalah rata-rata sebesar 92 mg/dl, yang berarti bahwa konsentrasi kolesterol total plasma tikus dihari ke-0 berada dalam kondisi normal. Setelah analisis

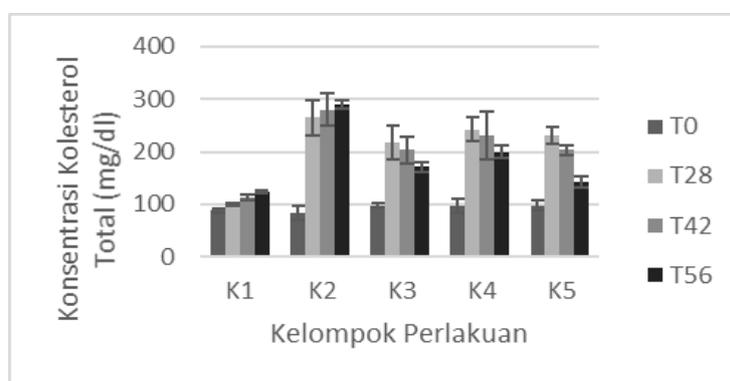
statistik, data menunjukkan tidak terdapat perbedaan yang nyata diantara kelompok perlakuan, hal ini menandakan adanya keseragaman diantara individu hewan uji.

Selama 4 minggu dilakukan induksi hiperlipidemia berupa diet atherogenik dengan memberi pakan tinggi kolesterol dan larutan Kristal kolesterol yang diberikan secara *gavage* pada K2, K3, K4 dan K5 sedangkan K1 hanya diinduksi aquades. Hasil pengukuran plasma kolesterol pada hari ke-28 menunjukkan adanya peningkatan kolesterol total pada kelompok yang diinduksi hiperlipidemia. Hasil uji menunjukkan variansi data normal dan homogen, selanjutnya dilakukan uji Anova untuk melihat perbedaan diantara tiap kelompok perlakuan. Data menunjukkan bahwa terdapat perbedaan yang nyata ($p < 0.05$) diantara kelompok hiperlipidemia (K2, K3, K4, K5) dan kelompok non hiperlipidemia (K1), tetapi tidak ada perbedaan nyata diantara masing-masing kelompok hiperlipidemia. Kenaikan kolesterol total kelompok non hiperlipidemia (K1) adalah sebesar 14 mg/dl, sedangkan kenaikan kolesterol total pada kelompok hiperlipidemia rata-rata sebesar 138 mg/dl, dengan demikian pemberian pakan tinggi kolesterol dan induksi kristal kolesterol secara *gavage* telah terbukti mampu meningkatkan konsentrasi kolesterol total.

Pada hari ke-42, 2 minggu setelah perlakuan ekstrak seledri dan simvastatin dilakukan pengambilan data untuk konsentrasi kolesterol total dan HDL pada plasma darah hewan uji. Setelah dilakukan analisis, data menunjukkan variansi normal namun tidak homogen, sehingga dilakukan uji Games-Howell untuk melihat perbedaan diantara tiap kelompok. Data menunjukkan bahwa terdapat perbedaan yang nyata ($p < 0.05$) diantara K1 dengan K2, K3, K4 dan kelompok 5, K2 berbeda nyata dengan K1, K3 berbeda nyata dengan K1, K4 berbeda nyata dengan K1 dan K5 berbeda nyata dengan K1, sehingga dapat disimpulkan bahwa konsentrasi kolesterol total pada hari ke-42 tidak memiliki perbedaan nyata diantara kelompok hiperlipidemia.

Pada hari ke-56 dilakukan pengambilan data akhir. Hasil uji menunjukkan variansi data normal namun tidak homogen sehingga dilanjutkan dengan uji Games-Howell. Grafik 1 memperlihatkan hasil uji lanjut ANOVA untuk konsentrasi kolesterol total, hasil analisis menunjukkan bahwa terdapat perbedaan nyata ($p < 0,05$) antara K1 dengan K2, K3, K4 dan K5, K2 berbeda nyata ($p < 0.05$) dengan K1, K3, K4 dan K5, K3 berbeda nyata dengan K1, K2, K5 namun tidak ada perbedaan secara nyata antara K3 dan K4, K4 berbeda nyata dengan K1, K2 dan K5, selanjutnya K5 berbeda nyata

dengan semua kelompok perlakuan. Dengan begitu pemberian simvastatin dan pemberian ekstrak seledri pada dosis 125 mg/ kg BB tidak memiliki perbedaan yang nyata dalam menurunkan konsentrasi kolesterol total pada hewan uji, berbeda dengan dosis ekstrak seledri 250 mg/ kg BB menyajikan data yang berbeda nyata dengan kelompok perlakuan yang lainnya. Ekstrak etanol seledri dosis 250 mg/kg BB mengandung flavonoid lebih tinggi yang menunjukkan efek penghambatan yang kuat pada oksidasi LDL (Naderi *et al.*, 2003). Flavonoid merupakan antioksidan yang dapat menurunkan kolesterol dalam darah dan mampu menghambat sintesis kolesterol melalui inhibitor HMG KoA reduktase (Chen *et al.*, 2001).



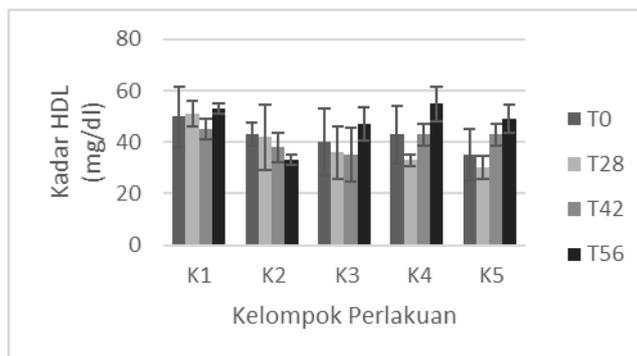
Gambar 1. Profil Konsentrasi kolesterol total yang diambil pada hari ke-0, 28, 42, 56. Keterangan gambar: (K1) kelompok kontrol negative, (K2) Kelompok hyperlipidemia, (K3) Kelompok hyperlipidemia + simvastatin dosis 0.9 mg/hari/kg BB, (K4) Kelompok hyperlipidemia + ekstrak seledri dosis 125mg/ kg BB, (K5) Kelompok hyperlipidemia + ekstrak seledri dosis 250mg/ kg BB.

Dilakukan pengambilan data pada hari ke-0 untuk mengetahui konsentrasi HDL tiap individu hewan uji. Hasil uji lanjut ANOVA menunjukkan bahwa tidak terdapat perbedaan nyata diantara tiap kelompok, artinya di awal penelitian HDL berkisar pada konsentrasi yang sama.

Pada hari ke-28 hasil uji statistik menunjukkan adanya perbedaan nyata antara kelompok 1 dengan kelompok 4 dan 5, sementara itu kelompok 2 dan 3 tidak berbeda nyata dengan kelompok 1. Setelah pemberian ekstrak seledri dan simvastatin pada hari ke-42, hasil uji lanjut ANOVA untuk konsentrasi HDL menunjukkan adanya perbedaan nyata antara kelompok perlakuan ekstrak seledri dan simvastatin (K3, K4, K5) dengan kelompok kontrol negatif (K2).

Konsentrasi HDL yang diukur pada hari ke-56 mengalami penurunan untuk kelompok perlakuan simvastatin dan ekstrak seledri. Hasil uji lanjut Tukey menunjukkan adanya perbedaan nyata antara kelompok perlakuan simvastatin (K3) dengan kelompok perlakuan ekstrak seledri (K4 dan K5). Sementara itu, tidak ditemukan perbedaan nyata antara kelompok ekstrak seledri dosis 125 mg/kgBB (K4) dengan kelompok ekstrak seledri dosis 250 mg/kg BB (K5). Penurunan konsentrasi HDL disebabkan oleh menurunnya sintesis asam lemak di hati, namun tidak berakibat pada metabolisme kolesterol dan lipid pada tikus hiperlipidemia (Tavantzis *et al.* 1983).

Analisis komparasi dan uji efek perlakuan terhadap konsentrasi HDL tikus jantan hiperlipidemia yang diukur sebelum dan sesudah pemberian ekstrak seledri dengan dua variasi dosis dan kelompok yang diberi obat simvastatin dapat dilihat pada gambar 2.



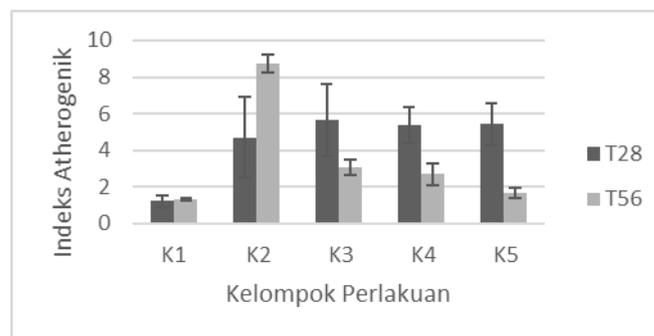
Gambar 2. Profil Konsentrasi HDL yang diambil pada hari ke-0, 28, 42, 56. Keterangan gambar: (K1) kelompok kontrol negative, (K2) Kelompok hiperlipidemia, (K3) Kelompok hiperlipidemia + simvastatin dosis 0.9 mg/kg BB, (K4) Kelompok hiperlipidemia + ekstrak seledri dosis 125 mg/kg BB, (K5) Kelompok hiperlipidemia + ekstrak seledri dosis 250 mg/kgBB.

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 atherosclerosis yang merupakan factor utama penyebab penyakit jantung coroner. Nilai Indeks atherogenik pada hari ke-28 dapat dilihat pada 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). (Tabel 1)

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

Hasil yang diperoleh dalam penelitian ini adalah menurunnya IA oleh ekstrak etanol seledri, yang mungkin berkaitan dengan efek antioksidan vitamin C memperbaiki fungsi endothelial pembuluh darah koroner dan perifer. Menurunnya IA 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). Ekstrak seledri diduga mampu menurunkan IA pada hewan uji.



Gambar 3. Profil Indeks Atherogenik tikus pada hari ke-28 (warna biru) dan hari ke-56 (warna merah). Keterangan gambar: (K1) kelompok kontrol negative, (K2) Kelompok hiperlipidemia, (K3) Kelompok hiperlipidemia + simvastatin dosis 0.9 mg/kg BB, (K4) Kelompok hiperlipidemia + ekstrak seledri dosis 125mg/ 200gr BB, (K5) Kelompok hiperlipidemia + ekstrak seledri dosis 250mg/ kg BB.

Tabel 1. Nilai Indeks Atherogenik pada hari ke-28 dan hari ke-56

| Kelompok Perlakuan | Indeks Atherogenik | |
|--------------------|--------------------|-----|
| | T28 | T56 |
| K1 | 1 | 1 |
| K2 | 5 | 9 |

| | | |
|----|------|------|
| K3 | 5,65 | 3,07 |
| K4 | 5,38 | 2,70 |
| K5 | 5,42 | 1,69 |

Peningkatan signifikan kadar kolesterol total setelah diet atherogenik selama 4 minggu sesuai dengan penelitian Ryu MH. *Et al.*, diduga karena larutan kristal kolesterol yang diberikan pada tikus dapat diserap oleh duodenum dengan mekanisme yang sama dengan lipid lain yang masuk ke dalam tubuh, dan menaikkan jumlah kolesterol di dalam tubuh tikus. Jumlah kolesterol berlebih di dalam tubuh dapat menyebabkan produksi reseptor LDL yang berada di dalam organ target, yaitu hati, otot dan jaringan adiposa menjadi berkurang, sehingga kolesterol yang diangkut oleh LDL di dalam darah menuju organ target tempat penyimpanan kolesterol menjadi bertumpuk di dalam darah, hal inilah yang diduga menyebabkan kadar kolesterol total, trigliserida dan LDL plasma darah tikus menjadi meningkat (Styrer, 1996). Selain itu, kandungan kristal kolesterol yang mengandung asam lemak jenuh yang tinggi mengakibatkan konsentrasi trigliserida dalam darah meningkat dan merupakan prekursor kolesterol. Konsumsi lemak jenuh yang berlebihan menyebabkan peningkatan konsentrasi kolesterol total dan penurunan HDL yang dapat meningkatkan perbandingan kolesterol total dan HDL, sehingga resiko terjadinya atherosclerosis semakin besar (*di-review* oleh Assmann, 2004).

LDL merupakan lipoprotein yang mengangkut lipid dari hepar menuju ke perifer. LDL mengandung setengah hingga dua pertiga kolesterol (Assman, 2004). Konsentrasi LDL yang tinggi pada darah beresiko terjadinya aterosklerosis. Pada penelitian ini diduga, asupan tinggi kolesterol berakibat pada peningkatan LDL yang tinggi pada plasma darah, sehingga menyebabkan reseptor LDL pada hepatosit dan membran sel jaringan lainnya tidak cukup untuk berikatan dengan jumlah LDL yang ada. Akibatnya, LDL tetap beredar bebas dalam plasma dan pembuluh darah. Tingginya konsentrasi LDL pada aliran darah menyebabkan peningkatan status infiltrasi lipid dan protein plasma darah di sepanjang endotel pembuluh darah (Pusparini, 2006). LDL yang masuk ke pembuluh darah dapat mengalami proses oksidasi menjadi LDL_{ox}. LDL_{ox} inilah yang kemudian berkontribusi terhadap patofisiologi atherosclerosis karena karakteristik LDL_{ox} yang bersifat atherogenik. LDL teroksidasi juga merupakan kemotatik bagi monosit dan dapat memacu ekspresi gen untuk MCSF (*Macrophag Cell*

Stimulating Factor) dan MCP (*Monocyt Chemoattractant Protein*), juga VCAM-1 yang berasal dari sel endotel, sehingga LDLox membantu memperluas respon inflamasi dengan menstimulasi monosit ke dalam lesi (Ryu, 2000).

Ekstrak etanol seledri pada penelitian ini dapat menurunkan konsentrasi kolesterol total dan meningkatkan HDL dalam darah. Hasil ini sejalan dengan penelitian Rhomdoni (2014), Febrina (2009) dan Susanti, R (2011). Seledri mengandung Vitamin B9 atau folat, yang dapat mengubah asam amino menjadi molekul sederhana sehingga melindungi dari serangan jantung, stroke, dan penyakit kardiovaskular lainnya. (Harjana, 2016). Magnesium dan zat besi yang terkandung dalam seledri bermanfaat memberi gizi pada sel darah, membersihkan dan membuang simpanan lemak yang berlebih, dan membuang sisa metabolisme yang menumpuk, sehingga mencegah terjadinya aterosklerosis yang dapat menyebabkan kekakuan pada pembuluh darah yang akan mempengaruhi resistensi vaskuler. (Fitria, 2016). Seledri juga memiliki kandungan vitamin C. Vitamin C memegang peranan penting dalam mencegah terjadinya aterosklerosis yaitu mempunyai hubungan dengan metabolisme kolesterol. Kekurangan vitamin C menyebabkan peningkatan sintesis kolesterol. Vitamin C meningkatkan laju kolesterol dibuang dalam bentuk asam empedu dan meningkatkan kadar HDL, tingginya kadar HDL akan menurunkan resiko menderita penyakit aterosklerosis.

Penelitian klinis menunjukkan bahwa vitamin C menurunkan kolesterol dan trigliserida pada orang-orang yang mempunyai kadar kolesterol yang tinggi, tetapi tidak pada orang-orang yang mempunyai kadar kolesterol yang normal (Khomsan, 2010). Selain itu, vitamin C juga dapat berperan sebagai antioksidan primer, yaitu antioksidan yang mampu menghilangkan proses inisiasi oksigen radikal maupun nitrogen atau bereaksi dengan komponen atau enzim yang menginisiasi reaksi radikal antara lain dengan menghambat enzim pengoksidasi serta menginisiasi enzim pereduksi atau mereduksi oksigen tanpa membentuk spesies radikal yang reaktif.

Daun Seledri juga memiliki kandungan alami berupa fitosterol. Fitosterol merupakan komponen fitokimia yang mempunyai fungsi berlawanan dengan kolesterol bila dikonsumsi oleh manusia. Fitosterol diketahui mempunyai fungsi menurunkan kadar kolesterol di dalam darah dan mencegah penyakit jantung sehingga sangat bermanfaat bagi kesehatan manusia. Pada tanaman terdapat lebih dari 40 senyawa sterol yang didominasi oleh tiga bentuk utama dari fitosterol, yaitu betasitosterol.

HDL seringkali disebut sebagai kolesterol baik, karena merupakan lipoprotein dalam plasma darah yang memperbaiki kerusakan dan mengurangi kolesterol dari tubuh. HDL mengangkut kolesterol dari jaringan tubuh ke hati untuk dibuang (dalam empedu). Oleh karena itu, HDL dianggap kolesterol baik. Semakin tinggi kadar kolesterol HDL, semakin rendah risiko penyakit arteri koroner. HDL merupakan hasil produksi dari hepar dan usus yang membentuk HDL dalam limfe dan plasma. Katabolisme kilomikron dan VLDL juga menghasilkan HDL, karena HDL memberikan Apo C dan Apo E untuk kilomikron dan VLDL yang membentuk HDL nascent. HDL berperan dalam proses Reverse Cholesterol Transport (RCT) sehingga HDL dapat meningkatkan pengangkutan kolesterol dari jaringan untuk dikembalikan ke hepar dan diekskresikan lewat empedu. HDL dibentuk di hepar dengan pembentukan Apo A-1 yang kemudian berinteraksi dengan hepatic ATP-Binding Cassette Transporter A1 (ABCA 1) hepar lalu tersekresi dalam plasma dengan bentuk Lipid poor Apo A1 yang berinteraksi dengan ABCA 1 yang mengambil kolesterol berlebih dari sel dan membentuk pre- β -HDL (*nascent*).

Ekstrak etanol seledri dalam penelitian ini mampu meningkatkan produksi HDL dalam plasma darah, keadaan tersebut terjadi karena ekstrak etanol seledri mengandung d-limonene. D-limonene dapat menurunkan LDL, TG dan meningkatkan HDL, Apo A1 melalui mekanisme aktivasi sinyal peroxisome proliferasi-activated receptor (PPAR)-A dan menghambat sinyal liverX receptor (LXR)-B (Rhomdoni, 2014).

Kesimpulan

Terapi ekstrak etanol seledri dosis 125 mg/ kg BB dan dosis 250 mg/ kg BB efektif menurunkan kadar kolesterol total dan efektif meningkatkan kadar HDL dalam darah serta mampu menurunkan IA sehingga mengurangi resiko aterosklerosis pada tikus yang diinduksi hiperlipidemia.

Daftar Pustaka

- Adams, L. 2005. Hyperlipidemia. *Guidelines for Adolescent Nutrition Services*. Tersedia [online] http://www.epi.umn.edu/let/pubs/adol_book.shtm
- 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. 2000. *Adipose Tissue As An Endocrine Organ*. 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
- Assman, Gerd., Antonio, Gotto. 2004. *HDL Cholesterol And Protective Factors In Atherosclerosis*. American Heart Association. 109: 8-14
- 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 Antioxidents In Cardiovascular Health And Disease*. Internet Journal Of Medical Update 2006 Jul-Dec;1(2):25-41.
- Barter, Philip. 2005. *The Role of HDL-Cholesterol In Preventing Atherosclerosis Disease*. European Heart Journal. F4-F8.
- Bonetti, PO., Lerman, LO., C, Napoli., A, Lerman. 2003. *Statin Effects Beyond Lipid Lowering-Are They Clinically Relevant?.* European Heart Journal. 24: 225-248.
- Brown, Michael S., Goldstein, Joseph L. 1985. *A Receptor-Mediated Pathway For Cholesterol Homeostatis*. Department Of Molecular Genetics, University Of Texas Health Science Center. Texas. U.S.A.
- 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.
- Chen, SJ., Chi-Hua, Yen., Yi-Chia, Huang., Bor-Jen, Lee., Simon, Hsia., Ping-Ting, Lin. 2012. *Relationship Between Inflammation, Adiponectin, And Oxidative Stress In Metabolic Syndrome*. Journal Of Inflammation And Metabolic Syndrome. 1-5.
- 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.
- 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; 18: 17-22.
- Dunér, P. 2009. Immune Responses Against Aldehyde Modified Extracellular Matrix in Atherosclerosis Department of Clinical Sciences, Lund University.
- 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 Graviolens) Dari Daerah Bandung Barat (Skripsi)*: Universitas Padjajaran.
- Fitria, Triola. 2016. *Khasiat Daun Seledri (Apium Graveolens) Terhadap Tekanan Darah Tinggi Pada Pasien Hiperkolestrolemia*. 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* 3rd Ed., Oxford University Press, Newyork.
- 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.
- Libby, Peter., Marcelo, DC., Ralph, Weissleder. 2010. *The Vascular Biology Of Atherosclerosis And Imaging Targer*. The jornal Of Nuclear Medicine. 51:33-37.
- Mahadev, Kalyankar., Xiandong, Wu., Sylvia, Donelly., Raogo, Quedraogo., Andrea, D Eckhart., Barry, J Goldstein., 2008. *Adiponectin Inhibits Vascular Endotehelial*

Growth Factor-Induced Migration Of Human Coronary Artery Endothelial Cells. European Society Of Cardiology. 376-384.

- Matsubara, M., H, Chiba., S, Marouka., S, Katayose. 2002. *Elevated Serum Leptin Concentrations In Women With Hyperuricemia.* J. Atherosclerosis Thrombosis. 9:28-34.
- Miner JL. 2004. *The Adipocyte As An Endocrine Cell.* J. Anim. Sci. 2004. 82:935-941
- Mulyani, Guntari., Wuryastuti, Hastari. 2004. *The Effect Of High Cholesterol Diet On The Ratio Between Oxidant And Antioxidant Of Sprague Dawley Rats.* Jurnal Sains Veteriner. 2: 49-52.
- Ngestingisih, Dwi Dkk., 2012. *Perbedaan Antara Pemberian Ekstrak Herbal (Daun Salam, Jintan Hitam Dan Daun Seledri) Dengan Allopurinol Terhadap Kadar Il-6 Dan Tnf-A Serum Penderita Hiperurisemia.* Vol 1, No 1 (2012).
- Nordqvist, Joseph. 2016. *Celery: Health Benefits, Facts, Research* [Http://Www.Medicalnewstoday.Com/Articles/270678](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.
- Riu-Li, Y., Yong, HS., Gang, H., Wu, L., Guo, WL. 2008. *Increasing Oxidative Stress With Progressive Hyperlipidemia Human: Reaction Between Malondialdehyde And Atherogenic Index.* H. Clin. Biochem. Nutrition. 154-158.
- Ryu, Beung Ho. 2000. *Low Density Lipoprotein (LDL), Atherosclerosis And Antioxidants.* BIOPROCESS ENG. 5: 313-319.
- 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.

- Rio, D., Stewart, AJ. And Pellegrini, N. 2005. A review of recent studies on malondialdehyde as toxic molecule and biological marker of oxidative stress. 15(4):316-28
- 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 Laboratory 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.
- Umarudin, Susanti R., Yuniastuti Ari. 2012. *Efektivitas Ekstrak Tanin Seledri Terhadap Profil Lipid Tikus Putih Hiperkolesterolemi*. Unnes J Life Sci (1) (2012).[Http://www.whfoods.com/genpage.php?tname=foodspice&dbid=14](http://www.whfoods.com/genpage.php?tname=foodspice&dbid=14)
- Wadhwa, N., Mathew, BB., Jatawa, SK., And Archana. 2012. Lipid Peroxidation: Mechanism, Models And Significance, *International Journal Of Current Science*. 3: 11-17.
- Wang, Wq., Zhang, HF., Gao, GX., Bai, QX., Li, R., Wang, XM. 2011. *Adiponectin Inhibits Hyperlipidemia-Induced Platelet Aggregation Via Attenuating Oxidative/ Nitrative Stress*. *Physiological Research*. 347-354.